

MITTEILUNG AUS DEM PATHOLOGISCH-ANATOMISCHEN INSTITUTE
DER KÖN. UNG. FRANZ JOSEF UNIVERSITÄT IN KOLOZSVÁR.

Direktor Prof. Dr. KOLOMAN BUDAY.

Phagocytose bei der Trypanosomiasis.*

VON DR. DESIDER POTOCKY I. Assistent.

In der ausgedehnten Literatur der Trypanosomiasis bezieht sich ziemlich wenig auf die pathologische Anatomie, besonders die Histologie dieser Krankheit. BETTENCOMT, KOPPE, DE REZENDE und MENDES machten Mitteilungen über histologische Prüfungen bei Schlafsucht, sie wiesen jedoch keine Trypanosomen nach und schrieben die Erkrankung einem Bacillus zu, welchen sie im Gehirn und an den Hirnhäuten fanden. MARCHAND und LEDINGHAM beschreiben einen Fall, in welchem die Diagnose der Trypanosomiasis erst durch das Auffinden von zahlreichen Phagocyten in der Milz, Knochenmark und in den Lymphdrüsen sichergestellt wurde. Die Phagocyten enthielten den sogenannten LEISHMANN'schen beim Kala Azar vorkommenden Gebilden ähnliche Körper.

Die Frage über die Histologie dieser Krankheit wird auch in den verschiedenen Handbüchern kurz behandelt. So tun es NOCHT und MEYER im Handbuch f. path. der *Mikroorganismen*, ferner MARTINI.

SPIELMEYER vergleicht die Veränderungen im Gehirn von Menschen bei Trypanosomiasis, mit denen bei der Paralyse.

Am eingehendsten beschäftigt sich mit der pathologischen Anatomie der Trypanosomiasis SAUERBECK. Er untersuchte Ratten,

* Nach einem Vortrage gehalten in der medizinischen Sektion des Erdélyer Museum-Vereins am 28 März 1908.

Kaninchen, Hunden und Meerschweinchen welche mit *Trypanosoma Brucei* geimpft wurden. Er fand dass die Infektion bei Versuchtieren stets tödlich ist. Die Organe wurden zur histologischen Prüfung in Paraffin eingebettet. Die Milz, Knochenmark und Lymphdrüsen enthielten viele Phagoeyten, welche zum Teil zerfallene Kerne, Chromatinkörner und viele Trypanosomen enthielten, welche hier kugelförmig erschienen. Als Ursprung der Phagoeyten in der Milz sind die Pulpazellen, vielleicht auch die Follikularzellen und Endothelien zu bezeichnen. Diese Phagoeyten haben einen grossen hellen Kern und enthalten zahlreiche Vacuola, in welchen man je zwei charakteristische dunkle Chromatinkörnchen, als Rückstände der einverleibten Trypanosomen findet. Ähnliche Veränderungen sind in den Lymphdrüsen zu sehen. In dem Knochenmark wandeln sich die Myelocyten zu Phagoeyten um. In der Milz und in den Lymphdrüsen ist die geringe Zahl der polynuklearen Phagoeyten auffallend. In den Lungen und in der Leber zeigt das Endothelium der Gefässe eine charakteristische Phagoeytose. Beim Verimpfen der Tripanosomen in die Bauchhöhle bilden sich auch hier Phagoeyten, warscheinlich aus den Wanderzellen und Adventitiazellen.

Das Trypanosoma *Brucei*, mit welchen die zu beschreibenden Versuche angestellt wurden, verursacht in Mittel- und Süd-Afrika die *Nogana* Krankheit, welche unter den Pferden und Rindern epidemisch auftritt. Unsere Versuchstiere sind gegen dieses Trypanosom beinahe ausnahmslos empfindlich. Das eigentliche klinische Bild ist am besten an Hunden zu beobachten, welche auch der natürlichen Infektion in den durch Trypanosomen infizirten Ländern ausgesetzt sind.

Bei Kaninchen und Mäusen ist das klinische Bild viel weniger deutlich, so dass als einziges Symptom die Abmagerung der Tiere hervortritt.

Bei der Trypanosomiasis finden wir bekantlich sehr wenig anatomische Veränderungen. In jedem Falle ist die starke Vergrösserung der Milz zu finden. In den meisten Fällen sind die Lymphdrüsen ebenfalls geschwollen, aber nicht zu blutreich. Weniger beständig kommt das Oedem vor. In den Lungen

findet man manchmal das Bild der Pneumonie oder des blutigen Infarktes.

Die histologischen Befunde sind bedeutender. Vor der Beschreibung derselben soll jedoch die Technik der Prüfung kurz geschildert werden.

Den Versuchstieren — 47 weisse Mäuse, 2 weisse Ratten, 2 Meerschweinchen, 12 Kaninchen, 8 Hunde — wurde unter die Haut, in die Bauchhöhle oder in die vordere Augenkammer etwas aus dem Blute der bereits infizierten Tiere verimpft. Den benützten Trypanosoma-stamm erhielt ich von Herrn Prof. NEUMANN in Heidelberg, wofür ich auch auf diesem Wege verbindlichen Dank sage.

