

[Aus dem pathologischen Institut zu Leipzig.]  
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Marchand.)

## Ueber Infection mit „Leishman'schen Körperchen“ (Kala-Azar?) und ihr Verhältniss zur Trypanosomen- Krankheit.

Von

Prof. F. Marchand

und

Dr. J. C. G. Ledingham  
(Aberdeen, Schottland).

(Hierzu Taf. I u. II.)

Eine kurze Beschreibung dieses eigenthümlichen Falles ist schon früher von dem Einen von uns mitgetheilt worden.<sup>1</sup> Das besondere Interesse des Falles, der damals noch nicht hinreichend aufgeklärt war, erforderte eine eingehendere Untersuchung, über deren Ergebniss wir hier berichten.<sup>2</sup>

Aus der Krankengeschichte führen wir mit freundlicher Erlaubniss der HHrn. Prof. Barth und Geh.-Rath Curschmann Folgendes an:

Der 23 jährige P. Flaemig hatte den Chinafeldzug beim 2. Ostasiat. Infanterie-Regiment mitgemacht. Nach seiner Angabe ist er sowohl damals, als nach seiner Rückkehr nach Deutschland völlig gesund gewesen.<sup>3</sup> Nach

<sup>1</sup> F. Marchand, Zur Kenntniss der sogen. Banti'schen Krankheit und der Anaemia splenica. *Münchener med. Wochenschrift*. 1903. Nr. 11. (Nach einem Vortrag in der Medicin. Gesellschaft zu Leipzig am 3. Februar 1903.) — Ferner: Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft zu Cassel, Sitzung am 25. September 1903, in Bd. VI der Verhandlungen. *Centralblatt für Bakteriologie*. Originale. 1904. Bd. XXXV. Nr. 5. — *The Lancet*, Jan. 16. 1904.

<sup>2</sup> Die histologische Untersuchung ist in der Hauptsache von Dr. Ledingham ausgeführt, später aber noch vervollständigt worden.

<sup>3</sup> Diese Angabe hat sich nachträglich als nicht ganz richtig erwiesen; s. unten.

kurzem Aufenthalt in dem Barackenlager und bei seinen Angehörigen wurde Fl. als Nachtwächter in einer Kammgarnspinnerei bei Leipzig angestellt. Er soll etwa  $\frac{1}{4}$  Jahr lang in der letzten Stelle geblieben sein. Ende Januar 1902 trat Appetitlosigkeit und Schwäche ein. Vom 23. II. bis zum 8. III. bekam Pat. regelmässig Morgens und Nachmittags von 4 bis 10 Uhr Kopfschmerzen, dann Schweiss, worauf die Kopfschmerzen verschwanden. Röthung und Schwellung im Gesicht sollen nie aufgetreten sein. Danach arbeitete Fl. wieder, fühlte sich aber nicht wohl, sah schlecht aus, so dass sein Aussehen seinen Bekannten auffiel. Der Appetit war schlecht, der Stuhlgang immer gut. Nach Mitternacht soll aber regelmässig Fieber und starker Schweiss aufgetreten sein. Ende April wurde Fl. heiser und hustete, ohne Auswurf. Da die Heiserkeit nicht nachliess, liess sich Pat. in die Klinik für Halskrankheiten im St. Jacob-Spital aufnehmen. (8. V. 1902.)

Hier klagte er, dass er seit einigen Tagen durch die rechte Nasenseite keine Luft bekomme, dass er aus dem rechten Nasenloch blute und heiser geworden sei, ausserdem Klagen über Abgeschlagensein.

Im Kehlkopf war leichte diffuse Röthung nachweisbar, im rechten Nasengang dicke Blutkrusten; die granulirende Schleimhaut blutet ausserordentlich leicht. Es besteht Fieber, welches (23. V.) „deutlichen Tertiantypus“ hat und von Frieren begleitet ist. Die Nase ist unverändert; Milzdämpfung etwa 11 cm hoch. Chinin.

2. VI. Fieber unregelmässig. Pat. ist deutlich anämischer geworden, klagt nicht. Die Milz etwa 2 Finger breit unterhalb des Rippenrandes zu fühlen, stumpfrandig.

7. VI. Seit 3 Tagen Durchfall; Verlegung nach der medic. Klinik wegen Verdachtes auf Malaria. (Vom 28. V. bis zum 6. VI. war täglich Chinin, Anfangs 1 grm, später 2 grm gegeben worden, jedoch ohne merklichen Einfluss auf den Fieberverlauf.)

In der medic. Klinik wurde folgender Status bei der Aufnahme festgestellt (Dr. Rolly).

Sehr kräftig gebauter, grosser, musculöser Mann von bleichem Aussehen; an der Haut und den Schleimhäuten nichts Abnormes; die Sprache ist belegt, nasal.

Der Thorax mittelgut gebaut, Athmung gleichmässig; überall Vesiculärathmen, in den Spitzen verlängertes Expirium, ohne Rasseln. Der erste Herzton unrein, Abdomen links etwas auf Druck empfindlich; die Leber nicht vergrössert; die Milz nur undeutlich fühlbar, der untere Rand etwa eine Hand breit unter dem Rippenbogen. Die Milzdämpfung ist hier deutlich abgegrenzt; ihre Länge ist 23.5 cm, die Breite nicht bestimmbar. Im Harn viel harnsaure Salze. Kein Albumen, etwas Indican. Stuhlgang sehr dünn, ohne charakteristische Beschaffenheit.

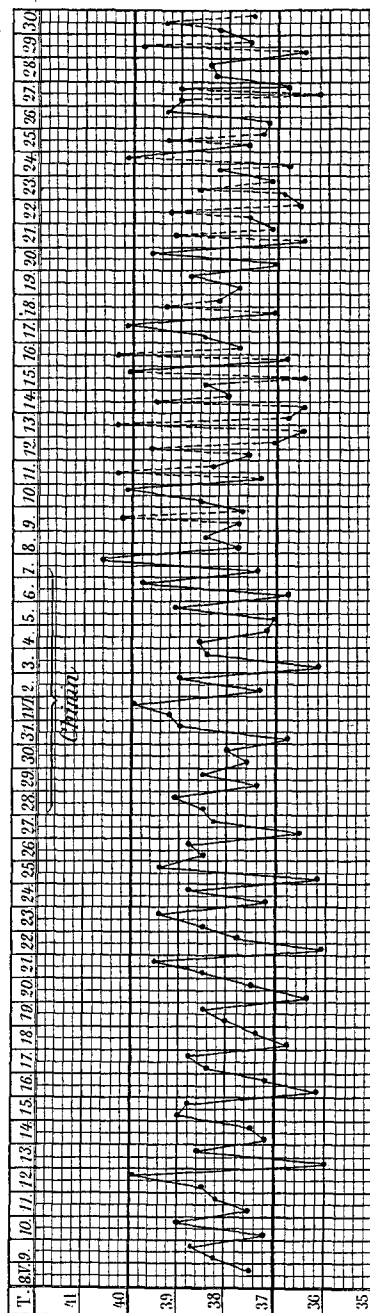
Der Hämoglobingehalt des Blutes beträgt 52 Procent; spec. Gew. 1.046. Zahl der rothen Blutkörperchen 3 536 000, der farblosen 2000.

Die wiederholte Untersuchung des Blutes auf Malaria-Plasmodien war stets negativ. Am 11. VIII. wurden zuerst Tuberkelbacillen im Sputum nachgewiesen. Auf der ganzen linken Seite hörte man Mitte August deutliches Schaben, über der linken Spitze hauchendes Expirium, klein- und mittelgrossblasiges, klingendes Rasseln. Während sich die Affection der

linken Lunge weiter verbreitete, nahmen die Durchfälle unter beständigem Stuhldrang und Schmerzen im Abdomen zu.

Anfang December war der Verfall vorgeschritten, obwohl die Lungenerscheinungen zurücktraten. Der Harn war trübe, enthielt Leukocyten und Blasenepithelien, Spuren von Eiweiss. Dabei war der Appetit auffallend gut, die Durchfälle anhaltend, bis zu 15 Stühlen täglich, jedoch ohne charakteristische Beschaffenheit (nicht hämorrhagisch). Das Abdomen aufgetrieben und schmerzhaft. Die Milzschwellung hat noch zugenommen. Am 12. XII. 1902 erfolgte der Tod; das Sensorium war auffällig frei.

Von besonderem Interesse ist der Verlauf der Temperaturcurve, die während des ganzen 6 monatlichen Aufenthaltes im Krankenhause sorgfältig verzeichnet ist, Anfangs nach 2 maligen, von Ende Mai bis Anfang September nach 6 maligen Messungen. Während der Zeit vom 8. bis 28. V., wo das Fieber noch nicht medicamentös beeinflusst war, sind die Morgentemperaturen meist normal oder subnormal, die Abendtemperaturen bis  $39.5$ , einmal  $40^{\circ}$ . An einigen Tagen sind Intermissionen vorhanden, wobei die Temperatur vom Morgen bis zum Abend des folgenden Tages zur Höhe ansteigt. Chinin hatte keinen wesentlichen Einfluss auf die Temperatur, abgesehen von vorübergehendem Temperaturabfall, ähnlich Salipyrin. Während des Monats Juni fällt die höchste Erhebung ( $39$  bis  $40.6^{\circ}$ ) oft auf die Mittagszeit, zuweilen erfolgt auch Mittags ein starker Temperaturabfall. Im Juli und August finden sich gewöhnlich abendliche starke Temperatursteigerungen bei normalen oder leicht febrilen Morgentemperaturen. Die abendlichen Steigerungen werden von Ende August ab allmählich ge-



ringer, so dass in den letzten 3 Monaten die Temperatur, abgesehen von vorübergehenden Steigerungen nur noch geringe Schwankungen zeigt.

Selbstverständlich ist in den späteren Stadien der Verlauf des Fiebers wesentlich durch die Lungen- und die Darmerkrankung beeinflusst.

Klinische Diagnose: Tuberculosis pulmonum et intestini, Cystitis, Milzvergrösserung.

Section am 13. XII. 1902. Anatomische Diagnose:

Phthisis pulmonum tuberculosa. Vomicae parvae lobis superioris pulmonis sinistri et Pneumonia lobularis duplex.

Hydropericardium. Pachymeningitis levis interna vasculosa. Hyperplasia et infarctus lienis. Ulcera dysenterica et tuberculosa jejunum ilei et coli.

Colitis fibrinosa recens. Cystitis. Pyelonephritis. Anaemia gravis. Medulla ossium rubra.

#### Sectionsprotokoll.

Mittelgrosse, magere, männliche Leiche von sehr blassem Aussehen.

Schädeldach verhältnissmässig dick. Dura mater mässig gespannt. Im Sinus longitudinalis wenig Speckhautgerinnsel und flüssiges Blut. An der Innenfläche der Dura mater über beiden Hemisphären wenig ausgedehnte vascularisirte dünne Pseudomembranen, besonders im Bereich der vorderen und der beiden mittleren Schädelgruben. Gehirnssubstanz selbst blass, feucht, aber ohne besondere Veränderungen.

Zwerchfellstand beiderseits an der 6. Rippe. In der linken Pleurahöhle etwas klare, gelbe Flüssigkeit. An der linken Lungenspitze einige strangförmige Verwachsungen. Rechte Pleurahöhle ohne Verwachsungen und fremden Inhalt.

Im Herzbeutel 300<sup>cm</sup> klare gelbe Flüssigkeit. Im Herzen sehr dünnflüssiges Blut. Das Herz verhältnissmässig klein. Das epicardiale Fett sehr gering und gallertig. Musculatur grau-braun. Klappen intact. Endocardium ohne Veränderungen. Aorta innen glatt, dehnbar.

Linke Lunge. Im Oberlappen zahlreiche verkäste Herde, die zum Theil confluiren, mit mehreren bis haselnussgrossen Höhlen, deren Wandungen mit schmierigen gelben Massen belegt sind. Im Unterlappen über die ganze Schnittfläche zerstreut zahlreiche kleine verkäste Herde und grauröthliche lobuläre Verdichtungen. Die Schnittfläche der rechten Lunge zeigt im Oberlappen mehrere hirsekorn-grosse Knötchen, im Unterlappen zahlreiche verdichtete Herde von grauröthlicher Farbe.

In den Tonsillen herausdrückbare gelbe, körnige Massen. Epiglottis zeigt etwas unebenen Rand. Stimmbänder ohne Veränderungen. In der Gegend des linken Aryknorpels eine kleine rundliche Oeffnung, durch die man mit der Sonde in eine etwa centimetertiefe, glattwandige Höhle gelangt.

Bei Eröffnung des Abdomens überragt die dunkelbraunroth gefärbte Milz den Rippenbogen in der Mammillarlinie um 9<sup>cm</sup> und reicht bis 2<sup>cm</sup> an die Mittellinie heran. Die Leber reicht bis zum Rippenbogen. Peritoneum überall glatt, feucht, glänzend. In der Gegend des Coecums einige narbige Einziehungen in der Darmserosa.

Leber. Breite 28<sup>cm</sup>, Höhe des rechten Lappens 18<sup>cm</sup>, des linken 16<sup>cm</sup>. Dicke 9<sup>cm</sup>. Gewicht 2000<sup>gm</sup>.

Farbe der Oberfläche röthlichbraun, stellenweise dunkler und heller geröthet. Vorderer Rand stumpf. Schnittfläche hat eine glatte homogene Beschaffenheit. Consistenz des Parenchyms etwas vermehrt. Färbung der Schnittfläche im Ganzen röthlich-gelbbraun. Läppchenzeichnung deutlich. Die einzelnen Läppchen gross, ihre centralen Theile in grösserer Ausdehnung blassgelblich, von einem grauröthlichen Saum umgeben. Grössere Bindegewebszüge in der Nachbarschaft der Pfortaderäste sind nicht erkennbar. Lebervenen sind dünnwandig, nicht auffallend weit. Auf anderen Durchschnitten zeigt sich das Parenchym mehr fleckig geröthet und mit kleineren Läppchen.

Milz. 27<sup>cm</sup> lang, 15<sup>cm</sup> breit, 8<sup>cm</sup> dick. Gewicht 1750<sup>gm</sup>. Oberfläche an einzelnen Stellen mit leichten Rauigkeiten und einigen Einkerbungen am oberen Rande von hellviolettrother Farbe. Die Consistenz der Milz im Ganzen schlaff. Das Gewebe ist leicht zerreisslich, grösstentheils von dunkelrother, stellenweise mehr graurother Farbe, so auch an einigen Stellen der Oberfläche. In der Nähe des Hilus einige grössere Partien von grauröthlicher Farbe und weicherer Consistenz. In den dunkelrothen Theilen sind die Follikel nur sehr undeutlich erkennbar, und zwar als rothe Fleckchen mit kleinen weisslichen Centren in der sehr blutreichen Pulpa. Trabekeln sind nicht deutlich verdickt. In der Nähe des einen Endes der Milz findet sich an der Oberfläche eine weisse raue Stelle von etwa Markstückgrösse, die mit der Umgebung fast verwachsen ist, darunter ein keilförmiger, scharf abgegrenzter, an den Rändern etwas narbiger Herd von intensiv gelber Farbe mit dunkelrothem hämorrhagischem Saum.

Nieren. Sehr gross, schlaff. Kapsel, bis auf wenige Verwachsungen, glatt abziehbar. Auf der grauröthlichen Oberfläche zahlreiche Gruppen kleinster gelblicher Fleckchen, deren jedes von einem röthlichen Hof umgeben ist. Auf der Schnittfläche ist die Rinde verbreitert, grauröthlich, während die Marksubstanz besonders in der Grenzschicht von einer unregelmässigeren dunkelrothen Streifung eingenommen ist. Das Gewebe ist feucht, ödematös, enthält zahlreiche Herdchen von etwa Stecknadelkopfgrösse, von denen ein Theil durch die Rinde in Form gelblichem Streifen bis in die Marksubstanz, theilweise bis in die Spitzen der Pyramiden sich fortsetzt, hier den erwähnten gerötheten Steifen entsprechend. Schleimhaut des Nierenbeckens etwas geröthet.

Harnblase gefüllt mit trübem braungelben Harn. Schleimhaut blass mit mehreren kleinen hämorrhagischen Stellen.

Darm. Schleimhaut des Dünndarms sehr blass, im Jejunum glatt. Im oberen Theil des Ileum finden sich vereinzelte kleine rundliche Geschwürchen mit etwas aufgeworfenen Rändern, die nach abwärts an Zahl zunehmen. Innerhalb der Peyer'schen Plaques einige vergrösserte gelbliche Follikel, die an der Oberfläche stellenweise von einigen kleinen Ulcerationen eingenommen werden.

