

[Aus dem Königl. Institut für Infektionskrankheiten in Berlin.]
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Gaffky.)

Ueber das Verhalten der Favus- und Trichophytonpilze im Organismus.

Von

Dr. Julius Citron.

Nachdem es gelungen war, als Erreger des Favus, des Herpes tonsurans, gewisser Formen von Sycosis und anderer langdauernder Haut- und Haarerkrankungen Schimmelpilze zu entdecken, beschäftigte sich die Forschung der Folgezeit beinahe ausschliesslich mit deren Morphologie. Lange Zeit wogte ein heftiger Kampf über die Frage, ob Favus einen oder mehrere Erreger habe und ob die verschiedenen Favuspilze, die beschrieben wurden, verschiedene Arten oder bloss schwankende Varietäten derselben Art wären. Die gleiche Discussion wurde bei den verschiedenen Trichophytien geführt. Ueber einige Punkte dieser Probleme, die von einer sehr grossen Reihe von Forschern bearbeitet wurden, besteht jetzt Uebereinstimmung. So herrscht nahezu Einstimmigkeit darüber, dass Favus wesensverschieden von Trichophyton sei, und dass die verschiedenen Favusarten nur als Varietäten eines Pilzes aufzufassen seien. Nicht entschieden noch ist die Frage, ob auch die zahlreichen Trichophytiepilze nur als Varietäten einer Art aufzufassen sind.¹

Neben diesen Fragen nach der Morphologie und Systematik der Schimmelpilze traten die Studien über die Wirkungsweise auf den Organismus fast völlig in den Hintergrund. Nur vereinzelte Untersuchungen liegen bisher hierüber vor.

¹ Vgl. hierzu die vortreffliche Zusammenfassung von H. C. Plaut, Die Hyphenpilze oder Eumyceten. Kolle-Wassermann's *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*. Bd. I.

So injicirte Quincke¹ Mäusen, Hunden und Kaninchen Sporen von *Achorion Schönleinii* subcutan, intraperitoneal und intravenös. Der Erfolg war sowohl mit Pilz α als auch mit Pilz γ negativ. Quincke erklärt dies mit einer ungenügenden Disposition zur Favuserkrankung. Aehnliche Versuche machte Elsenberg.² Culturtheilchen wurden Kaninchen subcutan und intravenös injicirt. Elsenberg spritzte bei einigen Kaninchen in die Jugularvene eine grosse Quantität von in Bouillon suspendirten Sporen, ohne dass die Thiere darauf reagirt hätten. Bei einem 7 Wochen später getödteten Thiere fand er bei der Section keine Veränderung. Diese Misserfolge waren wohl die Ursache, dass später diese Versuche nicht fortgesetzt wurden.

Dieses Ergebniss war um so auffallender, als es Gaffky³, Lichtheim⁴, Ribbert⁵ u. A. gelungen war, mit anderen Hyphomyceten positive Erfolge zu erzielen, besonders mit *Aspergillus fumigatus flavescens* und *Mucor*.

Bukowsky⁶ nahm deshalb von Neuem diese Arbeiten auf und hatte mehr Erfolg als seine Vorgänger. Er stellte es sich zur Aufgabe, das Verhalten des intravenös injicirten *Achorion* im thierischen Organismus kennen zu lernen. Zu diesem Zwecke injicirte er Kaninchen 0.5 bis 1^{cem} von Favusbouillonemulsion. Das Resultat, das er erhielt war ein eigenartiges. Er stellte nämlich fest, dass nicht die absolute Menge Cultur von Wichtigkeit, sondern die Concentration der Culturemulsion ausschlaggebend für das Resultat war. Je dicker die Emulsion war, desto rascher und sicherer trat der Tod ein, in manchen Fällen in 24 Stunden, manchmal später bis zum 7. Tage. Wurden schwach concentrirte Lösungen verwandt, so blieb das Thier am Leben, ohne dass an ihm pathologische Symptome nachweisbar waren. Tödtete man das Thier, so zeigten bei der Section sich in den Lungen graue, scharf abgegrenzte Herde von Hanfkorngrosse. Die Knötchen waren Leukocytenanhäufungen, im Centrum befanden sich die Pilze. Nach 4 bis 6 Tagen begannen die Pilze sich

¹ Quincke, Ueber Favuspilze. *Archiv für experimentelle Pathologie*. 1887. Bd. XXII. S. 62.

² Elsenberg, *Vierteljahrsschrift für Dermatologie u. Syphilis*. 1889. Bd. XXI.

³ Gaffky, *Mittheilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte*. 1881. — Robert Koch, Entgegnung auf den von Dr. Grawitz u. s. w. *Berliner klin. Wochenschrift*. 1881. Nr. 52.

⁴ Lichtheim, *Berliner klin. Wochenschrift*. 1882. Nr. 9 u. 10. — *Zeitschr. für klin. Medicin*. Bd. VII.

⁵ Ribbert, Der Untergang pathogener Schimmelpilze. *Monographie*. Bonn 1887. — Ueber wiederholte Infection mit pathogenen Schimmelpilzen. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1888. S. 988.

⁶ Bukowsky, *Archiv für Dermatologie und Syphilis*. 1900. Bd. LI. S. 365.

schlechter zu färben, dann fingen sie an zu zerfallen und an Stelle der Rasen fand man Haufen kleiner Kügelchen und stäbchenförmiger Gebilde. Auch Riesenzellen wurden von ihm nachgewiesen.

