



Aus dem pathologischen Institut zu Bonn.

Beiträge zur Schutzimpfung.

Ueber den Verlauf der Aspergillus-Mykose nach vor-
aufgegangener einmaliger Infection, unter beson-
derer Berücksichtigung der inneren Organe.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

bei

der hohen medicinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

eingereicht

am 4. August 1888

von

Johannes Nippen

aus Lindenthal bei Köln.



Bonn, 1888.

Buchdruckerei Jos. Bach Wwe.



Meiner teuren Mutter

in Dankbarkeit und Liebe gewidmet.



Die Frage der Schutzimpfung ist mittelst pathogener Schimmelpilze von verschiedenen Seiten in Angriff genommen worden. Die ersten Versuche nach dieser Richtung rühren von Grawitz¹⁾ her, der indessen, fussend auf seinen Beobachtungen über die Umzüchtung nicht pathogener in pathogene Formen, zu falschen Schlüssen gelangte, wie durch Löffler²⁾ nachgewiesen wurde. Fränkel³⁾ und Ziegenhorn⁴⁾ versuchten auf verschiedene Weise eine Abschwächung der Pilze zu erreichen, um sie dann zu Schutzimpfungen zu benutzen, erlangten indessen keine positiven Resultate.

Die ersten Anhaltspunkte für die Möglichkeit einer Schutzimpfung mit Schimmelpilzen erzielte Ribbert⁵⁾. Er ging aus von seinen Untersuchungen über den Untergang pathogener Schimmelpilze im Körper. Um die in die einzelnen Organe gelangenden Sporen des *Aspergillus flavescens* und anderer Species sammeln sich schon

1) Zur Theorie der Schutzimpfung. Virchow's Archiv. Bd. 84.

2) Zur Immunitätsfrage. Mitth. d. R.-G.-Amtes. Bd. I.

3) Deutsche med. Woch. 1885. Nr. 31. S. 546.

4) Versuche über Abschwächung pathogener Schimmelpilze. Arch. für exp. Path. u. Pharm. Bd. 21.

5) Der Untergang pathogener Schimmelpilze im Körper. S. 82. Verlag von Max Cohen & Sohn. Bonn 1887.

einige Stunden nach der Injection, sobald die Sporen zu keimen beginnen, Leukocyten an, deren Menge rasch zunimmt. Sie umgeben die Keime mit einem dichten Zellenmantel, der nun auf das Wachstum der Sporen von ungünstigem Einfluss ist. In der Leber und Lunge bringen sie es, falls nicht zu viele Keime eingeführt wurden und sie nicht auf grösseren Haufen zusammenliegen, nur zu einer unvollkommenen Entwicklung, die in der allseitigen Aussendung strahliger Fortsätze oder der Bildung nur kurzer Sprossen ihren Ausdruck findet. Diese Proliferation erlischt zudem rasch, die betreffenden Sprossen gehen zu Grunde und werden nun in Riesenzellen aufgenommen, die aus den Leberzellen, resp. Lungenepithelien sich bilden und mit denen sie schliesslich gemeinsam zerfallen. In den Nieren kommt es nur langsam und unvollkommener zur Bildung zelliger Knötchen und dementsprechend bringen es die Sporen stets auch zur Entwicklung langer Fäden (mit Ausnahme der bei dem Schutzimpfungsverfahren zu erwähnenden Fälle). Sehr schön aber lässt sich wieder die Entstehung der Leukocytenanhäufungen um die Sporen in der vorderen Augenkammer verfolgen, in welcher bei Einführung sehr geringer Sporenmengen sich eine Anzahl deutlich umschriebener weissgrauer Knötchen auf der Iris bilden, die lediglich aus Leukocyten mit etwas Fibrin bestehen und in denen die Sporen nach unvollkommener Entwicklung absterben.

Ribbert spricht sich dann eingehend dahin aus, dass eben in der Ansammlung von Leukocyten der Grund für das Absterben der unvollständig keimenden Sporen gegeben sei, weil durch den Protoplasmamantel den Keimen die notwendigen Ernährungs- und Existenz-Bedingungen genommen werden.

Nun beobachtete Ribbert ferner in Uebereinstimmung mit Grawitz, dass nach der Injection mit Schimmelpilzen eine Vermehrung der Leukocyten im Blut, eine Leukocytose eintrat, und er legte sich nun die Frage vor, wie bei solchen einmal infectirten Thieren eine nochmalige Infection verlaufen würde, ob nicht vielleicht wegen der grösseren im Blute vorhandenen Menge von Leukocyten eine raschere und dichtere Ansammlung von Zellen um die Sporen einträte und diese dann noch schneller als bei nicht vorinfectirten Thieren zu Grunde gingen.

Eine eigentliche Schutzimpfung konnte nun hier von vorneherein nicht erwartet werden, da ja auch so ebenso zahlreiche Heerde in den einzelnen Organen entstehen mussten wie sonst und diese, wenn die Voraussetzung zutraf, zudem noch an Umfang grösser werden mussten. So war zu erwarten, dass die Thiere gleich in Folge der zahlreich entwickelten Heerde zu Grunde gingen, dass also eine schützende Wirkung der Vorinfection nicht deutlich hervortreten würde. Diese Vermutung stellte sich in der That für gewöhnlich als richtig heraus, aber ebenso erwies sich jene Annahme der rascheren und dichteren Umhüllung der Sporen infolge der Leukocytose als zutreffend, und es ergab sich weiterhin, dass unter Umständen auch eine schützende Wirkung der Vorinfection hervortreten musste. Denn während in der Niere die Erkrankung immer am heftigsten ist, die Sporen weiter zu langen Fäden auswachsen und die Kaninchen eben hauptsächlich in Folge der Nierenerkrankung zu Grunde gehen, wurde die Entwicklung der Keime durch die bei vorinfectirten Thieren eintretende weit raschere und ausgiebigere Ansammlung von Leukocyten um dieselben in wirksamerer Weise beschränkt und in einem Falle kam es wie in Leber und Lunge nur zu einer

unvollkommenen Keimung. Es musste also bei richtiger Versuchsanordnung gelingen, die vorinfectirten Thiere wegen geringerer Nierenerkrankung weit länger am Leben zu erhalten als die Controllthiere, ja es war zu erwarten, dass jene unter Umständen nach kürzerer oder längerer Erkrankung sich wieder erholen würden, während diese erlagen. Der Umfang derartiger Untersuchungen und die mancherlei experimentelle Schwierigkeiten derselben liessen aber Ribbert damals, nachdem das Princip festgestellt war, von weiteren Versuchen vorläufig absehen. Das grosse Interesse aber, welches sie boten, verlangte eine Fortsetzung der Experimente, und Herr Prof. Ribbert forderte mich auf, eine weitere Reihe von Versuchen anzustellen.

Ich gebe nun zunächst eine Uebersicht der von Ribbert mitgetheilten experimentellen Ergebnisse über die Bedeutung der Vorinfection für die nochmalige Infection:

I.

„Bei dem ersten Experiment wurde einem kräftigen grauen Kaninchen $\frac{1}{10}$ Cubikcentimeter makroskopisch fast klarer Emulsion von *Aspergillus flavescens* in eine Mesenterialvene injicirt. Fünf Tage später bekam das muntere Thier $1\frac{1}{2}$ Spritzen sehr dichter gelber Aufschwemmung in eine Ohrvene und wurde nebst dem Controllthier 2 Tage nachher getödet.“

Bei der nun folgenden makroskopischen Untersuchung ergab sich, dass die Lungen der beiden Thiere von zahlreichen, transparenten Knötchen durchsetzt waren, die bei dem vorinfectirten Thiere durchschnittlich etwas kleiner erschienen.

