Aus der Hautklinik der Universität zu Bern.

(Professor Dr. Jadassohn.)

Über die pathogene Wirkung des *Aspergillus fumigatus* in der Subkutis des Meerschweinchens.

Von **Robert Chable**,

Assistenzarzt.

(Hiezu Taf. II.)

Es sind jetzt hundert Jahre, seitdem A. C. Mayer (1) (1815) im anatomischen Institut in Bern die Aufmerksamkeit auf einen von ihm in den Lungen und Luftsäcken eines Hähers gefundenen Schimmelpilz lenkte. Diesem Befund folgten in den nächsten Jahren viele andere, zunächst nur bei Tieren (Müller und Retzius (3), Jäger (2), Heusinger (4), später auch bei Menschen [Gairdner (5), Küchenmeister (6), Virchow (7) etc.]. Während man zunächst annahm, daß diese Pilze nur als Saprophyten auf kranken Organen wachsen, wurde ihnen später eine gewisse Pathogenität zugeschrieben, da man an den affizierten Stellen, speziell in den Lungen, Entzündung, bzw. eine lokalisierte, demarkierende pneumonische Infiltration des sie umgebenden Gewebes fand. Die experimentellen Untersuchungen, welche Grohe und Block (8) im Jahre 1870 vornahmen, bestätigten diese Anschauung.

Die genannten Autoren konnten durch intravenöse und intraperitoneale Einspritzungen von Sporen gewisser sehr verbreiteter Schimmelpilzarten eine Erkrankung erzeugen, die sehr kurze Zeit nach der Einverleibung den Tod des Versuchstieres infolge Durchwachsung der Niere, Leber, Muskeln und Lunge durch Myzelien zur Folge hatte. Es war das Verdienst Lichtheims (9) nachzuweisen, daß unter den bekannten Schimmelpilzen nur einzelne pathogene Eigenschaften besitzen, besonders der schon früher von Fresenius beschriebener *Aspergillus fumigatus*. Dieser Hyphomyket wurde seither eingehend studiert und auf Grund von Tierversuchen und pathologisch-anatomischen

Befunden am Menschen als ein wichtiges Glied in der Reihe der pathogenen Myzelpilze erkannt. In letzter Zeit wurde die Erkenntnis seiner krank machenden Eigenschaften besonders dadurch gefördert, daß es gelang, aus seinen verschiedenen Organen, den Sporen und dem Myzel, eine giftige Substanz zu extrahieren, die sich als sehr schädlich bis tödlich für den tierischen Organismus erwies.

In fast allen mit der Außenwelt kommunizierenden Organen und Höhlen wurde gelegentlich *Aspergillus fumigatus* entdeckt, am häufigsten in der Lunge, aber auch in Nase, Pharynx, Kieferhöhle und äußerem Gehörgang, wenn diese Organe auf Grund pathologischer Veränderungen einen günstigen Nährboden für die Pilze darstellen. Im Gegensatz zu diesen als sekundär betrachteten Mykosen werden auch unmittelbare Schädigungen der Gewebe durch *Aspergillus* beschrieben: Fälle von Keratitis, Nieren- und Darmmykosen und die in Frankreich bekannte Erkrankung der Taubenmäster und Haarkämmer, die sich durch Inhalation von Sporen infizieren und an einer Pseudotuberkulose der Lunge erkranken.

Die Haut, welche von allen Organen den äußerlichen Schädlichkeiten anscheinend am meisten exponiert ist, scheint am wenigsten befallen zu werden. Aus der menschlichen Pathologie sind nur wenige Fälle von Hautaspergillose bekannt. Es handelte sich dabei nur um mehr zufällige Befunde oder um Verschlimmerung eines schon vorher bestehenden Prozesses, wie aus folgenden Beispielen ohne weiteres hervorgeht.

Boström (10) fand in den Gewebsfetzen von Hautfisteln bei einer chronischen Typhlitis kleine Myzel enthaltende Bröckel; die Kultur ergab *Aspergillus fumigatus*.

Nach Resektion einer Hüfte sah Olsen (11) auf der Haut und auf dem Verband, der aus Torf und Jodoformgaze bestand, einen feinen schwarzen Staub, der aus Sporen von *Aspergillus niger* zusammengesetzt war. Auf der geröteten Haut bildeten sich trotz Behandlung mit Sublimatwaschungen kleine Pusteln, die trichterförmige, leicht blutende Ulzerationen hinterließen. Im Eiter und auf dem Grund der Ulzera wurden in Eiterzellen eingeschlossene Keime gefunden, welche ihre Wachstumsfähigkeit verloren hatten. Erst nach Behandlung mit 5%igem Karbolwasser heilte die Hautentzündung.

Delépine (12) fand bei einer Oberschenkelfraktur an der Stelle, wo dieselbe mit Heftpflasterstreifen immobilisiert war, zwei von einem schwarzen Pulver gebildete Flecke mit ulzeriertem Zentrum. Die mikroskopische Untersuchung brachte den Beweis, daß sie aus Sporenanhäufungen bestanden, und das Kulturverfahren, daß es sich hier, wie im vorhergehenden Falle, um *Aspergillus niger* handelte.

Bei Köbners (13) Beobachtung lag eine Fußverletzung durch eine Mistgabel vor. Es entwickelte sich allmählich das Bild des Madura-Fußes. Aus den, an der Ferse bestehenden Fisteln entleerten sich zahlreiche schwarze Körperchen. Die Untersuchung ergab das Vorhandensein

von Mukor- oder Aspergillusmyzelklümpchen. Verfasser kann nicht entscheiden, ob die Infektion eine primäre oder eine sekundäre gewesen ist.

Sicher zufällig und nebensächlich ist der Trumppsche (14) Befund von Schimmelpilzfäden in den Achseldrüsen-Metastasen eines Mammakarzinoms.

Unter den experimentellen Hautmykosen ist mir nur Rothwells (15) Fall von Hautaspergillose bekannt. Das Ohr eines Kaninchens wurde zusammengeklappt und dazwischen wurden Sporen von *Aspergillus fumigatus* gebracht. Nach einigen Tagen wurde Entzündung und Ulzeration der Haut und Nekrose der Knorpelsubstanz konstatiert.

Aus dieser kurzen Zusammenstellung ergibt sich, daß nur in den Fällen von Olsen und Delépine mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit eine entzündungserregende Wirkung des *Aspergillus* angenommen werden kann.

Über die Einwirkung des *Aspergillus fumigatus* auf die Subkutis ist in der Literatur sehr wenig zu finden.

Grawitz (16) sah, als er seine ersten Experimente kurze Zeit nach Grohe und Block ausführte, nach Einspritzung einer Sporenemulsion ins subkutane Gewebe heftige Entzündungserscheinungen mit starker Eiterung und auffallender Gasentwicklung, die wohl durch den Pilzen beigemischte pathogene Bakterien bedingt waren.

Obici (17) dagegen hatte beim gleichen Verfahren ganz negative Resultate; er sah keine Eiterung auftreten und das Tier blieb vollständig gesund. Auch andere Autoren, wie Rénon (18) und Sauton (19) haben keine Wirkung konstatiert. Ersterer bemerkt nur, daß der Tod so behandelter Tiere erst drei Monate nach der Inokulation ohne Verschimmelung des Organismus erfolgt.

Zwischen diesen beiden Extremen stehen die pathologischen Prozesse, die ich nach Einführung von *Aspergillus fumigatus* in das subkutane Gewebe beobachtet habe und in dieser Arbeit beschreiben möchte.

Als ich letztes Jahr unter Leitung des Herrn Professor Lichtheim¹⁾ die schon so oft und ebenso erfolglos studierte Frage der Immunität der *Aspergillus*-Erkrankungen experimentell zu lösen mich bemühte, versuchte ich einige Male die Sporensuspension, die wir sonst intravenös injizierten, subkutan einzuführen. Die Tiere blieben danach immer allgemein gesund und zeigten keine der Symptome, die man gewöhnlich vor dem Tod bei allgemeiner Verbrei-

¹⁾ Ich benutze diese Gelegenheit, um Herrn Prof. Lichtheim meinen verbindlichsten Dank für seine Hilfe und das rege Interesse, welches er mir stets erwiesen hat, auszusprechen.

tung des Pilzes im Organismus zu konstatieren pflegt, wie Abmagerung, Mattigkeit, Fallen auf die Seite, Verweigerung der Nahrungsaufnahme. Nur an der Stelle der Injektion konnte ich einen ziemlich rasch zunehmenden Tumorkonstatieren, der sich bald in einem Abszeß umwandelte. Da diese Wirkungen des *Aspergillus fumigatus* auf Unterhaut und Haut bisher nicht bekannt waren, habe ich sie auf Anregung des Herrn Professor Jadassohn einer genaueren klinischen, histologischen und experimentellen Untersuchung unterzogen.

Vorerst möchte ich die von mir benutzte Technik und die Herkunft und Kulturmethode der von mir verwendeten Pilze besprechen.

Das scheint hier um so notwendiger, seit Ceni (20) und Otto (21) die Verschiedenheiten in der Pathogenität beziehungsweise Toxizität des *Aspergillus fumigatus* nachgewiesen haben. Nach dem ersteren sollen gewisse kosmo-tellurische Phänomene, welche mit den verschiedenen Jahreszeiten in Beziehung stehen, einen Einfluß auf die Wirkung des Pilzes im Organismus haben, so zwar, daß die Giftigkeit im Sommer viel stärker ist als im Winter. Otto hat Experimente mit *Aspergillus fumigatus* italienischer und deutscher Herkunft gemacht. Neben morphologischen Differenzen fand er auch erhebliche Unterschiede in der Giftbildung, welche bei den aus Deutschland stammenden Pilzen geringer war. Auch ihm entging der Einfluß der Jahreszeiten nicht. Andere Autoren, wie Ribbert (22) und Hügemyer (23) haben eine Abschwächung der Pilze mit dem Altern der Kulturen beobachtet. Alle diese Faktoren können wie bei anderen pathogenen Pilzen eine Rolle spielen und vielleicht die verschiedenen Resultate der Versuche erklären.

Unser Stamm wurde von Herrn Prof. Lichtheim aus der Luft des Laboratoriums der dermatologischen Klinik im Inselspital Bern gewonnen. Zunächst wurden Stücke feuchten Brotes aufgestellt und nachdem sie verschimmelt waren, wurden sie eine Zeitlang im Brutofen gelassen, um den bei höherer Temperatur wachsenden Schimmelpilzen die Möglichkeit zur Überwucherung zu geben. Durch wiederholtes Umkultivieren des grünen Schimmels im Brutofen auf Brotbrei und Kartoffeln bekam man bald Reinkulturen des *Aspergillus fumigatus*. Ich brauche auf die botanischen Beschreibungen nicht näher einzugehen; daß es sich wirklich um diesen Pilz handelte, wird durch die Autorität des

Herrn Professor Lichtheim und durch die Resultate der intravenösen Einspritzungen von Sporenemulsionen bewiesen. Stets trat der Tod nach zwei bis sechs Tagen ein: wir fanden die Pilze in Nieren, Muskeln, manchmal in der Leber; in den Lungen haben wir nie Myzel nachweisen können.

Als Nährboden benutzten wir für unsere Kultur nach Brotbrei und Kartoffeln ausschließlich Glykose-Agar. Auf diesem bekamen wir nach 36 Stunden auch nach Übertragung der minimalsten Mengen von Sporen oder Myzel bei einer Temperatur von ungefähr 37 Grad einen schönen fruktifizierenden Rasen.

Was die Jahreszeit angeht, so habe ich sämtliche Versuche im Laufe des Sommers und Herbstes 1915 gemacht. Ich muß dazu bemerken, daß ich niemals Unterschiede im Verlauf der pathologischen Erscheinungen beobachten konnte; auch das Alter der Kulturen, das zwar in so kurzer Zeit keinen sehr großen Einfluß haben konnte, bedingte keinerlei Differenzen.

