

Über die Beziehungen zwischen Blastomykose und Tuberkulose.

Von

Priv.-Doz. Dr. med. **Oscar Gans** und

Priv.-Doz. Dr. med. et phil. **Ernst Gerhard Dresel**.

(Aus der Hautklinik [Direktor: Prof. Dr. Bettmann] und dem Hygienischen Institut [Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. H. Kossel] der Universität Heidelberg.)

Mit 1 Textabbildung.

Bei den infektiösen Erkrankungen der Haut, deren Erreger bekannt sind, müssen zunächst typische Veränderungen erwartet werden, die sich in dem klinischen und histologischen Bilde erkennen lassen. Daher wird eine von dem gewohnten und erwarteten Typus abweichende Form einer Dermatoase uns die Frage aufdrängen: „Welche Bedingungen liegen dieser Abweichung zugrunde?“ Bei dem großen Wert, den die Kenntnis derartiger Fälle für das Verständnis eines bestimmten Krankheitsbildes hat, erscheint es notwendig, jeden einzelnen derartigen von der Norm abweichenden Fall sorgfältig und kritisch zu untersuchen.

Der Patient F. Sch. wurde uns am 10. V. 1919 von der Chirurg. Klinik mit der Anfrage überwiesen: „Trichophytie oder Staphyloomykosis des Halses?“ Da das klinische Bild weder für die eine noch für die andere Krankheitsgruppe sprach, auch die Diagnose Tuberkulose aus gleich noch zu erörternden Gründen wieder fallen gelassen wurde, sah man sich zunächst veranlaßt, an eine Pilzinfektion zu denken. Diese Annahme erhielt dadurch eine Stütze, daß es gelang, in dem spärlichen, auf Druck aus einzelnen stecknadelkopfgroßen Hautperforationen hervortretenden, gelbgrünlichen Eiter im frischen Präparat große runde, weißlich durchscheinende Gebilde mit doppelbrechendem Rande festzustellen. Diese konnten als Hefen angesprochen werden. Diese Annahme wurde an eben solchen frischen und auch gefärbten Ausstrichpräparaten im hiesigen hygienischen Institut (Geh. Kossel) bestätigt.

Eine weitere Untersuchung auf Tuberkulose usw. erschien daher zunächst nicht erforderlich, und es wurde nach weiteren Anhaltspunkten für die Diagnose „Blastomykose“ gesucht. Der Kranke wurde in stationäre Behandlung genommen und dabei folgender Aufnahmebefund erhoben:

Pat., von Beruf Bäcker, ist nie über seine engere Heimat Baden hinaus gekommen und niemals ernstlich krank gewesen. Vor zwei Jahren bemerkte er an der rechten Halsseite einen kleinen Knoten, der sich verschieben ließ und kaum Schmerzen verursachte. Der Knoten vergrößerte sich allmählich und wurde 1917 in der hiesigen Hautklinik durch Incision geöffnet (damalige Diagnose: Folliculitis). Es trat aber darauf keine Heilung ein, sondern die Geschwulst vergrößerte sich ständig, nahm schließlich die ganze rechte Halsseite ein, brach ab und zu unter Eiterentleerung einmal auf. Der Kranke behandelte sich selbst

mit Umschlägen, suchte aber, da die Entzündung ständig größer wurde, wiederum zwecks Operation die Klinik auf.

Sch. ist ein kräftig gebauter, 50 Jahre alter Mann in gutem Ernährungszustand. Innere Organe o. B., Urin frei von Eiweiß und Zucker.

Hautbefund: Die Haut an der rechten Halsseite (s. Abb.) ist im ganzen entzündlich gerötet und infiltriert. Auf diesem entzündlich veränderten Gewebe erheben sich 2—3 cm lange und $\frac{1}{2}$ —1 cm breite, dicht nebeneinander liegende cutane und subcutane Knoten von blauroter Farbe, etwa 7 an Zahl, über denen die Haut straff gespannt ist. Einzelne dieser Knoten zeigen auf ihrer Oberfläche deutliche Fluktuation und scheinen mit der Unterlage mehr oder weniger verwachsen. Auf einzelnen dieser Knoten lassen sich wieder kleinere Knötchen — mehr oberflächlich gelegen — und subdermale Pusteln feststellen. Diese Pusteln zeigen nach Eröffnung eine kleine Einsenkung, eine Basis von braunroter Farbe und gelblich-eitrigem Inhalt. Eine Kommunikation mit der Tiefe läßt sich nicht feststellen. Auf Druck entleeren sich aus einzelnen in die Tiefe reichenden Perforationsöffnungen mäßige Mengen eines eigenartig serös-hämorrhagischen, mit kleinsten Eiterbröckeln durchsetzten Exsudates. Die Barthaare sind im Bereich der entzündlichen Veränderungen z. T. geschwunden, z. T. bilden sie mit den Exsudatmassen verfilzte, dicke Krusten von braunroter Farbe. Hebt man eine solche Kruste gewaltsam ab, so tritt darunter eine schmierig-eitrig belegte, hier und da leicht blutende Ulceration mit unregelmäßig gezacktem Rand zutage, deren Basis nach Entfernung des Belages unregelmäßig höckerig, wie mit frischen Granulationen bedeckt erscheint und von schmutzig braunroter Farbe ist. An einzelnen Stellen sieht man auf dem Geschwürsgrunde jene kleinsten Eiterherdchen, wie sie sich auch in der Epidermis über den Knoten gefunden haben. Diese kleinen pustulösen Veränderungen, deren Basis ebenfalls eine oberflächlichste Excoriation bildet, gaben Anlaß in Analogie zu in der Literatur niedergelegten ähnlichen Befunden die Diagnose Blastomykose zu stützen. An der rechten Halsseite fühlt man eine kleine Drüse (submandibular), auf der linken Halsseite sind keine Veränderungen der Drüsen zu fühlen.

Nach Rücksprache mit dem Chirurgen (Dr. v. Redwitz) wurde der ganze Krankheitsherd der rechten Halsseite radikal entfernt. Die Wunde wurde vernäht und heilte bei gleichzeitiger Gabe von täglich 6 g Jodkali primär zu.

Von dem bei der Operation gewonnenen Material wurde ein Teil zur histologischen Untersuchung verwandt. Aus den tiefsten Gewebsschichten — die also mit der äußeren Haut soweit erkennbar nicht in irgendeinem Zusammenhang standen — wurden unter den selbstverständlichen aseptischen Kautelen kleine Gewebsstückchen in sterile Gefäße verschlossen und sofort im hygienischen Institut weiterverarbeitet.

Die mikroskopische Untersuchung von Quetschapparaten des frisch exstirpierten Gewebes ergab neben Leukocyten und mehr oder weniger nekrotischen Gewebfasern und -zellen in mäßiger Zahl, runde, oft auch ovale homogen-durchscheinende Körperchen von gelbgrüner Farbe und etwa 8—10 μ Durchmesser. Bei entsprechender Einstellung dieser homogenen Gebilde ließ sich feststellen, daß manche von ihnen in einen doppelt konturierten Ring eingefafßt schienen. Vielfach standen sie auch an dem einen Pol mit einer kleineren Tochterzelle in Zusammenhang. Die Körperchen färbten sich nach Russel, Methylenblau und auch nach Gram.

Schon aus diesen Untersuchungen am frischen Material ergab sich mit größter Wahrscheinlichkeit die Hefenatur der eben beschriebenen Gebilde. Da sich außerdem aus dem bakteriologisch verarbeiteten Gewebe eine Hefe — über deren Eigenschaften weiterhin noch berichtet wird — züchten ließ, schien kein Zweifel an dem

Zusammenhang zwischen dem Krankheitsbilde und einem Pilz der Hefegruppe als Erreger mehr möglich.

Die histologische Untersuchung wurde mit Rücksicht auf die Darstellung der Hefen im Gewebe mit sämtlichen für diese angegebenen Methoden durchgeführt. Indessen gab die Vorschrift von Zimmermann, von Ziehl-Neelsen, von Giemsa, sowie auch die von Busse-Buschke angegebene Carbolfuchsinfärbung ebenso wenig ein befriedigendes Ergebnis wie die einfache Hämalaun- oder Methylenblaufärbung. Dagegen bewährte sich die Russelfärbung. Die von Löwenbach und Oppenheim empfohlene Weigertsche Fibrinmethode ergab kein zufriedenstellendes Ergebnis, besser war die Gramfärbung.

