

The Paratuberculosis Newsletter

September 2010



**An official publication of the
International Association for Paratuberculosis**

Table of Contents

1. IAP BUSINESS	
Financial Report: Second Quarter 2010 (4/1/2010- 6/30/2010)	33
2. SHORT SCIENTIFIC REPORTS	
Detection of <i>Mycobacterium avium</i> ss. <i>paratuberculosis</i> in Blau Syndrome Tissues.....	34
Survival of the causative agent of Johne's disease (<i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>paratuberculosis</i>) in biofilms on trough materials	35
Peripheral immune response in <i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>paratuberculosis</i> experimentally infected lambs and ewes.....	36
3. COMMENTS & OPINIONS	
"An Inconvenient Truth Recalled"	40
4. EVENTS	
11 th International Colloquium on Paratuberculosis 2012	42
"Immunology of bovine paratuberculosis" in Japan	42
5. LIST OF RECENT PUBLICATIONS.....	43
6. HISTORICAL PAPERS	
First descriptions of "paratuberculosis"	45
Inflammation of the bowels.....	47
Diseases of bad habit of body	49
Diarrhæa in a cow	50
Cases of diarrhæa in cattle. Case III.	51
Chronic diarrhæa.....	52
Letter from A.W. Mørkeberg to B. Bang on findings made by H.A. Johne	55
Ein eigenthümlicher Fall von Tuberculose beim Rind	57
Eine spezifische Darmentzündung des Rindes, wahrscheinlich tuberculöser Natur.....	70
Chronische pseudotuberculöse Darmentzündung beim Rinde	78

Editor's notes

Not previously have there been so many contributors to this newsletter while I have been the editor, and I am pleased that so many has invested a bit of time sharing their thoughts and findings with other IAP members. Thank you! I hope you have started a snowball, which will just grow bigger. There is a downside to everything, because the newsletter got a bit long, while I also took the liberty to include a few historical papers. However, I hope they will be of use to one or two or the members. Just don't print the entire newsletter – if you are not going to read it all. Please be selective when printing. Or read on the screen. And then please start preparing your contribution of the next newsletter. It is needed!

DEADLINE FOR NEXT ISSUE: November 15, 2010.

All contributions should be sent to ssn@life.ku.dk

Søren Saxmose Nielsen
Editor

1. IAP Business**International Association for Paratuberculosis****Financial Report: Second Quarter 2010 (4/1/2010- 6/30/2010)**

	<u>Checking</u>	<u>Savings</u>	<u>CD</u>	<u>Total</u>
Opening balance (1/1/10)	\$15,921.81	\$22,431.32	\$56,221.76	\$ 94,574.89
Q1 Closing balance (3/31/10)	\$20,450.69	\$18,068.48	\$56,678.29	\$ 95,197.46
Q2 Closing balance (6/30/10)	\$21,801.21	\$34,576.40	\$57,104.41	\$113,482.02

Receipts

	<u>Dues</u>	<u>Book Sales</u>	<u>Interest</u>	<u>10ICP</u>	<u>Total Receipts</u>
Q1	\$4700.00	\$111.40	\$459.25		\$ 5,270.65
Q2	\$1450.00	\$ 14.25	\$428.43	\$16,568.00	\$18,460.68

Expenses

	<u>Credit card processing fees</u>	<u>Webmaster</u>	<u>Total Expenses</u>
Q1	\$282.52	\$4365.56 (Kennedy)	\$ 4648.08
Q2	\$176.12		\$ 176.12

Net income

Q1	\$ 622.57
Q2	\$18,284.56

2. Short Scientific Reports

Detection of *Mycobacterium avium* ss. *paratuberculosis* in Blau Syndrome Tissues

C. Thomas Dow^{a,b} and Jay L. E. Ellingson^c

^aDepartment of Ophthalmology and Visual Sciences, University of Wisconsin, Madison, 600 Highland Avenue, Madison, WI 53792, USA; ^bLChippewa Valley Eye Clinic, 2715 Damon Street, Eau Claire, WI 54701, USA; ^cKwik Trip Inc., 2302 Kwik Trip Way, La Crosse, WI 54602, USA

Background and Aim of the Work. Blau syndrome is an inherited granulomatous inflammatory disorder with clinical findings of uveitis, arthritis, and dermatitis. Although rare, Blau syndrome shares features with the more common diseases sarcoidosis and Crohn's disease. The clinical findings of Blau syndrome are indistinguishable from juvenile sarcoidosis; the mutations of Blau syndrome are on the same gene of chromosome 16 (CARD15) that confers susceptibility to Crohn's disease. The product of this gene is part of the innate immune system. *Mycobacterium avium* ss. *paratuberculosis* (MAP) is the putative cause of Crohn's disease and has been implicated as a causative agent of sarcoidosis.

Methods. Archival tissues of individuals with Blau syndrome were tested for the presence of MAP.

Results. DNA evidence of MAP was detected in all of the tissues.

Conclusions. This article finds that MAP is present in Blau syndrome tissue and postulates that it has a causal role. The presence of MAP in Blau syndrome—an autosomal dominant, systemic inflammatory disease—connects genetic and environmental aspects of “autoimmune” disease.

Published as an Open Access research paper in Autoimmune Diseases, 2010, article ID 127692. Link: <http://dx.doi.org/10.4061/2010/127692>

Survival of the causative agent of Johne's disease (*Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*) in biofilms on trough materials

Kimberly Cook^a, Carl Bolster^a and Jenks Britt^b

^aUSDA Agricultural Research Service, USA; ^bWestern Kentucky University, Bowling Green, KY, USA

The continued global increase in the number of cases of Johne's disease among dairy cattle suggests that there remain hidden sources of contamination in the farm environment where susceptible animals may be routinely exposed to *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP), the causative agent of the disease.

Livestock watering troughs are frequented by all animals on a farm, they provide a moist, nutrient rich environment for bacterial survival and the trough basin provides a surface for bacterial adhesion (i.e., biofilm formation). MAP has been shown to have a very hydrophobic cell wall structure (as do most *Mycobacterium* sp.) which increases its propensity for biofilm formation (Bolster, 2009). A study evaluated the ability of MAP to form mixed-community biofilms on the four most commonly used watering trough materials (concrete, plastic, stainless steel and galvanized steel), to persist amid the trough water microbial flora and to become incorporated into an established biofilm on the same trough materials (Cook, 2010a). High concentrations of MAP were detected in biofilms on all trough materials within three days of inoculation into trough water and it survived in the biofilms for over 149 days. Trough material composition influenced the survival of MAP with the lowest survival exhibited on stainless steel, followed by plastic, galvanized steel and concrete. To evaluate the effect of chlorine disinfection on survival of MAP in the trough biofilms, 2ppm chlorine was added to trough water on a weekly basis. Chlorination was found to reduce survival of the organism on stainless and galvanized steel trough materials, but not on concrete or plastic materials (Cook, 2010b). Chlorination may have been effected by higher pH in tanks with concrete trough materials and lower total and free chlorine availability in tanks with plastic trough materials. These results suggest that the effectiveness of chlorine disinfection depends on trough material construction, pH and chlorine availability. Control of pathogens such as MAP in livestock drinking water sources may serve as a critical control point for slowing spread of the disease. Optimization of disinfection protocols and elimination of biofilms on trough surfaces should reduce persistence of MAP in trough waters. To inhibit spread of this organism and exposure of susceptible animals to MAP on infected farms, best management practices aimed at maintaining biofilm-free trough surfaces should be included in any Johne's control plan.

Bolster CB, Cook KL, Haznedaroglu B, Walter S, 2009. The transport of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* through saturated aquifer materials. Lett Appl Micro. 48, 307-312.

Cook KL, Britt JS, Bolster CB, 2010a. Survival of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in biofilms on livestock watering trough materials Vet Micro. 141, 103-109.

Cook KL, Bolster CB, Britt JS, Rothrock M, 2010b. Effect of watering trough chlorination on persistence of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*. Bovine Practitioner. 44, 69-76.

Peripheral immune response in *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis experimentally infected lambs and ewes

L Delgado^a, RA Juste^b, M Muñoz^a, C García-Pariente^a, M Fuertes^a, J Benavides^a, J González^a, MC Ferreras^a, JF García-Marín^a, V Pérez^a

^a*Instituto de Ganadería de Montaña-CISC-ULE. Dpt. de Sanidad Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad de León, Campus de Vegazana s/n 24071. León;* ^b*NEIKER-Tecnalia, 48160 Derio, Vizcaya, Spain*

The concept of “age-related” resistance has already been suggested in the literature for bovine Johne’s disease (Hagan, 1938; Taylor, 1953; Doyle, 1953; Payne and Rankin, 1961; Larsen et al., 1975; Windsor and Whittington, 2010) and recently in red deer (Mackintosh et al., 2010), however, little is known concerning the immunopathogenesis of this infection in adult and young animals, especially in ovines. Traditionally, early and subclinical paratuberculosis infections are related to a strong cell-mediated immune response, and as the infection progresses to more advanced stages, a strong humoral response predominates (Chiodini et al., 1984; Clarke, 1997; Stabel, 2000). Recently, Geijo (2007) and Juste et al. (2009) have associated the clinical forms of this disease with an intense and uncontrolled innate immune response.

This work is part of a PhD Thesis, where the effect of age upon the immune response and pathology in experimentally infected sheep was investigated.

For this purpose, sixteen 1.5-month-old lambs out of 24 and 22 adult sheep (over two years old) out of 28 were experimentally challenged orally and both divided into two groups: a) infected with a high dose (1.1×10^{10} CFU), b) with a lower dose (1.1×10^3 CFU) of an ovine field strain of Map. The remaining animals were used as uninfected control groups. Each animal were sampled fortnightly during the whole experiment in order to assess the following immune parameters:

- Humoral peripheral immune response, with an absorbed ELISA (PPA-3).
- Specific cell-mediated peripheral immune response, with an IFN- γ assay (Avian PPD and PBS).
- Non-specific cell-mediated peripheral immune response, with the same IFN- γ assay, and the blood samples only incubated with PBS.

Furthermore, an intradermal skin test (IDT) was also performed at 90 and 195 dpi in order to complete the specific cell-mediated immune response study, inoculating 0.1 ml of the avian PPD in the skin fold of the tail.

Sixteen challenged and five control animals were slaughtered between 100-120 dpi, and the remaining between 210-220 dpi. Samples of intestine and related lymphoid tissue were routinely taken and processed in 10% buffered formol saline fixative. Histological studies were performed, and animals were classified according to their lesions and the number of acid-fast bacteria (AFB) detected by Ziehl-Neelsen (ZN) (Pérez et al., 1996).

No gross lesions were observed in any of the animals. Only the high dose-challenged groups showed histologic lesions consistent with paratuberculosis (92.3% of the adult sheep and 100% of the lambs), that were different depending on the age of the animals. While the

lesions in the ewes were characterized by small and well demarcated focal granulomas restricted only to the intestinal lymphoid tissue, the granulomas observed in the lambs were more numerous, larger in size and related to a high number of AFB, indicating a progression of the infection in the latter.

Regarding the humoral immune response, the anti-Map antibody response remained low during the experiment, but was significantly higher in the adult sheep than in lambs (Fig. 1). Furthermore, there was an increase in the humoral response at 110 and 210 dpi in all the experimental groups, probably due to the previous sensitization performed 15 days earlier with the IDT, as already described in tuberculosis (Harboe et al., 1990; Gutiérrez et al., 1998) and paratuberculosis (Vargas et al., 2009).

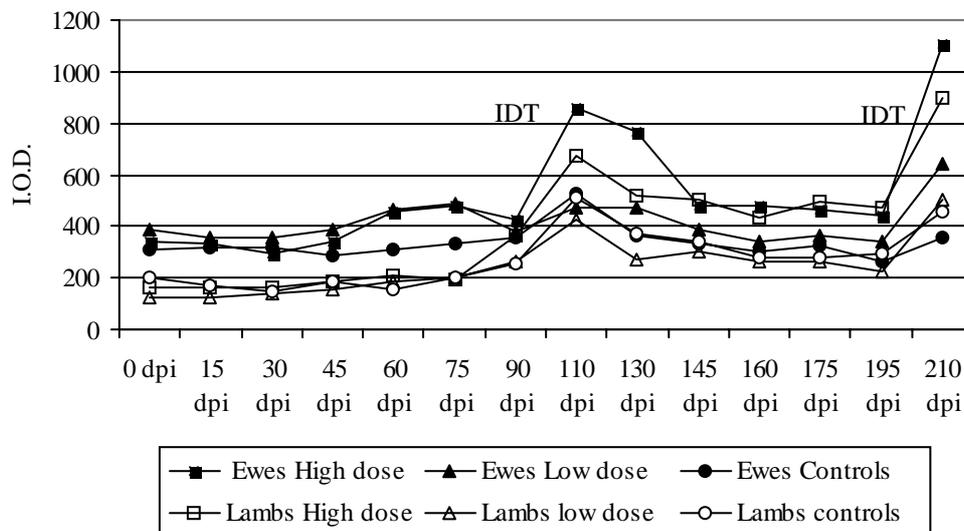


Fig. 1. Humoral response in each group during the experiment.

Index Optical Density (I.O.D.)= (Mean O.D. sample / Mean O.D. positive control) X 1000

The basal IFN- γ_0 production, presumably related to non-specific innate immunity, as well as the specific adaptive cell-mediated immunity showed different patterns between young and adult animals (Fig.2 A and B). Whereas the IFN- γ_0 secretion remained low in the lambs, it was significantly higher in the high dose-challenged ewes, especially between 60 and 110 dpi ($p < 0.05$) (Fig. 2.A). In our case, the high innate immunity seemed to have controlled more efficiently the spread of the infection in the adults. Thus, according to our results, the innate immunity in ovine would not follow the model established by Geijo (2007) in natural bovine paratuberculosis, but the possibility that these differences could be the consequence of a distinct immune response pattern in experimentally infected animals with a high dose of Map, cannot be discarded. As for the specific cell-mediated immune response, significantly higher in the high dose-challenged animals, the specific IFN- γ production appeared earlier in the adult sheep (30 dpi) than in the lambs (90 dpi). This earliest response in ewes could explain the limitation of the lesions observed and the higher resistance to the progression of the infection (Fig 2B).

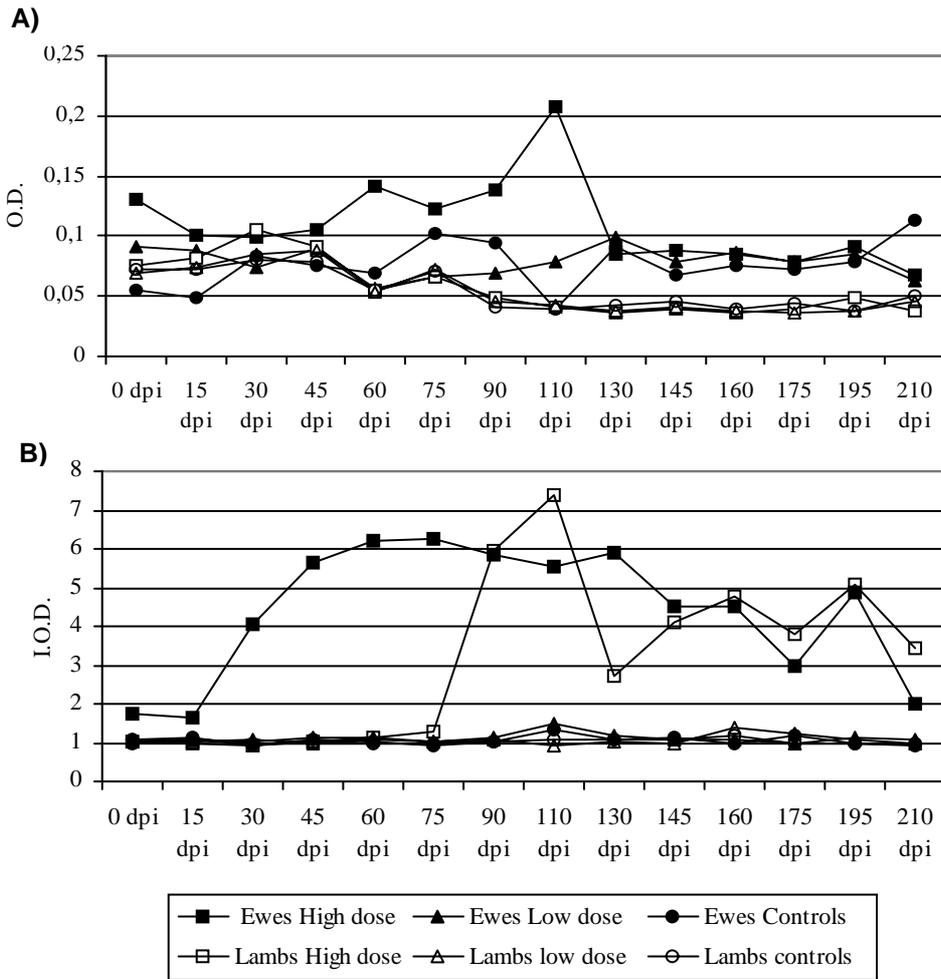


Fig. 2. Response to non-specific IFN- γ_0 (A) and specific IFN- γ (B) production in each group during the experiment. A) O.D. = Optical density after 22 hours incubation with PBS only. B) Index Optical Density (I.O.D.) = OD (Avian PPD) / OD (PBS).

The cell-mediated immunity measured by IDT confirmed the specific IFN- γ production results, with the highest reaction in the high dose-challenged groups, and an earlier response in the ewes compared to the lambs (Fig. 3).

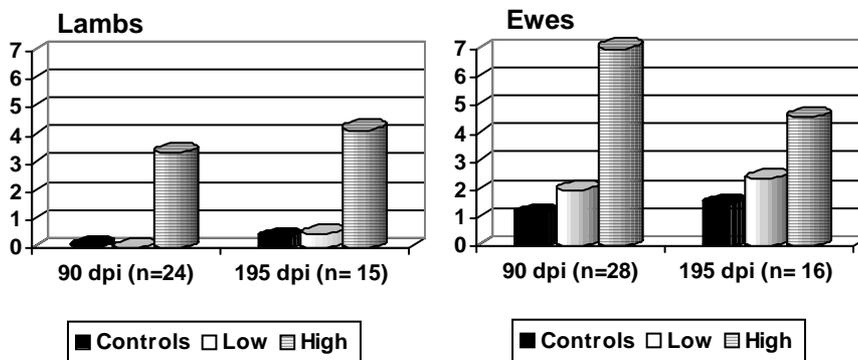


Fig.3. IDT. Skin-fold thickness at 72 hrs (mm) in each group by 90 dpi and 195 dpi, 15-20 days previous to each slaughter.

Taken together, all these results would indicate that adult sheep and lambs show different immune response patterns to Map. The strongest and earliest cell-mediated immunity observed in the former could have helped them to control the growth of Map more quickly, as well as the progression to disease. In any case, the role of innate immunity in paratuberculosis pathogenesis still requires further studies, especially in natural infections.

References

- Chiodini RJ, van Kruiningen HJ, Merkal RS, 1984. Ruminant paratuberculosis (Johne's disease): The current status and future prospects. *Cornell Vet.* 74, 218-262.
- Clarke CJ, 1997. The pathology and pathogenesis of paratuberculosis in ruminants and other species. *J Comp Path.* 116, 217-261.
- Doyle TM, 1953. Susceptibility to Johne's disease in relation to age. *Vet Rec,* 65, 363-365.
- Geijo MV, 2007. Estudio de variables inmunológicas y bacteriológicas en relación con la inmunización frente a paratuberculosis en los rumiantes. Tesis Doctoral. Universidad de León.
- Gutierrez M, Tellechea J, Garcia-Marin JF, 1998. Evaluation of cellular and serological diagnostic tests for the detection of *Mycobacterium bovis*-infected goats. *Vet Microbiol.* 62, 281-290.
- Hagan WA, 1938. Age as a factor in susceptibility to Johne's disease. *Cornell Vet,* 28, 34-40.
- Harboe M, Wiker HG, Duncan JR, García MM, Dukes TW, Brooks BW, Turcotte C, Nagai S, 1990. Protein G-based enzyme-linked immunosorbent assay for anti-MPB70 antibodies in bovine tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 28, 913-921.
- Juste RA; Elquezabal N, Pavón A, Garrido JM, Geijo M, Sevilla I, Cabriada JL, Tejada A, Garcia-Campos F, Casado R, Ochotorena I, Izeta A, 2009. Association between *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* DNA in blood and cellular and humoral immune response in inflammatory bowel disease patients and controls. *Int J Infect Dis.* 13, 247-254.
- Larsen AB; Merkal RS, Cutlip RC, 1975. Age of cattle as related to resistance to infection with *Mycobacterium paratuberculosis*. *Am J Vet Res.* 36, 255-257.
- MacKintosh CG, Clark RG, Thompson B, Tolentino B, Griffin JF, de Lisble GW, 2010. Age susceptibility of red deer (*Cervus elaphus*) to paratuberculosis. *Vet Microbiol.* 143, 255-261.
- Payne JM, Rankin JD, 1961. A comparison of the pathogenesis of experimental Johne's disease in calves and cows. *Res Vet Sci.* 2, 175-179.
- Perez V, Garcia-Marin JF, Badiola JJ, 1996. Description and classification of different types of lesion associated with natural paratuberculosis infection in sheep. *J Comp Pathol.* 114: 107-122.
- Stabel JR, 2000. Transitions in immune responses to *Mycobacterium paratuberculosis*. *Vet. Microbiol.* 77, 465-473.
- Taylor AW, 1953. Experimental Johne's disease in cattle. *J Comp Path,* 63, 355-367.
- Varges R, Marassic CD, Oelemann W, Lilenbaum W, 2009. Interference of intradermal tuberculin tests on the serodiagnosis of paratuberculosis in cattle. *Res Vet Sci.* 86, 371-372.
- Windsor PA, Whittington RJ, 2010. Evidence for age susceptibility to cattle to Johne's disease. *Vet J.* 184, 37-44.