Die Technik der Inokulationen war folgende: In die Reagenzgläser, welche auf schrägem Glykose-Agar einen schönen fruktifizierenden Schimmelrasen enthielten, goß ich eine beliebige Menge steriler physiologischer Kochsalzlösung. Durch nicht zu starkes Schütteln wurden die Sporen von den Sporangien leicht abgelöst und ich erhielt eine Suspension, in der sich noch gröbere Stücke, Konidienträger, Myzel-Ansammlungen und Sporenanhäufungen befanden. In einigen Minuten waren alle gröberen Bestandteile an die Oberfläche gelangt und bildeten einen dicken Belag, unter welchem eine homogene, grünliche Emulsion zurückblieb. Dieselbe enthielt, wie das Mikroskop erwies, ausschließlich und reichlich Sporen. Ich injizierte von dieser Suspension 1 *ccm* unter die Abdominalhaut von Meerschweinchen nach Abschneiden der Haare und gründlicher Alkoholreinigung. Es wurde immer auf Reinheit und Wachstumsfähigkeit des benützten Materials kulturell geprüft und die Tiere blieben unter steter Kontrolle.

In den ersten Stunden nach der Einspritzung wird die injizierte Flüssigkeit resorbiert; 8—9 Stunden später sieht man nichts Abnormes; man fühlt aber eine deutliche, wenn auch sehr geringe ödematöse Schwellung im Unterhautzellgewebe. Am nächsten Tage ist diese Schwellung nicht wesentlich stärker, nur an Ausdehnung hat sie etwas zuge-

nommen. In den folgenden Tagen aber wird die Geschwulst immer deutlicher und bildet sich zu einer derberen, zirkumskripten Infiltration aus. Die Haut bleibt dabei normal, zeigt keine Spur von Rötung oder erhöhter Empfindlichkeit. Je nach der Tiefe der Einspritzung ist sie an dem Prozeß mehr oder weniger beteiligt, läßt sich aufheben und auf dem Tumor verschieben oder haftet an der Geschwulst fest. In wenigen, meist 5—6 Tagen wird die zuerst ziemlich derbe Schwellung allmählich deutlich fluktuierend und die Haut wird halbkuglig vorgewölbt und gedehnt. Dabei bleibt der Grund des Abszesses derb infiltriert, namentlich in den tieferen Partien nach der Muskulatur hin; dort ist die Infiltrationszone schärfer umschrieben und kleiner geworden. In der unmittelbaren Umgebung des Abszesses hat man mehr den Eindruck einer Kapselbildung. Dieser ganze Vorgang dauert 6—10 Tage bis zur Eiterbildung und erreicht seinen Höhepunkt unter zunehmender Ausdehnung am zwölften bis fünfzehnten Tage nach der Einspritzung.

Während dieser Zeit hat sich die Haut fast normal verhalten — ohne Rötung, ohne Druckempfindlichkeit. Nur fallen in manchen Fällen die Haare mehr oder weniger vollständig aus (infolge der Spannung der Haut und der dadurch bedingten schlechteren Ernährung oder auch infolge der Giftwirkung?). Die Größe der Schwellung und des Abszesses ist auch bei gleicher Dosis der gleichen Emulsion ziemlich verschieden; die Abszesse können kleinhaselnuß- bis kleinwalnußgroß sein. Während die Bildung des Infiltrates bis zur Erweichung nur mit sehr geringen Unterschieden vor sich geht, stellen sich dann bedeutende Differenzen in der Entwicklung des Prozesses ein. Es ist wahrscheinlich, daß alle Differenzen im weiteren Verlauf auf der natürlich nicht ganz genau zu bestimmenden größeren oder geringeren Tiefe der Injektion beruhen.

Der Abszeß kann nämlich durchbrechen oder seine Decke bleibt erhalten. Im ersten Falle bildet sich, nachdem man vorher eine kleine, durchscheinende Vorwölbung an irgend einer Stelle der Abszeßdecke beobachten konnte,

oder auch scheinbar ganz plötzlich, eine kleine runde Öffnung mit scharfen Rändern; entzündliche Erscheinungen in der Umgebung fehlen vollständig. Aus der Öffnung quillt ein weißer oder auch grünlicher dicker käsiger Eiter hervor. Durch leichten Druck kann man dann den Abszeß entleeren oder es geschieht das spontan durch die Bewegungen des Tieres. Dieser Durchbruch erfolgt meistens nach 12 bis 15 Tagen, also in dem Stadium, da der Abszeß den Höhepunkt seiner Entwicklung erreicht hat; aber er kann auch viel später eintreten. Zum Beispiel sah ich, wie bei einem seit sechs Wochen bestehenden, anscheinend stabil gewordenen Abszeß die Wand allmählich durch die Eiterung zerstört und perforiert wurde. Die Neigung zum Durchbruch ist aber im ganzen nicht sehr groß; am leichtesten erfolgt er, wenn sich der Eiter in den obersten Schichten des Bindegewebes ansammelt und die Hautdecke schädigt. Nach allmählicher Entleerung des Abszesses erfolgt die Heilung sehr rasch; nach wenigen Tagen bis zu einer Woche sieht man nur eine haarlose Stelle ohne Entzündungserscheinungen, die sich ein wenig derb, wie eine Narbe, anfühlt und auf der Unterlage gut beweglich ist.

In den meisten Fällen bleibt, wie erwähnt, der Durchbruch aus. Ist der Höhepunkt des Prozesses erreicht (etwa nach 15 Tagen), so werden Schwellung und Abszeß kaum mehr größer. Die Vorwölbung der Haut kann ausgesprochen werden, aber das beruht augenscheinlich nur auf einer Schrumpfung des Infiltrates. Die Wand des so emporgehobenen Abszesses ist dünner geworden, die Fluktuation deutlicher. Dieser Zustand dauert sehr verschieden lange (wir werden sehen, daß das von der Lebensdauer der Sporen abhängt); bei starker Hautspannung gehen die Haare aus und es besteht eine unbedeutende kleienförmige Schuppung.

Dann beginnt die Rückbildung der entzündlichen Geschwulst. Allmählich wird sie kleiner, derber und die Fluktuation verschwindet. Auch dieser ganze Vorgang kann je nach der Menge der eingespritzten Sporen bzw. der Eiterbildung und der Tiefe des Prozesses recht verschieden

lange dauern. Bei sehr dünnen Emulsionen, welche im allgemeinen den gleichen klinischen Verlauf wie die sehr dichten bedingen, erfolgt die Resorption und die Genesung in 10—15 Tagen vom Höhepunkt der Entzündung an gerechnet, also in kürzerer Zeit, bei starken Aufschwemmungen kann es Wochen ja sogar Monate dauern, bis die letzten Spuren von Infiltration verschwunden sind. Es bleibt dann für die klinische Betrachtung nichts Abnormes übrig, außer einzelnen kahlen Stellen, die sich aber auch bald wieder mit Haaren bedecken.

Klinisch also erweist sich die Wirkung der *Aspergillus*-Sporen im subkutanen Gewebe als eine ausgesprochene Entzündung mit Abszeßbildung, aber von relativ benignem Charakter; die Entzündung bleibt nämlich an der Einspritzungsstelle lokalisiert, sie hat keine Neigung zu peripherem Fortschreiten und auch, wo Ulzeration eintritt, hat man den Eindruck mehr einer Usur durch Druck als durch eiterige Gewebsdestruktion, da die klinischen Zeichen der akuten Entzündung fehlen.

Der Eiter wurde bei fast allen Fällen mikroskopisch und kulturell untersucht. Niemals wurden andere pathogene Mikroorganismen nachgewiesen, sondern stets ergaben auch die Kulturen selbst bei vorgeschrittenen Fällen nur *Aspergillus fumigatus*. Bei den in Regression befindlichen Abszessen aber blieben die Kulturen steril.

Um den Ablauf dieses Prozesses histologisch zu verfolgen, wurden bei einer Anzahl von Meerschweinchen die Herde verschieden lange Zeit nach der Injektion in toto exzidiert und zwar nach 9 und 19 Stunden, dann alle 24 Stunden; erst in den letzten Stadien in größeren Zwischenräumen von zwei bis drei Tagen.

Die Stücke wurden in 70%igem bis absolutem Alkohol gehärtet und in Paraffin eingebettet. Gefärbt wurde nach den verschiedenen, in der hiesigen dermatologischen Klinik üblichen Methoden: Van Gieson, Pappenheim, auf elastische Fasern mit saurem Orzein. Für die spezifische Färbung auf Sporen und Myzel benutzte ich am Anfang die Waelsch'sche Methode, die mir bei den experimentell erzeugten Mykosen der inneren Organe sehr gute Resultate ergeben hatte. Auch die Färbungen nach Gram und die Weigert'sche Fibrinfärbung, die

von vielen Autoren als die beste Methode zur Färbung der Pilze und speziell der Schimmelpilze anerkannt wird, habe ich gebraucht. Doch muß man, um eine plötzliche Entfärbung der meisten Sporen und Myzelien zu vermeiden, bis 30 Minuten färben oder, nach Rénon, die Präparate während der Färbung über der Flamme erhitzen. Die schönsten, wenn auch nicht sehr kontrastreichen Bilder habe ich immer nach Pappenheim erhalten, wobei die Sporen sich durch das Pyronin gleichmäßig gelblichrot und die Myzelien zartrot färben.

Neun Stunden nach subkutaner Injektion der Sporenemulsion exzidierte ich eine infiltrierte und ödematöse Hautstelle. Makroskopisch ist das Gewebe trüb weißlich, gallertig (Ödem). Der Stichkanal ist durch die Sporen grün verfärbt.

Mikroskopisch. Der Schnitt umfaßt Epidermis, Kutis, subkutanes Gewebe und ein Stück der Muskulatur. Die Haut selbst ist vollständig normal, das Fettgewebe ist mäßig entwickelt und abgesehen von einer stellenweise auftretenden Leukozyteninfiltration ebenfalls ohne wesentliche Veränderung. Das Unterhautzellgewebe dagegen ist geschwollen und verbreitert; seine Fasern sind durch die eingedrungene Flüssigkeit auseinandergedrängt; in den von ihnen gebildeten zarten Maschen liegen massenhaft polynukleäre Leukozyten. Die fixen Zellen sind hie und da gequollen und manche enthalten zwei Kerne (amitotische Kernwucherung). Eine große Anzahl der Leukozyten enthält Aspergillus-Sporen; diese haben zum Teil ihre runde Form behalten, zum Teil sind sie halbmondförmig oder sehen gequollen aus, sind mit Granulis gefüllt und selten auch mit kleinen Sprossen versehen. Die Infiltration dringt überall ins subkutane Gewebe hinein, ebenso in die Muskulatur, deren Fasern sie auseinanderdrängt. Stärker ist sie in der Umgebung der Kapillaren, Venen und Lymphgefäße, deren Lumina mit weißen Blutkörperchen gefüllt sind.

In der Tiefe findet sich das Sporendepot in einem ziemlich umfangreichen Hohlraum, an dessen Wand die Sporen in kleinen Haufen innerhalb unregelmäßiger Maschen liegen. Die daneben vorhandenen zahlreichen Eiterkörperchen haben zum Teil schon 1—2 oder mehr Sporen in sich aufgenommen. In dem benachbarten Gewebe sind auffallend wenig Leukozyten vorhanden. Nur an einer Stelle in der Nähe der Kutis, welche wahrscheinlich einem Teil des Stichkanals entspricht, und wo einzelne Sporen haften geblieben sind, haben sich Leukozyten dicht gesammelt und einen kleinen Abszeß gebildet.

