



Aus dem pathologischen Institut zu Bonn.

Beiträge  
zur  
**Lehre von der Schutzimpfung.**

Ueber den Verlauf der Aspergillus-Mykose  
nach voraufgegangener einmaliger Infektion, unter besonderer  
Berücksichtigung der Cornea.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde  
bei

der hohen medicinischen Facultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn:

eingereicht

und nebst den beigefügten Thesen öffentlich verteidigt

am 2. März 1889

von

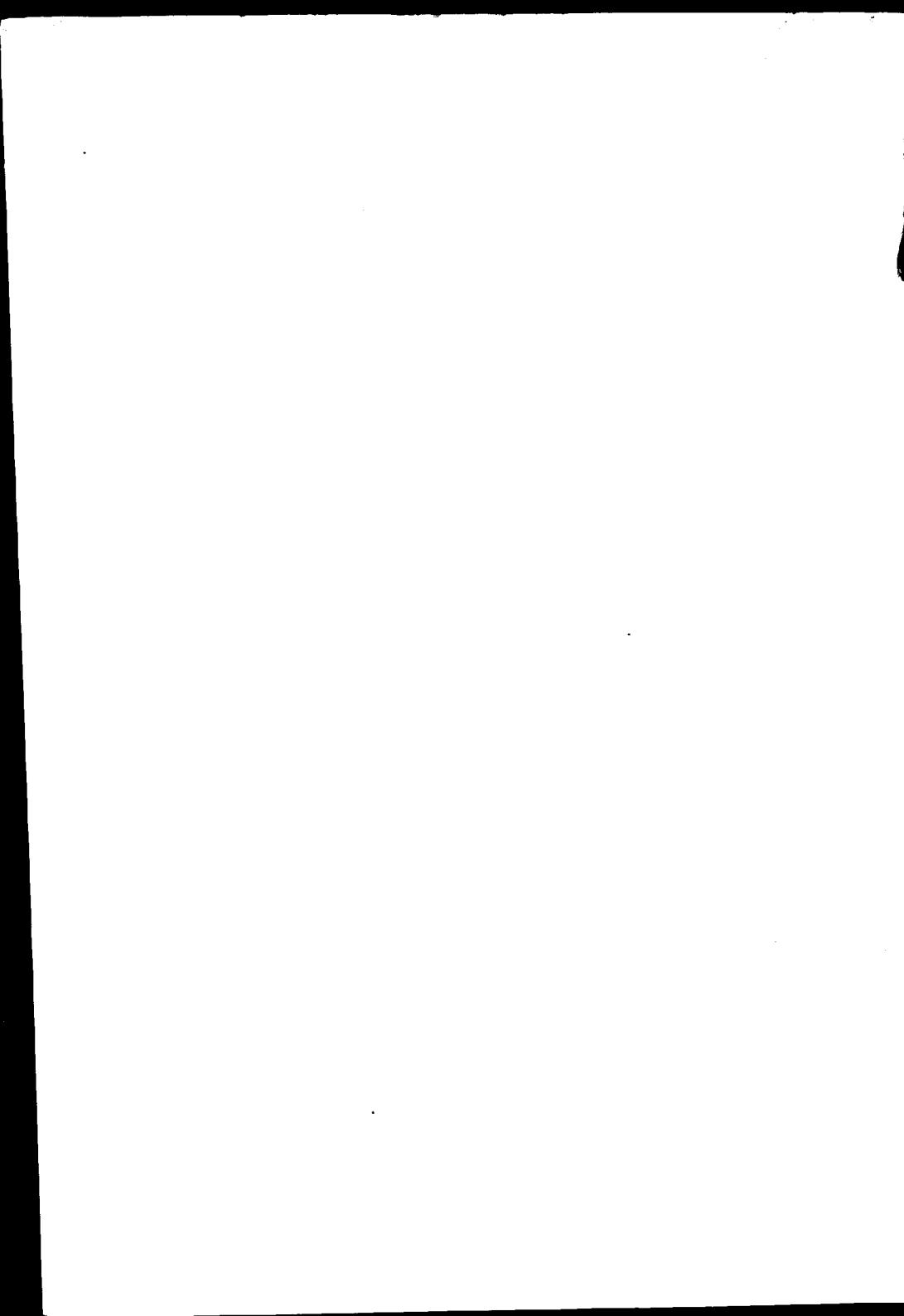
Rudolf Gelderblom.



Siegburg.

Druk van Wilh. Reckinger  
1889.





Meinen teuren Eltern  
in dankbarer Liebe.



Es ist bisher nicht möglich gewesen, für den bekannten Erfahrungssatz, dass ein einmaliges Ueberstehen gewisser Infektionskrankheiten sowie eine Impfung mit abgeschwächtem virus gegen eine erneute Infektion schützt, eine einigermassen befriedigende Erklärung zu finden. Einmal hat man nach Formulierung einer „Erschöpfungstheorie“ daran gedacht, dass durch die erste Erkrankung gewisse Stoffe zerstört würden, ohne welche die infektiösen Keime im Körper keine günstige Stätte ihrer Entwicklung fänden. Die sog. „Gegengiftstheorie“ nahm an, dass bei der ersten Infektion ein fremder hypothetischer Stoff gebildet würde, der den Mikroorganismen schädlich sei und ihrer Vermehrung bei neuer Infektion hindernd im Wege stehe. Als diese allgemeinen, auf der Vorstellung einer Aenderung der Körpersäfte beruhenden Erklärungen nicht befriedigten, richtete man sein Augenmerk auf die zelligen Elemente des Körpers. So hat Gräwitz in seiner „experimentellen Untersuchung über die Theorie der Schutzimpfung“ betont, dass „„die Immunität nach praeventiver Impfung entstehe durch Anpassung der Gewebszellen an das energische Assimilationsvermögen der Pilze, und ihre Dauerhaftigkeit auf Monate und Jahre hinaus, beruhe auf Vererbung dieser höheren physiologischen Ernährungsenergie von einer Zellengeneration auf die andere.““ Ferner glaubte — Wolffberg — die Immunität auch darauf bezichon zu müssen, dass bei der weiteren Infektion die Zellen widerstandsfähiger würden. Jedoch liesse er diese grössere Resistenz folgendermassen zustande kommen: „„Bei der ersten Erkrankung werden alle nicht widerstandsfähigen Zellen vernichtet und nur die Abkömmlinge der kräftigeren bleiben übrig.““ — Endlich hat — Metchnikoff — nach seinen Untersuchungen über

Phagocytose die Annahme gemacht, dass die Leukocyten durch die erste Infektion die Fähigkeit der intracellulären Verdauung in erhöhtem Masse erhielten und infolgedessen bei einer nochmaligen Infection die Keime um so rascher vernichteten.

Es mag mit diesen Hinweisen auf die bisherigen Vorstellungen über die Erklärung der Immunität genug sein — genauere Erörterungen würden uns zu weit führen.

