

# Coccidioides - Infektion mit Lokalisation in der Mundschleimhaut.

Erste in Südamerika beobachtete Fälle.

## Beitrag zur Geschichte der Hyphoblastomycosis americana

von

Prof. Dr. ADOLPHO LUTZ <sup>1</sup>

---

*Nachstehende Mitteilung ist im Jahr 1908 in portugiesischer Sprache erschienen<sup>2</sup> und in Folge dessen im Ausland kaum bekannt geworden. Die Beobachtungen haben ein historisches Interesse als Basis der ziemlich grossen brasilianischen Literatur über Coccidioides-Infektion, zu der später auch verschiedene Fälle von primärer Lokalisation in inneren Organen kamen. Diese Infektion ist heutzutage hier zu Lande ganz bekannt, dagegen trotz einiger Mitteilungen in deutscher Sprache, in Europa anscheinend noch kaum beobachtet, während sich über die in den Vereinigten Staaten, namentlich in Kalifornien, nicht seltenen Fälle schon frühzeitig eine eigene Literatur gebildet hat, die sichere und unsichere Fälle einschliesst. — Da die Bezeichnung Blastomycose zu Konfusionen Anlass gibt, ist es zweckmässig, sie durch eine engere Bezeichnung zu ersetzen, um die Verwechslung mit Infektionen durch pathogene Hefen, wie die von Curtis, zu vermeiden.*

\*  
\*\*

Die Fortschritte der letzten fuenfzehn Jahre fuehrten die pathologische Mikrobiologie zu der Entdeckung pathogener Formen aus der Gruppe der Blastomyceten. Dies sind Pilze, die sich, wie die Saccharo-

---

1 Aus dem Portugiesischen übersetzt von Dr. med. Hilde Adler.

2 « Uma mycose pseudococcidica localisada na bocca e observada no Brasil. Contribuição ao conhecimento das hyphoblastomycoses americanas ». Pelo Dr. Adolpho Lutz. (Publicações do « Brazil Medico », Rio de Janeiro, 1908).

myceten, durch Sprossung vermehren, und nicht durch Hyphenbildung, wie der groesste Teil der vielzelligen Arten, fuer die wir die allgemeine Bezeichnung Hyphomyceten gebrauchen. Diese Unterscheidung ist praktisch bequem, aber sie ist nicht voellig durchfuehrbar, da manche Arten sowohl die eine, wie die andere Wachstumsform aufweisen. So muessen neue Gruppen zur Erweiterung aufgestellt werden. Diese kann man, nach Voranstellung der wichtiger erscheinenden Form, je nachdem „Hyphoblastomyceten“ oder „Blastohyphomyceten“ benennen.

Es wurde der Name „Blastomycosen“ eingefuehrt fuer Mycosen, die von Pilzen hervorgerufen werden, die in der Kultur oder im Gewebe Sprossung zeigen. Unter den Krankheiten dieser Kategorie sind nicht weniger als drei Gruppen zu unterscheiden: Die erste Gruppe, auf die eigentlich die Bezeichnung „Blastomycose“ beschraenkt werden muesste, wird durch Organismen hervorgerufen, die in den Geweben und in den Kulturen die gleiche Wachstumsform aufweisen; sie unterscheiden sich von den echten Saccharomycesarten nur dadurch, dass Sporen bildende Formen unter ihnen nicht bekannt sind. Die zwei klassischen, an Menschen beobachteten Faelle wurden von Curtis in Frankreich und von Busse in Deutschland beschrieben. In die zweite Gruppe sind die Sporotrichosen oder Trichosporien einzureihen, die man bei uns sowohl bei dem Menschen, als auch bei der Ratte findet, wie ich in einer frueheren Arbeit zeigen konnte. Die dritte Gruppe endlich bilden die Mycosen, die durch Hyphoblastomyceten hervorgerufen werden, deren Erreger dem Soorpilz gleichen, der allgemein unter dem ungeeigneten Namen *Oidium albicans* bekannt ist, eine Bezeichnung, die Vuilliemin durch die Benennung *Endomyces albicans* ersetzte. Ein anderer, aehnlicher Pilz, bekannt unter dem Namen *Oidium lactis*, wird haeufig in geronnener Milch angetroffen.