Auf einem Übersichtspräparat läßt sich eine stellenweise außerordentlich starke Wucherung der Stachelzellschicht namentlich im Zusammenhang mit erweiterten Follikeln feststellen, dieser geht parallel eine entzündliche Zellansammlung in der Cutis. Dort, wo Cutis und Papillarkörper lediglich eine mäßige Erweiterung der Blutgefäße darbieten, ist die Epidermis noch unverändert. Hier finden sich neben 4—6 Lagen von Stachelzellen eine 1—2reihige granuliert Schicht, ein guterhaltenes Stratum lucidum und eine regelrechte Verhornung. Die Bildung der Reteleisten und des Papillarkörpers ist normal. Demgegenüber zeigen die am stärksten veränderten Herde ein ganz unregelmäßig gewuchertes Leistensystem. Lang ausgezogenen und breit in die Cutis vorspringenden Retezapfen, welche gegen den Papillarkörper durch eine regelmäßige Zylinderzellenlage scharf abgegrenzt sind, entsprechen Papillen, die auf das Mehrfache der Norm vergrößert erscheinen und zum größten Teil mit Zellen angefüllt sind. Diese cellulären Infiltrate reichen über die Cutis hinaus bis in die tiefen Lagen der Subcutis.

Der Akanthose des Stratum spinosum entspricht eine Volumzunahme des Stratum granulosum. Auch hier haben die einzelnen Zellen qualitativ an Größe, sowie auch quantitativ an Zahl zugenommen. Man sieht im Stratum spinosum Kernteilungsfiguren in vermehrter Zahl. Die Hornschicht nimmt an dieser lokalen Hypertrophie aller epidermalen Elemente keinen Anteil.

Die ganze Epidermis ist in den erkrankten Partien von Leukocyten durchsetzt, die hier und da zu kleinsten Mikroabscessen angehäuft scheinen. Die Veränderungen in Cutis und Subcutis sind qualitativ gleichartig. Es handelt sich um Zellansammlungen, die sich in erster Linie perivascular, sodann aber auch perifollikulär und periglandulär um Haarbalgtrichter und Schweißdrüsen lokalisieren. In diesen Zellinfiltraten läßt sich vielfach eine im polychromen Methylenblaupräparat hellere, schärfer umschriebene zentrale Zone von der dunkler blau gefärbten Peripherie abgrenzen. In diesen Zentren finden sich neben vereinzelten Riesenzellen viele Leukocyten und vor allem aber Epitheloidzellen. Eigentliche Rundzellen finden sich nur spärlich im Übergang zu dem peripheren Anteil, der fast nur aus Lymphocyten und Plasmazellen besteht. Dazwischen verstreut finden sich noch vereinzelte Riesen- und Epitheloidzellen. Die zentralsten Abschnitte von größeren derartig aufgebauten Infiltraten zeigen deutlich beginnende Verkäsung — mangelnde Affinität zum Farbstoff, Kernzerfall, zerfallendes elastisches und kollagenes Gewebe. Dort, wo die Zellansammlungen einen mehr perivascularen Charakter tragen — auch bei den scheinbar periglandulären Herden um die Schweißdrüsen handelt es sich um solche —, treten Epitheloid- und Riesenzellen gänzlich zurück gegenüber Lymphocyten und Plasmazellen. Diese bilden vielfach mit einzelnen wuchernden Zellen der Adventitia und auswandernden Leukocyten die Zellmäntel allein. Mastzellen trifft man im Gewebe nur vereinzelt, und zwar in Form auffallend großer und nahezu kreisrunder Zellen mit großem Kern. Die Gefäße der erkrankten Hautpartien sind erweitert und mit Leukocyten und Lymphocyten gefüllt.

Eine besondere Darstellung verlangen die kleinsten Pusteln und Knötchen um die Follikel. Im mikroskopischen Bilde handelt es sich um echte intradermale und subcorneale Bläschenbildungen. Die Follikel selbst sind vielfach stark erweitert, ihr Stachelzellanteil ist sehr stark gewuchert und reicht als tiefer Zapfen bis in die Cutis.

In diesen chronisch entzündlich veränderten Geweben finden sich die Hefen nur sehr spärlich und unregelmäßig verteilt vor. Einmal liegen sie in den eben erwähnten Bläschen. Sie zeigen meist runde, aber auch ovale Formen und lassen manchmal Sprossungserscheinungen erkennen. Ihre Größe schwankt zwischen 5—10 μ . Der Körper läßt manchmal einen deutlich stärker gefärbten Rand und ein helleres körniges Zentrum erkennen.

In den intercellulären Spalten des Stratum spinosum fanden sich Blastomycceten nur vereinzelt. Zahlreicher treten sie dann wieder in den perivascularären und knötchenförmigen Infiltraten der Cutis und Subcutis auf. Hier liegen sie allein, zu zweien oder auch zu 6—8 in kleinen Häufchen zusammen und erinnern sehr lebhaft an Russelkörper, worauf ja auch schon Buschke hingewiesen hat. Auffallend erscheint allerdings, daß das umgebende Entzündungsgewebe gegenüber den Parasiten keine besondere Abwehrreaktion erkennen läßt. Die Hefen liegen einmal mehr zentral, ein andermal zur Peripherie hin, gleichsam fremd und reaktionslos in den entzündlichen Zellherden. Besonders erwähnenswert erscheint noch die Tatsache, die auch Stein bereits aufgefallen ist, daß nämlich die Hefen im Aufstrichpräparat entschieden größer aussehen als im vorher im Alkohol fixierten Schnittpräparat.

Mikroorganismen anderer Art sind in dem Gewebe nicht nachzuweisen. Insbesondere fehlen Tuberkelbacillen und waren trotz Durchsicht einer großen Anzahl von Serienschnitten nicht zu finden. Dagegen färben sich in den obersten epidermalen Zellenlagen namentlich in und über der erkrankten Hautschicht, aber auch über sonst nicht krankhaft verändertem Gewebe vereinzelt Staphylokokken, teils in wenigen Exemplaren, teils zu kleinen Häufchen angesammelt.

Zusammenfassend zeigt also die histologische Untersuchung eine starke Wucherung der Stachelzellen und über diese an Ausdehnung hinausreichend in der Cutis celluläre Infiltrate, die z. T. zentrale Verkäsung erkennen lassen. Daneben finden sich intradermale und subcorneale durch Leukocyten gebildete Mikroabscesse. In diesem krankhaft veränderten Gewebe lassen sich Blastomycceten feststellen, die, ohne eine besondere Reaktion des kranken Gewebes gerade durch ihre Gegenwart hervorzurufen, spärlich und unregelmäßig über die Krankheitsherde verteilt sind.

Klinisch handelt es sich um eine zunächst tubero-ulceröse Erkrankung der rechten Halsseite, die mehrere Jahre bestand, Neigung zu allmählichem Fortschreiten zeigte und sich histologisch als eine aus solitären perivascularären Infiltraten aufgebaute entzündliche Gewebsneubildung erwies. Diese Infiltrate sind aus Epitheloidzellen, vereinzelt Riesenzellen bzw. aus Lymphocyten und Plasmazellen aufgebaut; sie lassen im Zentrum und an der Oberfläche hier und da nekrobiotische Vorgänge erkennen. Die Oberhaut war an der Erkrankung mit einer starken Akanthose und intradermaler Bläschen- bzw. Pustelbildung beteiligt. In diesen Pusteln sowohl als auch in den Infiltraten wurden

im Schnitt dieselben Hefepilze nachgewiesen, die sich auch bereits im frischen Quetschpräparat feststellen, sowie durch den unter allen aseptischen Kautelen angestellten Kulturversuch hatten züchten lassen.

Da hiermit alle Bedingungen für den Nachweis einer Beziehung zwischen Hefepilz und der Erkrankung erbracht schienen, lag zunächst aller Anlaß vor, den Prozeß als eine durch Hefen hervorgerufene chronisch-entzündliche Hautveränderung, als eine Blastomykose anzusprechen.

Gleichzeitig mit dem Kulturversuch war auch eine Implantation des auf operativem Weg gewonnenen sterilen Materials auf Meerschweinchen gemacht worden, um die Tierpathogenität des frischen Materials näher festzustellen. Während nun sämtliche Versuche, mit dem auf Nährböden gezüchteten Hefepilz eine Erkrankung bei den Versuchstieren hervorzurufen, negativ blieben, konnte bei den nach 8 Wochen getöteten Meerschweinchen eine von den Impfstellen ausgehende echte Tuberkulose festgestellt werden.

