

Aus der mediz. Klinik der kgl. ung. Franz Josef Universität in Szeged-Ungarn.
(Direktor Dr. N. v. JANCsó o. ö. Prof.)

Versuche mit der Leberbehandlung der Bartonellenanämie der Ratten.

Von dr. Géza RADVÁNYI.

Die schwere Anämie der Ratten nach Milzextirpation wurde zusammenfassend zuerst von LAUDA bearbeitet. Er beschrieb ihre Symptome und den Verlauf, den Zusammenhang mit der Splenektomie und — obzwar er den Erreger nicht gefunden hatte — erkannte er und betonte schon damals den Infektionscharakter der Krankheit. Er benannte die Krankheit „die perniziöse Anämie der Ratten“, machte aber gleichzeitig auf die Tatsache aufmerksam, dass zwischen dieser und der Biermerschen Krankheit vielerlei Unterschiede bestehen. Demnach dachte er an die Möglichkeit, dass vielleicht auch die menschliche perniziöse Anämie eine der Bartonellenkrankheit ähnliche Infektionskrankheit sei.

Die Krankheitserreger wurden erst von MARTIN MAYER als kleine (1—2 μ .) stäbchen-, hantel-, oder diplokokkenförmige, sich mit Giemsa-Färbung rot färbende Einschlüsse in den roten Blutkörperchen der entmilzten Ratten entdeckt. Die Erreger, welche viel Ähnlichkeit mit den im Blute der peruvianischen Oroya-Kranken nachweisbaren Bartonellae bacilliformes aufweisen, wurden von MAYER Bartonellae muris ratti benannt. Die Untersuchungen von MAYER, BORCHARDT und KIKUTH wiesen auf die Abwehrkraft der Milz und auf die Empfindlichkeit des Erregers gegen Salvarsanderivate hin; es gelang ihnen sogar dessen Züchtung auf dem NOGUCHI-Nährboden. Mit den gezüchteten Bartonellen gelang es das charakteristische Krankheitsbild hervorzurufen und somit die Erregernatur der Bartonellen zu beweisen.

SCHILLING befasste sich auch mit den Bartonellen. Er fand zwar zwischen diesen und den von ihm entdeckten und benann-

ten Erythrokonten einen morphologischen Unterschied, dachte jedoch an die Möglichkeit, dass aus der Erforschung der Bartonellen auf die menschliche perniziöse Anämie Rückschlüsse zu ziehen seien, da diese fast als ständige latente Infektion mit zeitlichen Exacerbationen aufzufassen ist.

Unsere Versuche hatten einerseits den Zweck, die Annahme zu bekräftigen, das auch die Biermersche Krankheit eine der Bartonellenkrankheit ähnliche chronische Infektionskrankheit sei, andererseits sollte ein Versuchstier gefunden werden, das dazu dient, den Nachweis der wirksamen Stoffe der Leber zu ermöglichen.

Im ersten Teile unserer Versuche wollten wir uns davon überzeugen, ob nicht etwa auch die bei uns lebenden Ratten mit Bartonellen infiziert sind. Dies war notwendig, da weder wir diesbezüglich über eigene Erfahrungen verfügten, noch in der Literatur hierüber Anhaltspunkte zu finden waren; es ist aber bekannt, dass die Ratten gewisser Gegenden — wie z. B. in Süditalien und einigen Teilen von Japan — frei von Bartonellen sind.

Zur Ausführung unserer ersten Versuche verwendeten wir 7 Ratten. Nach der Milzexstirpation blieb von den 7 Tieren nur eines dauernd gesund, 6 Tiere erkrankten am 3—5.-ten Tage p. o.: die Tiere zeigten Abnahme der Beweglichkeit, verloren die Esslust, das Fell wurde struppig und die sichtbaren Schleimhäute auffalend blass. Die Symptome steigerten sich an den folgenden Tagen, und 3 Tiere starben am 6. bzw. 7.-ten Tage. Ungefähr um diese Zeit erreichte die Krankheit auch bei den am Leben gebliebenen Tieren ihren Höhepunkt; von da an erholten sich die rasch, zeigten wieder Esslust, erschienen munterer, und 14—16 Tage nach der Milzexstirpation ist kaum eine Spur von Krankheit zu bemerken.