Die in den Geweben aufgefundenen Formen dieser letzten Gruppe erinnern nicht an die bekannten Erscheinungsformen der Pilze; es sind voellig runde Elemente, ausgeruestet mit einer so dicken Aussenmembran, dass sie mehr an encystierte Coccidien oder an Eier von Entozoen denken lassen. Deshalb wurde der erste derartige Fall als Psorospermiosis betrachtet und noch lange Zeit glaubte man, dass es sich um Coccidien handle, bis die Isolierung und Zuechtung des wirklichen Krankheitserregers gelang.

Dieser Fall muss uns noch etwas beschaeftigen, nicht nur weil er der zuerst beschriebene ist, sondern auch weil die an ihm erhobenen Beobachtungen viele interessante Eigentuemlichkeiten aufweisen, die aus den Veroeffentlichungen von Dr. Posadas und Prof. Wernicke ueber die-

sen Fall bekannt geworden sind. Dr. Posadas, beschaeftigt mit der Histologie von Geschwuelsten, hatte Gelegenheit, einige Neubildungen der Cutis und Lymphdruesen zu beobachten, deren eigenartige Struktur und besondere Zusammensetzung seine Aufmerksamkeit erregten. Der Traeger dieser Neubildungen war ein Argentinier; seine Familienanamnese war belanglos; er selbst war frueher gesund gewesen, und hatte sich als Kavallerist im Chaco aufgehalten, bis er dort an einer Geschwulstbildung erkrankte. Als ihn 1809 Posadas untersuchte, war er schon elf Monate krank gewesen und sein Leiden lief unter dem Namen *Mycosis fungoides*, sowohl bei der aertzlichen Behandlung, wie in den ersten Publikationen. Nach laengerer Beobachtung aenderte man die Diagnose in „Psorospermosis infectante generalisada“. Hierbei ist der Ausdruck „Psorospermosis“ fuer das von den heute allgemein als Coccidien bekannten Organismen hervorgerufene Krankheitsbild gebraucht.

Der Kranke wies Affektionen der Haut und der entsprechenden regionaeren Lymphknoten auf; die Erkrankung hatte ihren Ausgang in der rechten Jochbeingegend genommen, wo sie mit einem roten Punkt, der einem Insektenstich zugeschrieben wurde, begonnen hatte. Dieser dehnte sich zu einem roten pruriginoesen Fleck aus, der sich nach und nach hervorwoelbte, und an den sich andere Effloreszenzen anschlossen, die im Umkreis um ihn rasch dieselbe Form annahmen. Sie wurden immer papuloeser, ihr Zentrum ulzerierte und eiterte, und sie verschmolzen schliesslich zu einer dauernd wachsenden Flaechen mit spaerlicher eitriger Sekretion.

Hierauf traten weitere Effloreszenzen an dem unteren Teil der Dorsalseite des linken Vorderarms auf, in Gestalt einer papillomatoesen Wucherung mit roter Farbe, pruriginoeser Oberflaeche, und zuletzt mit einer Ausdehnung von sechs Zentimetern im groessten Durchmesser. Es folgten andere Affektionen an der Basis des linken Schenkels im Scarpaschen Dreieck, wo die Haut uebersaet war mit unzaehlichen halbdurchsichtigen Papeln von mattweisser Farbe, teils isoliert, teils konfluierend, von Linsen- bis etwa Maiskorngroesse. Es zeigte sich dort weder Ulzeration noch Roetung. Die schon vorher ein wenig vergroesserten Lymphknoten der entsprechenden Region schwellen rasch an, wurden schmerzhaft und verwachsen mit der Haut. In der Folge trat eines Tages ein diffuses Oedem des Gesichtes auf, mit Hitzegefuehl und stechenden Schmerzen, gefolgt von Flecken an der Nase, die den urspruenglich beobachteten glichen und denselben Entwicklungsgang durchliefen. Endlich erschienen neue Affektionen derselben Art in grosser Zahl ueber die gesamte Haut verstreut, die alle die beschriebenen Entwicklungsphasen durchliefen.