Diese Feststellung mußte selbstverständlich unsere Annahme, daß wir im vorliegenden Falle es mit einer primären Blastomykose der Haut zu tun hätten, dahin umändern, daß es sich wahrscheinlich handeln würde um eine primäre Hauttuberkulose mit sekundärer Aufpfropfung eines Blastomycespilzes. Diese Annahme erscheint noch durch den Beruf des Mannes (Bäcker) gestützt.

Faßt man das Vorstehende kurz zusammen, so ergibt sich, daß bei einem bis dahin gesunden Manne an der rechten Halsseite ohne nennenswerte Drüsenschwellung eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung auftrat, die über zwei Jahre bestand, zu knotiger Infiltration in Papillarkörper, Cutis und Subcutis mit sekundärer eitrigter Einschmelzung führte. In dem eitrigen Sekret wurden Hefepilze festgestellt, die auch aus aseptisch gewonnenem Gewebsmaterial gezüchtet werden konnten. Da jedoch ein gleichzeitig angestellter Tierversuch das Vorliegen einer echten Tuberkulose ergab, mußte die erstere Annahme eines rein blastomykotischen Krankheitsprozesses fallen gelassen werden zugunsten der Diagnose: *Tuberculosis cutis colliquativa* (Skrophuloderm) mit sekundärer Hefepilzinfektion.

Die Feststellung des Tuberkelbacillus in unserem Falle und die ausschlaggebende Bedeutung, die dieser Befund für die Gesamtaufassung des Krankheitsbildes hat, legen die Frage nahe, wie weit in den bisher veröffentlichten Fällen von Hefeerkrankungen der Haut diese als reine Blastomykosen anzuerkennen sind. Weiterhin wäre zu erörtern, ob man in der Lage ist, aus den klinischen und histologischen Befunden allein die Diagnose zu sichern, oder ob unbedingt die bakteriologische Untersuchung mit sämtlichen Kautelen in jedem einzelnen Falle durchgeführt werden muß. —

Will man der Ursache für unseren doch immerhin auffallenden differential-diagnostischen Fehlschluß nachgehen, so muß man schrittweise die Klärung des Krankheitsbildes in seinem klinischen, pathologisch-histologischen und bakteriologischen Abschnitt kritisch beleuchten. Die allgemein empfehlenswerteste Methode für eine differential-diagnostische Erkenntnis, der Rückschluß von Bekanntem auf noch zu Klärendes, empfiehlt eine Gegenüberstellung unseres Falles einmal mit der Tuberculosis colliquativa, zum anderen mit den verschiedenen unter dem Sammelbegriff der Blastomykose vereinigten Krankheitsbildern.

Seit Jadassohns grundlegender Bearbeitung der Tuberkulosefrage versteht man unter der Tuberculosis colliquativa, dem Skrophuloderm, „diejenige Form der Haut- und Unterhauttuberkulose, bei welcher ein in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle en masse erweichender und perforierender circumscripiter Knoten dem Krankheitsbild sein charakteristisches Gepräge gibt“. Wenn auch diese Erweichung und Perforation das Hauptmerkmal bildet, so ist doch nach Zieler in den frühesten Stadien diese Erweichung nicht vorhanden, wenn sie auch augenscheinlich so frühzeitig auftritt, daß im mikroskopischen Schnitt nur dieses Stadium gefunden wird. Dieser erweichende Knoten ist, wie Lewandowsky anführt, die Primärefflorescenz, ein meist ohne akute Entzündungserscheinungen sich entwickelndes, sich zunächst nach allen Richtungen gleichmäßig ausdehnendes, also kugeliges Gebilde von anfangs derber Konsistenz, das mehr oder weniger schnell in der Mitte, und zwar in großer Ausdehnung, erweicht, Fluktuation darbietet und mit einer meist kleinen Öffnung die verdünnte blaurot verfärbte Oberfläche perforiert.

Leider liegt uns über dieses primäre Auftreten der Erkrankung in unserem Falle kein histologisch und bakteriologisch gestützter klinischer Befund vor. Die Diagnose „Folliculitis“ scheint ebenso sehr für wie gegen die Annahme einer primären Tuberculosis colliquativa verwertbar, kann also zur Stellungnahme nicht herangezogen werden.

Der weitere Verlauf der Erkrankung war der, daß nach der Incision im Jahre 1917 der Knoten sich ständig vergrößerte, schließlich die ganze rechte Halsseite einnahm, ab und zu unter Eiterentleerung einmal aufbrach, aber wieder zuheilte. Diese Angaben deuten schon eher auf das unter dem Namen der Tuberculosis colliquativa bekannte Krankheitsbild hin, namentlich wenn man bedenkt, daß die Neigung zu spontaner, wenn auch vielfach nur vorübergehender Heilung dem Skrophuloderm eigentümlich ist.

Als Folgezustand eines solchen Prozesses hätte man bei einer echten unkomplizierten Tuberculosis cutis coll. bei der voll entwickelten Läsion einmal auf der Höhe der einzelnen Knoten deutliche Fluktuation,

ferner deutliche Verdünnung der Haut auf der Kuppe der Knoten mit hier und da durch den eitrigen Inhalt pustelähnlich aussehendem Zentrum erwarten dürften. Daneben unregelmäßig eingezogene Narben an Stelle der aufgebrochenen, aber abgeheilten Knoten, eine Art der Narbenbildung, die ja etwas ausgesprochen Charakteristisches hat. Manchmal braucht ja auch eine Perforation nicht eingetreten zu sein und es kommt dann zur Rückbildung mit leichter Einziehung auch ohne Narbenbildung.

Vergleicht man diese Darstellung mit dem Befunde, den der Kranke bei der Aufnahme bot, so muß man eine weitgehende Ähnlichkeit feststellen. Es fanden sich auf entzündlicher Basis aufsitzend eine Reihe bis bohnen großer cutaner und subcutaner Knoten von blauroter Farbe, von denen einzelne deutliche Fluktuation zeigten. Zwischen diesen Knoten war zwar eigentliches Narbengewebe, wie wir es nach Ausheilung von Skrophulodermherden auftreten sehen und diesbezüglich auch in unserem Falle hätten erwarten dürfen, nicht festzustellen, wenn auch einzelne dieser Knoten früher aufgebrochen waren, andere wiederum Rückbildungserscheinungen zeigten. Insbesondere waren unregelmäßige oder gar keloidartige Narbenbildungen nicht vorhanden.

Das aus den tuberkuloseähnlichen kleinen Perforationsöffnungen auf Druck in mäßiger Menge sich entleerende Exsudat wich allerdings von dem bei der Tuberculosis coll. vorhandenen erheblich ab. Die dort bei voll entwickelten Krankheitsherden stets vorhandenen charakteristischen zähen, eitrigen, häufig mit Blut, seltener mit seröser Flüssigkeit und Eiterbröckeln sowie nekrotischen Gewebsetsen durchsetzten Exsudatmassen bestanden in unserem Falle aus mäßigen Mengen einer eigenartig serös-hämorrhagischen Flüssigkeit, die vereinzelt kleinste Eiterflöckchen enthielt. Es muß allerdings darauf hingewiesen werden, daß auch im Frühstadium der Tuberculosis colliquativa zuweilen einige Tropfen seröser oder serös-eitriger Flüssigkeit entleert werden, während es nach Jadassohn selten zu sein scheint, daß statt eitriger eine durchsichtig seröse Flüssigkeit in größerer Menge produziert wird.