Nach 19 Stunden hat sich das Bild nur wenig verändert, das Ödem besteht immer noch; die Leukozyteninfiltration hat zugenommen. Die Gefäße der Subkutis haben sich erweitert und sind von einem mehr oder weniger breiten Zellenmantel umgeben, und um den Stichkanal, der sich jetzt mehr und mehr mit Eiterkörperchen füllt, ist die Auswanderung von weißen Blutkörperchen intensiv, nimmt aber gegen die Peripherie zu ab. Die Wucherung der fixen Zellen nimmt ebenfalls zu; nicht selten findet man in den Bindegewebsmaschen einige blasse, ovale oder

runde Kerne von Fibroblasten. Auch das Fettgewebe nimmt hie und da an dem entzündlichen Prozeß teil und zwar sowohl mit entzündlicher Infiltration, als mit Wucherungen der Fettzellen („Flemmingsche Wucheratrophie“). Die Infiltration erstreckt sich fast bis an die Haarfollikel. Die Sporen liegen noch dicht beieinander in dem Hohlraum, in dem sie zusammen mit Eiterzellen schwimmen. Im Gewebe selbst liegen sie teils frei, teils, und zwar in der Mehrzahl, zu zwei bis drei in Leukozyten eingeschlossen.

Einen größeren Fortschritt sieht man nach 30 Stunden. Das Ödem ist jetzt verschwunden, dagegen sind die fixen Bindegewebszellen stark gewuchert und bilden ein von Leukozyten durchsetztes Granulationsgewebe. Die Leukozyten enthalten immer noch Sporen bis in weitere Entfernung vom Hauptherd; in diesem findet sich ein Gemisch von Leukozyten, Sporen und nekrotischen Massen. Die Eiterung geht allmählich in das Granulationsgewebe über, indem zunächst die Eiterkörperchen, dann die fixen Zellen in dieser Schicht vorherrschen. Das neugebildete Gewebe bildet schon jetzt rings um den Abszeß einen dicken Mantel, der ihn gegen die Kutis zu ziemlich scharf abgrenzt. Die Gefäße sind vermehrt und erweitert; im Granulationsgewebe finden sich neugebildete Kapillaren.

Nach 48 Stunden ist der Abszeß schon wesentlich größer. In der Mitte seines eitrigen Inhaltes bilden die Sporen eine zusammenhängende Masse. Die Eiterkörperchen überschreiten die gewucherte Bindegewebszone und dringen nach oben bis in die Kutis, nach unten bis in die Muskulatur ein. Mit der Abszeßbildung nimmt auch die Wucherung der fixen Zellen zu. Dazu kommen noch Riesenzellen im Granulationsgewebe, große unregelmäßige protoplasmareiche Gebilde mit zahlreichen Kernen. Die Sporen außerhalb des Abszesses sind fast alle verschwunden; nur in den Riesenzellen sieht man noch unscharfe schlecht gefärbte Körperchen, die möglicherweise die Reste von degenerierten Sporen darstellen.

Erst am folgenden Tage, d. h. nach 4 Tagen, findet man um dem Abszeß die Andeutung einer fibrösen Kapsel, welche ihn von der Umgebung ziemlich scharf trennt. Diese neue Formation ist an der Peripherie des Granulationsgewebes durch die konzentrische Anordnung neugebildeter feiner Fasern und in die Länge gezogener Fibroblasten leicht zu erkennen, während nach dem Abszeß zu Eiterung und Granulationsgewebe noch zusammen bestehen.

Am fünften Tage sind die ganzen äußeren Partien des Granulationsgewebes fibrös umgewandelt, so daß zwischen der Kapsel und dem Abszeß nur eine relativ schmale Schicht von Granulationsgewebe bestehen bleibt, welche allmählich von Eiterkörperchen durchsetzt wird, so daß man ganz isolierte Stücke dieses Gewebes von einem Mantel von Leukozyten umgeben im Abszesse schwimmen sieht.

Das Granulationsgewebe dehnt sich nach den Seiten und nach unten weiter aus und setzt sich nicht scharf ab. Es ist aber nach der

Kutis zu weniger entwickelt und schärfer begrenzt. Die Wucheratrophie des Fettgewebes ist jetzt sehr ausgeprägt.

Allmählich wird die Kapsel durch Zusammendrängung der neu gebildeten Fasern dünner und fester und der Abszeß größer. Die Fasern liegen entweder dicht zusammen, oder bilden eine Art Retikulum, in dessen Maschen Leukozyten vorhanden sind. Dazu kommt eine starke Vermehrung der Gefäße, sowohl im fibrösem wie im Granulationsgewebe.

Der Abszeß ist am 9. Tag ungefähr haselnußgroß geworden. Sein Inhalt ist fast ausschließlich aus Eiterkörperchen gebildet und enthält neben unregelmäßig verteilten Sporen noch größere Zellen, Makrophagen, mit relativ kleinen runden, blaßgefärbten, meistens an der Peripherie der Zelle liegenden Kernen. Diese Zellen haben augenscheinlich ausgesprochen phagozytäre Eigenschaften; sie enthalten zahlreiche Sporen, Leukozyten und Detritusmassen. Sie haben ihren Ursprung an der Peripherie des Abszesses, an der Wand der Kapsel, wo das Granulationsgewebe noch weiter wuchert. Dort sieht man diese Zellen in großer Zahl, auch mit zahlreichen Riesenzellen vermischt. Ob sie aus dem Blute stammen oder neugebildete fibroblastische Elemente darstellen, kann ich nicht entscheiden, obwohl mir die letztere Annahme die wahrscheinlichere zu sein scheint. Wir werden auf diese Zellen, welche in dem ganzen Prozeß eine wichtige Rolle spielen, später zurückkommen.

In diesem Stadium brechen die Abszesse, wie gesagt, hin und wieder durch und entleeren sich. Dieser Prozeß läßt sich mikroskopisch gut verfolgen, aber das Bild ist, je nachdem die Perforation frischer oder älter ist, ganz verschieden. Bei einer frischen Perforation sieht die Haut wie scharf ausgeschnitten aus und der Eiter füllt die so entstandene Öffnung wie ein Pfropf. An ihren Rändern findet sich eine deutliche wenngleich geringe Leukozyteninfiltration, welche den Durchbruch bedingt zu haben scheint. Die scharf geschnittenen Epidermisränder zeigen sonst keine Abnormität.

Wenn die Perforation schon seit einigen Tagen besteht, erscheint die Kutis ganz normal; das Epithel senkt sich in die Öffnung unterhalb des Eiters ein und kleidet sie nach und nach aus. Es verliert sich allmählich in der fibrösen Kapsel. Das Bild ist ähnlich demjenigen, das wir so häufig bei chronischen Fistelbildungen finden. Der Perforation folgt außerdem eine starke Wucherung des Granulationsgewebes.

Wie ich schon betont habe, ist die Perforation nicht häufig, vielmehr haben die Abszesse die Neigung fortzubestehen, sich stärker einzukapseln und sich bei massiger Sporenanwesenheit langsam, bei geringerer schneller zurückzubilden.

Diese Regression möchte ich jetzt kurz besprechen. Wir haben den Abszeß nach 15 Tagen in einem Stadium verlassen, in dem er einigermaßen stabil zu sein scheint. Um sein weiteres Schicksal zu studieren, benutze ich Präparate von Abszessen, welche durch die Einspritzung einer sehr dünnen Emulsion von Sporen (5–6 Sporen im Gesichtsfeld) hervorgerufen worden waren. Die Regression erfolgt hier relativ rasch,

so daß 15 Tage nach der höchsten Ausbildung des Abszesses fast nichts mehr von Entzündung zu sehen ist.

Die Makrophagen spielen eine immer bedeutendere Rolle, und zugleich unterliegen die Eiterkörperchen einer Destruktion, wobei sie ihre Form verlieren und nur pyknotische Bröckel übrig lassen. Diesem Zerfall entspricht eine Wucherung des Granulationsgewebes auf der Innenseite der fibrösen Kapsel.

Schließlich ist der Abszeß ganz verschwunden und an seiner Stelle findet sich in der noch gut erkennbaren fibrösen Kapsel Granulationsgewebe mit Leukozyten, einzelnen Plasmazellen, größeren Riesenzellen mit unregelmäßig verteilten Kernen, Epithelioidzellen, Kapillaren und größeren Gefäßen — alles ohne bestimmte Anordnung. (Siehe Fig. 1.) Dieses Gewebe geht dann allmählich in indifferentes Narbengewebe über. Der gleiche Vorgang vollzieht sich bei den großen Abszessen, nur entsprechend langsamer.

Bei der bisher gegebenen Beschreibung habe ich von Wachstumsvorgängen an den Sporen nichts berichtet. Solche sind in der Tat meist nicht zu finden. Ich möchte sie aber keineswegs vollständig leugnen. Schon ganz im Beginn des Prozesses kann man an den im ödematösen Gewebe verteilten Sporen Quellungsvorgänge und an zwei bis drei Stellen aus ihnen hervortretende kommaförmige Gebilde konstatieren. Wirkliche Myzelbildung habe ich in einem späteren Stadium beobachten können. Im Granulationsgewebe eines 8 Tage alten Abszesses lagen einzelne wohlausgebildete Myzelstücke, die sich an ihren Enden dichotomisch verzweigten. Das Gewebe sah dort vollkommen gesund aus. Kein Zeichen von Nekrose oder Entzündung. Höchstens konnte ich eine Verdickung der Granulationskapsel an dieser Stelle wahrnehmen. In einem 15 Tage alten perforierten Abszeß konnte ich in der Seitenwand in einem Stück Granulationsgewebe, welches die Eiterung von der Kapsel abgetrennt hatte, kleine Herde finden, in denen Sporen in Gruppen von 3 oder 4 kleine kurze dicke Myzelfäden getrieben hatten. Auffallend war es, daß in der unmittelbaren Umgebung dieser Sprossung das Gewebe wie nekrotisch aussah. Es hatte die Färbung nicht angenommen, war blaß, radiär gestreift und faserig, während die Peripherie von Leukozyten und Fibroblasten gebildet war. Ob hier ein „Aspergillom“ vorlag, bei welchem mitten in einem nekrotischen Gewebe die Aspergilluselemente zu

finden sind, ob es sich nur um kümmerliche Keimung und Wachstum vom Typus der Lichtheimschen „aktinomyzesähnlichen Sprossung“ handelt, welche bei der Entfärbung ihre Farbe verloren hatte, muß dahingestellt bleiben.

Diese wenigen Fälle sind die einzigen, in denen mir Proliferationserscheinungen während der Evolution der Entzündung zu Gesicht gekommen sind. Sie wurden ausschließlich im Gewebe gefunden. Höchstens war noch kümmerliche Sprossung an der Grenze zwischen Kapsel und Eiter vorhanden. Im Eiter selbst habe ich nie die geringste Spur von Keimung beobachten können, obwohl die Sporen dort immer in großer Zahl vorhanden waren. Ob das in einem Mangel an bestimmten Substanzen begründet ist, deren die Pilze zu ihrer Keimung bedürfen, ob die Abwehrfunktionen des Organismus die letztere nicht zulassen, kann ich nicht entscheiden.

Ich habe wiederholt von Degeneration der Sporen gesprochen. In der Tat ergaben sich mit der Zeit Veränderungen, welche man als Degenerationszustände deuten muß. Während viele Sporen ihre kreisrunde Form ganz gut behalten haben, zeigen andere und zwar die Mehrzahl polyedrische oder Halbmondformen. Die letzteren entsprechen Kugeln, deren flüssiger Inhalt zum Teil geschwunden ist und deren Wand sich daher retrahiert hat (wie ein zum Teil entleerter Gummiball, den der Finger eingedrückt hat). Andere sind geplatzt und stellen einen unterbrochenen Kreis dar, von dessen ursprünglichen Inhalt nur noch einige punktförmige Körnchen vorhanden sind.