Besonders zahlreich finden sich derartige Follikel und Geschwürchen im unteren Theil des Ileums, dicht oberhalb der Valvula. Im Coecum ist die Schleimhaut wie die des Colon ascendens stark geröthet, geschwollen, mit grösseren theils rundlichen, theils zackigen Geschwüren mit gereinigtem weisslichem Grunde, in dem nichts deutliches von käsigen Herdchen zu erkennen

ist, während in einigen anderen vereinzelte gelbliche Einlagerungen zu sehen sind. Im übrigen Theil des Colons finden sich noch zahlreiche Geschwüre von ähnlicher Beschaffenheit, ebenfalls mit überhängenden Rändern und gereinigtem Grunde, in denen die Submucosa oder auch die Muscularis bereits frei liegt. Deutliche käsige Knötchen sind aber hier nicht erkennbar. Dazwischen finden sich zahlreiche rundliche Herdchen, anscheinend aus Follikeln hervorgegangen, die mit schmierigen gelblichen Massen gefüllt sind.

Im Colon descendens sind einige graue Fleckchen vorhanden die theilweise an der Oberfläche ulcerirt sind, dazwischen finden sich verbreitete blass graugelbliche, glatte, der Schleimhaut fest anhaftende Auflagerungen bis in die Nähe des Anus.

Mesenterialdrüsen geröthet und mässig geschwollen. Die übrigen Lymphdrüsen ohne Besonderheiten.

Das Knochenmark des Oberschenkels ist von gleichmässig graurother Farbe.

#### Mikroskopische Untersuchung.

Stücke der Milz, der Leber, der Nieren und des Dickdarms sowie des rothen Knochenmarkes wurden in Müller'scher Lösung mit Formolzusatz, einige Stückchen der Leber auch in Flemming'scher Lösung conservirt, dann in Alkohol gehärtet. Eine grosse Scheibe der Milz wurde als makroskopisches Präparat in Kaiserling'scher Flüssigkeit aufbewahrt. Es war der Versuch gemacht worden, einen Theil der Milz von der Schnittfläche aus mit blauer Gelatine zu injiciren, was sich jedoch nicht als besonders vortheilhaft erwies. Leider waren keine Lymphdrüsen aufbewahrt worden, doch fanden sich glücklicherweise einige noch am Hilus des Milzpräparates vor, die noch nachträglich zur mikroskopischen Untersuchung benutzt werden konnten.

Zur Färbung dienten Hämatoxylin-Eosin, Hämatoxylin-Picrofuchsin (van Gieson), Methylenblau in verschiedenen Combinationen, Fuchsin und andere Farbstoffe. Polychromes Methylenblau (Unna) erwies sich als sehr vortheilhaft. Zur Uebersicht dienten Celloidinschnitte, zu feinerer Untersuchung dünne Paraffinschnitte.

**Milz.** Schwache Vergrösserung. Die blutreichen Theile der Milz lassen dicht gedrängte längliche, ovale oder rundliche mit rothen Blutkörperchen gefüllte Räume erkennen, die Milzsinus, zwischen denen die Pulpa auf grosse Strecken ebenfalls mit rothen Blutkörperchen überfüllt ist, so dass bei der Färbung nach van Gieson der grösste Theil des Schnittes gelb erscheint. An Schnitten aus den injicirten Theilen sind stellenweise die mit Injectionsmasse gefüllten Milzsinus erkennbar, zwischen denen jedoch häufig extravasirte Massen in der Pulpa sich finden. In gewissen Abständen sind die Follikel als grössere rundliche Anhäufungen von dunkel gefärbten Kernen sichtbar, in anderen Schnitten auch längs getroffene grössere Gefässe mit kernreicher Scheide. Das Bindegewebsgerüst der Milz ist nicht merklich vermehrt.

Die Milzcapsel ist etwas verdickt (190—210  $\mu$ ); ein Theil der Trabekel zeigt die gewöhnliche homogene Beschaffenheit (Dicke 150—175  $\mu$ ), andere enthalten in Längsreihen angeordnete rothe Blutkörperchen, andere zeigen allmählich zunehmende Infiltration mit einkernigen Zellen bis zur Bildung lymphoider Scheiden.

Die Follikel nehmen im Ganzen sehr wenig Raum ein und zeigen grosse Verschiedenheiten in Grösse und Beschaffenheit. Die rundlichen Follikel von 140 bis 280  $\mu$  Durchmesser mit centralen Arterien von 14 bis 17  $\mu$  zeigen im Centrum mehr oder weniger reichliche hyaline Substanz, die das normale adenoide Gewebe ersetzt und mit der centralen Arterie in Verbindung steht. In anderen Follikeln ist eine faserige Verdichtung des Reticulums an der Peripherie sichtbar, die einen mehr oder weniger grossen Theil des Follikels einnimmt. In den Maschen des verdichteten Reticulum sind nur wenige Zellen mit meist degenerirten Kernen vorhanden. Der Follikel ist auf einen kleinen Rest von etwa 50  $\mu$  reducirt. Die lymphoiden Scheiden, die die grösseren Arterien von 50 bis 60  $\mu$  Durchmesser umgeben, zeigen nur hier und da eine beginnende hyaline Entartung des Reticulum in Gestalt von homogenen Klümpchen zwischen den gut erhaltenen Lymphocyten.

Pulpa. Das Endothel der Milzsinus ist wegen der starken Füllung mit Blutkörperchen schwer zu erkennen, doch kann man an dünnen Schnitten feststellen, dass die Endothelzellen unverändert sind, ebenso in den grösseren Venen der Milzbalken. Stellenweise sind in der Milzpulpa oder in den Zwischenräumen der Milzbalken kleine Anhäufungen von gelbem Blutpigment vorhanden; ferner enthält die Pulpa zahlreiche blutkörperchenhaltige Zellen. Eine auffallende Erscheinung ist schon bei schwächerer Vergrösserung das Vorhandensein rundlicher heller Lücken in der Pulpa zwischen den dicht gedrängten rothen Blutkörperchen, besonders auch an der Peripherie der Follikel, sowie, wenn auch spärlicher, in den Venen. Die Lücken entsprechen eigenthümlichen Zellformen, auf die wir noch zurückkommen. An einigen Schnitten wurden kleine tuberculöse Knötchen mit Riesenzellen gefunden. Ferner treten schon bei schwacher Vergrösserung kleine helle Herde in der Milzpulpa auf, die die Beschaffenheit von kleinen Nekroseherden mit degenerirten Zellen haben.

Von Zellformen sind in der Milzpulpa folgende zu unterscheiden:

1. Lymphocyten mit kleinem runden, dunkelgefärbten Kern von 3.5 bis 4.5  $\mu$  und undeutliche Protoplasmasaum.
2. Grössere mononucleäre Zellen (Pulpazellen) von 8.5 bis 9.5  $\mu$  Durchmesser mit ovalem oder rundem Kern von 6 bis 8  $\mu$ . Das Protoplasma ist breit und hellgefärbt; diese Zellen übertreffen an Zahl bei Weitem die kleinen einkernigen. In einem Theil dieser Zellen ist Kerndegeneration bis zum Zerfall zu beobachten (s. u.).
3. Epithelioiden Zellen von ovaler oder elliptischer Form von 13  $\mu$  mit bläschenförmigem Kern von 6.5 bis 8.5  $\mu$ , besonders in den erwähnten Nekroseherden.
4. Plasmazellen, sehr zahlreich.
5. Kernhaltige rothe Blutkörperchen, ziemlich zahlreich.
6. Eosinophile Zellen, selten.
7. Blutkörperchenhaltige Zellen von 10 bis 15  $\mu$ ; die rothen Blutkörperchen sind in einem Theil der Zellen leicht abzugrenzen, in anderen weniger.
8. Riesenzellen, ziemlich zahlreich, von 13 bis 25  $\mu$  Durchmesser, mit grossem gelappten, dunkelgefärbten Kern, homogenem Protoplasma.

9. Die interessantesten Gebilde der Milzpulpa bestehen aber in grossen amöbenartigen Zellen, welche in ihrem Zellkörper sehr zahlreiche eigenthümliche runde, mit Hämatoxylin intensiv dunkel gefärbte Körnchen enthalten.

Diese grossen Zellen von 10 bis 35  $\mu$  Länge und 8 bis 15  $\mu$  Breite sind von verschiedener Gestalt, theils elliptisch, theils birnenförmig, theils rund. Der Kern, welcher fast immer erkennbar ist, ist sehr unregelmässig, oft dreieckig und chromatinarm mit undeutlichen Fäden. Die Grösse schwankt zwischen 3.5 bis 7 bis 15  $\mu$ . Die oben erwähnten kleinen Körnchen in diesen Zellen sehen bei schwacher Vergrösserung fast wie Kokken aus. Bei stärkeren Vergrösserungen sieht man, dass diese Körnchen nicht gleichmässig gefärbt sind, dass im Centrum ein heller runder Fleck bleibt, so dass der gefärbte Theil ring- oder halbmondförmig ist. Der Durchmesser dieser Körnchen schwankt zwischen 1.0 und 2  $\mu$ . Innerhalb der Zelle sind diese Körnchen theils regellos geordnet, theils sind sie in runde Massen zusammengeballt und in einem bestimmten Theile des Zellprotoplasmas in Vacuolen eingelagert. Eine genauere Beschreibung der Körnchen wird weiter unten folgen.

Es handelt sich hier augenscheinlich um einen sehr ausgedehnten Phagocytismus; wir können daher diese Zellen fernerhin als Phagocyten bezeichnen. Je nach der Beschaffenheit des Zellkörpers und des Kernes und besonders auch je nach den aufgenommenen Gebilden lassen sich sehr verschiedene Formen dieser Phagocyten unterscheiden, die aber doch alle derselben Art angehören. Die Menge der Körnchen wechselt in sehr weiten Grenzen, in einigen Zellen sind nur wenige vorhanden, während andere Zellen damit vollgestopft sind. Daneben finden sich nicht selten wohl erhaltene Leukocyten verschiedener Formen, ebenfalls in besonderen Vacuolen des Zellkörpers, auch rothe Blutkörperchen, ein Mal sogar eine ganze rothe Blutkörper enthaltende Zelle. In einigen dieser Phagocyten ist der Kern nicht sichtbar; auch sind die äusseren Grenzen der Phagocyten oft sehr undeutlich, besonders wenn diese mit vielen Vacuolen durchsetzt sind. Daher ist es oft schwer zu entscheiden, ob die erwähnten Körnchen sämmtlich im Zellkörper liegen oder auch frei in der Pulpa.

Diese frei liegenden Körnchen sehen ein wenig grösser als die eingeschlossenen aus und zeigen einen complicirteren Bau, wie wir später beschreiben werden.

Was die allgemeine Vertheilung dieser Phagocyten in der Milz anlangt, so sind sie in der ganzen Milzpulpa zerstreut, aber am zahlreichsten an den hellen Stellen, an denen nur wenige rothe Blutkörperchen sichtbar sind. In dem Lumen der grossen Milzvenen kommen sie sehr häufig vor, in dem Lumen der Arterien der Milzbalken und der Follikel sind keine vorhanden.

In den centralen Abschnitten der Follikel sind in der Regel solche Phagocyten ebenfalls nicht anzutreffen, dagegen finden sie sich in den äusseren Zonen. Es scheint als ob die Phagocyten hier aus der umgebenden Milzpulpa herkommen.

Die oben erwähnte Kerndegeneration der Pulpazellen findet sich hauptsächlich in den kleinen hellen Herden, in denen auch die körnchenhaltigen Zellen und die frei liegenden Körnchen am reichlichsten sind. Die häufigste Form der Degeneration ist die Kernwand-Hyperchromatose mit Anhäufung



des Chromatin in Form kleiner Kugeln an der Peripherie des Kerns. Die Chromatinkügelchen können noch weiter an die Peripherie der Zelle rücken und ausserhalb des Kernes liegen, zuweilen noch durch ein Fädchen mit ihm verbunden (Kernwandsprossung nach Schmaus und Albrecht<sup>1</sup>). Die Kügelchen haben in der Regel einen Durchmesser von 2 bis 2.5  $\mu$ , doch kommen auch viel kleinere vor. In anderen Fällen ist die Chromatinsubstanz in Körnchen und Fädchen von allen möglichen Formen zerstückelt, die allmählich jede Beziehung zur Kernwand verlieren (vgl. Bettmann<sup>2</sup>, Taf. XX, Figg. 18, 24, 25, 30, 37, 38). Der Kerndetritus besteht theils aus kreisförmigen vacuolären oder bläschenartigen, theils aus ovalen Körperchen, die oft grosse Aehnlichkeit mit den dazwischen vorkommenden ringförmigen Körperchen der grossen Phagocyten haben (s. Taf. I, Fig. 1).

Leber. (Färbung mit Hämatoxylin-Eosin und nach van Gieson; Methylenblau-Eosin und -Fuchsin.) Eine wesentliche Vermehrung der Bindegewebssubstanz in der Umgebung der Pfortaderäste ist nicht vorhanden. Nur an einigen Stellen erscheint eine periportale kleinzellige Infiltration mit dunkelgefärbten Kernen, und wo dies der Fall ist, sieht man oft kleine, vielleicht neugebildete Gallengänge in Querschnitt.

Die adventitielle Scheide der Lebervenen ist stellenweise einer hyalinen Entartung unterworfen. Sie enthält nur wenige zerfallene Kerne und eine grosse Menge von freiem nucleären Detritus mit vielen rothgefärbten hyalinen Schollen. Die Leberbälkchen zeigen überall ihre normale Gestalt und Beschaffenheit. Doch sieht man grosse Vacuolen in den Leberzellen, welche den centralen und mittleren Theilen der Leberacini angehören. In den durch Flemming fixirten Schnitten sieht man, dass diese Vacuolen grossen Fetttropfen entsprechen. Die Leberzellen haben runde oder ovale Kerne von fast gleichmässiger Grösse, von denen die Mehrzahl nur schwach gefärbte Chromatinsubstanz besitzt. Einige Zellen besitzen Kerne von bedeutender Grösse. Zwischen den Leberbälkchen sind stellenweise in den Capillaren Anhäufungen von intensiv gefärbten rothen Blutkörperchen sichtbar. Ausser diesen enthalten die Capillaren sehr verschiedene Zellformen:

1. Sehr zahlreiche mononucleäre Leukocyten von 3.5  $\mu$  Durchmesser.
2. Grössere Zellen von 13  $\mu$  Durchmesser, sehr oft mit zwei Kernen, von denen der eine oft in kleine Chromatinkugeln zerfallen ist.
3. Kleine mononucleäre Zellen mit intensiv gefärbtem Kern und stark mit Eosin gefärbtem Protoplasma. Diese sind offenbar kernhaltige rothe Blutkörperchen.
4. Hier und da sieht man Zellen von bedeutender Grösse mit excentrischem Kern und rothgefärbtem Protoplasma. Diese Zellen bieten genau dieselbe Beschaffenheit dar wie die oben erwähnten blutkörperchenhaltigen Zellen der Milz. Die eingeschlossenen rothen Blutkörperchen sind theilweise zusammengefloßen.

<sup>1</sup> Ueber Karyorrhesis. Virchow's *Archiv*. Bd. CXXXVIII. Suppl.-Bd.

<sup>2</sup> Ueber den Einfluss des Arsens auf das Blut und das Knochenmark des Kaninchens. Ziegler's *Beiträge*. Bd. XXIII.

5. Den wichtigsten Befund aber bilden grosse amöbenartige Zellen, die in ihrem Zellkörper dieselben runden mit Hämatoxylin dunkel gefärbten Körnchen enthalten, wie die Zellen der Milz.