Zur Unterstützung der Differentialdiagnose mag weiterhin der Sitz der Affektion am Halse als Beweis für die tuberkulöse Natur der Erkrankung herangezogen werden, da diese bei weitem am häufigsten an dieser Stelle mit der bekannten Vorliebe für den Unterkiefer lokalisiert ist. Sitzen doch hier 90% aller sekundären Fälle von Hauttuberkulose (Kennedy). Allerdings hätte man für unseren Fall nur an eine primäre, durch exogene Infektion entstandene colliquative Tuberkulose denken dürfen, da irgendwelcher Anhalt für eine Mitbeteiligung drüsiger oder anderer Organe nicht vorhanden war. Da diese Form des Skrophuloderms, wie besonders Zieler betont hat, zum mindesten selten ist, haben wir diese Diagnose mit Rücksicht auch auf den Hefe-

befund ablehnen zu müssen geglaubt. (Der weitere Krankheitsverlauf — rezidivfrei seit der Operation, d. i. seit einem Jahr — spricht allerdings sehr für eine primäre Tuberkulose.) Es kam hinzu, daß der Kranke bei Beginn der Affektion 48 Jahre alt war und man in diesem Alter eine frisch auftretende colliquative Tuberkulose kaum noch erwarten wird. Weiterhin waren eigentliche tuberkulöse Geschwüre mit ihren so charakteristischen Rändern auch nach Entfernen der Krusten bzw. Eröffnung der Knoten nicht zu erkennen. Statt der typischen tuber-



kulösen Ulcera mit weit überhängenden, livid verfärbten Rändern, deren Grund vielfach mit stark wuchernden Granulationen bedeckt ist, hier eine zwar unregelmäßig zackig umrandete, leicht blutende Ulceration, deren Basis jedoch nach Entfernung des eitrigen Belages mehr warzenartige Granulationen in zartester Ausbildung und schmutzig braunroter Farbe zeigt. Daneben sah man auf dem Geschwürsgrunde jene kleinsten Eiterherdchen, wie sie auch als der Dermatose besonders eigentümlich dicht unter und in der Epidermis zu sehen waren (siehe Abb.). Gerade diese eigenartigen Eiterherde erschwerten die Unterbringung der Veränderung bei den colliquativen Tuberkulosen sehr und gaben — zumal in ihnen die Blastomyceten im frischen Ausstrich-

präparat festgestellt wurden — Anlaß zur Annahme einer Blastomykose.

Aber nicht nur diese grob ätiologische Unterlage lenkte die Diagnose in diese Richtung. Wir waren uns selbstverständlich von Anfang an darüber klar, daß mit dem Nachweis von Blastomyceten in diesen oberflächlichen Eiterherden oder auch in dem auf Druck sich entleerenden serös-hämorrhagischen, mit Eiterflöckchen durchsetzten Sekret für die endgültige ätiologische Unterbringung des Krankheitsprozesses nichts geschehen war. Ist doch von den verschiedensten Untersuchern insbesondere von Marzinowski und Bogrow auf das überaus häufige Vorkommen von Hefepilzen bei allen möglichen anderen Dermatosen hingewiesen worden.

Bei den gegenüber der banalen *Tbc. coll. cutis* unbedingt vorhandenen, vorhin genauer auseinandergesetzten Abweichungen suchte man naturgemäß die Dermatoze in einer anderen Gruppe der bekannten chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen unterzubringen. Bei diesem Vorgehen gaben die Hefebefunde einen — allerdings nur scheinbaren — wertvollen Fingerzeig.

Wir konnten hier naturgemäß von dem seit Busse-Buschke unter dem Namen der Saccharomykosis bekannt gewordenen Krankheitsbilde völlig absehen. Diese, durch die charakteristische Blastomycetenpyämie mit sekundären Absceßbildungen gekennzeichnete Erkrankung, die nach mehr oder weniger langer Dauer unter Fieber, Kachexie zum Exitus führt und in ihrer klinischen und bakteriologischen Eigenart ebenso wie in der pathologisch-anatomischen und histologischen exakt durchforscht ist, kam differential-diagnostisch nicht in Frage. Dagegen schien uns eine Reihe der Fälle, die der sogenannten amerikanischen (Gilchrist'schen) Form der Blastomykose — der Oidiomykose — zugezählt worden sind, mit unserem Falle eine gewisse Ähnlichkeit zu haben. — Auf die weitgehenden Rückschlüsse, zu denen unsere Beobachtung in Anbetracht ihrer schließlich doch geklärten tuberkulösen Ätiologie Anlaß gibt, soll im Verlauf unserer Arbeit noch genauer eingegangen werden.

Bei den Veröffentlichungen amerikanischer Autoren handelt es sich um eine außerordentlich chronische Erkrankung, die sich in erster Linie auf der Haut lokalisiert und auch hier ihre Eingangspforte findet. Sie beginnt zwar, wie Buschke in seiner kritischen Zusammenstellung hervorhebt, in verschiedener Weise als Fleck, Papel, Pustel, Knoten, Blase, nimmt dagegen immer den gleichen Verlauf, der in manchen Fällen an die *Tbc. cutis verrucosa*, in anderen Fällen an das in der amerikanischen Literatur unter dem Namen des *cowly-flower-carcinom* bekannte Krankheitsbild erinnert. Das Hauptkennzeichen dieser, unter peripherem Fortschreiten bei zentraler Erweichung und Absce-

dierung verlaufenden Dermatoze bilden papilläre Wucherungen von weicher Konsistenz, die sie wohl ihrem Gefäß- und Blutreichtum verdankt. Typisch für die Erkrankung sind daneben, wie besonders Stein hervorhebt, kleine Absceßbildungen, teils epidermoidal, teils in der Cutis gelegen, welche nach außen durchbrechen und meistens eine zähe, sanguinolente, eiterähnliche Flüssigkeit absondern, in der sich die Hefen nachweisen lassen. Gerade wie bei der Tbc. cutis verrucosa lassen sich hier 3 verschiedene Zonen unterscheiden, da sich zwischen die gesunde Haut und die braun oder dunkelblau cyanotisch aussehenden Wucherungen noch ein mehr oder weniger breiter infiltrierter, meist auch etwas cyanotisch aussehender Rand einschiebt, welcher ebenso wie das Zentrum des Erkrankungsherdens absceßähnliche Einschmelzungsherde und Ulcerationen aufweist. Spontan oder auch auf Druck entleert sich aus diesen Ulcerationen und Abscessen ein teils eitriges, teils serös fadenziehendes Exsudat.

Das klinische Bild der Oidiomykose, wie es eben kurz dargestellt worden ist, hat auf den ersten Blick mit unserer Dermatoze vielleicht nur so viel gemein, als daß es sich bei beiden um Erkrankungsformen handelt, die in mancher Beziehung an tuberkulöse Prozesse erinnern. Es kommt jedoch hinzu, daß in dem Auftreten jener kleinen zarten papillären Wucherungen an der Basis der Einschmelzungsherde sowie in den eigenartigen epidermalen und intradermalen Mikroabscessen in unserem Falle ein weiteres Ähnlichkeitsmoment erblickt werden mußte, so daß — zumal mit Rücksicht auf den Hefenachweis in diesen Herden — der diagnostische Fehlschluß eigentlich sehr nahe liegen mußte.

Es kam hinzu, daß in der europäischen Literatur heutzutage eine Reihe von Erkrankungsfällen der amerikanischen Form der Blastomykose zugezählt worden sind, die in ihrem Aussehen von der eigentlichen Gilchristischen Form klinisch ebenso sehr abweichen wie unser Fall und zur Unterstützung ihrer Diagnose ebenfalls dem Hefenbefund eine entscheidende Bedeutung beigelegt haben. Wir haben hier besonders ein von Kaposi im Jahre 1891 unter dem Namen der „Folliculitis exulcerans nasi“ zuerst beschriebenes Krankheitsbild im Auge, das mit der Tuberkulose und besonders dem Lupus klinisch sehr große Ähnlichkeit besitzt und in mehreren Arbeiten der Wiener Schule (Brandweiner, Oppenheim, Löwenbach) zur amerikanischen Form der Blastomykose ätiologisch in Beziehung gebracht worden ist.

Kaposi wollte unter der Folliculitis exulcerans nasi „eine akut aufgetretene Eruption an der Nasenspitze“ verstanden wissen, „bei welcher stecknadelkopfgroße und etwas größere bis kleinerbsengroße schlappe, rasch lochförmig eitrig einschmelzende oder grünlich nekrotisierende Knötchen entstanden, die dann unter Eiterung und warziger

Granulation ebenso viele und tiefe narbige Gruben zurückließen, worauf randständig eine dichte Reihe neuer Knötchen mit gleichem Verlauf und so fortschreitend sich entwickelten, so daß binnen weniger Wochen und Monaten der ganzen häutige Nasenanteil narbig grubig zerstört war“. Während Kaposi für die 3 von ihm beobachteten Fälle den Versuch einer ätiologischen Klärung nicht durchgeführt hat, hatten Löwenbach und Oppenheim sowie Brandweiner hierbei insofern Erfolg, als es ihnen gelang, eine Blastomycetenart in den Läsionen nachzuweisen. Wie die Autoren selbst ausführen, mußte beim ersten Anblick der Nasenaffektion an Lupus gedacht werden, wenn auch immerhin in der Erscheinungsform mancherlei vom typischen Lupus Abweichendes sich darbot.