Zwei Kaninchen wurden nach 14 Tagen getödtet. In den Lungen waren zerstreute Herde sichtbar, weder aber in deren Innerem noch anderswo war auch nur die Spur eines Pilzes auffindbar. Bloss im Innern der Leukocyten färbte sich ein ganz kleines Korn dunkelblau.

Aus diesen histologischen Bildern kann man nach Bukowský sich folgenden Verlauf der Krankheit zusammenstellen. Die injicirte Pilzmasse verfangt sich in den Lungencapillaren. Viele Fäden gehen in einigen Tagen zu Grunde. Einzelne wachsen. Dagegen reagirt der Organismus, indem eine Leukocytenanhäufung ringsherum erfolgt. Insoweit es der Leukocytenmantel erlaubt, findet ein Wachsthum der Fäden statt. Der Leukocytenmantel bekommt eine neue Hülle und geht stern- und rasenförmige Veränderungen ein. Währenddessen wird der Leukocytenmantel immer dichter und schliesst immer enger die Fäden ein. Dadurch kommt es zu einem regressiven Stadium, bei dem entweder der Rasen ein Ganzes bleibt, sich schwächer zu färben beginnt und als solcher schwindet, oder aber in einzelne Stäbchen zerfällt, die sich gut färben und von den Leukocyten weggeschafft werden. Unterdessen findet ein Zerfall der Knoten und wahrscheinlich deren Resorption statt. Bei diesen Vorgängen können auch Riesenzellen entstehen. Bukowský kommt zu dem Schlusse, dass der Favuspilz eines Wachsthums im Kaninchenorganismus fähig sei und zwar in Form von Gebilden, welche an Actinomycesrasen erinnern. Dass das Wachsthum nicht fortschreitet, liegt nicht in der Natur des Pilzes, sondern in der Reaction des Organismus. Injicirt man stark concentrirte Lösungen, dann gehen die Thiere aus mechanischen Ursachen zu Grunde.

Sabrazès¹ machte ähnliche Befunde bei intraperitonealer Injection von Favussporen. Es entsteht das Bild einer Pseudotuberculose des Peritoneums. Die gleichen Veränderungen erhielt Sabrazès bei Injectionen von Trichophytonsporen.

Diese Befunde kann ich im Wesentlichen bestätigen. Meine Untersuchungen wurden mit einer grösseren Reihe von verschiedenen Schimmelpilzarten unternommen. Ich verwandte hierzu folgende Culturen:

- | | |
|------------------------|------------------------------|
| 1. Mäusefavus. | 4. Trichophyton mikrosponon. |
| 2. Menschenfavus. | 5. Trichophyton A. |
| 3. Katzentrichophyton. | 6. Trichophyton B. |

¹ Sabrazès, *Sur le favus etc.* Paris 1893.

Diese Culturen wurden in den verschiedensten Mengen weissen Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen intraperitoneal injicirt. Hierzu wurde die gesammte Culturmenge von einer bzw. mehreren mindestens 14 Tage alten Bierwürze-Agarculturen entsprechend der Zahl der zu impfenden Thiere in Form einer im Mörser fein zerriebenen und in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmten Emulsion verwandt. Bei allen Thieren konnte ich Pseudotuberculose d. h. Knötchenbildung des Peritoneums und der Lymphdrüsen nachweisen. Hierbei gelang es oft noch nach sehr langer Zeit die Fäden aufzufinden. Freilich bedarf es bei dem Suchen einer gewissen Aufmerksamkeit. Um über das Schicksal der intraperitoneal injicirten Culturaufschwemmungen Klarheit zu gewinnen, verfuhr ich zunächst so, dass ich weissen Mäusen in bestimmten Intervallen mit Glascapillaren Peritonealexsudat entnahm. Hierbei konnte ich mittels dieser Methode keine Phagocytose nachweisen. Wohl fand sich eine Hyperleukocytose, aber in den Leukocyten selbst konnte ich keine Schimmelpilze feststellen. Auffallend ist aber das schon kurze Zeit nach der Injection eintretende Fehlen von Fäden im freien Exsudat. Der Grund hierfür ist jedoch, wie sich bei der Tödtung der Thiere und der Section sehr bald zeigte, nicht in einer schnellen Auflösung der Fäden durch das Exsudat zu suchen. Es tritt vielmehr eine Verklumpung der injicirten Massen ein und ringsherum sammeln sich Leukocyten an. Da es unmöglich ist, mit Capillaren derartige Klumpen, wenn sie eine bestimmte Grösse überschreiten, zu aspiriren, so erklärt sich leicht das Fehlen von freien Fäden und Phagocyten im Capillarexsudat. Was die Constanz der Pseudotuberkeln und das Vorkommen von Favusfäden in ihnen betrifft, so stehen meine Erfahrungen im Widerspruch mit denen von Bukowský, wobei freilich zu berücksichtigen ist, dass Bukowský seine Angaben auf die Lungenknötchen beschränkt, während meine Untersuchungen im Wesentlichen die Bauchfellpseudotuberculose in Betracht ziehen. Während Bukowský schon nach 14 Tagen keine Fäden mehr fand, gelang mir dieses selbst noch nach 3 Monaten, wie sich aus nachstehendem Protokollauszug ergibt.

Kaninchen F. I. b) Mäusefavus.

11 intraperitoneale und 2 intravenöse Injectionen in der Zeit vom 17. II. 1904 bis 16. VI. 1904. Insgesamt wurden 40 Agarculturen injicirt.