Diese Phagocyten sind von verschiedener Gestalt und Grösse, theils birnen-, theils spindelförmig, theils oval und theils rund. In der Länge schwanken sie zwischen 9 und 50  $\mu$ . Der Kern und die eingeschlossenen Körnchen bieten genau dieselbe Beschaffenheit dar wie in den Phagocyten der Milzpulpa. Diese grossen Zellen liegen entweder ganz locker in dem Capillarlumen zwischen dem übrigen Inhalt oder sie sind in Häufchen angesammelt, die das ganze Capillarlumen ausfüllen (Taf. I, Fig. 5). Sie sind in allen drei Zonen der Leber acini, aber in grösster Anzahl in der mittleren und äusseren Zone zu finden. Je nach den Zelleinschlüssen und der Beschaffenheit des Zelleibes können wir die nachfolgenden Typen dieser Phagocyten in den Lebercapillaren unterscheiden:

a) Die Zelle (30 bis 40  $\mu$ ) besitzt einen sehr deutlichen ungefähr 3  $\mu$  breiten äusseren Protoplasmasaum. Nach innen von dieser Zone sind die Körnchen ganz regellos angeordnet, einige in kleinen Vacuolen liegend, andere anscheinend in dem centralen Protoplasma eingebettet. Der Kern ist dunkel gefärbt, von unregelmässiger dreieckiger Gestalt und excentrischer Lage (7 bis 14  $\mu$ ).

b) Das ganze Zellinnere ist frei von Protoplasma und hat die Beschaffenheit einer grossen Vacuole, in welcher die gefärbten Körnchen liegen. Meistens sieht man jedes einzelne Körnchen von einem kleinen un-gefärbten Hof umgeben.

c) Der äussere Protoplasmasaum ist nicht so deutlich abgegrenzt, die eine Hälfte der Zelle ist ziemlich gleichmässig mit Protoplasma versehen, während die andere nur spärliches Protoplasma enthält. Die Vacuolenbildung ist hier sehr stark entwickelt. Der Kern kann central liegen, dunkel gefärbt und von sehr unregelmässiger Gestalt sein. In das Protoplasma eingebettet sieht man ein oder mehrere mit Eosin intensiv gefärbte rothe Blutkörperchen.

d) In einigen Zellen bleibt keine Spur des Kernes erkennbar und die Zelle ist überall reticulär mit kleinen durch die Protoplasmanetzen gebildeten Vacuolen. In diesen Vacuolen liegen die gefärbten Körnchen (Taf. II, Figg. 7, 8).

e) Grössere Zellen von 50  $\mu$  Durchmesser mit grossen Vacuolen, einige ein rothes Blutkörperchen, andere einen Leukocyt ausser den Körnchen enthaltend.

f) Man findet ferner einige Zellen mit deutlicher Vacuolenbildung, welche aber keine Körnchen einschliessen. Die grösseren Vacuolen enthalten je einen Leukocyt mit einem Kern von unregelmässiger Gestalt, dessen Rand durch intensiv gefärbte Chromatinkugeln gebildet wird.

g) Andere Zellen wiederum enthalten ausser dem eigenen Kern vier oder mehr Leukocytenkerne, die von einem schmalen Protoplasmasaum umgeben sind und die in getrennten Vacuolen in der Zelle liegen. Diese Kerne haben einen Durchmesser von 8  $\mu$  und zeigen keine Spur von Kernzerfall. Diese eingeschlossenen Zellen gleichen vollständig mononucleären Leukocyten. Seltener sind die Kerne der eingeschlossenen Leukocyten in Zerfall begriffen. Einige Zellen wurden bemerkt, die in ihrem Zellkörper

sogar 9 und 12 meist gut erhaltene Leukocyten einschlossen (Taf. II, Fig. 6); jeder liegt in einer deutlichen Vacuole in der Zelle.

Die Phagocyten sind ausser in den Capillaren auch im Lumen der Pfortaderäste und der Centralvene zu finden. In dem Lumen der Arteria hepatica sind sie nicht sichtbar. In den Pfortaderästen sind sie gewöhnlich von unbedeutender Grösse.

In einigen Leberschnitten wurden Tuberkel mit Riesenzellen gefunden.

Schnitte aus Flemming'scher Lösung. Färbung mit Saffranin.

Die Leberzellen der centralen und mittleren Zone der Leberacini enthalten grosse und durch Osmiumsäure schwarz gefärbte Fetttropfen. Auch sind viele kleinere braunschwarze Pigmentkörner in den Leberzellen und kleine graue Punkte in dem Protoplasma der grossen Phagocyten sichtbar. Durch die Saffraninfärbung werden die Conturen der grossen Zellen und der eingeschlossenen Körnchen ausserordentlich deutlich. Die Kerne der eingeschlossenen Leukocyten, der eigene Kern der grossen Phagocyten und die Körnchen sind in Gegensatz zu der hellgelben Farbe des Zellprotoplasmas schön roth gefärbt.

Zahlreiche grosse Zellen finden sich in naher Berührung mit der Capillarwand. Diese Zellen haben das Aussehen von stark geschwollenen Endothelzellen; dabei bekleiden nur sehr wenige erhaltene Endothelzellen die Capillarwand. Jedenfalls sind da, wo die grossen Zellen am zahlreichsten sind und entweder mit der Capillarwand in Verbindung stehen oder frei in dem Capillarlumen liegen, oft keine normalen Endothelzellen vorhanden, während sie an anderen Stellen sich finden. Einige Zellen, die mit der Capillarwand durch feine Fäserchen in Verbindung zu stehen scheinen, sind so stark angeschwollen, dass sie bis zu der anderen Seite der Capillarwand hinüber reichen.

Es ist daher wahrscheinlich, dass ein Theil der grossen Zellkörper abgelöst und stark geschwollenen Endothelzellen entspricht, doch muss wohl der grösste Theil dieser Zellen von der Milz hergeleitet werden (s. unten).

Knochenmark. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin.

Die Zellformen des Knochenmarks ausser den Fettzellen, die noch nicht ganz verschwunden sind, sind folgende:

1. Mononucleäre kleine Leukocyten. Diese sind etwas grösser als ein gewöhnlicher Lymphocyt und der Kern ist meistens rund, gleichmässig gefärbt und füllt den ganzen Zelleib aus.

2. Grosse mononucleäre Zellen mit breitem Protoplasma-saum. Der Kern ist rund, oval oder hufeisenförmig und hat einen Durchmesser von  $6\mu$  bis  $7.2\mu$ . Der Durchmesser der ganzen Zelle schwankt zwischen  $9\mu$  und  $11.5\mu$ .

3. Viel grössere Zellen mit Kernen von verschiedener Gestalt und Zahl. In der Mehrzahl ist der Kern rund oder oval, aber eine gewisse Menge besitzt zwei Kerne von fast gleicher Grösse, die einem grossen Theil des Zellinnern einnehmen. Durchmesser der Zelle  $12\mu$ .

4. Ziemlich viele Riesenzellen mit fünf oder sechs maulbeerartig zusammengesetzten Kernen. Länge der Zelle  $17\mu$ , Breite  $11.5\mu$ . Auch kleinere Zellen von im Wesentlichen gleicher Form kommen vor.

5. Grosse körnchenhaltige Zellen, denen in der Leber und Milz ähnlich und ganz regellos zwischen den Markzellen liegend, welche sie um ein vielfaches an Grösse übertreffen. Die Umrisse der Phagocyten sind in dem Knochenmark viel deutlicher als in der Milz. Sehr grosse ( $55\mu$ ) und auch sehr kleine ( $9\mu$ ) Formen sind vorhanden. Viele dieser Phagocyten enthalten in ihrem Innern einzelne oder zahlreiche rothe Blutkörperchen. Das Zellinnere ist in der Regel mit Körnchen vollständig angefüllt. Bis zu 120 sind in einer Zelle gezählt worden, die natürlich nur einem Theil sämmtlicher darin enthaltener entsprechen. Ihre Kerne zeigen denselben Charakter wie die der Phagocyten in den Lebercapillaren. Sie sind von unregelmässiger Gestalt, sehr oft von excentrischer Lage und chromatinarm. Es finden sich aber auch Zellen, die viel grösser sind als jene der Milz, deren Körncheninhalt entsprechend reichlicher ist. Gelegentlich ist eine grosse Zelle zu finden, welche in ihrem Protoplasma einen oder zwei unveränderte Leukocyten enthält. (Taf. I, Figg. 3, 4.) Im Lumen der Capillaren sind keine Phagocyten sichtbar und die Capillarendothelzellen sind noch intact. Keine Spur von Kernzerfall ist an den Markzellen zu finden.

#### Färbung mit Methylenblau-Eosin nach Laurent.

Das Protoplasma der grossen Zellen ist hellblau und die Körnchen dunkelviolett gefärbt. Die Conturen der Körnchen sind aber nicht deutlich. Die in den grossen Zellen enthaltenen rothen Blutkörperchen sind bei dieser Färbung leicht zu erkennen, denn das Eosin der eingeschlossenen rothen Blutkörperchen hebt sich scharf von dem blaugefärbten Protoplasma ab.

Das Kernchromatin ist ziemlich intensiv durch Methylenblau gefärbt und zeigt feine Fädchen. Eine grosse Zelle ist sichtbar, welche fünf Leukocytenkerne und eine eosinophile Zelle neben den Körnchen enthält. Die eingeschlossenen Kerne sind stark gefärbt und das Chromatin scheint ganz unverändert zu sein. In einer grossen Zelle sind sogar fünf Markzellen gezählt worden, in der Regel aber sind die rothen Blutkörperchen in den grossen Phagocyten viel häufiger als die Leukocyten.

Eosinophile Zellen mit grossen Granula sind sehr zahlreich. Kernhaltige rothe Blutkörperchen sind nur sehr spärlich zu sehen. Blutkörperchenhaltige Zellen, denen in der Milz und Leber ähnlich, kommen sehr häufig vor.

Lymphdrüsen. Zur Untersuchung dienten einige am Hilus der Milz noch nachträglich aufgefundene Drüsen von der Grösse einer halben Linse bis zu der einer kleinen Bohne.

Paraffinschnitte, Färbung mit Eosin- oder Fuchsin-Methylenblau, Hämatoxylin, auch polychromem Methylenblau.

Die Drüsen zeigen an Schnitten eine im Ganzen gut erhaltene Structur mit mässiger Zellvermehrung in den Follikeln und Lymphgängen. Die Zellen der Follikel sind von auffallend verschiedener Grösse, zum Theil von der Beschaffenheit der gewöhnlichen einkernigen Lymphocyten, zum Theil be-

deutend grösser, mit grösseren Kernen und reichlichem Protoplasma. Zwischen diesen Zellen liegen verstreut grössere helle Zellkörper mit grösstentheils hellerem Kern und hellem vacuolären Protoplasma, welches oft wie aufgelöst an den Rändern erscheint. Ganz besonders grosse Zellklumpen dieser Art liegen meist gruppenweise in den weiten Lymphgängen, sowohl im Randsinus als zwischen den Marksträngen. Sie enthalten zum Theil sehr reichliche braune Pigmentschollen, zum Theil noch erkennbare rothe Blutkörper. Dazwischen finden sich zahlreiche helle Zellen mit Vacuolen, die dieselben Körperchen einschliessen wie in den übrigen Organen, nur nicht in so grosser Zahl. Einzelne Körperchen scheinen auch zwischen den Zellen in den Lymphgängen zu liegen, doch ist es nicht sicher, ob diese nicht aus einer Zertrümmerung der grossen Zellen hervorgegangen waren. Die Blutgefässe enthalten unveränderte rothe Blutkörperchen und sind frei von Phagocyten. In einer der untersuchten Drüsen waren auch ziemlich zahlreiche Bakterien verschiedener Formen nachweisbar. (Nachträgliche Verunreinigung.)

Nieren. In den aus den gelblichen Herden angefertigten Schnitten (Färbung nach van Gieson) ist ein Theil der Harncanälchen mit Eiterkörperchen vollgestopft und in ihrer Umgebung erscheint eine verbreitete eiterige Infiltration. Zwischen den Eiterkörperchen sind auch Stäbchenmassen und abgelöste Epithelzellen sichtbar. Die Glomeruli enthalten stellenweise zwischen den Capillarschlingen und der Bowman'schen Capsel zahlreiche Eiterkörperchen und in den Schlingen selbst sind Eiterkörperchen bemerkbar. Andere Canälchen enthalten abgelöste Epithelzellen ohne Eiterkörperchen und andere wiederum — wie die durch Carbofuchsin oder Methylenblau gefärbten Schnitte zeigen — sind mit einer Reincultur von Bakterien gefüllt.

In anderen Canälchen finden sich Stäbchenansammlungen zwischen der Basalmembran und der Epithelschicht, welche in Ablösung begriffen ist. Im Lumen liegen Eiterkörperchen und abgelöste Epithelzellen. Die Blutgefässe der Nieren haben intacte Endothelzellen und lassen stellenweise — in den Schlingen der Glomeruli — dieselben grossen phagocytären Zellen, die man in der Leber, der Milz und im Knochenmark findet, erkennen. Die Chromatinkörperchen sind hier indess kleiner und undeutlicher, anscheinend im Untergang begriffen.

Darm. Schnitte durch die Mitte eines der im Protokoll erwähnten Geschwürchen zeigt im Grunde des Geschwürs die Submucosa freiliegend. Hier finden sich zahlreiche Zelltrümmer und Eiterkörperchen und die Reste von nekrotischem Drüsengewebe. Die Gefässe der Submucosa sind mit rothen Blutkörperchen stark gefüllt und mit einer deutlichen perivascularären kleinzelligen Infiltration umgeben. Diese Infiltration tritt besonders in den oberen Schichten der Submucosa hervor, wo die Zellen deutliche Anhäufungen bilden, aber ausserdem beobachtet man eine diffuse Infiltration, welche sich über die ganze Submucosa bis zu der Muskelschicht erstreckt. Kleine nekrotisirte Gewebstheile mit einer grossen Menge von nucleärem Detritus sind an der Oberfläche sichtbar. In einem anderen Theile des Schnittes, wo die Drüsenoberfläche noch vorhanden ist, ist das erste Stadium des Processes zu beobachten.

Auch an Schnitten aus einer noch nicht ulcerirten Stelle des Dickdarms fand sich oberflächliche Nekrose der Schleimhaut mit fibrinöser Infiltration,

partieller Zerstörung der Drüsen. Deutliche tuberculöse Veränderungen waren mikroskopisch nicht nachweisbar: leider waren nur kleine Stücke des Darms zur Untersuchung aufgehoben.

Blutabstrichpräparate, an denen eine genauere Untersuchung des Blutes hätte durchgeführt werden können, standen uns leider nicht zur Verfügung. Das Leichenblut zeigte keine auffällige Veränderung, besonders keine Vermehrung der Leukocyten.

Die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung seien hier kurz zusammengefasst:

In der Milz haben wir festgestellt, dass die Pulparäume grösstentheils mit rothen Blutkörperchen infiltrirt sind, dass die Follikel an Zahl und Grösse bedeutend abgenommen haben und einer beginnenden hyalinsclerotischen Entartung unterworfen sind. Eine Vermehrung des Bindegewebsapparates der Milz ist nicht vorhanden. Der wichtigste und interessanteste Befund besteht in dem Vorkommen der grossen amöbenartigen Zellen, welche die eigenthümlichen kleinen runden Körnchen einschliessen.

Ferner ist ein hochgradiger Kernzerfall in gewissen Zellen der Milzpulpa und in kleinen Nekroseherden stellenweise weiterer Zerfall der Zellen mit zahlreichen Kernfragmenten zu finden.

In der Leber ist weder von cirrhotischen Veränderungen noch von einer Abweichung der Leberbälkchen von der normalen Beschaffenheit etwas sichtbar. Dagegen enthalten die Lebercapillaren in ihrem Lumen ausser den rothen Blutkörperchen und Leukocyten sehr zahlreiche körnchenhaltige phagocytäre Zellen von bedeutender Grösse, die denen in der Milz durchaus gleichen.

Viele dieser grossen Zellen scheinen in naher Verbindung mit der Capillarwand zu stehen und machen den Eindruck stark geschwollener Endothelzellen. Ausser den Körnchen enthalten sie auch in manchen Fällen theils unveränderte, theils in Zerfall begriffene Leukocyten und rothe Blutkörperchen. Im Knochenmark sind ähnliche grosse phagocytenartige Zellen und zwar in ungeheurer Menge vorhanden. Ausser den Körnchen umschliessen diese Phagocyten viele rothe Blutkörperchen und gelegentlich auch Leukocyten. Von Kernzerfall ist an den Markzellen keine Spur erkennbar. Dieselben Phagocyten finden sich, jedoch weniger reichlich, in den Lymphdrüsen. In den Nieren sehen wir das gewöhnliche Bild einer Bakterieninfektion, die von der Harnblase ausgegangen ist, und nur vereinzelte körnchenhaltige Phagocyten.

Die Veränderungen, die wir im Dickdarm gefunden haben, entsprechen einer frischen und älteren dysenterischen Erkrankung.

Kurze Zeit nach der vorläufigen Mittheilung dieses Falles durch Prof. Marchand erschien eine ausführliche Arbeit von A. Borissowa aus dem pathologischen Institute zu Bern<sup>1</sup>, die eine gewisse Analogie mit unserem Falle bietet, wenn auch die eigenthümlichen Körnchen in den Zellen dort nicht beobachtet wurden.

Der von A. Borissowa beschriebene Fall von Splenomegalie wurde ebenfalls mit der sogenannten Banti'schen Krankheit in Beziehung gebracht, doch fehlte auch hier die Lebercirrhose und der vorhandene Ascites war durch Tuberculose des Peritoneum bedingt oder wenigstens complicirt.

Die Krankheit war bei der 52jährigen Patientin seit etwa  $\frac{3}{4}$  Jahren (vielleicht schon früher) zur Entwicklung gekommen; starke Milzvergrösserung, häufiges Nasenbluten, Anämie waren die Hauptsymptome.