Auf Grund dieser Tatsachen kamen wir ebenfalls dazu, nachdem wir im frischen Präparat Hefen nachgewiesen hatten und nach den im vorstehenden angeführten Erörterungen, unsere klinisch an Tbc. cutis coll. erinnernde Dermatoze in jene Gruppe der amerikanischen Blastomykosen — Oidiomykosen — einreihen zu wollen, die nach Art ihres Beginnes und Verlaufes mit tuberkulösen Hauterkrankungen verschiedenster Form (Tbc. cutis luposa, Tbc. cutis verr., Tbc. cutis coll.) eine gewisse Ähnlichkeit bieten. Bestärkt wurden wir in dieser Annahme noch durch die Tatsache, daß, worauf u. a. auch Finger 1906 und Stein 1914 erneut hingewiesen, haben manche der amerikanischen Formen unter dem Bilde eines Skrophuloderms verlaufen sind.

Nun erscheint im Zusammenhang mit diesen Untersuchungen und unter Hinweis auf die schließlich doch tuberkulöse Ätiologie unserer Dermatoze es von ganz besonderem Interesse, darauf aufmerksam zu machen, daß die Zurückführung der Folliculitis exulcerans nasi auf eine Blastomyceteninfektion nicht unwidersprochen geblieben ist. Neben verschiedenen anderen Autoren — Jadassohn, Neisser, Touton — war es besonders Ehrmann, der auf Grund einer allerdings eigenartigen Entwicklung eines solchen Falles für dessen tuberkulöse Ätiologie eingetreten ist. Es handelte sich um eine Patientin, welche von Finger mit den typischen Formen der von Kaposi beschriebenen Dermatoze demonstriert und beschrieben wurde und die seit einem Jahre bei Ehrmann mit typischem Lupus der Nase und der Ferse in Behandlung stand. Ehrmann demonstrierte den Fall in einer Sitzung der Wiener dermatologischen Gesellschaft (1906) und Finger wies damals darauf hin, daß dieser Fall — der 3., den er beobachtete — nicht dem Lupus analoge Knötchen, sondern schlappe, weiche, linsengroße Efflorescenzen zeigte, die konfluerten und eine eigentümliche fungöse Masse in der Mitte zurückließen, während an der Peripherie neue Efflorescenzen auftreten. Der Zusammenhang mit Lupus wurde zwar vermutet, es ließ sich aber ein histologischer Beweis bei der Beobachtung auf Fingers

Abteilung nicht erbringen. Histologisch handelte es sich nämlich nicht um Lupusknoten, sondern um Granulationsgewebe mit spärlichen, epitheloiden Zellen und äußerst spärlichen Riesenzellen, ein Befund, demgegenüber Ehrmann feststellen konnte, daß sich bei der von ihm veranlaßten Untersuchung histologisch das Bild des Lupus vorgefunden habe. Dieser Fall erscheint im Vergleich mit dem unsrigen geeignet, auf die ganze Frage der amerikanischen Blastomykose ein eigenartiges ätiologisches Schlaglicht zu werfen.

Legt man sich nach dieser kurzen Gegenüberstellung der *Tbc. cutis coll.* sowie des als amerikanische Form der Blastomykose angesprochenen Krankheitsbildes einerseits und unseres Falles andererseits die Frage vor, wie weit man in der Lage sein dürfte, auf Grund der klinischen Beobachtung die Diagnose in der einen oder anderen Richtung zu sichern, so muß dieses, wie ja auch schon von verschiedener Seite betont wurde, unbedingt verneint werden.

Es bleibt nunmehr die Aufgabe, eine Klärung der Differentialdiagnose auf Grund des mikroskopischen Aufbaues dieser entzündlichen Granulationsgeschwülste zu versuchen.

Jadassohn schildert den typischen histologischen Aufbau der *Tbc. cutis coll.* als aus 3 Zonen bestehend. Das Zentrum, welches auch bei guter Schnitttechnik immer mit größeren Lücken durchsetzt ist, besteht zum größten Teil aus degenerierten, polynucleären Leukocyten, mit sehr reichlichem Kerndetritus. Es folgt dann nach außen hin die eigentliche Schicht tuberkulösen Gewebes, nur sind die, dem erweichten Zentrum zunächst liegenden Zellagen häufig schon nekrotisiert. Die übrige Masse dieser Schicht bilden epitheloide Zellen und Riesenzellen in wechselnder Zahl. Weiter nach außen finden sich Lymphocyten und meist nicht sehr reichliche Plasmazellen. Diese sind auch hier wieder besonders im Bereich der Gefäße der Umgebung zu finden. Kollagen und normale elastische Fasern fehlen. Eine Veränderung der Epidermis ist über den tief gelegenen Herden meist nicht vorhanden. Wächst jedoch die Läsion gegen die Oberfläche, so wird das Epithel in der Mitte abgeflacht, während es am Rande sekundäre Wucherungen zeigen kann. Nach dem Durchbruch wächst das Epithel in die Öffnung hinein, es kann auch die Absceßwand z. T. überwachsen und die Wucherungen in der Umgebung können erhebliche Ausdehnung erreichen.

Diese Epithelveränderungen spielen auch bei der Histologie der Blastomycosis americana eine Rolle. Hier handelt es sich um eine außerordentlich hochgradige Wucherung der tiefsten Lagen der Epidermis, die sich in langen Zapfen in die Tiefe erstreckt und überall stark verbreitert ist. Diese Epithelveränderung ist, worauf besonders Buschke in seiner zusammenfassenden Darstellung hingewiesen hat, außerordent-

lich analog dem, was wir bei der *Tbc. luposa verrucosa* bzw. der *Tbc. cutis verrucosa* zu sehen gewohnt sind, nur fehlt hier die starke Hyperkeratose. Dagegen macht die *Tbc. cutis papillomatosa* auch in dieser Hinsicht keine Ausnahme.

Der Papillarkörper und die Cutis zeigen hochgradige Veränderungen; auch das subcutane Gewebe und bei weiterem Fortschreiten die darunter gelegene Muskulatur sind in ganz diffuser Weise kleinzellig infiltriert und weisen eine große Zahl meistens miliarer, selten ausgedehnterer Einschmelzungsherde auf. Solcher miliare Abscesse finden sich nun meist eine ganze Reihe mitten im Epithel. Sie weisen reichlich Fremdkörperriesenzellen auf. Die Bildung von Tuberkeln fehlt in den Fällen reiner Blastomykose vollständig. Wenn in einzelnen Fällen die Autoren auch histologisch eine Kombination mit *Tbc.* angenommen haben, so erscheint es Buschke überhaupt fraglich, ob einmal eine solche Kombination wirklich vorlag und ob andererseits die gefundenen mikroparasitären Gebilde eine ätiologische Bedeutung gehabt haben.

Stellt man zunächst einmal die Epidermisveränderungen der beiden eben geschilderten Dermatosen einander gegenüber und vergleicht sie mit den eigenen Untersuchungsergebnissen, so läßt sich für sie alle eine wenigstens in bestimmten Stadien vorhandene Übereinstimmung feststellen. Es ist hier vor allem die Epithelwucherung, die bei allen 3 Prozessen eine wichtige Rolle spielt; bei der Blastomykose ein regelmäßiger Befund, bei der *Tbc. colliquativa* überall dort, wo das entzündliche Granulationsgewebe in die Nähe der Epidermis tritt oder gar nach außen durchbricht und in unserem Falle ebenfalls vorhanden als langausgezogene und breit in die Cutis vorspringende Retezapfen, welche gegen den Papillarkörper scharf durch eine regelmäßige Zylinderzellenlage abgegrenzt sind.

Diese Veränderungen werden weiterhin kompliziert durch das Auftreten von Mikroabscessen, die in der Histologie der Blastomykose eine wichtige Rolle spielen und hier erst neuerdings von Stein als besonders charakteristisch hervorgehoben wurden, ohne daß in ihnen notwendig Hefen beobachtet werden müssen. Derartige Veränderungen dürfen wir nach Jadassohn bei *Tbc. coll.* wohl regelmäßig überall da erwarten, wo es nach der Perforation ebenso wie beim Lupus zum Hinzutreten banaler Eitererreger mit ihren ulcerationsbefördernden Wirkungen kommt. Man mag erkennen, daß die Epidermisveränderungen nicht für eine endgültige Entscheidung zu verwerten sind, fanden sich doch in unserem Falle ausgedehnte Akanthose der Stachelzellen und miliare Leukocytenherde nebeneinander vor.