Da wir bei Infektionskrankheiten Vermehrungserscheinungen der Infektionserreger zu beobachten gewöhnt sind, diese aber bei dem von mir beschriebenen Prozesse fast vollständig fehlen, war es notwendig zu untersuchen, wie sich bei sonst gleicher Versuchsanordnung das tierische Gewebe abgetöteten Sporen gegenüber verhält.

Wir verdanken Lode (24) eine sehr eingehende Untersuchung über die Abtötungsbedingungen des *Aspergillus fumigatus*. Er hat nachweisen können, daß die Sporen nur eine geringe

Widerstandsfähigkeit besitzen und daß sie durch feuchte Hitze, Alkohol und Alkalien (nicht aber durch Säuren) relativ leicht vernichtet werden.

Ich benutzte die ersten beiden der von ihm beschriebenen Methoden zur Abtötung der Sporen und als ein weiteres Verfahren trockene Hitze. Kochen der Sporen während einer Stunde, Einbringung in 96%igem Alkohol für zwei bis drei Tage und Erwärmung bei 120 Grad während zwanzig Minuten bedingten Wachstumsunfähigkeit der Sporen auf Glykose-Agar. Mikroskopisch sahen die Sporen nach solcher Behandlung nicht stark verändert aus. Je nach dem Verfahren waren sie nach Form und Struktur normal oder gequollen oder geschrumpft oder auch halbmondförmig.

Die Einspritzung sehr konzentrierter Emulsionen so getöteter Sporen ergab immer negative Resultate (mit scheinbarer Ausnahme eines Versuches, wobei die Kultur dann ergab, daß die Abtötung nicht ganz gelungen war). Einige Stunden nach der Inokulation war die Haut wieder normal und blieb so. Im subkutanen Bindegewebe fand sich eine minimale, kaum hirsekorngroße Verhärtung, die sich zwischen den Fingern rollen ließ und nach einiger Zeit verschwand.

Solche Herde wurden exzidiert; sie erschienen makroskopisch wie dunkelgrüne Körnchen im Bindegewebe, mit mäßiger Gefäßinjection in der Umgebung. Mikroskopisch war das Bild folgendes: Mitten im normal erscheinenden Gewebe lag eine Menge von großen rundlichen, zum Teil dicht aneinandergedrückten, zum Teil auch freiliegenden Gebilden, und um diese vereinzelte Sporen und wenige Leukozyten. Bei näherer Untersuchung erwiesen sich diese runden und ovalen Körper als Makrophagen, deren Protoplasma dicht zusammengepreßte Sporen in verschiedenen Degenerationszuständen, auch in Halbmondform, enthielten. Der runde kleine Kern dieser Zellen war an der Peripherie der Zellen zu finden und zeigte mehr oder weniger starke, wohl durch den Druck bedingte Veränderungen (siehe Fig. 2). Da diese Zellen doch nur tote Sporen enthalten können und da sie den Makrophagen, die wir in der Abszeßwand nach Einspritzung lebender Sporen gefunden

haben, ganz analog sind, liegt es sehr nahe beide zu identifizieren und von den letzteren anzunehmen, daß sie an der Fortschaffung der toten Sporen beteiligt sind. In dieser Annahme wurde ich durch das Präparat eines Abszesses bestärkt, der durch eine Mischung von lebenden und toten Sporen hervorgerufen wurde. Die Geschwulst wurde 10 Tage nach der Einspritzung exzidiert. In der Mitte wie gewöhnlich im subkutanen Bindegewebe lag der Abszeß mit einem Granulationswall und einer fibrösen Kapsel. Aber in der Granulationsschicht, wie sie sich stets zwischen Kapsel und Eiterung fand, lagen massenhaft Makrophagen, Riesenzellen aller Art, die mit Sporen gefüllt waren, während in der Mitte die Eiteransammlung mit den darin schwimmenden, augenscheinlich den lebenden Sporen vorhanden war. Hier waren also beide Prozesse räumlich getrennt im gleichen Gewebe zu beobachten, einerseits die Fortschaffung der toten Sporen durch die Makrophagen, andererseits die Eiterbildung durch die lebenden.

In der oben besprochenen Literatur über den *Aspergillus fumigatus* wird Eiterung relativ selten erwähnt; von verschiedenen Autoren, unter anderen Baumgarten (25), wird ihr Vorkommen sogar geleugnet. Die entzündungserregende Wirkung dieser Pilze wird sowohl bei den Tierversuchen, als bei den Untersuchungen über die primäre, spontane Ansiedlung des *Aspergillus* von allen Autoren anerkannt.

In der pathologischen Mykologie sind solche von sonst saprophytischen Pilzen bedingte Eiterungen eine bekannte Tatsache. Wenn ich hier von den *Streptotricheen* und gewissen *Oidiumarten* absehe, so ist es Stooss (26) und Grasset (27) gelungen, mit Soor-Einspritzungen im subkutanen Bindegewebe Abszesse zu erzeugen, welche mit den meinigen gewisse Analogien darbieten.

Über die Deutung der *Aspergillus*-Entzündung und ihre spezielleren Eigenschaften gehen die Meinungen auseinander.

Schon Grohe und Block betrachteten bei ihren ersten intramuskulären und intraperitonealen Einspritzungen von Sporen diese, resp.

die Pilze überhaupt als heftige Entzündungserreger. Von Eiterung aber ist nicht die Rede. Die einzelnen Krankheitsherde, welche in den verschiedenen Bauchorganen auftraten, sind als Tuberkel beschrieben mit zentraler Nekrose und mehr oder weniger ausgesprochener Myzelbildung, umgeben von einer zirkumskripten Entzündungszone. Auch Grawitz sah, abgesehen von der starken Eiterung, die er bei subkutaner Einspritzung von Sporen bekam und welche, wie ich schon bemerkt habe, wahrscheinlich auf Verunreinigung mit Bakterien beruhte, eine reaktive Entzündung, welche die Hyphen zum Absterben bringt, während Kaufmann (28) die verschiedenen Produkte als mikroskopisch kleine Tuberkel und Granulationstumoren ansah.

Ribbert hat eingehende Versuche mit *Aspergillus fumigatus* und *Aspergillus fluorescens* gemacht und speziell das Schicksal der Pilze und ihren Untergang im Organismus studiert. Ich zitiere seine Schlußfolgerungen wörtlich: „Nach Einspritzung in eine Mesenterial- (oder in eine Ohr-)Vene werden die einzelnen Keime sehr bald von Leukozyten dicht umgeben, gelangen im Innern der so entstehenden Knötchen nur zu einem kümmerlichen Wachstum und werden nach etwa zwei Tagen von epithelialen Riesenzellen aufgenommen, in denen sie schließlich unsichtbar werden. Nach Injektion großer Mengen von Sporen werden viele derselben in ähnlicher Weise, viele andere, zumal wenn sie haufenweise zusammenliegen, nur in geringem Umfange, wieder andere anfänglich gar nicht von Zellen eingeschlossen. Und vorwiegend gerade diese mit wenig entwickelter Hülle versehenen oder ganz frei liegenden Keime kommen zu einer mehr oder weniger ausgeprägten regelrechten Sprossung, die sehr rasch fortschreitet, so daß die weiterhin sich auch hier einstellende zellige Umhüllung nicht immer gleichen Schritt hält, und auf diese Weise manche Fäden in nicht infiltrierte Lebergewebe vorragen.“

In anderen Organen wie z. B. der Lunge hat Ribbert ganz das gleiche beobachten können. Er sah nämlich bei Einspritzung von großen Mengen Sporen ihre Anhäufung in den Kapillaren und in den Alveolen und die Keimung einer Anzahl dieser Organismen. „Die ausgekeimten Sporen,“ bemerkt er am Schluß, „werden erst spät, nachdem häufig gleichfalls an Stelle der normalen Entwicklung eine Aussendung von Strahlen getreten war, von Riesenzellen aufgenommen; die zu umfangreicheren Fäden ausgewachsenen blieben während der Beobachtungszeit überhaupt nur von Rundzellen umgeben.“ Auch hier handelt es sich also augenscheinlich mehr um eine produktive Entzündung.

Wir finden analoge Schlüsse in den experimentellen Arbeiten von Chantemesse, Dieulafoy und Vidal (29). In den Lungen von Tauben, denen sie *Aspergillus*sporen intravenös einspritzten, wurde histologisch eine große Ähnlichkeit mit bazillären Tuberkeln gefunden. Allerdings waren die Knötchen an der Peripherie von Riesenzellen umgeben. Am Anfang sieht man eine Ansammlung von Leukozyten oder von epithelioiden Zellen um einen oder mehrere Myzelfäden. In älteren Granulationen ist ein Myzelfilz von Riesenzellen umgeben. In gewissen Fällen

besteht der Tuberkel aus einer einzigen Riesenzelle, welche eine Myzelverzweigung in mehr oder weniger verdaulichem Zustand enthält. Einige Tuberkel sind fibrös umgewandelt und enthalten in ihrer Mitte Spuren von Myzel. In der Umgebung dieser Tuberkel notieren die Autoren eine Leukozyteninfiltration, die sich bis zu den Alveolen erstreckt, und pneumonische Herde mit zahlreichen erweiterten, mit weißen oder roten Blutkörperchen gefüllten Gefäßen.

Boyce (30) gibt eine eingehende Beschreibung eines Aspergillus-Herdes eines an Herzkrankheit gestorbenen Kindes. Die Läsion hatte die bekannte für Aspergilluserkrankung als charakteristisch angesehene Struktur und enthielt weiße Körperchen. In das Gewebe hatte der in den Alveolen fruktifizierende Pilz Myzelfäden geschickt und war wahrscheinlich durch die Luftwege in die Nachbarschaft verschleppt worden. In den Alveolen Anhäufung von Fibrin und Blutkörperchen, im Herde selbst Nekrose und leukozytäre Infiltration. Der Herd war von einer breiten pneumonischen Zone umgeben. Was dem Verfasser am meisten auffiel, war das Vorkommen von Makrophagen in der unmittelbaren Nähe der Hyphen, welche von ihnen zum Teil aufgenommen, zum Teil nur umwachsen wurden. Der Autor lenkt speziell die Aufmerksamkeit auf die Pseudotuberkel, welche in dem hepatisierten Gewebe vorhanden waren. Sie sahen nierenförmig aus und waren von alternierenden Schichten von mehr oder weniger dichten Zonen von Hyphen gebildet, die am Hilus fächerartig ausstrahlten.

Nach Dubreuilh (31), der in einem Sammelreferat die bislang bekannten Aspergillosefälle und ihre pathologisch-anatomischen Erscheinungen zusammenstellte, sind stets zwei Stadien zu unterscheiden, eine Degeneration und Nekrose des Gewebes und eine entzündliche Reaktion, die zum Untergang der Pilze und zur Resorption des ganzen nekrotischen Herdes führt.

In dem Falle Ernsts (32) mit hochgradigen Veränderungen der Nieren bei einer Bronchomykose will Verfasser die Veränderungen dieser Organe auf die Wirkung des Aspergillus zurückführen, weil das Vorkommen von nekrotischen Herden mit einem Hof von Leukozyten für diese Pilzart pathognomonisch sei. Nach der Beschreibung dieses Befundes sagt er nebenbei, daß er nicht den Eindruck einer gewöhnlichen Eiterung gehabt hat.