Bei der Section fand sich eine Milz von 27<sup>cm</sup> Länge, 15<sup>cm</sup> Breite, von 1605<sup>grm</sup> Gewicht. Das Knochenmark des Femur war dunkelroth, enthielt aber in der Spongiosa grauweisse, etwas transparente Herde von 6 bis 7<sup>mm</sup> Durchmesser. In den venösen Capillaren und in den Pulpamaschen der Milz fanden sich grosse Zellen mit grossem chromatinarmen Kern und wenig Protoplasma, welche nach B. Abkömmlinge der Endothelzellen darstellen sollen. Die noch erhaltenen Endothelzellen dieser Capillaren waren z. B. stark angeschwollen und glichen den im Lumen befindlichen; diese standen oft durch Protoplasmafortsätze mit der Wand in Verbindung. In der Leber waren in der Nachbarschaft der Glisson'schen Scheiden, hier und da bis zu der Vena centralis fortschreitend, die Blutcapillaren stark erweitert, die Leberzellen zwischen denselben stark comprimirt und vielfach völlig geschwunden. Die erweiterten Capillaren waren überall mit grossen Zellen vom Typus der in der Milz beschriebenen gefüllt. Die Glisson'schen Scheiden waren nicht verbreitert. In den Herden im Knochenmark fand sich ein an die Milzpulpa erinnerndes reticuläres Grundgewebe, in dessen Maschen wiederum die gleichen Zellen wie in den Blutcapillaren der Leber eingelagert waren. Der übrige Theil bestand aus rothem Mark, aber auch hier fand man überall kleine längs- und quergetroffene Gefässchen, welche mit den in der Milz beschriebenen Zellen erfüllt waren.

A. Borissowa hält die grossen Zellen, welche die venösen Capillaren und die Pulpamaschen der Milz ausfüllen, für veränderte Endothelzellen, vermuthet allerdings mit Rücksicht auf den Uebergang der Endothelzellen der Capillaren in die Bekleidung des Pulpa-Reticulums eine Bethheiligung der Zellen des letzteren; sie führt ferner die gesammten grossen Zellen, die die Pfortader-Capillaren ausfüllen, auf dieselben Elemente der Milz zurück, wenn sie auch die phagocytären Eigenschaften der Endothelzellen der Capillaren in Betracht zieht. Auch die Zellen der Herde des Knochenmarkes leitet B. nicht von denen des rothen Knochenmarkes ab, von denen

<sup>1</sup> A. Borissowa, Beiträge zur Kenntniss der Banti'schen Krankheit und Splenomegalie. Virchow's *Archiv*. 1903. Bd. CLXXII. S. 108.

sie sich durch die viel geringere Menge von Protoplasma unterscheiden; die Gefässe des rothen Markes waren durch kernhaltige Zellen vollgestopft, die ebenfalls von der Milz hergeleitet werden.

A. Borissowa untersuchte zum Vergleich noch die vergrösserte Milz von zwei anderen Fällen (einer Frau von 42 Jahren und einem Kind von 19 Monaten) ohne genauer bekannte Krankheitsgeschichte; in beiden Fällen vermuthete die Verfasserin auf Grund der Untersuchung myelogene Leukämie als Ursache der Vergrösserung, in der Milz des Kindes wurden aber auch die Endothelzellen der venösen Capillaren vergrössert und mit rothen Blutkörperchen gefüllt gefunden.

Was die Herkunft der grossen Zellen in der Milz anlangt, so halten wir uns zwar nicht für berechtigt, die Herleitung eines Theils derselben von den Endothelien der venösen Capillaren in Zweifel zu ziehen, möchten aber doch bemerken, dass die Beschreibung und die Abbildung (Figg. 1, 2, Taf. V) diese Herkunft noch nicht ganz zu beweisen scheint, auch halten wir die Annahme der Identität dieser Endothelzellen, mit den die Bälkchen der Milzpulpa bekleidenden, nicht für zutreffend. In unserem Falle fanden sich keine Zeichen für eine Entstehung der grossen Zellen aus Gefäss-Endothelien; vielmehr war hier nur das Pulpagewebe der Sitz der Zellenbildung.

A. Borissowa findet die grösste Ähnlichkeit des mikroskopischen Befundes der Milz ihres Falles mit der Beschreibung Banti's und sie ist auch, wie es scheint, durchaus geneigt, den Fall als ein Beispiel der sogenannten Banti'schen Krankheit aufzufassen. In unserem Falle fehlen jedenfalls alle die Eigenthümlichkeiten, die Banti als charakteristisch hervorhebt, abgesehen von der hyalinen Sclerose der Follikel, die aber doch nur sehr wenig ausgedehnt und jedenfalls nicht als „Fibroadenie“ zu bezeichnen ist.

Was die übrigen Fälle von Splenomegalie anlangt, die A. Borissowa aus der Litteratur zum Vergleiche heranzieht, so sind die von Gaucher<sup>1</sup> und von Picou und Ramond<sup>2</sup> als „Primäre Epitheliome“ beschriebenen Fälle wohl schwer in ihrer wahren Bedeutung zu beurtheilen. Dass es sich nicht um Tumoren im eigentlichen Sinne, sondern um chronische hyperplastische Wucherungen handelt, ist wahrscheinlich. Ein sicheres Urtheil lässt sich über den genau und mit guten Abbildungen versehenen Fall von Bovaird<sup>3</sup> gewinnen (Mädchen von 3 Jahren, dessen Schwester in derselben Weise erkrankt war). Auch dieser Autor leitet die grossen

<sup>1</sup> *Thèse de Paris*. 1882 und *France méd.* 1892, Vol. XXXIX. (Cit. nach Picou u. Ramond u. A.)

<sup>2</sup> *Archives de méd. expér.* 1896. Vol. VIII. p. 168.

<sup>3</sup> Primary splenomegalie etc. *Amer. Journal of med. sc.* Oct. 1900. — *Studies from the department of Pathol. of the Coll. of Phys. and Surg. Columbia University.* 1899/1900. Vol. VII. (M. Prudden.)



Zellen in den erweiterten capillaren Venen und in der Pulpa von den Endothelzellen (durch hyperplastische Wucherung) ab; hier war besonders auch das Vorkommen von Anhäufungen derselben grossen Zellen in den „Bindegewebsräumen“ der Leber, sowie in den Lymphdrüsensinus bemerkenswerth. Von den in unserem Falle gefundenen Veränderungen sind die hier erwähnten jedenfalls verschieden.

Die histologische Beschreibung der beiden von Harris und Herzog<sup>1</sup> untersuchten Fälle ist nicht hinreichend klar, um ein sicheres Urtheil zu gestatten. Die Verfasser sprechen zwar auch von gewucherten Endothelien, doch ist nicht ersichtlich, ob es sich dabei thatsächlich um die Auskleidung der venösen Capillaren handelte.

Die grossen phagocytischen Zellen der Milz in unserem Fall können wir nur auf die Pulpazellen zurückführen. Ob sich dabei die Zellen des Reticulums betheiligen, ist schwer zu sagen; eine besondere „endotheliale“ Bekleidung des Reticulums ist nach unserer Meinung nicht vorhanden.<sup>2</sup> Die Degenerationerscheinungen treten in Form kleiner Herde auf.

Ein grosser Theil der in den Pfortadercapillaren befindlichen Zellen ist jedenfalls von der Milz zugeführt worden, wofür die vollständige Uebereinstimmung der Kerne ebenso wie der Inhalt der Zellen spricht.

Viele Bilder sprachen indes für eine Betheiligung der Endothelzellen der Pfortader-Capillaren bei der Bildung der grossen Zellkörper. Dass diese Zellen in der That hochgradige phagocytische Eigenschaften besitzen, ist aus ihrem Verhalten bei Pigmentinjektionen, bei Malaria und bei anderen Infektionskrankheiten bekannt. Werigo<sup>3</sup>, der die Bildung grosser Zellkörper in den Pfortadercapillaren bei Milzbrand beschrieb, war der Ansicht, dass eine Verschmelzung der angeschwollenen Endothelzellen mit aufgenommenen Zellen anderer Art vorkomme, und in der That dürften manche Bilder auch in unserem Falle für diesen Vorgang sprechen.

Die grossen Phagocyten des Knochenmarks sind, wie zahlreiche Uebergangsformen zeigen, wohl sicher aus den gewöhnlichen Markzellen hervorgegangen.

---

Das Hauptinteresse unseres Falles knüpft sich an die eigenthümlichen Körperchen in den Phagocyten der Milz, der Leber, des Knochenmarkes und der Lymphdrüsen.

---

<sup>1</sup> Ueber Splenectomie bei Splenomegalie. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*. 1901. Bd. LIX. S. 567.

<sup>2</sup> Vgl. auch die Darstellung von Ebner in Kölliker's *Handbuch*. 1902. Bd. III. S. 266.

<sup>3</sup> *Annales de l'Institut Pasteur*. 1894. T. VIII.

Wir lassen zunächst eine genauere Beschreibung dieser Körperchen auf Grund einer eingehenden und häufig mit den verschiedensten Färbemitteln wiederholten Untersuchung folgen.

Es ist bereits erwähnt worden, dass die vorherrschende Form der Körperchen, wie sie sich bei Färbung mit verschiedenen Kernfarbstoffen (Hämatoxylin, Carbofuchsin, Methylenblau u. a.) darstellte, die eines Halbmondes oder eines Siegelringes ist. Bei Anwendung stärkster Vergrößerungen (Zeiss-Apochromat 2<sup>mm</sup>; Comp.-Oc. 6—18, aber auch schon bei Leitz  $\frac{1}{12}$ , Oc. 4) zeigte sich, dass die Körnchen eine ziemlich regelmässige, complicirtere Structur besitzen. Mehrere Hauptformen lassen sich unterscheiden.

An ganz freiliegenden Körperchen oder auch an solchen, die innerhalb der Zellen in Vacuolen einzeln oder nicht allzu dicht gedrängt liegen, sind die Chromatinkörper von einem länglich-ovalen oder kreisförmigen, schwach aber deutlich conturirten farblosen, oder (durch Eosin u. s. w.) ganz blass gefärbten Ring von 2,5—5 zu Durchmesser umschlossen. An hinreichend feinen Schnitten kann man sich überzeugen, dass diese farblosen Hüllen wohl stets vorhanden, aber oft durch die dichte Aneinanderlagerung der Körperchen verdeckt sind. An solchen Schnitten zeigt sich das Protoplasma der grossen Phagocyten sowohl in der Milz, als auch in der Leber und dem Knochenmark durch kleine und grosse rundliche Vacuolen in ein vollständiges Netzwerk umgewandelt, ja sogar auf einen schmalen peripherischen Saum reducirt. Innerhalb der Hohlräume liegen die Körperchen einzeln oder in grösserer Zahl, während ein grösserer Theil der Zelle noch frei sein kann, oder endlich zu vielen Hunderten.

In sehr vielen Körperchen (mindestens  $\frac{3}{4}$  aller) liegt in naher Berührung mit dem ringförmigen Chromatinkörper ein kleineres intensiver gefärbtes rundliches oder längliches Korn. In vielen Fällen steht dieses Korn mit dem ringförmigen grösseren Chromatinkörper in Verbindung wie der Stiel einer Beere, während es in anderen Fällen getrennt davon quer gelagert in dem ungefärbten Hof liegt. (Taf. I, Fig. 2.)

Der grössere ringförmige Körper kann in der Färbung sehr variiren, indem die Mitte heller oder dunkler ist; die Chromatinsubstanz kann sich an der einen Seite des Ringes in Form einer Verdickung anhäufen, während sie an der anderen Seite unterbrochen ist, so dass ein halbmondförmiger Körper entsteht; der Halbmond kann sich aufbiegen, so dass ein keulenförmiges Gebilde mit feinem Anhang entsteht u. s. w.

Nicht selten sieht man den grösseren Chromatinkörper genau auf dem Rande des ungefärbten Bläschens liegen, den kleineren auf dem

gegenüberliegenden Rande, oder der erstere nimmt die Mitte ein, während der zweite nicht sichtbar, vielleicht nur verdeckt ist.

Grösse und Aussehen der Chromatinkörner hängt wesentlich von der Art der Tinction ab. Sehr deutlich lassen sich die Körperchen bei Hämatoxylinfärbung (mit Eosin oder mit Pikrofuchsin), zur Anschauung bringen, da sie bei dieser Färbung am grössten erscheinen. Auch färben sich die Körperchen mehr gleichmässig. Die kleineren Chromatinkörner treten dabei oft nicht so deutlich hervor. Bei Färbung mit Carbofuchsin oder einfacher Fuchsinlösung und Entfärbung mit Alkohol erscheint der ringförmige Körper viel kleiner, da die gefärbte Substanz nur auf einen schmalen Ring beschränkt ist; der kleinere Körper wird dagegen hierbei sehr dunkel, fast schwarz gefärbt. Behandelt man mit Fuchsin stark gefärbte Präparate mit wässriger Methylenblaulösung, so zeigt sich gewöhnlich der grössere ringförmige Chromatinkörper blau gefärbt, der kleinere dunkler, mehr violett. Bei Färbung mit Saffranin (nach Behandlung mit Flemming'scher Lösung) werden die Ringe nicht sehr intensiv roth, der kleinere Körper dunkler; dabei treten übrigens zwischen den Körperchen kleine graue Punkte (Fett?) auf. Im Ganzen kann man die gleichen Bilder mit den verschiedensten Kernfarbstoffen erhalten. Sehr gute Färbungen liefert polychromes Methylenblau, welches die Chromatinkörper dunkel violett färbt und bei geeigneter Behandlung auch die Hülle schwach gefärbt hervortreten lässt.

Die Deutung dieser Körperchen machte grosse Schwierigkeiten; wir erinnerten uns nicht, etwas Aehnliches gesehen zu haben. Der Eine von uns (Marchand) hatte in seiner vorläufigen Mittheilung dieses Falles die Annahme geäussert, dass die Körperchen das Product eines sehr massenhaften Kernzerfalles seien. Die vollständige Uebereinstimmung der gefärbten Körperchen mit Kernchromatin ist auch nicht zu bezweifeln. Für jene Annahme schien namentlich das Verhalten der Kerne in vielen kleinen Zellanhäufungen der Milz zu sprechen, wo alle möglichen Formen von Kernzerfall zu finden waren, dessen Produkte sich von den kleinen ring- und halbringförmigen Körperchen nicht oder nur mit grosser Schwierigkeit unterscheiden liessen.<sup>1</sup> Auffallend war dabei das Fehlen eines solchen Zerfalls in den grossen Zellen der Leber und besonders des Knochenmarkes. Ferner war gegenüber jenen unregelmässigen Kernzerfallsformen

---

<sup>1</sup> Die grösseren Chromatinkörnchen erinnern zum Theil an die „tingibeln Körper“, welche Flemming aus den Lymphdrüsen beschrieb (Studien über die Regeneration der Gewebe. *Archiv für mikr. Anatomie*, Bd. XXIV, Taf. I, Fig. 11), sowie an die offenbar identischen halbmondförmigen Körperchen, die Addario in Trachomkörnern fand, s. *Archiv für Augenheilkunde*, 1900, Bd. XLII, Taf. IV u. V.

in einem Theil der Milzzellen die grosse Gleichmässigkeit der kleinen Körnchen in der grossen Mehrzahl der Zellen der Milzpulpa, in denen der Leber und des Knochenmarkes in Form und Grösse, und ganz besonders das Vorhandensein einer zarten Hülle um die einzelnen Körnchen, endlich das so häufige Vorkommen eines zweiten kleineren Chromatinkornes neben dem grösseren immer von Neuem auffallend.

Der Gedanke an eine etwaige Entstehung der Körperchen durch Zerfall von Gewebskernen musste bei genauerem Studium derselben endgültig aufgegeben werden. Der Irrthum war hauptsächlich durch die Scheu bedingt, einen neuen parasitischen Organismus ohne bestimmte Beweise anzunehmen, so lange noch eine andere Möglichkeit bestand.

Es war bereits Anfangs die Frage erörtert worden, ob die Körnchen parasitärer Natur sein könnten, wenn auch pflanzliche Mikroorganismen mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnten. Die eingehende Untersuchung legte aber immer wieder die Protozoënnatur der Körperchen nahe, und zwar musste man in diesem Fall unter den bekannten Formen in erster Linie an Malariaplasmodien denken. Allerdings war der Gedanke an Malariainfektion, wie oben erwähnt, vom klinischen Standpunkt abgelehnt worden, hauptsächlich wegen der bestimmten Angabe, dass früher eine derartige Infection nicht stattgefunden hatte, dass trotz wiederholter Untersuchung Plasmodien im Blut stets vermisst worden waren, dass Chinin keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf gehabt hatte. Ueberdies stimmte die Temperaturcurve auch im Anfang der klinischen Beobachtung mit keiner der bekannten Malariaformen überein.

Histologisch sprach namentlich gegen Malariaplasmodien das gänzliche Fehlen von Pigment in den Körperchen und im Wesentlichen auch in den Gewebszellen, sowie das gänzliche Fehlen der Körperchen in rothen Blutkörperchen. Das (nicht einmal reichliche) Vorkommen von körnigem, eisenhaltigem Blutpigment in der Milz war an sich nichts Ungewöhnliches bei einem Process, in dem jedenfalls rothe Blutkörperchen in grosser Anzahl zu Grunde gegangen waren. Jedenfalls ist das Bild vollständig abweichend von dem bekannten Verhalten der Milz und der Leber bei acuter und chronischer perniciöser Malaria, wo die vergrösserten Endothelzellen der Leber und die zelligen Elemente der Milz mit braunem Pigment vollständig überladen sind, ohne dass dazwischen Chromatinbestandtheile von Plasmodien zu finden sind.