An der Leber waren makroskopisch keine Veränderungen erkennbar.

In den Nieren waren die Prozesse am deutlichsten. Beim Controllthiere fielen auf der Oberfläche deutlich prominente Heerde auf, welche auf der Schnittfläche bis zur Spitze der Marksubstanz zu verfolgen waren und von der ersten Injection herrührten. Daneben waren zahlreiche kleine, weisse Knötchen erkennbar, offenbar von der zweiten Injection. Die Nieren des Controllthieres waren bedeutend vergrössert und zeigten im Vergleich zu den durch die zweite Injection bei dem Versuchsthier hervorgerufenen Processen, weit grössere, aber etwas verschwommene, grauweissliche Fleckchen.

Die mikroskopische Untersuchung ergab entsprechende Resultate.

Während in den Lungen des vorinfectirten Thieres die makroskopisch erkennbaren Knötchen von dicht gedrängten Zellen gebildet waren, welche die strahlenförmig ausgesprossenen Sporen umgaben, die Sporen selbst zum kleinen Teil schon in Riesenzellen eingeschlossen und nur mit kurzen Fäden versehen waren, waren die Knötchen in den Lungen des Controllthieres von weniger Zellen gebildet, die Sporen in weit grösserer Zahl ausgekeimt und mit kurzen und langen fadenförmigen Fortsätzen versehen.

Diese Unterschiede waren zwar deutlich erkennbar, aber nicht so prägnant als sie sich in der Niere zeigten, da in der Lunge ein starkes Wachstum von Sporen wegen der schnell erfolgenden Ansammlung von Leucocyten überhaupt nicht möglich ist.

In der Leber waren die Unterschiede schon charakteristischer. Bei dem Controllthiere fanden sich zahlreiche kleine, zellarme Heerdchen von verschiedener Gestalt, und grössere zellreichere von runder Gestalt. In den ersteren, zellarmen waren die Sporen zu zum Teil

kurzen, zum Teil aber auch ziemlich langen Fäden ausgekeimt, in den letzten, den zellreichen, waren dieselben dagegen nur gequollen.

Bei dem doppeltinfectirten Thiere waren die Heerde scheinbar an Zahl denen des Controllthieres überlegen, welche Ansicht hauptsächlich durch die bedeutende Grösse und das dadurch bewirkte leichtere Hervortreten der Heerde hervorgerufen wurde. Dieselben bestanden ausschliesslich aus dichtgedrängten Zellen, zwischen denen die Sporen nur gequollen, in einigen wenigen Ausnahmen zu kurzen Fäden ausgekeimt waren. Die beste Anschauung von der Wirkung der Vorinfection gewährt indes das mikroskopische Bild der Nieren der beiden Thiere.

Beim Controllthiere war das Nierengewebe fast überall mit vielfach verzweigten, langen Sporenfäden durchwuchert, welche von einzelnen Punkten, besonders von den Glomerulis ausgehend, das Gewebe durchzogen, sodass das Wachstum derselben sich deutlich als heerdeweises charakterisirte. An den Centren fand sich stets zellige Infiltration, jedoch nur an einzelnen sehr starke.

Ganz anders stellte sich der Befund der Niere des Versuchstieres dar. Während dort die Heerde durchweg nur wenig zellig infiltrirt erschienen, traten hier deutlich circumscribte Heerde dichter zelliger Infiltration hervor; und während dort die Fäden der Sporen das ganze Gewebe durchwucherten, fanden sich hier die Pilze und die meist nur kümmerlich entwickelten Fäden nur in den Heerden, stets von einem dichten Zellenmantel eingeschlossen, während das interstitielle Gewebe ganz frei von Pilzen und unverändert blieb.

Alle Unterschiede, welche die Untersuchung der einzelnen Organe bei diesem ersten Versuche ergab, zu-

sammengefasst, führten zu dem Resultate, „dass bei dem doppeltinfectirten Thiere die Ansammlung von Leukocyten um die injicirten Pilze eine weit beträchtlichere und die Entwicklung der Sporen eine wesentlich geringere war als bei dem Controllthier.“

II.

„Bei dem zweiten Experiment erhielt ein mittelstarkes, durch eine Mesenterialvene infectirtes Thier nach 4 Tagen nebst dem Controllthier 2 Spritzen filtrirter, dichter gelber Emulsion in eine Ohrvene. Beide wurden nach 35 Stunden getödtet.“

Die Lungen beider Thiere zeigten nach einfacher Alkoholhärtung makroskopisch betrachtet, zahlreiche kleine graue Heerdchen, welche bei dem vorinfectirten Thiere etwas grösser erschienen als bei dem andern.

An der Leber waren bei Besichtigung mit blossem Auge gar keine Veränderungen wahrzunehmen.

Um so intensiver traten Unterschiede bei der Niere hervor. Während die Nieren des vorinfectirten Thieres ihr normales Volumen beibehalten und weder auf Oberfläche noch Schnittfläche deutliche Veränderungen zeigten, waren die Nieren des Controllthieres um das doppelte vergrössert, hatten auf der Oberfläche zahlreiche prominente Knötchen, vielfach mit einem geröteten Hofe umgeben, und zeigten auf der Schnittfläche grauweisse radiäre Streifen, vielfach auf hämorrhagischem Grunde. Auch die mikroskopische Untersuchung ergab bei diesem Versuche sehr deutliche Resultate.

Die makroskopisch in den Lungen wahrgenommenen Knötchen waren bei dem doppeltinfectirten Thiere bedeutend grösser und wiesen viel mehr dicht gedrängte Zellen auf als dies bei dem Controllthier der Fall war.

Daher waren auch die Sporen bei dem ersteren nur ganz selten ausgekeimt, meistens nur strahlig verändert, während bei dem letzteren sich lang ausgekeimte Sporen, häufig zu vielen in einer Alveole, vorfinden.

In den Lebern waren die Unterschiede im Allgemeinen nicht so prägnant, doch konnte man auch hier noch constatiren, dass die Sporen bei dem Controllthiere durchgängig ausgekeimt, bei dem andern fast nur vergrössert oder strahlenförmig verändert waren.

Die Nieren ergaben ganz ähnliche Unterschiede wie im ersten Versuche. Die des doppelt infectirten Thieres zeigten zahlreiche, rundliche Heerde, dichter, zelliger Infiltration mit nur kurz gekeimten Sporen; neben diesen andern mit längeren Fäden, welche von Leukoocyten umgeben waren: dann noch einzelne, bei denen die Pilze über die Zellenansammlung hinausragten. Bei dem Controllthier war die Anzahl der Heerde ungefähr dieselbe, jedoch waren die Heerde sehr gross, zum Theil hämorrhagisch, und zeigten central gewöhnlich zellige Infiltration. Aus diesen centralen Abschnitten heraus wucherten zahlreiche, allseitig verzweigte, gebogene und geknickte Fäden in das umgebende normale Gewebe.

Bei den folgenden Experimenten waren die Unterschiede in Leber und Lunge dadurch, dass zur Erzielung eines nur rudimentären Wachstums der Pilze in der Niere nur geringe Sporenmengen injicirt wurden, zu unbedeutend, um dieselben besonders hervorzuheben. Der Zweck der schwächern Injection wurde aber vollkommen erreicht, wenn auch in den verschiedenen Versuchen in verschiedenem Grade.