Wir kommen jetzt zu den Arbeiten von Rénon, welchem wir eine erschöpfende Monographie über Aspergillose bis zum Jahre 1896 verdanken. Als Schüler Dieulafoys will er nur den Tuberkel als die typische Form von Gewebsreaktion bei allen von ihm und anderen untersuchten Fällen, sowohl experimentellen wie spontanen, anerkennen. Er nennt ihn „Aspergillome“ oder „Tubercule aspergillaire“. Um ihn zu charakterisieren, zitiert er die oben erwähnten Arbeiten von Ribbert und Chantemesse, zu welchen er nur wenig hinzuzufügen hat. Zweimal aber findet man bei ihm die Beschreibung eines Prozesses, den er „Verkäsung“ nennt, der aber nach meiner Meinung viel eher als Abszeßbildung

aufzufassen wäre: in der Wand des Coecums bei einem Kaninchen und in einem Herd der Wirbelsäule, wo in der Höhe eines Discus intervertebralis zwei erbsengroße Abszesse sich befanden. Eine genauere Beschreibung der Entzündungsvorgänge gibt der Autor nicht.

Obici beschreibt nach zahlreichen Versuchen seine Befunde in den verschiedenen Organen folgendermaßen: in der Lunge war eine Infiltration mit Leukozyten und zahlreichen Riesenzellen und eine ringförmige Abschuppung in den Alveolen vorhanden. Die Leberzellen waren fettig degeneriert, nekrobiotisch; in der Umgebung unregelmäßig angeordnete Riesenzellen, welche ein Zentrum von Epithelioidzellen einschlossen. Im Unterhautzellgewebe fehlte, wie ich schon erwähnte, jede Eiterung, es war nur eine kleinzellige Infiltration um die Sporenherde zu konstatieren. An einer infiltrierten Platte an der Einstichstelle im Peritoneum war eine Adhärenz mit dem Darm vorhanden. Sie bestand aus neugebildetem Bindegewebe mit spindelförmigen und runden Zellen und einer starken kleinzelligen Infiltration.

Ziemlich ähnlich sind die Befunde Rothwells. Die Herde der Abdominal-Organen waren aus Epithelioiden, Riesenzellen und polynukleären Leukozyten zusammengesetzt. Die epithelioiden Zellen umgaben in Form einer Pseudokapsel die Leukozytenansammlungen, während die Riesenzellen unregelmäßig im Gewebe verteilt waren. Viele von diesen zeigten Phagozytose. Die Leukozyten waren in einem Degenerationszustande und es entstand dadurch das Bild einer hyalinen, fettigen und fibrinoiden Umwandlung des Gewebes. Die Sporen lagen alle in den leukozytären Herden, mehr oder weniger verändert oder keimend. In den Mesenterialdrüsen notiert Verfasser eine Proliferation des glandulären Endothels und des fibrösen Gewebes mit epithelioiden, mono- und polynukleären und Riesenzellen. Das fibröse Gewebe lag an der Peripherie.

Bei seinen Versuchen an der Haut wurden wie schon erwähnt, neben Nekrose der Ohrknorpelsubstanz epitheloide Zellen und Leukozyten konstatiert.

Zum Schlusse macht Rothwell folgende Bemerkungen über die Pathogenese dieser Tuberkel: Durch Proliferation des Bindegewebes entstehen die epithelioiden Zellen, in einem weiteren Stadium die Riesenzellen an der Peripherie. In anderen Fällen wird fibröses Gewebe gebildet. Die Anschauung des Verfassers stimmt mit der meinigen insofern überein, als auch nach ihm die Heftigkeit der Gewebsreaktion in direktem Verhältnisse zu der Zahl der vorhandenen Sporen steht.

Hochheim (33) fand bei einem an Lungentuberkulose gestorbenen Patienten in dem affizierten Organen Herde von Aspergillose, die ziemlich tief in das Gewebe eingedrungen waren. Die Herde, in deren Zentrum er Myzel, Kernzerfall der Zellen eines Exsudates und ziemlich reichlich Pigment konstatierte, waren von einer dicken Schicht von Bindegewebe mit zahlreichen gefüllten Blutgefäßen umgeben. Auf der Wand dieser kapselartigen Bildung fanden sich Gewebswucherungen mit Zellen verschiedener Art, zum Teil mit bläschenförmigen Kernen, von mehr oder

weniger zahlreichen Gefäßen durchzogen. Auch bei seinen Tierversuchen (vorherige Gewebsschädigung durch Einspritzung von 10% *Acidum lacticum* ins Parenchym der Lunge und direkte Einbringung einer großen Menge von Sporen) konstatierte H. einen abzeßähnlichen Zerfall und in der Peripherie Bindegewebsbündel. In der Leber wurden nach Inokulation der Sporen in den Blutkreislauf epitheloide, lymphoide und Riesenzellen gefunden, in der Niere nur Abszeßbildung und keine Nekrose. Sowohl bei der intravenösen als auch bei der Einverleibung durch Inhalation können die Sporen, wenn sie in die Lungen gelangen, zur Abszedierung führen, besonders aber bei der ersten Methode. Wie Ribbert schließt Verfasser, daß der Untergang der Pilzorgane durch reaktive Ansammlung von Rundzellen und Wucherung der Alveolarzellen bedingt wird.

Ich zitiere zum Schluß noch die Versuche, welche Ballin (34) vorgenommen hat, um die Inhalationstheorie bei der Tuberkuloseinfektion zu begründen. Zahlreiche Versuche mit *Aspergillus fumigatus* und *niger* und mit *Penicillium glaucum* erbrachten den Beweis, daß die Sporen bis in die Alveolen eindringen und dort eine Infiltration mit weißen Blutkörperchen, die auch phagozytäre Eigenschaften hatten, hervorrufen können.

Über die zahlreichen bekannten Fälle, in denen *Aspergillus fumigatus* sich in den verschiedenen mit der Außenwelt kommunizierenden Höhlen, wie Nase, Kieferhöhle, gelegentlich ansiedeln kann und nach der Meinung sämtlicher Autoren rein saprophytisch und mit sehr geringer Reaktion des Gewebes wuchert, will ich nicht referieren. Nur eine interessante Erkrankung möchte ich noch kurz erwähnen, welche in der Kornea bei Infektion mit *Aspergillus* entsteht. Die anatomischen Veränderungen, welche dabei von Leber (35), Uhthoff (36) und Fuchs (37) beschrieben wurden, stimmen im wesentlichen überein, so daß ich sie zusammenfassen kann. Ziemlich rasch nach dem Trauma oder nach dem Eindringen mit Sporen behafteter Fremdkörper entstehen Erscheinungen in Form von Ziliarreizung, Ulzeration, Nekrose und Eiterung (Hypopyon).

In Fuchs' Fall wurden folgende anatomische Veränderungen konstatiert: Eine obere rauhe Schicht, an der das Epithel verschwunden war und von der Myzelfäden in die Tiefe ausstrahlten, dann eine Schicht von nekrotischem Gewebe mit Detritus und Eiterkörperchen, weiter unten an der Grenze des gesunden Gewebes desquamierte, mit Leukozyten vermischte epitheliale Zellen. Die Entstehung der Eiterung des Hypopyons wird von Baumgarten nicht auf die Wirkung des *Aspergillus* zurückgeführt, sondern auf die Beimischung pyogener Mikroorganismen. Wie schon gesagt, leugnet dieser Autor jede Eiterung bei *Aspergillus*infektion. Die Nierenherde bei generalisierter Invasion sind nach ihm den miliaren Abszessen oder Tuberkeln ähnlich, aber unterscheiden sich von den Abszessen dadurch, daß das Grundgewebe erhalten bleibt und nicht wie bei den Abszessen verflüssigt wird. Auch eine Wucherung der fixen Gewebszellen kommt nach ihm nicht zustande, im Gegenteil unterliegen sie

einer Degeneration und die Heilung findet nach Resorption der abgestorbenen Elemente durch Narbenbildung statt.

Aus dieser Übersicht ist leicht zu ersehen, daß der *Aspergillus* in allen Organen, in denen er sich selbst nur für kurze Zeit ansiedelt, eine wenn auch nur geringe Entzündung hervorruft. Ebenso ist es klar, daß die meisten Autoren, welche speziell die Einwirkung der Sporen studiert haben (Ribbert, Rothwell, Obici, Hochheim, Ballin), eine Eiterung oder sogar eine Abszedierung oder in den leichten Fällen nur eine Leukozyteninfiltration fanden, während die anderen pathologischen Prozesse, wie Tuberkel- und Granulationsbildung, allem Anschein nach durch das Vorhandensein von Myzel bedingt wurden. Die daraufhin sich aufdrängende Frage, ob denn ein prinzipieller Unterschied zwischen der Einwirkung der Sporen und der des Myzels auf die Gewebe bestehe, suchte ich durch meine relativ sehr einfache Versuchsanordnung zu entscheiden, indem ich in analoger Weise wie Sporen *Aspergillus*-Myzel in die Subkutis injizierte.

Von einer ganz frischen Kultur, welche am Abend auf Glykose-Bouillon gesät wurde und am nächsten Morgen einen weißen, noch kaum fruktifizierenden Rasen bildete, entnahm ich die kleinen, in der Flüssigkeit verteilten, weißen Myzelmassen und legte sie in physiologische Kochsalzlösung. Diese Myzelien erschienen im Mikroskop rosettenartig; von einem Zentrum, welches von einem oder mehreren Sporen gebildet war, strahlten nach allen Seiten feine, verzweigte Fäden aus. Sechs bis acht dieser kleinen Kulturen wurden in gewohnter Weise in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung unter die Abdominalhaut von Meer-schweinchen injiziert.

Am nächsten Tage fand sich an der injizierten Stelle eine deutliche Infiltration, welche jedoch viel zirkumskript war als zu der gleichen Zeit nach der Sporeninjektion und sich ziemlich derb anfühlte. An den folgenden Tagen wuchs diese Infiltration weiter, aber man hatte klinisch immer mehr den Eindruck einer Knotenbildung, nicht einer Abszedierung — so derb war der kleine Tumor mit seiner

scharfen Umgrenzung geworden. Nach 6 Tagen erreichten die entzündlichen Geschwülste eine je nach der Menge der eingeführten Myzelien von Kleinerbsen- bis Kleinhaselnuß wechselnde Größe. Von gleichalterigen Sporenabszessen unterschieden sie sich durch ihre derbe Konsistenz, ihre scharfe Absetzung und durch das Fehlen jeder Fluktuation. Sie schienen auch tiefer im Gewebe zu liegen, da sie auf der Unterlage nur wenig verschieblich waren. Nachdem dieser Prozeß am sechsten Tage seinen Höhepunkt erreicht hatte, ging er in der folgenden Zeit auffallend rapid zurück und 10 bis 12 Tage nach der Inokulation war eine so vollständige Restitutio ad integrum eingetreten, daß keine Spur von Infiltration mehr nachzuweisen war. Ich habe solche Tumoren nach 1, 3 und 6 Tagen exzidiert und konnte folgende histologische Veränderungen feststellen.