3. Comments & Opinions

“An Inconvenient Truth Recalled”

Gilles R. G. Monif, M.D.

As it relates to food safety, the Rio Declaration states “Where there are threats of irreversible damage, lack of full scientific measures shall not be used as a reason to postpone cost effective measures to prevent environmental degradation.”

Lord Justice Phillips’ 2001 report to his Majesty’s Government contains very similar language. “Where the likelihood of a risk to human life may appear remote, where there is uncertainty, all reasonably practical precautions should be taken; The importance of precautionary measures should not be played down on the grounds that the risk is unproven.”

In June of 2002, the United Kingdom Food Standard Agency issued its report for food standards (Rubery, 2002). In its conclusion statement is written,

“There is undoubtedly sufficient cause for concern (Relative to Map as being the cause of Crohn’s disease) for further action to be taken urgently to determine what the available data mean. This question can be divided into two areas: What action should be taken to reduce exposure to Map even though the causal link is not established; and what action can be taken to increase the knowledge base so that future decisions may be based upon more information.”

In his 2007 resignation speech, the President of the International Association for Paratuberculosis, Michael Collins, delineated the problem (Collins, 2007).

“In spite of the fundamental importance of the zoonosis question, it is getting limited funding and therefore limited attention. Agriculture-related funding organizations do not consider the zoonosis question their funding responsibility; in fact, they may feel it is not in their best interest to discover that *M. paratuberculosis* is a zoonotic pathogen. Medical food and water research funding organizations, generally do not fund research on animal diseases and seem to be waiting for someone else to decide that *M. paratuberculosis* is a zoonotic agent before investing in research on this pathogen. And so, year after year and colloquium after colloquium we scientists produce data and exchange information on research questions primarily, related to the veterinary concerns and not the zoonotic question.

In trying to understand this scientific impasse, I borrowed a quote from an “almost president’ of the U.S. who is now famous for his well-substantiated stance on global warming, Al Gore. I suggest that the human health issue concerning *M. paratuberculosis* is another “inconvenient truth”, that is: “A truth that we hold at arm’s length because if we acknowledge it and recognize it, then the moral imperative to make big changes is inescapable.”

Based upon the preponderance of scientific evidence, *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* and related genomic variants are zoonotic pathogens.

Based upon the preponderance of scientific evidence, *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* and related genomic variants are a public health hazard.

References

- Rubery E, 2002. A review of the evidence for a link between exposure to *Mycobacterium paratuberculosis* (MAP) and Crohn's disease (CD) in humans. A Report for the Food Standards Agency: June 2002. (Available at: <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/mapcrohnreport.pdf>)
- Collin MT, 2007. 9ICP Summation. Proceedings of 9th International Colloquium on Paratuberculosis, Tsukuba, Japan, Oct. 28-Nov. 2, 2007; p. 354-355.

4. Events

11th International Colloquium on Paratuberculosis 2012



The 11th International
Colloquium on Paratuberculosis 2012
5-10 February 2012 | Sydney | Australia



“Immunology of bovine paratuberculosis” in Japan

The Japanese Society for Paratuberculosis recently hosted a Specialized session for "Immunology of bovine paratuberculosis" supported by OECD and the 9IVIS organizing committee in University of Tokyo.

This meeting was organised by Eichii Momotani, and rumours said this was done excellently.

5. List of Recent Publications

- Bermudez LE, Petrofsky M, Sommer S, Barletta RG, 2010. Peyer's patch-deficient mice demonstrate that *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* translocates across the mucosal barrier via both M cells and enterocytes but has inefficient dissemination. *Infect Immun.* 78: 3570-3577.
- Bower KL, Begg DJ, Whittington RJ, 2010. Culture of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* (MAP) from blood and extra-intestinal tissues in experimentally infected sheep. *Vet Microbiol.* 2010 Jun 19. [Epub ahead of print]
- Castellanos E, Romero B, Rodríguez S, de Juan L, Bezos J, Mateos A, Domínguez L, Aranaz A, 2010. Molecular characterization of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* Types II and III isolates by a combination of MIRU-VNTR loci. *Vet Microbiol.* 144: 118-126.
- Dennis MM, Reddacliff LA, Whittington RJ, 2010. Longitudinal study of clinicopathological features of Johne's Disease in sheep naturally exposed to *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis*. *Vet Pathol.* 2010 Jun 22. [Epub ahead of print]
- Dhand NK, Sergeant E, Toribio JA, Whittington RJ, 2010. Estimation of sensitivity and flock-sensitivity of pooled faecal culture for *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in sheep. *Prev Vet Med.* 95: 248-257.
- Eisenberg SW, Koets AP, Hoeboer J, Bouman M, Heederik D, Nielen M, 2010. Presence of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in environmental samples collected on commercial Dutch dairy farms. *Appl Environ Microbiol.* 2010 Jul 23. [Epub ahead of print]
- Gaggia F, Nielsen DS, Biavati B, Siegumfeldt H, 2010. Intracellular pH of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* following exposure to antimicrobial compounds monitored at the single cell level. *Int J Food Microbiol.* 2010 Jun 8. [Epub ahead of print]
- Gillan S, Hughes AD, O'Brien R, Griffin JF, 2010. Ovine immune parameters following immunisation against *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* using a lipid-based live-cell vaccine. *Vet Immunol Immunopathol.* 137: 109-119.
- Jafarzadeh SR, Johnson WO, Utts JM, Gardner IA, 2010. Bayesian estimation of the receiver operating characteristic curve for a diagnostic test with a limit of detection in the absence of a gold standard. *Stat Med.* 2010 Jul 5. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20603894.
- Kabara E, Kloss CC, Wilson M, Tempelman RJ, Sreevatsan S, Janagama H, Coussens PM, 2010. A large-scale study of differential gene expression in monocyte-derived macrophages infected with several strains of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis*. *Brief Funct Genomics.* 9:220-237.
- Kaur P, Filia G, Singh SV, Patil PK, Sandhu KS, 2010. Molecular detection and typing of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* from milk samples of dairy animals. *Trop Anim Health Prod.* 42: 1031-1035.
- Lu Z, Schukken YH, Smith RL, Grohn YT, 2010. Stochastic simulations of a multi-group compartmental model for Johne's disease on US dairy herds with test-based culling intervention. *J Theor Biol.* 264: 1190-1201.
- Mackintosh CG, Clark RG, Thompson B, Tolentino B, Griffin JF, de Lisle GW, 2010. Age susceptibility of red deer (*Cervus elaphus*) to paratuberculosis. *Vet Microbiol.* 143: 255-261.

- Minozzi G, Buggiotti L, Stella A, Strozzi F, Luini M, L Williams J, 2010. Genetic loci involved in antibody response to *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* in cattle. PLoS One. 5: e11117.
- National Advisory Committee on Microbiological Criteria for Foods, 2010. Assessment of food as a source of exposure to *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* (MAP). J Food Prot. 73: 1357-1397.
- Neibergs HL, Settles ML, Whitlock RH, Taylor JF, 2010. GSEA-SNP identifies genes associated with Johne's disease in cattle. Mamm Genome. 21: 419-425.
- Platt R, Thoen CO, Stalberger RJ, Chiang YW, Roth JA, 2010. Evaluation of the cell-mediated immune response to reduced doses of *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* vaccine in cattle. Vet Immunol Immunopathol. 136: 122-126.
- Ridge SE, Andreato S, Jones K, Cantlon K, Francis B, Florisson N, Gwozdz J, 2010. Inter-laboratory comparison of radiometric culture for *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* using raw milk from known infected herds and individual dairy cattle in Victoria. Aust Vet J. 88: 249-254.
- Ridge SE, Heuer C, Cogger N, Heck A, Moor S, Baker IM, Vaughan S, 2010. Herd management practices and the transmission of Johne's disease within infected dairy herds in Victoria, Australia. Prev Vet Med. 95: 186-197.
- Robinson MW, O'Brien R, Mackintosh CG, Griffin JF, 2010. Peripheral blood mononuclear cell population changes associated with age and *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* infection in red deer (*Cervus elaphus*). Vet Immunol Immunopathol. 136: 211-218.
- Scott MC, Bannantine JP, Kaneko Y, Branscum AJ, Whitlock RH, Mori Y, Speer CA, Eda S, 2010. Absorbed EVELISA: A Diagnostic Test with Improved Specificity for Johne's Disease in Cattle. Foodborne Pathog Dis. 2010 Aug 12. [Epub ahead of print]
- Smith RL, Strawderman RL, Schukken YH, Wells SJ, Pradhan AK, Espejo LA, Whitlock RH, Van Kessel JS, Smith JM, Wolfgang DR, Gröhn YT, 2010. Effect of Johne's disease status on reproduction and culling in dairy cattle. J Dairy Sci. 93: 3513-3524.
- Zanella R, Settles ML, McKay SD, Schnabel R, Taylor J, Whitlock RH, Schukken Y, Van Kessel JS, Smith JM, Neibergs HL, 2010. Identification of loci associated with tolerance to Johne's disease in Holstein cattle. Anim Genet. 2010 May 12. [Epub ahead of print]

6. Historical papers

First descriptions of “paratuberculosis”

Søren Saxmose Nielsen

University of Copenhagen, Frederiksberg, Denmark

The first paper on paratuberculosis is often attributed to Johne and Frothingham. However, only in 1904, Johne realised that they had not been dealing with “an odd case of bovine tuberculosis”, as they thought originally.

Multiple other “early” papers have been published, and you could ask: Could this have been a case of infection with *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP)? Unfortunately, most early descriptions provided very few details, and it is not possible to determine if they actually were MAP infections. The range of diagnostic tests was limited, and the investigators had never heard of MAP infections.

Many of the early descriptions are not widely available. I will therefore take this opportunity to make them available here in The Paratuberculosis Newsletter. Several are in German, and my German skills are insufficient to translate Old-German to modern English (and Google Translator does a poor job). Should an enthusiast be willing to make these translations, this is an opening to do so.

When was the first description of paratuberculosis made? I will leave for you to be the judge of that. Appended to this brief summary, are references to some early works on “chronic diarrhæa”.

Already in 1806 or 1807, Professor Edward Skellet wrote a book, "Parturition of the Cow" where a condition similar to Johne's disease was referenced. Excerpts from his book are available below, namely “*Inflammation of the bowels*” (p. 238-242), and “*Consumption, or Wasting*” (p. 310-313). Neither of these descriptions are clear definitive cases of paratuberculosis, but the diagnosis cannot be excluded either.

Subsequently, other descriptions of clinical and pathological features resembling those of paratuberculosis were published. In 1826, Hurtrel d'Arboval in his dictionary mentioned "a thickening of the mucous membrane of the large and small intestines associated with chronic diarrhæa" (Cf. Twort FW and Ingram GLY, 1913. A monograph on Johne's disease (Enteritis chronica pseudotuberculosa bovis). Baillière, Tindall and Cox, London, England).

Shooting - a name in some cases linked to the clinical form of paratuberculosis - has been described often in literature. Whether or not shooting was caused by *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* or something else cannot be established based on the information given in the papers. A few selected papers also available below and describing the feature shooting are:

- Cartwright WA, 1829. Diarrhæa in a cow. The Veterinarian, 1829, 2, 71-72.
- Cartwright WA, 1831. Cases of diarrhæa in cattle. Case III. The Veterinarian, 1831, 4, 669-670.

- Dobson JR, 1864. The Ox: His Diseases, and Their Treatment. Longman, Green, Longman, Roberts, & Green, London, pp. 69-74.

Though Johne and Frothingham are said to be the first describing the disease, they actually thought it was an abnormal case of tuberculosis. Prof. Johne was puzzled with this case, as reported in a letter from Prof. Mørkeberg to Prof. B. Bang in 1895 after Mørkeberg's visit at the veterinary school in Leipzig. The letter is also included below, along with the paper by Professor Heinrich Albert Johne and Langdon Frothingham

- Johne H. A. und L. Frothingham. Ein eigenthümlicher Fall von Tuberculose beim Rind. Deutsche Zeitschrift für Thiermedizin und vergleichende Pathologie, 1895, 21, 438-455.

The next description of the disease seems to have been published in 1904 by Dr. H. Markus from Utrecht, The Netherlands. As a comment to this paper, Johne starts questioning his own diagnosis (tuberculosis) from 1895.

- Markus H. Eine spezifische Darmentzündung des Rindes, wahrscheinlich tuberculöser Natur. Zeitschrift für Thiermedizin, 1904, 8, 68-78.

In 1906, professor Bernhard Bang gave the first thorough description of paratuberculosis and proved it to be an infectious disease distinct from tuberculosis. He suggested to name the infection and concomitant disease "Enteritis chronica bovis pseudotuberculosa" - or preferably "paratubercula".

- Bang B. Chronische pseudotuberkulöse Darmentzündung beim Rinde. Berliner Tierärztliche Wochenschrift, 1906, 50, 759-763.

Enjoy!

Inflammation of the bowels

Reprinted from: Skellet E., 1807. A practical treatise on the parturition of the cow, or the extraction of the calf, and on the diseases of neat cattle in general; with the most approved methods of treatment, and best forms of prescription adapted to veterinary practice. Sherwood, Nely and Jones, London, England, pp. 364 (p. 233-242)

This disease is marked by the following

Symptoms

The animal is taken with a cold shivering at first, she loathes her food, and seems to be full; she is then seized with violent pains, resembling gripes, the eyes and inside of the mouth are red and inflamed; she often lies down, and rises of a sudden; a purging soon comes on; what is passed is of a blackish or coffee colour, with a very offensive smell, more so than that of a common scouring; the dung is also mixed with an appearance of putrefied skin, consisting of mucus; and also the inner layer of the intestines, which seems in the last stage of the disease to be separated from the others; the pulse is here always low, and the extremities of the animal feel very cold.

Cause

This disease generally arises from the animal catching cold, particularly from being over-driven immediately before calving; it is also produced by costiveness; and these different causes should be well ascertained before proceeding to the treatment.

Cure

Where the disease is attended with looseness, and arises from cold, the treatment consists, after first letting blood, in administering a dose of Epsom salts, in the following form:

Take of Epsom Salts, from half a pound to a pound, Crude Opium, one drachm,
Nitre, one ounce.

Mix the whole, and let it be given in two quarts of smooth gruel, in which an ounce of common soap has been previously dissolved. This dose will be generally sufficient to remove the violent symptoms of inflammation; and that being done, the following medicine will then be proper to restore the bowels to their natural state:

Take of Kali, prepared, two ounces, Nitre, one ounce, Camphor, two drachms,
Aniseed, two ounces, Laudanum, two drachms.

Mix the whole, and give it in a quart of gruel, wherein one ounce of isinglass has been previously dissolved; the dose to be repeated twice or thrice a-day, if the symptoms require it.

If the disease is connected with costiveness, then the following form will be more proper:

Take of Sulphur, from half a pound to a pound, Nitre, one ounce, Aniseed and
Coriander, of each one ounce, Ginger Powder, one ounce.

Mix the whole in two quarts of gruel, in which two ounces of castile soap have been previously dissolved; to which may be also added, one pint of cold drawn linseed oil. This medicine may be repeated in twenty-four hours, with half the quantity, if the obstruction is not

removed by the first dose. When the violence of the disease is thus got the better of, the sulphur may be continued in small doses, joined with camphor and the aromatics.

Regimen

During this disease, the cow should be kept on a diluent regimen, and plenty of gruel and other thin drinks given her, which should be made warm, in order to assist the operation of the medicines.

Diseases of bad habit of body

Reprinted from: Skellet E., 1807. A practical treatise on the parturition of the cow, or the extraction of the calf, and on the diseases of neat cattle in general; with the most approved methods of treatment, and best forms of prescription adapted to veterinary practice. Sherwood, Nely and Jones, London, England, pp. 364 (p. 310-313)

The last class of constitutional diseases are those which arise from a fault in the state of fluids, and when the whole body suffers of course from their vitiated state.

Consumption, or Wasting

The first disease of this division is Consumption, or Wasting, where the body of the animal becomes gradually emaciated, or pines away, attended with a cough and slow fever; but where the appetite is not much affected, the progress of the disease is generally marked in the end by an attack of looseness, which proves fatal. During the course of this malady, there prevails a remarkable flow of milk, which exhausts the strength of the animal, and increases the symptoms of the disease.

Cause

Cold and improper food are generally the causes of this complaint; the former exciting inflammation, causes ulcerations of the lungs to be formed; the latter, by either conveying deficient nourishment, or nourishment of an improper kind, will produce the same effects. In proof of this last circumstance, the author begs here to introduce a remarkable fact, which occurred in his practice some years back, when doing business with Mr. Kendall, a very eminent cowkeeper. This gentleman had taken a predilection for feeding his cows with potatoes, which he gave to a very great excess, and continued for some time; the consequence of this was, that though the cows yielded a great proportion of milk, many fell into this disease, and were seized with a cough and wasting, which cough was so frequent amongst them, that the proprietor at last gave it the name of the Potatoe Cough. From losing a number of his cows, he was obliged to discontinue this food, when the malady stopped. Besides this, when food of a forcing nature is given to the animal, for the purpose of promoting too great a quantity of milk, the consequence will be to produce this disease.

Cure

When the first symptoms of this complaint appear, the object will be to prevent, as far as possible, the waste of the body from going farther, to the injury of the animal. She should be dried off immediately, or no longer kept for the purpose of milking: this will often be sufficient to effect a cure. Where the disease is connected with inflammation of the lungs, bleeding, and the same treatment directed under that head is the only plan that can be adopted; but when the disease is advanced far, this and every other mode of treatment will be found ineffectual. At the same time it is to be remarked, that it seldom occurs in the country, but is confined more to cows that are kept to the stall in town, whose mode of feeding is different from those that are kept in a free and open situation, and whose food is of a more succulent nature.

Diarrhæa in a cow

W.A. Cartwright

Reprinted from: The Veterinarian, 1829, 2, 71-72.

The following is a disease very prevalent in this country, and few are ever saved, or, indeed, attempted to be cured. On this account, I have sent you a case of it, being the only one I have had the opportunity of examining after death. I have very little doubt, that, ere The Veterinarian has been established many years, we shall be able to combat the disease with success, if early applied to.

On 7th January, 1826, I saw a cow, six years old, that had calved a few days before, low in condition, and affected with a disease that is here called "shooting". Her dung is of a blackish colour, and extremely thin, and a great many air-bubbles are on the top of it when discharged on the ground. Her coat is staring and unthrifty, and a little hidebound; pulse 80; appetite good; tongue a natural colour; eye-lids of a light brown colour. Has been in this state for more than two months, and the owner was afraid of her going off last year. She also has considerable "hoose," or "husk." Give aloes cape ꝛfs, sodæ sulph. ꝛvj, zingib ꝛj, in quart of warm water, and, afterwards, one of the following powders every day: hyd. subm. ꝛfs, resfæ flav., potassæ nit., cretæ ppt. āā ꝛfs, with bran mashes, warm water, hay, and the animal to be housed.

12th. – The dung is of a yellower cast; there is an increased flow of saliva; and the vessels on the sclerotica are larger and more numerous. Rx: sodæ carb. ꝛj, cretæ ppt. ꝛij, potassæ nit., ꝛj; fiat pulv. mitte ij; one to be given to-morrow, and one on the 16th instant.

17th. – Her dung is not so thin, and is of a better colour; pulse 80. She is, in every other respect, the same. Rx: hyd. subm. ꝛfs. alummin. ꝛj, cretæ ꝛij, resinæ ꝛfs, sodæ carb. ꝛfs; fiat pulv mitte iij; one every second day.

24th. – Nearly the same; pulse 60; lies down; her breath fætid, from incipient salivation; the hoose continues; was turned out in the fold, and looked lively, and licked herself.

30th. – Dung thicker, and of a more natural colour.

February 2^d. – Dung again thinner; her head a little swollen and effusion under her jaws. The owner would not keep her any longer.