Naher lag es, wie zu manchen anderen Zwecken, so auch zur Klarlegung der Schutzimpfung die Schimmelpilze heranzuziehen. Gerade sie eignen sich — die grossen, in ihrer Form wohl charakterisierten, in ihren physiologischen Eigenschaften einfachen, gut bekannten Schimmelpilze — vorzüglich zu irgend welchen Experimenten, da man sie ohne Mühe auffinden und infolge dessen ihre Beziehungen zu dem Gewebe leicht eruieren kann.

Der erste, der sich mit den Schimmelpilzen nach dieser Richtung hin beschäftigte, war — Grawitz. — Es ist notwendig, an dieser Stelle etwas genauer auf die von ihm gewonnenen Resultate einzugehen.

Im Anschluss an seine Abhandlung — „Ueber die durch die Umrüchtung herbeigeführte Bösartigkeit ursprünglich harmloser Schimmelpilze“ — suchte er den Einfluss zu ergründen, welcher die Einführung von Zwischenstufen in die Blutbahn an den Geweben der verschiedensten Organe hervorruft. Wie der gewöhnliche Aspergillus, in noch so grossen Quantitäten ins Blut eingespritzt, nicht im mindesten eine Reaction nach sich zieht, so verläuft auch eine Impfung mit sterilisierter Nährlösung durchaus mit negativem Effekt und ohne jegliche Symptome. Geht man sodann mit physiologischen Varietäten vor, so scheint anfangs infolge des ersten unmittelbaren höchst unbedeutenden Eindrucks auf die Tiere die Meinung für angezeigt, das überhaupt keine Mittelstufen zwischen den Brodschimmeln und der bösartigen Species für den Tierorganismus existierten. Bei genauerer anatomischer Untersuchung des getöteten Tieres zeigt sich jedoch, je mehr die Varietät der hohen Temperatur sich akkommodiert hat, eine um so erheblichere parenchymatöse Trübung in den Nieren

und der Leber. Heerdeweise zeigen sich in den eben benannten Organen zahlreiche dunkle Flecken, die in der Leber immer nur einen Teil des Acinus einnehmen. Je vorgerücktere Stufen man nimmt, desto grösser und deutlicher werden die Heerde — ja man findet, wenn auch nur als Ausnahmefall, ganz minimale Keimschläuche und Fäden in der Leber vor, die jedoch im ersten Stadium der Entwicklung rasch ihrer Auflösung entgegengehen. Wird nun ein auf diese Weise vorgeimpftes Tier später mit einem bösartigen Aspergillus infiziert, so geht es eben so schnell zugrunde, als wenn die praeventive Impfung niemals stattgefunden — ein Beweis, dass eine solche Quasi-infection völlig ungenügend ist zur Erzeugung einer wirklichen Immunität. Im Gegensatz dazu erreichten diejenigen Tiere, die mit halbmalignen Varietäten geimpft waren, einen solchen Grad der Immunität, das man bei späterer erneuter Infektion nur ganz geringe Spuren von Pilzembolien und krankhaften Heeren auffinden kann.

Deutlicher gestalten sich die Resultate bei einer Injektion geringer Mengen der malignen Art der Schimmelpilze. Verwendet man, um betroff's späterer Krankheiten und Todesfälle unbesorgt sein zu können, eine ziemlich starke Verdünnung also etwa  $\frac{1}{2}$  — 1cm — einer anscheinend wasserklaren Emulsion zur Impfung, so zeigt sich stets, mag auch die Menge der injizierten Sporen noch so gering gewesen sein, ein gewisser Grad der eigentlichen Schimmelkrankheit. Stets sind einzelne Heerde in den Nieren makroskopisch und einzelne Embolien in der Leber mikroskopisch deutlich zu erkennen, so dass die diagnostische Sicherheit selbst bei einer noch so geringen Anzahl ausgekeimter Sporen nichts zu wünschen übrig lässt. Natürlich muss man im Interesse der erneuten später folgenden Infektion dafür Sorge tragen, dass die einzelnen Heerderkrankungen nicht so weit um sich greifen, dass eine Todesgefahr für das betreffende Versuchstier erfolgen könne — also mit anderen Worten — die zu injizierende Sporenmenge in der Weise glücklich abschätzen, dass eben nur eine Erkrankung der Tiere erzielt wird. Injiziert man sodann den auf diese Weise vorinfizierten Tieren nach Ablauf von 4 Wochen

oder länger eine tödliche Menge maligner Pilze, so werden folgende Ergebnisse geliefert. — — — Ich führe von den Grawitz'schen Versuchsprotokollen zweic in aller Kürze an. Grawitz liess in seinem ersten Versuche bei 7 Tieren nach 18 Tagen die zweite Infektion folgen — das 8. Tier liess er im Interesse der Controle verschont. Nicht in einem einzigen Falle trat in der für akute Verschimmelungen üblichen Frist von  $3\frac{1}{2}$  Tagen der Tod ein. Wohl starben einzelne Tiere, aber keines unter ihnen an allgemeiner Mycosis miliaris. Entweder war Pneumonie oder käsige Phthise der Nierenmarksubstanz die bei der anatomischen Untersuchung gefundene Todesursache. Beim 2. Versuche wurden 6 vorgeimpfte Tiere am 29. Tage mit grösseren Dosen maligner Schimmelpilze von neuem infiziert. Nur eins von diesen starb nach einigen Tagen an sogenannter — Erkältungspneumonie — ; Spuren von Schimmelpilzen waren nicht nachweisbar. Andere Tiere, die, weil keine krankhaften neuen Symptome zu Tage traten, etwa am 20. Tage getötet wurden, zeigten zwar zahlreiche Narben im Parenchym der Lunge und Leber, jedoch war der akute Process längst abgelaufen und Pilzwucherungen nicht mehr zu constatiren. Spätere weitere Infektionen forderten keine Opfer, wenn sie auch noch so zahlreicher Natur waren.

Aus diesen an und für sich ja erfolgreichen Resultaten zieht Grawitz den Schluss einer „geradezu absoluten Immunität, von einer Untrüglichkeit, die an mathematische und physikalische Ergebnisse und Berechnungen erinnere.“

Auf das Bestreben Grawitz's, die Thatsache dieser Schutzkraft unserem Verständnisse zugänglich zu machen, will ich hier nicht näher eingehen. Ausserdem ist ja auch bereits auf pg. 1 der Erfolg dieses seines Bestrebens mit seinen eigenen Worten citiert. Inbezug auf die Lehre von der „„Anpassung und prophylaktischen Impfung““ schliesst er aus den vorstehenden angedeuteten Untersuchungen, dass der Grad der Schutzkraft lediglich von der Höhe der erworbenen Lebensenergie des Gewebes abhängig ist, was auch bereits in jenem seinem Werkchen entnommenen Citate gesagt ist.