Am ersten Tage nach der Inokulation sieht man ziemlich tief im subkutanen Gewebe das Depot in Form einer länglichen Höhle, die wellenförmig horizontal verläuft. Die Mitte dieser Höhle wird von einer lockeren Masse von Eiterkörperchen, Myzelfäden, nekrotischem Material, Fibrin ausgefüllt. Rings um diesen Raum findet sich ein breiter, regelmäßiger Wall von Leukozyten, zerfallenen Myzelstücken und amorphem Detritus. Cutis und Epithel sind normal, ödematöse Schwellung ist nur mäßig und das leukozytenreiche Exsudat wenig ausgedehnt. Man sieht also hier, daß sich schon sehr früh eine Abszedierung vorbereitet. Bis jetzt ist der Inhalt noch ziemlich serös und dünn. Am dritten Tage erkennt man in einem Schnitt, der die langgestreckte Höhle vollständig (ebenfalls tief im subkutanen Gewebe) enthält, zwei verschiedene Partien. An einer Seite, welche dem Ende des Kanals zu entsprechen scheint, hat sich ein deutlicher Abszeß mit auffallend starker Eiteransammlung gebildet. Nach der anderen Seite geht der Abszeß in eine starke Infiltration mit Leukozyten über, welche bis zur Cutis reicht und an das Bild der ersten Tage der Sporenentzündung erinnert. Im Abszesse selbst ist nichts anderes zu konstatieren als in den Sporenabszessen. Die Myzelfäden liegen in sehr spärlicher Zahl im Eiter; in manchen Präparaten sind sie gar nicht zu finden. Eine Kapselbildung ist nicht zu konstatieren. Nur an den infiltrierten Partien sieht man eine Zellproliferation im umgebenden Gewebe und auch schon die Andeutung einer fibrösen Umwandlung. Bei den Schnitten, welche nach sechs Tagen gemacht wurden, fällt zunächst die außerordentliche Ausdehnung auf, die das Granulationsgewebe schon gewonnen hat, im Verhältnis zu der noch geringen Eiteransammlung. Hier scheinen die Rollen umgekehrt zu sein. Während bei den Sporenabszessen die Eiterung von einem relativ schmalen Saum von Granulationsgewebe umrandet war, nimmt hier die bindegewebige Proliferation

dreimal mehr Raum ein als der Abszeß. Dieser liegt in der Mitte, in regelmäßig runder Form, und wird von einem dicken Eiter gebildet, in welchem man lange suchen muß, um die sehr spärlichen, zerfaserten, kümmerlichen Myzelstückchen zu finden. Die Wand des Abszesses ist ganz glatt und zeigt nicht die Zellwucherung, welche bei den Sporenabszessen von der Peripherie in die Eiterung eindringt. Im ganzen zeigt diese schon fibrös gewordene Kapsel eine viel höhere Organisation. Sie wird gebildet von neuem Bindegewebe mit Spindelzellen in großer Zahl, Fibrillen, Kapillaren in geringer Zahl und einigen seltenen Riesenzellen, die entfernt vom Eiterherde liegen. Die Proliferation des Gewebes hat schon zu dieser Zeit einen viel höheren Grad erreicht als bei den gleichalterigen Sporenabszessen. Augenscheinlich ist hier ein schon ziemlich weit vorgeschrittener Heilungsprozeß vorhanden, von dem zu erwarten ist, daß er durch weitere Wucherung der Kapsel und Resorption des Eiters zum Abschluß kommen wird.

Die letzten Präparate aus der Periode, wenn klinisch kaum mehr etwas zu konstatieren ist, zeigen ein weniger buntes Bild als bei den Sporenabszessen; Riesen-, epithelioiden Zellen und Makrophagen treten nicht so reichlich auf.

Bei dem Vergleich der Resultate der Myzel- und der Sporeninokulation ergibt sich, daß beide zwar im Prinzip gleich, aus Eiterungs- und Proliferationsprozessen zusammengesetzt sind, daß aber gewisse Differenzen in bezug auf den Verlauf und auf den Grad und die Form der Veränderungen bestehen. Die rapidere Entwicklung, das frühe Auftreten der Abszesse, das Fehlen des Anfangsödems und der ausgebreiteten Leukozytenauswanderung charakterisieren die Myzel-Injektion. Das letzt erwähnte Phänomen möchte ich auf Differenzen in der Verteilung der injizierten Pilzbestandteile zurückführen. Die Myzelien bleiben im Stichkanal, respektive an der Stelle des Depots liegen und bedingen nur an Ort und Stelle eine Entzündung. Von den Sporen wird jedenfalls ein nicht unbeträchtlicher Teil in die Gewebsspalten eingepreßt und dort von den Leukozyten aufgenommen. Der schnellere Verlauf der Myzelinokulationen (15–20 Tage im Gegensatz zu vielen Wochen bei den Sporen) ist wohl zweifellos auf die geringere Widerstandsfähigkeit des pathogenen Agens zurückzuführen, welches bereits nach 6 Tagen nicht mehr zu finden ist. Das ist schon Kaufmann, Rothwell, Ribbert und Renon aufgefallen. Endlich ist noch einmal

die geringere Neigung zur Abszeßbildung, die größere zur proliferativen Entzündung bei den Myzelien hervorzuheben. Doch ist, wie aus den Berichten hervorgeht, auch bei den Myzel-Inokulationen von einer auch nur einigermaßen typischen Tuberkelbildung, wie sie speziell von französischen Autoren beschrieben wird, nicht die Rede.

Trotzdem möchte ich annehmen, daß es sich bei allen Prozessen, welche bei Aspergillus-Invasion im Gewebe beobachtet worden sind, im wesentlichen nur um quantitative Differenzen handelt. Man muß dabei berücksichtigen, daß die von mir experimentell erzeugten Krankheitsherde durch relativ große Mengen Sporen resp. Myzel zustande gekommen sind (auch wenn ich mit dünner Emulsion arbeitete), welche an einer umschriebenen Stelle konzentriert wirken konnten. In dieser Beziehung sind meine Versuche mit den Lungeneinspritzungen Hochheims zu vergleichen. Im Gegensatz dazu kommen bei der hämatogenen und Inhalationsapplikation die Sporen oder Myzelien an jeder einzelnen Stelle in geringer Menge zur Einwirkung, und werden daher nur relativ unbedeutende örtliche Reaktionserscheinungen bedingen. Nach der Literatur und nach meinen eigenen Beobachtungen kann man sagen, daß bei sehr spärlichen Pilzelementen nur eine Leukozytenauswanderung zustande kommt. Finden die Sporen einen günstigen Nährboden, so daß sie auskeimen können, so treten die Proliferationsvorgänge in den Vordergrund, ohne daß eine Eiterung zu resultieren braucht. Letztere entsteht erst bei massiger Ansammlung, gleichviel wie diese entsteht (durch immer wiederholte Aspiration wie bei den erwähnten Versuchen französischer Autoren oder durch Transport innerhalb der Luftwege von einer Stelle zur andern oder durch unmittelbare Einbringung wie in meinen Versuchen).

Wenn man neben der Zahl der Pilzelemente noch die Differenzen in den verschiedenen von ihnen invadierten Geweben und wenn man auf Grund meiner Beschreibung die verschiedenen Stadien des entzündlichen Prozesses und das gesamte histologische Material in der Literatur berücksichtigt, so wird man zu der Überzeugung gelangen, daß

die *Aspergillus*-Erkrankung histologisch nicht typisch ist, sondern vielmehr alle Faktoren der entzündlichen Reaktionsvorgänge umfaßt, welche durch Variationen in ihrer Intensität und in ihren Kombinationen zu anscheinend so verschiedenen Resultaten führen. Es ist das ja übrigens nichts anderes als was wir bei spezifischen Infektionskrankheiten wie bei Tuberkulose und Syphilis sehen, wo die Reaktion des Gewebes ebenfalls von unbedeutender Infiltration bis zu Granulationsbildung und Vereiterung, ja auch Nekrose geht.

Die Frage, worauf die pathogenen Wirkungen der Myzelpilze beruhen, ist im Laufe der Jahre viel diskutiert worden.

Sie wird schon bei den ersten Experimenten, die Kaufmann in Lyon machte, erörtert, und zwar möchte er speziell den rapiden Tod, der bekanntlich wenige Tage nach der intravenösen Injektion eintritt, erklärt wissen. In der Diskussion, welche dem Vortrage folgte, wurden verschiedene Meinungen geäußert, unter welchen uns die *Chauveaus* besonders interessiert. Der berühmte Tierarzt glaubte, daß bei der Entwicklung des Myzels im Organismus ein Gift ausgeschieden wird, das die Tiere tötet. Zehn Jahre später meinte Kottliar (38) durch seine Experimente beweisen zu können, daß in den Nährlösungen der Kulturen kein Toxin vorhanden sei und daß der Tod durch die Myzeldurchwachsung der Organe und die durch sie bedingte Asphyxie erfolgt. Es existiert nach diesem Autor ein Gift weder in den Sporen noch im Myzel des *Aspergillus fumigatus*. Der gleichen Meinung ist Renon, und noch in der letzten Zeit kommt Sauton zu demselben Schluß, da es ihm mit einem besonderen Verfahren gelungen ist, den *Aspergillus niger*, dessen Ungiftigkeit von vielen Autoren anerkannt wird, zum Wachstum im Organismus zu bringen und den Tod der Versuchstiere dadurch hervorzurufen.

Auf der anderen Seite sieht Rothwell einen Beweis für die Giftwirkung in den Nierenblutungen, die er regelmäßig bei der Sektion der Tiere gesehen hat. Die ersten positiven Befunde eines Giftes im *Aspergillus* verdanken wir Ceni und Bestà (39). Diesen Autoren ist es gelungen, mit Alkohol und Äther ein Gift zu extrahieren, welches, Tieren eingespritzt, immer tetanische krampfartige Erscheinungen hervorruft, die mit dem klinischen Bild bei parathyreoidektomierten Tieren verglichen werden können. Nach 20 bis 30 Minuten, manchmal auch nach längerer Zeit, sterben die Tiere. Über die Natur des Giftes geben die Autoren keine Auskunft. Es soll nur in den Sporen des Pilzes enthalten sein und erst bei älteren, gut fruktifizierenden Kulturen nachweisbar werden. Die Beschaffenheit des Nährmaterials hat keinen Einfluß auf sein Vorhanden-

sein, wohl aber ist es um so reichlicher vorhanden, je mehr die Sporen an Zahl die Myzelien überwiegen. Es verliert an der Luft in kurzer Zeit seine Toxität, dagegen bleibt es bei längerem Kochen und bei Alkoholeinwirkung erhalten. In einer zweiten Mitteilung machen C. und B. auf die Verschiedenheit der Intensität des Giftes je nach den Jahreszeiten aufmerksam und führen dieses Phänomen auf gewisse cosmo-tellurische Einflüsse zurück. Sie kommen zu dem Schlusse, daß die Sporen zwei verschiedene Gifte enthalten: das eine tetanische Symptome und Konvulsionen hervorrufend, in Alkohol und Äther extrahierbar, mit den Jahreszeiten wechselnd; das zweite nicht in Alkohol und Äther extrahierbar, fest an das Protoplasma der Pilze gebunden, erst in Wirkung tretend, wenn man die Sporen in die Blutbahn einbringt. Bodin und Gauthier (40) haben in der Raulinschen Flüssigkeit, welche als Nährboden für ihre Kulturen dient, ein Toxin gefunden, das bei Tieren die gleichen Nervenstörungen und nach kurzer Zeit den Tod bedingt. Dieses Toxin wurde erst in 12 Tage alten Kulturen angetroffen und ist gegen Hitze recht resistent, doch wird es bei hohen Temperaturen bald abgeschwächt. Sechs Jahre später wurden diese Experimente von Bodin und Lenormand (41) ergänzt und präzisiert. Wie Ceni und Besta kommen diese Autoren zu dem Schluß, daß es zwei verschiedene Giftstoffe gibt, welche beide gleich lebensgefährlich sind, sich aber in ihrer Wirkung auf das Nervensystem unterscheiden, indem das erste tetanische Konvulsionen bedingt, das zweite lähmend wirkt. Beide töten die Tiere sehr schnell (in 1 bis 2 Stunden). Über die spezielleren Eigenschaften dieser von den Autoren zu den Lipoiden gerechneten Gifte muß ich auf das sehr interessante Original verweisen.

Auch Otto hat eine giftige Substanz mit dem gleichen Verfahren wie Ceni und Besta extrahieren können, deren pathogene Wirkung mit der von Bodin beschriebenen übereinstimmt. Otto betont, daß der Sporenextrakt allein viel weniger wirksam ist, als der der ganzen Kultur.