Wie verhält sich es nun bezüglich der differential-diagnostischen Bedeutung der Veränderungen in Cutis und Subcutis, wo sich ja der eigentliche entzündliche Granulationsprozeß abspielt?

Stein hat in seiner 1914 erschienenen Arbeit darauf hingewiesen, daß sich die blastomycetische, entzündliche Granulationsgeschwulst durch besondere Eigentümlichkeiten von der tuberkulösen unterscheidet. Die erstere enthalte äußerst zahlreiche Riesenzellen, daneben aber als besonderes Charakteristicum mitten ins Granulom eingestreute Häufchen polynucleärer Leukocyten nach Art von sogenannten Mikroabscessen. Diese enthielten außerdem rote Blutkörperchen und Fibrinfäden. Verkäsung oder diffuse Nekrose fehlten vollständig, nur stellenweise lagen einzelne schlecht färbbare Zellen neben normal tingiblen Elementen. Diese Feststellung steht im Widerspruch zu der Behauptung Brandweiners, der in einem u. E. allerdings bzgl. der Blastomycetenfrage nicht unbedingt ätiologisch sichergestellten Falle von Folliculitis exulcerans nasi betont, daß die primären Knötchen histologisch reine Rundzelleninfiltrate seien, deren Zentrum eitrigen Zerfall, Nekrose (im Original nicht gesperrt) und Blutung zeige.

Des weiteren ist nach Stein bei der Tuberkulose die Nekrose viel kompakter, das Infiltrat sehr gefäßarm, sein Aufbau einfacher, weil ärmer an Zellformen. Polynucleäre Leukocyten sind auch im Tuberkel nur vereinzelt, nie in Form von Mikroabscessen zu sehen. Es kommt hinzu, daß sich in den Gewebsschnitten bei den Blastomykosen in wechselnder Menge die charakteristischen Parasiten finden, wobei allerdings festgestellt werden muß, daß diese in einzelnen Fällen nur äußerst spärlich und manchmal überhaupt nicht zu finden waren. Aber von diesem mikroskopischen Nachweis der Parasiten ganz abgesehen, dürften die Steinschen Annahmen, so sehr sie auch für die voll entwickelten charakteristischen Fälle den Tatsachen entsprechen mögen, nicht immer den differential-diagnostischen Erfordernissen gerecht werden können. Stein hat seine oben angeführten differential-diagnostischen Kriterien ganz allgemein für Granulationsgeschwülste aufgestellt, die durch menschenpathogene Hyphomyceten hervorgerufen werden, insbesondere betont er ausdrücklich, daß das durch das *Sporotrichon Beurmanni* verursachte „*Sporotrichom*“ ein ganz identisches Aussehen bietet. Wie schon gesagt, für klinisch und histologisch ausgesprochene Fälle von Mykosen mag das zutreffen. Aber für diejenigen Erkrankungsformen, die differential-diagnostisch Schwierigkeiten, namentlich hinsichtlich ihrer Abgrenzung gegenüber den verschiedenen Tuberkuloseformen machen, dürften die histologischen Kriterien allein nicht ausschlaggebend sein. Betont doch selbst Jadassohn, ein so ausgezeichneter Kenner der Histopathologie der Tuberkulose, daß neben der außerordentlichen klinischen Ähnlichkeit des tuberkulösen mit dem mykotischen, insbesondere dem sporotrichotischen Gumma auch alle histologischen Unterschiede schwankend sind. Lewandowsky charakterisiert zwar, ähnlich wie Stein die Blastomykose, das typische

sporotrichotische Gumma durch einen Aufbau aus 3 Zonen — von außen nach innen 1. Lymphocyten und Plasmazellen, 2. epitheloide- und Riesenzellen, 3. Polynucleäre und Makrophagen. Er hebt ferner hervor, daß sich besonders das Zentrum der Granulationsgeschwulst von der Tbc. coll. durch das Fehlen jeder massigen Nekrose unterscheidet, die Leukocyten besser erhalten und vielfach auch noch Reste von Bindegewebe und elastischen Fasern vorhanden sind. Dann aber betont er ausdrücklich, daß dieses Bild keineswegs immer typisch ist und in vielen Fällen durchaus „tuberkuloid“ werden kann. Und was das vollständige Fehlen von Verkäsung und diffuser Nekrose als besonderes Kennzeichen der „Mykome“ betrifft, so muß hier daran erinnert werden, daß de Beurmann selbst solche Erweichungen beschrieben hat, wenn er sie auch als oberflächlicher und weniger vollständig denn beim Skrophuloderm bezeichnet. Eine besondere Beleuchtung gibt diesen Fragen noch die Äußerung Lubarschs, der bezüglich der Nekrosen bei Tuberkulose in Aschoffs Lehrbuch ausführt: „Da diese Verkäsung aber erst allmählich im Tuberkel zur Ausbildung kommt, ist es selbstverständlich, daß nicht alle Tuberkelpilzknötchen diese Veränderung aufweisen und daß wir bei den verschiedensten tuberkulösen Affektionen Tuberkel zu Gesicht bekommen, die der Verkäsung noch nicht anheimgefallen sind und dann schwer von Knötchen anderer Ätiologie unterschieden werden können.“

Der Versuch einer ätiologischen Klärung durch den Nachweis der Tuberkelbacillen im Schnitt mag für positive Befunde ausreichen, für die übergroße Zahl der Fälle jedoch, wo ein solcher Nachweis nicht zu führen ist, wäre damit nichts gewonnen.

Kurz hingewiesen wurde schon auf die wenig entscheidende Bedeutung des Nachweises der Hefen im Gewebe. — Die Parasiten finden sich nach Buschke bei der amerikanischen Form — die ja allein für uns hier in Betracht kommt — nur in sehr spärlicher Zahl, und zwar entweder innerhalb der Riesenzellen oder innerhalb der Abscesse außerhalb der Riesenzellen oder tief in den Infiltraten. In der Epidermis selbst scheinen sie frei nicht vorzukommen, sondern höchstens wieder in den interepithelialen Abscessen. Hier gilt das oben für den Tuberkelbacillus Gesagte in noch weit höherem Maße, indem sogar der positive Befund irgendeine Entscheidung für die Ätiologie des vorliegenden Prozesses nicht zu erbringen vermag. Buschke, dem wir ja die Grundlage der Blastomykosenforschung in erster Linie verdanken, betont zwar in seiner nunmehr allerdings schon über 15 Jahre zurückliegenden Monographie, daß eine zufällige Kombination von Hauttuberkulose mit Oidien, wie das mehrfach von zweifelnden Gegnern behauptet wurde, vollkommen ausgeschlossen erscheine, wenn man bedenke, daß bei sonstiger Tbc. verrucosa cutis niemals derartige Gebilde gefun-

den worden sind, wir glauben aber nunmehr durch unsere Untersuchung einen Gegenbeweis in dem Sinne geführt zu haben, daß wenigstens für die *Tbc. cutis coll.* — und auch für diese wurde ja die klinische Übereinstimmung mit der *Blastomycosis americana* betont — diese Annahme heute nicht mehr zu Recht besteht.

Wenn man berücksichtigt, daß in unserem Falle sämtliche klinischen histologischen und scheinbar auch bakteriologischen Bedingungen für die Annahme einer echten Blastomyceteninfektion vorgelegen haben, und daß nur der Ausgang des Tierexperimentes — Implantation von excidiertem Gewebsmaterial — uns schließlich auf die ätiologisch richtige Fährte geführt hat, so muß man zugeben, daß nicht Histologie oder gar Klinik, sondern lediglich die Bakteriologie, und zwar das Tierexperiment, und dieses wiederum in seiner Einstellung auf die bekannten chronisch wirkenden Entzündungserreger, insbesondere den Tuberkelbacillus, in der Lage ist, eine endgültige Entscheidung herbeizuführen.

Diese Feststellung leitet zu der letzten, aber wichtigsten Frage über: Wie weit sind in den bisher veröffentlichten Fällen von Hefe-erkrankungen der Haut (*Blastomycosis americana*) diese als echte Blastomykosen anzuerkennen?

