

XII.

Ueber Schimmelvegetationen im thierischen Organismus.

Experimentelle Untersuchung.

Von Dr. Paul Grawitz,

Assistenten am pathologischen Institut zu Berlin.

(Hierzu Taf. X.)

Trotz der ausserordentlichen Arbeit, welche seit einer Reihe von Jahren auf die Erforschung der Infectionskrankheiten verwendet worden ist, giebt es noch heute keine einzige Beobachtung, welche mit unzweifelhafter Sicherheit über die Frage Aufschluss gäbe, ob die sogenannten pathogenen Organismen besondere Pilzspecies sind, oder ob unter Umständen auch beliebige andere Arten als krankheitserregende Parasiten auftreten können. Soviel auch über die Uebereinstimmungen der verschiedenen Spaltpilze in Form und Grösse, Färbungsfähigkeit und Vermehrungsweise discutirt wird, so müssen wir doch gestehen, dass unsere optischen, mechanischen und chemischen Hilfsmittel an der Grenze ihrer Leistungsfähigkeit angelangt sind, sobald es sich um eine Unterscheidung zwischen mehreren Arten kugeliger oder stäbchenförmiger Pilze und um die Gruppierung jeder einzelnen Unterart derselben handelt. Alle Versuche, die Bakterien irgend einer Krankheit so genau zu beschreiben, dass man sie von den Organismen, welche bei andern Infectionskrankheiten oder als Fäulnisserreger vorkommen, unterscheiden könnte, sind als misslungen anzusehen; es giebt keine Form, welche ganz ausschliesslich einer pathogenen Species zukäme und dieser als untrügliches Erkennungsmerkmal diene. Wir müssen demnach auf eine morphologische Eintheilung verzichten und unter vielen scheinbar ganz gleich aussehenden Organismen Arten aussondern, welche durch besondere physiologische Eigenthümlichkeiten sich von einander unterscheiden, wobei wir uns resignirt des Urtheils enthalten müssen, ob diese Grenze, welche wir zwischen ihnen schaffen, eine künstliche oder natürliche ist.

Um ein Beträchtliches leichter und einfacher wird die Aufgabe, wenn die Pilze, welche zur Prüfung kommen, grösser und in ihrem Bau mit vielfachen Organisationen versehen sind, welche einen Vergleich der Formen und des Fructificationsvorganges verhältnissmässig mühelos gestatten. Diesen Weg habe ich früher einmal eingeschlagen, um die sogenannten Dermatophyten auf die erwähnte Frage hin zu untersuchen, und habe über die Resultate im 70. Bande dieses Archivs S. 515 Bericht erstattet. Ohne auf Einzelheiten hier zurückzukommen, so ergaben Culturen der Favus-, Herpes- und Pityriasispilze, für deren Reinheit die Controle Brefeld's Bürgschaft leistet, eine erstaunliche Uebereinstimmung ihrer Formen sowohl unter einander, als auch mit dem gewöhnlichen Milchschnitzpilz, dem *Oidium lactis*. Die anfangs sofort in die Augen springenden Grössenunterschiede der Fäden und Sporen verschwanden allmählich, wenn die verschiedenen Arten in Fleischextractlösungen mit Gelatine längere Zeit gezüchtet wurden, und das Endergebniss war, dass Impfungen mit diesen cultivirten Pilzen sämmtlich schwache Herpeserkrankungen nach sich zogen, gleichgültig, ob die Cultur von einer Favus-, Herpes-, Pityriasis- oder *Oidium lactis*-Aussaat gewonnen war (S. 568).

Demnach gewann ich die Ueberzeugung, dass die drei erwähnten Dermatomyosen durch eine Pilzart bedingt wurden, welche von dem *Oidium lactis* abstammt, und sich je nach dem Nährgehalt ihres Mutterbodens kräftiger oder dürtiger, aber stets in demselben Typus fortentwickelt; ich glaubte bewiesen zu haben, „dass von den erörterten Affectionen keine in dem strengsten Sinne des Wortes parasitischer Natur sei, wie etwa die durch die *Ustilago*-arten oder *Exobotidium* oder *Peronospora infestans* erzeugten Pflanzenkrankheiten, sondern dass sie durch das Wachsen von Pilzen bewirkt werden, welche auch sonst viel verbreitet auf todtten Substraten vorkommen, und welche nur durch günstige Nahrungsbedingungen einmal zum Wuchern gekommen, eine Zeit lang von thierischen Zellen leben können, und je nach ihrer Localisation und der grösseren oder geringeren Reizbarkeit des Organismus verschiedene Krankheitsbilder hervorrufen“.

In dem zweiten Theil derselben Abhandlung unterzog ich dann eine Anzahl der gewöhnlichsten Schimmelpilze der Prüfung, ob sie vielleicht ebenfalls zu Gelegenheitsparasiten werden könnten, oder ob sie als reine Saprophyten anzusehen seien.

Ich injicirte die Sporen von *Eurotium gl.* und *niger*, von *Penicillium gl.* und andern Familien in die Blutbahn von Warmblütern — aber ohne Erfolg.

Auch vielerlei Modificationen, welche ich eintreten liess, die gleichzeitige Injection anderer schädlicher Stoffe, Phosphor, Arsenik, Bakterien, die Einführung in die Bauchhöhle zugleich mit Nährsubstanz u. a. m., alles blieb erfolglos, und ich musste in einem nicht verkennbaren Gegensatze zu den Resultaten des ersten Theils constatiren, dass die höheren Pilze in dem Blut und den Geweben von Warmblütern nicht zum Keimen zu bringen waren, während die Sporen des Soorpilzes und des in künstlichen Nährlösungen cultivirten *Oidium lactis* unter besonders günstigen Bedingungen üppige Fäden trieben. Daraus hätte ich nun eigentlich den Schluss herleiten müssen, dass der Soor und das *Oidium*, welche ja oft zusammen in den Soorhäufchen im Mund und Oesophagus angetroffen werden, specifisch parasitische (oder pathogene) die übrigen Schimmel dagegen nur saprophytische (Fäulnissschmarotzer) darstellten. Indessen von dieser Schlussfolgerung wurde ich abgehalten durch eine experimentelle Arbeit, welche im Jahre 1869 und 1870 von Grohe¹⁾ und seinem Schüler A. Block²⁾ über diesen Gegenstand veröffentlicht worden ist. Die Thatsachen, welche diese Autoren mitgetheilt haben, sind in höchstem Grade überraschend. Sie haben die Sporen von hoch organisirten Hyphomyceten, dem *Penicillium* und *Eurotium glaucum*, in die Blutbahn von Kaninchen und Hunden injicirt, und haben diese Thiere dann in wenig Tagen an einer über alle Organe verbreiteten Schimmelwucherung, einer „*Mycosis generalis acutissima*“ zu Grunde gehen sehen.

Mit Recht bezeichnet Block diese Grohe'schen Experimente als Fundamentalversuche, sie zeigen zwei der allergewöhnlichsten, über die ganze Erde verbreiteten Pilze, deren Thallus sich auf dem dürrtügsten Nährsubstrat, an feuchten Wänden, auf Nahrungsmitteln aller Art, auf faulenden Blättern und Früchten ansiedelt, deren Sporen überall im Staube selbst der reinsten Luft verbreitet sind, Pilze, welche der Botaniker als die Prototypen der Verwesungsschmarotzer

¹⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1870. No. 1.