Auch aus meinen Befunden ergibt sich mit Notwendigkeit die Annahme einer Giftwirkung. Die ganze Reihe entzündlicher Erscheinungen kann nicht als blande Fremdkörperwirkung aufgefaßt werden. Der durch die giftigen Stoffe bedingte Prozeß ist so lange progredient, wie noch Giftstoffe von den Pilzelementen abgegeben werden. Die dann noch übrig bleibenden, sich oft auch morphologisch als leere Kapseln von verschiedener Form manifestierenden Reste der Pilzkörper werden durch Phagozyten aufgenommen und weggeschafft. Damit ist der Evolutionsprozeß beendet und es beginnt die durch Giftstoffe nicht mehr gestörte Resorption. Ich habe schon oben betont, daß die Differenz zwischen Myzel- und Sporenwirkung durch die verschiedene

Beschaffenheit beider Elemente zu erklären ist. Durch die festere Konsistenz der Sporen werden diese langsamer ausgelaugt werden und ihre Wirkung dauert darum länger. Bei den Myzelien kommt das Gift schneller, aber auch nur für entsprechend kürzere Zeit zur Wirkung.

Wenn also diese lokalen Erscheinungen auf Giftwirkung zurückzuführen sind, so gilt das ebenso für die letalen Wirkungen bei den hämatogenen Applikationen. Der rapide Verlauf (meist trat auch in meinen Versuchen der Tod nach zwei bis drei Tagen auf), die nervösen Erscheinungen, die akute Abmagerung sprechen mehr für Vergiftung als für Organerkrankung. Wenngleich nicht zu leugnen ist, daß die Pilzdurchwachsung in Organen wie Leber und Niere, auch mit in Betracht kommen kann, so kann sie doch nicht die wesentlichste Rolle bei diesem schweren Krankheitsbild spielen. Es ist gewiß auch anderen Experimentatoren ebenso wie mir aufgefallen, daß bei der Sektion der nach intravenöser *Aspergillus*-Injektion gestorbenen Tiere makroskopisch und mikroskopisch auffallend wenig in den Organen zu finden ist. Das Parenchym der im ganzen etwas vergrößerten Nieren ist, von einzelnen Herden abgesehen, normal. Dagegen kann man gewiß annehmen, daß bei diesen akuten Vergiftungen die Keimung der Sporen insofern eine Rolle spielt, als das frisch gebildete Myzel schnell wieder zugrunde geht und so die Giftwirkung vervielfacht wird.

Auch die selteneren Fälle mit protrahiertem, manchmal wochenlangem Verlauf lassen sich noch in analoger Weise erklären. Bald mag die Pilzauskeimung unbedeutender, bald die Widerstandsfähigkeit der Tiere größer sein.

Meine Versuche, das Gift nach den von Ceni und Besta und von Bodin angegebenen Methoden zu extrahieren, haben bisher negative Resultate gehabt. Kulturflüssigkeit oder Extrakte führten nicht zu den beschriebenen nervösen Störungen. Auch nach subkutaner Injektion kam es nie zu einer erheblichen Entzündung, wohl aber zur Entstehung kleiner derber Tumoren, deren mikroskopische Untersuchung den Bau einer Granulationsgeschwulst mit zahlreichen epithelioiden und Riesenzellen ergab. Das

spricht jedenfalls für das Vorhandensein toxischer respektive endotoxischer Stoffe.

Differenzen in bezug auf die Jahreszeit (siehe oben) habe ich nicht gefunden, da meine Resultate im Sommer und Winter die gleichen waren. Die entzündungserregende Substanz ist nach meinen Untersuchungen auch schon im ganz jungen (nach zwölfstündiger Kultur) noch nicht fruktifizierenden Myzel vorhanden. Naturgemäß findet sie sich in älteren, reichlich Fruchträger und Sporen enthaltendem Material in größerer Menge und ist leichter nachzuweisen.

Zum Schluß muß ich noch in aller Kürze die allgemein-pathologisch interessante Frage diskutieren, ob es sich bei den von mir beschriebenen lokalen Affektionen und bei der Aspergillose im allgemeinen um eine Infektionskrankheit handelt. In der Literatur wird das vielfach ohne weiteres vorausgesetzt. So stellt z. B. Bodin (42) die Aspergillus-Erkrankungen in eine Gruppe mit Aktinomykose und Sporotrichose und vergleicht nicht bloß diese drei Prozesse miteinander, sondern auch noch Tuberkulose und Lues mit ihnen. So berechtigt das auch vom rein pathologisch-anatomischen Standpunkte sein mag (siehe oben), so wenig geht es doch an, aus Analogien in den anatomischen Befunden auf ätiologische und pathogenetische Analogien zu schließen. Der Ausdruck „Fremdkörpertuberkel“ weist ja auf die Unzulässigkeit einer solchen Analogisierung hin. Schon Lichtheim hat in seiner Arbeit über pathogene Mukorineen darauf aufmerksam gemacht, daß diese Pilze mit den pathogenen Bakterien zwar gewisse Eigenschaften gemein haben, wie die Pathogenität für gewisse Tiere, die Unschädlichkeit für andere, daß sie aber im Körper nicht zur Fruktifikation, resp. zur Sporenbildung kommen und daß zur Entstehung einer allgemeinen Erkrankung die unmittelbare Einbringung in die Blutbahn notwendig ist.

Doch wären das keine ausschlaggebenden Gründe gegen die Auffassung der Schimmelpilzerkrankungen als Infektionskrankheiten, denn auch bei den Dermatomykosen finden sich auf der Haut die Fruktifikationsorgane nicht, und es

gibt auch manche bakterielle Infektionskrankheit, bei der die spontane Invasion des Organismus von den lokalen Herden aus nicht stattfindet. Das Wesen der Infektion besteht, wenn wir der wohl die allgemeine Anschauung wiedergebenden Definition von Wassermann (43) folgen, darin, daß ein lebendes vermehrungsfähiges Agens von außen in den Organismus eindringt, sich in diesem vermehrt und in ihm die Krankheit erzeugt. Wenn wir von diesem Standpunkte aus die Aspergillosen betrachten, so ist, da Eindringen von außen und Krankheitserzeugung zweifellos sind, die Hauptfrage die, ob wir von einer Vermehrung innerhalb des Organismus sprechen können.

Die Beantwortung dieser Frage muß wohl bei dem verschiedenen Material von Aspergillose verschieden ausfallen. Ich habe betont, daß in meinen Versuchen von Keimungsvorgängen der Sporen oder von Vermehrung der Myzelien meist nichts, oder wenn überhaupt etwas, dann nur sehr wenig nachzuweisen war. Speziell an den Sporen aber müßten auch nur einigermaßen erhebliche Wachstumsvorgänge natürlich ohne weiteres nachweisbar sein. Es resultiert also daraus zunächst der Eindruck, daß ich es nicht mit einer Infektion, sondern nur mit einer toxischen Fremdkörperwirkung zu tun hatte.

Im Gegensatz zu dieser Auffassung scheinen aber die Resultate mit abgetöteten Sporen zu stehen. Es ist speziell von den Tuberkelbazillen bekannt, daß sie auch nach Abtötung tuberkulöse Strukturen bedingen können, und daß diese „Nekrotuberkulose“ nur durch ihren Verlauf von der Tuberkulose unterschieden ist. Trotzdem wird man die erstere nach dem gewöhnlichen Sprachgebrauch nicht als Infektion bezeichnen können. Wenn jedoch ein Krankheitsprozeß durch lebende Erreger zustande kommt, durch abgetötete aber nicht wie in meinem Falle, so liegt es gewiß sehr nahe, eine Infektion anzunehmen, auch wenn der Nachweis der Vermehrung nicht gelingt. Aber auch das scheint mir nicht notwendig zu sein, denn man kann sich ja vorstellen, daß durch die Abtötung die Pilze ihrer entzündungs-

erregenden Eigenschaften beraubt werden können, u. zw. könnte das bei den verschiedenen von mir benutzten Abtötungsmethoden noch in verschiedener Weise zu erklären sein. Trockene Hitze und Alkohol könnte die Sporenmembran in ihrer Durchlässigkeit so verändern, daß die Auslaugung im Organismus nicht mehr eintritt und die Pilze nicht mehr irritierende, sondern relativ blande Fremdkörper sind. Beim Kochen könnten umgekehrt die toxischen Stoffe extrahiert werden. Man müßte diese Versuche noch mannigfaltig variieren, um zu sehen, ob sich nicht doch noch eine Methode der Abtötung finden läßt, bei welcher die toten Pilze die gleichen Reizwirkungen ausüben wie die lebenden.

Sind also die von mir erzeugten Entzündungsherde, trotzdem sie bisher nur durch lebende Pilze hervorgerufen werden konnten, doch nicht mit Sicherheit als wirkliche Infektionen im gewöhnlichen Sinne aufzufassen, so fragt es sich, wie weit wir die anderen Schimmelpilzkrankungen als solche bezeichnen können. Auch dabei stoßen wir auf Schwierigkeiten.

Bei der Lungenaspergillose z. B. können die Pilze in einer Kaverne wuchern u. zw. nur deshalb, weil sie in ihr einen günstigen Nährboden finden. Das wäre noch keine Infektion, und wenn die Pilze dabei schädigend wirken, so wäre das mit der toxischen Wirkung von in abgestorbenem Material innerhalb des Organismus wuchernden Fäulnisbakterien zu vergleichen. Auch die Pseudotuberkulose der Taubenmäster und Haarkämmer kann durch immer wiederholte Aspiration von Pilzelementen ohne Vermehrung der letzteren erklärt werden, wie eine Anthrakose der Lungen. Wuchern aber die Pilze bei der Lungenaspergillose in lebendes Gewebe hinein, oder zeigen sie bei der experimentellen hämatogenen Einverleibung Keimungserscheinungen, durch welche, wie ich oben betont habe, die Giftwirkung gesteigert werden könnte, so wäre das nach der obigen Definition schon eine Infektion.

Wie so oft kommt man also auch hier zu Definitionsschwierigkeiten, wie sie uns besonders auf dem Grenzgebiete zwischen Vergiftung und Infektion bekannt sind. Ich er-

wähne gerade, weil es sich dabei auch um Myzelpilzerkrankungen handelt, zwei solche Beispiele: Ist die Pityriasis versicolor, bei welcher die Pilze nur in der Hornschicht wuchern (also nicht eigentlich in das Innere des Organismus eingedrungen sind) und bei welcher die Reaktionserscheinungen des Organismus minimal sind, eine Infektionskrankheit oder eine „Saprophytose“?. Bei den Trichophytien speziell der Tiere, bei welcher durch Allergie eine Immunität erzeugt wird, ist bei wiederholten Impfungen eine fortlaufende Reihe zu konstatieren zwischen abgeschwächter Erkrankung und beschleunigter Reaktion mit schnellem Untergang resp. Elimination der Pilze. Auch dabei ist es sehr schwer, die Grenze zwischen allergischer Reaktion mit und ohne Infektion zu ziehen, zumal auch diese Pilze wirklich nur in der Hornschicht vegetieren.

Es bleibt uns in allen solchen Fällen nichts anderes übrig, als im vollen Bewußtsein der Unmöglichkeit einer wirklich scharfen Abgrenzung die Einreihung „a potiori“ vorzunehmen. Von diesem Standpunkte aus sind die Aspergilloosen, sowohl die experimentellen als die spontan entstehenden, meines Erachtens im wesentlichen als toxische Fremdkörpererkrankungen anzusehen.

Damit stimmt auch überein, daß es bisher nicht gelungen ist, bei diesen Krankheitsprozessen Immunitätserscheinungen nachzuweisen, wie sie bei den eigentlichen Infektionskrankheiten so häufig sind.