Behufs der histologischen Prüfung war ich bestrebt, das Material sofort nach dem Tode zu fixiren, was in vielen Fällen auch gelang. Der Tod erfolgte bei Mäusen am 5—6-ten Tage, bei Ratten am 9—10-ten Tage, bei Meerschweinchen und Kaninchen im Laufe der dritten Woche nach der Impfung, unter Lähmungserscheinungen.

Die Organe wurden in 4% iger Formollösung, Sublimatlösung, oder nach APÁTHY in Pikrinsäure-Sublimat-Essigsäure Lösung fixiert, für gewöhnlich in Celloidin, manchmal in Paraffin eingebettet, einigemal in gefrorenem Zustande geschnitten. Die Schnitte waren 1—5 μ dick, sie wurden mit Haematoxylin-Eosin, nach APÁTHY, ROMANOWSZKY und GIEMSA gefärbt. Am schönsten kamen die Veränderungen durch die H. E. und GIEMSA-färbung zu Tage. Um die Schrumpfung bei der Härtung möglichst einzuschränken, wurden die fixierten Präparate in kleine Gefässe gelegt, deren Boden aus Pergamentpapier bestand. Diese Dialysiergefässe wurden mit destillierten Wasser gefüllt und in ein grösseres mit Alkohol gefülltes Gefäss gestellt. Der Alkohol diffundirte in dieser Weise langsam zum Präparate, diese wurden gleichmässig und beinahe ohne Schrumpfung gehärtet.

Bei der Prüfung der Milz fällt schon bei kleiner Vergrößerung auf, dass die Milz, obwohl auf das 3—4 fache geschwollen, doch reicher an Zellen ist, als bei normalen Tieren. Die Follikel sind grösser, die Pulpa dichter. Bei der Prüfung mit starker

Vergrosserung fallen am meisten jene Zellen ins Auge, welche Vacuola und Einschlüsse enthalten. Diese Zellen schliessen Bruchstücke von Kernen, Blutkörperchen und Trypanosomen in sich. Die Trypanosomen werden in dem Phagocyten kugelförmig, sie verlieren ihr undulierendes Häutchen und ihr Flagellum, die zwei Kerne gelangen neben einander, es bleibt jedoch zu erkennen, welcher der „Körperkern“ und welcher der accessorische Kern war. Um die Parasiten findet man beinahe immer ein grösseres Vacuolum. Manchmal sind auch mehrere Parasiten in ein Vacuolum eingeschlossen. Die Phagocyten selbst sind Zellen mit hellem Kern und viel Protoplasma. Sie sind besonders in der Pulpa am Rande der Follikeln und in den Blutgefässen aufzufinden und bilden sich hauptsächlich aus den Pulpazellen, aber auch aus den Follikularzellen und Endothelien. In den Präparaten ist die Umwandlung dieser Zellen leicht zu verfolgen. Zuerst wird der Kern heller inzwischen vermehrt sich das Protoplasma bis auf das 8—10 fache seines ursprünglichen Volumens und bildet verschiedene Fortsätze. Schon im Anfangsstadium der Umwandlung kann das Protoplasma Chromätinkörnchen oder Trypanosomen aufnehmen, die grossen, entwickelten Phagocyten sind voll von solchen Einschlüssen.

In den Follikeln, besonders in der Mitte derselben findet man viele Mitosen, dagegen bleiben die Phagocyten eher am Rande. Die Phagocyten, deren Entwicklung in der Mitte des Follikels beginnt, wandern mittelst amoebenartigen Bewegungen an die Peripherie derselben.

Phagocyten bilden sich auch aus den Endothelien der Blutgefässe. Da aber die völlig entwickelte Phagocyten keine Verschiedenheiten je nach dem Ursprunge aufweisen, so ist der endotheliale Ursprung nur in dem Falle anzunehmen, wenn irgend ein Zusammenhang der betreffenden Zellen mit dem Endothelium nachzuweisen ist.

Nachdem die Phagocyten den Höhepunkt ihrer Entwicklung erreichten, beginnt ihre Degeneration. Ihr Kern zerfällt in Fäden und Körnchen, das Protoplasma zerfällt in mehrere Teile und die Stücke werden von anderen Phagocyten aufgenommen.

Es ist ziemlich schwer zu entscheiden ob ein Einschluss in den Phagocyten, Chromatinkörnchen oder Trypanosom ist. Es stellt sich bei der Methylenblaufärbung oft heraus, dass ein Einschluss, welcher bei der H. E. färbung die Eigenschaften der Trypanosomen zeigte, eigentlich aus Chromatinkörnchen besteht und umgekehrt.