Soweit über die Grawitz'schen Untersuchungen und Befunde. Die von ihm gewonnenen Resultate machten seiner Zeit gewaltiges Aufsehen und galten als für die Theorie der Schutzimpfung von grosser Bedeutung. Nicht nur eine Abschwächung der Pilzkrankheit schien erreicht, wie etwa bei den Pocken oder dem Milzbrand, sondern eine absolute Immunität. „Der Erfolg“ — hiess es — „gehe über dasjenige Mass von Schutzkraft hinaus, das selbst von den kühnsten Verteidigern der Schutzpockenimpfung behauptet worden sei.“ — —

Jedoch erfuhren alle diese Versuche bei einer Nachprüfung von — Löffler — durchaus keine Bestätigung. Löffler vermochte bei sorgfältiger Wiederholung der Grawitz'schen Experimente nicht nur keine Immunität zu erzielen, sondern vielmehr erkrankten die Tiere nach der zweiten Infektion entweder sehr schwer an allgemeiner Mycosis, oder sie gingen zugrunde, sobald er nur reinen Aspergillus fumigatus in Gebrauch zog. Infolgedessen lag es nahe anzunehmen, dass Grawitz eben nicht gleichartige Pilze verwendet, sondern im Gegenteil eine Mischung von gut- und bösartigen Pilzen benutzt und somit eine ungleichartige Reaktion erreicht habe. Dies erhellt um so mehr, wenn man in Betracht zieht, dass Grawitz die sämmtlichen von ihm angestellten Untersuchungen fussen lässt auf seinen vorher gemachten Versuchen, durch Umzüchtung ursprünglich harmlose Schimmelpilze in bösartige umzuwandeln — — Experimente, die sich als nicht zutreffend herausgestellt haben. Dass eben Grawitz im Laufe seiner Culturen im Brütapparat zu immer bösartigeren Formen gelangte, ist nur zu erklären durch ein secundäres Hineingeraten des pathogenen Aspergillus fumigatus, der bekanntmassen in hoher Temperatur ungleich besser gedeiht, als in niederer, also die erstere in offensichtlicher Weise vorzieht. Und dass dieses so ist, zeigt sich zur Evidenz, wenn man die nach der Injektion in den Organen entstandenen Mycelien inbezug auf ihre Fruktifikationsweise prüft — —: man erhält aus den Mycelien charakteristische Sporenbildungen von Aspergillus fumigatus. — Uebrigens hat auch Lichtheim, der ausser diesem noch einen weiteren an und

für sich pathogenen Schimmelpilz — eine Mucorart — entdeckt hat, von einer in Gr. Sinne durch die erste Infektion erworbenen Immunität nichts wahrgenommen. Vielmehr sind bei seinen Versuchen alle neu infizierten Tiere an generalisierter Mycose gestorben. — —

Weiterhin wurde von — Fränkel — der Versuch gemacht, die Schimmelpilze zunächst abzuschwächen, um mit ihnen die erste Infection vorzunehmen. Ich citiere sein Verfahren nach der D. med. Wochenschrift 1885 No. 31, pg. 546: — „Aspergillus fumigatus wurde auf Brotkörbchen in Reinkultur gezüchtet und in fortlaufer Generation immer höheren Temperaturen eines sorgfältig regulierten Thermostaten ausgesetzt. Der Pilz wächst, wenn auch verlangsamt, noch bei einer Temperatur von 51—52° C., verliert aber bei diesen hohen Graden die Fähigkeit, zu fruktificieren und bildet auf der Brotoberfläche nur noch eine weisse Myceldecke. In diesem sterilen Zustande wurde er bei genannter Temperatur durch fortdauernde Weiterübertragung ein halbes Jahr lang gezüchtet. Versetzt man die sterilen Mycelien aus der Temperatur von 50°, 51° wieder in eine solche von 37° zurück, so beginnen sie in kürzester Zeit zu fruktificieren. Eine Injektion des Sporen dieses bei erhöhter Temperatur gezüchteten, später aber bchufs Sporenbildung in eine Temperatur von 37° gebrachten Aspergillus fumigatus in die Blutbahn von Kaninchen hat den Tod der Tiere mit eben solcher Sicherheit zufolge, wie die Einspritzung sporenhaltigen Materials der Culturen, die ausschliesslich bei 37—39° gewachsen waren. Hieraus geht demnach hervor, dass eine Abschwächung der pathogenen Schimmelpilze durch erhöhte Temperatur ohne Weiteres nicht gelingt, wodurch eben bewiesen ist, dass mit der höheren Organisation der pathogenen Pilze auch die Schwierigkeit, ihre Eigentümlichkeiten zu modifizieren, gleichfalls sich vergrössert — —“.

Nicht lange nachher stellte — Ziegenhorn — erneute Untersuchungen an über die Möglichkeit, die pathogene Wirkung krankhafter Schimmelpilze zu modifizieren. Im Gegensatz zu Fränkel, der der Ansicht beipfliebt, dass bei den pathogenen Schimmelpilzen die pathogene Wirkung eine un-

wandelbare Eigenschaft derselben ist und dass in dieser Beziehung ein fundamentaler Unterschied zwischen den Spaltipilzen und den pathogenen Schimmelpilzen existiere —, hielt er dessen oben angegebene Versuche nicht für genügend zu einem Beweise der Unmöglichkeit der Abschwächung, sondern war der Meinung, dass diese Frage einer erneuten Prüfung unter Berücksichtigung aller notwendigen Cautelen bedürfe.

Nach Analogie der Abschwächung des Milzbrandcontagiums suchte auch er die Malignität durch Einwirkung höherer Temperaturen abzuschwächen oder zu vernichten. In dem Gedanken, dass dieses Resultat am sichersten erreichbar sein würde unter dem Einflusse solcher Temperaturen, die nahe denen liegen, die das Leben des fraglichen Pilzes selbst vernichten, setzte er zunächst sporenfreie Mycelien aus Organen von Tieren, die einer Pilzkrankheit erlegen waren, höheren Temperaturgraden aus. Die Nieren von Tieren, die an einer Infusion von *mucor rhizopodiformis* gestorben waren, zerlegte er in Scheiben, tauchte sie in sterilisiertes Wasser und brachte das Produkt als Aussaat auf sterilisiertes Brod. Dadurch nun, dass er einmal die Zeit des Eintauchens eine konstante sein liess, während die Temperatur des Wassers allmählich anstieg, das andere Mal Wasser von gleicher Temperatur benutzte, während die Zeit des Eintauchens anstieg, — stellte er verschiedene Reihen her. Diejenigen Glieder der Reihe nun, die unmittelbar an den Sterilisationspunkt grenzten, werden Kaninchen infiziert. — Der Versuch, auf diesem Wege eine Abschwächung der Malignität zu erzielen, blieb ohne Erfolg ; bei der Prüfung zeigten alle die volle pathogene Wirkung.