Dissection. – The liver was the smallest I ever saw, and would not weigh more than 5lbs. It was perfectly sound, of an uniform clear light blue colour, and firm in texture. The small intestines were much corrugated, and thickly covered with mucus.

The colon and cæcum appeared to be the principal seat of disease: they were inwardly of a dirty colour, with blackish streaks running over in every direction. The parietes were very thin, without the least covering of mucus.

Her lungs were very little diseased; there was a large hydatid in one lobe, and an abscess was forming around it. The tracheal lining had patches of a brownish yellow colour: the bronchial passages were unaffected.

Cases of diarrhæa in cattle. Case III.

W.A. Cartwright

Reprinted from: The Veterinarian, 1831, 4, 669-670.

On 6th August, 1831, Mr. Moss, of Heath Lane, called on me for a purging drink for a cow that he thought was staked, although she was considered a shooter, as she had been purging, more or less, ever since last spring. She was about seven years old, of a white colour, and crossed a little from the Shropshire into one of a lighter breed; in very good condition, and skin quite slack upon her. At night she died; and, on examination, the paunch was filled with food, but it was not of a succulent kind, but seemed of a hayey nature, and merely moistened with water.

The third stomach was completely distended with food, and in a hard, dry state. The fourth stomach: the plaits on its internal surface were filled with serum, and which would gravitate when held in different positions: that part of it towards the duodenum and part of that intestine, were red and inflamed. The fourth stomach contained merely a little secretion and some sand, and had a dropsical appearance. The small intestines did not seem to be diseased, but rather small and contracted. On the villous coat of the large intestines, throughout them, were a great many reddish spots, and in other places there were whole patches of the same; and on wiping this red secretion off, the coat was found to be abraded or ulcerated, and the interstices between these spots were thickened. The liver was sound. The gall-bladder contained a pint of gall, of its usual appearance and consistency.

Chronic diarrhæa

Joseph R. Dobson

Reprinted from: The Ox: His Diseases, and Their Treatment. Longman, Green, Longman, Roberts, & Green, London, 1864, p.69-74.

Chronic diarrhæa is a name for a variety of affections, of which it is but a symptom. Any interference with the due elaboration and assimilation of the nutritious parts of the food in so complicated an apparatus as the intestinal canal of the ox, will soon set up irritation, and consequently vitiated secretion, which nature throws out of the system in the shape of increased alvine evacuations. To treat an affection without a due regard to its cause, is but fighting in the dark, and its success is too often of a temporary nature.

Chronic diarrhæa may be associated with disease of almost any of the abdominal viscera; and although the large intestines are frequently the seat of it, and are always found more or less affected, yet the liver, omasum, abomasum, and mesenteric glands, are all occasionally found implicated in this disease. One of the commonest causes of this complaint is an affection of the mesenteric glands, which receive and elaborate the chyle, when taken up by the absorbents, from the intestines. In a post-mortem examination these glands will be found enlarged and hardened, and when cut into present a gritty appearance - this is known among pathologist as tubercle. Almost all the glands of the body occasionally take on this affection, and when involving any of the glands visible to the eye, as the parotid or sublingual, it is commonly called by the farmed cancer, although differing entirely from true cancer. When diarrhæa of an obstinate character is present, and is associated with enlargement of any one of the glandular structures, we may safely diagnose the case of the affection as being due to disease of the mesenteric glands. Sometimes these glandular enlargements will be found in immense numbers, covering the pleura, as well as plentifully scattered throughout the course of the intestines. It is well known to butchers as 'grapes', from the resemblance of the hardened glands to bunches of that fruit.

When affected with glandular disease, beasts will often live on for twelve months or two years, if liberally supplied with food; and although they eat well - indeed taking even more nutriment than a healthy animal would do - they seem to derived no nourishment from it, and the diarrhæa is at times very severe, giving way, however, to judicious change of food and remedies, to again break out upon the slightest cause, such as change of food, cold, &c. These cases are sometimes complicated with chronic disease of the lungs, evidenced by a frequent and hollow cough. In diarrhæa of this character we have no special symptoms, except a general unthriftiness of the anima, and occasional fits of purging, varying a good deal with the nature of the food. In old standing cases nothing can be done; medicine can have no power to repair structures so important to life as the absorbent glands, and the best thing to do is to have the animal at once destroyed. In the earlier stages, however, medicine may be given wit advantage. Calomel and opium is, in the author's experience, one of the best medicines to commence the treatment with, given in proportions of twenty grains of the former to a drachm of the latter, and administered nigh and morning in good thick gruel. This may be persevered in until the action of the calomel is perceptible, evidenced by an increased flow of saliva from the mouth, and a slight fetor from the breath. This treatment should be followed by the administration of vegetable tonics.

Powdered gentian 4 drachms

- " ginger . . . 4 drachms
" caraways . . . 1 ounce

Give twice a day in warm ale.

Should the purging prove obstinate, some powerful mineral tonic and astringent should be given, such as the ammoniated sulphate of copper, which will be found a most valuable remedy. The dose of this will be a wineglassful of the solution twice or thrice a day (see Appendix). The diet of the animal will be an important consideration - such food should be given as will be easy of digestion and assimilation, as linseed cake, flour, and good hay, in small and often repeated quantities, so as to avoid taxing too heavily the impaired and diseased organs. Food of a laxative and soft nature, such as succulent grasses, mashes, roots, &c, should be, as much as possible, avoided.

Although a very unchemical mixture, the author has found benefit from uniting a watery solution of opium with the ammoniated sulphate of copper; the solution being made in the proportion of a drachm of opium to an ounce of water, and given in two-ounce doses.

When chronic diarrhæa does not proceed from the causes above mentioned, but is the sequel of acute diarrhæa which has been suffered to run its course unchecked, the symptoms are much more aggravated. There is an anxious expression of countenance, suspension of rumination, a harsh and dry coat, variable appetite – in the latter stages entirely deficient – and a constant discharge of semi-fluid fæces, which are expelled from the body with a jerk, or shooting, as it is called in country districts. The fæces are often accompanied with an intolerable stench, and pieces of half-digested food voided with them.

Upon examining the evacuation when on the ground, small bubbles will be seen to rise on the surface, which after remaining for a short time burst. The time elapsing from the formation of these bubbles to their bursting should be carefully observed, as being formed of the mucus of the intestine, from their tenacity or toughness, may, in some measure, be judged the intensity of the inflammation. There are few diseases more obstinate, or more unyielding to medical treatment than this; and almost every astringent that the Pharmacopœia contains has in turn been given, and it is only by a judicious selection, and by frequently changing the medicine, that any good can be derived from it. Any one particular medicine, if too often repeated, loses its power, and becomes instead, a renewed source of irritation.

The selection of the appropriate remedy, therefore, will vary with the stage of the disease, and should be adapted to the symptoms as they present themselves. It must be evident, then, that the treatment should be adapted to the symptoms as they present themselves. It must be evident, then, that the treatment should be confided to the properly qualified veterinarian, who alone is able to judge of the cause and appropriate treatment of an obstinate disease like the one under consideration. When the practitioner is called in, his first care will be to ascertain the length of time the animal has been affected, the character of the evacuations, the state of the pulse, and general appearance of the animal.

The treatment should always commence with the administration of an oily laxative, to clear out the primæ viæ, and remove any offending matter present in the intestines. The next step will be to ascertain if the liver is at all affected, and if so, to restore its healthy action by the administration of the calomel and opium before mentioned. The next stage of our treatment is the giving of astringents, and here we have a long list to select from. The ammoniated

sulphate of copper is a very valuable remedy, acting both as a tonic and astringent, and may be given with advantage in almost all stages, and especially when alternated with other remedies. Gall nuts – the gallæ of the Pharmacopœia – are one of the best of the vegetable astringents, and combined with prepared chalk, form a very useful compound.

Powdered galls	4 drachms
Prepared chalk	1 ounce
Gentian	4 drachms

To form a powder which may be given two or three times a day.

The prepared chalk, properly speaking, is not an astringent, but acts by correcting the acid secretions of the intestines.

In severe and long protracted cases the acetate (or sugar) of lead may be given in drachm doses, dissolved in the animal's water.

Many more remedies might be suggested, but it is sufficient here to give a general outline of the treatment usually pursued, which, however, even in the most skilful hands, too often ends in disappointment both to the medical attendant and proprietor.

In cases where chronic diarrhæa appears as an epidemic, or rather where it prevails periodically among the cattle on a farm, some general cause must be sought for, such as the water being impregnated with mineral or other ingredients. This is often an unsuspected cause of diarrhæa. The quality of the herbage too, in certain localities, will produce it: as seen in the scouring or tart lands of the West of England.

In the latter stages of the disease the poor animal is a pitiable object; it is reduced to a skeleton; the skin is tight to the bones, and often covered with vermin; the fæces emit an intolerable stench, and are discharged involuntarily, the eyes are sunk in the head, and the appearances are various, depending of course upon the cause of the attack. In ordinary cases, however, the large intestines seem to be the focus of the disease, and are found more or less affected along the whole length. The mucous lining is covered with a morbidly diseased secretion, and in many places is ulcerated, sometimes to a considerable extent. There will often be found a good deal of effusion between the outer coat of the bowels and its lining membrane, which is thickened and elevated, and changed in colour to a bright scarlet, or purple, hue.

Letter from A.W. Mørkeberg to B. Bang on findings made by H.A. Johne

(obtained from the Danish Veterinary Museum and translated from Danish by S. S. Nielsen)

Dresden, August 30, 95

Dear Mr. Professor Bang,

First, I would like to bring my best thanks for the recommendation cards, which I have not had opportunity to use many of, but one I did hand over – namely to Professor Johne, and he has treated me very amiable.

This holiday season from my veterinary studies is a very dead time, and I might as well have left Dresden long ago. However, I guess that it is no better in other places – In Buda-Pest and Vienna, I think the semester will start on September 1, and I will leave from here tomorrow to – via Prague – to go to Buda-Pest.

Here in Dresden, all the Professors are currently gone. Only Professor Møller, whom usually takes care of the clinic for small animals, has been here a few days. And he has been in charge of the stationary clinic of large animals. However, this has been very little. I saw the stables, there are only 8 to 10 horses, and in the policlinic there are only ten horses a day.

The assistants have been most amiable; I have been on a trip to the country side to see some sick cows. This was not so interesting. But it was interesting to see the farms and to see how the stables were arranged. If the stables all over Saxony are similar to those I saw, then the Saxons could definitely learn a lot in Denmark.

Of course I have seen the collections at the veterinary school, and the other collections in this city I have not neglected either.

I met Professor Johne one day at the school. He only goes to town twice a week in this period. I was invited by him to his small country house, and my wife and I spend there a very pleasant evening.

J. was pleased to see Danes in his house and thereby get the opportunity to pay off a little on the debt of gratitude he had from the hospitality he had met in Denmark, in particular with Professor Bang. J. and his wife asked us to bring you warm greetings to Professor Bang and Professor Bang's very lovely wife. We admired of course the very beautiful view from the country house – you cannot do others – and then it was said: "Yes, Professor Bang was also thrilled with the view, and he liked staying in this place".

Professor Johne told me of an interesting case of tuberculosis, which he recently had been involved in. This might interest the professor, if he doesn't already know it from other places.

A veterinarian had for some time with no result treated a cow, which had strong diarrhoea; he injected tuberculin and got a positive result on this test. At autopsy he found no tuberculosis; all the glands were particularly examined, but no traces of T. were found. He sent the intestinal canal to Prof. Johne, and this found in the duodenum some millet corn sized protrusions, which looked like swollen follicles. There were no signs of caseous necrosis detected – no ulcerations, nothing was seen on the peritoneal part. In the appendix, the

mucosa was thickened, and at cutting a whitish-brownish tissue appeared, with no ulcerations. At the microscopic examination, J. found in the small nodules in duodenum distinct tubercle bacilli, and in the thickened mucosa in the appendix was teemed with tubercle bacilli. They led themselves colour beautifully, but appeared with some abnormality in shape from those that are regularly seen in cattle – as those you see in tuberculosis of hens. An experiment with feeding of guinea pigs turned out with a negative result, as is expected with tuberculosis of hens. Johne had spoken with Koch about the case, and this thought that a possible case of transfer of tubercle bacilli from hens to this cow had occurred, and that it possibly would give rise to new investigations, and that at least it would teach us that every case should give rise to thorough investigation of the intestinal canal, where autopsy gave a negative result after a tuberculin injection with a positive result.

I did not finish my letter yesterday in Dresden, as my lamp went out, and therefore I must send it here from Prague.

With best regards

Yours sincerely and faithfully

A. W. Mørkeberg.

Ein eigenthümlicher Fall von Tuberculose beim Rind

A. Johne und L. Frothingham.

Reprinted from: *Deutsche Zeitschrift für Thiermedizin und vergleichende Pathologie*, 1895, 21, 438-455.

Schon früher ist durch den einen der oben genannten Verfasser (Johne¹) zur Beurtheilung des diagnostischen Werthes der Tuberculinimpfung darauf hingewiesen worden, dass, wenn ein Thier, bezw. ein Rind auf eine Tuberculininjection reagire und sich bei der Section scheinbar nicht als tuberculös erweise, dieses Resultat streng genommen nicht eher als ein Misserfolg der Impfung betrachtet werden dürfe, als bis alle Theile des betreffenden Thieres mit pathologisch – anatomisch geübten Augen genau auf Tuberkelherde durchsucht worden wären. Bei Berücksichtigung der eigenthümlichen pathologisch-anatomischen Verhältnisse, welche bei der Verbreitung der Tuberculose im Körper in Frage kommen, kann es ja auch kaum zweifelhaft sein, dass gegenüber den 94-96 Proc. scheinbar negativen Ergebnissen derselben doch die Vermuthung weit näher liegt, dass die reagirenden, bei der Section aber nicht tuberculös befundenen Thiere doch thatsächlich tuberculös sind, als dass man nun, wie dies leider vielfach geschieht, so ohne Weiteres annimmt, sie seien es nicht, oder sogar die Behauptung aufstellt, dass auch eine zufällig noch nebenbei vorhandene andere Krankheit (z.B. Actinomykose, Echinokokken u.s.w.) infolge der Tuberculinimpfung ebenfalls eine zu Täuschungen führende fieberhafte Reaction hervorrufen könne. Gegenüber den übrigen positiven Impfergebnissen ist es in solchen Fällen sicher viel wahrscheinlicher, dass die scheinbar nicht vorhandenen tuberculösen Processes sich in Körpertheilen befunden haben, welche bei dem in der Praxis der Fleischschau üblichen und – wie ausdrücklich hinzugefügt werden soll – aus praktischen Gründen allein möglichen Modus der Section nicht zur Besichtigung gelangten. Man wird daher den 94-96 Proc. positiven Resultaten der Tuberculinimpfung gegenüber ein auf Tuberculininjection nicht reagirendes Thier erst dann als tuberkelfrei bezeichnen dürfen, wenn alle Lymphdrüsen des Körpers genau untersucht und in millimeterstarke Scheiben zerlegt, alle sonstigen Weichtheile (Muskeln, parenchymatöse Organe u. s. w.) durch vielfache Schnitte zerlegt, alle Gelenke geöffnet und alle Knochen aufgesägt worden sind und an keiner Stelle auch nicht die geringste tuberculöse Veränderung gefunden worden ist. Wie von dem oben genannten Mitverfasser schon hervorgehoben wurde (l. c.), ist es ganz unbedingt nothwendig, zur endgültigen Feststellung des absoluten Werthes der diagnostischen Tuberculinimpfung, welche gegenüber den Zweifeln an demselben in forensischem und züchterischem Interesse nothwendig erscheint, eine Anzahl solcher Impfthiere, welche trotz typischer Reaction ein scheinbar negatives Sectionsresultat ergaben (wozu auch jene schon oben erwähnten Fälle zu rechnen sind, bei welchen die Impflinge anscheinend nicht an Tuberculose, sondern an einer anderen Krankheit, z. B. der hierbei mehrfach genannten Actinomykose, an Echinokokken u.s.w., litten) gründlicher pathologisch-anatomisch zu untersuchen, als dies für gewöhnlich geschieht, und zwar muss zur Erlangung endlicher Klarheit diese Untersuchung ohne Rücksichtnahme auf die mehr oder weniger vollständige Werthlosmachung des Cadavers in der oben angegebenen Weise durchgeführt werden. Erst dann, wenn eine Reihe solcher Fälle mit scheinbar negativem Resultat in dieser Weise untersucht worden sind, wird es

¹Ellenberger-Schütz, Jahresbericht über die Leistungen auf dem Gebiete der Veterinärmedizin. 1893. S. 54, Spalte 2. Deutsche Zeitschr. f. Thiermed. Bd. XXI. S. 240.

möglich sein, über den wahren Werth der Tuberculinimpfung zu einem abschliessenden Urtheil zu gelangen. Der oben bezeichnete Mitverfasser fühlt sich zu diesem Urtheil um so mehr berechtigt, als derselbe schon im vorigen Jahre einen Fall kennen gelernt hat, welcher ohne eine genaue histologische Untersuchung die ja an und für sich kleine Zahl der negativen Impresultate wieder um einen vermehrt und den Gegnern der Tuberculin-Impfung weiteres „schätzbares“ Beweis-material geliefert haben würde. Dieser schon S. 241 dieses Bandes vorliegender Zeitschrift in einer Fussnote mitgetheilte Fall sei hier des Zusammenhanges halber nochmals angeführt.

Derselbe betraf eine frisch importirte oldenburger Kuh, welche unter der Bedingung angekauft worden war, dass der Händler sie zurückzunehmen habe, wenn dieselbe bei einer diagnostischen Tuberculinimpfung in typischer Weise reagire. Letzteres war der Fall, und Käufer und Verkäufer kamen überein, die betreffende Kuh zu schlachten. Die durch den beamteten Thierarzt, Herrn Bezirksthierarzt N., vorgenommene Section ergab scheinbar vollständiges Freisein von Tuberculose und jeder anderen Erkrankung, nur die Bronchialdrüsen erschienen leicht geschwellt, auf der Schnittfläche aber scheinbar ebenfalls frei von Tuberculose. Zur Feststellung des Streitfalles, denn ein solcher drohte der negative Befund zu werden, wurde die Lungenwurzel mit den Bronchialdrüsen an das hiesige pathologische Institut gesendet und hierbei folgender Befund festgestellt: Bronchialdrüsen um circa die Hälfte vergrössert, sehr saftreich; Schnittfläche scheinbar normal, nur liess das Parenchym an einzelnen kleinen, kaum wickengrossen Stellen grauweisse, diffuse, unregelmässig geformte Trübungen erkennen, welche aber keine Spur einer Verkäsung oder weiteren auf Tuberculose hinweisende Veränderung wahrnehmen liess. Sonstige Abweichungen von der Norm liessen sich trotz Zerlegung der Drüsen nicht auffinden. Trotzdem wurden aus den erwähnten getrübbten Partien derselben Gefrierschnitte gefertigt, ca. 1 Stunde in Alkohol gehärtet und theils mit Hämatoxylin, theils nach Ziel-Gabbet auf Tuberkelbacillen gefärbt. Das auf erstere Weise gewonnene Structurbild liess in dem Drüsengewebe eine aussergewöhnlich reichliche Anhäufung von epithelioiden Zellen in diffuser Anordnung, sowie vereinzelt Langhans'sche Riesenzellen erkennen, während die nach Ziel-Gabbet gefärbten Präparate in zweifelloser Deutlichkeit vereinzelt Tuberkelbacillen nachweisen liessen. Es handelte sich hier also offenbar um eine frische, in der Entwicklung begriffene primäre Tuberculose der Bronchialdrüsen, die ohne die vorgenommene genauere histologisch-mikroskopische Untersuchung übersehen worden wäre. Ohne letztere hätte dieser Fall wiederum Gelegenheit geben können, an dem diagnostischen Werthe des Tuberculins zu zweifeln. –

Im Laufe dieses Frühjahrs bot sich nun im hiesigen pathologischen Institute Gelegenheit, einen zweiten, in doppelter Hinsicht interessanten, ähnlichen Fall zu untersuchen, welcher einen weiteren Beweis für den hohen diagnostischen Werth des Tuberculins bildet, ausserdem aber auch in ätiologischer Beziehung ganz neue Gesichtspunkte eröffnet.

Am 11. März a. c. erhielt das pathologische Institut von Herrn Thierarzt F. Harms in Jever (Oldenburg) mehrere pathologische Präparate, unter anderem Theile vom Netz, Dünndarm und Blindarm einer Kuh mit folgendem Schreiben:

„Jever, d. 9./3. 95.

An das pathologische Institut der thierärztl. Hochschule zu Dresden.