Am 5. IX. wird das Thier, das die ganze Zeit über munter gewesen war, getödtet. Die Section ergibt ausgesprochene Pseudotuberculose. Knötchen, die kaum sichtbar sind, finden sich neben bohnergrossen, ja haselnussgrossen Knoten. Das Peritoneum und die Oberfläche von Leber und Niere sind mit solchen Knoten besetzt. Auf dem Durchschnitt finden sich vielfach verkäste Massen. Weder im ungefärbten Präparate noch in ge-

färbten Präparaten lassen sich zunächst Favusfäden nachweisen. Diese findet man erst, wenn man Strichpräparate mit Natron- oder Kalilauge behandelt. Man ist dann über die grosse Menge der Fäden überrascht, an denen sich kaum morphologische Veränderungen erkennen lassen. Zweifelhaft freilich muss es bleiben, ob diese Fäden noch lebensfähig sind. Bierwürze-Agar-ausstriche führten zu keinem positiven Resultate.

Ganz ähnliche Befunde habe ich oft bei Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen erheben können, und zwar in gleicher Weise bei Favus und Trichophytie. Freilich fanden sich auch einige Thiere, bei denen trotz eifrigsten Suchens in den Knötchen keine Spur von den Schimmelpilzen sich mehr entdecken liess.

Anders scheint sich der Kaltblüterorganismus zu verhalten. Frösche, die ich zu diesen Experimenten verwandte, ertrugen im Allgemeinen die Injection selbst grösserer Mengen in den Lymphsack gut. Hier zeigte sich ein gewisser Unterschied zwischen Favus und Trichophyton mikrosporon, indem bei letzterem eine deutliche Phagocytose bemerkt wurde. Schon kurze Zeit nach der Injection trat Hyperleukocytose auf und bald konnte man auch die Anlagerung der Phagocyten an die Fäden constatiren, um dann sehr schön die allmähliche Aufnahme in den Zelleib weiter zu beobachten. Bei Favus gelang es nicht, Phagocytose zu sehen. Hier lagern sich wohl die Leukocyten in grossen Haufen an die Mycelien an, nehmen sie aber nicht in ihr Inneres auf. Uebrigens werden auch bei Trichophytoninjection keineswegs alle Pilze durch Phagocyten aufgenommen; so fanden sich z. B. bei einem Frosche, der am 1. VII. 1904 1.0^{ccm} einer dünnen Trichophytonemulsion erhalten hatte, noch am 28. VII. zahlreiche stark gequollene Trichophytonfäden frei im Exsudat des Lymphsacks vor. Die Fäden waren noch lebensfähig und wuchsen auf Bierwürzeagar sehr gut. Aehnliches gelang mir übrigens auch bei anderen Fröschen, die mit Favus geimpft waren. Auch hier gingen Culturen an. Ja, es schien in einem Falle selbst, als ob durch den Aufenthalt im Froschkörper eine gewisse Virulenzsteigerung möglich sei. Einem Frosche wurden am 9. VI. 1904 0.8^{ccm} einer concentrirten Emulsion von Trichophytonmikrosporon in den Lymphsack injicirt. Am 14. VI. zeigen sich im Exsudat bei der Capillarprobe fast gar keine Leukocyten und gar keine Fäden. Das Thier wird getödtet, es zeigt sich die bekannte Verklumpung der Fäden. Es werden hierauf einer Maus 0.2^{ccm} des Exsudats, in dem einige dieser kleinen Klumpen schwimmen, subcutan injicirt. Schon nach wenigen Tagen beginnt die örtliche Reaction bei der Maus aufzutreten und am 20. VI. zeigen sich zwei deutliche, schöne Skutula; ein Erfolg, den wir bei der injicirten sehr geringen Culturmenge sonst nicht zu verzeichnen hatten.

Das Ergebniss aller dieser Versuche ist also dieses, dass die freien Exsudate keine Substanzen enthalten, welche im Stande sind, injicirte Schimmelpilzemulsionen aufzulösen. Zu seinem Schutze verwendet der Organismus vielmehr die Leukocyten.¹ Es ist, wie Ribbert² nachgewiesen hat, möglich, dass Schimmelpilze (Aspergillen) auch dann absterben, wenn sie von dem Protoplasma der Leukocyten nicht eigentlich aufgenommen, sondern von Leukocytenhaufen nur ringsherum eingeschlossen werden. Unter diesen Umständen kann die intracelluläre Verdauung entbehrt werden. Der allseitig geschlossene Zellmantel schneidet den Parasiten die Zufuhr des Ernährungsmaterials, des Sauerstoffs u. s. w. ab, kurz raubt ihnen die Existenzbedingungen. Die so getödteten Organismen können dann event. von den Leukocyten noch gefressen und verdaut oder auf andere Weise entfernt werden. Die Widerstandskraft der einzelnen Schimmelpilzarten und die Angriffskraft der verschiedenen Leukocytenarten ist eine verschiedene. Die Leukocyten des Frosches scheinen aggressiver als die der Warmblüter zu sein. Favus erscheint resistenter als Trichophyton.