Der erste Versuch stützte sich auf die Erfahrung, dass die pathogenen Schimmelpilze im Tierkörper keimen und Mycelien treiben, dagegen nicht zur Sporenbildung kommen. Weil nun aber nicht alle Sporen in den Organen erkrankter Tiere zur Keimung gelangen, sondern hie und da auch eine Spore ungekeimt bleibt, modifizierte er den Versuch dahin, dass er nicht — wie im ersten die Pilzmycelien einer Temperatur aussetzte, die nahe derjenigen liegt, welche sie tötet -- sondern das Wachstum der Pilze bei einer Temperatur statt-

finden liess, die unmittelbar an diejenige grenzt, bei welcher eine Entwickelung der Pilze nicht mehr möglich ist. Die Anordnung dieser Versuche bildete er denen nach, mit Hilfe derer Pasteur und andere bereits nicht pathogene Milzbrandgenerationen erzeugten. Reagenzgläser — 24 cm lang und 2,5 cm weit — werden mit Brodinfus gefüllt, sterilisiert, mit Sporen von *Aspergillus fumigatus* infiziert. Die Sporenaussaat wird durch Schütteln zerteilt. Die Fruktifikation wird dadurch verhindert, dass man die obere Hälfte der Flüssigkeit vor Bildung der Sporen, solange die Mycelien nur einen zarten Flaum an der Oberfläche bilden, in den ersten Tagen alle 6—8 Stunden aufkocht, nachher in immer grösseren Zwischenräumen alle 12 resp. 24 Stunden. Nach 2—3 Tagen ist auch dies nicht mehr nötig — man erhitzt die Oberfläche der Culturen täglich einmal, bis nach wenigen Tagen die oberen Schichten der Flüssigkeit steril und die untere Hälfte von einem zarten Mycelflaum durchsetzt ist. Sodann bringt man die Reagenzgläser in einen sorgfältig regulierten Thermostaten. Der Mycelflaum senkt sich anfangs, wählt dann langsam in die Höhe, so dass er nach mehreren Wochen die Oberfläche erreicht. Sobald nun eine geringe Sporenenwicklung zu Tage tritt, wird die oberflächliche Schicht auf der Nährlösung entfernt und eine aus ihr hergestellte Sporenflüssigkeit auf ihre pathogene Wirkung hin geprüft.

Auch diese Versuche zeigten das übereinstimmende Resultat, dass unter den oben beschriebenen Verhältnissen ebenso wenig eine Abschwächung der Pilze zu erzielen war.

Sodann ging Ziegenhorn daran, zu erproben, ob die Abschwächung der Malignität durch direkte Erhitzung der Sporen erreicht werden könnte. Eine durch Aufschwemmung der Sporen einer Reincultur von *Aspergillus fumigatus* in sterilisiertem Wasser erhaltene sporenreiche Flüssigkeit wird in Glasröhren gleichmässig verteilt. Die Röhrchen werden, sobald sie mit  $\frac{2}{3}$  ihrer Höhe gefüllt, zugeschmolzen. Sodann werden dieselben in heissem Wasser erhitzt und zwar so, dass entweder alle Glasröhren in der Flüssigkeit bei gleicher

Temperatur verschieden lange Zeit verweilen, oder dass die Zeit der Erhitzung dieselbe bleibt, der Grad derselben hingegen variiert wird. Wenn die Erhitzung vollendet, werden die Spitzen abgebrochen und ein Tropfen des Inhaltes auf sterilisierten Brodbrei ausgesät. Dann werden die Röhren wieder zugeschmolzen und um ein Auskeimen der Sporen zu verhindern, in den Eisschrank gestellt —, — bis durch Beobachtung der bei Körpertemperatur aufbewahrten Aussaaten festgestellt ist, welche von den Glasröhren noch lebensfähige Sporen enthalten. Die Sporenflüssigkeiten nun, die zu denjenigen Aussaaten gehören, die von den nahezu bis zu einem Sterilisationspunkt von 67°, 68° C. erhitzten Flüssigkeiten gemacht werden — werden auf ihre pathogene Wirkung hin geprüft, wobei die Keimfähigkeit derselben durch eine nochmalige Aussaat controllirt wird.

Der Erfolg dieser Untersuchungen schien anfangs ein positiver zu sein — wenigstens zeigte sich stets, dass die nahezu bis zum Sterilisationspunkt erhitzten Flüssigkeiten beim Kaninchen unwirksam waren. Jedoch beruhte diese scheinbar erreichte Abschwächung darauf, dass nur ein kleiner Teil der Sporen lebend blieb und daher die Infektion beträchtlich gelinder verlief, als sie bei Einspritzen gleich zahlreicher, aber sämmtlich lebender Pilze zu tun pflegt. Die Flüssigkeiten wurden eben bei zunehmender Erhitzung immer ärmer an lebensfähigen Sporen und es ist infolge dessen auch leicht erklärlich, dass schliesslich ein Punkt kommen musste, bei welchem die Sporen im Körper keine Wirkung mehr verursachten. Also auch diese Versuche zeigten ein negatives Resultat. „Vielleicht“ meint Ziegenhorn im Anschluss an die Mitteilungen Pasteur's, dessen Verfahren zur Abschwächung der pathogenen Wirkung bei den verschiedenen Spaltpilzen ein verschiedenes war, „„könne die Abschwächung der pathogenen Schimmelpilze auf eine andere als die von ihm angegebene Art und Weise gelingen.““



Die bisherigen Versuche, bei Anwendung pathogener Schimmelpilze eine Immunität zu erzielen, sind also wie die vorstehende Uebersicht zeigt, völlig negativ ausgefallen. Es konnte weder eine Abschwächung noch durch einmalige Infektion eine Resistenz gegen eine wiederholte Ansiedelung erzielt werden.

Dagegen gelangte nun Ribbert zu anderen Resultaten. Er ging aus von seinen Untersuchungen über den Untergang pathogener Schimmelpilze im Organismus, durch welche er festgestellt hatte, dass die Sporen der Pilze in den verschiedenen Organen, sobald sie zu keimen beginnen, von Leukocyten umgeben werden. Letztere bilden um die Keime einen dichten Wall, wodurch dieselben in der Weise beeinflusst werden, dass sie nur ganz unvollkommen sich entwickeln und bald zugrunde gehen, oder wenigstens in ihrem Wachstum erheblich beschränkt werden. Er beobachtete ferner, dass sich an die Infektion eine beträchtliche Vermehrung der Leukocyten im Blut anschliesst, und kam nun auf den Gedanken, dass diese Leukocyten vielleicht insofern für eine wiederholte Infektion von Bedeutung sein könnten, als sie sich eben dann um so rascher und in grösserer Menge um die Sporen ansammelten und als diese daher um so energischer in ihrer Entwicklung gehemmt wurden. Der Erfolg der daraufhin angestellten Versuche entsprach den Erwartungen. Allerdings konnte ja unter diesen Umständen von einer eigentlichen Schutzimpfung nur in beschränktem Masse die Rede sein, da ja die Sporen bei der 2. Infektion nicht einfach abstarben, sondern ebenfalls zur Ansammlung reichlicher Leukocyten und Bildung zahlreicher Entwicklungsheerde Veranlassung gaben, die ihrerseits durch die Menge ja immerhin den Tod des Versuchstieres herbeiführen konnten. Aber da die Sporen in der 2. Infektion rascher abstarben, so wuchsen die Entwicklungsheerde nur kurze Zeit und bei nicht zu grosser Menge der injizierten Sporen war ja zu erwarten, dass die vorgeimpften Tiere die Infektion besser überstehen würden, als die mit der gleichen Menge infizierten Controltiere.