III.

„Dem durch eine Mesenterialvene injicirten Kaninchen wurde am dritten Tage mit dem Controllthiere durch eine Ohrvene eine mässige Menge von Sporen beigebracht und beide Thiere nach 2 Tagen getödtet.“

Die Untersuchung ergab, dass doch noch zuviel Pilze injicirt waren.

Auf der Oberfläche der Nieren beider Thiere waren makroskopisch zahlreiche, kleine, prominente weisse Knötchen bemerkbar, welche bei dem Controllthiere, dessen Nieren auch noch fast doppelt so gross waren wie die des andern, einen geröteten Hof besassen. Auf der Schnittfläche konnten jedoch keine bedeutendere Unterschiede wahrgenommen werden. Während bei dem vorinjicirten Kaninchen fast gar keine Veränderungen mit blossen Auge wahrzunehmen waren, zeigte die Schnittfläche der Nieren des Controllthieres „bei sehr blutreicher und zum Teil hämorrhagischer Beschaffenheit kaum erkennbare Streifen zur Spitze der Markkegel.“

Diesem Befunde entsprechend ergab die mikroskopische Untersuchung bei dem nicht vorgeimpften Thiere zahlreiche, verschieden grosse, durch teilweise interstielle Infiltration und zellige Ausfüllung von Harnkanälchen gebildete Heerde, in denen die Pilze stark verzweigt und mehrfach in normales Gewebe vorgewuchert waren. Dagegen waren die Heerde in der Niere des vorinjicirten Tieres bedeutend kleiner, umfassten meist nur ein Harnkanälchen, von dem aus die zellige Infiltration sich dann noch dicht strahlenförmig in die Umgebung fortsetzte. Die Pilze in denselben waren überall von einem dichten Zelleumantel umhüllt, weshalb sie auch nur zu ganz kurzen Fäden ausgezweigt oder nur gequollen oder strahlenförmig verkümmert waren.

IV.

„Bei dem vierten Experiment lebte das Kaninchen nach der ersten Infection 24 Tage und bekam dann mit dem Controllthier einen Cubikcmtr. einer nur wenig trüben Aufschwemmung, und beide wurden 25 Stunden nachher getödtet.“

In den bedeutend grösseren Nieren des Controllthieres fanden sich nun mehrfach kleine Stellen zelliger Infiltration, in denen die Pilze sämmtlich gekeimt und als kürzere oder längere Fäden in das normale Gewebe hervorragten. In den in der Niere des doppelt inficirten Thieres vorkommenden Heerden war die zellige Infiltration viel dichter, die Interstitien waren breiter, infolge dessen die Heerde an und für sich umfangreicher als bei dem Controllthiere. In diesen Heerden wurden nur gequollene oder strahlenförmig entartete, ganz selten gekeimte Sporen angetroffen.

Diese vier Experimente zeigten nun klar, dass nach einmaliger Infection Ansammlung von Leukocyten und starkes Wachstum der Sporen stattfand, dass bei wiederholter Infection die Ansammlung reichlicher war als bei der ersten und zugleich eine Vermehrung der Leukocyten eintrat, und endlich, dass die Sporen der zweiten Infection lange nicht zu der Wachstumsausdehnung gelangten wie die Sporen bei bloss einmaliger Infection. Um nun noch nachzuweisen, dass bei den doppelt inficirten Thieren gleich von Anfang an die Ansammlung der Leukocyten viel schneller vor sich geht als bei den einmal inficirten und nicht erst in den späteren Stadien umfangreicher sei, stellte Ribbert noch folgendes Experiment an:

V.

„Das vier Tage nach der ersten Infection wieder mit grossen Mengen inficirte Kaninchen wurde sammt dem Controllthiere nach 8 Stunden getödtet.“

Bei der Untersuchung der Nieren stellte sich dann auch heraus, dass bei dem vorinficirten Thiere die Heerdchen in der That bedeutend zell- und umfangreicher, die darin enthaltenen Sporen nur vergrössert oder mit kurzen Sprossen versehen waren; dagegen waren die Heerdchen bei dem Controllthier viel zellarmer, die die Pilze vielfach schon zu langen Fäden ausgekeimt.

Aus allen diesen Untersuchungen folgerte nun Ribbert, „dass in den Fällen, in denen durch Injection geringer Mengen der Sporen von *Aspergillus flavescens* eine Vermehrung der Leukocyten im Blut hervorgerufen war, bei einer zweiten Infection die Sporen viel rascher und ausgiebiger mit einer zelligen Hülle versehen wurde als bei gleich alten mit denselben Mengen inficirten Controllthieren, und dass sie in Folge dessen eine weit erheblichere Wachstumsbeschränkung erfuhren als bei den bis dahin intacten Thieren.“

Herr Prof. Ribbert forderte mich nun, wie bereits früher erwähnt, auf, eine weitere Reihe von Experimenten anzustellen, um zu sehen, ob durch die Resultate derselben seine Erfahrungen bestätigt würden; ich begann dieselben im Januar 1888.

I.

Ein am 19. Januar mit $\frac{1}{4}$ cbem. makroskopisch fast vollkommen klarer Emulsion von *Aspergillus flavescens* in eine Mesenterialvene vorinficirtes Kaninchen

erhielt am 24. I. zugleich mit dem Controllthiere $\frac{6}{10}$ cbcm. einer deutlich aber doch nicht hochgradig trüben Emulsion in eine Ohrvene. Beide gingen ein am 27. I., ersteres 9 Uhr, letzteres 6 Uhr Abends.

An Lunge und Leber beider Thiere waren makroskopisch keine Veränderungen wahrzunehmen; an den Nieren fielen jedoch sofort Veränderungen und Unterschiede auf. Schon die Grössenverhältnisse waren ganz verschiedene;

beim vorgeimpften Thiere betrug die Länge 32 mm, die Breite 22, die Dicke 13 mm;

beim Controllthiere die Länge 36 mm, die Breite 28, die Dicke 18 mm.

Auf der Aussenseite der Niere des vorgeimpften Thieres waren zahlreiche, weisse, scharf umgrenzte, vorspringende Knötchen erkennbar, welche auf der Schnittfläche als grauweissliche Streifen, scharf gegen die Umgebung abgegrenzt, von der Peripherie nach dem Centrum der Niere verliefen. Die Nieren des Controllthieres zeigten ebenfalls auf der Aussenfläche zahlreiche, grauweisse, kaum vorspringende kleine Knötchen, zum Teil mit gerötetem Hofe. Die Schnittfläche erwies sich sehr blutreich; die ganz Nierensubstanz war von grauweisser Masse durchsetzt, welche stellenweise, jedoch nur undeutlich und verschwommen, als nach dem Centrum ausstrahlende, auf blutreichem Grunde liegende Streifen zu erkennen war.