Die Unterscheidung der Einschlüsse ist an, in Paraffin gebetteten Schnitten noch schwerer als an solchen, welche in Celloidin eingebettet wurden. Der durch SAUERBECK angegebene hohe Trypanosomengehalt von einigen Phagocyten ist vielleicht durch diesen Umstand zu erklären. In meinen Präparaten sind die zweifellos trypanosomenhaltige Phagocyten viel seltener als bei SAUERBECK, dagegen kommen trypanosomenähnliche Einschlüsse, welche aber beinahe zweifellos Chromatinkörnchen sind, oft vor.

Manchmal findet man auch polynukleare Leukocyten mit Einschlüssen, es kommen auch solche vor, welche sicher Trypanosomen enthalten. Die Leukocyten gehen leicht zu Grunde und ihre Bruchstücke bilden in der Milz ganze Inseln.

Ähnliche Veränderungen weist das ganze Lymphsystem auf. Die Lymphdrüsen werden grösser, in der Zunahme beteiligen sich sowol die Pulpa, wie auch die Follikel. Die Veränderung gleicht also der in der Milz gefundenen. Trypanosomahaltige Phagocyten kommen in den Lymphdrüsen seltener vor, als in der Milz. Trypanosomen, welche im lebenden Zustande fixiert wurden, kommen noch seltener vor als in der Milz, wo man sie im Verhältniss zu den anderen Organen, ebenfalls selten findet. Die Phagocyten der Lymphdrüsen sind im Allgemeinen kleiner, als die der Milz und sie liegen dichter. In den Follikeln kommen Mitosen seltener vor. Bei Mäusen, Ratten findet man manchmal gar keine vergrösserte Lymphdrüsen, dagegen kommen diese bei Hunden besonders an der Stelle der Injection beinahe immer vor.

Das Knochenmark weist nicht viel Veränderungen auf; Phagocytose kommt auch hier vor, jedoch selten. Die Phagocyten bilden sich aus den Myelocyten. Die Zahl der Mitosen ist dagegen gross, man findet auch viele neugebildete Leukocyten.

In den Lungen wurden bei Mäusen blutige Infarkte gefunden, der Thrombus bestand aus Trypanosomen. Ausserdem kamen pneumonie-ähnliche Herde vor, in den Alveolen waren ausgewanderte Phagocyten und Trypanosomen zu finden.

In der Bildung der Phagocyten beteiligen sich auch die Leukocyten, Lymphocyten und Wanderzellen. In den Lungen, in dem Unterhautzellgewebe sind am meisten die Phagocyten dieses Ursprunges zu finden.

Die Nieren wiesen in vielen Fällen parenchymatöse Degenerationen auf, welche wie bei manchen Infektionskrankheiten in Herden auftraten.

Unter den beobachteten pathologisch-anatomischen Zeichen ist die Phagocytose am auffallendsten. Es wäre schwer zu entscheiden, ob diese durch den physikalischen Reiz der Trypanosomen oder durch ein Ferment oder Toxin bedingt wird. Die meisten Phagocyten sind in den Lungen zu finden, hier wandeln sich die Endothelzellen in Phagocyten um. In der Leber, in den Nieren und anderen Organen finden wir auch eine endotheliale Phagocytose, was allerdings für die Annahme der physikalischen Ursache der Phagocytose spricht. Da aber Phagocyten sich auch in solchen Organen in erhöhtem Grade bilden, in welchen die Parasiten als physikalischer Reiz nicht in Betracht kommen können, so können wir auf das Vorhandensein von Toxinen schliessen. Dieser Schluss wird auch durch andere Erscheinungen bestätigt. Das stark geschwollene Endothelium der Gefässe, die herdweise auftretenden Degenerationen der Nieren, die auf allgemeine Störung der Ernährung und schwache Herzttätigkeit oder auf irgend eine Erkrankung der Gefässe zeigenden Oedeme, sprechen für eine allgemeine toxische Infektion. Die Trypanosomiasis kann also ziemlich sicher als eine toxische Krankheit betrachtet werden.

Der Organismus verteidigt sich gegen den Angriff hauptsächlich durch die ausgedehnte Phagocytose; sämtliche Organe sind voll von verschiedenen Phagocyten. Eine hochgradige Leukocytose besteht trotzdem nicht, da auch viele Leukocyten zu Grunde gehen. Daneben wird auch ein Antitoxin gebildet, welches die Trypanosomen zu vernichten imstande ist.

Dieses Antitoxin ist aber an die Phagoocyten gebunden und wirkt nicht auf die freien Parasiten ein. Die Trypanosomen werden durch die Phagoocyten zuerst in ihren Bewegungen gelähmt, sie sterben ab und nehmen die für tote Trypanosomen charakteristische Kugelform auf. Unversehrte Parasiten finden wir in den Phagoocyten höchst selten. Das ganze anatomische Bild gleicht dem bei der Malaria.

Histologisch ragt die Bildung der Phagoocyten hervor. Dies ist als eine Verteidigung des Organismus gegen die Trypanosomen aufzufassen und wird als solche durch die Antitoxinbildung unterstützt.