Die Zahl der roten Blutkörperchen verändert sich parallel mit dem klinischen Bilde. Sie ist bis zum 3.-ten Tage nach der Milzexstirpation fast unverändert, in einigen Fällen ist sogar eine kleine Steigerung zu beobachten; vom 3.-ten Tage an nimmt sie rasch ab und sinkt in 3—4 Tage sogar auf ein Zehntel des ursprünglichen Wertes. Sobald das Tier diese kritischen Stunden überstanden hat, vermehren sich die roten Blutkörperchen ziemlich rasch und 16—18 Tage nach der Operation ist die ursprüngliche Zahl der roten Blutkörperchen fast vollständig wieder erreicht.

TABELLE.

	Blutkörperchenzahl vor der Milzentfernung	n a h d e r E n t f e r n u n g d e r m i l z																			
		3 Tage	5 Tage	7 Tage	9 Tage	11 Tage	16 Tage	23 Tage	29 Tage	32 Tage	38 Tage										
Kontrolltiere		Blutkörperchenzahl	Bartonellen	Blutkörperchenzahl	Bartonellen	Blutkörperchenzahl	Bartonellen	Blutkörperchenzahl	Bartonellen	Blutkörperchenzahl	Bartonellen	Blutkörperchenzahl	Bartonellen	Blutkörperchenzahl	Bartonellen						
1.	82 Mill.	70	++	25	+++	15	+	21	-	27	-	54	-	77	-	36	+++	23	++	58	+
2.	87 "	72	+	29	+++	18	+	24	-	37	-	60	-	78	-	27	++++	Exitus	-	-	-
3.	82 "	72	++	42	++++	09	+	Exitus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4.	71 "	63	+++	20	+	Exitus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5.	72 "	71	-	75	+++	09	-	Exitus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6.	72 "	56	-	67	-	55	+	71	-	10-8	-	63	-	45	-	64	-	72	-	77	-
7.	87 "	87	+	68	+++	21	+++	14	++	27	-	39	-	76	-	78	-	83	-	84	-
Mit Leber gefütterte Tiere		Blutkörperchenzahl	Bartonellen	Blutkörperchenzahl	Bartonellen	Blutkörperchenzahl	Bartonellen	Blutkörperchenzahl	Bartonellen	Blutkörperchenzahl	Bartonellen	Blutkörperchenzahl	Bartonellen	Blutkörperchenzahl	Bartonellen						
1.	79 "	75	++	10	+	Exitus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2.	77 "	74	+++	09	+	Exitus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3.	81 "	83	+	59	+++	21	+++	19	++	34	-	67	-	69	-	72	-	71	-	77	-
Mit Histamin behandelte Tiere		Blutkörperchenzahl	Bartonellen	Blutkörperchenzahl	Bartonellen	Blutkörperchenzahl	Bartonellen	Blutkörperchenzahl	Bartonellen	Blutkörperchenzahl	Bartonellen	Blutkörperchenzahl	Bartonellen	Blutkörperchenzahl	Bartonellen						
1.	77 "	67	-	71	-	81	-	82	-	81	-	83	-	79	-	80	-	78	-	81	-
2.	79 "	65	+	31	+++	Exitus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3.	82 "	41	++	33	+++	17	++	Exitus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4.	76 "	59	+	22	+++	29	+	27	+	34	-	41	-	58	-	63	-	67	-	77	-

An Strichpräparaten fällt in erster Linie die starke Anisozytose und Polychromasie auf, viel geringer ist die Poikilozytose. Mit dem Fortschreiten der Krankheit erscheinen im Blute immer mehr Normoblasten, ebenso viele junge, vital gut färbbare Reticulozyten und zahlreiche basophile Blutkörperchen. Diese Formen sind noch ziemlich lange, sogar auch während der Besserung zu finden.

Mit dem Fortschreiten der Krankheit sind die charakteristisch geformten Bartonellen in den roten Blutkörperchen von Tag zu Tag in immer grösserer Menge zu finden, stellenweise auch 10—15 in einem roten Blutkörperchen zusammengedrängt. Sie befinden sich sowohl in den basophilen, wie auch in den sich normal färbenden Erythrozyten, in letzteren anscheinend sogar in noch grösserer Zahl. Auf der Höhe der Krankheit vermindert sich ihre Zahl ganz plötzlich und während der Rekonvaloszenz sind sie nur ausnahmsweise zu finden.

Für die weissen Blutzellen ist die Neutrophilie und eine starke Monozytose charakteristisch. Die durch die Monozyten im kreisenden Blute bewerkstelligte Erythrophagozytose bietet sehr interessante und mannigfache Bilder.