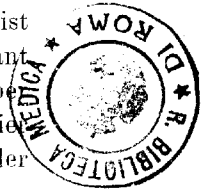
Die deutlichsten Differenzen traten bei der mikroskopischen Untersuchung hervor. Schon bei schwacher Vergrößerung erkannte man in der Niere des vorgeimpften Thieres deutlich zahlreiche Heerde dichter zelliger Infiltration, deren etwa 3—4 auf ein Gesichtsfeld gingen. Die zellige Infiltration erstreckt

sich in den Heerden hauptsächlich auf das interstitielle Gewebe, welches durch dieselbe bedeutende Verbreiterung erfuhr. Aber auch die Harnkanälchen waren zum Teil bedeutend erweitert und mit dichtgedrängten Zellen angefüllt. Vielfach traten die Rundzellen mitten im Harnkanälchen so auf, dass zwischen ihnen und dem Epithel der Wandung des Harnkanälchens ein freier Ring blieb, vielfach füllten sie aber auch das ganze Lumen der Harnkanälchen aus. Nur bei wenigen Harnkanälchen fand ich den zelligen Inhalt mit der Infiltration der Umgebung in directer Verbindung stehen. Alle drei Erscheinungen kamen durcheinander in einem Heerde vor. Die Heerde grenzten meist ziemlich kreisförmig scharf gegen die Umgebung ab.

Bei der Untersuchung mit scharfer Vergrößerung sah man die Rundzellen dicht auf und nebeneinander geschichtet, in Mitten der Heerde manchmal so stark, dass der ursprüngliche Bau des Gewebes nicht mehr zu erkennen war. Das interstitielle Gewebe erschien nicht so dicht von demselben durchsetzt wie die glomeruli und Harnkanälchen.

Durch die in den letztern angesammelte Infiltrationsmasse war das Epithel vielfach stark zusammengedrückt, so dass stellenweise sogar nur noch die Kerne deutlich zu erkennen waren.

Die Erweiterung der Harnkanälchen variierte bedeutend, so zwar, dass einige 3—4fache Grösse ihren Nachbarn gegenüber besaßen. Die Grenze des Heerdes ist bei starker Vergrößerung natürlich nicht so markant wie bei schwacher, weil man nicht den Ueberblick über den ganzen Umfang hat; doch giebt sich dieselbe hier deutlich durch ziemlich plötzliches Spärlicherwerden der



Infiltration vom Centrum des Heerdes nach aussen hin zu erkennen.

Anders stellten sich die Verhältnisse in der Niere des Controllthieres. Die Heerde erschienen hier bei schwacher Vergrösserung viel grösser als bei dem vorinficirten Thiere. Viele derselben standen durch Züge zelliger Infiltration mit einander in Verbindung, sodass manchmal die Grenze schwer zu bestimmen war. Die Grösse der Heerde war sehr schwankend, man konnte ihrer 1—4 auf ein Gesichtsfeld rechnen. Das interstitielle Gewebe hatte auch hier eine bedeutende Verbreiterung erfahren, obwohl die Infiltration nicht so dicht erschien. Manche Strecken waren hauptsächlich nur interstitiell infiltrirt und bildeten gleichsam Brücken zwischen einzelnen Heerden. In den Heerden selbst fanden sich auch in den Harnkanälchen zum Theil wieder Rundzellen vor; dieselben lagerten in diesen etwas dichter als im interstitiellen Gewebe. Andere Harnkanälchen waren dagegen rings von zellig infiltrirtem Gewebe eingeschlossen, selbst aber völlig intact geblieben. Auch in den glomerulis zeigten sich Heerdchen; aus ihnen war die Infiltration meist etwas in die Umgebung verbreitet; die Rundzellen lagen in ihnen immer am dichtesten.

Bei starker Vergrösserung erwies sich jedoch die zellige Infiltration im Allgemeinen lange nicht so dicht wie bei dem vorinficirten Thiere. Selbst an den Stellen ihrer grössten Dichtigkeit konnte man hier noch genau die einzelnen Zellen gegeneinander abgrenzen, was bei dem ersten Thiere gar nicht mehr möglich war. Die Verbreiterung des interstitiellen Gewebes war hier ebenso unregelmässig wie im vorhergehenden Falle, und sie erreichte stellenweise die Ausdehnung von mehreren Harnkanälchen. Letztere waren im Allgemeinen bedeutend

erweitert, im ganzen Schnitte fast gleichmässig; das Epithel war in den zellig infiltrirten theils abgeflacht, theils kaum mehr zu erkennen. Was die Begrenzung der Heerde betrifft, so bestätigte die starke Vergrösserung vollkommen die Resultate der schwachen. Allerdings nahm auch hier die Dichtigkeit der Infiltration vom Centrum her nach aussen hin ab, jedoch konnte von einem vollständigen Aufhören derselben nur an wenigen Stellen die Rede sein, da ringsherum sich immer noch kürzere oder längere Züge verbreiteten, schwach infiltrirten Gewebes zwischen die Harnkanälchen vordrängten. Häufig fand man auch noch kleinere Heerdchen, welche nur 1, 2 oder 3 Harnkanälchen umfassten und dann auch in der Umgebung verliefen.

Ganz entsprechend den pathologisch-anatomischen Unterschieden wiesen die Befunde bezüglich der Pilze grosse Verschiedenheiten auf.

Während bei dem Controlthiere die Pilze in grosser Menge fast netzartig das ganze Gewebe, speciell die ganze Heerde durchzogen, war in der Niere des vorgeimpften Thieres nur mit äusserster Mühe hier oder da ein Pilz zu entdecken. Dort waren die Pilze massenhaft gewuchert, nach allen Seiten hin verzweigt und geknickt, hier sah man nur ganz vereinzelt kurze, selten etwas längere Fäden. Beim Controlthiere ragten die Fäden weit über die zellige Infiltration hinaus in's Gewebe vor; bei dem vorgeimpften Thiere waren die Fäden ganz in dichtgelagerte Infiltrationszellen eingebettet und überragten diese Hülle fast nirgendwo.

So ergaben sich denn bei diesem ersten Versuche als wesentliche Unterschiede: Bei dem doppeltinfiltrirten Thiere scharfbegrenzte Heerde dichter zelliger Infiltration und geringe Entwicklung der

Pilze; bei dem Controllthiere nicht scharf begrenzte Heerde wenig dichter zelliger Infiltration und starke Wucherung der Pilze.

II. und III.

Bei meinem zweiten Versuche erhielt ein Kaninchen, welches am 19. I. mit $\frac{1}{4}$ ccm. derselben wie in Versuch I angewandten Emulsion mesenterial vorgeimpft war, zugleich mit dem Controllthiere nur $\frac{4}{10}$ ccm. derselben Emulsion in die Ohrvene eingespritzt.

Das Controllthier ging am 27. I. Abends, das doppelt inficirte vom 29. zum 30. I. Nachts ein.

Auf die Unterschiede legte ich bei diesen Thieren kein Gewicht; da nämlich das eine zwei Tage länger lebte als das andre, so musste ich annehmen, dass innerhalb dieser Zeit noch ein Wachstum der Sporen in dem länger lebenden Thiere stattgefunden hatte und daher der Vergleich der beiden Prozesse hinfällig resp. nutzlos sei.

Ebenso verlief der III. Versuch resultatlos.

Ein am 31. I. mesenterial vorgeimpftes Kaninchen erhielt zugleich mit dem Controllthiere am 4. II. $\frac{4}{10}$ ccm. einer eben erkennbar gelblichen Emulsion in die Ohrvene.

Das Controllthier ging Nachts vom 6. zum 7. II. ein unter Erscheinungen, welche auf eine ungünstige Lokalisation der Pilze, wie sie häufiger im Gehirn und Gehörorgan stattfindet, schliessen liessen. Der makroskopische Befund zeigte die Nieren auch wenig hämorrhagisch infiltrirt und nur sehr schwach vorhandene weisse Knötchen.