Beifolgend gestatte ich mir zu senden I

II. Theile vom Netz, Dünndarm und den Blinddarm (aufgeschnitten) von einer ca. 6 jährigen Kuh. Letztere ist seit Oktober 1894 fortschreitend abgemagert unter beständigen Durchfällen, die nur durch Medication für einige Tage zu bekämpfen waren. Ich vermuthete Darmtuberculose und nahm deshalb am 26. Febr. a. c. die Impfung mit Tuberculin (0,5) vor, auf welche die Kuh mit 39,6, d.h. 1,6 Steigerung, reagierte. Obwohl dieses Resultat nicht sicher für Tuberculose sprach, wurde doch, weil der Zustand aussichtslos, die Schlachtung der Kuh gestern vorgenommen.

Befund: Die dem Pansen zugekehrte Seite des Netzes zeigte auf der Oberfläche ihrer Serosa zahlreiche hellrothe, flache Auflagerungen (vielleicht eine Tuberculoseeruption infolge der Impfung?); sonst war nirgends, weder in Lungen noch Lymphdrüsen Tuberculose nachweisbar. Der ganze Dünndarm, fast leer, enthielt dünnbreiigen Koth; die Schleimhaut, besonders des Leer- und Hüftdarmes, war stark aufgelockert, verdickt, mit vielem Schleim bedeckt; in der Schleimhaut, als ob die Knötchen herausgefallen wären. Die Peyer'schen Drüsenhaufen geschwollen. Die Schleimhaut des Blinddarmes stark verdickt und gefaltet; das den Blinddarm und einige Mastdarmwindungen einschliessende Fettgewebe stark infiltrirt. In der Schleimhaut des ganzen Dickdarmes zahlreiche kleine hellrothe Flecken. Gekrösdrüsen nicht vergrössert, auf dem Durchschnitt saftiger, wie normal.

Die Leber zeigte Erscheinungen einer früheren ganz geringgradigen Distomatosis. Sonst an keinem Organe krankhafte Veränderungen zu constatieren. Dies in Kürze der Befund u.s.w. u.s.w.“ –

Die oben bezeichneten übersendeten Cadavertheile (ein Stück Netz, ein circa fusslanges Dünndarmstück und etwa die Hälfte des aufgeschnittenen Blinddarmes) sind hier einer genauen Untersuchung unterzogen worden, welche folgendes Resultat ergab:

Makroskopischer Befund.

Die im Briefe des Herrn Einsenders erwähnten, am Netz befindlichen kleinen fleckenartigen, flachen, durch mässigen Gefässreichthum hellrothen Auflagerungen unterschieden sich zunächst durch nichts von jenen bindegewebigen Neubildungen, wie sie sich als Folge einer Peritonitis fibrinosa hin und wieder zu entwickeln pflegen und wie sie häufig als Folge einer tuberculösen Infection und als die ersten Stadien einer Serosentuberculose angesehen werden. Im vorliegenden Falle erschien indess letztere Aetiologie der bezeichneten Neubildungen deshalb unwahrscheinlich, weil an keiner Stelle in denselben – auch nicht mit Lupenvergrösserung – die geringsten Anfänge einer Knötchenbildung wahrnehmbar waren. Eine absolut sichere Diagnose würden natürlich nur die mikroskopische Untersuchung und Impversuche mit diesen Neubildungen auf geeignete Versuchsthiere ergeben haben, von welchen indess zunächst abgesehen wurde, da die vorliegenden Darmtheile raschere Aufklärung zu geben schienen.

Bei blosser makroskopischer Besichtigung liessen sich an den übersendeten Dün- und Dickdarmsücken zunächst nur die Erscheinungen eines chronischen Darmkatarrhs wahrnehmen. Die Darmschleimhaut erschien etwas verdickt, auf ihrer mit geringen Mengen

trüben Schleimes bedeckten Oberfläche etwas weniger weich und sammetartig und auf der Unterlade weniger verschiebbar. Die Verdickung war aber eine gleichmässige, Falten- oder Wulstbildung nirgends vorhanden, ebenso wenig Röthung oder schiefrige Verfärbung. Geschwürsbildung war an keiner Stelle sichtbar, auch schien an keiner Stelle der Schleimhautoberfläche ein sonstiger, durch nekrotisch-käsigen oder sonstigen Zerfall bedingter Defect mit blossen Augen wahrnehmbar, während, was hier gleich erwähnt sein mag, nach Härtung der betreffenden Darmtheile in Alkohol die Oberfläche der Darmschleimhaut, besonders die des Blinddarmes, deutlich eine theils fleckige, theils mehr diffuse, wenn auch ganz oberflächliche Nekrotisierung, ausgesprochen durch eine etwas trübe, leicht bröckliche Beschaffenheit der Schleimhautoberfläche, wahrnehmen liess. Dagegen liessen sich schon im frischen Zustand des eingesendeten Dünndarmstückes zwei in dessen Schleimhaut subepithelial eingelagerte, über die Oberfläche leicht prominirende Knötchen, das eine etwa von Erbsen-, das andere etwa von Wichengrösse erkennen, welche sich in ihrem Aeusseren durch nichts von geschwellten solitären Follikeln unterschieden. Entzündungserscheinungen in der Umgebung der Knötchen fehlten vollständig, ebenso wenig liessen sich an einem derselben die im Briefe des Herrn Einsenders erwähnten, auf der „Kuppe“ einzelner der von ihm gesehen Knötchen beobachteten „Vertiefungen“ wahrnehmen.

Auf senkrechten Durchschnitten zeigte sich die Schleimhaut beider übersendeten Darmstücken verdickt, am deutlichsten wahrnehmbar die des Blinddarmes, welche fast den dreifachen Durchmesser als normal besass. Dabei erschien besonders die des letzteren auf der Schnittfläche eigenthümlich gleichmässig sarkomartig, von weisslicher Farbe und saftreich, und erinnerte makroskopisch in ihrer eigenthümlichen Beschaffenheit an jene auf einer Hyperplasie lymphadenoiden Gewebes beruhende Neubildung, welche von Ziegler als diffuse Lymphadenie bezeichnet worden ist und namentlich beim Rind ja ziemlich häufig in der Schleimhaut des Labmagens und Uterus beobachtet wird. Auch auf dem Durchschnitt des frischen Darmes liessen sich irgend welche trübe, bröckliche oder sonst auf nekrotische Zerfall schon makroskopisch hinweisende Beschaffenheit nicht wahrnehmen, während dagegen an gehärteten Darm-, namentlich Blinddarmstücken wiederum das eigenthümliche Verhältniss hervortrat, dass nach Einwirkung des Alkohols ebenfalls ganz deutlich eine leicht unebene, bröckliche und trübe Beschaffenheit der alleroberflächlichsten Schleimhautschichten ohne Weiteres deutlich bemerkbar wurde. – Die oben erwähnten Knötchen zeigten eine deutlich markige Beschaffenheit, ohne jede Spur von Verkäsung und unterschieden sich in Nichts von jenen Follikelschwellungen, wie solche bei jeder Enteritis catarrhalis follicularis vorkommen.

Die sofort vorgenommene mikroskopische Untersuchung der aus diesen Knötchen und den übrigen Theilen der Dün- und Dickdarmschleimhaut angefertigten, ca. ¼ Stunde in Alkohol gehärteten und theils mit Hämatoxylin, theils mit Ziel'scher Carbofuchsinlösung in bekannter Weise² gefärbten Gefrierschnitte ergab das hochinteressante Resultat, dass es sich im vorliegenden Falle thatsächlich um eine tuberculöse Affection der Darmschleimhaut in einer bisher wohl beim Rinde noch nicht beschriebenen Form handelte.

Was zunächst die in der Dünndarmschleimhaut enthaltenen Knötchen anlangte, so waren dieselben zweifellos als kleine solitäre, von zahlreichen Leucocyten und epithelioiden Zellen infiltrierte Lymphfollikeln anzusprechen. Zwischen diesen Zellen fanden sich aber vereinzelte

² Färben in Ziel'scher Carbofuchsinlösung 10-30 Min. bei Zimmertemperatur, Entfärben in Säurelösung (1:3) und Alkohol, Nachfärben mit Methylenblau.

kleine, feine Bacillen, welche morphologisch zwar nicht vollständig den Bacillen der Säugethiertuberculose glichen – auf diesen Punkt wird weiter unten näher eingegangen werden -, die sich aber tinctoriell denselben so vollständig gleich verhielten, dass sie ohne Weiteres mindestens für Tuberkelbacillen im Allgemeinen angesprochen werden mussten.

Gleiche Bacillen fanden sich aber auch in ausserordentlich reichlicher Menge in der Mucosa und Submucosa der umgebenden Schleimhaut des Dünndarmes, ja vereinzelt konnte man solche in Schnitten aus der Blinddarmschleimhaut bis in jene meist etwas verbreitern und auffällig kernreichen Bindegewebszüge verfolgen, welche sich von der Submucosa aus zwischen die Bündel der Muscularis hinein fortsetzen. Dabei erschien die gesammte Mucosa und Submucosa reichlich mit lymphoiden und besonders vielen epithelioiden Zellen durchsetzt, die aber, soweit sich hier an den wenigen angefertigten Gefrierschnitten wahrnehmen liess, keine knötchenförmige Anordnung zeigten, sondern überall diffus zwischen den präexistirenden Bindegewebsselementen eingestreut lagen. Von Riesenzellen war nur eine einzige, und auch nicht recht deutlich, in den Gefrierschnitten wahrzunehmen. – Einen gleichen Befund zeigten die Gefrierschnitte aus der Blinddarmsschleimhaut, nur mit dem Unterschiede, dass hier die Tuberkelbacillen noch viel reichlicher, geradezu in dichten Schwärmen auftraten, welche das gross- und kleinzellig infiltrirte Gewebe theilweise in solchen Mengen durchsetzten, dass die betreffenden Schnitte schon bei ganz schwacher Vergrösserung eine diffuse röthliche Färbung zeigten.

Bei der mikroskopischen Durchmusterung der Gefrierschnitte liess auch auf den ersten Blick das Vorhandensein einer käsigen Nekrose in den oberen, ihrer Epithelbekleidung verloren gegangenen Schleimhautschichten wahrnehmen. Dieselbe reichte – ohne scharfe Begrenzung allmählich in das kernhaltige Gewebe übergehend – bis etwa zur Mitte der Drüsenschicht der Schleimhaut; der nekrotische Schleimhautschnitt war vollständig kern- und structurlos, zeigte keinerlei knötchenförmige Anordnung und enthielt bei Anwendung der oben beschriebenen Färbemethode geradezu massenhafte, lebhaft roth gefärbte Bacillen, zwischen welchen nur in den alleräussersten Partien der Schleimhaut hier und da, im Ganzen aber spärlich, grössere und kleinere unregelmässige Haufen blaugefärbter Bacillen vom Aussehen des Bacterium coli eingelagert waren. Schon in den Gefrierschnitten liess sich in auffällig deutlicher Weise wahrnehmen, dass die Tuberkelbacillen meist in kleinen ringförmigen, bezw. auch klumpenförmigen Häufchen gelagert waren, genau so, wie dies R. Koch in seiner klassischen Monographie über die „Aetiologie der Tuberculose“ (Berlin 1884. A. Hirschwald. Taf. VII. Fig. 34) für die menschliche Tuberculose beschreibt und abbildet. Dass es sich auch hier um Bacillen handelt, welche früher in epithelioiden bezw. Riesenzellen eingeschlossen gewesen sind, die mittlerweile nekrotisch zu Grunde gegangen waren, kann bei dem ausserordentlich charakteristischen mikroskopischen Bilde gar keinem Zweifel unterliegen. Zwischen diesen in Häufchen zusammenliegenden Bacillen befand sich übrigens auch eine geringe Menge zerstreut liegender Bacillen in den zellig infiltrirten bezw. verkästen Schleimhautpartien eingelagert.

Im Saftabstrich, von der senkrechten Schnittfläche des Blinddarmes entnommen, zu Deckglaspräparaten in üblicher Weise verarbeitet und nach Ziel-Gabbet gefärbt, liessen sich die gleichen, typisch roth gefärbten Bacillen ebenfalls in sehr grosser Menge wahrnehmen. Dazwischen fanden sich sehr vereinzelt auch jene oben erwähnten blau gefärbten, etwas dickeren und grösseren Bacillen vor, wie solche schon in den Schnittpräparaten innerhalb der käsigen Partien in unregelmässigen Haufen zusammenliegend bemerkt worden waren.

Auch in diesen Aufstrichpräparaten konnte nun noch deutlicher, wie in den Gefrierschnitten constatirt werden, dass sich die wegen ihres specifischen Verhaltens gegen Farbstoffe als Tuberkelbacillen gedeuteten Bacillen morphologisch etwas abweichend von den Bacillen der Säugethiertuberkulose verhielten. Es liess sich hier deutlich erkennen, dass die sich lebhaft roth färbenden Bacillen bei gleicher Dicke im allgemeinen etwas kürzer und körniger waren, als man für gewöhnlich die Säugethiertuberkelbacillen findet. Indess muss doch ausdrücklich betont werden, dass sich zwischen diesen morphologisch etwas abweichenden Formen doch auch, allerdings nur ganz vereinzelt solche vorfanden, welche mit den Bacillen der Säugethiertuberkulose morphologisch vollständig übereinstimmten.

Um über die auf Grund des vorstehenden Befundes gestellte Diagnose „Tuberkulose“ weiter in's Klare zu kommen, wurden einmal die noch vorhandenen Darmstücken zur weiteren, noch genaueren histologischen Untersuchung in Alkohol gehärtet und ausserdem folgende Cultur- und Impfversuche angestellt:

- a) Aus Theilchen der Submucosa des Blinddarms, die sich in Gefrierschnitten ausserordentlich reich an Bacillen erwiesen hatten, wurden zunächst auf eine Anzahl von schräg erstarrten Glycerinagar-Gläschen Culturen angelegt und diese bei 38° in Brutofen gehalten. Es wurden hierdurch jedoch nur Mischculturen verschiedener Bacillen und Kokken erzielt, von denen in Deckglaspräparaten bei Färbung nach Ziel-Gabbet keine die für den Tuberkelbacillus charakteristische Farbenreaction zeigten.
- b) Ebenso wurde 2 Meerschweinchen mit kleinen Partikelchen desselben Materiales – Theilchen der Submucosa des Blinddarmes – subcutan geimpft. Bei keinem derselben entwickelte sich an der Impfstelle ein localer Process. Dagegen magerten beide Thiere hochgradig ab, so dass trotz der fehlenden Localaffection eine tuberculöse Allgemeininfektion angenommen wurde. In ganz unerwarteter Weise besserte sich aber der Zustand der Impfthiere etwa von der 5. Woche derartig, dass Anfang Mai, also nach etwa 8 Wochen beide vollkommen gesund und munter und dabei gut genährt erschienen. Nunmehr erst³ wurde eines der Impfthiere getödtet, zeigte bei der sehr genau vorgenommenen Section aber weder an der Impfstelle, noch in einem der parenchymatösen Organe bzw. in den Lymphdrüsen die geringste tuberculöse oder sonstige pathologische Veränderung. Das Ergebniss des Impfversuches war also bis auf die nach der Impfung eingetretene, aber wieder verschwundene hochgradige Abmagerung, ein vollständig negatives. Da ein gleiches Resultat bei dem ganz gleichen Verlaufe des Versuches auch bei dem anderen Meerschweinchen erwartet werden musste, so wurde dasselbe nicht getödtet und aus seiner Isolirhaft wieder unter die Meerschweinchenherde entlassen.

Mittlerweile waren die in Alkohol gehärteten Darmstücken nebst Stücken einer frischen tuberculösen Lymphdrüse vom Rind, welche gleichzeitig als Controlpräparat in Alkohol gelegt worden war, schnittfähig und in Paraffin eingebettet worden. Bei der Untersuchung der von diesem Material angefertigten Schnitte kam es zunächst darauf an, festzustellen, ob die in den von Herrn Collegen Harms übersendeten Darmstücken in solchen enormen Mengen enthaltenen Bacillen sich tinctoriell auch wirklich wie echte Tuberkelbacillen

³ Es war dies entschieden ein Fehler! Es wäre wohl richtiger gewesen, die Thiere zu tödten, als sie krank erschienen. Wir hatten aber vorgezogen, den von uns bestimmt Exitus letalis abzuwarten, welcher aber nicht eintrat.

verhielten, oder ob sie eine geringere Widerstandsfähigkeit gegen die entfärbenden Säuren und gegen Alkohol zeigten, wie Tuberkelbacillen. Zu diesem Zwecke wurden die aus dem betreffenden Darmstücke und aus der erwähnten tuberculösen Lymphdrüse vom Rind angefertigten Schnitte gleichzeitig theils in der S. 442 angegebenen Weise mit Ziel'schem Carbofuchsin, theils nach Koch-Ehrlich gefärbt und verschieden lange Zeit ($\frac{1}{2}$ -15 Minuten) in der Salpeter-, bezw. Schwefelsäurelösung oder aber in Alkohol belassen; niemals trat hierbei aber der geringste tinctorielle Unterschied zwischen den Schnitten aus den übersendeten Darmtheilen oder den aus der tuberculösen Lymphdrüse eines Rindes hervor. – Gleichzeitig wurde aber auch ein Theil der Schnitte in gewöhnlichen wässrigen und alkoholischen neutralen Anilinfarben, besonders Fuchsin, gefärbt und hierbei constatirt, dass sich die betreffenden Bacillen nicht färbten. Es färbten sich hiermit vielmehr nur die schon erwähnten, dem Bacterium coli ähnlichen Stäbchen, sowie verschieden feine kokkenförmige Gebilde, welche besonders reichlich in den oberen nekrotischen Schleimhautpartien zerstreut lagen.

Die weitere, genaue mikroskopische Untersuchung der theils mit Hämatoxylin, theils nach Ziel gefärbten, aus den gehärteten und in Paraffin eingebetteten Darmstücken angefertigten Schnitte ergab im Grossen und Ganzen denselben Befund, wie die oben geschilderte der in gleicher Weise gefärbten Gefrierschnitte, nur dass sich selbstverständlich bei der grösseren Feinheit der Paraffinschnitte mancherlei Details noch schärfer und klarer feststellen liessen.

Vor Allem ergab auch hier die Untersuchung Folgendes:

1. Die Mucosa des Dün- und Dickdarmes war in ihren oberen Schichten nahezu bis zur Mitte der Drüsenschicht kernlos und in ihren äussersten, vollständig epithellosen Schichten auch durchaus structurlos, also nekrotisch bezw. verkäst. Eine knötchenförmige Anordnung dieser pathologischen Veränderung war an keiner Stelle wahrnehmbar, überall trat dieselbe vollständig diffus auf. Die Uebergänge der einzelnen Entwicklungsgrade derselben in einander und in das noch lebende Gewebe der Darmwand erfolgten allmählich, aber in vollständig unregelmässiger Weise. An einzelnen, aber nur sehr wenigen Stellen war das Absterben der Kerne, die beginnende Verkäsung, in mehr herdförmiger, aber durchaus unregelmässiger Form auch bis in die Submucosa hinein nachweisbar. In der Umgebung dieser letzteren Partien war stets eine reichliche, kleinzellige Infiltration vorhanden.
2. Sowohl die Drüsenschicht der Schleimhaut, als auch die darunter liegende Schicht der letzteren, dann vor allem auch die Submucosa, befanden sich im Zustande einer ausserordentlich lebhaften Zellenwucherung, d. h. sie waren so reichlich von leukocytären und epithelioiden Zellenelementen durchsetzt, dass hierdurch sowohl die makroskopisch sichtbare Verdickung der Schleimhaut, als auch das sarcomähnliche Aussehen auf dem senkrechten Durchschnitt derselben vollständig erklärlich schien. Riesenzellen, und zwar typische Langhans'sche Tuberkelriesenzellen mit randständigen Kernen und vereinzelt oder vielen Tuberkelbacillen (s. unten sub 3), zum Theil in der bekannten kreisförmigen Anordnung, waren gegenüber den sonstigen Befunden bei Rindertuberculose nur äusserst spärlich zwischen den übrigen Zellen anzutreffen. – Mit nur etwa 3 Ausnahmen, die in mindestens 100 genau durchmusterten Schnitten gefunden wurden, konnte an keiner anderen Stelle eine knötchenförmige an Tuberkeln erinnernde Anordnung dieser Zellenwucherung constatirt werden. Diese Ausnahmen betrafen kleine knötchenförmige Zellenhäufungen mit einer, in einem Falle mit zwei bacillenhaltigen Riesenzellen, umgeben von epithelioiden und lymphoiden Zellen, welche vollständig typischen Tuberkeln glichen,

und ausschliesslich nur an der Grenze der Submucosa und Muscularis, in dem einen Falle sogar in einem der intermusculären Bindegewebszüge der letzteren nahezu vollständig isolirt und deshalb um so mehr auffallend angetroffen wurden. – Zwischen Dünn- und Blinddarm war bezüglich der erwähnten reichlichen Zellenwucherung insofern eine Verschiedenheit zu bemerken, als sich diese in letzterem nicht nur auf die Mucosa und Submucosa beschränkte, sondern sich zum Theil noch ziemlich weit in die intermusculären Bindegewebszüge der Muscularis hinein fortsetzte. Letztere erschienen in Folge dieser Bindegewebswucherung zum Theil ziemlich weit auseinander gegrängt.