Eine weitere Bestätigung dafür, dass die freien Körperexsudate keine für Schimmelpilze lytischen Substanzen besitzen, findet sich im folgenden Versuch. Ein Kaninchen erhält eine Reihe von Injectionen von normalem Meerschweinchenserum. Nach einer gewissen Zeit entstehen so im Kaninchenserum Anticomplemente gegen die Meerschweinchencomplemente. Beruht nun die natürliche Immunität der Meerschweinchen gegen die intraperitoneale Injection von Favusemulsionen auf der Wirkung des Complementes oder auf dem Zusammenwirken von Amboceptor und Complement, so müsste durch das Neutralisiren des Complementes die natürliche Immunität schwinden. Solche Versuche sind von Wassermann³ für Typhus und Staphylococcus aureus mit vollem Erfolge gemacht worden. In unserem Falle jedoch sieht man von der Injection des Anticomplementes keinerlei Einwirkung.

Wir haben weiter gesehen, dass im Organismus eine Verklumpung der Pilzfäden stattfindet, und dass allmählich durch Zufluss von Leukocyten, die sich anlagern, Knötchen entstehen, die ein ähnliches Bild wie die durch Injection von Tuberculosepilzen erzeugten Tuberkel bieten.

¹ Vgl. hierzu die Angaben von E. Metschnikoff, Die Lehre von den Phagocyten u. s. w. Kolle-Wassermann's *Handbuch*. 1904. Bd. III. S. 366. — Renon, *Etudes sur l'aspergillose*. 1897.

² Ribbert, Weitere Untersuchungen über das Schicksal pathogener Pilze im Organismus. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1885. S. 535.

³ Wassermann, Ueber die Ursachen der natürlichen Widerstandsfähigkeit gegenüber gewissen Infectionen. *Ebenda*. 1901. S. 4.

Man weiss heutzutage sicher, dass der Erreger der Tuberculose kein Bacillus ist, sondern ein höher organisirter mycelbildender Pilz. (Coppen Jones¹, Olav Johan-Olsen.²) Zwischen diesem Pilze und den Dermatomycooseerregern bestehen Beziehungen, die weiter zu verfolgen sehr interessant sein wird, wenngleich man ihre Bedeutung keineswegs überschätzen darf. Als erste Analogie haben wir die Erregung von Knötchen kennen gelernt, d. h. sowohl die Tuberculosepilze als wie Favus und Trichophyton enthalten Substanzen, welche auf den Organismus einen bestimmten formativen Reiz ausüben. Es ist bekannt, dass auch andere Substanzen ähnlich auf den Körper wirken. Welchem Umstande dieser Reiz zuzuschreiben ist, kann zur Zeit nicht mit Sicherheit entschieden werden. Es könnte sowohl die chemische Natur als der morphologische Aufbau und endlich auch das biologische Verhalten des Pilzes in Frage kommen. Wassermann³ schreibt die locale Reaction des Körpers nicht auf Rechnung der mechanischen, sondern der biologischen Wirkung des eingedrungenen Infectionserregers. Dies will jedoch keineswegs besagen, dass nur lebendige Infectionskeime im Stande seien die specifische Reaction des Körpers auszulösen. Gerade die Tuberculosepilze sind ein vortreffliches Beispiel dafür, dass das Leben der Bakterien nicht nothwendig ist, um auf den Körper jenen formativen Reiz auszuüben, der zur Bildung der Tuberkel führt. Die Experimente von Prudden und Hodenpyl⁴, Strauss und Gamaleia⁵, Vissmann⁶, Grancher und Ledoux-Lebard⁷ zeigen uns, dass die Injection todter Tuberkelbacillen in den Kreislauf oder in das Peritoneum Knötchen im Gewebe entstehen lässt, welche den histologischen Bau der Tuberkel haben.

Es ist nun eine weitere, sehr interessante Analogie mit den Tuberculosepilzen, dass auch die Pilze der Favus-Trichophytongruppe ein ganz gleiches Verhalten zeigen. Die sicher abgetödteten Pilze erregen bei intraperitonealer Injection in gleicher Weise Pseudotuberculose wie die lebenden Pilze. Bei subcutaner Injection abgetödteter Schimmelpilz-

¹ Coppen Jones, *Centralblatt für Bakteriologie*. Abth. I. Bd. XX.

² Olav Johan-Olsen, *Ebenda*. Abth. II. Bd. III.

³ Wassermann, Das Wesen der Infection. *Handbuch* von Kolle-Wassermann. 1903. Bd. I.

⁴ Prudden und Hodenpyl, Studies on the action of dead Bacteria in the living body. *New York. Med. Journal*. 20. Juni 1891.

⁵ Strauss und Gamaleia, Contributions à l'étude du poison tuberculeux. *Arch. méd. expér.* 1891.

⁶ Vissmann, Wirkung der Tuberkelbacillen auf den Organismus. *Virchow's Archiv*. Bd. CXXIX. S. 163.