Ich gehe deshalb zur Beschreibung der weiteren Versuche über, die ich zur selben Zeit anstellte, als

Herr cand. med. Gelderblom über Schutzimpfung mit *Aspergillus flavescens* in der vorderen Augenkammer experimentirte. Dies sei erwähnt, weil ich nunmehr bei meinen Versuchen Thiere benutzte, welche bereits entweder mesenterial und intraocular oder nur intraocular geimpft waren. In dieser Weise konnte ich zugleich feststellen, ob und in welchem Grade die einfache intraoculare Impfung allein den Zweck einer Schutzimpfung erfüllte.

IV.

Ein am 24. I. blos in der vorderen Augenkammer infectirtes, also nicht mesenterial vorgeimpftes Kaninchen, bei welchem sich Hypopion und später Pannus gebildet hatte, erhielt am 4. II., um welche Zeit die vorgenannten Prozesse gerade sehr stark entwickelt waren, zugleich mit dem Controllthiere $\frac{1}{10}$ ccm. derselben wie in Versuch III angewandten, eben erkennbar gelblichen Emulsion in eine Ohrvene. Am 9. II. wurden beide Thiere, da das intraocular vorgeimpfte Thier matt, das Controllthier am verenden war, getödtet.

Lunge und Leber der beiden Thiere waren intact. Die Nieren dagegen wiesen hier ganz eclatante Unterschiede auf. Die Grössenverhältnisse stellten sich folgendermassen:

Die Niere des Controllthieres war 40 mm lang, 26 breit und 23 dick, die des vorgeimpften Thieres 33mm lang, 22 breit und 15 dick. Auf der Oberfläche der Nieren des Controllthieres fanden sich bei makroskopischer Betrachtung dichtgedrängte, grauweisse, mit hämorrhagischer Umgebung verschene, mässig prominente Heerde, welchen entsprechend auf der Schnittfläche radiäre grauweisse Streifen verliefen, hauptsächlich aber nur auf der Grenze von Rinde und Mark.

Die Nieren des vorinficirten Thieres zeigten auf der Oberfläche nur wenig zahlreiche Knötchen, welche nicht intensiv grau, sondern mehr transparent waren; auch prominirten dieselben noch weniger als bei dem Controllthiere. Auf der Schnittfläche waren nur wenig zahlreiche, grauweisse transparente Streifen, welche alle nur einzeln, nicht in Gruppen verliefen.

Wie der makroskopische, so ergab auch der mikroskopische Befund sehr evidente Unterschiede. Bei schwacher Vergrößerung zeigten sich in der Niere des vorinficirten Thieres wenige, aber grosse Heerde dichter zelliger Infiltration, 1—3 auf einem Gesichtsfelde, durch welche das interstitielle Gewebe jedoch nur wenig, die Harnkanälchen etwas mehr verbreitert waren; letztere waren mit Rundzellen angefüllt. Die Heerde erschienen gegen die Umgebung scharf abgegrenzt und erstreckten sich meist kreisförmig um einen oder mehrere glomeruli herum. Bei starker Vergrößerung erwies sich die Infiltrationsmasse als sehr dicht, besonders in den Harnkanälchen, welche etwa um die Hälfte ihres normalen Umfanges vergrößert waren. Das Epithel in denselben war durchgehends gut erhalten, stellenweise fehlte dasselbe. Auch die glomeruli waren grössten Theils mit Rundzellen angefüllt, jedoch nur wenig erweitert. Die Leukocyten lagerten in ihnen zwar dicht, füllten aber selten das Lumen derselben ganz aus, so dass von einem Vordringen der Leukocyten in die Umgebung nur ausnahmsweise und auch da nur von einem sehr spärlichen die Rede sein konnte. Die Begrenzung der Heerde gegen die Umgebung war äusserst scharf gezeichnet; die Infiltration hörte plötzlich am normalen Gewebe auf und drang nur selten in kleinen Zügen zwischen dasselbe vor.

Ganz abweichende Resultate ergab die mikros-

kopische Untersuchung der Niere des Controllthieres. Bei schwacher Vergrößerung kamen etwa 4—6 Heerde ziemlich dichter zelliger Infiltration auf ein Gesichtsfeld. Das interstitielle Gewebe sowie die Harnkanälchen waren bedeutend verbreitert und mit Leukocyten angefüllt. Streifen infiltrirten Gewebes zogen zwischen den Harnkanälchen hin, verbanden häufig mehrere Heerde miteinander und machten die Abgrenzung derselben ungenau. Bei starker Vergrößerung sah man, dass die Rundzellen viel weniger dicht geschichtet, die Harnkanälchen und besonders das interstitielle Gewebe dagegen bedeutend mehr verbreitert waren, als dies bei dem vorgeimpften Thiere der Fall war. Am dichtesten war die Infiltration auch hier in den Harnkanälchen, deren Epithel bald unverändert, bald comprimirt war; stellenweise fehlte dasselbe auch. Die Begrenzung der Heerde war unregelmässig. Die Dichtigkeit der Infiltration nahm allmählich vom Centrum des Heerdes nach der Peripherie hin ab; noch viele Ausläufer derselben zogen sich in das benachbarte Gewebe.

Auch die Befunde bezüglich der Pilze wichen sehr von einander ab. Während sich in der Niere des Controllthieres weit verzweigte Mycele vorfanden, zeigte die des Versuchstieres eine beträchtlich geringere Entwicklung der Pilze. Es fanden sich in letzterer zwar noch verzweigte Fäden, jedoch waren dieselben viel kleiner und überall in die zellige Infiltration eingeschlossen, während sie bei dem Controllthiere über den Bereich der Infiltration vielfach hinausgingen.

Es können also bei diesem Versuche dieselben Resultate verzeichnet werden wie beim ersten.

V.

Den 5. Versuch stellte ich mit drei Thieren an. Das erste war am 19. I. in üblicher Weise mesenterial und am 24. I. intraocular geimpft worden. Das zweite Thier war am 24. I. direct in die vordere Augenkammer geimpft worden. Die über den Verlauf von Gelderblom aufgezeichneten Beobachtungen lauten:

„Am 24. Januar 1888, Mittags 12 Uhr.

Vorgeimpftes Thier:

Die Pupille erscheint verengert. Ueber dieselbe zieht sich eine schleierartige feine Trübung, die am unteren Rande besonders sich schon ziemlich deutlich zu erkennen giebt.

Controllthier:

Es ist auch bereits eine Trübung vorhanden, wenn auch ganz minimal und makroskopisch eben wahrnehmbar.

Am 24. Januar 1888, Nachmittags 4 Uhr.

Vorgeimpftes Thier:

Die Trübung vor der Pupille ist stärker geworden. Auch über den oberen Rand der Pupille und die angrenzenden Teile der Iris zieht eine weissliche Wolke. Auf der Iris oberhalb der Pupille hebt sich deutlich ein weisses, scharf umschriebenes Knötchen ab.

Controllthier:

Die Trübung ist stärker geworden. Weisse, mehrfach verzweigte Fäden, von der Pupille aus sich nach der Iris allseitig verbreitend, werden in ziemlich grosser Anzahl sichtbar. Knötchen sind noch nicht mit Sicherheit weder auf der Iris noch auf der Pupille zu verzeichnen.

Am 25. Januar 1888, Vormittags 9 Uhr.