Wir verweisen hier auf die sehr schöne Abbildung der Malariamilz von Lewellys Barker<sup>1</sup>, Taf. VI. (Andererseits bildet Barker auch Zerfalls-

<sup>1</sup> Lewellys Barker, A study of some fatal cases of Malaria. *Johns Hopkins Hospital Reports*. 1898. Vol. V.

herde in der Leber ab, in denen Kerne — angeblich von Leukocyten — in allen Stadien des Zerfalls sich finden, die offenbar in grossen Phagocyten eingeschlossen sind.) Wir waren in der Lage, zum Vergleich sehr schöne Präparate der Milz, Leber und Lunge eines tödtlichen Falles von Aestivo-autumnalfieber benutzen zu können, welche der Eine von uns der Freundlichkeit des Hr. Dr. Richard Mills Pearce in Philadelphia verdankte und die augenscheinlich noch dem acuten Stadium der Krankheit entsprechen. Die Milzpulpa ist angefüllt mit Massen von rothen Blutkörperchen, die sämtlich rundliche Parasiten mit einem dunkelbraunen Pigmentkorn enthalten. Zahlreiche Milzzellen sind mit braunem Pigment angefüllt. Die Endothelien der Pfortadercapillaren sowie frei liegende grosse Zellkörper enthalten theils Pigmentkörner, theils rothe Blutkörperchen mit pigmentirten Parasiten. Das Bild ist wesentlich anders als in unserem Fall. Nirgends sind Chromatinbestandtheile in den Parasiten sichtbar. Anf der anderen Seite möchten wir auf die Darstellung von W. G. Mac Callum<sup>1</sup> verweisen, der bei der Protozoëninfection der Vögel Körperchen in den intravasculären Zellen abbildet, die eine gewisse Aehnlichkeit mit denen unseres Falles haben. Diese Körperchen fanden sich in kleinen nekrotisirten Herden der Leber und auch in den grossen Zellen der Milzpulpa. Im Centrum der Körperchen liegt ein ringförmiger, mit Hämatoxylin ziemlich intensiv gefärbter Körper. Diese Gebilde können ganz frei zwischen den Zellen und Kerntrümmern liegen oder — was häufiger vorkommt — in Phagocyten eingeschlossen sein, in denen sie in Rosettenform angeordnet sind. Zwischen diesen Körperchen, deren Bedeutung nicht ganz klar ist, ist kein Pigment vorhanden. Die Körnchen erinnern auch an die Schizonten der Tertianaparasiten, wie sie besonders schön Argutinsky<sup>2</sup> und neuerdings Schaudinn<sup>3</sup> abbilden. So viel wir wissen, ist über das Verhalten dieser Parasiten in den Organen der Leiche bisher nichts bekannt. Uebrigens ist auch diese Aehnlichkeit eine ziemlich oberflächliche.

Der Gedanke an etwaige Dauerformen von Malariaplasmodien musste somit fallen gelassen werden und es entstand nun die Frage, ob es sich etwa um andere bekannte und unbekannte Protozoënnormen handeln könne. Bei Gelegenheit einer Demonstration der Körperchen in der Sitzung der Deutschen pathologischen Gesellschaft zu Cassel am 25. September durch Marchand waren die Ansichten der Anwesenden über die Natur derselben getheilt. Die Herren Kretz-Wien und Benda-Berlin sprachen sich für die Protozoënnatur derselben aus, v. Baumgarten dagegen. Ein Vergleich mit einem Präparat von Glugea (welches Hr. Prof. Kretz zu übersenden die Güte hatte) ergab kaum mehr als eine oberflächliche Aehnlichkeit der Körperchen mit den ovalen Sporen.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> W. G. Mac Callum, Notes on the Pathological Changes in the Organs of Birds infected with Haemocytozoa. *Journal of Experimental Medicine*. 1898. Vol. III. Nr. 1.

<sup>2</sup> *Archiv für mikroskop. Anatomie*. Bd. LIX.

<sup>3</sup> *Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamt*. Bd. XIX.

<sup>4</sup> In der grossen Arbeit von Prosper Thélohan: „Recherches sur les Microsporidies“ (*Bulletin scient. de la France et de la Belgique*, T. XXVI, publie par

Auch die Herren Prof. Korschelt und Brauer in Marburg, Chun in Leipzig konnten eine bestimmte Ansicht über die Körperchen nicht äussern, wenn sie auch an der Protozoënnatur derselben nicht zweifelten.

Ein unerwartetes Licht fiel auf die von uns beschriebenen Befunde durch die Mittheilung Leishman's<sup>1</sup> über eigenthümliche Körperchen, die er (zuerst im Nov. 1900) im Milzsaft eines an einem Tropenfieber verstorbenen Soldaten in grosser Menge vorgefunden hatte.

Leider erhielten wir erst spät, nachdem unsere Untersuchung im Wesentlichen abgeschlossen war, Kenntniss von dieser Mittheilung, konnten aber keinen Augenblick im Zweifel über die Identität der von L. beschriebenen Körperchen mit den unsrigen sein.

Der von Leishman beobachtete Fall war in Kürze folgender: Ein 23-jähriger Soldat, der wegen einer in Dum-Dum bei Calcutta erworbenen Dysenterie invalidisirt worden war, wurde im April 1900 im Victoriahospital in Netley aufgenommen und starb 7 Monate später. Die Dysenterie, an der er noch einige Zeit nach der Aufnahme gelitten hatte, besserte sich vor dem Tode; niemals wurden Malariaparasiten im Blute gefunden. Bei der Autopsie, 38<sup>h</sup> p. m. fanden sich ausser starker Abmagerung die einzigen grösseren Läsionen im Dickdarm und in der Milz. Das Colon war stark pigmentirt und verdickt, mit alten Dysenterienarben bedeckt; einige nicht verheilte Geschwüre fanden sich in der Flexura sigmoidea. Die Milz, stark vergrössert, 2 lib. 7 oz. (1105<sup>gramm</sup>) schwer, blutreich, ihre Pulpa weich und brüchig.

In Abstrichpräparaten der Milz fand sich zwischen den Milzzellen und rothen Blutkörperchen eine enorme Menge von kleinen runden und ovalen Körperchen von 2 bis 3 $\mu$  Durchmesser, die mit nichts übereinstimmten, was Leishman je abgebildet oder beschrieben fand. Sie färbten sich leicht mit Methylenblau und Hämatein, zeigten dabei eine scharf conturirte regelmässige Form ohne bestimmte Structur. Bei der Färbung nach Romanowsky liessen sie aber einen mehr oder weniger deutlichen kreis- oder ringförmigen Chromatinkörper, mit dem ein viel kleinerer Chromatinkörper, gewöhnlich in Form eines kurzen Stiels senkrecht oder tangential zum ersten gelagert, vereinigt war, jedoch nicht in directem Zusammenhang. Der Kreis oder das Oval, welches diese Körperchen einschloss, war nur schwach gefärbt. Die Körperchen lagen isolirt, frei zwischen den Zellen, oder in grösseren Haufen von 20 bis 50 zusammen.

Leishman war bei der Deutung dieser Körperchen vollkommen rathlos. Als er später Untersuchungen über die Trypanosomen der

---

A. Giard), deren Kenntniss ich Hrn. Collegen Chun verdanke, findet sich Taf. IX, Fig. 122 eine Abbildung einer gefärbten Spore von *Glugea destruens*, die eine entfernte Aehnlichkeit mit unseren Körperchen zeigt. M.

<sup>1</sup> W. B. Leishman, On the Possibility of the occurrence of trypanosomiasis in India. *Brit. med. Journal.* 30. May 1903. p. 1252.

der Nagana (Tsetse) anstellte, glaubte er die Lösung des Räthsels gefunden zu haben. In dem Blute einer inficirten Ratte, in dem kurze Zeit vor dem Tode massenhafte Trypanosomen vorhanden waren, fand L. 48 Stunden nach dem Tode Körperchen derselben Beschaffenheit in grosser Menge; Chromatinkörper, die nach seiner Meinung dem Makro- und Mikronucleus der ausgebildeten Thiere entsprachen, deren übriger Körper mit der undulirenden Membran verschwunden war. Die von L. beigegebene, allerdings etwas undeutliche Textabbildung eines Abstriches der Rattenlunge zeigt unverkennbar ähnliche Körperchen wie die unsrigen, nur im Verhältniss etwas grösser.

Im Hinblick auf das vor Kurzem entdeckte Vorkommen von Trypanosomen beim Menschen durch Forde und Dutton glaubte L. annehmen zu dürfen, dass es sich auch in seinem Fall um eine Trypanosomeninfection gehandelt habe, und dass derartige Trypanosomenerkrankungen wahrscheinlich weit verbreitet in den Tropen, einschliesslich Indien, vorkommen möchten.

Kurze Zeit darauf machte Donovan<sup>1</sup> in Madras die Mittheilung, dass er Körperchen der gleichen Art im April 1903 bei drei Fällen von angeblicher chronischer Malaria in Abstrichen der stark vergrösserten Milz gefunden habe, ein Mal post mortem, in zwei Fällen nach der Punction intra vitam. Anfangs glaubte er, die lange gesuchten Dauerformen der Malariaparasiten gefunden zu haben, konnte die Körperchen aber mit irgend welchen Sporozoöenformen nicht vergleichen. Daher nahm er später an, dass es sich um Producte des Kernzerfalles der Pulpazellen der Milz handelte. Ein nochmaliger Fund der gleichen Körperchen bei der Punction der Milz eines 12jährigen eingeborenen Knaben, der an unregelmässigem Fieber — ohne Malariaparasiten — litt, brachte ihn von dieser Meinung zurück; er hält es aber noch nicht für zeitgemäss, über die Natur der Körperchen zu urtheilen. Jedenfalls war in dem Blute des erwähnten Knaben nichts Trypanosomenähnliches zu finden.

Später fügte Donovan hinzu, dass er dieselben Körperchen bis zum 5. November bereits in 16 Fällen unter seinen Kranken bei Punction der Milz gefunden habe. Die Symptome der Erkrankung sind Vergrösserung der Milz und der Leber, unregelmässiges Fieber, paroxysmale Oedeme der Füsse, Congestion der Lunge, gelegentlich Hauthämorrhagieen. (Chinin, Arsen, salicylsaures Natron ohne Wirkung.)

---

<sup>1</sup> C. Donovan, On the Possibility of the occurrence of Trypanosomiasis in India. *Brit. med. Journal.* 11. July 1903. p. 79. — The etiology of one of the heterogeneous fevers of India. *Ebenda.* 28. Novbr. 1903. p. 1401.

R. Ross<sup>1</sup>, der Gelegenheit hatte, die Präparate Donovan's zu untersuchen, bestätigt die Uebereinstimmung derselben mit der Beschreibung Leishman's, abgesehen von geringen Grössenunterschieden zwischen den einzelnen Objecten. Doch kann er sich der Anschauung Leishman's, dass es sich um Involutionsformen von Trypanosomen handle, nicht anschliessen. Sollten sie das sein, so wäre das völlige Verschwinden der Geisseln sehr auffallend. Auch die beiden Chromatinmassen scheinen ihm nicht dem Verhalten des Makro- und Mikronucleus der Trypanosomen zu entsprechen.

In einer neueren Mittheilung<sup>2</sup> giebt Ross nach den Präparaten Donovan's eine genaue Beschreibung und Abbildung der Körperchen, deren vollständige Uebereinstimmung sowohl mit den von Leishman beschriebenen, als mit den unsrigen ausser allem Zweifel ist. Ross ist der Ansicht, dass es sich um eine ganz neue Sporozoëngattung handelt, deren Sporen die Körperchen darstellen, die in einer Art Matrix, dem Rest des elterlichen Organismus, entstehen.

Leishman<sup>3</sup> suchte die Einwendungen von Ross zu widerlegen. Das vollständige Verschwinden der Geisseln liess sich bei Ratten-Trypanosomen nach längerer Aufbewahrung beweisen. Dennoch giebt L. zu, dass es bei der Neuheit und Seltenheit der Beobachtung bis jetzt unmöglich sei, zu entscheiden, ob die Körperchen neue Parasiten oder, wie angenommen, veränderte Trypanosomen seien.

Laveran<sup>4</sup>, der ebenfalls in der Lage war, Originalpräparate Donovan's zu untersuchen, erklärte sich gegen die Annahme Leishman's, nimmt dagegen an, dass es sich um ein neues Hämatozoon handle, welches der Gattung Piroplasma zuzurechnen sei. Laveran behauptete, dass ein Theil der Körperchen in rothen Blutkörperchen eingeschlossen sei, was aber weder von Leishman, noch von Ross bestätigt wurde, und auch mit unseren Beobachtungen keineswegs übereinstimmt. Laveran schlägt den Namen *Piroplasma donovani* vor, den Ross in *Leishmania donovani* umändert.

Vergleicht man die Körperchen mit ausgebildeten Trypanosomen, so wird man allerdings kaum eine Aehnlichkeit finden. Eine Eigenthümlichkeit aber, die ganz besonders charakteristisch für Trypanosoma ist,

---

<sup>1</sup> R. Ross, Note on the bodies recently described by Leishman and Donovan. *Brit. med. Journal.* 14. Novbr. 1903. p. 1261.

<sup>2</sup> Further notes on Leishman bodies. *Ebenda.* 28. Novbr. 1903. p. 1401.

<sup>3</sup> Leishman, *Ebenda.* 21. Novbr. 1903. p. 1376.

<sup>4</sup> Laveran, *Bulletins de l'Académie de médecine de Paris.* 3. Novbr. 1903.



das Vorhandensein des als Mikronucleus (Plimmer und Bradford<sup>1</sup>) oder als Nucleolus (L. Rabinowitsch und W. Kempner<sup>2</sup>), als Centrosoma (Laveran und Mesnil) oder endlich als Geisselwurzel, Blepharoplast (v. Wasielewski und G. Senn<sup>3</sup>) bezeichneten, intensiv färbbaren Chromatinkörpers neben dem eigentlichen Kern, kommt auch unseren Körperchen zu. Jedenfalls besitzt der sogenannte Mikronucleus dieselbe Bedeutung wie der Basalkörper der Cilien der Flimmerzellen. Auch die kurzstäbchenförmige Gestalt dieses Gebildes, die so häufig bei verschiedenen Trypanosomen wiederkehrt, ist hier sehr oft ausgesprochen.

Die Aehnlichkeit der Körperchen mit Trypanosoma ist schon grösser, wenn man die kleinen kugeligen Entwicklungsstadien ansieht, die Rabinowitsch und Kempner und Andere beschreiben; sie wird aber ganz überraschend, wenn man die Involutionsformen bei der Phagocytose heranzieht, die Bradford und Plimmer von *Tryp. brucei* abbilden (Figg. 44, 45). Die „amöboiden Formen“ dieser beiden Autoren sind eben nichts Anderes als kleine kugelige oder ovale Körper mit den beiden Chromatinkörpern, die von einkernigen Leukocyten der Peritonealflüssigkeit beim Menschen, der Milz bei Ratte und Maus, des Blutes besonders bei entmilzten Hunden und Katzen aufgenommen werden. Eines dieser aufgenommenen Körperchen zeigt in Figur 45 noch den Rest der Geissel in Verbindung mit dem Mikronucleus; andere Körperchen liegen in Vacuolen der Zellen genau wie in unserem Falle, nur weit weniger zahlreich. Dieselben Autoren schildern ausserdem plasmodiale Massen, die in der Lunge und in enormer Menge in der stark vergrösserten Milz bei Ratten und Mäusen vorkommen (Figg. 37, 38, 39). Was diese plasmodialen Massen bedeuten, ist schwer zu sagen, da sie nur an Abstrichen beobachtet wurden. Sie bestehen aus einer homogenen Substanz, in der äusserst zahlreiche Makronuclei mit daneben liegenden Mikronuclei eingelagert sind; es fehlen aber, bis auf einzelne Ausnahmen (Figg. 37, 38) die rundlichen bläschenförmigen Hüllen, die entweder zerstört oder durch die Präparation undeutlich geworden sind. Es ist aber möglich, dass die plasmodialen Massen aus einer Verschmelzung der Trypanosoma-Körper selbst hervorgegangen sind.

<sup>1</sup> Plimmer und R. Bradford, Vorläufige Notiz über die Tsetse-Parasiten. *Centralblatt für Bakteriologie*. 1899. Bd. XXVI. Nr. 14/15.

J. R. Bradford and H. G. Plimmer, The Trypanosoma brucei, the organism found in Nagana or Tse Tse Fly disease. *Quart. Journal of microsc. science*. New Series. 1901. Vol. XLV. p. 449.

<sup>2</sup> L. Rabinowitsch und W. Kempner, Beitrag zur Kenntniss der Blutparasiten, speciell der Rattentrypanosomen. *Diese Zeitschrift*. 1899. Bd. XXX. S. 250.

<sup>3</sup> v. Wasielewski u. G. Senn, Beiträge zur Kenntniss der Flagellaten des Rattenblutes. *Ebenda*. 1900. Bd. XXXIII. S. 444.