Eine kombinierte antisymphilitische Behandlung ergab, obwohl energisch und lang fortgesetzt, nicht das geringste Resultat. Jedoch zeigte sich eine gewisse Besserung in den lokalen Symptomen nach wiederholten chirurgischen Eingriffen, die auch das Untersuchungsmaterial lieferten; aber die Krankheit blieb progredient, ohne indessen den Allgemeinzustand bedrohlich zu verschlechtern; als ich den Kranken noch 1897 sah, war er in ertraeglichem Zustand und vielleicht in einem besseren, als bei Gelegenheit frueherer Beobachtungen.

Aus dieser Beschreibung werden die charakteristischen Phasen der Krankheit ersichtlich: die Flecken, die sich nach und nach in papillomatoese Wucherungen umbilden und sich ausdehnen; hingegen sind geschwueriger Zerfall in der Mitte, ebenso wie die Bildung subkutaner Knoten und die Infiltration der Lymphknoten weniger konstante oder charakteristische Erscheinungen. Ohne dass man den Prozess gutartig nennen koennte, besitzt er doch nicht den Grad der Boesartigkeit maligner Tumoren, vielleicht nicht einmal den der *Mycosis fungoides* in ihrer Sekundaerperiode, sondern er naehert sich mehr dem Grad der Malignitaet tuberkuloeser Prozesse, zu denen er viele Analogien aufweist.

Die mikroskopische Untersuchung der exzidierten Gewebeteile wies immer die als Psorospermien betrachteten Koerperchen auf. Sie hatten rundliche Form und besaessen eine dicke, glatte und glaenzende Membran mit doppelter Kontur, deren Breite der Autor mit 7 Micromillimetern angab, was wahrscheinlich 0,7 heissen soll. Der Durchmesser der Cysten war variabel, im Durchschnitt 16 bis 24 Micromm. bei den ausgereiften Formen. Der helle protoplasmatische Inhalt war homogen oder mehr oder weniger granuliert. Er fuellte die Kapsel voellig aus oder liess an der Peripherie etwas Raum frei, der anscheinend leer war. In den Cysten koennen groessere Granula vorkommen, in verschiedener Anordnung; aber ein Zellkern wurde nicht gesehen. Posadas beschrieb auch die Bildung von Sporen im Innern der Koerperchen, die mit diesen bis auf vierfache Groesse anschwellen. Die endogenen Sporen, zwanzig bis dreissig an Zahl, zeigen anfaenglich keine Kapsel; diese tritt erst auf, wenn das Ausmass von 12 bis 15 Micromm. erreicht ist. Schliesslich zerreisst die Muttercyste und laesst die in ihr enthaltenen Koerperchen austreten, die bald wieder herangereift sind.

Die Koerperchen koennen mit allen gewoehnlich verwendeten Anilinfarben gefaerbt werden, aber man sieht sie auch sehr leicht im ungefaerbten Praeparat. Die Kapseln erscheinen manchmal eingedrueckt in der Form einer Kalotte, wobei die eine Haelfte in die andere eingestuelpt ist. Doch ist dieses Bild nur die Wirkung der zur Konservierung oder Faerbung gebrauchten Fluessigkeiten, es wird nie im frischen Praeparat

beobachtet. (Die gleiche Erscheinung zeigt sich bei gewissen Eiern von Entozoen. Lutz.).

Posadas vermutet, dass in den Geweben noch andere Formen vorkommen, die aus Ermanglung einer elektiven Färbung noch nicht aufgefunden werden konnten; doch ruht diese Vermutung einzig auf der Idee, dass es sich um Psorospermien handelt.

Die mikroskopische Untersuchung der Papeln an dem linken Oberschenkel zeigte eine intakte Epidermis; die interpapillären Fortsätze waren im zentralen Teil obliteriert, in den peripheren Teilen hypertrophisch und proliferierend. Die Haut wies perivasculäre und periglanduläre Infiltrationen auf und ferner kleine Gruppen von Knoetchen in Linsengröße, gebildet aus kleinen runden Zellen mit stark gefärbtem Kern und in den zentralen Teilen aus vielen Riesenzellen, vom Typus der oft bei bazillärer Tuberkulose beobachteten. Ihr Durchmesser betrug 20 bis 135 Micromm.; in ihrem Innern waren coccidienähnliche Elemente in der Zahl von 1 bis über 20 enthalten.