Wie eingangs schon geschildert, fanden sich beim Patienten Sch. im auf Druck aus einzelnen Hautperforationen austretenden Eiter an Hefezellen erinnernde Gebilde. Da jedoch neben zahlreichen Lymphocyten auch Riesenzellen beobachtet wurden, erschien die Färbung dieses Ausstrichsmaterials auf Tuberkelbacillen geboten. Das Ergebnis war negativ. Trotzdem wurde beschlossen, das operativ gewonnene Gewebsmaterial auf Blastomyceten und Tuberkelbacillen zu verarbeiten.

Das aus den tiefsten Gewebsschichten gewonnene, soweit erkennbar mit der äußeren Haut nicht in Verbindung stehende Material wurde mit der Schere zerkleinert, zwischen Pinzettenbranchen gequetscht und — um die vermuteten Hefezellen rein zu züchten — auf folgende Nährböden verimpft. Schrägagar, Agar in hoher Schicht, Bierwürzeagar in Röhrchen (schräg) und in Petrischalen ausgegossen, Löffler-serumröhrchen und Bouillonröhrchen. Die beimpften Petrischalen kamen in eine feuchte Kammer. Von jeder Sorte wurden beimpfte Nährböden bei 37° und 23° bebrütet. Nach 24 Stunden waren alle Nährböden steril, desgleichen erschienen sie nach 2—5 Tagen steril. Der sterile Befund des Schrägagars, der Serumröhrchen und der Bouillon bewies uns, daß keine äußeren Verunreinigungen oder solche, die von der Haut des Patienten oder von dem der Haut benachbarten Gewebe stammten, vorhanden waren.

Vom 6. Tage an zeigte sich, aber nur auf den bei 23° gehaltenen Kulturen, auf einem Bierwürzeschrägagarröhrchen und zwei Bierwürzeagarpetrischalen eine nunmehr von Tag zu Tag zunehmende Vergrößerung

der auf der Oberfläche liegenden aufgeimpften Gewebsetszen mit immer deutlicher werdender Rosaverfärbung. Die mikroskopische Untersuchung dieses Wachstums ergab eine Hefe.

Kulturell verhielt sich dieselbe folgendermaßen: Bei 37° wuchs sie in Reinkultur auf allen Nährböden ziemlich spärlich, bei 23° auf folgenden Nährböden in den ersten Generationen erst spärlich und langsam, nach mehrmaligem Überimpfen aber üppig in 48 Stunden. Voraussetzung war Anwesenheit von reichlich Feuchtigkeit, die durch Zusatz von je 1 ccm steriler Bouillon zu den Schrägröhrchen erreicht wurde. Auf Schrägagar, Bierwürzeagar und Löfflerserum bildete sich ein undurchsichtiger, dicker, feucht glänzender, rosa leuchtender, etwas zäh fadenziehender Belag. Die leuchtende Rosafarbe entwickelte sich am kräftigsten auf den Löfflerserumröhrchen an der Grenze von Nährboden und Kondenswasser. In Bouillon zeigte sich ein zusammenhängender, beim Aufwirbeln fadenziehender Bodensatz von leicht graurosa Färbung. Die überstehende Bouillon blieb klar, eine Kahlhaut bildete sich nicht auf der Oberfläche. Maltose, Saccharose, Lactose wurden zersetzt. Anaerob wuchs die Hefe nicht.

Von 8tägigen Reinkulturen fanden sich in gefärbten und ungefärbten mikroskopischen Präparaten Hefezellen in der Größe von 8–10 μ mit zahlreicher Sprossung.

Um die Tierpathogenität zu prüfen, wurde von 8tägigen gut durchgeschüttelten Bouillonkulturen weißen Mäusen 1 ccm je in die Schwanzvene, subcutan und intraperitoneal eingespritzt. Die Tiere zeigten während der Beobachtungszeit keinerlei Erkrankungszeichen. Sie wurden nach 12 Wochen getötet und wiesen keinen pathologischen Befund auf. Mäuse wurden gewählt, weil sie nach Rabinowitsch besonders günstig als Versuchstiere für Hefen zu sein scheinen.

Da uns die Rosahefe als Saprophyt bekannt ist und in der Literatur nur von Vuillemin und Legrain (zit. nach Buschke) über einen Fall von pathogener Rosahefe berichtet ist, außerdem unsere Tierversuche negativ ausgefallen sind, so legten wir uns die Frage vor, ob es sich bei unserem Befunde nicht etwa um eine Laboratoriumsverunreinigung handeln könne. Dagegen spricht: 1. der Befund von hefeähnlichen Zellen im Krankheitsprozeß des Patienten und 2. das Wachstum der Hefen auf den Ausgangskulturen; und zwar auf drei verschiedenen, ausgehend von den aufgeimpften Gewebsetszen, 3. daß keine einzige zu gleicher Zeit angelegte Kultur mit Material eines zweiten ganz ähnlichen Falles, der sich auch durch den Tierversuch als Tuberkulose herausstellte, bei dem aber im Ausgangsmaterial keine Hefezellen mikroskopisch nachgewiesen waren, Hefen als Ergebnis hatte, sondern daß alle diese Kulturen, wie die übrigen des Falles Sch., steril blieben.

Wenn wir uns nun dem Vorgehen vieler Autoren angeschlossen hätten, würde trotz des negativen Tierversuches an den Mäusen der histologische und bakterielle — mikroskopische und kulturelle — Nachweis der Hefen zur Diagnose Blastomykose genügt haben.

Gleichzeitig mit der Anlage der Kulturen waren aber zwei Meerschweinchen subcutan an der rechten Unterbauchseite mit aus der Tiefe stammenden Gewebstückchen des Patienten Sch. geimpft. Im Laufe der nächsten Wochen vergrößerten sich bei beiden Tieren die Kniefaltendrüsen. Nach 6 Wochen wurden die Tiere getötet. Die Sektion ergab bei beiden: Rechte Kniefaltendrüse etwa haselnußgroß, linke kirschkerngroß. Peritoneum war glatt und spiegelnd, in der freien Bauchhöhle fand sich kein Erguß. Die Milz war bei beiden Tieren mäßig vergrößert und mit einzelnen stecknadelkopfgroßen Knötchen durchsetzt. Die Substernaldrüsen sind stark vergrößert, die Brusthöhle ohne Erguß, die Lungen gut verschiebbar und zeigen einzelne Knötchen. Mikroskopisch fanden sich in den Drüsen zahlreiche, in den Milzen spärliche Tuberkelbacillen. Um festzustellen, ob es sich um den humanen oder bovinen Typus des Tuberkelbacillus handele, da ja das Krankheitsbild beim Patienten ungewöhnlich verlaufen war, wurden mit der Milz ein Kaninchen und ein Meerschweinchen geimpft. Außerdem wurde der Tuberkelbacillenstamm aus den Drüsen und der Milz reingezüchtet. Die Tierversuche und die Kulturen sprachen für den Typus humanus.

Es ist nicht möglich, in diesem Zusammenhang die ganze Blastomykosefrage besonders vom bakteriologischen Standpunkt aus kritisch zu betrachten. In den meisten Arbeiten sind die Mitteilungen über die beobachteten Hefen nicht sicher genug. Wenn kein Kulturergebnis vorlag, ist eine Einordnung in die von Buschke aufgestellten Gruppen von 1. durch eigentliche Hefen hervorgerufenen Affektionen des Menschen und 2. von Oidiomykosen — bisher auf Nord- und Südamerika beschränkt — nicht möglich. Stein hat diese beiden Gruppen bestätigt und verlangt, daß der Name Blastomykose nur für die durch echte Hefearten bedingten Affektionen zu reservieren sei. Er kommt zu dem Ergebnis, daß die „bloße Anwesenheit von Hefen im Eiter oder im Gewebe geschwüriger Zerfallsprozesse an Nase und Wangen noch lange kein Beweis für deren blastomykotische Genese sei“. Wir müssen noch einen Schritt weiter gehen und sagen, selbst Hefereinkultur ist noch nicht beweisend, wenn die Tierversuche negativ ausfallen, außer wenn es sich um völlig eindeutige Fälle handelt, wie die von Buschke-Busse, in dem sogar eine Reinfektion der Patientin mit eigenem Hefestamm gelang (Curtis, Hudelo-Rubens, Duval-Laederich).