Ribbert begnügte sich in seiner Abhandlung mit der Feststellung der principiellen Seite der Frage und behielt sich weitere Experimente vor. Zur Ausführung eines Teiles derselben forderte er mich auf und lege ich die von mir gewonnenen Resultate vor.

Ribbert hat bei seinen Untersuchungen, soweit er sie veröffentlichte, nur die Lunge, Leber und Nieren in Betracht gezogen und die Veränderungen dieser Organe bei den vorgeimpften Tieren mit den bei den Controltieren erhaltenen verglichen. Nun lässt sich aber auch der Process der Einhüllung der Sporen durch Leukocyten in seinem ganzen Verlaufe in der vorderen Augenkammer verfolgen, wie ihn Ribbert für nicht vorgeimpfte Tiere genauer geschildert hat. Die von ihm angegebenen Resultate sind im Kurzem folgende.

Was die Technik seiner Untersuchungen angeht, so machte er zunächst mit einem schmalen Messer einen Einstich am Rande der cornea, liess durch die Oeffnung den grössten Teil des Kammerwassers abfliessen und ersetzte es darauf mit Hilfe einer Spritze durch eine Emulsion der Sporen des Aspergillus flavescens. Die Erscheinungen gestalteten sich nun folgendermassen. Schon wenige Stunden nach der Infektion zeigte sich eine feuchte schleierartige Trübung; — einzelne feine, weisse, mehr oder weniger scharf konturierte Pünktchen wurden sichtbar. Im weiteren Verlaufe nahmen nun diese Befunde an Umfang zu; die Trübung breitete sich immer mehr und mehr über die ganze Iris aus; die Knötchen hoben sich allmählich deutlich von der Pupille ab; auf der Iris wie auf der Pupille verliefen einzelne weisse mehrfach verzweigte Faden. Späterhin zeigten sich diese Erscheinungen in immer grösserem und schärfer ausgeprägtem Massstabe — die Knötchen wuchsen an Zahl und Grösse — bis endlich ein Stillstand und schliesslich ein Rückgang eintrat in der Weise, dass zuerst die kleinsten Knötchen an Deutlichkeit verloren, allmälich ganz verschwanden, und sodann in gleicher Art auch die grösseren nachfolgten. Die centrale dichtere Masse brauchte die längste Zeit zur vollkommenen Resorption. Dies in kurzem der makroskopische

Verlauf. Die angestellten mikroskopischen Untersuchungen stellten fest, dass zunächst der Belag aus einem dichten Fibrinnetz bestand, außerdem in dem zwischen den Knötchen gelegenen Fibrin sowohl als auch besonders in weit grösserer Anzahl in den Knötchen selbst eine Menge dicht gedrängter Leukocyten sichtbar wurde. Im Innern der zelligen Anhäufungen fanden sich nun die injicirten Sporen wieder und zwar in variierender Anzahl, eben je nach der Grösse der Zellkonglomerate. Die Sporen zeigten sich in verschiedenen Graden der Entwicklung. Die einen brachten es nicht einmal zu einem unvollkommenen Wachstum. Sie quollen auf und degenerierten dann langsam in der Weise, dass sie immer mehr und mehr die regelmässigen runden Contouren verloren und ihr Rand immer buchtiger wurde; andere bekamen den aus den anderen Organen bekannten Strahlenkranz, entweder ganz oder nur in einem Teile der Peripherie deutlich entwickelt; auch diese gingen unter in der Weise, dass die Contouren allmälig unterbrochen wurden und der Körper verblassete; — wieder andere machten den Anfang einer wirklichen Sprossenbildung. Letztere brauchten natürlich zu ihrem Verschwinden längere Zeit als die weniger entwickelten. Was nun das Schicksal des zelligen Anteils der Knötchen angeht, so ergaben die mikroskopischen Untersuchungen, dass ein Wachstum des Knötchens von innen heraus stattfindet durch Eindringen immer neuer Zellen in dasselbe, und dass so die umgebenden Fibrinschichten zusammengedrängt und verdichtet werden. Die regressiven weiteren Metamorphosen bestehen darin, dass die Kerne immer undeutlicher werden, endlich durch Färbemittel nicht mehr sichtbar gemacht werden können und schliesslich sich völlig auflösen. Die mikroskopisch gewonnenen Resultate wurden durch Anlegung von Culturen controliert und wurde auf diesem Wege festgestellt, dass die Sporen schon oftmals früher als nach — 24 — Stunden, meist aber schon im Verlaufe des zweiten Tages abgestorben waren.

Alle diese gewonnenen Resultate zeigten sich natürlich um so prägnanter, mit je dünneren Emulsionen die Versuchstiere infiziert wurden. Je spärlicher

natürlich die Sporeninjektion war, desto vereinzelter lagen die Sporen und desto leichter konnten sie allseitig von Leukozyten eingehüllt und so vernichtet werden. Eine stärkere Infection erreichte sehr hohe Grade der Erkrankung; es kam zur Bildung eines Hypopyon, ja zur Vereiterung des ganzen bulbus etc. etc.

Die Injektion der vorderen Augenkammer mit Sporen pathogener Schimmelpilze liefert also sehr prägnante Resultate. Die Sporen des *Aspergillus fumigatus* gelangen immer dazu einem kümmerlichen Wachstum, wo sie allseitig und schnell von einem dichten Mantel von Leukocyten umgeben werden. Einzeln oder zu mehreren werden sie von Leukocyten umgeben und gehen so zugrunde, worauf denn auch der zellige Anteil der Knötchen sich zurückbildet.

Es liess sich nun erwarten, dass etwaige Unterschiede in der Ansammlung von Leukocyten bei vorgeimpften und nicht vorinfizierten Tieren sich schon makroskopisch in der vorderen Augenkammer deutlich manifestieren würden. Einen Versuch hatte auch Ribbert schon gemacht, aber noch nicht mitgeteilt. Er beobachtete mit demselben etwa Folgendes:

## Versuch 1.

Am 11. Januar 1888 wurde einem mittelgrossen, gesunden Kaninchen eine makroskopisch kaum getrübte Emulsion von *Aspergillus flavescens* in eine Mesenterialvene injiziert.

Am 19. Januar 1888, Morgens 8 Uhr, wurde dem vorinfizierten Tiere und gleichzeitig einem anderen gleich grossen gesunden Tiere eine Injektion einer sehr dünnen makroskopisch fast klaren Aufschwemmung von *Aspergillus flavescens* in die linke vordere Augenkammer gemacht.

Es zeigten sich folgende Resultate:

Am 19. Januar 1888, Nachmittags 3 Uhr.

**Vorgeimpftes Tier:** Ueber der Pupille und der angrenzenden Iris rechts unten bis zum Rande der Cornea zeigt sich eine schleierartig weissliche Trübung, aus der sich im Bereich der Pupille und am oberen Rande derselben auf der Iris mehrere kleine weisse Knötchen abheben.