Auch Laveran und Mesnil<sup>1</sup> haben bei ihren Untersuchungen über *Trypanosoma lewisi* Formveränderungen der Parasiten in Folge von Phagocytose beobachtet und abgebildet, die eine ganz unverkennbare Aehnlichkeit mit den Leishman'schen und unseren Körperchen haben; besonders die Figuren 10 und 11 (Taf. XI) von Phagocyten aus der Peritonealhöhle des Meerschweinchen zeigen den Makro- und Mikronucleus in einem ganz ähnlichen Verhältnis wie in unseren Präparaten, in Fig. 10 in einem hellen Ring, in Figur 11 in einer Vacuole eingeschlossen. Auch Figur 15 (Chromatinkugeln in einem Leukocyten der Ratte bei passiver Immunität) lässt sehr deutlich die beiden Kerngebilde erkennen. Dieselben Autoren beschrieben kleine kugelige Involutionenformen mit Cilien, die auch kleine Conglomerate bilden können. Auch Martini schildert Zerfallsformen der Tsetse-*Trypanosomen* in Ausstrichen von Lymphdrüsen, Milz, Leber, Knochenmark, Nieren und ist der Ansicht, dass im Knochenmark, den Lymphdrüsen und besonders der Milz die ständige Hauptzerstörung der *Trypanosomen* statt hat; durch welche auch die gewaltige Hyperplasie der Milz ihre Erklärung finde. Auffallender Weise fügt M. hinzu, dass einige Stunden nach dem Tode des Thieres an Deckglasabstrichen nur noch vereinzelte Spuren von *Trypanosomen* vorhanden seien.

Die Phagocytose in den Zellen der Milz, des Knochenmarkes und der Leber erreichte in unserem Fall einen ganz enorm hohen Grad, was auf die fortdauernde Aufnahme von vielen Milliarden von Blutparasiten und ihre Unschädlichmachung während der langen Dauer der Erkrankung hindeutet, nirgends sind aber Andeutungen einer Aufnahme der Parasiten in rothe Blutkörperchen vorhanden. Die zarten Ringe, die die Chromatinkörner umgeben, verhalten sich ganz anders wie rothe Blutkörperchen oder Stromareste von solchen. Häufig sind aber, wie wir sahen, rothe Blutkörperchen in dieselben Zellen aufgenommen.

Da Leishman und Donovan, wie es scheint, ein Nachweis der Körperchen an Schnittpräparaten nicht gelungen ist, und sie ihre Untersuchungen, ebenso wie Ross und Laveran nur an den Abstrichpräparaten gemacht haben, ist ihnen die ausgedehnte Phagocytose entgangen (wogegen wir, da wir leider keine Abstrichpräparate besaßen, grössere Schwierigkeit hatten, die Form der Körperchen genau zu ergründen, was erst an sehr dünnen und gut gefärbten Schnitten möglich war). Hätten wir

<sup>1</sup> Recherches morphologiques et expérimentales sur le *Trypanosoma* des Rats (Tr. lewisi). *Annales de l'Institut Pasteur*. Sept. 1901. p. 673.

<sup>2</sup> Recherches sur le *Trypanosoma* du nagana ou maladie de Tsé-Tsé. *Ebenda*. Jan. 1902. T. XVI. p. 1.

<sup>3</sup> E. Martini, Entwicklung der Tsetse-Parasiten in Säugethieren. *Diese Zeitschrift*. 1903. Bd. XLII.

Abstriche vor uns gehabt, so wären wir über die parasitäre Natur von vorn herein schwerlich im Zweifel gewesen. Die von Ross abgebildeten rundlichen und länglichen Massen, die er für Reste des Körpers von Parasiten und für die Matrix von Sporen hält sind wohl nichts Anderes als Reste der phagocytischen Zellen. Es kommen aber auch Klümpchen von zusammengeballten Körperchen in Vacuolen von Zellen vor.

Uebrigens sei darauf aufmerksam gemacht, dass im Knochenmark unseres Falles in einigen Zellen zwischen den rundlichen Körperchen sehr vereinzelte spindelförmige Gebilde derselben Art mit etwas auseinandergerückten Kernen vorkamen (s. bei Fig. 4), einmal auch ein geschlängeltcs Fädchen in Verbindung mit dem Mikronucleus.

Das morphologische Verhalten der Körperchen spricht demnach sehr für die ursprüngliche Annahme Leishman's, dass es sich thatsächlich um Residuen — vielleicht um Dauerformen — einer Trypanosomenart handelt.

Wir müssen hier zunächst etwas auf die Geschichte und das klinische und anatomische Verhalten der Trypanosomenerkrankung beim Menschen eingehen.

Die Beobachtungen von Leishman und von Donovan betrafen Fälle von unregelmässigem Fieberverlauf bei Abwesenheit von Malaria-parasiten. Der Erstere bezeichnete die Krankheit als „Dum-Dumfieber“, da sie ihm gerade bei Soldaten, die in diesem sehr ungesunden Kantonement in der Nähe von Calcutta erkrankt waren, mehrfach vorgekommen war. Die Fälle Donovan's waren nach dessen kurzer Beschreibung gleicher Art.

Sie gehörten offenbar zu den unregelmässigen Tropenfiebern, die auch Manson in seinem Buche aus Indien und China erwähnt. Möglicher Weise gehört dazu auch das sogenannte „Double continued fever“ aus Südechina, Hongkong, Weiheiwai, obwohl Typhus hier nicht ausgeschlossen erscheint, ferner die als Kala-Azar bekannte indische Krankheit, die nach Manson vielleicht eine Form von Trypanosomiasis ist.<sup>1</sup>

Der erste genauer beobachtete Fall von Trypanosomenerkrankung beim Menschen, den Dutton<sup>2</sup> beschrieb, stammte aus Bathurst am Gambia. Die Krankheit begann im Mai 1901 bei einem Manne von 42 Jahren, dem Führer eines Regierungsbootes gelegentlich einer Strafexpedition auf dem Gambia. Im Blute waren keine Malariaparasiten zu finden, dagegen sah Forde zahlreiche lebhaft sich bewegende Blutparasiten. Nach 3 Monaten wurde der Kranke nach Liverpool beurlaubt. Die Temperatur, Anfangs subnormal, stieg vorübergehend; die zuerst nicht vergrösserte Milz war später

<sup>1</sup> *Tropical diseases*. 1903. p. 197, 275.

<sup>2</sup> J. Everett Dutton, Note on a trypanosoma occuring in the blood of man. *Brit. med. Journal*. 20. Sept. 1902. p. 881.

unter den Rippenbogen fühlbar und sehr empfindlich. December 1901 kehrte der Kranke gebessert nach Bathurst zurück, überstand auf der Reise eine atypische Pneumonie, war sehr abgemagert und schwach, das Gesicht gedunsen, die Haut stellenweise geröthet, mit unregelmässigen rothen Flecken. Die Temperatur war unregelmässig, mit Rückfallcharakter. Das Auftreten der Parasiten wechselte je nach der Temperatur. Puls und Athmung waren beschleunigt, einmal trat Nasenbluten auf.

Anfang Januar konnte der Kranke seinen Dienst wieder aufnehmen.

Nach einer späteren Mittheilung<sup>1</sup> kehrte der Kranke im Juli 1902 wieder zurück; gesteigerte Puls- und Athemfrequenz, umschriebene Hautröthe, flüchtige Oedeme, Vergrösserung der Milz, unregelmässige Temperatursteigerungen hielten bis gegen das Ende an. Grosse Dosen von Chinin und Arsen waren erfolglos, Urotropin schien von Nutzen zu sein. Die Parasiten waren sehr sparsam, konnten aber auf Ratten und Affen übertragen werden. Ende December erfolgte der Tod nach vorübergehenden Hirnsymptomen unter starker Zunahme der Athemfrequenz, 1 Jahr 8 Monate nach Beginn der Krankheit.<sup>2</sup> Leider konnte die Section nicht gemacht werden.

Das Trypanosoma („Tr. gambiense“) war am meisten dem der Nagana (Tr. brucei) ähnlich, das hintere Körperende war etwas abgestumpft, der freie Theil der Geissel betrug etwa  $\frac{1}{3}$  der Körperlänge.

Dutton fand unter 115 Blutpräparaten von eingeborenen Kindern von 1 bis 15 Jahren ein Mal Trypanosomen bei einem 3jährigen Kinde; Dutton und Todd fanden sodann in Senegambien unter 220 untersuchten Personen 4 mit Trypanosomen behaftete, unter denen ein 18jähriges Mädchen, welches die meisten Parasiten im Blute hatte, keine Krankheits-symptome zeigte. Dagegen fand er bei einem Weissen, der seit längerer Zeit an Schwäche, starker Abmagerung, Athembeschwerden und unregelmässigen Fieberanfällen gelitten hatte, eine grosse Leber und stark vergrösserte Milz besass, zahlreiche Trypanosomen im Blute.

Manson<sup>3</sup> theilte sodann einen neuen Fall von einer 40jährigen Frau mit, deren Leiden nach ihrer Aussage um Mitte 1900 während eines Aufenthaltes am Congo begann, und zwar nach einem Insectenstich am Fuss, welcher darauf anschwell. Nach 2 bis 3 Tagen trat ein heftiges Fieber von 2 monatlicher Dauer ein, zugleich anhaltendes Erythem. Im April 1901, bald nach der Rückkehr nach England, Frühgeburt im 8. Monat. Fieber und Erythem traten später nur ein Mal in Zwischenräumen von 10 Tagen

<sup>1</sup> E. Dutton u. C. H. Todd, Preliminary account of the investigations of the Liverpool expedition to Senegambia (1902), with a note by H. E. Annett. *Brit. med. Journal.* 7. Febr. 1903. p. 304.

<sup>2</sup> S. auch Maxwell-Adams, Trypanosomiasis and its cause. *Ebenda.* March 28 1903. p. 721, wo sich die Angabe findet, dass der Kranke Dutton's auf dem Schiff zwei Mal von Ratten gebissen sei.

<sup>3</sup> Trypanosomiasis on the Congo. *Ebenda.* March 28 1903. p. 720.

auf; ausserdem bestanden Gelenkschmerzen, Sehschwäche. Erst nach der Rückkehr nach dem Congo nach 3 Monaten wurde durch Broeden ein Trypanosoma aufgefunden. Der Zustand besserte sich, doch ist der spätere Verlauf nicht bekannt.

Broeden fand auch bei einem Beamten am Congo zahlreiche Trypanosomen im Blute.

Manson vermuthete damals, jedoch ohne bestimmten Anhalt, dass der erwähnte Insectenstich von *Argas Moubata* hergerührt habe.<sup>1</sup>

P. Manson und C. W. Daniels<sup>2</sup> berichteten ferner über die Krankheit einer 40jährigen Missionarsfrau aus Monsembe am oberen Congo. Die Erkrankung begann am 14. August 1901 mit einem Fliegenstich am linken Bein, welches anschwell und schmerzhaft wurde. Am 18. August trat Fieber und Kopfschmerz ähnlich wie bei Malaria auf, aber ohne Frost; die Temperatur stieg auf 39°; im Mai 1902 ein Anfall von Phlebitis am linken Bein. Im October 1902 wurden nach der Aufnahme der Kranken in das Hospital für tropische Medicin durch Manson und Daniels Trypanosomen im Blute aufgefunden. Die Milz war sehr gross, reichte bis zum Nabel und zur linken Crista ilei; es bestand grosse Schwäche, Fieber (39.3), Nachts Schweiss, dann Temperaturabfall. Nach der Entlassung nach 5 monatlichem Aufenthalt besserte sich der Zustand sehr, obwohl im Mai 1903 Erythem und Parasiten noch vorhanden waren. Später trat eine neue Verschlimmerung ein, so dass Mitte October die Schwäche bereits sehr gross war. Dabei bestanden noch immer ringförmige Erytheme. Sodann traten deutliche Erscheinungen von Schlafsucht ein und der Tod erfolgte im Coma am 16. November 1903, 2 Jahre und 3 Monate nach Beginn der Krankheit. Trypanosomen waren noch immer im Blut nachweisbar.

Die einzige Fliegenart, die nach der Mittheilung des Gatten der Kranken bei dem Stich in's Bein in Frage kommen konnte, war eine Stechfliege, die nie auf dem Lande vorkam, aber auf Booten stets lästig wurde.

In dem inhaltreichen Sammelbericht von Rabinowitsch u. Kempner<sup>3</sup> werden ausserdem noch zwei Fälle von Trypanosomen am Congo von Le Moal und von Brumpt erwähnt.

Sodann beschrieb Baker<sup>4</sup> drei Fälle von Trypanosomenerkrankungen bei Farbigen aus Entebbe in Uganda; die Parasiten glichen den von Dutton aufgefundenen.

---

<sup>1</sup> Manson, *Tropical diseases*. 1903. p. 713.

<sup>2</sup> Remarks on a case of Trypanosomiasis. *Brit. med. Journal*. May 30 1903. p. 1249.

<sup>3</sup> Die Trypanosomen in der Menschen- u. Thierpathologie, sowie vergleichende Trypanosomen-Untersuchungen. *Centralblatt für Bakteriologie*. Originale. Abth. I. Bd. XXXIV. Nr. 8.

<sup>4</sup> C. J. Baker, Three cases of trypanosoma in man in Entebbe, Uganda. *Ebenda*. May 30 1903. p. 1254.

Ganz hervorragende Bedeutung erhielten die Trypanosomen durch ihre Auffindung bei der Schlafkrankheit der Neger durch Castellani, nachdem Leishman und Maxwell-Adams bereits die Frage aufgeworfen hatten, ob die Trypanosomiasis und die Schlafkrankheit (die auch am Gambia nicht selten sei) vielleicht nur Stadien einer Krankheit seien.<sup>1</sup>

Castellani fand Trypanosomen in der Cerebrospinalflüssigkeit (nach Lumbalpunktion) in 20 von 34 untersuchten Fällen, während sie in 12 Controlfällen fehlten, darunter auch in den 3 von Baker beschriebenen von Trypanosomiasis.<sup>2</sup>

Diese Entdeckung wurde in glänzender Weise bestätigt und vervollständigt durch die weiteren Untersuchungen der Commission der Royal Society in Uganda unter Leitung von David Bruce.<sup>3,4</sup> In allen Fällen von Schlafkrankheit wurden Trypanosomen in der Cerebrospinalflüssigkeit gefunden. Die Commission ist der Ansicht, dass die Gegenwart von Trypanosomen im Blut das erste Stadium der Schlafkrankheit darstelle. Unter 80 Eingeborenen aus dem Gebiet der Schlafkrankheit hatten nicht weniger als 23 Trypanosomen im Blut. Eine Artverschiedenheit zwischen den Parasiten im Blut und in der Cerebrospinalflüssigkeit scheint nicht vorzuliegen. Besonders wichtig waren die Resultate der Impfversuche bei Affen; sowohl durch Injection von Cerebrospinalflüssigkeit eines Falles von Schlafkrankheit als von Blut von einem Falle von einfacher Trypanosomiasis wurde das Bild der ausgesprochenen Schlafkrankheit hervorgerufen. Die Ansicht von der ätiologischen Einheit beider Erkrankungen wird u. a. bestätigt durch den oben erwähnten Fall von Manson, der seinen Ausgang unter dem Bilde der Schlafkrankheit nahm — angeblich der erste bekannte Fall dieser Art bei einem Europäer.<sup>5</sup>

Von besonderem Interesse ist der von der Commission geführte Nachweis, dass die Trypanosomen durch eine an den Ufern des Sees auf den Inseln häufig vorkommende Fliege, *Glossina palpalis*, die nächste Verwandte der Tsetse (*G. morsitans*) übertragen wird, wie erfolgreiche Versuche an drei Affen beweisen.<sup>6</sup>

So ist denn das Räthsel, welches jene merkwürdige Krankheit umgab, als gelöst zu betrachten.

<sup>1</sup> Maxwell-Adams, Trypanosomiasis and its cause. *Ebenda*. March 28 1903. p. 721.

<sup>2</sup> A. Castellani, Die Aetiologie der Schlafkrankheit der Neger. *Centralblatt für Bakteriologie*. Originale. 5. Nov. 1903. Abth. I. Bd. XXXV. Nr. 1.

<sup>3</sup> *Transactions of Royal Soc.* May 1903. — *Brit. med. Journal*. May 23 1903. p. 1218. — *Ebenda*. Juni 20 1903. p. 1431.

<sup>4</sup> D. Bruce, A. Nabarro u. Graig, Report on sleeping sickness in Uganda. *Brit. med. Journal*. Nov. 21 1903.

<sup>5</sup> P. Manson, Sleeping sickness and trypanosomiasis in a European. Death. Preliminary note. *Brit. med. Journal*. Dec. 5 1903. p. 1461.

<sup>6</sup> Bruce macht auf die grosse Analogie der Schlafkrankheit mit der Nagana — auch in den Symptomen — aufmerksam.