²⁾ A. Block, Beiträge zur Kenntniss der Pilzbildung in den Geweben des thierischen Organismus. Inaug.-Diss. Stettin 1870.

aufstellt, plötzlich als Parasiten, welche an Malignität den furchtbarsten Fermentgiften an die Seite zu setzen sind. Greifen wir einen speciellen Fall aus den Mittheilungen heraus, so genügten 0,8 Ccm. einer wässerigen Suspension der Sporen, um, in die Jugularvene injicirt, ein kleines Kaninchen innerhalb 44 Stunden zu tödten. In allen Organen fanden sich die Keimlinge der Sporen, und man wird zugeben, dass diese Wirkung kaum von dem Milzbrandbacillus selbst übertroffen werden kann. An der Identität der Pilze lassen die Zeichnungen in soweit keinen Zweifel, als man mit aller Bestimmtheit darin die gegliederten Hyphen eines höheren Fadenpilzes erkennen kann.

Gegenüber diesen Thatsachen standen nun meine sehr zahlreichen Injectionen von Sporen derselben Pilze, die ohne alle Gefahr für die Thiere wieder und wieder ausgeführt waren, es standen ihnen ebenso absolut negative Ergebnisse anderer Untersucher gegenüber, welche nur zum Theil publicirt worden sind, und es war mir nicht möglich, obwohl ich keine Mühe gespart hatte, diesen Widerspruch zu lösen. Ich begnügte mich daher auf Grund der Experimente, sowie der durch Brefeld gewonnenen botanischen Erfahrungen diejenigen Factoren herauszufinden, welche der Vegetation hinderlich waren, um so einen Weg anzubahnen, welcher künftig zur Wiederentdeckung der Grohe'schen positiven Erfolge führen könnte. Seitdem sind nun Jahre vergangen, die Grohe'schen Versuche sind niemals wieder gelungen, Cohnheim¹⁾ stellt ihre Ausführbarkeit rundweg und nachdrücklich in Abrede, und von der einzig competenten Seite, von Prof. Grohe selbst, ist kein Aufschluss, ja nicht einmal die in seiner vorläufigen Mittheilung 1870 verheissene Ausführung der Versuche bisher erschienen. Wir wissen also über die wegen ihrer ausserordentlichen Verbreitung so wichtigen Schimmelpilze im Augenblicke nicht mehr, als dass sie vor Jahren einmal in dem Kreislauf warmblütiger Thiere als eminent pathogene Parasiten aufgetreten sind, dass sie seitdem aber in die bescheidene Rolle harmloser Saprophyten zurückgekehrt sind, und deshalb in der Pathologie zu den verschollenen und fast vergessenen Grössen zählen.

Ich betrachte es deswegen als ein sehr glückliches und nach

¹⁾ Cohnheim, Allgem. Pathologie S. 456.

langer Arbeit erfreuliches Ereigniss, nunmehr diese Frage in völlig befriedigender Weise lösen zu können, um so mehr, als es sich erweist, dass sowohl Grohe als ich jedwede unserer Beobachtungen als richtig aufrecht erhalten können, und Beide nur in Bezug auf die Deutung eine kleine aber principiell sehr wesentliche Aenderung eintreten lassen müssen.

Das Princip, welches ich verfolgte, ist dies: Da die Schimmelpilze für gewöhnlich auf säuerlichen festen Substraten bei 10 bis 20° C. zu vegetiren pflegen, und da mehrere dieser Bedingungen durchaus nicht im thierischen Körper künstlich hergestellt werden können, so sollten die Pilze ihrerseits durch allmähliche, durch mehrere Generationen fortgesetzte Züchtung an die ihnen sonst nicht zusagenden äusseren Verhältnisse gewöhnt werden. Es handelte sich darum, sie nach einander an ein flüssiges, alkalisches, 39° C. warmes Nährmittel zu accommodiren, und durch systematische Culturen eine solche Schnelligkeit ihrer Keimung zu erzielen, dass sie mit den anfangs sehr stark wuchernden Fäulnisspilzen den Kampf um's Dasein siegreich bestehen konnten. Die Ausführung ist ohne Schwierigkeit. Wer vielfach Pilzculturen betrieben hat, wird nicht erwarten, dass ich ein streng zu befolgendes Recept gebe, noch dass meine Darstellung bei jeder etwaigen Nachuntersuchung ganz buchstäblich ebenso wieder nachgeprüft werden kann. Es kommt so mancher scheinbar nebensächliche Factor dabei in's Spiel, da es sich um Massenculturen handelt, so ist die Aussaat überdies nicht controlirbar und es reicht völlig aus, die wichtigen Momente aufzuführen. Mitunter kommt es vor, dass auf saurer Pasteur'scher Flüssigkeit oder auf zuckerhaltigem Harn spontan Schimmelrasen entstehen, und es liegt nahe eine solche Flasche ohne Umstände in einen Wärmeapparat zu stellen, um die Pilze dort weiterwachsen zu lassen; dies Verfahren schlägt indess fehl, denn nicht nur, dass die Mycelien vertrocknen und absterben, auch die Sporen, welche vorher gebildet waren, schwitzten kleine Tröpfchen aus, so dass sie wie bethaut aussehen, und ihre Keimfähigkeit verlieren. Sät man dagegen beliebige Schimmelpilze (*Penicillium* und *Eurotium*) auf angefeuchtetes Brod aus, und stellt dieses vor Austrocknung geschützt in einem Wärmeschrank bei 38—40° C. an, so erzielt man mit ziemlicher Sicherheit grüne fructificirende Schimmeldecken. Die Sporen werden dann zur Aussaat benutzt auf Brod, das in

Wasser zu einem dünnen Brei erweicht ist und bei gleicher Temperatur gehalten wird. Nach 2 bis 3 Tagen ist auch diese Generation reif. Dann empfiehlt es sich, eine schwach saure, sehr dünne Lösung von Pepton zu nehmen, und derselben ca. 1 pCt. Rohrzucker zuzusetzen und darauf die Pilze weiter zu züchten. Hierbei kommt es sehr leicht zu Fäulniss oder Gährung, man kann im Allgemeinen durch reichlichen Zuckergehalt die Fäulnisspilze, durch stärkeren Säuregehalt und concentrirtere Lösungen die Gährungsfermente beschränken, allein am sichersten ist es, eine ganze Anzahl Kolben mit Watte verschlossen gleichzeitig anzustellen, um eventuell nur einen einzigen, welcher einschlägt, zur Aussaat zu behalten. Ist die Oberfläche mit einer reinen Schimmelschicht bedeckt, so bleibt die Peptonlösung vollkommen klar. Die nächste Generation kann auf etwas weniger saurer, die nächste auf neutraler oder schwach alkalischer Peptonlösung mit Rohrzuckerzusatz gezogen werden. Jede gut gelungene Cultur liefert eine Aussaat, welche schneller keimt und widerstandsfähiger gegen Bakterien ist, so dass bald keine Fäulniss mehr vorkommt, selbst wenn man zu Eiweiss oder Peptonlösungen Natronlauge bis zur starken alkalischen Reaction zusetzt und den Zucker weglässt, ja selbst wenn man frisches Thierblut als Nährmaterial wählt. Das Blut bleibt tagelang trotz der hohen Temperatur ganz geruchlos und wird von einem Mycelium der Fadenpilze überall durchwachsen, das keine Bakterienkeime aufkommen lässt, selbst wenn der Verschluss ohne alle sogenannten Cautelen geöffnet wird. Sind die Culturen soweit gediehen, was in zwei bis drei Wochen bestimmt auch von Ungeübten erreicht wird, so ist der Schimmelpilz in seiner Form, Grösse und Fructification durchaus nicht von der ersten Aussaat zu unterscheiden, es besteht eine genaue Identität der Formen, und doch sind sie physiologisch mehr von einander verschieden, als ganz fernstehende Pilzarten, etwa als die erste Aussaat verschieden ist von Mucorineen oder vom *Thamnidium elegans*. Ein Beispiel aus vielen wird diese Verschiedenheit erläutern: Meine erste Aussaat stammte von einem trockenen Präparat; ich säete von dieser auf 2 Kolben, welche schwach alkalischen Diabetesharn enthielten, und stellte den einen Kolben bei Zimmertemperatur, den andern im Brutkasten an. Beide blieben ohne eine Andeutung von Schimmelvegetation. Zugleich säete ich von den warm culti-