⁷ Grancher, Ledoux-Lebard, Tuberculose aviaire et humaine. *Arch. méd. expér.* 1892. S. 1.

emulsionen in weisse Mäuse zeigen sich genau die gleichen Erscheinungen, wie bei Injection lebender Pilz emulsionen. Es entsteht am 2. bis 3. Tag zunächst eine Infiltration, am 5. bis 7. Tag sieht man eine Borke, die sich von Tag zu Tag vergrössert, gleichzeitig beginnt um die Borke herum Haarausfall aufzutreten. Nach etwa 2 bis 4 Wochen kommt der Process in der Regel zum Stillstand. Die Borke verkleinert sich und fällt schliesslich ab. Es bleibt eine glatte, glänzend weisse, haarlose Narbe, die viele Wochen bestehen bleibt, bis sie allmählich durch Haare von der gesunden Umgebung überdeckt wird. Dass die von uns verwandten Culturemulsionen wirklich abgetödtet waren, kann keinem Zweifel unterliegen. Elsenberg¹, der den Einfluss der Temperatur auf den Favuspilz studirt hat, giebt an, dass das Verweilen bei Temperaturen über 55° die Keimfähigkeit vollständig vernichtet. Ich kann dies durchaus bestätigen. Um so bemerkenswerther ist es, dass Culturen, welche 5 Tage hinter einander je 5 Stunden im Autoclaven gewesen waren, nicht die Fähigkeit verloren hatten, Pseudotuberculose und die oben beschriebenen Veränderungen, die vollkommen identisch mit denen sind, welche durch subcutane Injection lebender Favus- und Trichophytonpilze erzeugt werden, hervorzurufen.

Im Lichte dieser Thatsache wird uns die grosse Hartnäckigkeit des Favus verständlich werden. Alle Dermatologen sind sich über den Misserfolg der antiseptischen Behandlung des Favus einig. Die von den meisten Autoren angegebenen Gründe, dass die Pilze sehr tief in die Haartaschen hineinwachsen¹, oder dass das Haarfett den Desinficientien (z. B. Formalinlösung) den Zutritt zu den Pilzen erschwere (Bogrow und Scharnewitsch-Scharschinsky²) scheinen mir zur Erklärung nicht zu genügen. Gewiss spielen diese Momente eine Rolle. Der wichtigste Grund aber ist tiefer zu suchen. Selbst wenn die Schimmelpilze durch Desinficientien abgetödtet sind, hört ihr specifischer Reiz auf die Körpergewebe noch nicht auf. Die Krankheit kann nicht heilen, wenn nicht die todtten Pilzleiber selbst mechanisch entfernt werden. Der Werth der desinficirenden Behandlung liegt also nur darin, dass günstigsten Falls ein Weiterschreiten der Krankheit gehemmt werden kann. Die Heilung selbst dagegen erfolgt nur, wenn die die Reaction auslösenden Pilzleiber durch die Thätigkeit der Leukocyten vernichtet oder eliminirt werden, wie es in der Praxis in der Form der Epilation geschieht.

¹ Elsenberg, Ueber den Favuspilz. *Archiv für Dermatologie und Syphilis*. 1889. Bd. XXI.

² Bogrow und Scharnewitsch-Scharschinsky, *Dermatolog. Zeitschrift* von Lassaro. 1904. Nr. 5.

Die die Reaction auslösenden Ursachen sind in zwei Momenten zu suchen, erstens in dem mechanischen des Druckes, zweitens in einem toxischen. Durch die subcutane Injection wird ein Druck auf die betreffenden Gewebsschichten ausgeübt, der sie in ihrer Ernährung schädigt und schon allein ausreichen kann, um zu einer Nekrose der oberliegenden Theile zu führen. Allein der typische Verlauf der Reaction, insbesondere der Haarausfall sprechen dafür, dass neben dem sehr wichtigen mechanischen Momente noch eine andere Noxe mitspielt, nämlich eine toxische. Dieses Toxin kann nur als ein den Bakterienleibern selbst innewohnendes, als ein Endotoxin angesehen werden. Das Endotoxin ist hitzebeständig und findet sich in gleicher Weise in den lebenden, wie in den abgetödteten Pilzen. Es ist bisher nicht gelungen, das Endotoxin von den Pilzleibern zu trennen. Insbesondere findet sich in den Stoffwechselproducten der Schimmelpilze kein Toxin (Exotoxin), vergleichbar dem Tetanus- oder Diphtherietoxin.

Mäuse, denen die Filtrate von Favus- und Trichophytonculturen, welche mehrere Monate auf Bierwürze- oder Maltosebouillon gewachsen waren, subcutan und intraperitoneal injicirt werden, zeigen selbst bei relativ grossen Dosen keine nennenswerthen Störungen. Es stimmt dies mit den Angaben von Plato überein, der bei ähnlichen Versuchen gleichfalls negative Ergebnisse hatte. Wir müssen daraus schliessen, dass die pathogenen Schimmelpilze, wenigstens unter den gewöhnlichen Culturbedingungen, nicht in der Lage sind, ein extracelluläres Toxin zu bilden. Dieses Ergebniss kann in keiner Weise überraschen, indem auch im klinischen Bilde die durch diese Pilzgruppe hervorgerufenen Krankheiten im wesentlichen locale Hautkrankheiten sind, während die toxinbildenden Infectionserreger das Bild der schweren allgemeinen Intoxication hervorrufen.

Wegen der bereits mehrfach erwähnten biologischen Aehnlichkeit mit den Tuberculosepilzen haben wir versucht, nach dem Muster des Tuberculins ein Trichophytin und Favin herzustellen und an Thieren zu prüfen. Ich verfuhr hierbei nach der von Plato¹ angegebenen Methode, der ähnliche Versuche angestellt hat, die nach seinem Tode von Neisser veröffentlicht worden. Plato gelang es von einer bestimmten Trichophytonart, die von einem Falle von tiefer Trichophytie stammte, ein Trichophytin zu erhalten. Die Injection dieses Trichophytins bewirkte bei gesunden Thieren keinerlei Reaction. Dagegen zeigten Kaninchen, welchen 4 Tage nach der Injection einer Trichophytoncultur 1.0^{cem}

¹ A. Neisser, Plato's Versuche über die Herstellung von Trychophytin. *Archiv für Dermatologie*. 1902. Bd. LX.