3. Sowohl die Schleimhaut in ihrer ganzen Dicke bis fast zur Oberfläche hin, als vor allem auch die Submucosa, ganz besonders die des Blinddarmes, waren ausserordentlich reichlich von Bacillen durchsetzt, die, wie schon oben erwähnt, etwas kleiner und körniger wie die Bacillen der Säugethiertuberculose erschienen, sich von diesen tinctoriell aber in keiner Weise unterschieden. Dazwischen fanden sich, wie schon gesagt, allerdings ganz vereinzelt auch solche, welche auch morphologisch von letzteren nicht zu unterscheiden waren. In ganz auffälliger Weise trat aber gerade in den dünnen Paraffinschnitten das schon oben ebenfalls erwähnte eigenthümliche Lagerungsverhältniss dieser Bacillen insofern hervor, als sich dieselben mit wenig Ausnahmen in den noch nicht verkästen Gewebsabschnitten in den epithelioiden und den vereinzelt Riesenzellen eingeschlossen vorfanden. Die bereits verkästen oder in Verkäsung begriffenen Partien der Schleimhaut hingegen, besonders die des Blinddarmes, waren mehr oder weniger dicht mit unregelmässig rundlichen oder ringförmigen Häufchen der beschriebenen Bacillen durchsetzt, welche ihrer ganzen Lagerung nach früher in nekrotisch zerfallenen epithelioiden oder Riesenzellen eingelagert gewesen sein müssen. Vielfach waren die epithelioiden Zellen so reichlich mit Bacillen gefüllt, dass sie nach Ziel gefärbten Schnitten geradezu wie gleichmässig gefärbte Kern fast verdeckt wurde. Zwischendurch fanden sich nach der Oberfläche hin die schon oben erwähnten Häufchen von blau gefärbten, dem *Bact. coli* ähnliche Bacillen, welche offenbar erst nahe dem Absterben des Schleimhautepithels und der Schleimhaut in letztere eingedrungen waren. – In den intermusculären Bindegewebszügen des Blinddarmes fanden sich trotz der stellenweise auffallend reichlichen Einlagerung epithelioider Zellen nur ganz vereinzelte Exemplare der beschriebenen Bacillen. Die Zellenwucherung war hier also fast ausschliesslich auf die Einwirkung jener giftigen, eine entzündliche Reaction hervorrufenden Stoffwechselproducte zurückzuführen, welche von den massenhaft in der Submucosa enthaltenen Bacillen producirt wurden und auf dem Wege der Lymphspalten in das intermusculäre Bindegewebe der Muscularis gelangten. –

Nach dieser speciellen Schilderung des festgestellten Befundes bleibt nun vor Allem die Frage zu beantworten: Liegt in dem geschilderten Falle wirklich, wie dies die Tuberculinreaction bei dem lebenden Thiere wahrscheinlich machte, Tuberculose vor und, wenn dies zu bejahen, handelt es sich hier um die gewöhnliche Säugethiertuberculose oder um eine Abart derselben, bezw. etwa Geflügeltuberculose?

Dass es sich im vorliegenden Falle um eine, allerdings eigenthümliche Form von Darmtuberculose handelt, darf wohl ohne Weiteres als feststehend angenommen werden. Es spricht hierfür:

1. Das Vorhandensein von Bacillen, welche sich tinctoriell nicht von Tuberkelbacillen unterscheiden. Bisher ist keine Bacillenform bekannt, welche sich in Bezug auf ihr Verhalten gegen Anilinfarbstoff genau so wie der Tuberkelbacillus verhielte. Eine Ausnahme hiervon macht nur der Leprabacillus. Dieser färbt sich indess bei Zimmertemperatur auch mit den gewöhnlichen wässrigen und alkoholischen basischen Anilinfarben, nach Baumgarten besonders mit Fuchsinlösungen, giebt auch die Farbe bei Anwendung von Entfärbungsflüssigkeiten leichter ab, wie der Tuberkelbacillus. In beiden Beziehungen verhielten sich die vorhandenen Bacillen aber vollständig wie Tuberkelbacillen, vor Allem gelang die Färbung derselben mit Fuchsinlösungen nicht.

Dagegen wurde bereits bemerkt, dass dieselben sich morphologisch insofern von den Bacillen der Säugerthiertuberculose abweichend verhielten, als sie etwas kürzer und körniger als diese waren. Diese morphologische Abweichung allein würde gegen die gestellte Diagnose indess allein nicht sprechen können, da sich zunächst zwischen den kürzeren Bacillen, allerdings nur ganz vereinzelt, auch solche von typischer Form und Grösse der Säugethiertuberculosebacillen, sowie mannigfache Uebergangsformen vorfanden. Weiter ist aber bekannt und wird auch z. B. von Günther⁴ betont, dass die Bacillen der Säugethiertuberculose erhebliche Grössendifferenzen (1,6-3,5 μ) zeigen und namentlich zeitweilig im Sputum erheblich kürzer, als man sie sonst antrifft, gefunden werden können. Letztgenannter Autor hebt noch besonders hervor, dass im letzteren Falle die Tuberkelbacillen durch ihre Kürze lebhaft an Leprabacillen erinnern könnten.

In der That bieten nun aber, wie auch ein Vergleich der Präparate mit mikroskopischen Schnitten aus der Haut eines Leprakranken in überraschender Weise zeigt, die vorgefundenenen Bacillen nicht nur in Bezug auf ihre Form- und Grössenverhältnisse, sondern vor Allem auch infolge ihrer fast ausschliesslichen Lagerung innerhalb epithelioider Zellen eine auffällige Aehnlichkeit mit Leprabacillen. Man hat diese Art der Lagerung vielfach als eine charakteristische Eigenthümlichkeit des Leprabacillus angesehen. Melcher und Ortmann⁵, welche die ersten gelungenen Uebertragungsversuche der Lepra auf Kaninchen mittheilen, legen bei Beurtheilung derselben ausser auf das tinctorielle Verhalten der Bacillen ganz besonderes Gewicht 1) auf die fast ausschliesslich intracelluläre Lage der letzteren, 2) auf ihr ganz enormes Wachstum innerhalb derselben und schliessliche Umwandlung der Zellen in Bacillenklumpen, und 3) endlich auf die mehr diffuse als herdförmige Ausbreitung des Processes.

Wollte man auf diese Punkte, welche sämmtlich auch auf den vorliegenden Fall zutreffen, allein ein entscheidendes Gewicht legen, so könnte derselbe recht wohl als ein Leprafall aufgefasst werden, umsomehr, als durch die beiden oben citirten Autoren thatsächlich die Uebertragbarkeit der Lepra auf Thiere constatirt worden ist. Durch intraoculäre Impfungen gelang es denselben, eine dichte Knoteneruption – und zwar auffälliger Weise ebenfalls in der Hauptsache im Coecum, sowie auch in den Lymphdrüsen – hervorzurufen.

Ganz abgesehen davon aber, dass das intracelluläre Wachstum der Bacillen und der schliessliche Zerfall der Zellen zu Bacillenhaufen oder „Bacilleklumpen“ durchaus keine ausschliessliche Eigenthümlichkeit der Lepra ist, sondern gar nicht so selten fast in gleichem Umfange in den tuberculösen Lymphdrüsen beim Pferde beobachtet werden

⁴ Einführung in das Studium der Bacteriologie. 1893. 3. Aufl. S. 217 u. 240.

⁵ Berliner klin. Wochenschr. 1886. Nr. 9.

kann, spricht gegen eine solche Diagnose doch entschieden das schon erwähnte tinctorielle Verhalten der aufgefundenen Bacillen, auf Grund dessen die verführerisch naheliegende Diagnose Lepra absolut fallen gelassen werden muss.

2. Das anatomisch-histologische Bild. Die vorgefundenen Riesenzellen mit randständigen Kernen, die Infiltration des erkrankten Gewebes mit Zellen vorwaltend epithelioiden Charakters, sowie die käsige Nekrose des infiltrirten Gewebes in verschiedenem Umfange, sind so charakteristische Attribute des tuberculösen Processes, dass dessen Diagnose schon an und für sich hierdurch zum allermindesten nahezu sicher erscheint, bei gleichzeitiger Anwesenheit der beschriebenen Bacillen aber als zweifellos sicher betrachtet werden muss. Es kann sich dem anatomisch-histologischen Bilde nach im vorliegenden Falle nur um eine Tuberculose der Darmschleimhaut handeln, welche auffälliger Weise aber nicht in der bekannten Knötchenform mit Bildung charakteristischer Geschwüre auftrat, sondern als eine diffuse tuberculöse Infiltration der Darmschleimhaut ohne geschwürigen Zerfall der Schleimhautoberfläche, wie solche in dieser Form wenigstens bei Thieren noch nicht beobachtet und beschrieben und, so viel dem Verfasser bekannt, auch beim Menschen noch nicht festgestellt worden ist.

Eigenthümlich bleibt hierbei der Umstand, dass es selbst bei der sehr genau vorgenommenen mikroskopischen Besichtigung der übersendeten Darmtheile im frischen Zustande nicht gelungen war, die im gehärteten Zustande ohne Weiteres sichtbare und bei der mikroskopischen Untersuchung sofort in die Augen fallende oberflächliche Verkäsung der Darmschleimhaut wahrzunehmen. Wenn wir auch ein Uebersehen derselben durch eigene Schuld zugeben müssen, so ist letzteres bei der genau vorgenommenen Besichtigung der an und für sich wegen Verdachtes auf Tuberculose eingesendeten Darmtheile und bei der Leichtigkeit, mit welcher solche käsige Schleimhautnekrose in anderen Fällen erkannt wird, doch schwer verständlich.

3. Neben den unter 1 und 2 aufgeführten Befunden die fieberhafte Reaction, welche nach der subcutanen Injection von Tuberculin bei dem betreffenden Thiere in der nach unseren bisherigen Erfahrungen für die Diagnose genügenden Höhe eingetreten ist. Auch hier fällt in differentieller Beziehung der eigenthümliche Umstand auf, dass nach den Mittheilungen von Kartulis⁶ 5 von ihm mit Tuberculin behandelte leprakranke Menschen ebenfalls auf Tuberculininjectionen in typischer Weise reagirten. Es ist hierbei allerdings der absolut sichere, nur durch die Obduction zu führende Beweis nicht erbracht, dass die betreffenden Kranken nicht auch gleichzeitig an Tuberculose gelitten haben können, wie dies in einem anderen von Herrn Geh.-Rath Prof. Dr. Birch-Hirschfeld (mündliche Mittheilung) beobachteten, auf Tuberculin reagirenden Leprafalle später durch die Obduction constatirt werden konnte.
4. Für die Richtigkeit der von uns gestellten Diagnose möge dann ferner endlich noch der Umstand von ausschlaggebender Bedeutung sein, dass auch Herr Geheimrath Prof. Dr. R. Koch, dem die betreffenden Präparate zur gefälligen Beurtheilung vorgelegt wurden, den vorhandenen Process als einen tuberculösen und die darin so geradezu massenhaft enthaltenen Bacillen für Tuberkelbacillen erklärte, allerdings die Aehnlichkeit des Processes wegen der Grösse der darin nachweisbaren Bacillen und deren fast ausschliesslicher Lagerung innerhalb der Gewebszellen mit der Lepra des

⁶ Deutsche med. Wochenschrift. 1892. S. 577.

Menschen ebenfalls bemerkte und zugab. Auch Herr Geh.-Rath. Prof. Dr. Birch-Hirschfeld, welcher die Präparate später sah, hob diese Aehlichkeit sofort als eine ganz auffällige hervor.

Eine andere Frage, die gelegentlich der Durchsicht fraglicher Präparate von H. Geh. Rath Koch discutirt und auch von uns schon vielfach ventilirt worden war, war die, ob es sich im vorliegenden Falle um eine echte Säugethiertuberculose oder um eine Modification der dieselben veranlassenden Bacillen, vielleicht um Geflügeltuberculose oder eine sonstige Abart des Tuberkelbacillus handle.

Dass die nachgewiesenen Tuberkelbacillen mit dem Bacillen der Säugethiertuberculose nicht vollständig überstimten, geht daraus hervor, dass abgesehen von ihrem etwas abweichenden morphologischen Verhalten, auch ihr biologisches, bez. pathogenes Verhalten ganz offenbar ein etwas anderes war. Zunächst steht fest, dass der Bacillus der Säugethiertuberculose, wo er so massenhaft im Gewebe eingelagert ist, wie im untersuchten Falle, namentlich beim Rind viel umfänglicheren käsigen Zerfall des Gewebes bedingt, als solcher doch im Grossen und Ganzen in dem untersuchten Präparat vorhanden war; dass er ausserdem gerade beim Rind auch zur Bildung zahlreicherer Riesenzellen und zu reichlicher Knötchenbildung führt, als beide hier constatirt werden konnten. Dann war es weiter auffällig, dass keines der beiden Meerschweinchen, eine Thiergattung, welche bekanntlich gegen Säugethiertuberculose vor allem empfänglich ist, nach der subcutanen Impfung mit einem so bacillenhaltigen Material, wie es zur Verwendung gelangte, an Tuberculose erkrankte und zu Grunde ging. Es musste sich somit um eine in ihren morphologischen und biologischen Verhältnissen etwas veränderte Tuberkelbacillenform handeln

Hierbei an Geflügeltuberculose zu denken, lag aus verchiedenen Gründen sehr nahe. Zunächst einmal wegen des eben erwähnten, gerade für die Hühnertuberculose charakteristischen Impfresultates. Meerschweinchen sind gegen Geflügeltuberculose nahezu immun und kann daher sehr wohl der Schluss gezogen werden, dass weil die mit einem sehr bacillenreichen Material geimpften, für Säugethiertuberculose sehr empfänglichen Meerschweinchen nicht an Tuberculose erkrankten, die in dem Impfmateriale enthaltenen Bacillen nicht die der Säugethier-, sondern die der Geflügeltuberculose gewesen sind. Es liegt dieser Schluss um so näher, als bei beiden Impftieren die bei Meerschweinchen nach der Impfung mit Geflügeltuberculose in der Regel beobachtete hochgradige Abmagerung eintrat, welche auf die Wirkung eines in den bei der Impfung übertragenen, aber abgestorbenen Bacillen enthaltenen Toxalbumins zurückgeführt wird.

Es kommt hierzu auch noch weiter der pathologisch-anatomisch wichtige Umstand in Betracht, dass das histologische Bild des untersuchten Falles durch seine auffällige Armuth an Riesenzellen mehr an Geflügel-, als an Säugethiertuberculose erinnerte. In ersterer sollen Riesenzellen nach Ribbert⁷ und Maffucci⁸ sogar vollständig fehlen, während sie thatsächlich in denselben, wenn auch ganz ausserordentlich spärlich auftreten.

Freilich darf alledem gegenüber nicht unbeachtet bleiben, dass nach den Angaben fast aller Autoren die Bacillen der Geflügeltuberculose nicht kürzer, sondern im Gegentheil länger, als die der Säugethiertuberculose sein sollen. Diesen Angaben ist andererseits aber entgegenzuhalten, dass man bei Untersuchung von typischer Hühnertuberculose in Gewebsschnitten gar nicht selten, namentlich bei sehr reichlicher Infiltration mit

7 Deutsche med. Wochenschr. IX. S. 413.

8 Centralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anatomie. I. Nr. 13.

Tuberkelbacillen, auf solche trifft, welche sich in ihrer Form kaum von den oben beschriebenen unterscheiden lassen. Selbst in Culturen ist die zuerst von Maffucci betonte Grössendifferenz zwischen den beiden Bacillenformen durchaus keine so erhebliche, als es scheinen könnte. Auch Sourmont⁹ macht schon auf die Veränderlichkeit des Geflügeltuberculosebacillus im Bezug auf seine Gestalt aufmerksam.

Wäre also die Annahme richtig, dass die vorgefundenen Bacillen mit denen der Hühnertuberculose identisch sind – was übrigens, um alle Missverständnisse zu vermeiden, durchaus nicht behauptet wird – so würde der vorstehend beschriebene Fall von Darmtuberculose beim Rind der erste histologisch näher untersuchte sein, welcher seine Entstehung einer Infection mit Geflügeltuberculose verdankte. Damit würde aber zugleich auf die Aetiologie der Tuberculose ein neues Licht geworfen und der Ausgangspunkt für neue Untersuchungen von ätiologisch nicht zu unterschätzender Tragweite gegeben sein.

Dass eine solche Uebertragung der Tuberculose vom Geflügel auf das Rind in den Bereich der Möglichkeit gehört, ist ganz zweifellos, nachdem durch die Untersuchungen von Cadiot, Gilbert und Roger, ferner von Fischel und Hüppe, Fermi und Salcano, endlich auch durch die von Kruse es nahezu zweifellos geworden ist, dass die Bacillen der Säugethier- und der Geflügeltuberculose nicht verschiedene Arten, sondern nur durch veränderte Lebensbedingungen entstandene Modificationen ein und derselben Bacillenart sind, eine Annahme, welche auch durch die Thatsache bestätigt wird, dass tuberculöse Säugethiere und Vögel gleich sicher auf Tuberculininjectionen mit Fieber reagiren.

Sollte die ausgesprochene Vermuthung über die Aetiologie des vorliegenden Falles aber eine irrige sein, so bleibt derselbe immerhin interessant genug deshalb, weil es vollständig räthselhaft erscheint, in Folge welcher Einflüsse die in der Darmwand fraglichen Rindes eingedrungenen Bacillen der Säugethiertuberculose sich morphologisch in so auffälliger Weise anders verhielten, als sonst; und ferner, in Folge welcher Einflüsse dieselben auch ihre biologischen Eigenschaften insofern änderten, als trotz ihres massenhaften Vorhandenseins sich die Verkäsung in erheblich engeren Grenzen hielt, als dies sonst beim Rind der Fall ist und endlich weshalb die Bildung von Riesenzellen und miliaren Knötchen so erheblich in den Hintergrund trat. Eine Antwort auf diese Frage zu geben, erscheint zunächst unmöglich.

Leider haben auch die auf unseren Wunsch von Herrn Collegen Harms angestellten Nachforschungen über die eigenthümliche Aetiologie des vorliegenden Falles keine Auskunft zu geben vermocht. Der letzte Besitzer soll die betreffende Kuh am 23. October 1894 von einièm jüdischen Händler gekauft und bis Anfang oder Mitte November, wie dort üblich, auf die Weide gegeben haben. „Die Kuh hat sich schon“, so schreibt Herr Harms, „in den ersten Tagen verdächtig gezeigt; auch der Durchfall ist schon in der ersten Woche aufgetreten. Dass die Kuh sich erst nach dem Ankauf inficirt haben sollte, ist nicht anzunehmen, da unter dem Rindviehbestand und dem Geflügel des pp. Besitzers sich noch nie ein Fall von Tuberculose gezeigt hat, auch diese Krankheit unter dem hiesigen Vieh (Jeverländer Rasse) nie oder höchst selten vorkommt“.

Nach allem ist das Resultat der vorstehenden Untersuchung der von Herrn Collegen Harms eingesendeten Darmtheile in Folgendem zusammenzufassen:

1. Es giebt beim Rinde infiltrirte, makroskopisch nicht ohne Weiteres erkennbare Form der Darmtuberculose ohne Geschwürsbildung.

⁹ Le semaine medicale. 1893. No. 53.

2. Dieselbe kann möglicherweise durch Infection per os mit Bacillen der Hühnertuberculose hervorgerufen werden, oder aber
3. die Bacillen der Säugethiertuberculose können unter scheinbar nicht von den gewöhnlichen abweichenden Haltungs- und Ernährungsverhältnissen des Rindes erhebliche Differenzen in den morphologischen Verhältnissen und in ihrer infectiösen und toxischen Wirkung erleiden.
4. Bei scheinbar negativen Resultaten der Tuberculinimpfung (die normale Beschaffenheit des Tuberculins selbstverständlich vorausgesetzt) ist die Wahrscheinlichkeit viel grösser, dass die bei den reagirenden Thieren thatsächlich vorhandene Tuberculose übersehen, bezw. nicht aufgefunden wurde, als dass solche thatsächlich nicht vorhanden gewesen ist.

Vielleicht trägt der schon Eingangs referirte und der vorstehend mitgetheilte Fall dazu bei, die diagnostische Wirkung des Tuberculins bei scheinbar negativen Erfolgen desselben etwas kritischer zu beurtheilen und hilft verhindern, aus den scheinbar negativen Resultaten der Section solcher Fälle voreilig Schlüsse zu ziehen, welche einer gründlichen pathologisch-anatomischen Untersuchung nicht Stand halten.

Eine spezifische Darmentzündung des Rindes, wahrscheinlich tuberculöser Natur

Dr. H. Markus, Utrecht

Reprinted from: Zeitschrift für Thiermedizin, 1904, 8, 68-78.