virten Abkömmlingen derselben Art¹⁾), etwa der 12. Generation auf dasselbe flüssige Substrat zwei andere Kolben. Der eine, welcher im Zimmer stand, enthielt nach 24 Stunden einzelne dünne Flöckchen, welche ohne alles Zuthun ausgingen; der Kolben im Brüt-ofen war nach 24 Stunden mit einer dichten Haut bedeckt, welche 12 Stunden später fructificirte, nach 48 Stunden einen dichten braunen Pelz gebildet hatte. Man sieht also, dass nicht nur die früher kühl gewachsenen Pilze bei plötzlicher Wärmesteigerung ausgehen, sondern dass auch die plötzliche Ueberpflanzung auf kalte Substrate deletär wirkt, so dass die Spaltpilze die Oberhand gewinnen. Am empfindlichsten sind die jungen Keimschläuche gegen Temperaturwechsel und Veränderungen des Nährbodens, sie sterben leicht ab, oder sind doch gegen Bakterien ganz ohnmächtig. Die Sporen dagegen sind resistent und bewahren, sofern sie nur trocken gehalten werden, und vor Keimung oder Fäulniss geschützt bleiben, Tage und Wochen lang die Eigenschaften ihrer Muttergeneration, so dass sie später ohne Weiteres aus dem kühlen Schrank in den Brütapparat gebracht werden können, und daselbst keimen, als wenn sie erst soeben darin reif geworden wären. Umgekehrt können kalt gezüchtete trockene Sporen nach längerem Aufbewahren im Wärmeschrank auf kaltem Nährboden weitergezüchtet werden.

Auf diesem Wege der systematischen Züchtung ist nun eine physiologische Varietät von *Penicillium* oder *Eurotium* entstanden, welche allen Bedingungen, welche ich in meiner angeführten Arbeit namhaft gemacht, gerecht ist, die vor Allem in alkalischen Flüssigkeiten mit den Bakterien concurriren kann. Die Sporen dieser Varietät sind die malignen Schimmel der Grohe'schen Versuche, so zuverlässig in ihrer Malignität, dass mir nicht ein einziges Thierexperiment missglückt ist!

A. Directe Injection in's Blut.

Die Sporen, welche zur Verwendung kamen, wurden entweder direct aus dem Wärmeschrank entnommen, oder sie waren bereits einige Tage lang an trockenem Orte aufbewahrt worden. Sie wurden in warmem Wasser, dem 1 pCt. Kochsalz zugesetzt war,

¹⁾ Die Controle war leicht, da es sich um die seltene Form des *Aspergillus niger* handelte.

vertheilt, durch ein Tuch colirt, und in die Jugularvene oder ein grosses Lymphgefäß eingespritzt. Da die Menge des Wassers innerhalb der engen Grenzen irrelevant ist, so habe ich bei dünnen Lösungen mehr, bei dunklen trüben Flüssigkeiten weniger (1—6 Ccm.) Masse injicirt, in jedem Falle aber waren es einige Millionen reiner Sporen möglichst ohne Fadenanhänge. Die Operation verläuft ohne Symptome. Auch während der Incubationszeit, etwa der ersten 24—48 Stunden nach der Einführung der Sporen lässt sich an dem Befinden der Thiere nichts Abnormes bemerken. Sie sind munter, haben Appetit, die Temperatur bleibt normal, Respiration nicht beschleunigt. Später werden sie matt und träge, sie verlieren die Fresslust, im Harn erscheinen reichliche Mengen Eiweiss, und ohne irgend nennenswerthe Temperatursteigerungen gehen sie langsam zu Grunde. Die durchschnittliche Krankheitsdauer bei Kaninchen beträgt 80 Stunden, bei Hunden ca. 100 Stunden. Die Untersuchung des Blutes ergibt sehr inconstante Resultate: zuweilen eine ausserordentliche Zunahme der farblosen Körperchen gegenüber den rothen, oft nicht die mindeste Alteration, jedenfalls niemals in Keimung begriffene Pilzgonidien. Der Beginn des Auskeimens fällt in die ersten 10 Stunden; der Sectionsbefund zu dieser Zeit ist ohne Hülfe des Mikroskops durchaus negativ. Auch mit demselben gelingt es nur sehr selten und zufällig etwa in der Lunge eine kleinste punktförmige Hämorrhagie aufzufinden, innerhalb deren kleinste Keimschläuche nachzuweisen sind, oder man findet in Leber und Niere, denen man auf's Gerathewohl Schnitte entnimmt, mikroskopische Stellen von körniger albuminöser Trübung der Epithelien, in denen keimende Sporen liegen. Nach 24 Stunden treten die ersten vom blossen Auge sichtbaren Metastasen in Lunge und Nieren auf; es sind kleinste trübweisse Pünktchen oder prominente Heerde mit feinem rothen Saum, ganz ähnlich den submiliaren Micrococccenembolien bei Endocarditis ulcerosa. In der Lunge sind ihrer wenige, und wenn man sie zahlreicher antrifft, so begegnet man in ihrem Centrum nicht selten einem zufällig mit injicirten Aspergilluskopf oder Fruchträgerfragmenten, um welche herum die Sporen schon ihre ersten Fadenglieder getrieben haben. Gerade dieser Befund ist nicht ohne Bedeutung, er zeigt in einfachster Form den Unterschied zwischen einem blanden und einem malignen Embolus, wie er von

Virchow schon 1846 als die Grundlage der Lehre der Embolie erkannt worden ist. Fruchtköpfe von *Aspergillus niger* oder todtte Hyphen von *Penicillium* können in grosser Zahl in die Jugularvenen eingebracht werden, ohne dass man in der Lunge später einen weissen Punkt mit rothem Hof wahrnimmt; sobald aber die kleine Verstopfung dazu dient, lebenden Sporen eine Stätte für ihre Vegetation zu geben, da tritt eine Reaction in dem betroffenen Zellenterritorium ein, und als Effect dieser localen Entzündung erscheint dann der metastatische Infarct. Dass die Verstopfung durch die grösseren Partikel wirklich bedingt wird, lässt sich an dem ganz auffallend verschiedenen Lungenbefund auf's Deutlichste nachweisen, den man bei zwei Thieren erhält, deren einem sorgfältig colirte, deren anderem nicht colirte Sporen in die Venen injicirt worden sind. Beide verhalten sich in Bezug auf alle Organe gleich, nur die Lungen des zweiten Thieres enthalten 10 bis 20 mal so viel Heerde als die des ersten.