Trichophytin injicirt wurde, Temperatursteigerung von 1° C. Negativ fielen die Versuche Plato's aus, ein analoges Favin oder Trichophytin für die *Trichophytia superficialis* zu finden. Bei der Nachprüfung dieser Versuche konnte ich keine positiven Resultate erzielen. Das Menschen- und Mäusefavin des Trichophytin microsporon, Trichophytin A und B und Katzentrichophytin, das ich zur Verfügung hatte, brachten selbst bei Injection grösserer Dosen bei entsprechend infectirten Thieren keine spezifische Reaction hervor. Es spricht dies in keiner Weise gegen die Richtigkeit der Plato'schen Beobachtungen. Bezüglich des Favins sind unsere Resultate übereinstimmend negativ. Bezüglich des Trichophytins ist es sicher, dass Plato mit einer anderen Trichophytonart gearbeitet hat, als ich. Es ist nun sehr wohl möglich, und Plato selbst steht auf Grund seiner Beobachtungen auf diesem Standpunkte, dass die verschiedenen Trichophytonstämme in der Trichophytinbildung weitgehende Differenzen zeigen. Ausserdem ist daran zu erinnern, dass Plato mit Culturen arbeitete, welche direct von Menschen stammten, während die mir zur Verfügung stehenden Culturen Generationen hindurch künstlich fortgepflanzt worden waren. Auch in anderer Hinsicht untersuchte ich die Filtrate, nämlich ob ihnen immunisirende oder heilende Wirkungen zukommen. Ich kann auf die Angabe der Einzelheiten der Versuchsanordnung verzichten, da trotz mannigfacher Combinationen niemals weder durch vorhergehende, noch durch gleichzeitige Injectionen von Filtrat und Cultur das Auftreten der spezifischen Reaction verhindert wurde. Dagegen schien die Injection des Filtrates einige Mal, wenn auch keineswegs regelmässig, einen gewissen Einfluss auf die Heilung zu besitzen, in dem Sinne, dass die Borken sich schneller verkleinerten und die Narbenbildung beschleunigt wurde. Ich gebe hier als Beispiel einen Protokollauszug wieder.

13. IV. Eine Maus erhält eine subcutane Injection von 0.8 ccm Mäusefavusemulsion.

27. IV. Es hat sich in den 14 Tagen an der Injectionsstelle zunächst eine starke Infiltration gezeigt, dann entstand eine Borke und ringsherum starker Haarausfall.

3. V. Grosse Borke und haarfreie Stelle.

Intraperitoneale Injection von 0.5 ccm Filtrat ($2\frac{1}{2}$ Monat alte Cultur auf Bierwürzebouillon).

7. V. Borke klein, grosse kahle Stelle (Narbe).

Bei dem unregelmässigen Verlauf der arteficiellen Favusinfection wird man aus derartigen Beobachtungen keine weitreichenden Schlüsse ziehen dürfen. Immerhin verdienen sie erwähnt zu werden, zumal Plato bei der Behandlung menschlicher Trichophytie mit Trichophytin ähnliche Erfahrungen gemacht hat. Auch hier drängt sich der Vergleich mit der

Tuberculinwirkung auf, welches ja in gleicher Weise keine schützenden Eigenschaften besitzt, wohl aber im Stande ist, in günstigen Fällen Heiltendenzen des Körpers anzuregen bezw. zu unterstützen.

Im weiteren Verlaufe meiner Studien prüfte ich dann die übrigen Fragen der Immunität. Zunächst handelte es sich mir darum, festzustellen, ob eine active Immunisirung möglich sei. In der Litteratur finden sich hierüber keine Angaben. Nur über *Aspergillus flavescens* liegt eine von Ribbert¹ angestellte Untersuchung vor. Ribbert giebt an, dass Kaninchen, denen Aspergillussporenemulsion intravenös verabreicht wurden, bei Injection von Aspergillussporen in die vordere Augenkammer eine wesentlich mildere Reaction zeigten. Bei den wesentlichen Differenzen, die zwischen *Aspergillus* und den Pilzen der *Favus-trichophyton*gruppe bestehen, wird man diese Erfahrung nicht ohne Weiteres auf den vorliegenden Fall übertragen dürfen.

Als Versuchsthiere wurden weisse Mäuse verwandt, die mit Culturen von Mäusefavus, Menschenfavus und *Trichophyton mikrosporon* geimpft wurden. Die Ergebnisse sind folgende:

1. Intraperitoneale Injection von von lebenden Culturemulsionen.

Zur Injection wurden zwei- bis dreiwöchige Culturen verwandt. Zwei bis drei derartige Culturen, entsprechend der Zahl der Versuchsmäuse, wurden im Porzellanmörser unter Zusatz von 3 bis 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung verrieben. Hiervon wurden wechselnde Mengen von 0.5 bis 1.5 ccm injicirt. Im Allgemeinen wurden Injectionen von 0.5 bis 1.0 ccm gut, solche von mehr als 1.0 ccm schlecht vertragen. Nach 14 Tagen erhielten die Mäuse subcutane Injectionen von 0.5 ccm entsprechend hergestellter Culturemulsion. Es erfolgte stets prompte Favusreaction mit einer Incubationszeit von 5 bis 7 Tagen.