**Controlltier:** Auf der Pupille kommen einige netzförmig angeordnete weisse Fäden in Sicht, die in eine auf die Iris ringsum übergreifende, bis zur Mitte derselben reichende Trübung übergehen. Ausserdem zeigen sich einzelne spärliche, kaum makroskopisch wahrnehmbare weisse Knötchen mehr diffuser Natur am Rande der Iris.

Am 19. Januar 1888, Abends 6 Uhr.

**Vorgeimpftes Tier:** Die Trübung ist dichter geworden und hat sich weiter ausgedehnt. Sehr zahlreiche, deutlich erkennbare kleinste und submiliare weisse Knötchen liegen zerstreut auf der stärker getrübten Iris und Pupille.

**Controlltier:** Auch hier ist die Trübung eine dichtere, so dass sie die Pupille fast ganz einnimmt. Etwa 10 eben deutlich erkennbare Knötchen werden sichtbar.

Am 20. Januar 1888, Morgens 8 Uhr.

**Vorgeimpftes Tier:** Die diffuse Trübung nimmt auf der Pupille am linken Rande derselben an 2 Stellen ab. Die Folge davon ist, dass an diesen Stellen die Pupille schon wieder fast klar erscheint. Die Knötchen

erscheinen noch sehr zahlreich und zeigen dieselbe Gestalt wie am Tage vorher. Auch die Grösse ist annähernd die gleiche.

**Controlltier:** Die Trübung ist wieder beträchtlicher. Die Knötchen sind zahlreicher. Sie erscheinen nicht sehr scharf begrenzt, meist etwas verwaschen. Hauptsächlich bedecken sie den oberen Rand der Pupille.

Am 22. Januar 1888, Morgens 8 Uhr.

**Vorgeimpftes Tier:** Auch am rechten Rande der Pupille ist eine Stelle in der Trübung völlig geklärt. Vom Centrum der Pupille aus zieht noch nach etwa 3 Richtungen eine Trübung zur Iris. Was die Zahl der Knötchen angeht, so ist sie um ein bedeutendes verringert. Nur die Hälfte ist noch sichtbar. Die vorhandenen Knötchen sind bedeutend kleiner geworden.

**Controlltier:** Es zeigen sich in der Pupille zwei, aber sehr kleine Stellen frei von Trübung. Die Menge der Knötchen ist noch recht gross, wenn sie auch im Vergleich zu dem früheren Stadium um ein Geringes abgenommen zu haben scheint an verschiedenen Stellen. Ein evidenter Unterschied ist jedenfalls nicht wahrzunehmen.

Am 23. Januar 1888, Morgens 8 Uhr.

**Vorgeimpftes Tier:** Die Pupillarverhältnisse sind dieselben wie bei der letzten Untersuchung. Dagegen hellt sich jetzt auch die Trübung der Iris bedeutend auf. Von Knötchen sind nur noch höchstens 6 eben wahrnehmbare zu erkennen.

**Controlltier:** Die Pupille hat sich gegen den gestrigen Befund nicht verändert. Die Trübung ist noch, abgesehen von den beiden bestimmten Stellen, sehr deutlich auf der Iris wie der Pupille zu erkennen. Auf der erstenen sind etwa 8 relativ grosse, etwas verwaschene Knötchen zu verzeichnen.

Am 24. Januar 1888, Morgens 8 Uhr.

**Vorgeimpftes Tier:** Die Trübung ist wieder bedeutend geringer. Nur noch ganz vereinzelte Knötchen sind eben angedeutet.

**Controlltier:** Der Stand ist derselbe wie am 23. Januar, Morgens 8 Uhr.

Am 29. Januar 1888, Morgens 8 Uhr.

**Vorgeimpftes Tier:** Die Aufhellung der Pupille ist weiter fortgeschritten. Der bei weitem grösste Teil ist vollkommen durchsichtig. Die Iris zeigt sich nur an einzelnen ganz kleinen Stellen in geringer Weise getrübt. Die am 23. Januar noch wahrnehmbaren Knötchen sind ebenfalls nicht mehr sichtbar.

**Controlltier:** Die Pupille erscheint wieder vollständig getrübt. Die Trübung der unteren Hälfte der Iris hat ebenfalls zugenommen. Die am 23. noch sichtbaren Knötchen sind fast ganz verschwunden.

Am 2. Februar 1888, Morgens 8 Uhr.

**Vorgeimpftes Tier:** Heute ist die Trübung der Pupillen fast vollständig gehoben. Ihr Rand zeigt ein zackiges Aussehen und scheint durch weissliche zarte Massen auf der Oberfläche der Linse festgeheftet. Die Iris ist vollkommen klar. Knötchen sind nicht mehr sichtbar.

**Controlltier:** Die Pupille ist dicht getrübt. In allen Punkten der vorderen Augenkammer erscheint eine weissliche Eitermasse.

Am 6. Februar 1888, Morgens 8 Uhr.

**Vorgeimpftes Tier:** Abgesehen von der Verengung und der zackigen Begrenzung der Pupille ist keine Abnormalität mehr vorhanden.

**Controlltier:** Die Eitermasse scheint noch vermehrt und verdickt. Die Anzeichen eines Hypopyon liegen klar vor. Die starke Hyperämie der Corneal-Gefäße deutet auf Pannus — — — —

Soweit der von Ribbert angestellte Versuch, der den gehegten Erwartungen voll und ganz entsprach. Ich lasse nunmehr die von mir angestellten Untersuchungen folgen, aus denen ebenfalls klar einleuchtet, dass in den Fällen, in denen durch Injektion geringer Mengen der Sporen von *Aspergillus flavescens* eine Vermehrung der Leukocyten im Blut hervorgerufen war, bei einer 2. Infektion die Sporen viel rascher und ausgiebiger mit einer zelligen Hülle umgeben werden, als bei gleich alten, mit denselben Mengen infizirten Controlltieren und dass sie infolgedessen eine weit erheblichere Wachstumsbeschränkung erfahren, als bei den bis dahin intakten Tieren. — —

## Versuch II.

Am 19. Januar 1888 Morgens 8 Uhr wurde ein gesundes mittelgrosses Kaninchen mit  $\frac{1}{4}$  Cub. cm makroskopisch fast vollkommen klarer Emulsion der Sporen von *Aspergillus flavescens* infiziert. Die Infection geschah mit Hilfe einer Mesenterialvene.

Am 24. Januar 1888 Morgens 8 Uhr wurde diesem vorinfizierten Tiere und gleichzeitig einem anderen gleich grossen gesunden Tiere eine makroskopisch fast klare Emulsion derselben Sporen in die linke vordere Augenkammer injiziert. Die Injection geschah in der von Ribbert angegebenen (pag. 15) Weise.

Am 24. Januar 1888 Mittags 12 Uhr.

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

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

Am 24. Januar 1888 Nachmittags 4 Uhr.