Den Höhepunkt erreichen die mycotischen Veränderungen am dritten und vierten Tage. Die Befunde sind so ausserordentlich constant, dass ich in Bezug auf den gröberen Befund die Angaben von Grohe und Block mit wenig Modificationen bestätigen kann. Nach der Reihenfolge der Krankheitsintensität betrachtet, stehen obenan die Nieren. Beim Abziehen ihrer Albuginea gewahrt man in diesen zarten Häutchen sehr dicht bei einander liegende opake weissliche flache Verdickungen von durchschnittlich Hirsekorngrösse. Breitet man die Häutchen auf dem Objectträger aus, und untersucht bei Hartnack 3:5, so lässt sich im Kern der trüben Heerde nichts erkennen, als ein dichter Pilzrasen, ein Fadengewirr von einer Ueppigkeit, dass ich durch die Block'schen Zeichnungen nicht entfernt einen Eindruck von dieser erstaunlichen Masse gewonnen habe, und mich selbst für unfähig erklären muss, diese Bilder naturgetreu wiederzugeben. Das Bindegewebe der Nierenkapsel ist an den Stellen dieser Vegetationen einfach durch Pilzfäden ersetzt, und von ihnen aufgezehrt; nur in der Peripherie sieht man es in körnigem zuerst albuminösen, dann fettigen Zerfall und daneben eine Menge kleiner Bröckel, welche Kernfärbung geben, und anscheinend den missglückten Beginn einer entzündlichen Proliferation darstellen.

Bei den acuten tödtlich verlaufenden Fällen habe ich eine regelmässige Rundzelleninfiltration um den mycotischen Heerd nicht

zu Gesicht bekommen, auch sind die Gewebsabschnitte, welche zwischen den Heerden gelegen sind, zart und dünn, ohne Spuren einer Zellenvermehrung. Die Nieren selbst sind auf der Oberfläche förmlich übersät mit submiliaren, miliaren bis Hanfkorngrossen sternförmigen weissen Knötchen (vgl. Fig. 1), welche etwas über das dazwischen liegende normale Gewebe hervorragen, und auf dem Durchschnitt sich als 2, 3, 4, 8 Mm. lange Streifen in der Richtung der Markstrahlen in die Tiefe verfolgen lassen. Eben-solche Heerde liegen in grosser Zahl in den tieferen Schichten der Corticalis, sowie in der Marksubstanz; nur einige sind von einem sehr schmalen rothen Hofe umgeben. Dünne Schnitte vom frischen Organ (vgl. Fig. 3) lehren, dass die embolischen Metastasen zum überwiegend grossen Theil von Verstopfungen der Glomeruli ihren Ausgang nehmen, dass die Kapseln derselben oft von hundert Keimschläuchen zugleich durchbrochen sind, deren weitverzweigte vielgliedrige Hyphen in dem umgebenden Parenchym sich verbreiten, als seien sie bei Luftzutritt auf einer Brodrinde gewachsen. Bei Zusatz von Natronlauge lassen sich diese lange Fädengewirre am besten übersehen, sie sind weit über das Stadium junger Keimlinge hinaus gediehen, und tragen vielfach an dickeren Fäden eigenthümliche kolbige und knorrige Endverästelungen, welche als pathologische sterile Fruchttträger gedeutet werden müssen (Fig. 4). Sie repräsentiren die Vollendung des Wachstums, sie beweisen, wenn es nöthig wäre, die Identität der ausgesäten Pilzart mit den parasitisch gewucherten Vegetationen, und zeigen die Grenze an, bis zu welcher im günstigsten Falle die Entwicklung der Pilze unter Luftabschluss überhaupt gedeihen kann, da es auch auf Nährsubstraten unter Wasser bisher niemals gelungen ist, diese Arten zu einer normalen Fruchttträger- und Sporenbildung zu bringen.

Ausser diesen dichten Pilzrasen, welche auch von den Arteriolae rectae ausgehen, finden sich einzelne Fäden und kleinere Gruppen von Pflänzchen sowohl zwischen den Harnkanälchen, als auch im Lumen kleiner Arterienäste an der Rinden-Markgrenze, so dass die vom blossen Auge erkennbaren Knötchen nur den kleinsten Theil der überhaupt vorhandenen Embolien darstellen. Das Parenchym der Niere erleidet bei der Schimmelwucherung eine in multiplen Heerden auftretende körnige Trübung der Epithelien, einige Harnkanälchen gehen in Fettmetamorphose über (Fig. 3 F.), selten trifft

man auf grössere Blutungen, doch sind die Epithelien vielfach bräunlich pigmentirt. Das Centrum der grossen Embolien lässt öfter auffallend viele Tyrosinbüschel und Leucinkugeln erkennen (Fig. 3 T.), während die Harnkanälchen völlig zu Grunde gegangen und die Gefässe von Mycelien durchwuchert sind. Aber auch in der Peripherie, das heisst über die Zone der dichten Fadenwucherung hinaus beginnt ein körniger Zerfall der Epithelien, so dass ihre Kerne auf Essigsäure nicht mehr wie die normalen rund und granulirt werden, sondern blass bleiben, leicht zerbröckeln, und sich dem allgemeinen Detritus beimischen. Erst in weiterer Entfernung zeigen die Harnkanälchen wieder ihr gewöhnliches Verhalten. Zwischen diesen unveränderten Parenchymabschnitten und den mycotischen Heerden suchte ich durch vorsichtiges Auspinseln und Behandlung mit Essigsäure eine Zone reactiver interstitieller Entzündung zur Anschauung zu bringen, aber vergebens; die acuten Fälle bieten nichts Derartiges dar, sie verhalten sich wie unter den Micrococceen-embolien nur die allerjüngsten und nur mikroskopisch erkennbaren Stadien.

Nächst den Nieren ist das am meisten betroffene Organ die Leber. Im Grossen passt der von Block vielfach gebrauchte Vergleich mit Tuberkeln vortrefflich. Während dieselben in der Niere grösser und nicht einfach rund zu sein pflegen, so kommen in der Leber die allerkleinsten, oft nur bei Vergrösserung sicher zu bestimmenden sogenannten submiliaren Formen vor. So auch die Pilzheerde. Die wenigen äusserlich erkennbaren Knötchen sind kaum nennenswerth gegenüber den tausenden mikroskopischer tuberkelähnlicher Heerdchen. Sie liegen vielfach in unmittelbarer Nähe der Pfortader- und Arterienverästelung, aber auch an beliebigen Stellen mitten im Acinus, nicht selten zu mehreren in einem und demselben Läppchen. Mit absoluter Regelmässigkeit lässt sich im Innern jedes kleinsten Knötchens ein Pilzkeim oder ein grösseres Mycellager nachweisen, um welchen Embolus herum eine verhältnissmässig breite Zone körniger Trübung mit Zerfall der Leberzellen eingetreten ist, auch hier ohne active interstitielle Wucherung. Mehrfach beobachtet man an diesen Präparaten reichliche Leucin- und Tyrosinabscheidungen. Bei einem Hunde fand sich die Leber icterisch, die Kapsel rauh wie Plüsch durch dichte Mycelien, die Heerde im Innern wie bei den Kaninchen, nur war das ganze

Organ im Zustande vorgeschrittener parenchymatöser Entzündung und im Beginn einer Fettmetamorphose; es enthielt nirgends mehr intacte Leberzellen. Hie und da sah man grössere atrophische Abschnitte. Das Thier war nach 4 Tagen gestorben.

Nächst der Leber dürfte in der Scala der Darm folgen. Sowohl in der Serosa als in der Mucosa lassen sich die weissen submiliaren bis miliaren Knötchen leicht unterscheiden. In der Schleimhaut werden sie von einem sehr scharfen rothen Saum begrenzt, und bilden im Anfangsstadium prominente kleine Knoten, welche besonders zahlreich im Coecum, aber auch nicht selten im Magen und Dünndarm anzutreffen sind. Bald zerfällt das necrotische Centrum des Knotens, und man hat dann eine Art Typhusgeschwür en miniature vor sich, mit gelbem, gallig imbibirten Schorf und verdickten Rändern. Die Geschwürsränder enthalten ganz excessive Pilzrasen mit dichtestem Thallus und abortiven Fruchträgern, die Drüsen in einem kleinen Umkreise um den parasitären Heerd körnig zerfallen, ohne Eiterinfiltration oder Demarcation.