Herr Prof. Lichtheim und ich haben wie so viele andere (Ribbert, Kottliar, Hügemeyer, Renon, Obici) versucht, beim Kaninchen durch die verschiedenen in der Bakteriologie bekannten Vakzinations- resp. Immunisierungsmethoden, wenn nicht wirkliche Immunität, so doch wenigstens allergische Erscheinungen hervorzurufen. Wie die früheren Untersucher sind auch wir zu negativen Resultaten gekommen. Ich verzichte auf eine genauere Beschreibung dieser Experimente; sie werden bei allen zitierten Autoren eingehend besprochen. Ich möchte nur betonen, daß wir auch weder bei der intravenösen, noch bei der subkutanen Injektion eine Hautallergie beobachten konnten,

während diese doch bei den Dermatomykosen der Tiere wie der Menschen, sobald sie mit stärkeren entzündlichen Erscheinungen verlaufen, eine jetzt anerkannt große Rolle spielen.

Einzelne Forscher haben geglaubt, manchmal nach Einspritzung von nicht tödlichen Dosen oder abgeschwächten Sporen eine vorübergehende Immunität eintreten zu sehen, indem die Tiere immer größere Dosen vertragen konnten. Aber auch diese Tiere starben dann doch bei einer weiteren Dosis. Ich glaube, daß es sich dabei vielmehr um eine Giftgewöhnung als um wirkliche Immunitätserscheinungen handelte.

Die Resultate meiner Untersuchungen fasse ich in folgenden Sätzen zusammen:

1. *Die Sporen und Myzelien des Aspergillus fumigatus vermögen im subkutanen Gewebe eine Entzündung zu erzeugen, welche bis zur Abszedierung geht und nach dem Absterben der eingeführten Pilzelemente abheilt.*

2. *Die entzündlichen Erscheinungen setzen sich aus Leukozyten-Infiltration, Granulationswucherung, Bildung von epithelioiden und Riesenzellen, Wucheratrophie des Fettgewebes, Phagozytose, Abszedierung und Bildung von Narbengewebe zusammen.*

3. *Die Intensität der Entzündung steht in direktem Verhältnis zur Menge des eingeführten Materials.*

4. *Die Entzündung wird durch eine in den lebenden Pilzelementen enthaltene toxische Substanz bedingt. Nach Abtötung der Kulturen durch Kochen, trockene Hitze und Alkohol wirken sie nur noch wie relativ blande Fremdkörper.*

5. *Die Sporen kommen im subkutanen Gewebe nur sehr selten zur Auskeimung und diese führt nicht zur eigentlichen Fruktifikationsbildung. Sobald sie abgestorben sind, werden sie phagozytiert und wirken nicht weiter pathogen.*

6. *Das Fehlen von Proliferationserscheinungen an den Pilzen und von progredienten Entzündungserscheinungen und die Heilung, sobald der Giftvorrat der Pilze erschöpft zu sein scheint, sind Momente, welche dafür sprechen, daß diese Abszesse*

vielmehr als toxische Fremdkörperwirkungen, denn als Infektionen im strengeren Sinne des Wortes aufzufassen sind.

7. Auch bei den Allgemeinerkrankungen durch intravasale Applikation der Pilze scheint es sich wesentlich um toxische Prozesse zu handeln; denn nur größere Mengen des Pilzmaterials und nur intravasale, resp. intraperitoneale Einverleibung führen zur Erkrankung.

8. Auch uns ist es nicht gelungen, irgendwelche Immunitätserscheinungen, auch nicht solche im Sinne einer Hautallergie zu erzeugen, was ebenfalls mehr für die toxische Natur dieser Erkrankungen spricht.

Literatur.

1. Mayer. Verschimmelung im lebenden Körper. Archiv für Anatomie und Physiologie von J. F. Meckel. 1815. — 2. Jaeger. Über Entstehung von Schimmel im Innern des tierischen Körpers. Meckels Archiv f. Anat. und Phys. 1816. — 3. Müller und Retzius. Über pilzartige Parasiten in den Lungen und Lufthöhlen der Vögel. Müllers Archiv für Anat. und Physiologie. 1842. — 4. Heusinger. Bericht von der Königlichen Zootom. Anstalt zu Würzburg. 1826. — 5. Gairdner. Edinburgh med. Journal. 1853 p. 472. — 6. Küchenmeister. Die in und an dem Körper des lebenden Menschen vorkommenden Parasiten. Leipzig. 1855. — 7. Virchow. Beiträge zur Lehre von den beim Menschen vorkommenden pflanzlichen Parasiten. Virch. Archiv. T. lx. 1856. — 8. Grohe. Experimente über die Injektion der Pilzsporen von *Aspergillus glaucus* und *Penicillium glaucum* in das Blut und die serösen Säcke. Berliner med. Gesellschaft. Sitzung vom 27./X. 1869. Berliner klin. Wochenschrift. Nr. 1. 1870. — 9. Lichtheim. Über pathogene Schimmelpilze. Die *Aspergillus* mykosen. Berl. klin. Wochenschrift. 1882. Zeitschrift für klinische Medizin. 1884. T. VII. — 10. Boström. Demonstration mikroskopischer Präparate von Schimmelpilzen. Berl. kl. Woch. Nr. 20. 1886. — 11. Olsen. Eine durch einen im Listerschen Verbands gewucherten Pilz verursachte Hautkrankheit. Norsk Magazin for Laegevidenskaben. 1886. Ref. in Vierteljahresschrift für Dermat. u. Syph. 1886. — 12. Délépine. A case of melanomykosis of the skin, with remarks. Pathol. Society of London. 1891. — 13. Köbner. Demonstration eines Pilzpräparates von *Madurafuß* (*Mycetoma pedis*) aus Italien. Archiv für Dermat. und Syph. 1891. — 14. Trumpp. Über saprophyt. Schimmelpilze in Brustkrebs. Diss. inaug. München. 1889. — 15. Rothwell. Experimental Aspergillosis. Journal of patholog. Vol. 7. 1901. — 16. Grawitz. Über Schimmelvegetationen im tierischen Organismus. Virch. Archiv. T. LXXXI. 1880. — 17. Obici. Über die pathogenen Eigenschaften des *Aspergillus fumigatus*. Zieglers Beiträge zur pathol. Anatomie. Bd. XXIII. 1898. — 18. Rénon. Étude sur l'Aspergilliose chez les animaux et chez l'homme. Paris. 1897. — Sauton. Germination in vivo des spores d'*Asp. niger* et d'*Asp. fumigatus*. Annales de l'institut Pasteur. T. XXVI. 1912. — 20. Ceni. Le proprietà tossiche dell'*Asperg. fumigatus* in rapporto colle stagioni dell'anno. Zieglers Beitr. Bd. XXXV. 1904. — 21. Otto. Über die Giftwirkung einiger Stämme von *Asp. fumigatus* und *Penicillium glaucum* nebst einigen Bemerkungen über Pellagra. Zeitschrift für klin. Medizin. Bd. LIX. 1906. — 22. Rib-

bert. Der Untergang pathogener Schimmelpilze im Körper. Bonn 1887. — Ribbert. Über wiederholte Infektion mit pathogenen Schimmelpilzen und über die Abschwächung derselben. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 48. 1888. — 23. Hügemyer. Über Abschwächung pathogener Schimmelpilze. Bonn 1888. — 24. Lode. Studien über die Absterbebedingungen der Sporen einiger *Aspergillus*-arten. Archiv für Hygiene. Bd. XLII. 1902. — 25. Baumgarten. Lehrbuch der Pathologischen Mykologie. Braunschweig 1890. — 26. Stooss. Zur Ätiologie und Pathologie der Anginen, der Stomatitis aphthosa und des Soors. Mitteilungen aus Kliniken und medizinischen Instituten der Schweiz. Heft I. Serie III. 1895. — 27. Grasset. Etude d'un champignon parasite de l'homme. Arch. de médecine expérimentale. T. V. 1893. — Grasset. Etude sur le Muguet. Thèse de Paris 1894. — 28. Kaufmann. Recherches sur l'infection produite par l'*Asp. glaucus*. Lyon médical. Nr. 4. 1882. — 29. Dieulafoy, Chantemesse, Vidal. Une pseudotuberculose mycosique. Berliner internat. Kongreß. 1890. — 30. Boyce, Remarks upon a case of aspergillar Pneumomycosis. Journal of Pathol. and Bacter. 1892. — 31. Dubreuilh. Des moisissures parasitaires de l'homme. Arch. de méd. expériment. et d'anat. pathol. 1891. — 32. Ernst. Über eine Nierenmykose und das gleichzeitige Vorkommen verschiedener Pilzformen bei Diabetes. Virch. Archiv. Bd. CXXXVII. 1894. — 33. Hochheim. Ein Beitrag zur Kasuistik der Pneumomycosis aspergillina. Virch. Archiv. Bd. CLXIX. 1902. — 34. Ballin. Das Schicksal inhalierter Schimmelpilzsporen. Ein Beitrag zur Kenntnis des Infektionsweges durch Inhalation. Zeitschr. für Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd. LX. 1908. — 35. Leber. Keratomykosis aspergillina als Ursache von Hypopyonkeratitis. Von Graefes Archiv für Ophthalmologie. Bd. XXV. 1879. — 36. Uthoff und Axenfeld. Beitrag zur pathol. Anatomie und Bakteriologie der eitrigen Keratitis des Menschen. Von Graefes Archiv. Bd. XLIII. — 37. Fuchs. Keratomykosis aspergillina. Wiener klin. Wochenschr. Nr. 17. 1894. — 38. Kotliar. Contribution à l'étude de la pseudo-tuberculose aspergillaire. Annales de l'institut Pasteur. 1894. — 39. Ceni und Bestà. Über die Toxine von *Asp. fumigatus* und *Asp. flavescens* und deren Beziehungen zur Pellagra. Zentralblatt für allg. Pathol. und pathol. Anatomie. Bd. XIII. 1902. — 40. Bodin et Gautier. Note sur une toxine produite par l'*Aspergillus fumigatus*. Annales de l'inst. Pasteur. 1906. — 41. Bodin et Lenormand. Recherches sur les poisons produits par l'*Asp. fumigatus*. Annales de l'inst. Pasteur. 1912. — 42. Bodin. Les champignons parasites de l'homme. Nouveau traité de pathologie générale. T. II. Paris, Masson et Cie. — 43. Wassermann. Das Wesen der Infektion in Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Wassermann. 2. Aufl. Bd. I. 1913.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. II.

Fig. 1. Zeiss. Ok. 1. Apochr. Trocken-System 4. 0·95. 20 Tage alter, durch Einspritzung einer dünnen Emulsion lebender Sporen erzeugter Abszeß, in Abheilung. Die Abszeßhöhle füllt sich mit verschiedenartigen Elementen, Riesenzellen mit unregelmäßig verteilten Kernen, (Rz.), epithelioiden Zellen, zum Teil von Wucheratrophie des Fettgewebes ausgehend (Ep. Z. und Ep. Z. F.), Kapillaren, Fibroblasten, welche allmählich in indifferentes Narbengewebe (Bg.) übergehen.

Fig. 2. Leitz. Ölimm. $\frac{1}{12}$, Ok. 8. Makrophagen (Mph.) prall mit Sporen gefüllt in einem nach Einspritzung einer Emulsion abgetöteter Sporen entstandenen Entzündungsherd. Daneben freiliegende Sporen, wovon die meisten den halbmondförmigen Degenerationszustand zeigen. Bg. Subkutanes Bindegewebe.

(Beide Präparate nach Unna-Pappenheim gefärbt.)

Fig. 1.

Fig. 2.

Chable: *Aspergillus fumigatus*

Dreifarben-Autotypie Angerer & Göschl, Wien