**Vorgeimpftes Tier:** 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.

**Controlltier:** 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 Tier:** Die Trübung nimmt zu und hat sich über eine grössere Fläche ausgedehnt. Auf Iris wie Pupille zeigen sich weissliche kleinste scharf konturierte Knötchen. Hauptsächlich liegen sie

auf der Pupille und deren Rand: in geringerem Masse und geringerer Deutlichkeit verbreiten sie sich über die Iris.

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

Am 26. Januar 1888 Vormittags 9 Uhr.

**Vorgeimpftes Tier:** 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.

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

Am 29. Januar 1888 Vormittags 9 Uhr.

**Vorgeimpftes Tier:** Der untere Rand der Pupille zeigt sich vollständig geklärt. Die Trübung des oberen Randes ist etwas lockerer geworden. Die ersten ziemlich deutlichen Anzeichen eines Rückgangs 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 verringert — am oberen ist der Stand derselbe wie bei der letzten Controlle.

**Controlltier:** Iris wie Pupille scheint bedeckt durch eine grauweisse Masse von scheinbar gleichmässig

dicinem Aussehen, aus der sich die Pünktchen und Knötchen, die übrigens an Zahl und Grösse gewonnen, undeutlich abheben.

Am 31. Januar 1888, Morgens 8 Uhr.

**Vorgeimpftes Tier:** Am oberen Rand sind ebenfalls die Knötchen zurückgegangen. Sonst ist eine wesentliche Veränderung nicht zu bemerken.

**Controlltier:** 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 Tier:** Die Aufhellung von Iris wie 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.

**Controlltier:** Noch 2 Knötchen sind sichtbar. Die Pupille ist dicht getrübt.

Am 7. Februar 1888, Morgens 8 Uhr.

**Vorgeimpftes Tier:** Die Knötchen sind verschwunden. Der untere Rand der Iris ist ebenfalls klarer geworden. Die übrigen Teile sind nahezu vollständig aufgehellt.

**Controlltier:** Die Anzeichen einer starken intensiven Entzündung, einer in die Cornealsubstanz eingeschlossenen dichten Eitermasse treten deutlich hervor. Die von Gefässen durchspinnene oberflächliche Binde-

gewebswucherung mit Epithelverdickung nebst starker Hyperämie der Cornealgefässe lässt auf Pannus schliessen.

Am 9. Februar 1888, Morgens 8 Uhr.

**Vorgeimpftes Tier.** Die Pupille ist noch etwas verengert. Im Uebrigen sind Iris wie Pupille vollständig klar. Der Rand der Pupille zeigt an der linken Seite ein zackiges Aussehen.

**Controlltier:** Der Befund ist derselbe wie bei der letzten Untersuchung. Hypopyon und Pannus sind in intensiver Weise vorhanden.

Am 10. Februar 1888, Morgens 8 Uhr.

**Vorgeimpftes Tier:** Iris wie Pupille sind wieder normal.

**Controlltier:** Die dichte Eitermasse ist noch vermehrt. Sie erscheint gleichmässig in allen Punkten der vorderen Augenkammer.

### Versuch III.

Am 25. Januar 1888 Morgens 8 Uhr wurde einem gesunden mittelgrossen Kaninchen  $\frac{1}{4}$  cub. cm makroskopisch leicht trüber Emulsion der Sporen von Aspergillus flavescens in die Mesenterialvene injiziert.

Am 31. Januar 1888 Morgens 8 Uhr wurde diesem vorinfizierten Tiere und gleichzeitig einem anderen gleich grossen gesunden Tiere eine gleiche Emulsion derselben Sporen in die linke vordere Augenkammer injiziert.

Am 1. Februar 1888, Morgens 8 Uhr.

**Vorgeimpftes Tier:** Eine wolkige Trübung zieht sich über Iris und Pupille; am oberen Rande der Pupille zeigt sie sich besonders deutlich. Kleinste weisse Knötchen, etwa 6 an der Zahl, werden auf der Iris wie der Pupille sichtbar.

**Controlltier:** Die Iris ist von einer schleierartigen Trübung bedeckt. Weissliche Fäden ziehen sich von der Iris zur Pupille hinüber. Kleinste Fleckchen, die eben noch makroskopisch zu erkennen sind, erscheinen am oberen Rande der Pupille.

Am 2. Februar 1888 Morgens 8 Uhr.

**Vorgeimpftes Tier:** Die Trübung hat sich über die Iris wie die Pupille verbreitet. Die Anzahl der Knötchen ist fast auf's Doppelte gestiegen. Sie zeigen verschiedene Gestalt und Grösse.

**Controlltier:** Die Trübung ist beträchtlicher geworden. Sie hat sich vollständig über die Iris und Pupille — in ihren oberen Teilen besonders — verbreitet. Die Knötchen sind deutlicher zu erkennen.

Am 5. Februar 1888 Morgens 8 Uhr.

**Vorgeimpftes Tier:** Am rechten und linken Rande der Pupille zeigen sich einzelne aufgeholtte Stellen. Der obere wie untere Rand sind kaum gegen den früheren Befund verschieden. Einige Knötchen sind bereits verschwunden, andere, besonders am unteren Rande der Pupille, scheinen vermehrt und vergrössert.

**Controlltier:** Die Trübung ist dichter. In den unteren Teilen von Iris und Pupille ist die Trübung gerade so stark wie bei der letzten Untersuchung in den

oberen Teilen. Einige Knötchen sind nicht mehr sichtbar; die noch vorhandenen heben sich ziemlich undeutlich ab.

Am 7. Februar 1888, Morgens 8 Uhr.

**Vorgeimpftes Tier:** Der linke Rand der Pupille ist fast vollkommen klar. Auch der obere und untere Rand sind beträchtlich aufgehellt. Die Iris ist durchsichtiger geworden. Die Zahl der Knötchen am unteren Rande der Pupille ist verringert, am oberen sind noch etwa 4 kleinste Fleckchen deutlich sichtbar.

**Controlltier:** Die Pupille hat sich nicht geändert. Die Irisverhältnisse nur insofern, als die Trübung noch stärker erscheint, und die am 5. Februar noch sichtbaren Knötchen völlig verschwunden sind.

Am 8. Februar 1888, Morgens 8 Uhr.

**Vorgeimpftes Tier:** Der obere wie untere Rand ist durchsichtiger geworden. Die 4 kleinsten Knötchen können noch eben erkannt werden.

**Controlltier:** Gegen den gestrigen Befund ist keine Veränderung zu bemerken. Nur zeigt sich die Trübung am linken oberen Rande der Pupille ein klein wenig aufgehellt, während der Belag im Uebrigen derselbe ist, wie bei der letzten Controlle.

Am 13. Februar 1888, Morgens 8 Uhr.

**Vorgeimpftes Tier:** Heute sind keine Knötchen mehr zu verzeichnen. Die Pupille ist ziemlich klar. Der grösste Teil der Iris ist vollkommen aufgehellt. Der Rand der Pupille erscheint zackig.

**Controlltier:** Das ganze Bild ist dicht von einer gelbweissenlichen Masse bedeckt. Die Trübung zeigt sich an allen Stellen gleichmässig stark. Die Anzeichen einer entzündlichen Eiterung und starken Hyperaemie sind nicht zu erkennen.