Weniger dicht stehen die Pilzknötchen in den Lungen, obgleich, wie bereits erwähnt ist, ihre Häufigkeit sehr von der zufälligen Embolisirung kleinster Gefässbezirke durch andere, an sich durchaus blande Pfröpfchen abhängig ist. Der Befund ist hier ganz analog dem mehrfach beschriebenen Bilde, die Emboli bedingen selten kleine Extravasationen, jedenfalls keine miliaren Pneumonien im gewöhnlichen Sinne, sondern ein Absterben des Gewebes und eine Anfüllung der Alveolen sowie der Alveolenwände mit dichtem Fadengitter ohne ein zelliges oder fibrinöses Exsudat in der Nachbarschaft der Heerde.

Das Muskelgewebe ist demnächst ein Prädilectionsort für die Schimmelsiedelung. In Bezug auf das Herz widersprechen sich die Angaben von Grohe und Block, da es bei Grohe obenan genannt ist, während Block in seinem Resumé S. 15 berichtet: „Im Herzen lassen sich weder in seinem Inhalt, noch in seinem Gewebe Pilzelemente nachweisen.“

Bei Kaninchen scheinen die Körpermuskeln ohne Unterschied befallen zu werden, während das Herz hin und wieder beinahe frei bleibt; bei Hunden finde ich im Herzen ganz ausserordentlich grosse und dichte mycotische Haufen mehrmals verbunden mit allgemeiner excessiver Myocarditis parenchymatosa im Beginn der

Fettmetamorphose. Die Körpermuskeln sind relativ frei, und wo sich ein kleiner länglicher weisser Heerd zeigt, da besteht er aus Keimschläuchen, Fäden und körnig degenerirter Muskelsubstanz.

Die Milz, das Knochenmark, die Lymphdrüsen sowie die Nervenapparate, Retina und Haut sind nur in ganz untergeordneter Weise an den Prozessen betheiligt. Die Milz der Kaninchen ist wenig geschwollen, bei Hunden ist sie im Allgemeinen blass und von hellrothem Aussehen, nur hie und da gewahrt man dunkelkirchrothe diffuse Flecke auf der Oberfläche und auch auf dem Durchschnitt, welche eine ausserordentlich weiche Consistenz darbieten. Vom blossen Auge lässt sich nichts erkennen, dagegen weist das Mikroskop gerade in jenen Bezirken, die übrigens mit hämorrhagischen Infarcten wenig Aehnlichkeit haben, vielfache Pilzembolien nach. Im Knochenmark bemerkt man mit unbewaffnetem Auge nichts Abnormes, auch keine anomalen Hyperämien, und dennoch sind die Fadenbildungen in diesem Gewebe ebenso weit vorgeschritten als in Leber oder Muskeln. Das Gehirn bleibt auffallend frei bei dieser Injectionsmethode, ebenso die Retina, ohne dass eine absolute Immunität dieser Gewebe bestände. Ebenso selten ist die Haut Sitz der Pilzknötchen.

Aendert man die Methode der Sporentransfusion dahin, dass man anstatt der Vena jugul. die Carotis wählt, so ist die soeben aufgeführte Reihenfolge eine andere. Es treten dabei Gehirn und Retina an die erste Stelle, ein Verhalten, das sich ebenso erklärt, wie die oben besprochene Häufigkeit der Lungenheerde. Es ist nicht gut zu vermeiden, dass nicht kleine Partikelchen, die ja aus nichts als einem Haufen noch zusammenhängender Sporen zu bestehen brauchen, mit in die Spritze gerathen, und sofort kleinste Gefässe verstopfen, von denen aus man das Wuchern der Fäden in die Nachbarschaft mit grosser Klarheit verfolgen kann. Diejenigen Sporen, welche den Kreislauf im Gehirn passirt haben, werden dann in analoger Weise wie bei der Venen- und Lymphgefässinjection in den grossen Drüsen des Unterleibs angeschwemmt. Ob auch für die eigenthümlich constante Neigung der Sporen sich in den Nieren und der Leber festzusetzen und daselbst zu keimen, einfache mechanische Verhältnisse der Circulation verantwortlich zu machen sind, oder ob hier die kleinen Elemente schneller mit der Ernährungsflüssigkeit die Blutbahn verlassen, und zwischen

den saftigen Epithelzellen eine geeignete Stätte für ihre Entwicklung finden, das kann aus den Befunden nicht mit Sicherheit entschieden werden. Gewisse Bilder der Nieren, in welchen zwischen Glomerulus und Kapsel Keimlinge liegen, und andre, in welchen der Glomerulus und der dazu gehörige gewundene Harnkanal auf eine längere Strecke den ausschliesslichen Boden der Schimmelkeimung bilden, ferner Objecte aus der Leber, welche zahllose kleine Keime mitten im Acinus aufweisen ohne Zusammenhang mit Capillaren und ohne Blutungen, sprechen meiner Auffassung nach mehr für den letzten Modus.

B. Indirecte Einführung in's Blut.

a. Bauchhöhle.

Die Wirkung der Schimmelsporen bei indirecter Injection in die Blutbahn ist zwar principiell in Uebereinstimmung mit den bisher beschriebenen Befunden, im Einzelnen weicht sie jedoch nicht unwesentlich von jenen ab. Bekanntlich werden so kleine Partikel sehr bald von den Lymphgefässen der sehr grossen Peritonealfäche aufgenommen, und in diesen centripetal weiter geführt, bis sie durch den Ductus thoracicus in den Blutkreislauf selbst gelangen. Dies Endziel erreichten in meinen früheren Versuchen, in welchen ich beliebige auf kalten und sauren Substraten cultivirte Schimmel verwandte, sämmtliche Sporen, so dass nach einigen Tagen keine noch so geringe Spur des Eingriffs in der Serosa zu entdecken war. Anders dagegen die künstlich zu Parasiten umgewandelten Varietäten. Sie keimen schon nach so kurzer Zeit, dass sie auf dem angedeuteten Wege in allen möglichen Etappen durch ihre Schösslinge am Weiterkommen aufgehalten, und in den Lymphbahnen eingekleilt werden. Sie wuchern nun allda ungehindert durch die Kanäle in das Bindegewebe hinein, indem regelmässig eine mehr oder weniger grosse Begrenzungszone um sie herum dem körnigen und fettigen Untergange anheimfällt. Dadurch entstehen tausende anfangs mikroskopischer, später submiliarer und miliarer opaker weisser Knötchen und perlschnurähnlicher Stränge, welche am dichtesten im Zwerchfell liegen, aber auch im Netz und den Mesenterien ganz das Bild einer Tuberculose dieser Membranen vortäuschen. Mitunter kommt es zu linsengrossen Blutaustretungen