In einem zweiten Typus der Knoetchen ist die periphere Partie auf ein vielkerniges Bindegewebe reduziert, das in konzentrischen Schichten angeordnet ist, von ähnlichem Aussehen, wie man es auch rings um die oben erwähnten Knoetchen findet. Nach innen zu folgt eine Schicht von Riesenzellen, die zystische Körperchen, jedoch in geringerer Zahl, wenige Rundzellen und einige ovale einschliessen. Das Zentrum dieser Knoetchen wird von einer amorphen Masse gebildet, die nekrotisiert und zahlreiche glänzende Körnchen enthält, neben vielen, in Form und Größe verschiedenen Pseudo-Coccidien. In einem vorgeschrittenen Zustand dieses Typus dehnt sich die nekrotisierende zentrale Masse bis an die Bindegewebskapsel aus und kann mehr als sechzig Pseudococcidien einschliessen.

An den Wachstumsstellen beschränken sich die Neubildungen nicht auf das Corium sondern sie befallen auch die Epidermis, wo man Inseln von Coriumgewebe trifft, das Riesenzellen und zystische Körperchen einschliesst. Diese Inseln fallen auf durch die Hypertrophie der interpapillären Fortsätze, die unter sich durch Anastomosen verbunden sind.

Die Lymphknoten des linken Scarpaschen Dreiecks waren umfangreich und resistent, und in Schnitten zeigten sie sich übersät von kleinen hellen Knoetchen, die nur Stecknadelkopfgroesse erreichten. Der durch Abschabung der Schnittoberfläche erhaltene Saft war reich an Rundzellen und zystischen Körperchen. Die mikroskopische Untersuchung ergab, dass die Knoetchen mit dem ersten der oben erwähnten beiden Typen übereinstimmten. Die Lymphknoten der rechten Inguinal-

region, die spaeter zur Untersuchung gelangten, waren fast in ihrer ganzen Ausdehnung von dem Prozess ergriffen, doch enthielten ihre Rienzellen, falls sie ueberhaupt gut entwickelt waren, nur selten die oben beschriebenen coccidiomorphen Koerperchen. Sie waren durch andere ersetzt, auch von runder Form, aber durchscheinend und nicht faerbbar. Posadas betrachtet sie als Resultate einer Teilung der vorigen. Ausserdem begegnete man in den Lymphgefassen glasartigen, lichtbrechenden Massen, von homogenem Aussehen und verschiedener Gestalt, bald rund, bald laenglich und abgeplattet. Mit der braunroetlichen Faerbung, die ihnen Vesuvium verleiht, heben sie sich gut aus der Mitte der umgebenden Gewebe ab. Einige befinden sich auch in den Gefassen mit roten Blutkoerperchen, andere frei in dem neugebildeten Gewebe, ohne einen merkbaren Einfluss auf seine Formation auszuueben.

Ich kann nicht im einzelnen ueber die Tierversuche berichten, da dies viele Seiten einnehmen wuerde. Es genuegt zu sagen, dass man mit dem von dem Kranken gelieferten Material Affektionen erzeugen konnte, die die typischen Parasiten enthielten, bei drei Meerschweinchen, drei weissen Ratten und bei einem Kaninchen, wobei sich das Meerschweinchen als das fuer diese Versuche am besten geeignete Tier erwies. Das erste Mal bildeten sich sowohl an der Impfstelle, wie an den zugehoerigen Lymphknoten Eiter. Er enthielt freie coccidiomorphe Koerperchen, die faehig waren, die gleiche Krankheit in Gestalt einer generellen Pseudo-Tuberkulose bei einer weissen Ratte hervorzurufen. Von dieser Ratte, die nach fuenf Monaten starb, entnahm man Material, mit dem wiederum eine weisse Ratte mit gleicher Wirksamkeit geimpft wurde. Man erzielte so bei den Tieren eine mehr oder weniger ausgedehnte Infektion mit chronischem Verlauf und toetlichem Ausgang (jedoch erst nach mehreren Monaten), der jedes Mal eintrat, wenn der Prozess bis zum Peritoneum fortgeschritten war. Die hellen Knoetchen, die die Effloreszenzen bildeten, hatten die oben beschriebene Struktur und enthielten die Parasiten.