Die Frage der Identität der Bluttrypanosomen-Erkrankung mit der Schlafkrankheit scheint allerdings noch nicht entschieden zu sein. Die von der Commission geäußerte Ansicht, dass die Anwesenheit der Trypanosomen im Blut an sich noch keinen Krankheitszustand darstelle, ist Angesichts der schweren, zum Theil tödtlich verlaufenen Fälle nicht haltbar, wenn auch eine ungewöhnlich lange Latenz mehrfach hervorgehoben wird. Es mag sein, dass die Schlafkrankheit eben nur die Folge des Eindringens der Parasiten in die Cerebrospinalflüssigkeit ist, während in anderen Fällen der Tod auch die Folge der schweren Blutveränderung sein kann. Wahrscheinlicher dürfte es jedoch sein, dass eine Verschiedenheit der Infectionserreger eine Rolle spielt.

Wir glaubten auf diese Forschungen, die fast ganz dem Jahre 1903 angehören, etwas näher eingehen zu müssen, da dies zur Beurtheilung unserer eigenen Beobachtung nothwendig zu sein schien.

Es bleibt uns noch zu untersuchen, in wie weit das klinische und anatomische Verhalten unseres Falles mit dem der bekannten Trypanosomenerkrankungen übereinstimmt. Dies ist der Fall bezüglich des exquisit chronischen Verlaufes, der langen, wahrscheinlich fieberfreien Pausen und besonders bezüglich des eigenthümlichen Fiebertypus. Vergleicht man die von Dutton, von Manson mitgetheilten Fiebercurven mit der unsrigen, so kann die Aehnlichkeit nicht zweifelhaft sein. Der im Wesentlichen remittirende, zeitweise auch intermittirende Typus, die plötzlichen vorübergehenden Steigerungen der Temperatur, besonders auch um die Morgen- oder Mittagsstunden geben der Fiebercurve ein sehr eigenthümliches Aussehen. Jedoch sind die Temperaturen in unserem Falle viel höher, als in jenen.

In Bezug auf die Symptome ist ferner die Uebereinstimmung der Angaben in der Anamnese unseres Falles mit der Schilderung des oft lang andauernden Prodromalstadiums der Schlafkrankheit, des unlustigen, nervösen Wesens, des melancholischen Ausdruckes, der Schwäche, der Neigung zu Kopfschmerzen und Schwindel auffallend. Jene Symptome sind aber ziemlich übereinstimmend auch bei den übrigen Trypanosomenerkrankungen vorhanden. Ob das Auftreten diarrhöischer und dysenterischer Zustände (die auch in dem Fall Leishman beobachtet wurden) nur als zufällige Complication oder als Theilerscheinung der Infection zu betrachten ist, ist nicht sicher (s. darüber unten).

Von den Hauterythemen ist in der Krankengeschichte unseres Falles nichts erwähnt. Unter den anatomischen Veränderungen ist die Vergrößerung der Milz und die grosse Anämie, die zusammen das Bild einer „Anaemia splenica“ ausmachten, besonders wichtig.

Was endlich die Aetiologie anlangt, so sind wir in der Lage, folgende interessante Angabe mitzutheilen, die dem Einen von uns (Marchand) auf Anfrage bei den Eltern des Verstorbenen gemacht wurde.

Der Verstorbene ist im Chinafeldzug in Schanghai, Peking und an der grossen Mauer in Cantonnements gewesen. Bei einem Marsch habe er einen Fliegenstich am Fuss erhalten, in Folge dessen das Bein anschwell, so dass er den Stiefel nicht ausziehen konnte, und einige Zeit im Lazareth lag. Von anderweitigen Erkrankungen ist den Eltern nichts bekannt geworden. Nach seiner Rückkehr im October 1901 soll Fl. aber ein ganz verändertes Wesen gezeigt, auch öfter über Kopfschmerz geklagt haben, mürrisch und sehr wenig mittheilsam gewesen sein, so dass über seine Erlebnisse in China nicht viel zu erfahren gewesen war.

In einem Briefe des Fl. an seine Mutter findet sich die Angabe, dass Fl. an einer Expedition gegen die Boxer in der Zeit vom 28. XII. bis 14. I. 1901 und an dem Gefecht bei Hopho (3. I. 1901) nicht habe Theil nehmen können wegen eines Fussübels, das er sich auf dem Marsche von Tschang-kia-wan nach Peking zugezogen habe. Mündlich habe Fl. später wiederholt die Angabe gemacht, dass das Fussübel von einem Fliegenstich hergerührt habe.

Auf eine Anfrage bei dem Königl. Sächsischen Kriegsministerium wurde uns (M.) in äusserst dankenswerther Weise ein Auszug aus dem Krankenbuch mitgetheilt, in welchem jene Erkrankung im Januar nicht erwähnt ist. Es findet sich dagegen ausser der Angabe „Tripper (13. II. bis 15. II. 1901)“ der Vermerk „Zellgewebsentzündung am linken Fuss, 2. VIII. bis 8. IX. 1901“, sowie eine Abschrift des Krankenblattes aus dem Schiffslazareth der Batavia mit folgenden Angaben: „In Tongkin, am 31. VII. wurde Patient am Fuss von einer Fliege gestochen. Der Stich entzündete sich durch Reiben des Stiefels, so dass sich Fl. krank meldete. Er wurde (am 2. VIII.) dem Schiffslazareth überwiesen. Die innere linke Knöchelgegend entzündlich geröthet und geschwollen. Unterhalb des Knöchels, dicht an der Achillessehne eine ca. 2<sup>cm</sup> lange, 1<sup>cm</sup> breite Hautabschürfung, eitrig belegt. Am Fussrücken ebenfalls eine eitrig belegte Druckstelle.“ Die letztere heilte nach wenigen Tagen; die Wunde am Knöchel reinigte sich unter Umschlägen mit essigsaurer Thonerdelösung; später Borsalbe. Am 21. VIII. war die Wunde fast geschlossen, am 8. IX. wurde Fl. dienstfähig zur Truppe entlassen.

Gegenüber dieser amtlichen Auskunft ist anzunehmen, dass die oben erwähnte Zeitangabe in Bezug auf den Fliegenstich irrthümlich war, dass dieser vielmehr am 31. Juli auf der Rückreise nach Europa stattgefunden hatte. Es dauerte also ein halbes Jahr, bis nach unbestimmten prodromalen Symptomen die ersten ausgesprochenen Krankheitserscheinungen auftraten (s. oben).

Es ist aber wohl sehr wahrscheinlich, dass die Erkrankung mit dem Fliegenstich ihren Anfang nahm, also in ähnlicher Weise, wie in den beiden



Fällen von Trypanosomiasis von Manson angegeben wurde, ebenso wie es bei der Schlafkrankheit als sicher anzunehmen, und wie es bei der Nagana längst bekannt ist. Auch die mit dieser so nahe verwandte Surra-Krankheit scheint sicher durch Fliegen übertragen zu werden.

Trotz der mehrfachen unleugbaren Analogien im Krankheitsverlauf unseres Falles und der auffälligen Uebereinstimmung im morphologischen Verhalten der Körperchen mit Entartungsformen von Trypanosomen können wir uns dennoch nicht für berechtigt halten, eine Trypanosomeninfection als solche anzunehmen, da diese Parasiten im Blute nicht beobachtet worden sind. Auch Donovan hat sie in seinen Fällen vermisst. Nun sollen zwar die Trypanosomen im Blut oft lange Zeit ganz fehlen können (wie auch Annett a. a. O. angiebt). Bei der colossalen Anhäufung der Parasiten in den Organen wäre aber wohl anzunehmen, dass sie im Blut wenigstens zeitweise sehr zahlreich gewesen sein müssten, sie hätten auch der Untersuchung sicher nicht entgehen können. Handelte es sich aber nicht um Trypanosomen der bekannten Form, so müssen doch die Parasiten in irgend einer Form in der Blutflüssigkeit, vielleicht auch in der Lymphe, circulirt haben, bevor sie sich in den Organen ablagerten.

---

Um ein Urtheil über die Degenerationsformen der Trypanosomen zu gewinnen, erschien die eigene Untersuchung derselben nothwendig, um so mehr, als über das Verhalten dieser Parasiten, die bereits so oft und so genau studirt sind, in Schnittpräparaten der Organe von inficirten Thieren (und Menschen) fast gar nichts bekannt ist. Durch freundliche Vermittelung des Hrn. Geh.-Rath Dönitz erhielt der Eine von uns (Marchand) von Hrn. Stabsarzt Martini vom Institut für Infectionskrankheiten in Berlin vier todte Ratten, die am Tage vorher an Tsetse-Infection eingegangen waren.

Die Section ergab bei allen Thieren (deren Länge von der Schnauze zur Schwanzwurzel ca. 14<sup>cm</sup>, bei einem 17<sup>cm</sup> betrug, eine starke Vergrößerung der Milz (3.5 bzw. 4.0<sup>cm</sup>). Die Lungen waren (wahrscheinlich durch Leichenveränderung) in den hinteren unteren Theilen stark geröthet und luftleer, wenn auch nicht besonders derb. Die Pleurahöhlen enthielten beiderseits ziemlich reichlich seröse Flüssigkeit, in der grössere einkernige Zellen und Leukocyten vorhanden waren. Das Herz war bei allen Thieren stark mit geronnenem Blut gefüllt. Das Blut und Abstriche verschiedener Organe wurden an demselben und am folgenden Tage untersucht; Stücke der Organe theils in Alkohol, theils in Müller'scher Flüssigkeit mit Formolzusatz, dann in Alkohol gehärtet. Das noch gut erhaltene Blut (nur bei einem Thiere

---

<sup>1</sup> Manson, a. a. O. p. 336.

zeigten die rothen Blutkörperchen stärkeren Zerfall) enthielt sehr zahlreiche Trypanosomen, die zum Theil in dichten Haufen zusammengeballt waren. Die einzelnen Thiere hatten nur theilweise ihre längliche (aber etwas unregelmässige), meist aber kugelige Gestalt. Die undulirende Membran war bei keinem erhalten, wohl aber bei den meisten eine sehr lange feine Geissel, die oft die 6- bis 8fache Länge des Körpers hatte. Die meisten enthielten helle Vacuolen, viele waren vollständig blasig gequollen; der Kern war sehr deutlich als kreisrunder Körper sichtbar. Durch Zusatz von schwacher Essigsäure wurden nach Lösung der rothen Blutkörperchen die Parasiten in überraschend grosser Zahl sichtbar. Dabei liess der Körper sehr deutlich eine membranöse Begrenzung erkennen, innerhalb deren der glänzende Kern und ein kleineres stark lichtbrechendes Körnchen, der Mikronucleus hervortrat. Die Geissel war nur in seltenen Fällen bis zu diesem zu verfolgen. Zuweilen waren auch zwei Geisseln sichtbar; viele Geisseln hatten sich abgelöst.

Frische Präparate der Milz enthielten (bei Zusatz von Kochsalzlösung) nur wenige rundliche Körper mit langen Cilien, einzelne kleinere mit kurzen Resten von solchen, ausserdem kleine, sehr zarte länglichrunde kernhaltige Gebilde. Auch in dem rothgefärbten Knochenmark fanden sich nur einzelne mangelhaft erhaltene Trypanosomen mit Cilien und kleine freiliegende bläschenartige Gebilde mit kernartigen Körperchen. Abstriche der Lungen zeigten zahlreiche grosse Zellen mit mattglänzenden Körnern (Epithelzellen). Abstrichpräparate des Blutes (in Alkohol-Aether fixirt), lassen bei verschiedenen Färbungen (Methylenblau-Eosin oder Fuchsin, polychromes Methylenblau, Hämatoxilin-Eosin) die Trypanosomen mehr oder weniger gut erkennen. Die Kerne nehmen mit polychromem Methylenblau eine violettrothe Färbung an. Auch der Mikronucleus tritt deutlich hervor, ist jedoch sehr viel kleiner als in den Präparaten von Menschen. Nicht selten sind doppelte Kerne und Mikronuclei. Der Kern ist bei allen Färbungen deutlich ringförmig, etwas körnig mit hellerer Mitte. Färbungen mit Methylenblau-Eosin nach Leishman zeigten die beiden Chromatinkörper intensiv roth gefärbt, den Makronucleus ringförmig, den umgebenden rundlichen oder unregelmässigen Rest des Körpers sehr blassbläulich. In den Abstrichen der Milz waren ähnliche Kerngebilde, doch ziemlich spärlich erkennbar.

#### Schnittpräparate.

Paraffinschnitte des ganzen mit Blut gefüllten Herzens (Härtung in Müller'scher Flüssigkeit mit Formol) lassen zwischen den dicht gedrängten rothen Blutkörperchen sehr zahlreiche Trypanosomen erkennen, die meist rundlich oder länglich und bläschenförmig erscheinen; sie bilden an vielen Stellen dichte Haufen, in denen auch lange unregelmässig gewundene Fäden sichtbar sind, doch ist die Unterscheidung zwischen Cilien und Fibrinfäden oft nicht möglich. Die beiden Chromatinkörper sind sehr deutlich sichtbar, der Kern mehr oder weniger ringförmig. Bei reiner Fuchsinfärbung (Auswaschung mit Alkohol) treten die beiden Chromatinkörper sehr scharf hervor, der Kern meist ringförmig, der Mikronucleus als besonders dunkel gefärbter Punkt.

Feine Paraffinschnitte der Milz zeigen nach Färbung mit Fuchsin und Methylenblau in der Umgebung der Follikel sehr dichtgedrängte grosse

Zellen mit dunkelblauem Protoplasma; die Pulpa besteht grösstentheils aus grossen, sehr blassen und schlecht abzugrenzenden Zellen, die mit sehr zahlreichen Vacuolen durchsetzt sind. Der Kern dieser Zellen ist gross, oft bläschenförmig, zuweilen unregelmässig geformt. In diesen Zellen sind sehr oft rothe Blutkörperchen oder Fragmente von solchen eingeschlossen. An vielen Stellen erscheinen diese Zellen wie zu einer dichten Masse verschmolzen. Stellenweise bemerkt man in und zwischen diesen Elementen bei sehr starker Vergrösserung kleine rundliche bläschenförmige Gebilde, viel kleiner als die abgestorbenen Trypanosomen in den Blutgefässen, in denen ein blasses, gefärbtes Körperchen, zuweilen auch ein zweites punktförmiges liegt. An einigen Stellen sind diese Gebilde sehr zahlreich, doch sind davon in der Regel nur die gefärbten Kerne meist als kleine ring- und halbringförmige Gebilde sichtbar, jedoch viel kleiner und undeutlicher als in unseren Präparaten vom Menschen. Indessen konnte es keinem Zweifel unterliegen, dass diese Körperchen thatsächlich Reste der Trypanosomen darstellten. Uebergänge zu den freiliegenden bläschenförmigen Gebilden mit deutlichem Kern bestätigten dies. Es musste also in der Milzpulpa eine sehr lebhaft Phagocytose der Trypanosomen stattgefunden haben, die zu einer fast vollständigen Zerstörung der Parasiten geführt hatte.

In den Milzvenen sind die grossen gequollenen vacuolären Zellen ebenfalls vorhanden, daneben auch besser erkennbare Trypanosomen im Blut.

#### Schnitte der Leber; Färbung mit Fuchsin-Methylenblau.

Die Leberzellen sind überall gut erhalten, mit kleinen hellen rundlichen Vacuolen durchsetzt, die kleinen Fetttröpfchen entsprechen. Sehr auffallend ist das Vorhandensein sehr zahlreicher grosser Zellen in den Pfortadercapillaren, deren Lumen dadurch fast ganz ausgefüllt wird, so dass die rothen Blutkörperchen dazwischen oft auf einen kleinen Raum beschränkt sind. Die Zellen haben ein sehr zartes, von grossen Vacuolen durchsetztes, vollkommen netzförmiges Protoplasma, welches nur in einzelnen eine etwas dichtere Randzone bildet. Der Kern ist gross, oft unregelmässig gestaltet, bläschenförmig oder gleichmässig dunkel gefärbt.

Die Vacuolen enthalten oft rothe Blutkörperchen oder Reste von solchen, ausserdem blasser undeutliche rundliche Körperchen, stellenweise auch Leukocyten; doch war es bisher nicht möglich, in diesen Zellen deutliche Trypanosomenreste zu entdecken. Es scheint, dass diese bereits vollständig zerstört waren. Viele Zellen scheinen in Auflösung begriffen zu sein. Im Ganzen gleichen diese Gebilde den grossen vacuolären Zellen der Milzpulpa. Die Endothelzellen der Pfortadercapillaren sind oft nicht sichtbar, nur stellenweise sind schmale oder etwas angeschwollene Zellen mit dunkel gefärbten Kernen an der Innenfläche der Capillarwand vorhanden.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Durch die grosse Liebenswürdigkeit des Hrn. Stabsarzt Martini wurde ich vor Kurzem in die Lage versetzt, lebende Tsetse-Trypanosomen zu untersuchen, wofür ich Hrn. Martini auch an dieser Stelle meinen Dank ausspreche. Um den Umfang dieser Arbeit nicht noch zu vermehren, behalte ich mir vor, bei anderer Gelegenheit über die histologische Untersuchung der Organe der infectierten Thiere zu berichten.