in das Gewebe. Nur ein verhältnissmässig sehr geringer Theil der Sporen erreicht die Venen, und dieser verhält sich nun nicht anders, als wenn er direct in dieselben eingespritzt worden wäre. Es finden sich demnach Heerde in den Nieren, äusserst zahlreiche Knötchen in der Leber und dem Herzen, genau wie oben im Einzelnen ausgeführt, und hie und da Heerde in Muskeln, Milz und Knochenmark. Für die Versuchsthiere ist diese Methode bei Weitem nicht so verhängnissvoll als die directe Infusion in's Blut. Sie überleben die Operation 10 Tage und mehr, ja sie erholen sich nach einigen Tagen wohl ganz und gar, und tragen ihre mycotischen Heerde, um welche sich dann ganz regelmässig im Peritoneum, in der Leber und der Niere interstitielle Entzündungszonen bilden, wie ein Heer eingekapselter Trichinen ohne Schaden mit sich durch's Leben. Die Keime sterben dabei ab, und sind eine längere Zeit (bis zu 30 Tagen) noch mit Sicherheit in den Centren der Tuberkel nachweisbar, dann werden sie blass und blasser bis es nicht mehr gelingt, sie in ihren ursprünglichen Formen zu recognosciren. Diese Fälle stellen also den günstigsten Ausgang, den höchsten Grad der Heilung dar, welcher nach der einmal stattgehabten Invasion zu erreichen ist. Die Verschimmelung als solche hört auf, und in den Vordergrund der Erscheinung treten die entzündlichen Reactionen des Organismus, welche zwar durch ihre Vielheit noch immer deletär wirken können, aber doch den malignen progressiven Charakter der Mycose selbst abgelegt haben.

b. Injectionen in das Gewebe.

Dieser Abschnitt der anatomischen Darstellung ist in Kürze wiederzugeben, da er sich ganz analog den von mir früher (Bd. 70 S. 589) mitgetheilten Soorinjectionen in Glaskörper und Unterhautfett verhält. Im Glaskörper erzielt man bei vorsichtigem Einspritzen mehrfach colirter Sporen Schimmelmycelien von stattlicher Grösse und reicher Verästelung, allein von kuzer Lebensdauer. In ganz kurzer Zeit entsteht eine eitrige Irido-Choroiditis, welche den ganzen Bulbus ergreift, und das Auge sammt den in ihm enthaltenen Pilzen vernichtet. Eine Resorption von dieser Stelle aus und eine Allgemeininfektion ist mir nicht vorgekommen.

Bringt man die Sporen unter die Haut oder zwischen die Muskeln, so werden sie sofort von den farblosen contractilen Zellen

aufgenommen und fortgeführt, oder in loco eingekapselt. Bei grössern Mengen erregen sie eine heftige Entzündung und Eiterung mit auffallender Gasentwicklung, welche sich bei einem der Hunde, der sonst nicht sehr unter den Eiterungen litt, durch eine sehr deutliche emphysematöse Crepitation beim Anfühlen kundgab. In dem Eiter befinden sich gekeimte Sporen, die Eiterkörperchen sind vielfach im Untergang begriffen, aber eine Metastasis in fernliegende Organe scheint auch bei dieser Application vollständig ausgeschlossen zu sein.

c) Die Lungen verhalten sich ganz analog dem subcutanen Gewebe. Lässt man Thiere die fein zerstäubten Sporen inhaliren, oder spritzt man direct in die Trachea in der Richtung der Lungen zu kleine Mengen in Flüssigkeit suspendirter Sporen ein, so sind diese als solche ganz unschädlich und können ohne allen Schaden nach aussen oder durch Resorption aus dem Lungenparenchym entfernt werden. Sind dagegen ausser den Sporen grössere Partikelchen, Hyphenstückchen oder Fruchttträgerköpfe in die Alveolen gerathen, so haften an diesen einzelne Sporen an, keimen und bewirken dadurch in dem anstossenden Parenchym einen feinkörnigen, später fettigen Zerfall. Dieses Anfangsstadium ist also weder eine mycotische Hepatisation noch eine Zellenwucherung im eigentlichen Parenchym der Alveolenwände, sondern nur eine regressive Metamorphose, wie bei der Bildung der weissen Knötchen in Leber und Nieren nach den Injectionen in die Blutbahn bereits beschrieben worden. Dieser kleinste trübe weisse nekrotische Heerd bildet nun das Centrum eines grösseren grau durchscheinenden Knotens, welcher durch eine interstitielle Entzündung entsteht und nun einen miliaren Tuberkel darstellt, welcher allen berechtigten histologischen Anforderungen an einen wirklichen specifischen Lungentuberkel Stand hält. Nach etwa 6 Tagen und später gelingt es gewöhnlich nicht mehr, die Reste der Pilzkeime nachzuweisen, da sich dieselben auflösen, sobald sie durch die Rundzellenwucherung erstickt und abgetödtet sind.

Alle weiteren Fragen, welche sich an diese Beobachtung anschliessen, lasse ich an dieser Stelle unerörtert; es ist mir bisher nicht gelungen, eine Allgemeininfektion auf dem Wege der Inhalation zu erzielen.

Aus den mitgetheilten Thatsachen ergiebt sich als Schlussfolgerung:

1) Die allerbekanntesten und überall verbreiteten Schimmelpilze, *Eurotium* (*Aspergillus*) und *Penicillium* kommen in zwei morphologisch vollkommen übereinstimmenden, physiologisch ganz eminent verschiedenen Varietäten vor, deren eine sich in der Blutbahn höherer Thiere ganz indifferent verhält, deren andere der bösartigsten Gruppe der bisher bekannten pathogenen Pilze in Rücksicht der Malignität an die Seite zu setzen ist.

2) Es ist durch das Experiment nachzuweisen, dass aus einer beliebigen Stammform bei fortgesetzter Züchtung beide Varietäten entstehen können, und dass ebenso aus jeder der beiden Spielarten durch systematische Cultur nach etwa 12 bis 20 Generationen die andere erzielt werden kann.

3) Das Princip der Züchtung beruht darauf, die auf festen, schwach sauren Nährsubstraten bei einer Temperatur von ca. 8° bis 20° C. lebenden Pilze durch eine Reihe von Generationen an flüssige, alkalische Eiweisslösungen und eine Wärme von 38—40° C. zu gewöhnen.

4) Die Malignität der pathogenen Schimmelpilze besteht in den acuten Fällen darin, dass ihre Sporen, sobald sie in die Blutbahn höherer Säugethiere gelangen, daselbst keimen, in die verschiedenen Körpergewebe übertreten, in ihnen wuchern, locale Nekrosen bewirken, und den Tod des Thieres in ca. 3 Tagen herbeiführen. In den subacuten und chronischen Fällen tritt an jedem einzelnen der zahllosen metastatischen Pilzheerde eine reactive Entzündung auf, welche die Hyphen zum Absterben bringt, und zu einer Heilung führen kann, bei welcher nur die miliaren fibrösen Knötchen als Kennzeichen der stattgehabten Schimmelinvasion übrig bleiben.

5) Die meist vom blossen Auge leicht erkennbaren Schimmelhäufchen in Nierenkapsel, Nieren, Leber, Muskeln, Retina sind mikroskopisch weder durch die Grösse noch durch anderweite anatomische Merkmale von Pilzen der gleichen Art, die auf beliebigen Nährsubstraten gewachsen sind, zu unterscheiden, mit der Einschränkung, dass sie nur rudimentäre Fruchträger bilden, und niemals zur Sporenabschnürung gedeihen, selbst dann nicht, wenn man sie in die Bauchhöhle injicirt, und gleichzeitig atmosphärische Luft einbläst.