Vorgeimpftes Thier:

Die Trübung nimmt zu und hat sich über eine

grössere Fläche ausgedehnt. Auf Iris wie Pupille zeigen sich weissliche, kleinste, scharf contourierte Knötchen. Hauptsächlich liegen sie auf der Pupille und deren Rand; in geringerer Masse und geringerer Deutlichkeit verbreiten sie sich über die Iris.

Controllthier:

Die Trübung ist beträchtlicher. Etwa 5 Knötchen mehr diffuser Natur sind auf die Pupille nahe ihrem Rande und dem nahe der Pupille gelegenen Teile der Iris sichtbar.

Am 26. Januar 1888, Vormittags 9 Uhr.

Vorgeimpftes Thier:

Heute erscheint die Trübung dünner als bei der letzten Controlle, vor allem zeigt sich der untere Rand der Pupille an einzelnen Stellen geklärt, während der obere das Aussehen einer noch dichter gewordenen Trübung zeigt. Die Knötchen sind zahlreicher geworden und liegen in verschiedener Grösse über Iris und Pupille verstreut.

Controllthier:

Die Anzahl der diffusen Knötchen ist vermehrt. Das Ganze scheint etwas verwaschen.

Am 29. Januar 1888, Vormittags 9 Uhr.

Vorgeimpftes Thier:

Der untere Rand der Pupille zeigt sich vollständig geklärt. Die Trübung des oberen Randes ist etwas lockerer geworden. Die ersten ziemlich deutlichen Anzeichen eines Rückganges der Knötchen werden sichtbar. Während sie am 26. noch beträchtlich zahlreich waren, sind heute am rechten Rande nur noch einzelne feinste weisse Pünktchen zu verzeichnen, — am linken und am unteren Rande sind die Knötchen um die Hälfte ver-

verringert -- am oberen ist der Rand derselben wie bei der letzten Controlle.

Controllthier:

Iris wie Pupille scheint bedeckt durch eine grau-weiße Masse von scheinbar gleichmässig dickem Aussehen, aus der sich die Pünktchen und Knötchen, die übrigens an Zahl und Grösse gewonnen, etwas undeutlich abheben.

Am 31. Januar 1888, Vormittags 8 Uhr.

Vorgeimpftes Thier:

Am oberen Rande sind ebenfalls die Knötchen zurückgegangen. Sonst ist eine wesentliche Veränderung nicht zu bemerken.

Controllthier:

Die Zahl der Knötchen ist verringert. Etwa 5 relativ grosse sind in dem Belage noch deutlich zu verzeichnen.

Am 3. Februar 1888, Morgens 9 Uhr.

Vorgeimpftes Thier:

Die Aufhellung von Iris und Pupille zeigt weitere Fortschritte. Der obere Rand der Pupille ist vollständig klar. Die Zahl der Knötchen ist bedeutend geringer. 5 sind im ganzen noch deutlich zu erkennen. Der untere Rand der Iris ist an 2 Stellen noch etwas getrübt.

Controllthier:

Noch 2 Knötchen sind sichtbar, die Pupille ist dicht getrübt."

Des weiteren besagt noch der Bericht, dass bis zum 9. Februar bei dem vorgeimpften Thiere Iris und Pupille wieder normal, während beim Controllthiere die Eitermasse vermehrt und in allen Punkten der vorderen Augenkammer verbreitet war. Während diese Prozesse also sich abspielten, erhielten beide Thiere zugleich mit

einem Controllthiere am 4. II. von derselben wie in Versuch III angewandten Emulsion $\frac{4}{10}$ ccm. in eine Ohrvene injicirt. Das zweite, direct in die vordere Augenkammer geimpfte Thier ging ein am 9. II.; die beiden andern wurden, bereits sehr matt, — das vorgeimpfte etwas matter als das Controllthier —, am 10. II. getödtet.

Die Grössenverhältnisse der Niere des einfach intraocular vorgeimpften Thieres ergaben 31 mm. Länge, 23 mm. Breite und 20 mm. Dicke. Auf der Oberfläche derselben waren zahlreiche graue, wenig transparente und wenig prominente Knötchen; auf der Schnittfläche zahlreiche, radiär angeordnete Heerde in der Rinde mit hämorrhagischer Umgebung. Bei der weiteren Untersuchung fiel dieses Thier weg, weil es 1 Tag früher endete als die beiden anderen Thiere.

Das doppelt vorgeimpfte Thier hatte verschiedene grosse, blasse Nieren;

die linke war 40 mm. lang, 23 breit, 28 dick,

die rechte 38 „ „ 24 „ 20 „

Die untere Hälfte der linken Niere war etwas geschwollen und geröthet. Knötchen waren auf ihr keine vorhanden, dagegen war auf der Schnittfläche die Marksubstanz mit weissen radiären Streifen durchzogen. Die obere Hälfte zeigte grauweisse, deutlich transparente Knötchengruppen mit radiären Streifen. Die rechte Niere war blass, hatte auf der Oberfläche nur vereinzelte grau-transparente Knötchen und auf der Schnittfläche eine grosse Anzahl weisser radiärer Streifen.

Bei dem Controllthiere waren die Grössenverhältnisse der Nieren beiderseitig ziemlich gleich, nämlich 40 mm. lang, 23 mm. breit und 22 mm. dick. Auf der Oberfläche waren sehr zahlreiche, scharf umschrie-

bene weisse Knötchen bemerkbar, welche mit hämorrhagischem Hofe versehen und deutlich prominent waren. Dieselben standen sowohl einzeln als in kleineren Gruppen zusammen. Auf der Schnittfläche waren in der Marksubstanz dichtgedrängte radiäre Streifen, welche in der Rinde weniger dicht vorkamen. Diese Veränderungen waren in beiden Organen ganz gleichmässig vorhanden.

Bei der mikroskopischen Untersuchung erkannte man bei schwacher Vergrösserung in der Niere des vorgeimpften Thieres deutlich gegen die Umgebung abgegrenzte Heerde dichter zelliger Infiltration. Schon wenn man einen Schnitt gegen das Licht hielt und mit blossen Auge besah, konnte man dieselben als kleine scharf umschriebene, intensiv gefärbte Punkte wahrnehmen, gewöhnlich 6--10 auf einem Schnitte. Unter dem Mikroskope nahm durchschnittlich ein Heerd über drei Viertel des Gesichtsfeldes ein. Das interstitielle Gewebe ist auch hier stark innerhalb der Heerde verbreitert und von Rundzellen durchsetzt; doch ruht die Infiltrationsmasse am dichtesten in den innerhalb der Heerde gelegenen infiltrirten Harnkanälchen. Ein Heerd umfasste ausser mehreren Glomerulis etwa 40, zum grössten Teil dicht gefüllte Harnkanälchen. In manchen waren die Zellen nicht mehr von einander abzugrenzen. Die äussere Umgrenzung des Heerdes war recht scharf gegen die Umgebung abstechend, indem die Infiltration plötzlich ganz schwach wurde und im Bindegewebe der allernächsten Umgebung verlief. Bei starker Vergrösserung ergab sich, dass die intensivere Färbung der schon mit blossen Auge wahrnehmbaren Knötchen von der ungeheuren Dichtigkeit der Zellen der Infiltration herrührte. Dieselben lagen ausserordentlich dicht, hatten aber das interstitielle Gewebe nicht so stark verbreitert, wie man