Diese der These von Posadas entnommenen Notizen enthalten schon die wichtigsten Charakteristica der Krankheit und ihrer experimentellen Uebertragbarkeit. Nur ueber die Natur der Koerperchen, die Posadas mit gutem Recht als die Erreger der Krankheit betrachtete, fehlte noch Klarheit.

Dank der Freundlichkeit von Prof. Wernicke hatte ich, wie schon erwaeht, 1897 Gelegenheit, diesen Fall kennen zu lernen und auch die mikroskopischen Praeparate zu untersuchen. Die Aehnlichkeit der zystischen Koerperchen mit runden Coccidien war *prima vista* ausserordentlich gross und man verstand diese Rubrizierung umso besser, als in

jener Periode die Tendenz bestand, Neubildungen dem Parasitismus von Coccidien zuzuschreiben. Auch kannte man in der ganzen Parasitologie keine andere aehnliche Form, es seien denn die Eier gewisser Entozoen, die aber hier ausser Betracht blieben.

Aber auch so gelangte ich zu dem Schluss, dass die Beobachtungen sich nicht mit dem vereinigen liessen, was man schon damals ueber die Coccidien wusste; denn bei diesen wachsen die Zysten nicht, sondern sie haben immer dasselbe Ausmass und sind zur Absonderung bestimmt, um sich im Freien zu entwickeln und Sporozoiten zu bilden. Sie wuerden sich nicht unmittelbar durch Transplantation entwickeln koennen; — und endlich traf man weder in den primaeren, noch in den sekundaeeren, reproduzierten Effloreszenzen auf die charakteristischen Entwicklungsformen.

So kam ich zu dem Schluss, dass es sich um Vertreter einer noch unbekanntten Parasitengruppe handeln muesse und hatte vor allem den Wunsch, einen anderen aehnlichen Fall studieren und beobachten zu koennen. Indessen erfuellte sich dieser Wunsch erst viele Jahre spaeter, und trotz den wiederholten Publikationen von Posadas und Wernicke ueber diesen Fall blieb er mehrere Jahre isoliert, gewissermassen eine pathologische Kuriositaet. Erst 1895 veroeffentlichten Rixford und Gilchrist zwei aehnliche Faelle unter dem Titel: „Protozoan (coccideal) infection of the skin and other organs«, aber die Kultur- und Uebertragungsversuche blieben erfolglos.

Erst einige Jahre spaeter offenbarte sich die wahre Natur des parasitischen Prozesses, als Ophuls und Moffit einen **anderen** Fall mit denselben mikroskopischen Eigentuemlichkeiten beobachteten und schliesslich einen Hyphomyceten aus ihm isolierten, mit dem sie auf Versuchstieren Affektionen, die die gleichen zystischen Koerperchen enthielten, hervorriefen. Die drei erwahnten Faelle waren zwar in anderen Laendern beobachtet worden, wiesen aber alle auf Kalifornien als Infektionsherd hin, wo auch seitdem die gleiche Krankheit schon mehrere Male beobachtet worden ist.

Nachdem einmal die nordamerikanischen Dermatologen auf die in ihrem Land heimische Krankheit aufmerksam gemacht worden waren, folgten sich rasch die Veroeffentlichungen, so dass Gilchrist (nach einer Angabe Buschke's im Jahr 1904) die Zahl der beobachteten Faelle schon auf 33 schaeetzte. Allerdings zog Buschke einige dieser Faelle in Zweifel, weil bei ihnen eine Komplikation mit Syphilis oder Tuberkulose hinzukam; aber selbst diese Faelle in Abzug gebracht, blieben immer noch sichere Faelle in genuegender Zahl, um zu beweisen, dass es sich

nicht nur um eine pathologische Kuriositaet, sondern um eine Krankheitsform handle, die eines sorgfaeltigen Studiums wuerdig war.