So sind denn die Differenzen der Befunde von Grohe und mir ausgeglichen, und es ist zum ersten Male an einem leicht controlirbaren Beispiele, an grossen hoch organisirten Fadenpilzen bewiesen, dass eine und dieselbe Art als harmloser Fäulnisschmarotzer vegetiren und als maligner pathogener Parasit lebende thierische Organe zerstören kann. In jüngster Zeit ist von Buchner¹⁾ nach einem ganz ähnlichen Princip wenngleich auf Grund anderer theoretischer Erwägungen die Cultivirung des bisher für durchaus indifferent gehaltenen Heubacillus zu einem pathogenen Parasiten gelungen. Da ich die ausserordentlich bedeutungsvolle Arbeit erst zu Gesicht bekam, als diese Zeilen bereits geschrieben waren, so ist die Analogie zwischen den höher organisirten Fadenpilzen und den Bakterien, welche sich aus unseren Beobachtungen ergibt, um so werthvoller, als sie aus zwei völlig von einander unabhängigen Untersuchungsreihen sich herleitet. Ich will nicht darüber discutiren, ob das Krankheitsbild, das wir mit Milzbrand bezeichnen, ein so feststehendes ist, dass wir in jedem Falle die Diagnose unumstösslich sicher machen können, ich will auch die Frage offen lassen, ob andere Bacillen als die Heubacillen nach systematischer Züchtung ähnliche Symptome hervorrufen würden, wie die von Buchner producirtten Milzbrandprozesse, — es ist jedenfalls eine Thatsache von weittragender principieller Wichtigkeit, dass aus saprophytischen Bacillen pathogene Bacillen direct abstammen können. Der schliessliche Effect für die Thiere ist derselbe, ob sie mit solchen pathogen gewordenen Bacillen oder mit pathogen gewordenen Hyphomyceten inficirt werden. In Bezug auf das Zustandekommen des lethalen Ausganges unterscheiden sich jedoch beide Infectionen in manchen wichtigen Stücken.

Eine sehr wesentliche Differenz besteht darin, dass die Bacillen wachsen, und sich zugleich vermehren, während die Schimmelsporen nur den vegetativen Theil ihrer Entwicklung, die Mycelbildung erreichen, aber nicht durch die Bildung von Fruchträgern und Gonidien numerisch sich vervielfältigen. Es fehlt daher den höheren Pilzen die Fähigkeit, welche den Fermentgiften eigen ist, mit anfänglich winzigen Mengen ganz allmählich grössere

¹⁾ H. Buchner, Habilitationsschrift. München 1880, und Ueber die Wirkungen der Spaltpilze im lebenden Körper. Aertzl. Intelligenzbl. 1880. No. 12—14.

und grössere Wirkungen hervorzurufen; man beobachtet nach der Infection bei beiden Pilzarten ein Latenzstadium, eine Incubationszeit, nach welcher die Giftwirkung auf den Organismus bemerkbar wird, aber in dem Falle der Bakterienimpfung schreitet diese langsam sich steigernd bis zum Tode fort, während die Schimmelsporen alle gleichzeitig wachsen, und entweder ganz acut in foudroyanter Art die Organe lähmen, oder, wenn ihre Zahl dazu nicht ausreichte, selbst wieder durch die thierischen Zellen zu Grunde gerichtet werden. In dieser Beziehung gleichen die Krankheitserscheinungen mehr den chemischen Giften.

Nahe im Zusammenhange hiermit steht ein zweiter essentieller Unterschied zwischen der Infection mit Schimmelpilzen und jener mit Bakterien. Schon die einfache Prüfung der Culturkolben, welche mit Eiweisslösungen oder gar mit Blut an einem auf 38°C. temperirten Orte angestellt sind, ergiebt, dass diese Flüssigkeiten, sofern sie schimmeln, ganz geruchlos bleiben, oder doch höchstens einen schwachen Ammoniakgeruch entwickeln, während die Bakterien unter sehr üblem Fäulnisgeruch eine chemische Zersetzung einleiten. Diese Eigenthümlichkeiten behalten die Pilze als Parasiten bei; die Schimmelhyphen siedeln sich an, und assimiliren in einem gewissen Bezirk um sich herum die Eiweissnahrung, die Zellen sterben daselbst ab, aber die Ernährung im Allgemeinen leidet nicht, die Temperatur steigt nicht, das Blut bleibt in seiner Integrität, benachbarte Gewebsbezirke der Nieren und Leber sind in der grossen Mehrzahl der Fälle nicht im Zustande trüber Schwellung, sondern intact, und nur die colossale Vielheit der einzelnen Erkrankungsheerde in lebenswichtigen Organen ist es, welche den Tod nach sich zieht. Dagegen dominirt in dem Krankheitsbilde jeder Bakterieninfection die Zersetzung der Gewebe und des Blutes. Schon früh treten Allgemeinwirkungen auf das Nervensystem, namentlich Fieber auf, die Milz schwillt an, Nieren und Leber schwellen ebenfalls, ihre Epithelien werden körnig trübe, ohne dass einzelne localisirte Krankheitsheerde nachweisbar wären, der Tod erfolgt, und unmerklich gehen die Zersetzungs Vorgänge weiter, so dass die Leichen von Menschen und Thieren schon nach wenig Stunden oft erstaunliche Fortschritte der Verwesung darbieten. Gerade diese letzte Erscheinung legt die Vermuthung nahe, dass die schon

intra vitam begonnene Decomposition nach dem Ableben von den Nachkommen derselben Organismen bewirkt wird, welche sie eingeleitet hatten. Im Gegensatz hierzu tritt bei meinen Experimenten das allbekannte Exclusionsverhältniss zwischen Schimmelpilzen und Fäulnisserregern deutlich in Geltung, da die Leichen der Versuchsthiere, welche an der *Mycosis aspergillina acutissima* gestorben sind, auffallend wenig zur Fäulniss neigen.

Ein drittes Unterscheidungsmoment liegt in der Energie, mit welcher die pflanzlichen Keime gegen die lebenden Gewebszellen im Wachsthum ankämpfen. Die hoch organisirten Fadenpilze leisten in dieser Beziehung nach geeigneter Cultur zwar Erstaunliches, aber ihre Gefährlichkeit hält sich doch in engen Grenzen, da sie nur bei ganz massenhafter Einfuhr in die Blutbahn wirklich tödtlich werden, und bei kleineren Mengen jedenfalls nur dann, wenn diese Einfuhr auf directem Wege erfolgte. Haben die Sporen aber lange Lymphgefässbahnen zu passiren (Bauchhöhle), oder sind sie bei subcutaner Impfung vielleicht gar auf den Transport durch farblose Blutkörperchen angewiesen, so versagt ihre Keimkraft entweder ganz, oder sie erlischt in ihren Anfängen, und die Gewebszellen behaupten das Feld. Auch wenn man die Frequenz in's Auge fasst, mit welcher die einzelnen Organe von den Schimmelbildungen befallen werden, so kann man sich nicht verhehlen, dass die mehr torpiden, zu activer Wucherung weniger geneigten Drüsenepithelien, mit überwiegender Häufigkeit in dem Wachsthumstreit unterliegen, während zellenreiche, leicht zu Proliferation tendirende Gewebe wie Milz, Lymphdrüsen, Knochenmark viel resistenter, das Gehirn und Rückenmark beinahe immun dagegen sind. Wie anders die Spaltpilze! Zwar giebt es unter ihnen mancherlei Abstufungen in dieser Malignität, jedenfalls kennen wir solche, welche local trotz aller eintretenden Entzündungsvorgänge wachsen, sich vermehren, und von diesem Atrium aus eine Zersetzung des ganzen Organismus einzuleiten vermögen. Ob dabei in jedem Falle die Allgemeinerscheinungen auf eine Resorption der Pilze in die Blutbahn zurückzuführen sind, oder ob es genügt, dass von dem Primärherde aus die Stoffe der chemischen Zersetzung aufgenommen und fortgeführt werden, ist noch nicht endgültig entschieden. Der pathologisch-anatomische Befund der Milzbrandfälle, welche vor allen hierher gehören, spricht das eine Mal für die erstere, das andere