demgemäss hätte erwarten sollen. Das Epithel in den Harnkanälchen war hier deutlich abgeflacht, und in manchen, selbst in solchen, bei denen zwischen der Infiltrationsmasse und der Wandung der Harnkanälchen noch ein freier Ring war, war von Epithel fast gar nichts mehr zu sehen. Die Abflachung konnte ich einmal sehr schön in einem im Längsschnitt getroffenen Harnkanälchen beobachten, welches ganz mit Rundzellen angefüllt, und dessen Epithelkerne mit einem feinen Saume Protoplasma länglich an der Wandung des Kanälchens zusammengedrückt zu sehen waren. Die sonst scharfe Grenze des Heerdes zeigte hier und da noch kurze, infiltrirte interstitielle Zapfen zwischen die Harnkanälchen der Umgebung vorragend. Ganz anders stellten sich die Befunde bei dem Controlthiere. Bei schwacher Vergrösserung nahmen hier 2—3 Heerde erst ein Gesichtsfeld ein und nur 2—3 kamen auf einen entsprechend grossen Schnitt, auf welchem beim vorigen Thiere 6—10 Heerde sich fanden. Die Infiltration war mässig dicht durch das ganze Gewebe zerstreut, die Interstitien bedeutend verbreitert, besonders stark mitten in den Heerden. In einem Heerde nahm das interstitielle Gewebe die Breite von 5 und die Länge von 6—7 Harnkanälchen ein und war vollständig von mässig dichter Infiltration durchzogen. Auch die Harnkanälchen waren bedeutend erweitert und in den Heerden und der Umgebung der glomeruli auch im übrigen Gewebe teilweise mit Infiltration angefüllt. Am dichtesten fand sich hier überall die Infiltration in den glomerulis und war auch von da aus fast stets in die Umgebung vorgedrungen. Die Begrenzung der Heerde war hier, in starkem Gegensatz zu der beim vorgeimpften Thiere, durch die sehr langsam abnehmende und überall in die Umgebung

sich weit hinaus erstreckende Infiltration durchaus nicht scharf anzugeben, zumal in der Umgebung selbst wieder Punkte sich vorfanden, welche an Dichtigkeit der Infiltration der des Heerdes mindestens gleichkamen. Bei starker Vergrößerung erwies sich die Infiltration an den Stellen ihrer stärksten Ansammlung zwar noch einigermaßen dicht, jedoch liess sie diesbezüglich keinen Vergleich mit jener beim vorigen Thiere zu. Sie erstreckte sich fast durch das ganze Gewebe und man konnte von dem Heerde aus überallhin lange Streifen zelliger Infiltration verfolgen. Die Zellenansammlung in den Harnkanälchen und glomerulis erwies sich auch bei starker Vergrößerung nur mässig dicht, das Epithel ziemlich stark comprimirt, die Kerne noch deutlich. Was die Begrenzung angeht, konnte man das allmähliche Abnehmen der Rundzellen vom Centrum der Heerde aus gut verfolgen, jedoch war eine genauere Abgrenzung auch hierbei nicht möglich.

So bestätigte denn auch dieser Versuch vollauf die Resultate der früheren, indem auch hier die Nieren des vorgeimpften Thieres scharf umschriebene Heerde äusserst dichter zelliger Infiltration aufwiesen, während beim Controllthiere die Heerde verschwommen und weniger dicht infiltrirt waren. Dementsprechend waren auch die Pilze in den Nieren des vorgeimpften Thieres schwach entwickelt, ganz in die dichte zellige Infiltration der Heerde eingeschlossen, beim Controllthiere dagegen stark gewuchert und über die Infiltration hinausragend.

VI.

Auch den 6ten Versuch stellte ich mit drei Thieren

an, von denen wieder zwei zu Versuchen über Schutzimpfung in der vorderen Augenkammer benutzt waren. Das erstere war am 19. I. mesenterial und am 18. II. zugleich mit einem nicht vorinfectirten Thierte intraocular geimpft worden. Beim ersteren bildeten sich bloss Knötchen, welche wieder zurückgingen und am 29. II. fast völlig verschwunden waren. Bei dem anderen Thierte bildeten sich anfangs kleinere und weniger deutliche Knötchen als bei dem ersten, dann aber bildete sich stärkere Trübung und später Hypopion. So war der Befund am 29. II., an welchem Tage beide Thierte zugleich mit einem Controllthiere 1 cem. wenig trüber Emulsion in die Ohrvene erhielten. Leider lief bei dem bloss intraocular vorgeimpften Thierte $\frac{1}{3}$ Spritze daneben und konnte ich dasselbe deshalb nicht mit in den Bereich der Untersuchung einschalten. Die beiden anderen Thierte, das mesenterial und intraocular vorgeimpfte Thier und das Controllthier, wurden 24 Stunden nach der Infection, also am 30. II. getödtet.

Makroskopisch waren hier noch keine deutlichen Veränderungen wahrzunehmen; um so charakteristischere Unterschiede förderte die mikroskopische Untersuchung zu Tage, zumal hier Lunge und Leber, in denen sich die pathologischen Erscheinungen in späteren Stadien wieder bald zurückzubilden pflegen, sehr anschauliche Bilder über die Vorgänge daselbst kurz nach der Infection lieferten.

In der Lunge des vorgeimpften Thieres erkannte man bei schwacher Vergrößerung zahlreiche, durchschnittlich scharf umschriebene Heerde zelliger Infiltration, deren etwa 10 auf ein Gesichtsfeld kamen. Dieselben nahmen manchmal die Grösse von drei Alveolen ein und pflanzten sich nach allen Richtungen hin

in scharf begrenzten Strahlen zwischen den Alveolen fort. Stellenweise waren auch die Alveolen selbst mit zelliger Infiltration ausgefüllt. Das zwischenliegende Gewebe war zum Teil stark infiltrirt, doch konnte man stets ausser um die mit Zellen ausgefüllten Alveolen herum am Rande noch einen von Zellen freien, durchsichtig klaren Saum wahrnehmen. Bei starker Vergrösserung sah man die Rundzellen sehr dicht zusammengedrängt. Die Interstitien waren in den Heerden verbreitert und streckenweise zwischen die Alveolen hinein infiltrirt, so dass die Heerde netzförmig oder unregelmässig sternförmig erschienen.

Bei dem Controlthiere sah man bei schwacher Vergrösserung im Lungengewebe ebenfalls zahlreiche Heerde zelliger Infiltration, jedoch waren dieselben gegen die Umgebung nur ungenau abzugrenzen und liessen bei starker Vergrösserung die Infiltration bedeutend schwächer erscheinen als bei dem Versuchsthier.

Die Leber des vorgeimpften Thieres zeigte bei schwacher Vergrösserung mässig grosse, ungleich geformte, aber scharf begrenzte Heerdchen, deren 4—5 auf einen Acinus kamen. Dieselben waren am Rande des Acinus gelegen und erstreckten sich vielfach zugleich auf den Acinus und das Zwischengewebe. Die Infiltration erwies sich bei starker Vergrösserung als sehr dicht. Im Unterschiede dazu kamen in der Leber des Controlthieres bei schwacher Vergrösserung nur 2—3 mässig grosse Heerdchen auf einen Acinus; jedoch fanden sich auch hier und da noch ganz kleine Heerdchen. Bei starker Vergrösserung ergab sich, dass die Infiltration lange nicht so dicht war wie in der Leber des vorigen Thieres, doch war die Umgrenzung auch hier ziemlich scharf.