Einige Autoren wollten zwei Kategorien von Faellen mit verschiedener Aetiologie unterscheiden. Der eine Parasit sollte sich durch Sprossung in den Geweben fortpflanzen, der andere durch Bildung von Sporen im Innern der zystischen Koerperchen, die in diesem Fall als Sporangien zu betrachten waeren. Aber da das Vorkommen von Sprossung in diesem zweiten Fall nicht auszuschliessen ist, und da auch die Kulturen keine ausgesprochenen Unterschiede aufweisen, — wenigstens nicht nach der freilich von Herrik nicht unterstuetzten Auffassung von Hektoen — scheint die Unterscheidung nicht genuegend begruendet zu sein; denn sie stuetzt sich nur auf die klinischen Unterschiede und die geographische Herkunft der Krankheitsfaelle. Hinsichtlich des ersten Punktes beobachtete man bei Faellen aus Chikago einen gutartigen Verlauf, aber auch eine generellere Ausbreitung, so dass eine sichere Demarkation fehlt; und hinsichtlich der medizinischen Geographie ist die Entfernung von Chikago wegen der Eisenbahnverbindung belanglos, umso mehr als die Faelle aus Kalifornien mit jenem aus dem argentinischen Chaco identifiziert werden konnten. Noch weniger begruendet erscheint die Unterscheidung einer dritten Art, charakterisiert durch die Eiterbildung, — wenn es keine besseren Gruende gibt — denn die Eiterbildung kann von Besonderheiten der Virulenz oder Menge der Parasiten abhaengen. Ich moechte nicht bestreiten, dass es einige aehnliche Spezies geben mag, die Krankheitserreger fuer den Menschen sind, und in diesem Fall ist anzunehmen, dass sie in den Geweben eine aehnliche Reaktion hervorrufen. Aber in der mir zugaenglichen Literatur fand ich hierfuer keine Beweise, sodass ich bei diesem Studium zu der Annahme kommen moechte, dass es sich bei all den Mycosen mit Auftreten von Pseudococcidien um eine einzige Krankheitsform handelt, die man *Hyphoblastomycosis americana* nennen kann, weil alle oder fast alle Faelle vom amerikanischen Kontinent stammen.

In meinen Faellen sah ich niemals endogene Sporenbildung und es kostete mich einige Ueberwindung, an ihr Vorkommen zu glauben, umso mehr, als die Vacuolen im Zysteninhalt sie leicht vortaeuschen koennen. Indessen hat ein so guter Beobachter wie Posadas sie so in ihren Einzelheiten beschrieben, dass ihre Existenz nicht geleugnet werden kann. Doch scheint diese Form der Fortpflanzung ziemlich selten vorzukommen und vielleicht nur in nekrotisierendem Gewebe aufzutreten, das nur bei sehr virulenten Faellen beobachtet wird. Was die Eiterung anbelangt, so kann man die Eiterbildung bei geimpften Tieren beobachten, auf die Material von nicht eiternden Faellen uebertragen worden ist. Bei

den cutanen Faellen beobachteten viele Autoren die Bildung von richtigen kleinen interepithelialen Abszessen, wo andere Autoren, darunter auch ich, nur Granulationszellen sahen, was darauf hinweist, dass, wie bei der Tuberkulose, Eiterbildung moeglich, aber nicht unbedingt noetig ist.

Die ersten von Dermatologen aus Chikago und New-Orleans beschriebenen Faelle (veroeffentlicht in den „Transactions of the American Dermatological Association“) 1901 und 1903 wiesen in ihrer Mehrzahl einen cutanen Ausgangspunkt auf. Die Krankheit schien bei den meisten Faellen ziemlich gutartig zu sein, besserte sich manchmal auf Jodkalium und zeigte Wucherungen mit Proliferation der Papillen und Interpapillarraeume und Bildung von kleinen Intra-Epidermalabszessen, in denen die zystischen Koerperchen enthalten waren. Sie glichen im allgemeinen der verrucoesen Form der Hauttuberkulose, mit der sie offenbar gelegentlich verwechselt wurden. Ein einziger Fall schien von der Mucosa seinen Ausgang genommen zu haben, von der Innenflaeche der Unterlippe. Es kamen auch einzelne boesartigere Faelle vor, die sich visceral ausbreiteten. Auf der anderen Seite waren die Faelle aus Kalifornien im allgemeinen maligner, wenn sie auch chronischen Verlauf zeigten; denn sie wiesen oft viscerale Affektionen auf.