Im Monat September 1902 wurde dem Schlachthof in Utrecht ein 2½ jähriges weibliches Rind zugeführt, das bei der Untersuchung vor der Schlachtung durch seine starke Abmagerung die Aufmerksamkeit auf sich lenkte.

Der Eigenthümer erzählte uns, dass das Rind schon seit drei Wochen sehr krank gewesen sei, einen grauen, dünnflüssigen Koth abgesetzt habe und in Folge dessen stark abgemagert sei.

Im Monat September 1902 wurde dem Schlachthof in Utrecht ein 2½ jähriges weibliches Rind zugeführt, das bei der Untersuchung vor der Schlachtung durch seine starke Abmagerung die Aufmerksamkeit auf sich lenkte.

Bei der Untersuchung vor der Schlachtung waren Puls und Athmung beschleunigt; Temperatur 40.1 °C; Haut festliegend; Haare trocken und gestäubt.

Bei der Autopsie erschienen die Organe normal, ausgenommen der Darmcanal und die Mesenteriallymphknoten.

Darmcanal. Der Darmcanal lenkte sogleich durch sein grösseres Volumen die Aufmerksamkeit auf sich; Stellen, wo die Dimensionen ziemlich normal waren, wechselten mit Abschnitten, wo mehr oder weniger spindelförmige Erweiterungen desselben vorkamen. Ueberall war die Darmwandung beim Anföhlen dicker wie normal, je mehr die exenterirten Gedärme sich durch Abkühlung contrahirten, um so stärker bildeten sich in ihrer Wandung sehr ansehnliche Falten und Runzeln.

Bei der Oeffnung der verschiedenen Darmabschnitte wurde keine Futtermasse vorgefunden, der Darmcanal war leer; nur eine dünne Schleimschicht war auf der Mucosa sichtbar. Eine nähere Besichtigung zeigte, dass Mucosa und Submucosa vom Pfortner bis zum Anus stark gleichmässig verdickt waren, und zwar am meisten im Dünndarm und dem vordersten Theil des Dickdarmes. Auf Querschnitten zeigten sich genannte Schichten 4 oder 5 Mal so dick wie normal, während Muscularis und Serosa in Ihrer Dicke innerhalb den gewöhnlichen Grenzen wechselten. – Die verdickte Schleimhaut war fast überall stark gefaltet und hier und da circumscripirt geröthet. Knötchenbildung oder Ulcerationen, sei es tief oder oberflächlich, waren aber nirgends zu sehen; die Solitärfollikel und Peyer'schen Plaques waren einigermaßen geschwollen.

Die Mesenteriallymphknoten waren in geringen Grade geschwollen; auf der Schnittfläche erschienen sie sehr saftreich, ziemlich weich und von dunkelgrauer Farbe; viele zeigten unter der Kapsel eine schmale, hellgraue Zone.

Aus noch näher zu erörternden Gründen sah ich mich veranlasst, Deckglaspräparate aus der oberflächlichen Schleimhautschicht nach Ziehl-Gabbet zu färben; in diesen Präparaten, besonders in jenen aus den am Stärksten afficirten Darmstücken, wurden säurefeste Bacillen in erstaunlicher Menge vorgefunden; auch bei Färbung nach Koch-Ehrlich und nach Gram zeigten diese Stäbchen sich in kolossaler Menge. Diese Bacillen hatten in ihrem Vorkommen sehr viele Aehnlichkeit mit Tuberkelbacillen; in der Regel zeigten die Stäbchen

sich als schwachgefärbte Gebilde, worin mehrere intensiv rothe oder violette Körnchen vorkamen. Sie waren in den Deckglaspräparaten meistens in Häufchen zusammen gelagert, bisweilen so dicht gedrängt, dass es an solchen Stellen unmöglich war, die Form der Einzelindividuen genau festzustellen; wo sie jedoch mehr zerstreut vorkamen, war ihre Stäbchennatur, gerade oder leicht gekrümmt, gut zu sehen. Die Nachfärbung mit Methylenblau oder Bismarckbraun liess nur relativ wenig andere Microben erkennen. – Auch in den aus den Mesenteriallymphdrüsen angefertigten Deckglaspräparaten wurden säurefeste Stäbchen von demselben Typus, wie oben erwähnt, in grosser Menge gefunden; wohl am Reichlichsten im subcapsulären Drüsengewebe.

Die Gründe, weshalb ich sofort die vorstehend erwähnte bacteriologische Untersuchung vornahm, waren folgende.

Seit Oktober 1901 wusste ich aus mündlichen Mittheilungen von Herrn Koorevaar, dass er im Monat Juni desselben Jahres am Schlachthof in Amsterdam in einem Fall von chronischer Darmentzündung beim Rinde in Schnittpräparaten der Darmwandung und der Mesenterialdrüsen sehr viele säurefeste Stäbchen gefunden hatte. Dieser Befund, in Verbindung mit der Histologie der Erkrankung in beiden Organen, führten ihn zu der Diagnose: diffuse tuberculöse Infiltration des Darmcanals und der zugehörigen Lymphdrüsen. Schon seit mehreren Jahren hatte Koorevaar wiederholt Organleiden aufwiesen, eine ähnliche Darmerkrankung gefunden, welche anatomisch-pathologisch in ihrem Befunde mit dem von mir erwähnten Falle übereinstimmte und intra vitam den Bauern und Viehhändlerne Veranlassung gab, solche Patienten mit dem drastischen Namen von „Scheisser“ zu belegen. In der Regel waren das Ilium und das Coecum am Stärksten afficirt; die Wandung des Blinddarms war bisweilen sehr stark verdickt und oft waren die Ränder der Schleimhautfalten hier und da roth tingirt. Auch die übrigen Darmabschnitte waren stets, sei es auch in geringerem Grade, erkrankts. Niemals wurde Knötchenbildung oder Zerfall vorgefunden. Die lymphatischen Elemente der Darmwandung waren geschwollen und mehre prominent, ähnlich die Mesenterialdrüsen. Bisweilen waren die Därme, das Mesenterium und auch der Labmagen serös durchtränkt. Die histologische Untersuchung dieser Fälle ergab eine starke zeillige Infiltration der Schleimhaut, welche sich auch wohl durch die Musculatur bis in die Serosa fortsetzte; die Drüsenschicht war stark atrophisch. Koorevaar hat früher jene kleinen infiltrirenden Zellen ausschliesslich als Leucocyten und lymphoide Zellen gedeutet, so dass seine Diagnose damals war: Darmentzündung mit starker kleinzelliger Infiltration (vielleicht leucämische Darmhyperplasie) Mit den gewöhnlichen Anilinfarbstoffen wurden an der Schleimhautoberfläche einzelne, in den zelligen Infiltrationen gar keine Microben gefunden; angelegte Culturen gaben stets nur *Bacterium coli commune*. – Die Untersuchung nach Amoeben und Coccidien war stets negativ. Bei dem obenerwähnten, sehr schönen Fall vom Juni konnte Koorevaar in den histologischen Präparaten jedoch feststellen, dass die epitheloiden Zellen ganz mit säurefesten Stäbchen gefüllt waren; auch in den Riesenzellen fanden sich diese Microben vor¹⁰.

In Hinsicht auf den anatomischen Befund und auf die resultate der obenerwähnten Untersuchung von Deckglaspräparaten aus Darmschleimhaut und Mesenterialdrüsen lag demnach die Annahme sehr nahe, dass es sich bei meiner Beobachtung um einen analogen Fall wie den von Koorevaar im Juni 1901 untersuchten handelte. Ich verwendete daher das

¹⁰ Also ganz der Befund, wie ich ihn im Verein mit Frothingham in einem gleichen Falle schon im Jahre 1895 festgestellt und beschrieben hatte.

Material eines Theils zu einer genauen histologischen Untersuchung, andern Theils zu Cultur- und Impfversuchen.

Histologisches.

Behufs der histologischen Untersuchung wurden Stücken von den verschiedenen Darmabschnitten und der Mesenteriallymphdrüsen gehärtet und eingebettet.

Darmcanal. Eine übersichtliche Musterung der mit Hämalaun-Eosin tingirten Schnitte zeigte, dass die entzündlichen Veränderungen in den letzten Theilen des Dünndarmes (Jejunum und Ilium) und in den vordersten Theilen des Dickdarms (besonders in Blinddarm, auch im Colon) am Stärksten ausgebildet waren. Duodenum und Rectum waren in geringeren Grade, obwohl sehr deutlich, erkrankt.

Die Propria mucosae und die Submucosa sind stark zellig infiltrirt; erstere gleichmässig, letztere hauptsächlich in dem an die Muscularis mucosae angrenzenden Abschnitten; in der subfolliculären Schicht der Submucosa ändern die Verhältnisse sich einigermaassen (siehe unten); durch diese zellige Infiltration ist die Muscularis mucosae unterbrochen und wir finden nur hier und da noch einige ihrer Muskelfaserbündel. Die Lieberkühn'scheen Drüsenschläuche sind von dem zelligen Infiltrat mehr oder weniger verdeckt; das Oberflächenepithel der Darmwandung ist fast überall verschwunden; im Dünndarmcanal ist von den Darmzotten fast nichts mehr zu sehen.

Die zellige Infiltration besteht hauptsächlich aus grossen, platten, polygonalen Zellen mit unregelmässigen, bläschenförmigen Kernen (worin schöne Nucleolen) und einem bedeutenden Protoplasma, das fast stets vacuolär degenerirt ist und Eosin gut aufnimmt; in einigen Zellen sind drei oder vier Kerne zu sehen, ohne dass die Zelle selbst ausserordentlich gross und von regelmässiger Form ist; andere Zellen sind so ziemlich rund und haben kolossale Dimensionen, doch nur ein oder zwei Kerne (atypische Riesenzellen). Die polygonalen Zellen sind ohne Unterschied epitheloiden Characters; in der Propria mucosae umschliessen sie oft gruppenweise die Reste der Lieberkühn'schen Drüsenschläuche, einzelne sind auch frei an der Schleimhautoberfläche zu finden. Auch unter diesen oberflächlich gelagerten Zellen finden sich Exemplare bedeutender Abmessung; viele befinden sich im Zerfall, das Protoplasma ist auseinandergefallen und nimmt den Farbstoff nicht mehr an; nur die Kernfragmente sind noch deutlich tingirt (Karyorexesis). An solchen Stellen ist die Schleimhautoberfläche durch die Rückbildungsprocesse der epitheloiden Zellen sehr unregelmässig, auch wohl durch Reste todter Cylinderepithelien oder Darmzotten stark franzenartig; man stösst oft auf loseliegende Gewebereste ohne Structur, welche vom Eosin nur noch sehr unvollständig tingirt sind. Eine zusammenhängende necrotische Schicht ist jedoch oberflächlich nicht vorhanden; es scheint vielmehr, als ob dort forwährend Gewebe zu Grunde gehe, welches alsdann sofort abgestossen wird; ein Verhältniss, welches am Darmcanal, wo Futtermasse, Peristaltik und Darmflora ihre Wirkungen auf das kranke oder todte Gewebe geltend machen, durchaus nicht verwundern kann. In der diffusen Infiltration der Submucosa, specell im Ilium, finden sich auch mehrere typische, rundliche oder ovale Langhans'sche Riesenzellen verschiedener Grösse mit einem stark vacuolären, eosinrothen Protoplasma und schönen Kränzen von grossen, bläschenförmigen, peripher gelagerten Kernen; letztere bisweilen in der Zahl von 20.

Dieses epitheloide Gewebe in der Propria mucosae und einem Theil der Submucosa ist, wie schon bemerkt, diffus verbreitet und bildet daselbst eine zusammenhängenden epitheloiden

Zellen dominieren erheblich über die vereinzelt dazwischen liegenden umschriebenen oder verzweigten Anhäufungen lymphoider Zellen, welche als reactive Hyperplasien der lymphatischen Apparate zu deuten sind; ferner über das dürftig entwickelte Bindegewebsreticulum, das aus sparsamen Fibrillen besteht, welche zwischen den epitheloiden Zellen gelagert sind. Uebereinstimmend mit der normalen Histologie der Tunica propria mucosae, welche lehrt, dass das interglandulär gelagerte reticuläre Bindegewebe am Stärksten entwickelt ist zwischen den Drüsenöffnungen, finden wir auch in unseren Präparaten in der Nähe des Darmlumens zwischen den polygonalen Zellen mehr Bindegewebe als in der Tiefe, hier und da kleinzellig infiltrirt.

Die Zahl der Blutgefässe ist in der beschriebenen Darmwandzone sehr gering: ein wenig grösser ist dieselbe da, wo die diffuse Infiltration der Submucosa in ihre subfolliculäre Schicht übergeht. Hier lässt sich an verschiedenen Stellen erkennen, wie das epitheloide Gewebe in mehrere Verästelungen des submucösen Lymphgefässnetzes eindringt und sich längs den Lymphbahnen verbreitet. Man findet hier einerseits Lymphgefässquerschnitte, welche an einem Theil ihrer Peripherie durch epitheloides Gewebe mehr oder weniger obliterirt sind. Die pathologischen Zellen sind den oben beschriebenen ähnlich. Bisweilen ist das umgebende Gewebe der Lymphbahnen kleinzellig infiltrirt.

Die Mesenteriallymphdrüsen zeigen einen ähnlichen Befund. Besonders subcapsulär, jedoch auch mehr central, sind die Lymphsinus mit epitheloiden Zellen ganz oder theilweise gefüllt, woraus wir schliessen müssen, dass das epitheloide Gewebe von der Darmwandung längs den Lymphbahnen transportirt wurde. Da die zuführenden Lymphgefässe durch die Capsel der Drüse eintreten, ist es sehr natürlich, dass wir gerade subcapsulär die stärkste Invasion finden und dass diese periphere Zone sich macroscopisch deutlich vom weniger ergriffenen Drüsengewebe abhob.

In Schnitten der Darmwandung und der Mesenterialdrüsen, gefärbt nach Ziehl-Gabbet und nach Koch-Ehrlich, fanden sich die oben beschriebenen Stäbchen in kolossaler Menge vor. Ohne Ausnahme waren die epitheloiden Zellen mit diesen Microben buchstäblich vollgepropft; schon bei schwacher Vergrösserung sah man diese Zellen als rothe Massen in den Präparaten. An der Schleimhautoberfläche, wo Zellzerfall vorkam, sah man die Bacillen mehr zerstreut und liessen sie sich besser studiren; ähnlich wie in den Deckglaspräparaten waren die Stäbchen auch hier schwach tingirt und enthielten intensiv rothe oder violette Körnschen. In den typischen Riesenzellen der Submucosa kamen die Microben auch vor, nur in etwas geringerer Zahl wie in den epitheloiden Elementen.

Cultur- und Impfversuche.

Da ich mich in Hinsicht der Natur des säurefesten Stäbchens auf einen objectiven Standpunkt stellte, fand ich es erwünscht, durch das gewöhnliche Gelatineplattenverfahren zu versuchen, diesen Bacillus zu isoliren und weiter rein zu züchten.

Mit Material aus der Darmwandung legte ich darum Platten in mehreren Verdünnungen an; nach 24 Stunden waren bei +24 °C im Brutofen mehrere Kolonien gewachsen; ich konnte hierunter keine Kultur eines säurefesten Stäbchens auffinden; mehrentheils fand ich Bacterium Coli Commune und indifferent Coccen.

Man darf also annehmen, dass dieser säurefeste Bacillus auf der gewöhnlichen Gelatine nicht wächst, denn im anderen Falle hätten sich bei dem erheblichen Bacillenreichtum des Impfmaterials ohne Zweifel viele Colonien dieses Microben entwickeln müssen. Auch nach weiteren 24 Stunden waren solche nicht aufzufinden.

Es lässt sich weiterhin aus diesen negativen Culturversuchen schliessen, dass der fragliche säurefeste Bacillus nicht gehört zu den Butterbacillen von Petri und Rabinowitsch oder Korn, auch nicht zu den Gras- und Mistbacillen von Moeller, denn diese Microben wachsen alle, selbst bei Zimmertemperatur, auf den gewöhnlichen Nährböden¹¹.

Ein Kaninchen und ein Meerschweinchen sind mit Material der Darmwandung subcutan geimpft worden.

Das Kaninchen zeigte am zweiten Tage starke Temperaturerhöhung, welche bis zu seinem Tode fortbestand. Am vierten Tage war an der Impfstelle eine phlegmonöse Entzündung mit Gasbildung vorhanden, wahrscheinlich verursacht durch das nicht reine Impfmateriale; am neunten Tage starb das abgemagerte Thier. Kein auf Tuberculose bezügliche Sectionsergebniss.

Die geschilderten histologischen und bacteriologischen Ergebnisse in dem von mir untersuchten Falle lassen keinen Zweifel an der Specificität der Erkrankung aufkommen, wofür auch weiter der Umstand sprechen dürfte, dass am Schlachthof in Amsterdam innerhalb Jahresfrist von Oktober 1901 bis Oktober 1902 elf ähnliche Fälle zur Beobachtung gelangten. In allen Fällen – bei einem gleichen histologischen Befunde – konnten die säurefesten Stäbchen nachgewiesen werden. Ebenso haben auch bis zum Oktober 1902 die Impf- und Culturversuche kein Resultat ergeben¹². Es handelt sich hier also um einen Morbus sui generis, wovon in der veterinärmedizinischen Literatur bisher erst ein Fall (Johne-Frothingham¹³) bekannt ist.

Welcher Natur ist diese Darmentzündung beim Rinde? Die Antwort auf diese höchst wichtige Frage muss a priori lauten: von tuberculöser Natur, denn sowohl die pathologische Histologie, als auch das konstante Vorkommen eines säurefesten, dem Tuberkelbacillus des Rindes morphologisch gleichen Bacillus, führen uns unabweisbar zu diesem Schlusse. Ausserdem muss ich hier die grosse Aehnlichkeit meines Falles obachtung erwähnen; auch von Koorevaar war in Hinsicht der Amsterdamer Fälle diese Uebereinstimmung schon bemerkt worden. Das Resultat ihrer Untersuchung wird von Johne und Frothingham in Folgendem zusammengefasst:

Es giebt beim Rinde eine infiltrirte, macroscopisch nicht ohne Weiteres erkennbare Form der Darmtuberculose ohne Geschwürsbildung.

Dieselbe kann möglicher Weise durch Infection per os mit Bacillen der Hühnertuberculose hervorgerufen werden, oder aber

die Bacillen der Säugethiertuberculose können unter scheinbar nicht von den gewöhnlichen abweichenden Haltungs- und Ernährungsverhältnissen des Rindes erhebliche Differenzen in den morphologischen Verhältnissen und in ihrer infectiösen und toxischen Wirkung erleiden.

Bei scheinbar negativen Resultaten der Tuberkulinimpfung (die normale Beschaffenheit des Tuberculins selbstverständlich vorausgesetzt) ist die Wahrscheinlichkeit viel grösser, dass

¹¹ Siehe: Ernst Schütz, Untersuchung der säurefesten Pilze zur Förderung der Molkereiwirtschaft. I.-D., Heidelberg 1900.

¹² Nach einer Mitteilung des Herrn D. van der Sluijs, Adjunct-Director des Amsterdamer Schlachthofes, auf der General-Versammlung der Niederländischen Thierärzte in Utrecht, 26.-27. Sept. 1902.

¹³ Johne und Frothingham, Ein eigenthümlicher Fall von Tuberculose beim Rind. Deutsche Zeitschrift für Thiermedizin. 1895. Bd. XXI, 6. Heft, S. 438.

die bei den reagirenden Thieren thatsächlich vorhandene Tuberculose übersehen, bezw. nicht aufgefunden wurde, als dass solche thatsächlich nicht vorhanden gewesen ist¹⁴.

Dass Johne und Frothingham auf eine mögliche Infection mit Hühnerbacillen ihre Aufmerksamkeit lenkten, kommt besonders daher, dass auch sie die Meerschweinchen nicht inficiren konnten; die Thierchen magerten wohl etwas ab, später aber erholten sie sich ganz; auch die Armuth an Riesenzellen und verkästem Gewebe schien in ihrem Falle für diese Annahme zu sprechen. Robert Koch, dem sie ihre Präparate vorlegten, bestätigte entschieden die tuberculöse Natur der Erkrankung und erklärte ebenso eine Infection mit Bacillen der Hühnertuberculose als sehr wahrscheinlich. In Bezug auf diese Infectionsmöglichkeit liess sich in dem von mir beschriebenen Falle ermitteln, dass das damals noch gesunde Rind im Mai 1902 auf einer Wiese geweidet wurde, auf welcher viele Hühner der in der Nähe wohnenden Leute herumliefen. Bei einem dieser Bauern waren im Frühsommer desselben Jahres acht Hühner gestorben; viele dieser Hühner sollten eine blutige Darmentleerung gehabt haben. Der Eigenthümer hatte eines Tages ein gestorbenes Exemplar geöffnet und die Leber mit gelben Pünktchen und Knötchen durchsetzt gefunden (Tuberculose?); das Leberparenchym war sehr weich und matsch gewesen. Im Monat August war das Rind krank geworden.