Die Zahl der Thrombozyten vermehrt sich während der Steigerung der Krankheit sehr beträchtlich.

Das einzige gesund gebliebene Tier war schwanger und gebar 3 Tage nach der Milzexstirpation 3 gesunde Junge. Die Zahl der roten Blutkörperchen dieses Tieres erfuhr während des Stillens auch eine erhebliche Steigerung.

2 Tiere erlitten am 27. bzw. 29.-sten Tage einen Rückfall, während dessen das eine starb. Die Symptome und der Verlauf des Rezidivs unterschieden sich in keiner Hinsicht von der ersten Erkrankung.

Bisher konnten wir also feststellen, dass auch unsere Ratten mit Bartonellen infiziert sind. Sie erkrankten nach der Splenektomie, eine spontane Heilung ist möglich, auch Rezidive kommen vor, deren Verlauf der ersten Erkrankung hinsichtlich der Schwere nicht nachsteht. Ferner fanden wir, dass das Blutbild nicht dem der perniziösen, sondern dem der sekundären Anämie ähnlich ist.

Die weiteren Untersuchungen führten wir an 8 Ratten, auf folgende Weise und mit folgendem Ergebnis aus:

4 Tieren wird nach vorhergegangener 7 tagelang dauernden Fütterung von 10 gr. Lebersubstanz pro Tag die Milz entfernt. Nachher erhalten die Tiere auch weiter eine tägliche Leberdosis von 10 gr. Ein Tier starb am zweiten Tage p. o. die übrigen drei Tiere machten die Krankheit in derselben Zeit bei gleicher Schwere und gleichem Verlauf durch, wie die Kontrolltiere. Am 4.-ten Tage p. o. starben 2 Tiere, nachdem die Zahl der roten Blutkörperchen auf $\frac{1}{8}$ des Ausgangswertes gesunken war. Das am Leben gebliebene Tier erlitt keinen Rückfall.

4 Ratten wurden 7 Tage lang vor der Op. mit einer täglichen Histamindosis von 0.25 mgr. per os behandelt. Dieselbe Menge wird p. O. verabreicht. Zur Einstellung dieser Gruppe erhielten wir Anregung durch die Auffassung PAL's; s. A. nach wäre nämlich die Wirkung der Leber eigentlich als Histamin-Wirkung aufzufassen. 3 Tiere dieser Gruppe wurden von der Krankheit auf ähnliche Weise wie die Kontrolltiere befallen 1 Tier starb sogar am 6.-ten Tage p. O., nachdem die Zahl der roten Blutkörperchen auf $\frac{1}{5}$ des Ausgangswertes gesunken war. 1 Tier blieb gesund.

Wir hatten nicht die Absicht die Eigentümlichkeiten der Bartonellenkrankheit zu untersuchen. Wie oben bemerkt, wollten wir bloss einen eventuellen Zusammenhang zwischen dieser und der BIERMER'schen Krankheit aufdecken. Zu diesem Zweck schien uns die Behandlung mit Lebersubstanz (Extrakt) am zweckmässigsten, nachdem diese Behandlung bei der BIERMER'schen Anämie beinahe als spezifisch bezeichnet werden kann. Hätte sich diese Behandlungsweise auch bei der Bartonellenkrankheit bewährt, dann wäre der Gedanke an einen Zusammenhang zwischen dieser und der BIERMER'schen Krankheit berechtigt erschienen. Wie aber unsere Untersuchungen zeigten, ist die Bartonellenkrankheit mit Leberextrakt bzw. Histamin in keiner Weise beeinflussbar. Die Auffassung also, dass die BIERMER'sche Krankheit — ähnlich der Bartonellenkrankheit — eine durch Mikroorganismen hervorgerufene Infektionskrankheit sei, konnte durch unsere Versuchsergebnisse nicht bekräftigt werden.

Nach Vollendung unserer Versuche erschien ein Referat (in den Fortschr. d. M. No. 2. 1929.) welches besagt, dass der holländische Autor V. VEDDER sich mit den gleichen Untersuchungen befasste und zu den gleichen Ergebnissen gelangte.

Literatur:

Lauda: Virch. Arch. 258. 529. 1925.

„ Wien, klin. Wochschr. 1757. 1928.

Mayer: Klin. Wochschr. 2390. 1928.

Mayer—Borchardt—Kikuth: Klin. Wochschr. 1729. 1928.

Schilling: Klin. Wochschr. 785. 1928.

Vedder: Ref. in Fortschr. d. Med. No. 2. 1929.