2. Intraperitoneale Injection abgetödteter Culturemulsionen.

Experiment VIII.

3 Monate alte Cultur von Mäusefavus auf Bierwürzebouillon wird filtrirt. Der Filtrerrückstand wird mit physiologischer Kochsalzlösung gründlich ausgewaschen, dann 1 Stunde im Kochtopf sterilisirt, dann mit 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung verrieben.

1. Maus. 7. V. Injection von 0.6 ccm Culturemulsion intraperitoneal.
13. V. Nichts Abnormes zu sehen.

2. Maus. 7. V. Injection von 0.5 ccm Culturemulsion intraperitoneal.

11. V. Injection von 0.5 ccm einer lebenden Mäusefavusemulsion (3 Agarculturen auf 5.0 ccm physiologischer Kochsalzlösung verrieben) subcutan.

13. V. Nichts Abnormes zu sehen.

¹ Ribbert, Ueber wiederholte Infection mit pathogenen Schimmelpilzen u. s. w. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1888. Nr. 48.

14. V. Minimale Borke.

Die Borke vergrössert sich nicht weiter, fällt nach einer Woche ab und hinterlässt eine kleine glatte, reizlose Narbe.

3. Maus. (Controle 1).

7. V. Subcutane Injection von 0.3 ^{cem} abgetödtetem Mäusefavus.

13. V. 0.5 ^{cem} lange und etwas weniger breite Borke.

Die Borke vergrössert sich und hinterlässt schliesslich eine grosse Narbe.

4. Maus. (Controle 2).

11. V. Subcutane Injection von 0.5 ^{cem} einer lebenden Mäusefavus-emulsion.

13. V. Nichts Abnormes zu sehen.

16. V. Kleine Borke fühlbar.

18. V. Die Borke hat sich vergrössert und ist noch mit Haaren besetzt.

6. VI. Grosse, kahle, glatte Narbe.

Experiment XVI.

2 1/2 Monate alte Cultur von Mäusefavus auf Maltosebouillon wird filtrirt. Der Filtrerrückstand wird mit physiologischer Kochsalzlösung gründlich ausgewaschen, dann 5 Tage hindurch je 5 Stunden im Autoclaven sterilisirt, dann mit 10 ^{cem} physiologischer Kochsalzlösung verrieben.

Maus. 7. VI. Intraperitoneale Injection von 1.0 ^{cem}.

20. VI. Subcutane Injection von 0.5 ^{cem} lebender Culturemulsion.

27. VI. Keine sehr deutliche Reaction. Sehr kleine Borke.

8. VII. Nihil.

Die Controlen ergeben, dass sowohl die subcutane Injection der abgetödteten als der lebenden Culturemulsion bei unvorbehandelten Mäusen stärkere Reaction hervorruft.

Experiment XVII.

2 1/2 Monate alter Menschenfavus wird filtrirt. Der Filtrerrückstand ausgewaschen, und 5 Tage je 5 Stunden im Autoclaven sterilisirt, dann mit 10 ^{cem} physiologischer Kochsalzlösung verrieben.

Maus. 9. VI. 2.0 ^{cem} intraperitoneal injicirt.

20. VI. 0.5 ^{cem} lebender Menschenfavus subcutan injicirt.

27. VI. Nichts Abnormes zu sehen.

8. VII. Nihil.

Controlen ergeben positive Resultate.

Das Resultat dieser Experimente wird man dahin zusammenfassen können, dass eine gewisse Resistenzerhöhung der höchstempfindlichen Thiere, wie es die Mäuse sind, mittels abgetödteter, in flüssigen Nährböden gewachsener alter Pilzkörper möglich ist.

In einer anderen Reihe von Experimenten haben wir die Frage studirt, ob sich durch subcutane Injection Immunisirung erreichen lässt. Hierbei muss man Folgendes berücksichtigen. Die Favusinfektion heilt mit einer Narbe aus. Injicirt man nach völliger Abheilung in das Narben-

gewebe eine nicht zu grosse Menge Favusemulsion, so kann die Reaction ausbleiben oder sehr gering sein. Es würde nun sehr falsch sein, wenn man hieraus auf eine etwa local entstandene Immunität schliessen würde. Der Grund ist vielmehr in den anatomischen Veränderungen der Haut zu suchen.

Injicirt man aber in eine gesunde Hautstelle, so findet man keinen Unterschied zwischen vorbehandelten und nichtvorbehandelten Mäusen.

Des Weiteren habe ich versucht, ein Serum gegen diese Pilze zu gewinnen. Ich benutzte als Versuchsthiere Kaninchen. Ich injicirte diesen die Culturemulsionen im Allgemeinen in der Reihenfolge, dass ich mit intraperitonealer Injection abgetödteter Culturen begann und dann zur intraperitonealen Injection lebender Culturen schritt, um gegen Schluss der Immunisirung von Zeit zu Zeit auch intravenöse Injection dünner Culturaufschwemmungen zu verabreichen. Die Thiere vertrugen im Allgemeinen die intraperitoneale Injection sehr gut, während den intravenösen Injectionen zwei Thiere zum Opfer fielen. Im Ganzen wurden 11 Kaninchen für diese Versuche benutzt. Die Immunisirung wurde bei einzelnen Thieren 8 Monate lang fortgesetzt.

Dieses Serum zeigte indessen in zahlreichen Versuchen an Mäusen weder schützende noch heilende Wirkung.