Ich erwähne diese Thatsachen nur in Verbindung mit den Meinungen von Johne-Frothingham und Koch; die Kenntniss derselben möchte dazu beitragen, die Aufmerksamkeit der Thierärzte, welche Rinder mit chronischer Diarrhoe in Behandlung haben, auf die Hühner in der Umgebung zu lenken.

Für die Diagnose derartiger Krankheitszustände *intra vitam* ist Folgendes bemerkenswerth. Es lag der Gedanke nahe, ob es nicht möglich sei, wenn man bei der Rectaluntersuchung mit Vorsicht ein wenig Schleim von der Darmwandung abkratze und davon Deckglaspräparate nach Ziehl-Gabbet oder Koch-Ehrlich anfertige, die säurefesten Stäbchen darin aufzufinden und auf diese Weise die Diagnose zu stellen.

Herr College Overbeek in Steenwyk, der dann und wann Rinder mit chronischen Diarrhoen in Behandlung bekommt, war so freundlich, mir mehrere solcher auf diese Weise gewonnene Deckglaspräparate in ungefärbtem Zustande zukommen zu lassen. In vielen derselben konnte ich nach Anwendung der oben genannten Färbungsmethoden die fraglichen Bacillen nachweisen; oft waren sie in Häufchen zusammengelagert, entsprechend ihrer intracellularen Anordnung. Leider wurden die Rinder, von welchen diese Präparate stammten, meistens von den Eigenthümern nach anderen Orten verkauft, so dass es College Overbeek nicht möglich war, die Patienten im Auge zu behalten oder nach eventueller Schlachtung zu untersuchen; auch die Tuberculinimpfung konnte nur selten vorgenommen werden.

Nur eines dieser Rinder, in dessen Rectalschleimausstrichen ich keine säurefesten Stäbchen hatte nachweisen können und dessen Tuberculinimpfung ohne Reaction verlaufen war, wurde an Ort und Stelle abgeschlachtet und von Overbeek untersucht. Hierbei wurden die verschiedenen Organe normal befunden, ausgenommen der Darmcanal, welcher besonders im Dünndarmtractus erkrankt war. Von diesem Darmtheil erhielt ich einige Stücke in möglichst frischem Zustande. Ich fand die Darmwandung ziemlich stark verdickt; die

¹⁴ Das Rind von Johne-Frothingham reagierte auf die Injection von 0,5 g Tuberculin mit 1,6 °C Temperatursteigerung.

Schleimhaut lag in Falten und war mit einer trübgrauen schleimigen Masse bedeckt, worin sich durch Ziehl-Gabbet's Methode eine ungeheure Menge säurefeste Stäbchen nachweisen liess, welche auch hier meistens in Häufchen beisammen lagen. Die später vorgenommene Untersuchung von Schnitten zeigte sowohl in histologischer als in bacteriologischer Hinsicht dasselbe Bild, wie es für den vorerwähnten Fall beschrieben wurde.

Die schleimige Masse, welche bei Abkratzung der Darmschleimhaut erhalten wurde, habe ich mit 0,9 % er Kochsalzlösung in einem Mörser verrieben und mit dieser Suspension Impfversuche beizwei Meerschweinchen, einem Huhn und einer Ziege vorgenommen.

Das eine Meerschweinchen wurde subcutan, das andere intraabdominal mit 2 ccm dieser Suspension geimpft; am dritten Tage nach der Impfung waren beide Thierchen am Morgen todt; der Sectionsbefund war beim ersten völlig negativ, beim zweiten wurde eine septische Peritonitis vorgefunden; nur im Exsudat der subcutanen Injectionsstelle und des Bauchfells konnten die säurefesten Stäbchen noch nachgewiesen werden. Der frügzeitige Tod dieser Versuchsthiere ist wohl ohne Zweifel auf Nebeninfectionen zurückzuführen. Bei der Impfung des Huhnes wurde ich geleitet durch den Gedanken, dass es sich in den vorliegenden Fällen vielleicht um eine Infection mit Hühnertuberkelbacillen handeln könne. Schon Johne und Frothingham wiesen auf diese Möglichkeit hin (l. c.), und auch ich bin der Meinung, dass diese Vermuthung nicht ohne Weiteres in Abrede gestellt werden kann.

Ich injicirte darum einem gesunden und starken Huhne 2 ccm der erwähnten Suspension intraabdominal. Das Thier war in den folgenden Tagen und Wochen stets munter und als es 2½ Monat nachher getödtet wurde, erwies es sich völlig gesund. Von der Injektionsstelle war nichts mehr zu eruiren.

Die Vermuthung, dass es sich möglicher Weise um Hühnertuberculose handeln kann, war es auch, welche mich zur Impfung einer Ziege veranlasste. Ebenso veranlassten mich hierzu auch die Experimente von de Jong¹⁵, aus welchen u. A. hervorgeht, dass Ziegen durhc Vogeltuberkelbacillen gerade so gut tödlich zu inficiren sind, als durch die Tuberkelbacillen der Säugethiere, und das bei diesen Versuchsthiere besonders in den Lungen durch Vogelbacillen eine Tuberculose des „Type Yersin“ verursacht wird; also keine circumscribte Knötchenbildung, wie sie dem „Type Villemin“ entspricht, sondern eine mehr oder weniger ausgebreitete diffuse Lungenverdichtung ohne Knötchenbildung, welche sich microscopisch hauptsächlich durch epitheloide Wucherung der Alveolarsepten mit grossem Bacillenreichthum, ohne oder mit sehr geringer Riesenzellenbildung und Verkäsung, characterisirt.

Einer ungefähr ein Jahr alten, gesunden Ziege, welche vorher durch Tuberculinimpfung sich als tuberculosefrei erwiesen hatte, wurde 5½ ccm der Bacillenemulsion in die rechte Halsvene gespritzt. Das Thier blieb fieberfrei, war ganz gesund und nahm an Gewicht zu. 2½ Monat nach der Infection wurde es getödtet; die Lungen waren in ihrer ganzen Ausdehnung lufthaltig; nirgends war eine pathologische Stelle zu ermitteln.

Auch diese zweite Reihe von Experimenten, welche ich mit dem mir von Herrn Collegen Overbeek überlassenen Material vorgenommen habe, hat somit keine positiven Erfolge ergeben. Trotzdem bin ich sehr geneigt auf Grund der histologischen und bacteriologischen Befunde anzunehmen, dass es sich bei der vorliegenden Darmerkrankung um eine tuberculöse Affection handelt. Wenn wieder Material vorliegt, werde ich mich bemühen, die

¹⁵ de Jong DA, Intraveneuse injectie van vogeltuberkelbacillen by geiten. (Rosenstein-Bündel 1902.)

wahre Natur dieser Darmentzündung durch weitere möglichst unzweideutige Versuche festzustellen. Im Falle dieselbe wirklich tuberculöser Natur ist, wird zu entscheiden bleiben, ob durch eine Infection mit Säugethier- oder mit Vogeltuberkelbacillen verursacht wird. Die diffuse epitheloide Infiltration der Propria mucosae und Submucosa, ohne jede circumscribte Knötchenbildung, erinnert, wie schon oben angedeutet und wie nochmals betont werden möge, einigermaassen an die Impftuberculoseform, welche von Yersin¹⁶, Straus und Gamaleïa¹⁷ und de Jong¹⁸, durch Injection von Vogelbacillen bei Säugethieren hervorgerufen worden ist und welche mit dem Namen „Type Yersin“ belegt wurde.

Die negativen Impfexperimente bei einem Meerschweinchen, einem Huhne und einer Ziege sind vielleicht auf eine geringe Virulenz der fraglichen Bacillen in Verbindung mit dem Vorkommen der gewöhnlichen Darmbakterien zurückzuführen. Aus diesem Umstand und der unterstellten aviären Natur des Bacillus wäre möglicher Weise auch der wenig progressive Character der Darmerkrankung beim Rinde zu erklären.

Es steht also fest, dass in Fällen von subacuter oder chronischer Diarrhoe beim Rinde eine eigenthümliche productive Form von Darmentzündung vorkommen kann, welche sich macroscopisch durch diffuse Verdickung der Darmschleimhaut und microscopisch durch diffuse Wucherung epitheloider Zellen und sehr grossen Gehalt an säurefesten Bacillen auszeichnet.

Diese Darmerkrankungen sind ohne Zweifel identisch mit dem bis jetzt in der Literatur einzig dastehenden Fall von Johne und Frothingham, welcher als „ein eigenthümlicher Fall von Tuberculose beim Rind“ beschrieben wurde¹⁹.

¹⁶ Yersin, Etude sur le développement du tubercule expérimental. Annales de l'Institut Pasteur 1888, p. 245.

¹⁷ Straus et Gamaleïa, Recherches expérimentales sur la tuberculose. La tuberculose humaine; Sa distinction de la tuberculose des oiseaux. Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique, 1891, p. 457.

¹⁸ De Jong l. c.

¹⁹ Es unterliegt nicht dem geringsten Zweifel, dass die von Coll. Markus vorstehend beschriebene eigenthümliche Darmerkrankung des Rindes vollständig mit den von mir und Frothingham im Jahre 1895 zuerst untersuchten und beschriebenen übereinstimmt. Nachdem mittlerweile die Existenz noch anderer säurefester Bacillen und deren Vorkommen im Verdauungscanal von Pflanzenfressern bekannt geworden ist, halte ich die seiner Zeit von uns gestellte, allerdings damals durch R. Koch bestätigte Diagnose (tuberculöse Infiltration der Darmschleimhaut) aber nicht mehr für unanfechtbar, bin vielmehr der Ansicht, dass derartige Fälle, von denen mir leider bis heute ein gleicher nicht wieder zu Gesicht gekommen ist, doch einer erneuten gründlichen, bacteriologischen Untersuchung bedürfen. Die wenigen vom Herrn Verf. angestellten Impfversuche scheinen mir im Hinblick auf das Vorkommen noch anderer säurefester Bacterien heute nicht mehr zur Entscheidung der Frage, ob die vorliegende eigenthümliche Darmerkrankung hervorgerufen wird, genügend. Namentlich macht mich der vom Herrn Verf. angestellte Impfversuch bei einer Ziege im Hinblick auf die de Jong'schen Versuchsergebnisse mit Vogeltuberculose bei Ziegen stutzig. Tuberkelbacillen verlieren kekanntlich im Darne durch Anwesenheit von sog. Darmbacterien ihre Virulenz nicht. Es is also, zunächst wenigstens, schwer begreiflich, dass bei der Versuchsziege eine endovenöse Injection von 5,5 ccm einer Aufschwemmung von massenhaft Bacillen enthaltendem Material nicht hätte Tuberculose erzeugen sollen, wenn es sich wirklich um Tuberkelbacillen – gleichviel ob von Säugethieren oder Vögeln – gehandelt hätte. - Hoffentgeben die interessanten Beobachtungen zur weiteren genauen Unterscuhung derartiger wissenschaftlich und praktisch hochwertiger Fälle.

Chronische pseudotuberkulöse Darmentzündung beim Rinde

B. Bang

Reprinted from: Berliner Tierärztliche Wochenschrift, 1906, 50, 759-763.

In der am 17. Juni J. abgehaltenen Sitzung des Vereins Mecklenbruger Tierärzte hielt Verfasser einen kurzen, von Demonstration makro- und mikroskopischer Präparate begleiteten Vortrag über diese bisher wenig beachtete Krankheit.

Dieselbe ist zuerst von Johne und Frothingham im Jahre 1895 beschrieben (D. Zeitschrift f. Tiermedizin, 21. Bd.). Diese Forscher hatten nur Gelegenheit, einen Fall zu untersuchen sie fassten damals die Krankheit als eine eigenthümliche, infiltrierte, nicht ulzerierende Form von Darmtuberkulose auf, welche möglicherweise durch Infektion per os mit Bazillen der Hühnertuberkulose hervorgerufen war.

Dieser Fall blieb als ein Unikum stehen, bis im Jahre 1904 Dr. H. Markus aus Utrecht in der Zeitschrift für Tiermedizin, 8. Band, eine Abhandlung veröffentlichte. Er wies nach, dass die Krankheit in Holland gar nicht selten ist, indem er selbst einige Fälle untersuchen konnte und am Schlachthof in Amsterdam im Laufe eines Jahres elf entsprechende Fälle zur Beobachtung gelangten. Später ist dieselbe von Liénaux und van den Eeckhout in Brüssel genau beschrieben (Annales d. méd. vét. 1905) und ein Paar Fälle wurden von Borgeaud in Lausanne beobachtet (Schweizer Archiv 1905). Auch in Lyon ist die Krankheit beobachtet von Mathis (Bulletin de la société des Sciences vétér. 1906). Neulich hat Bongert in Berlin dieselbe auf Grundlage von im Berliner Schlachthof gemachten Beobachtungen eingehend behandelt.

Bangs Aufmerksamkeit wurde schon vor mehreren Jahren durch verschiedene dänische Tierärzte auf das Vorkommen eigenthümlicher chronischer, unheilbarer Diarrhöen bei Rindern gelenkt. Es war namentlich P. H. Nielsen in Maribo (Lolland), welcher solche Fälle auf einigen grösseren Gütern recht häufig beobachtete. Als Bang die Abhandlung von Markus gelesen hatte, dachte er sofort an diese „lolländische Erkrankung“, und er hatte das Glück, durch Vermittlung des genannten Kollegen zwei kranke Rinder in seine Klinik eingeschickt zu bekommen. Bei Obduktion dieser Tiere konnte er die vollständige Übereinstimmung der dänischen Krankheit mit der von Johne-Frothingham und Markus geschilderten feststellen.

Später hat er Gelegenheit gehabt, 15 mit derselben Krankheit behaftete Kühe in seiner Klinik zu beobachten und schliesslich zu obduzieren, und ausserdem in einer Reihe von Fällen eingesandte Darmstücke und Gekrösdrüsen untersuchen zu können.

Indem er die detaillierte Darstellung einer späteren Publikation vorbehalten musste, gab er in grossen Zügen folgende Schilderung der Krankheit.

Es handelt sich in der Regel um junge Kühe im Alter von zwei bis sechs Jahren, nur eine Kuh hatte ein Alter von neun Jahren. Die Krankheit scheint sich in der Regel schleichen zu entwickeln, die Tiere entleeren ohne Drängen dünnen, breiigen oder wässerigen Kot, werden etwas matt und geben viel weniger Milch als gewöhnlich. Die Fresslust ist sehr verschieden, gewöhnlich wohl vermindert, ab und zu in hohem Grade; in einigen Fällen bleibt sie gut. Trotzdem magern die Tiere bedeutend ab. Der Verlauf ist immer chronisch, wenigstens monatelang, oft jahrelang. Der Durchfall trotz gewöhnlich jeder Behandlung kann der

Durchfall aufhören und die Tiere monatelang ganz natürlichen Kot entleeren. In solchen Besserungsperioden kann der Ernährungszustand auch wesentlich steigen. (In der Kopenhagener Klinik wurde einmal eine Gewichtszunahme von etwa 25 kg im Laufe eines Monats beobachtet.) Gewöhnlich tritt dann doch plötzlich wieder starker Durchfall ein. Trotz guten Appetits bleiben die Tiere immer mager und die Milchproduktion bleibt immer sehr gering, obgleich sie in den Besserungsperioden etwas steigen kann. Höchst merkwürdig ist es, dass Durchfall in seltenen Fällen ganz mangeln und die Krankheit doch zu grosser Abmagerung und Anämie und schliesslich zum Tode führen kann, wie es einmal von Tierarzt P. M. Nielsen beobachtet wurde. Die Tiere behalten sehr lange ein munteres Aussehen und bewegen sich lebhaft. Einige Patienten benehmen sich eigenthümlich nervös. Fieber war in keinem der von Bang beobachteten Fälle zugegen, der Puls in der Regel etwas kräftiger als normal. Ein Tierarzt hat ihm mitgeteilt, dass er in den letzten Tagen vor dem Tode bedeutende Temperaturerhöhung gefunden hat. Vor dem Tode liegen die Tiere oft tagelang in kollabiertem Zustande. Die Krankheit scheint in ausgesprochenen Fällen unheilbar zu sein. Dies ist wenigstens die Erfahrung derjenigen Tierärzte, welche viele Fälle beobachtet haben. Trotz vorübergehender Besserung ist es nicht gelungen, die Tiere zu mästen; wenn sie nicht sterben, müssen sie schliesslich zum billigen Preis verkauft werden. Das Kalben scheint oft einen ungünstigen Einfluss auszuüben, in mehreren Fällen sah man eine auffallende Verschlimmerung nach demselben und der Tod trat bisweilen nach wenigen Wochen ein.

Es darf wohl kaum als sicher angesehen werden, dass nicht neben den ausgesprochenen, immer bösartigen Fällen auch leichtere, mehr abortive, heilbare Fälle existieren. Es wird wenigstens von einigen Beobachtern erwähnt, dass in gewissen Herden viele Kühe an Durchfall leiden; die Mehrzahl wird geheilt, aber bei einigen Tieren nimmt die Krankheit die typische, chronische, unheilbare Form an. Es muss dann als möglich hingestellt werden, dass solche in Heilung übergehende Fälle durch eine leichte Infektion mit denselben Bakterien hervorgebracht werden. Dass ein ausgesprochenener Fall unheilbar ist, wird leicht verständlich, wenn man die bedeutenden Veränderungen im Darmkanal beobachtet.

Bei der Sektion findet man eine kolossale Abmagerung des Körpers. Das Fettgewebe geschwunden, oft etwas gallertig. Im Labmagen in einigen Fällen ein wenig Ödem in den Falten. Schon bei der äusseren Besichtigung bemerkt man eine bedeutende Verdickung des Dünndarms, jedoch in sehr verschiedenem Grade. In den von Bang untersuchten Fällen war nie der ganze Dünndarm auffallend verändert, nur weite Strecken, welche dann durch weniger veränderte Partien von anderen hochgradig verdickten getrennt waren. Die grössten Veränderungen fanden sich meist in der unteren Hälfte des Dünndarms; an solchen Partien war die Serosa oft ein wenig verdickt, ödematös und die Lymphgefässe deutlich hervortretend. Nur in wenigen Fällen sah er eine ähnliche, einmal sogar sehr bedeutende Verdickung des Blinddarms und eines grossen Teils des übrigen Dickdarms. Der Dickdarm war jedoch zweifellos oft mitergriffen, aber viel weniger auffallend verändert als der Dünndarm. Die Gekrösdrüsen waren oft, jedoch nicht immer etwas vergrössert und sukkulent, sonst ohne makroskopische Veränderungen. Nach Eröffnung des Darms zeigte sich an den veränderten Partien die Schleimhaut mehr oder weniger bedeutend verdickt, oft um etwa das Drei- bis Vierfache. Sie war in unregelmässige Querfalten gelegt. An der Oberfläche der Falten war die Schleimhaut gewöhnlich glatt, in den Vertiefungen zwischen den Falten war die Schleimhaut gewöhnlich glatt, in den Vertiefungen zwischen den Falten war sie dagegen mehr oder weniger warzig und wie zernagt, indem die kleinen Knötchen durch verhältnismässig tiefgehende, unregelmässige, kleine, schmale Erosionen

voneinander getrennt waren. Grössere Substanzverluste, eigentliche Ulzerationen fanden sich nicht. Die Peyerschen Platten ein wenig geschwollen, sonst ohne auffallende Veränderungen. Fleckweise war die Schleimhaut hyperämisch und in einem Fall mit kleinen Blutungen versehen; an einzelnen Stellen hatten diese Blutungen oberflächliche Substanzverluste hervorgebracht.

Bei der mikroskopischen Untersuchung* findet man die Villi bedeutend verändert. Die meisten sind vergrössert, von plumper, unregelmässiger Form; einige bilden grosse rundliche Warzen, welche anscheinend durch Zusammenwachsen mehrerer kranker Villi entstanden sind. Andere Villi sind lang und dünn, bisweilen mit kolbenförmig geschwollenem Ende; einige zeigen spaltenförmige, longitudinale Löcher, wohl nur erweiterte Zentralkanäle. (Diese sind auch in gesunden Rinderdärmen bisweilen auffallend weit.) In einigen Fällen sieht man an beschränkten Partien die Spitzen der Villi nekrotisch, indem scharf abgegrenzte, jedoch noch festhaftende Endstücke keine oder sehr geringe Kernfärbung zeigen. An vielen anderen Villi sind dann vermutlich die nekrotischen Spitzen abgestossen. Das Epithel lässt sich gewöhnlich an den Seiten der Villi nachweisen; an der Spitze der Villi fehlt es in den meisten Präparaten. Dies ist aber in sehr vielen Fällen nur die Folge der äusserst schnell nach dem Tode eintretenden Mazeration. In Fällen, wo man sofort nach der Schlachtung das Präparat mit passenden Fixationslösungen behandelt hat, ist es mehrfach gelungen, eine vollständige Epithelbekleidung an den Villi nachzuweisen. In der Regel war doch das Epithel an dem Ende der breiten, etwas abgeplatteten Villi ziemlich niedrig, die Zellen bisweilen fast plattenförmig. Möglicherweise bedeutet dieses eigentümliche Bild eine Reproduktion des Epithels an der durch Abstossung der nekrotischen Spitze gebildeten Wunde. Die Lieberkühnschen Drüsen sind anscheinend normal.