Am 15. Februar 1888, Morgens 8 Uhr.

**Vorgeimpftes Tier:** Die am 13. konstatierten Erscheinungen haben wesentlich zugenommen und ist nur noch eine kleine Stelle auf der Pupille in geringer Weise getrübt.

**Controlltier:** Hypopyon und Pannus erscheinen über die ganze vordere Augenkammer ausgedehnt.

Am 16. Februar 1888, Morgens 8 Uhr.

**Vorgeimpftes Tier:** Ausser der Verengerung der Pupille und linksseitiger zackiger Begrenzung erscheint die Augenkammer wieder vollständig normal.

**Controlltier:** Es zeigt sich keine wesentliche Veränderung. Hypopyon und Pannus sind durchaus intensiv. Eine Vereiterung des ganzen Bulbus scheint zu befürchten etc.

## Versuch IV.

Ich führe ihm nur mit kurzen Worten an. Er verlief genau entsprechend den vorstehend genauer geschilderten. Es handelte sich um erwachsene Kaninchen, von denen das eine drei Wochen vorher durch Injektion in eine Me-

sentralvene infiziert worden war, und die nun beide eine Aufschwemmung der Sporen des *Aspergillus flavescens* in die linke vordere Augenkammer erhielten. Die Bildung der Knötchen erfolgte auch hier bei dem vorgeimpften Tiere rascher als bei dem Controlltier. Im Uebrigen war der Verlauf der gleiche und führte genau zu demselben Resultate. Ich verzichte bei der Ausführlichkeit der 3 vorstehend beschriebenen Versuche darauf, genauere Angaben darüber mitzuteilen.

Ueberblicken wir nun schliesslich die Resultate unserer Untersuchungen im Zusammenhange, so sehen wir, dass das Ueberstehen einer einmaligen Infektion mit geringen Mengen der Sporen des *Aspergillus flavescens* bei Kaninchen insofern günstige Folgen hat, als bei einer Einspritzung der gleichen Sporen in die vordere Augenkammer die Pilze im Gegensatz zu den Controlltieren viel rascher und leichter beseitigt werden. Wir sehen, dass die Exsudation und die Bildung eines aus Leukocyten bestehenden Mantels um die Sporen bei dem Impftier schneller vor sich geht und dass auf der anderen Seite eine Rückbildung der Prozesse rascher erfolgt, als bei den nicht vorgeimpften Kaninchen.

Die Hebung der Erkrankung hängt aber natürlich in erster Linie ab von dem Untergang der die Entzündung veranlassenden Pilze — und: dieselbe erfolgt also in dem einen Falle offenbar schneller als in dem anderen.

Fragen wir uns sodann, worauf diese Differenz beruht, so müssen wir uns auf die von Ribbert hervorgehobenen Momente beziehen. Er beobachtete in Uebereinstimmung mit Grawitz eine beträchtliche Vermehrung der Leukocyten nach der Infektion und fand, dass in Lunge, Herz und Niere auf Grund dieser Erscheinung eine raschere und ausgiebigere Umhüllung der Sporen stattfand

als bei den Controlltieren. Bei unseren Versuchen mit der vorderen Augenkammer müssen wir zweifellos dieselbe Erklärung zugrunde legen. Die raschere Bildung der Knötchen beruht auf der schnelleren Ansammlung der reichlicher zugebote stehenden Leukocyten. Je früher aber die Keime der Sporen eingeschlossen werden, je energischer also ihnen die notwendigen Existenzbedingungen entzogen werden, desto eher werden sie auch zugrunde gehen; desto schneller werden auch die zelligen Knötchen eine Rückbildung und damit die ganzen Processe eine Heilung erfahren.

Die Versuche bestätigen also die von Ribbert gewonnenen Resultate. Sie zeigen, dass sich durch die einmalige Impfung mit Schimmelpilzen ein gewisser Schutz gegen eine wiederholte Infektion erreichen lässt, der allerdings als ein absoluter insofern nicht bezeichnet werden kann, als ja bei der zweiten Impfung eine Erkrankung nicht überhaupt ausbleibt, sondern nur schwächer verläuft, bei Anwendung grosser Sporenmengen also auch zum Tode führen muss. Indessen dürfen die Ergebnisse doch weiterhin für die Erklärung der erworbenen Immunität im Auge behalten werden, wenn wir auch heute nicht in der Lage sind, für die Spaltpilzerkrankungen ähnliche Gesichtspunkte geltend zu machen.

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 ergebensten Dank auszusprechen.

## Vita.

Geboren wurde ich, R u d o l f G e l d e r b l o m , evang. Konfession, zu Barmen am 22. October 1864, als Sohn des Haupitlehrers zu Barmen-Gemarke Ernst Hugo Gelderblom und Frau Johanna geb. Halfmann. Den ersten Unterricht genoss ich in der Schule meines Vaters. Ostern 1875 bezog ich das Gymnasium zu Barmen, das ich nach achtjährigem Besuche Ostern 1883 mit dem Zeugnisse der Reife verliess. Von Ostern 1883 bis Ostern 1884 war ich als Stud. theol. ev. et phil. auf der Universität Erlangen immatrikulirt und genügte dort gleichzeitig meiner einjährigen Dienstpflicht beim 5. k. bair. Infanterie-Regiment „Grossherzog von Hessen“. Ostern 1884 wandte ich mich dem Studium der Medicin zu und bezog zu dem Behufe die Universität Marburg, wo ich am 1. März 1886 die ärztliche Vorprüfung bestand. Von Ostern 1886 bis dahin 1887 studierte ich in Berlin und ging im Sommer 1887 nach Bonn. Am 21. December 1888 bestand ich das Examen rigorosum.

Meine akademischen Lehrer während meines medicinischen Studiums waren die Herren Professoren und Docenten:

In M a r b u r g : Greff, Külz, Lieberkühn, Melde, Strahl, Wagner, Wigand, Zincke.

In B e r l i n : v. Bergmann, Fassbender, Fränkel, Gerhardt, Lewin, Leyden, Mendel, Senator, Virchow.

In B o n n : Binz, Burger, Doutrelepoint, Finkler, Koester, Kocks, Kruckenberg, Nasse, Ribbert, Rühle, Rumpf, Saemisch, Trendelenburg, Ungar, Vent, Walb, Witzel.

Allen diesen hochverehrten Herren spreche ich meinen herzlichsten Dank aus.

## Thesen.

- I. Bei der Infektion mit Pilzen bilden sich die Knöpfchen um so schneller, je reichlicher die Leukocyten zugebote stehen.
- II. Als erste therapeutische Massnahme bei der Behandlung von hysterischen Frauen oder Mädchen ist die Isolierung der Kranken angezeigt.
- III. In der gleichen Weise, wie der epileptische Anfall, wird die Eklampsia parturientium dadurch herbeigeführt, dass infolge eines Gefässkrampfes akute Gehirnanaemie eintritt.



15249

*Med. 15249*