In der Niere des vorgeimpften Thieres waren mehrere kleine, verschiedengeformte Heerdehen dichter zelliger Infiltration, theils von den Glomerulis ausgehend, theils mitten im sonst normalen Gewebe. Keines derselben übertraf an Grösse einen Glomerulus. Die starke Vergrösserung bestätigte diese Befunde.

Die Niere des Controllthieres hatte noch gar keine eigentlichen Heerdehen aufzuweisen. Höchstens war hier oder da von einem Glomerulus aus etwas zellige Infiltration in die Umgebung vorgedrungen.

Was die Pilze angeht, sei hier nur die Lunge erwähnt, weil in der Niere die Heerde so spärlich waren, dass aus den wenigen aufgefundenen nichts deutliches über Pilzentwicklung zu eruiren war.

In der Lunge des vorgeimpften Thieres fanden sich in den scharf begrenzten Knötchen nur gequollene, höchstens mit eben angedeuteten Fortsätzen versehene, allseitig von dichter Infiltration eingeschlossene Sporen, während keimte Sporen nur ganz vereinzelt anzutreffen waren. In der Lunge des Controllthieres dagegen fanden sich zahlreiche mit längeren Sprossen versehene Sporen.

VII.

Ein Kaninchen war ohne Vorimpfung am 10. II. intraocular geimpft worden; es trat erst eine starke Trübung der vorderen Augenkammer und nachher Pannus ein.

Am 18. II. stellte ich mit diesem Thiere einen neuen Versuch an, indem ich ihm zugleich mit dem Controllthiere $\frac{3}{10}$ cem. kaum getrübtter Emulsion in eine Ohrvene einspritzte. Beide Thiere wurden am 22. II. getödtet.

Die Nieren beider Thiere waren gewöhnlich gross;

jedoch zeigte die des Controllthieres in der Rinde mehrere grosse weissgraue Knötchen und in der Marksubstanz mehrere breite graue Streifen auf hämorrhagischem Grunde, während die des vorgeimpften Thieres in der Rinde nur vier submilliare graue Knötchen und in der Marksubstanz zwei schmale Streifen aufwies.

Schon mit blossem Auge konnte man hier wieder auf den mikroskopischen Schnitten der Niere des vorgeimpften Thieres zwei scharf umschriebene, intensiv gefärbte Fleckchen bemerken, welche sich bei schwacher Vergrösserung als Heerde dichter zelliger Infiltration herausstellten, deren etwa 4—5 ein Gesichtsfeld einnehmen mochten. Das interstitielle Gewebe war im Verhältnis zu den Harnkanälchen wenig verbreitet. Letztere waren sehr stark erweitert und teilweise mit zelliger Infiltration angefüllt. Ebenso waren auch die Interstitien von Rundzellen durchsetzt. Dieselben lagen, wie die starke Vergrösserung zeigte, sehr dicht geschichtet. Das Epithel innerhalb der Harnkanälchen war in einzelnen stark, in anderen weniger comprimirt, jedenfalls aber noch überall zu erkennen. Die Infiltration schloss ziemlich plötzlich gegen die Umgebung ab. In Mitten des Heerdes lag ein Glomerulus, in welchen auch Rundzellen von aussenher eingedrungen waren.

Bei dem Controllthiere war auf dem mikroskopischen Schnitte der Niere ebenfalls mit blossem Auge ein Fleckchen bemerkbar, jedoch deutlich blasser gefärbt, grösser und in die Umgebung allmählich übergehend. Bei schwacher Vergrösserung zeigte es sich als ein Heerdchen in der Grösse, dass man etwa 2—3 auf ein Gesichtsfeld rechnen konnte. Es umfasste in ganzer Ausdehnung 4 Glomeruli und über 30 Harnkanälchen, wovon erstere alle, von letzteren viele ganz

oder teilweise mit zelliger Infiltrationsmasse angefüllt waren. Das interstitielle Gewebe war etwas verbreitert und ebenfalls von Leukocyten durchsetzt. Bei starker Vergrößerung erschien die Infiltration zwar ziemlich dicht, doch reichte sie nicht ganz an die des Impftieres heran; sie erstreckte sich noch auf die Interstitien der nächsten und weiteren Umgebung und verlor sich dann allmählich, so dass auch die Begrenzung nicht ganz so genau festzustellen war wie bei dem vorigen Thiere. Das Epithel der infiltrirten Harnkanälchen war bis auf eine geringe Compression unverändert. Im ganzen übrigen Gewebe erschienen die Harnkanälchen etwas erweitert und hier und da waren zwischen denselben auch kleinere Züge zelliger Infiltration zu erkennen.

Die Befunde bezüglich der Pilze waren bei diesem Versuche belanglos, wesshalb ich mich auf die Angabe der anatomischen Veränderungen beschränke.

Fassen wir nunmehr die Resultate aller dieser Versuche zusammen, so ergibt sich, dass sie ganz geeignet sind, die von Ribbert mitgetheilten Ergebnisse zu bestätigen. Wir sahen, dass eine einmalige Infektion mit geringen Mengen von *Aspergillus flavescens*, sei es, dass sie intraocular oder intravenös (intramesenterial) vorgenommen wurde, für eine nochmalige Infektion insofern von grosser Wichtigkeit ist, als

1) Die Ansammlung mehrkerniger Leukocyten um die Sporen in den einzelnen Organen, vor allem deutlich in der Niere, bei dem vorgeimpften Thiere rascher erfolgt als bei dem Controllthiere;

2) Die Ansammlung auch in grösserem Umfange vor sich geht, so dass dichtere zellige Infiltration sich ausbildet;

3) die Sporen in Folge der rascheren und dichteren Ansammlung der Leukocyten bei dem vorinficirten Thiere, besonders in den Nieren, energischer im Wachstum gehemmt werden als bei dem Controllthier, sodass bei jenem stets nur geringe Mengen von Fäden sich entwickeln, während bei diesem das bekannte dichte Mycel zur Ausbildung gelangt, dessen Fäden häufig in die normale Umgebung vorragen, während sie dort immer von den Zellen umschlossen werden.

Im Zusammenhang mit allen diesen Erscheinungen steht es, dass die Knötchen bei den vorinficirten Thieren in der ersten Zeit nach der Infection grösser sind, als bei dem Controllthiere, während sie später, in Folge der geringen Entwicklung der Pilze und der davon abhängigen, wenig in die Umgebung vorschreitenden Infiltration kleiner und schärfer begrenzt erscheinen.

Am Schlusse dieser Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Ribbert für die freundliche Unterstützung in Rat und That bei Anfertigung dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Rühle, Rumpf, Saemisch, Schaafhausen, Strasburger, Trendelenburg, Ungar, von la Valette St. George, Veit, Walb, Witzel.

Allen diesen hochverehrten Herren spreche ich meinen herzlichsten Dank aus. Mit ganz besonderem Dankgefühl nenne ich hier den verstorbenen Herrn Geheimrat Professor Dr. Rühle, durch dessen Güte ich seit 1. Juli die studentische Assistentenstelle an der inneren Polyklinik innehabe.

Thesen.

I. Die Ansammlung von Leukocyten nach Infection mit Pilzen beginnt immer zuerst da, wo zuerst Wachstumserscheinungen von Seiten der Pilze auftreten.

II. Bei typhus abdominalis tritt kein herpes tonsurans auf.

III. Die in einigen Büchern über Kinderkrankheiten aufgestellte Behauptung, dass die Stomatitis aphthosa auf geschwürigen Prozessen beruhe, ist falsch.

15043



15043