Nachdem sich dies gezeigt hatte, galt es, die weiteren Qualitäten des Serums zu prüfen, insbesondere ob das Serum irgend welche Wirkung in der Richtung erkennen lässt, dass es eine lebhaftere Phagocytose vermittelt, wie dieses für andere Sera von Denys und Leclef¹, Wright und Douglas², Neufeld und Rimpau³ angegeben wurde. Wir konnten nichts Derartiges nachweisen.

Auch auf Agglutination und Präcipitation wurde das Serum untersucht. Der Agglutination stellten sich grosse technische Schwierigkeiten entgegen. Es gelang nicht, eine homogene Aufschwemmung der Pilzleiber herzustellen, obwohl ich u. A. auch die von Robert Koch⁴ für die Tuberkelbacillen empfohlene Methode anwandte. Eine Prüfung des Agglutinationstitres war unter diesen Umständen unmöglich. Es ist indessen wahrscheinlich, dass Agglutinine auftreten, ja dass im normalen Serum unserer Versuchsthiere schon Agglutinine vorgebildet sind. Hierfür

¹ Denys und Leclef, *La cellule*. 1895.

² Wright und Douglas, *From the proceedings of the R. Society*. Vol. LXXII und LXXIII.

³ Neufeld u. Rimpau, Ueber die Antikörper des Streptokokken- und Pneumokokken-Immunserums. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1904: Nr. 40.

⁴ Koch, *Ebenda*. 1901.

spricht die Verklumpung, die bei intraperitonealer Injection regelmässig auftritt.

Der Nachweis von Präcipitinen wurde nach der von Aronson¹ und Wassermann² bei Diphtheriebacillen geübten Methode geführt. Bierwürzebouillonculturen von 2 bis 4 Monaten wurden filtrirt, der Filterrückstand 24 Stunden hindurch bei 60° abgetödtet und getrocknet, hierauf noch im Exsiccator scharf getrocknet. Dann wurde die Pilzmasse im Porzellanmörser verrieben und allmählich auf 1^{cm} trockener Cultur 20^{cem} 0.1 procent. Aethylendiaminlösung zugesetzt. Hierauf kam das Gemenge auf mehrere Stunden in den Schüttelapparat. Nach 24 Stunden wird abcentrifugirt, man erhält dann eine gelbliche, ziemlich klare Flüssigkeit. Liess man nun auf diesen Extract das Serum einwirken, so ergab die Untersuchung das Vorhandensein von Präcipitinen. Doch wirkten die Sera nicht in sehr starker Verdünnung präcipitirend. Normales Serum präcipitirte gar nicht.

Die Präcipitirungsversuche ergeben einen biologisch sehr nahestehenden Bau aller untersuchten Arten, indem Trichophyton mikrosporon-Serum ausser Trichophyton mikrosporon-Extract auch Katzentrichophyton-, Menschenfavus- und Mäusefavusextract präcipitirt; Mäusefavusserum präcipitirte auch Trichophyton- und Menschenfavusextract.

Die Art, mit der immunisirt worden war, zeigte sich indessen empfindlicher als die anderen Arten. Jedoch sind die Unterschiede nicht gross und deutlich genug, um darauf etwa eine Classificirung der pathogenen Schimmelpilze zu basiren. Möglicher Weise gelingt es durch Behandlung anderer Thiere als Kaninchen höherwerthige Sera zu erzeugen, die in grösserer Verdünnung schon präcipitiren, dann dürfte vielleicht auch die Präcipitationsdifferenz zwischen den einzelnen Pilzvarietäten eine bedeutendere werden und weitergehende Schlüsse erlauben. Die bisherigen Ergebnisse berechtigen nur zu der Folgerung, dass der Organismus gegen die Einführung von Pilzleibern in der Form von Präcipitinen reagirt, und dass die Präcipitine sowohl als die präcipitable Substanz der einzelnen Favusvarietäten und Trichophytonarten einander ausserordentlich nahesteht.

Vergleichen wir mit diesen Resultaten, die bei Tuberculosepilzen bezüglich der Immunität gewonnenen Ergebnisse, so sehen wir auch hier weitreichende Analogien.

Eine active Immunisirung ist bei Tuberculose sowohl als bei den Favus- und Trichophytonpilzen im gewissen Grade möglich.

¹ Aronson, *Archiv für Kinderheilkunde*. Bd. XXX.

² Wassermann, Ueber eine neue Art von Diphtherieserum. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1902. Nr. 44.

Eine passive Immunisirung gelingt bisher nicht. Die bisher hergestellten Tuberculosesera (Maragliano, Marmorek) sind nach den Angaben der Entdecker selbst nicht baktericid. Ihre antitoxischen Qualitäten werden heftig bestritten.

Dagegen sind im Tuberculoseserum von Arloing¹ Agglutinine entdeckt worden, während im Favus- und Trichophytonserum, wie wir gesehen haben, Präcipitine vorhanden sind. Nun sind aber Präcipitine und Agglutinine identische Substanzen und ist in unserem Falle nur aus mechanischen Gründen ein Agglutinin nicht nachweisbar.

Es ist mir an dieser Stelle eine angenehme Pflicht, Hrn. Prof. Wassermann für die Anregung zu dieser Arbeit und für das Interesse, das er ihr entgegengebracht, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

¹ Arloing, Agglutination du Bacille de la tuberculose. *Compt. rend. de l'Acad. des Sciences.* 16. V. 1898.