Mal für die zweite Möglichkeit. Oft ist das Blut und die Gewebe überladen mit Bacillen, andermal gelingt es nur äusserst schwierig einige Stäbchen im Herzblut oder der Milzpulpa aufzufinden, obgleich die Zersetzungsphänomene und das Bild der grossen Unterleibsdrüsen ganz denen der ersten Gruppe entsprechen. Am einfachsten würde die Erklärung sein, dass beide Wege der Generalisation vorhanden sind, dass zuweilen die Parasiten selbst, zuweilen die Producte ihres Stoffwechsels bei dem Uebertritt in die Blutbahn vorherrschen. — Dieser höchste Grad der Wachstumsenergie wird vertreten, wie schon erwähnt, vom *Bacillus anthracis*, und von allen den Micrococcen, welche auf den verschiedensten Wunden oder Schleimhautflächen als Diphtheriepilze locale und allgemeine Infectionsprozesse einleiten können. Eine geringere Intensität der Wirkung entfalten die Parasiten des Erysipelas, und vieler Leicheninfectionen. Sie bewirken eine heftige locale Entzündung, oft eine zellige Hyperplasie der zugehörigen Lymphdrüsen, aber schon nach wenig Tagen hört die Vegetation der Parasiten auf, die reactiven Entzündungsprozesse gewinnen die Oberhand, es kommt entweder zur Zertheilung der geschwollenen Gewebe, oder zur Eiterung, oder zur Bildung fibröser sogenannter Tuberkel, — nicht aber zur allgemeinen Ichorrhämie. Es ist bekannt, dass Uebergänge aller Art vorkommen, es kann z. B. auch eine *Pustula maligna*, welche schon hohes Fieber bedingt hat, durch Excision heilen, oder eine anfangs kleine erysipelatöse Hautstelle Ausgang einer tödtlichen Sepsis werden, allein sicher ist, dass an das Ende dieser Reihe die pathogenen Schimmelpilze zu stellen sind, welche niemals, auch nicht in besonders günstigen Ausnahmefällen von einem localen Heerde aus irgendwelche fermentativ sich steigernden Infectionen des ganzen Organismus herbeiführen können, und niemals an Energie des Wachstums gleich den niedersten Organismen die Eiterkörperchen zu überbieten vermögen.

Diese drei grundsätzlichen Differenzen bezeichnen hinreichend den Gegensatz zwischen den pathogenen Pilzen höherer und niederer Ordnung. Die wichtigen Fragen, welche sich für die allgemeine Pathologie und Hygieine aus den obenstehenden Mittheilungen ergeben, gedenke ich in einer späteren Arbeit ausführlich zu behandeln. Nur das Eine sei mir gestattet schon jetzt zu bemerken, dass die Züchtungen der Schimmelpilze auf warmen Eiweisslösungen

sich nicht in beliebiger Dauer fortsetzen lassen, sondern dass nach einer Reihe von Generationen eine Entartung der Pilze eintritt, welche diese mehr und mehr unfähig macht auf demselben Substrat zu vegetieren, so dass ihre Malignität nachdem sie einen Culminationspunkt erreicht hat, langsam sich abschwächt, und endlich gänzlich erlischt.

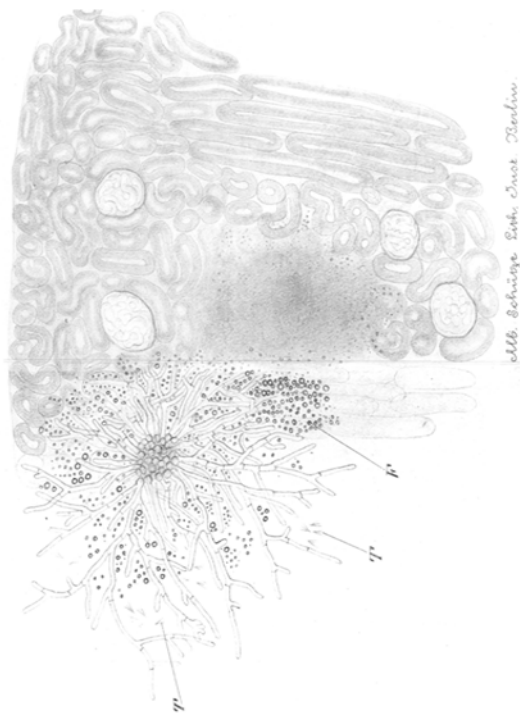
Erklärung der Abbildungen.

Tafel X.

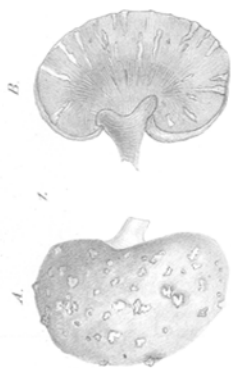
- Fig. 1. A Oberfläche einer Kaninchenniere mit mycotischen Heerden. Das Thier ist 96 Stunden nach der Injection von Schimmelsporen in die Vena jugularis gestorben. B Durchschnitt durch die andere Niere desselben Falles.
- Fig. 2. Blinddarm eines nach 75 Stunden getödteten Kaninchens, dessen Schleimhaut eine Anzahl mycotischer grauweißer Knötchen (P, H) und noch zahlreichere aus solchen Knötchen hervorgegangener mycotischer Geschwüre (G) enthält.
- Fig. 3. Hyphen und abortive Fruchttträger von *Penicillium*, wie sie in allen Geweben vorkommen, wo die Wucherung sehr üppig ist; das Bild speciell ist einer Nierenkapsel entnommen, 3 Tage nach der Veneninjection.
- Fig. 4. Mikroskopischer Schnitt aus der Niere eines 36 Stunden nach der Sporeninjection in die Vena jugul. getödteten Kaninchens. Das Präparat ist bei Einwirkung von 1procentiger Natronlauge vom linken Rande her gezeichnet. Die Harnkanälchen sind daselbst nicht mehr erkennbar, es treten dagegen deutlich die Keime und Fäden des *Aspergillus* hervor, welche aus einem Glomerulus herauswachsen. Dazwischen erscheinen Fetttropfen (F) und Tyrosinnadeln (T). Letztere verschwinden natürlich bei längerer Wirkung des Natrons. Weiter rechts ist Nierengewebe mit einem trüben opaken mycotischen Heerd, an welchem man ohne Aufhellung nur Detritus aber keine Hyphen erkennt, jedenfalls aber constatiren kann, dass keine peripherische Rundzellenwucherung vorliegt. Die Epithelien der entfernteren Harnkanälchen sind normal.



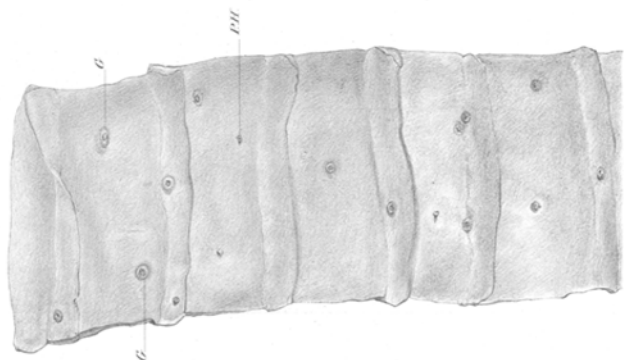
4.



alt. Schlinge Epith. Zerst. Berlin



2.



D. Sarsel 1.2. Autor 3. 4. Bel.