Wenn sich demnach auch bei dieser vorläufigen Untersuchung gewisse sehr überraschende Analogieen zwischen den Degenerationsformen der Tsetse-Trypanosomen mit den Leishman'schen Körperchen ergeben haben, so vermögen wir doch nicht zu sagen, dass eine vollständige Uebereinstimmung besteht. Das Vorhandensein eines Mikronucleus, dem bei Trypanosoma die Bedeutung einer Geisselwurzel zukommt, weist darauf hin, dass unsere Körperchen mit Wahrscheinlichkeit einer den Trypanosomen mindestens nahestehenden Monadinen-Gattung angehören. Bei allen sonst bekannten Flagellaten scheint die Geisselwurzel in Verbindung mit dem Kern zu stehen.<sup>1</sup>

#### Nachtrag.

Ganz kürzlich erhielt der eine von uns (Marchand) durch die Güte des Herrn Verfassers eine sehr interessante Mittheilung von J. H. Wright<sup>2</sup> über Protozoen in einem Fall von tropischem Geschwür („Delhi-Beule“) zugesandt. Die ausgezeichneten mikrophotographischen Abbildungen von Strich- und Schnittpräparaten zeigen auf den ersten Blick die grösste Uebereinstimmung mit unseren Körperchen. Die Leishman'sche Mittheilung scheint dem Verfasser noch unbekannt geblieben zu sein, sonst würde er ohne Zweifel selbst auf die grosse Aehnlichkeit hingewiesen haben. Die Körperchen fanden sich in grosser Zahl dicht gedrängt in den grossen Granulationszellen und lagen in Abstrichpräparaten in grossen Haufen in der Umgebung der Kerne. Wright beschreibt die Körnchen folgendermassen: „Sie sind im Allgemeinen rund, scharf conturirt, 2 bis 4  $\mu$  im Durchmesser. Ein breiter Saum ist (bei modificirter Romanowsky'scher Färbung) blass bläulich, während die Mitte farblos ist. Besonders charakteristisch ist das Vorhandensein einer grösseren und einer kleineren violett gefärbten Masse in jedem Körperchen.

Die grössere Masse hat ungefähr  $\frac{1}{4}$  bis  $\frac{1}{3}$  der Grösse der ganzen Körperchen, ist von wechselnder Form, bildet aber immer einen Theil des abgerundeten Randes.

Die kleinere Masse ist in einigen Fällen rund, in anderen stäbchenförmig, in letzterem Fall dunkler violett als die grössere Masse, und liegt gewöhnlich in der Nähe oder direct an der bläulichen Peripherie des Körperchens.

An dünnen Schnitten färbten sich die beiden Massen mit Kernfarbstoffen, Methylenblau oder Gentianaviolett.

Gegen die Vermuthung, dass es sich um Mikrosporidien handle, sprach die Abwesenheit von Anzeichen einer cyclischen Entwicklung. Dagegen fanden sich gewisse Zeichen einer Theilung; Verlängerung und Einschnürung sowie Verdoppelung der beiden Massen, in einigen Körperchen sogar be-

<sup>1</sup> S. darüber K. Plenge, Ueber die Verbindungen zwischen Geissel und Kern. *Verhandl. des naturhistor.-medicin. Vereins zu Heidelberg*. N. F. 1899. Bd. VI. 3.

<sup>2</sup> James Homer Wright, Protozoa in a case of tropical ulcer („Delhi Sore“). *Journal of Medical Research*. Decbr. 1903. Vol. X. Nr. 3.

ginnende Einschnürung. Wright schlägt den Namen *Helcosoma tropicum* vor.

An den zahlreichen Abbildungen zeigen die grösseren Chromatinmassen sehr häufig eine Halbmondform; der helle Raum des Körperchens ist hier auch meist grösser als an den Schnittpräparaten. Es giebt aber auch eine ganze Anzahl Körperchen, in denen die grössere Chromatinmasse vollkommen kreisförmig erscheint (Figg. 4, 5, 13), die Mitte nicht selten heller; die kleinere Masse ist zuweilen senkrecht zur grösseren, oder quer gelagert, so besonders an den in Theilung begriffenen Formen.

Nach der Beschreibung und nach den Abbildungen kann es nicht zweifelhaft sein, dass es sich hier, wenn nicht um dieselbe, so doch um eine sehr nahe verwandte Form handelt.<sup>1</sup> Auch hier sind die parasitischen Körperchen ausschliesslich in Zellen eingelagert, durch einen phagocytischen Process aufgenommen.

Die endemische Beulenkrankheit ist nun, soviel bekannt, ein rein locales Leiden, welches wahrscheinlich durch directe Infection (vielleicht durch Insectenstiche) entsteht. Allgemeine Krankheitserscheinungen sollen dabei nicht vorhanden sein, wenn nicht Complicationen hervortreten. Immerhin wäre es nicht unmöglich, dass es auch eine Allgemeininfection mit denselben Parasiten gäbe, die sich in der Circulation verbreiten und dann phagocytisch von den Zellen der Milz, des Knochenmarkes und den Lymphdrüsen aufgenommen würden.

Seit dem Abschluss der vorstehenden Arbeit erfolgten neue wichtige Mittheilungen über die Leishman'schen Körperchen.

Bentley<sup>2</sup> fand die gleichen Gebilde in Assam bei der Punktion der Milz in Fällen von Kala-azar, so dass die auch von Ross bereits vermuthete Identität dieser in Hinterindien verbreiteten Krankheit mit der tropischen nichtmalariösen Splenomegalie von Leishman und Donovan wohl ausser Zweifel steht. Demnach würde auch unser Fall dieser Krankheit zuzurechnen sein. In der That entspricht auch die Schilderung des klinischen Verhaltens der Krankheit durch Bentley<sup>3</sup> sehr dem Verlauf unseres Falles: hohes intermittirendes oder remittirendes Fieber von 2 bis 4 wöchentlicher, oder längerer Dauer mit Milz- und Leberschwellung; dann Apyrexie und neue Fiebererscheinungen, die Monate anhalten und durch Chinin nicht beeinflusst werden, später dauernd geringeres Fieber; profuse Schweisse, selten Frost. Dazu kommen Glieder-schmerzen, Abmagerung, Anämie, die zugleich mit der Milz- und Leberschwellung das typische Bild liefern; die Haut ist fahl, nicht selten treten Petechien auf, auch Blutungen aus Nase und Zahnfleisch. Der

<sup>1</sup> An einem mikroskopischen Schnittpräparat, welches ich der Güte des Herrn Wright verdanke, konnte ich mich hiervon durch den Augenschein überzeugen.

<sup>2</sup> *Brit. medical Journal.* 16. Jan. 1904. p. 160.

<sup>3</sup> *Ebenda.* 20. Sept. 1902. S. auch Manson, a. a. O. p. 272.

Zustand kann sich Monate, selbst 1 bis 2 Jahre hinziehen und führt fast stets zum Tode, der in etwa 90 Procent durch Dysenterie, gelegentlich durch Phthise, Pneumonie oder Schwäche herbeigeführt wird.

Manson und Low<sup>1</sup> waren in der Lage, zwei Fälle von Splenomegalie, den einen aus Indien, den anderen aus Afrika, zu untersuchen, ohne bei der Punktion der Milz die Parasiten zu finden; der erste der beiden Fälle starb; nach dem Tode fanden sich in den Abstrichen von Milz und Knochenmark viele Leishman'sche Körperchen. Bei einem neuen derartigen Kranken, der aus Assam, zuletzt aus Terai bei Darjeeling stammte, und seit dem Juni 1903 an Fieber erkrankt war, ergab die Punktion der Milz (Ende November) sehr zahlreiche Körperchen, die genau beschrieben und abgebildet werden. In den Abstrichen fanden sich auch einzelne grössere Klumpen mit zahlreichen Körperchen und eine kernhaltige Zelle mit ähnlichen Einschlüssen (offenbar phagocytisch). Die Verf. sind der Ansicht, dass in der Milz eine Vermehrung der Parasiten stattfindet, was wohl möglich ist. Die Untersuchung des peripherischen Blutes war stets negativ. Auch durch Punktion der Leber erhielten die Verfasser zahlreiche einfache oder „doppelte“ Parasiten, aber keine Zooglocamassen. Sie nehmen an, dass die Parasiten durch die Gallenwege ausgeschieden werden (was jedenfalls nicht richtig ist). In den Fäces und im Harn waren keine Parasiten nachweisbar.

Donovan fand im peripherischen Blute eines neuen Falles auch endoglobuläre Formen. Laveran und Mesnil<sup>2</sup> sahen in einem von ihm erhaltenen Präparat spärliche endoglobuläre Parasiten und freie Körperchen, kleiner als die in der Milz und mit einfachem Kern, die sie für Jugendformen der Piroplasmen halten. Die ersteren hatten eine gewisse Aehnlichkeit mit den kleinen Formen von Hämamöba.

Leishman<sup>3</sup> berichtet, dass er vor Kurzem die Körperchen in Abstrichen von Milz und Leber bei zwei Soldaten gefunden habe, die aus Dum-Dum und der Nachbarschaft stammten und in London starben. Nähere Mittheilungen werden in Aussicht gestellt.

In Bezug auf das Verhältniss der Leishman'schen Körperchen zu Trypanosoma sind die neueren Untersuchungen Schaudinn's<sup>4</sup> von grösster

<sup>1</sup> The Leishman-Donovan body and tropical splenomegaly. *Brit. medical Journal.* Jan. 23. 1904.

<sup>2</sup> A. Laveran et Mesnil, Nouvelles observations sur Piroplasma Donovanii. *Comptes rendus de l'Acad. des sc.* 25. Janv. 1904. p. 187.

<sup>3</sup> Leishman, Note on the nature of the parasitic bodies found in tropical splenomegaly. *Brit. med. Journal.* Febr. 6. 1904. p. 303.

<sup>4</sup> Fritz Schaudinn, Generations- und Wirthswechsel bei Trypanosoma und Spirochaete. *Arbeiten aus dem kaisert. Gesundheitsamte.* Bd. XX. 1904. p. 387.

Bedeutung, da durch sie der Generationswechsel zwischen ausgebildeten Trypanosomen und anderen Blutparasiten, zunächst für *Proteosoma* (und *Halteridium*) der Vögel, sowie für *Spirochaete Ziemanni* nachgewiesen wird. Ferner scheint nach demselben Autor (in Verbindung mit Weber) ein ähnliches Verhältniss beim *Piroplasma* des Texasfiebers vorzuliegen; auch bei dem *Piroplasma* des Hundes konnte Schaudinn denselben Dimorphismus der Kernverhältnisse, wie bei *Trypanosoma* nachweisen. Hierdurch würde gewissermassen eine Brücke zwischen der Laveran'schen Ansicht über die Natur der Leishman'schen Körperchen und der Annahme ihrer Zugehörigkeit zu *Trypanosoma* gebildet.

Von besonderem Interesse ist auch der durch Schaudinn geführte Nachweis von der ursprünglichen Zugehörigkeit des *Blepharoplasten* (*Mikronucleus*) zum Kern.

---

### Ergebnisse.

1. Die von uns beschriebenen Parasiten sind identisch mit den von Leishman und Donovan in den Abstrichen der menschlichen Milz bei tropischer Splenomegalie aufgefundenen und stehen den von Wright in der Delhifeule beobachteten sehr nahe.

2. Die vorläufig als „Leishman'sche Körperchen“ zu bezeichnenden Parasiten sind die Ursache einer allgemeinen Infektionskrankheit, die der Trypanosomeninfektion in ihrem Verlauf ähnlich ist, und anscheinend wie diese durch Fliegenstich übertragen wird. Diese Krankheit ist höchst wahrscheinlich identisch mit Kala-azar.

3. Die Leishman'schen Körperchen sind wie die Gattung *Trypanosoma* durch das Vorhandensein eines „Mikronucleus“ ausgezeichnet und gleichen sehr den Degenerationsformen der Trypanosomen.

4. Ihr massenhaftes Vorkommen in der Milz, der Leber, dem Knochenmark und den Lymphdrüsen weist darauf hin, dass die Parasiten wenigstens zeitweise frei in der Blutflüssigkeit circuliren. In den rothen Blutkörperchen fanden wir dieselben nicht.

5. In den genannten Organen findet eine sehr starke Phagocytose statt, welche zu einer allmählichen Zerstörung der Parasiten zu führen scheint. Eine Vermehrung der Parasiten in den Organen ist indess nicht ausgeschlossen. Die Phagocyten der Leber stammen der Hauptsache nach aus der Milz. Ein kleiner Theil gelangt in die Nieren.

6. Bei *Trypanosoma brucei* findet bei der Ratte eine ähnliche Phagocytose der Trypanosomen in der Milz statt, in der Leber finden sich ganz analoge grosse Zellformen, doch werden die Parasiten hier sehr viel intensiver zerstört.

---

## Erklärung der Abbildungen.

(Taf. I u. II.)

Alle Figuren sind mit dem Abbé'schen Zeichen-Apparat entworfen in Höhe des Mikroskoptisches mit Ausnahme von Fig. 4.

### Tafel I.

**Fig. 1.** Zwei Zellen aus einem der kleinen Herde der Milz-Pulpa mit vorgeschrittenem Kernzerfall. Färbung mit Carbol-Fuchsin. Zeiss' Apochromat 2<sup>mm</sup>. Comp. Oc. 12. (Vergr. 1250.) *nn* Kernfragmente. *k* Ringkörperchen mit Hülle.

**Fig. 2.** Eine Anzahl isolirt liegender Körnchen mit ungefärbter Hülle, ringförmigen Chromatinkörpern und Mikronuclei. Dieselbe Vergrösserung.

**Fig. 3.** Knochenmark, Färbung mit Hämatoxylin-Eosin. *mz* Markzellen. *f* Fettzellen. *p* u. *p'* Kleine u. grosse körnchenhaltige Zellen. *r* Rothe Blutkörperchen. Zeiss' Apochr. Imm. 3<sup>mm</sup>. Oc. 6. Vergr. 440.

**Fig. 4.** Eine Knochenmarkszelle mit unregelmässiger Begrenzung, einen Leukocyten und zahlreiche, in Vacuolen liegende ringförmige Körperchen einschliessend. Die letzteren sind sämtlich von sehr blassen Hüllen umgeben und lassen oft ein dunkleres Chromatinkorn (Mikronucleus) erkennen. *nn* Kerne. *l* Leukocyt. *v* Vacuolen. *k* Chromatinkörperchen mit Hüllen. Zeiss' Apochr. 2<sup>mm</sup>. Oc. 12. Zeichen-Apparat. Zeichenfläche in Tischhöhe, daher etwas stärker vergrössert.

**Fig. 5.** Leber; in den Pfortadercapillaren (*c*); sehr zahlreiche grosse körnchenhaltige Zellen (*p*); die Zellkerne sind nur zum Theil ausgeführt. *lz* Leberzellbalken. *p* Phagocyten. *e* Unveränderte Endothelzellen. *l* Einkernige Zellen in den Capillaren. Zeiss' Apochr. 8<sup>mm</sup>. Oc. 6.

### Tafel II.

**Fig. 6.** Ein sehr grosser Phagocyt mit sehr zahlreichen eingeschlossenen ein- und zweikernigen Zellen (*p*); *p'* Ein zweiter mit einer Zelle u. zahlreichen Körnern. Fuchsin-Methylenblau. Zeiss' Apochr. 3<sup>mm</sup>. Oc. 6.

**Fig. 7.** Leber; kernloser Phagocyt (oder Theil eines solchen) in einer Pfortadercapillare, daneben eine vergrösserte Endothelzelle (*e*). *lz* Theile von Leberzellbalken mit Kernen. *k* Körperchen mit ring- oder halbringförmigem Chromatinkörper und Mikronucleus (der nicht überall sichtbar ist). Die Grenzen der Körperchen treten in der Zeichnung etwas schärfer hervor als im Präparat. Hämatoxylin-Eosin. Zeiss' Apochromat. 2<sup>mm</sup>. Oc. 12.

**Fig. 8.** Eine grosse an einem Ende lang ausgezogene Zelle *e* (veränderte Endothelzelle?) mit einzelnen eingeschlossenen Körperchen *k*. Mit dieser in Verbindung (vielleicht nur anliegend) ein zweiter Zellkörper ohne Kern mit Vacuolen und zahlreichen Körperchen. *lz* Leberzellen. Dieselbe Vergrösserung. Abbé'scher Zeichenapparat. Zeichnung in der Höhe des Mikroskoptisches.

**Fig. 9.** Abgestorbene Tsetse-Trypanosomen; Abstriche von Herzblut. Polychrom. Methylenblau. Dieselbe Vergrösserung.

**Fig. 10.** Dieselben im Schnittpräparat (Paraffin-Schnitt) aus dem Cruor-Ge-rinnsel im Herzen. *r* Umrisse rother Blutkörper. Dieselbe Vergrösserung.