Buschke sieht die Berichte von Marzinowski und Bogrow, Fabry und Kirsch, Samberger, Dubreuilh, Finger und Brand-

weiner, Oppenheim und Löwenbach nicht als beweisend an. Wir stimmen dem zu. Haben doch z. B. Löwenbach und Oppenheim trotz Lupusverdacht keinen Tierversuch zum Ausschluß von Tuberkulose gemacht und kamen ebenso wie z. B. Fabry und Kirsch und Brandweiner zur Diagnose Blastomykose bei negativem Hefezüchtungsversuch.

Erinnert sei in diesem Zusammenhange noch einmal an die von einem von uns (Gans) schon verwertete Beobachtung von Ehrmann, die einen früher Fingerschen Patienten betraf. Wenn wir nun auch noch berücksichtigen, daß bei Hansemanns Fall von Blastomykose des Zentralnervensystems Lungentuberkulose und tuberkulöse Meningitis, im Falle von Türck eine Lungen- und Drüsentuberkulose, im Falle von Versés generalisierter Blastomykose Spitzentuberkulose und doppelseitige tuberkulöse Pleuritis und Miliartuberkulose in der Milz vorlagen, dann muß man mit Türck in Erwägung ziehen, inwieweit die Hefeeinschleppungen sekundär bedingt sind. Versé kommt zu dem Ergebnis, daß für die Beurteilung des Krankheitsverlaufes die vorhergehende konsumierende tuberkulöse Infektion, welche das Haften der Hefe offenbar erst ermögliche, wichtig sei.

Sehen wir von den mit Blastomykose komplizierten Tuberkulosen oder von den mit Tuberkulose komplizierten Blastomykosen, die zum Tode führten, ab, weil es sich nicht um reine Krankheitsbilder handelt, die man also auch nicht als Blastomykosen ansprechen kann, dann werden wir bei der Häufigkeit der tuberkulösen Hauterkrankungen und Spärlichkeit von Hefebefunden als alleiniger Ursache von Dermatosen mit der Diagnose Blastomykose bei Hauterkrankungen zurückhaltend sein, bis durch eingehende Versuche in jedem Falle das Vorhandensein von Tuberkulose ausgeschlossen ist. Daß zur Diagnose Blastomykose, auch wenn Tuberkulose ausgeschlossen ist, keineswegs der mikroskopische Befund von hefeähnlichen Zellen im Krankheitsprozeß genügt, sondern daß auch immer Reinkultur gefordert werden muß, ist selbstverständlich. Bei den sich stark widersprechenden Angaben in der Literatur über die Pathogenität der Hefen für Versuchstiere ist es nicht möglich, aus der Tierpathogenität, wenn es sich z. B. nur um die bekannte Tumorenbildung handelt, Rückschlüsse auf die Pathogenität für den Menschen zu ziehen, insbesondere dann nicht, wenn beim Menschen klinisch völlig abweichende Krankheitsprozesse vorliegen, aus denen die Hefen reingezüchtet sind. Gerade die Spärlichkeit der bisher beschriebenen Hautblastomykosen gibt zu denken, wenn man berücksichtigt, wie häufig Hefepilze als Saprophyten bei allen möglichen anderen Hauterkrankungen sind. Auf diese Dinge ist insbesondere von Plaut und auch von Darier hingewiesen worden. Der letztere neigt sogar zu der Annahme, daß die als reine Blastomykosen des Men-

schen beschriebenen Fälle eher durch sekundäre Hefeinfektionen bedingt seien, die sich auf ulceröse Prozesse irgendwelcher Art aufgefropft haben.

Werfen wir an der Hand von Krauses — eines Schülers Unnas — kritischer Sichtung noch einen kurzen Blick auf die amerikanischen Fälle von Gilchrist'scher Krankheit, von denen, wie Buschke sagt, leider eine Anzahl von Fällen nicht genau genug bearbeitet ist. Krause kommt zu dem Ergebnis, daß der Morbus Gilchrist ätiologisch nicht auf die Wucherungen von Hefepilzen zurückzuführen ist; daß er vielmehr seinem histologischen Bilde und seinen klinischen Eigentümlichkeiten entsprechend als neoplastische Epithelerkrankung anzusehen sei. Klinisch rufen diese Fälle den Eindruck einer Tuberculosis verrucosa cutis hervor.

Soweit aus der zugänglichen Literatur ersehen werden konnte, ist in allen diesen Fällen das Vorhandensein von Tuberkulose durch Tierversuche nicht ausgeschlossen worden.

Aus unserem Befunde und der recht mangelhaften Stütze auf bakteriologischer Grundlage, die bisher manche angeblichen Fälle von Blastomykose gefunden haben, ist die Forderung abzuleiten, daß zur Sicherung der Diagnose ganz besonders neben den verschiedenen anderen Dermatosen die Tuberkulose bakteriologisch und durch Tierversuch auszuschließen ist.

Literatur.

- Aschoff, Lehrbuch der Pathologie. IV. Aufl. 1919. — Brandweiner, A., Zur Frage der Blastomykose der Haut und über ihre Beziehungen zur Folliculitis exulcerans serp. nasi. Dieses Archiv 71. — Buschke, Die Blastomykose. Dieses Archiv 68 und 69. — Ders., Über menschliche und tierische Sproßpilzmykosen. Dieses Archiv 47. 6. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Straßburg, 1898. — Busse, Die Sproßpilze im Kolle-Wassermann. Bd. 1. — Curtis, Contributions à l'étude des saccharomycoses humaines. Ann. de l'inst. Pasteur. 1896. — Dubreuilh, De la blastomycose cutanée. 5. internationaler Dermatologen-Kongreß. — Darier, zit. nach Brocq: Traité de dermatologie pratique. Paris 1907. — Duval und Laederich: Contribution à l'étude des blastomycoses. Ann. de parasitol. 1910. — Dies., La mycose de Gilchrist. Rev. de méd. T. 29. 1909. — Ehrmann, Demonstration in der Wiener med. Gesellschaft 7. III. 1906. Dieses Archiv 82. — Finger, Blastomycosis cutis chronica. Iconografia dermatol. 1906. — Gilchrist-Rixford, Two cases of protozoic infection etc. John Hopkins Report 1896. — v. Hansemann, Über einen Fall von Hefeerkrankung. Versammlung deutsch. Naturforscher und Ärzte. 1905. — Jadassohn, Die Tuberkulose der Haut. Mraceks Handbuch. Wien 1907. — Kaposi, Über einige ungewöhnliche Formen von Acne (Folliculitis). Dieses Archiv 26. 1894. — Krause, Die sog. Blastomykosen der Haut. Monatshefte f. prakt. Dermatol. 41. — Lewandowsky, Die Tuberkulose der Haut in: Enzyklopädie der klinischen Medizin. Berlin 1916. — Löwenbach, Zur Kenntnis der Hautblastomykose. Dieses Archiv 72. — Löwenbach und Oppenheim, Beitrag zur Kenntnis der Hautblastomykose. Dieses Archiv 69. — Lucasiewicz,

Folliculitis exulcerans. Dieses Archiv. 1891, Ergänzungsheft I. — Marzinowski und Bogrow, Die Blastomyeten und ihre Beziehung zu Hautkrankheiten. Dieses Archiv **86**. — Méneau, Sur la blastomycose cutanée. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1902, S. 578. — Möller, Eine ungewöhnliche Form von Acne. Hygiea 1895. — Montgomery und Ricketts, Three cases of blastomycetic infection of the skin etc. Journ. of cut. gen.-ur. diseases. 1901. — Plaut, Blastomykosen in Kraus-Brugsch: Pathologie und Therapie. Bd. II, 2. — Oppenheim, Hautblastomykose. Wien. med. Presse. 1905. — Rabinowitsch, Untersuchungen über pathogene Hefearten. Zeitschr. f. Hyg. **21**. — Sabouraud, Les levures et blastomycoses. La Pratique dermatol. T. **1**. — Samberger, Dermatitis blastomycetica. Arch. bohém. de méd. clin. T. 5. 1904. — Stein, Die amerikanische Form der Blastomykose etc. Dieses Archiv **120**. — Türk, Ein Fall von Hefeinfektion (Saccharomykose) der Meningen. Arch. f. klin. Med. **90**. 1907. — Versé, Über einen Fall von generalis. Blastomykose beim Menschen. Verhandlungen der deutsch. Pathologischen Gesellschaft. München. 1914. — Wende, Nodular tuberculosis of the hypoderm. (Zit. nach Zieler.) — Zieler, Hauttuberkulose und Tuberkulide in Jesioneck, Ergebnisse usw. Bd. 3.