Die Mukosa ist bedeutend verdickt, gewöhnlich am meisten an den Falten. Die Faltenbildung ist doch nicht immer die Folge einer verschiedenen Dicke der Schleimhaut, sie wird vielmehr wesentlich – wie die normale Faltenbildung – durch eine Biegung derselben hervorgebracht, was deutlich an einer entsprechenden Biegung der muscularis mucosae zu erkennen ist. Die Schleimhaut ist reichlich von Zellen infiltriert, jedoch in sehr verschiedenem Grade, am meisten gewöhnlich in den Villi. An einem gut gefärbten, z. B. nach v. Gieson behandelten Schnitte sieht man – und dies ist besonders für die Krankheit charakteristisch – grössere oder kleinere, oft sehr grosse Haufen von grossen, unregelmässigen epithelioiden Zellen mit einzelnen oder mehreren grossen ovalen Kernen und schwach (ungleichmässig) gefärbtem Protoplasma. Diese Haufen liegen in den Villi hauptsächlich in den zentralen Partien und sind von länglicher Form; sie setzen sich als Stränge nach unten fort, oder es liegen zerstreut mehre oder weniger zahlreiche ähnliche Haufen von epithelioiden Zellen in der Tiefe der Schleimhaut zwischen den Drüsen. Um diese eigenthümlichen Zellhaufen herum, teilweise auch innerhalb derselben, liegen nun mehr oder weniger zahlreiche Leukozyten und Lymphozyten. Die epithelioiden Zellen sind, wie erwähnt, oft mehrkernig, sogar vierkernig und bilden dann förmliche Riesenzellen. Solche Riesenzellen können auch mehr isoliert neben den Haufen liegen, die schönsten Exemplare findet man oft etwas näher an der Oberfläche der Villi als die Haufen. In einigen Fällen findet man überwiegend gruppenweise gelagerte Riesenzellen und die epithelioiden Zellen treten mehr zurück. Beide Zellformen entwickeln sich zweifellos aus den fixen Zellen in dem adenoiden Schleimhautgewebe. Dieses eigenthümliche epithelioiden oder Riesenzellgewebe ist, wie gesagt, in verschiedenen

* An dieser Stelle wünscht Verf. seinem Assistenten, Herrn Tierarzt P. Tuff, für die von ihm ausgeführte grosse und sorgfältige Arbeit durch Herstellung von Präparaten und durch Kulturversuche bestens zu danken.

Fällen von sehr verschiedener Mächtigkeit, dann und wann füllt es fast den ganzen Villus und infiltrierte einen grossen Teil der Schleimhaut; in anderen Fällen sieht man nur kleinere Haufen, hauptsächlich in den Villi. In einigen Fällen sieht man nur kleinere Haufen, hauptsächlich in den Villi. In einigen Fällen dringt es gar nicht in die submucosa hinein, in anderen wächst es durch die Muscularis mucosae und verbreitet sich, immer von einer kleinzelligen Infiltration umgeben, unterhalb derselben in den obersten Teilen der Submukosa, oder man findet zerstreute Haufen etwas tiefer, teilweise, wie es scheint, innerhalb grösserer Lymphgefässe, oder aber die ganze Submukosa ist von dem eigentlichen Zellgewebe infiltriert und infolgedessen sehr bedeutend verdickt. Auch zwischen den Bündeln der Muskularis findet man in seltenen Fällen kleinen Haufen epithelioider Zellen, ja, Bang hat gar einmal solche Haufen in dem verdickten subserösen Gewebe gesehen.

An Schnitten durch die Gekrödsdrüsen findet man, besonders in den Rindenknoten, aber auch in den Marksträngen eingelagert, in dem Paremcyon kleinere oder grössere Haufen von epithelioiden Zellen oder Riesenzellen von genau demselben Aussehen wie in der Darmwand. Die Menge solcher Einlagerungen wechselt ausserordentlich in den verschiedenen Fällen.

Behandelt man Schnitte durch die Darmwand oder die Gekrödsdrüsen nach Ziehl-Nielsen, erstaunt man über das prachtvolle Bild. Die erwähnten eigentümlichen Zellhaufen zeigen sich nämlich in der Regel rot, in dem die epithelioiden Zellen und die Riesenzellen gewöhnlich beinahe vollgestopft sind von kleinen, rot gefärbten, säurefesten Bazillen. Die Menge der Bazillen ist in den meisten Fällen ganz enorm, es kommen aber auch Fälle vor, wo man selbst in grossen Riesenzellen nur ganz wenige Stäbchen trifft. Einige Bazillen werden auch ausserhalb der Zellen getroffen; sie haben eine überaus grosse Ähnlichkeit mit Tuberkelbazillen, sind doch im allgemeinen etwas kürzer und vielleicht ein wenig dicker; die Länge derselben wechselt übrigens nicht wenig, oft zeigen sie eine körnige Beschaffenheit. Sie färben sich auch gut nach Gram und auch einigermaßen mit Karbol-Methylenblau und mit Giemsa.

Johne und Frothingham haben, wie erwähnt, ursprünglich diese Bazillen als Tuberkelbazillen aufgefasst und diese naheliegende Diagnose wurde auch damals von R. Koch bestätigt. Die späteren Beobachter waren auch geneigt, derselben Anschauung beizupflichten, obwohl Johne in einem Zusatz der Abhandlung von Markus seine alte Diagnose für nicht mehr unanfechtbar erklärt.

Handelt es sich nun wirklich um eine tuberkulöse Affektion? Bang ist geneigt, diese bestimmt zu verneinen. Zuerst ist es ihm – ebenso wie den anderen Forschern – bis jetzt nicht gelungen, eine Kultur dieser Bazillen zu erhalten, obgleich er äusserst zahlreiche Versuche an sehr zahlreichen Medien hat anstellen lassen. Es gelang ihm auch nicht, durch zahlreiche Impfungen an Meerschweinchen, Kaninchen, einigen Ziegen und Hühnern Tuberkulose hervorzubringen. Bei wenigen Meerschweinchen entstanden infolge intraperitonealer Impfung von Lymphdrüsensubstanz kleine Abszesse in der Bauchhöhle, welche zahlreiche, kleine, säurefeste Stäbchen enthielten; weitere Impfungen mit diesem Material blieben erfolglos. Bei einem Meerschweinchen, welches etwa nach einem Monat nach Impfung mit Darmschleimhaut gestorben war, wurden neulich in der etwas geschwollenen Milz säurefeste Stäbchen gefunden. – Nur in einem Falle, in welchem die Kuh neben der Enteritis chronica Tuberkulose (zwar eine geringe, auf zwei Mediastinaldrüsen beschränkte) hatte, kam bei einigen der geimpften Meerschweinschen, bei zwei Ziegen und zwei Kälbern Tuberkulose

zur Entwicklung. Gegenüber den vielen negativen Resultaten kann er nicht diesen einen Fall als beweiskräftig ansehen. Die meisten der von anderen Forschern ausgeführten Impfversuche hatten gleichfalls negativen Erfolg. Bongert hat jedoch bei dem grössten Teil der geimpften Meerschweinchen eine sehr langsam verlaufende Tuberkulose hervorgebracht. Indem genauere Angaben über den Sektionsbefund bei den Kühen fehlen, darf es bei der grossen Verbreitung der Rindertuberkulose wohl kaum als ganz ausgeschlossen angesehen worden, dass dem verwendeten Material eine sehr geringe Zahl echter Tuberkelbazillen zugemischt sein könnte. Auch Liénaux und van den Eeckhout berichten von einigen positiven Erfolgen bei Meerschweinchen und bei einigen Kühen. Bei den letzteren war aber die Lokalisation der Tuberkelherde so sonderbar – nach intravenöser Injektion fanden sie nur Tuberkulose in zwei Retropharyngealdrüsen, nach subkutaner Impfung nur Tuberkulose in einer Retropharyngealdrüse und in dem dritten Fall nach intravenöser Injektion Tuberkulose in sehr vielen Lymphdrüsen, am Netz, in der Leber, aber nur drei Knoten in der Lunge –, dass Bang auch diese Versuche nicht als absolut beweisend ansehen kann.

Was seiner Meinung nach absolut gegen die tuberkulöse Natur der Erkrankung spricht, ist die Tatsache, dass es sich in sehr vielen der von ihm untersuchten Fälle um Kühe handelte, welche auf Tuberkulin nicht reagierten und in deren Körper die sorgfältige Sektion auch nicht die geringste Spur einer tuberkulösen Ablagerung nachweisen konnte. Viele seiner Tiere waren importierte und in ganz tuberkulosefreien Beständen aufgestellte Jerseyrinder, und allem Anschein nach tritt die Krankheit recht häufig auf der Insel Jersey auf, obwohl die Rindertuberkulose daselbst überhaupt nicht zu existieren scheint.

Dieses Verhältnis in Verbindung mit dem von gewöhnlicher Darmtuberkulose so vollständig abweichenden Aussehen der Darmaffektion hat Bang zu der Annahme geführt, dass es sich um eine ganz eigenartige Krankheit handelt, für welche er den Namen „Enteritis chronica bovis pseudotuberculosis“ (oder, wenn man das vorziehen will, „paratubercula“) vorschlagen muss.

Die Krankheit ist zweifellos eine sehr verbreitete. Sie ist bis jetzt in Deutschland, Holland, Belgien, Frankreich, in der Schweiz und in Dänemark nachgewiesen. Sie kommt auf Jersey zweifellos vor und nach den Äusserungen vieler englischer Tierärzte ist Bang berechtigt anzunehmen, dass die Krankheit in England eine ziemlich grosse Rolle spielt. Sie wurde daselbst wahrscheinlich oft mit Magen- und Darmstrongylose verwechselt. In dieser Verbindung muss er auch die Aufmerksamkeit darauf lenken, dass die neulich von O. Schnyder als Magen-Darm-Strongylosis beschriebene in der Züricher Gegend häufig vorkommende, sogenannte „Kaltbrändigkeit“ eine sehr grosse Ähnlichkeit mit unserer Erkrankung darbietet. Es wäre wohl denkbar, dass es sich daselbst, so wie in England, um eine Kombination der Strongylose und der spezifischen Enteritis handeln könne.

In den Ländern, in welchen die Krankheit vorkommt, scheint sie in der Regel in enzootischer Weise aufzutreten. Es sind einzelne Bestände, in welchen dieselbe Jahr nach Jahr auftritt, so dass sie grosse Verluste verursachen kann. Der Tierarzt P. H. Nielsen in Maribo, welcher in 15 Jahren in der Mitte von Lolland eine recht grosse Praxis ausgeübt hat, hatte bis im vorigen Jahr die Krankheit nur auf drei Gütern beobachtet. Auf einem waren die Verluste nicht sehr gross, auf einem anderen gingen von etwa 250 Rindern der Nachbarn beobachtet wurde, obgleich sie ganz ähnliche Wiesen benutzten.

Es kommt die Krankheit auch in anderen Gegenden Dänemarks auf Gütern vor, wo das Grasland gar nicht niedrig war. Es war bis jetzt auch nicht möglich, die Krankheit in

Verbindung mit einer besonderen Fütterung zu bringen. Es werden in Dänemark im allgemeinen recht viele Rüben verfüttert und einige Beobachter haben gemeint, die Krankheit besonders häufig auftreten zu sehen, wenn die Rüben sehr mit Erde verunreinigt waren. Wo die Krankheit schon einheimisch ist, mag dieses Verhältnis vielleicht einen schädlichen Einfluss ausüben, bei der grossen Häufigkeit einer solchen Verunreinigung kann aber von einer eigenthümlichen Ursachsverbindung mit derselben keine Rede sein.

Herr Tierarzt P. H. Nielsen hat einige sehr interessante Beobachtungen gemacht, welche die äusserst langsame Entwicklung der Erkrankung beleuchten. Von dem Gute S., wo die Enteritis chronica seit etwa 15 Jahren dann und wann beobachtet wurde, wurden im Frühjahr 1904 zwei trüchtige Färsen nach dem Gut H., wo die Enteritis unbekannt war, verkauft. Die eine Färse erkrankte im Frühjahr 1905 nach der Geburt ihres zweiten Kalbes Symptome der Erkrankung (Abmagerung trotz guter Fresslust, eigentlich nie Durchfall) und starb im Mai 1906. Die Sektion zeigte eine unbedeutende lokale Tuberkulose in der Lunge, sonst nur eine mässige Verdickung in dem mittleren Teile des Dünndarms. An einem an Bang eingesandten Präparate liess sich typische Enteritis chronica pseudotuberculosa nachweisen. Es kann ja kaum bezweifelt werden, dass diese Tiere die Keime mitgebracht haben, obwohl die Krankheit sich erst nach einem bzw. nach anderthalb Jahren deutlich entwickelte. Im Anfange muss das Leiden sich also ganz langsam entwickeln, was in der Tat ganz gut dem patholog-anatomischen Bilde entspricht.

In einem anderen, von Herrn Nielsen beobachteten Falle scheint die Entwicklung noch langsamer gewesen zu sein. Auf dem Gute U., wo die Krankheit früher unbekannt war, hatte er Gelegenheit, dieselbe zum erstem Male im Frühjahr 1905 zu konstatieren, und zwar bei einer dreijährigen Kuh, welche als Kalb von dem obenerwähnten Gute S. eingekauft war. Die Kuh starb nach drei bis vier Monaten um die Sektion bestätigte die Diagnose.

Es erhebt sich nun die hochwichtige Frage, ob die auf diese Weise von einem infizierten Bestande nach einem bisher gesunden Bestande eingeschleppte Krankheit die Ansteckung der dortigen Rinder bewirken kann, es sei nun unmittelbar oder durch Infektion des Bodens? Es scheint diese Frage in bejahendem Sinne beantwortet werden zu müssen.

Auf dem erwähnten Gute H., wo die Krankheit zuerst bei zwei von dem Gute S. eingekauften jungen Kühen beobachtet wurde, erkrankte im laufenden Sommer eine neunjährige, auf dem Gute gezüchtete Kuh an Durchfall und magerte ab. Sie starb am 18. August und an dem von Bang eingesandten Dünndarm wurde die typische Enteritis nachgewiesen. Besonders beweisend wird dieser Fall dadurch, dass Herr Nielsen den Gesundheitszustand auf H. in 15 Jahren genau kennt, und dass er in diesem Zeitraum alle auf H. gestorbenen Rinder – mit Ausnahme von kleinen Kälbern – obduziert hat. Es ist somit kaum denkbar, dass ein Fall von chronischer Enteritis auf diesem Gute unbeachtet hätte passieren können. Eine ähnliche Beobachtung wurde übrigens auch auf einem anderen Gute von Herrn Nielsen gemacht.

Die ansteckende Natur der chronischen Enteritis wird durch folgende Versuche bewiesen.

Am 30. und 31. Dezember 1905 gab Bang zwei Kälbern per os eine reichliche Menge, im ganzen etwa 300 g abgeschabter Dünndarmschleimhaut einer geschlachteten, kranken Kuh. Gleichzeitig erhielt das eine Kalb in die vena jugularis 10 cc aufgeschlemmer Gekrösdrüsensubstanz, das andere eine entsprechende Dosis intraperitoneal. Unglücklicherweise wurde das Material gerade aus derjenigen Kuh gewonnen, welche neben Enteritis chronica ein wenig Tuberkulose hatte, und es war dasselbe Material, welches, wie früher erwähnt, bei einigen Meerschweinchen und Ziegen Tuberkulose hervorrief. Bei der

Schlachtung der Kälber – am 24. August 1906 – fand man dann auch beide tuberkulös. Das intravenös injizierte Kalb hatte eine Anzahl bis etwa walnussgrosser Knoten in den Lungen, bedeutende Tuberkulose in den Bronchial- und Mediastinaldrüsen und bis fingerdicke tuberkulöse Auflagerungen auf Pleura pulmonalis und costalis. In den Portaldrüsen auch ein wenig Tuberkulose.

Das in die Brusthöhle geimpfte Kalb hatte keine Lungentuberkulose, in den Bronchial- und Mediastinaldrüsen, in einer Portaldrüse und in einer am Dickdarm liegenden Gekrösdrüse fanden sich tuberkulöse Knoten mit kleinen käsigen und verkalkten Partien.

Ausserdem fanden sich aber bei beiden Kälbern eine typische und recht verbreitete Enteritis chronica pseudotuberculosa, namentlich in sehr grossen Partien des Dünndarmes, bei dem einen auch im Blinddarm und in einem Teile des übrigen Dickdarms. Das Bild war makroskopisch und mikroskopisch ganz dasselbe wie in spontan entstandenen Fällen.

Diese Versuche beweisen selbstverständlich nichts betreffend die Natur der chronischen Enteritis. Die Anhänger der Hypothese von der echt tuberkulösen Natur derselben wollen vielleicht behaupten, dass das Resultat für ihre Anschauung spricht. Es kann jedoch mit ebenso gutem Recht angenommen werden, dass die Kälber gleichzeitig mit echten Tuberkelbazillen und mit den spezifischen Enteritisekeimen infiziert wurden. Sobald er Gelegenheit dazu finden kann, wird Bang selbstverständlich den Fütterungsversuch wiederholen mit Material aus ganz tuberkulosefreien Rindern und unter Beachtung aller Vorsichtsmassregeln, um einer zufälligen Verunreinigung mit Tuberkelbazillen zu entgehen. Eine solche konnte ja möglicherweise in dem Sektionslokal stattgefunden haben.

So viel steht aber fest, dass er Bang gelungen ist, durch Fütterung mit Darmschleimhaut eines an der typischen Enteritis leidenden Tieres genau dieselbe eigentümliche Erkrankung bei zwei Kälbern hervorzubringen.

Das erst genannte, intravenös injizierte Kalb magerte während des Versuches bedeutend ab, das andere nur in geringem Grade. Durchfall wurde bei beiden Kälbern erst in der letzten Hälfte des August beobachtet, bei dem ersten Kalbe blieben die Darmentleerungen von diesem Zeitpunkt ab dünn, bei dem anderen Kalbe war der Durchfall nur vorübergehend. Diese Versuche sprechen somit auch für eine sehr langsame Entwicklung der Darmerkrankung.

Auf Grundlage der vorliegenden Erfahrungen glaubt Bang behaupten zu dürfen, dass die chronische Enteritis des Rindes eine spezifische, sehr scheinend verlaufende Krankheit ist, welche von infizierten Beständen nach gesunden mittelst infizierter Rinder übertragen wird. Auch mit Rücksicht auf diese Krankheit sollte man deshalb bei dem Einkauf von Rindern sehr vorsichtig sein, gerade wie mit Rücksicht auf Tuberkulose und Verwerfen. Wo es durchzuführen ist, bleibt eigene Zucht immer das Beste.

Hat ein Landwirt das Unglück gehabt, die chronische Enteritis in seinen Bestand einzuschleppen, ist es offenbar richtig, die kranken Tiere sofort zu isolieren und baldmöglichst die Ansteckungsgefahr ist aller Wahrscheinlichkeit nach nicht gering. Es wird von Wichtigkeit sein, die Diagnose so früh als möglich zu stellen. Dies ist aber aller Wahrscheinlichkeit nach eine schwierige Aufgabe. Durchfall kann ja fehlen und tritt vermutlich sehr oft erst ein, wenn die Krankheit schon vorgeschritten ist.

Es verdient doch erwähnt zu werden, dass man dann und wann imstande war, durch mikroskopische Untersuchung der Fäzes die säurefesten Stäbchen nachzuweisen. In den

Fällen, in welchen auch die Rektalschleimhaut ergriffen ist (was gar nicht selten, aber nicht immer der Fall ist), kann man leicht eine sichere Diagnose stellen, indem man mit den Nägeln ein ganz kleines Stück Schleimhaut abkratzt oder abkneift und aus demselben ein Deckglas- (oder Objektglas-) Präparat herstellt.

Glücklicherweise scheint die Krankheit bisweilen aus Herden zu verschwinden, in welchem sie vor Jahren häufig erschien. Tierarzt J. Hansen in Nysted (Lolland) erklärt wenigstens, dieselbe vor vielen Jahren öfter gesehen zu haben und namentlich in dem Bestande eines kleinen Pachtgutes E. In den letzten sechs Jahren ist sie weder daselbst noch an anderen Gehöften in dem Gebiete seiner Praxis aufgetreten.