In einer im « Journal of the 'American Medical Association » veroeffentlichten Arbeit, verglich Hektoen die Faelle aus Chikago, die als allgemeine Blastomyose (systemic Blastomycosis) angesehen wurden, mit den in Kalifornien als coccidiales Granulom beschriebenen Faellen; er zaehlte dreizehn der ersten und siebzehn Faelle der zweiten Kategorie auf. Indessen sind aber unter den ersteren auch die Faelle von Busse und Curtis eingeschlossen, die unmoeglich in diese Gruppe gerechnet werden koennen, da ihre Erreger, wie auch die histologischen Bilder, sich voellig von den typischen unterschieden; vor allem gilt dies fuer den Fall von Curtis, von dem mir der Autor Kulturen schenkte. Hinsichtlich der uebrigen Faelle sehe ich keine Unterschiede grundlegender Art und fuehre die Abweichungen nur auf die Verschiedenheiten der Infektionsweise, der Eingangspforte, der Virulenz der Keime und der Widerstandskraft der Individuen zurueck.

Diese Auffassung findet ihre Bestaetigung in der Beobachtung einer neuen Gruppe von Faellen mit primaerer Lokalisation in der Mundhoehle. Sie nehmen eine Zwischenstellung ein, so dass man nicht wuesste, welcher der beiden Gruppen man sie zurechnen sollte. Diese Faelle sind keineswegs so selten, als wie man urspruenglich glauben sollte, und ich nehme an, dass man mit einiger Aufmerksamkeit noch mehr derartige Falle bei uns finden koennte. Hauptsächlich aus diesem Grund veroeffent-

liche ich diese Arbeit; ich werde jederzeit gern jeden verdaechtigen Fall untersuchen, oder entsprechende Gewebeteile pruefen.

Im folgenden gebe ich die Geschichte meines ersten Falles wieder, den ich mit der Diagnose und den aus ihm isolierten Kulturen vor zweieinhalb Jahren in der Sociedade Scientifica von São Paulo vorgestellt habe.

Der Kranke, C. S., Spanier, vierzig Jahre alt, war in einer Eisenbahnwerkstatt beschaeftigt. Die bei der ersten Untersuchung gesehenden Effloreszenzen bestanden seit fuenf bis sechs Monaten, als Neubildung in der Groesse eines Zwei-Frankenstueckes, in der Medianlinie zwischen der Zungenbasis und der Zahnreihe. Sie bestand aus einem harten platten Zentralteil und einer wuchernden, papillomatoesen Randzone, die ueber die Grenze nach aussen hing. Der Anblick war ein ungewoehnlicher und unterschied sich von einem Epithelialkrebs, obwohl er einige Aehnlichkeiten mit einem solchen zeigte. In der linken Submaxillarregion bestand eine diffuse und derbe Infiltration, die offenbar von einer Lymphadenitis und Periadenitis herruehrte.

Aufgefordert von seinem Arzt, Dr. Seng, der mir den Kranken vorstellte, untersuchte ich einen probeexzidierten Gewebeteil aus der Randzone der Mundaffektion. Ich fand in der Wucherungszone die stark hypertrophischen Papillen verlaengert in verschiedener Richtung, so dass in demselben Schnitt einige transversal, andere longitudinal getroffen waren. Wenn Papillen durchgeschnitten waren, fanden sich in der verdickten Epithelialschicht kleine rundliche Raeume mit einigen Granulationszellen und zystischen Koerperchen. Die Zellen waren weder polynucleaer, noch waren sie so zahlreich, wie gewoehnlich in richtigen Abszessen. Ich fand keine Riesenzellen. Nach aussen zu hoerte diese Wucherung abrupt auf. Nach innen zu nahm die papillaere Hypertrophie nach und nach ab. In den tieferen Lagen fand ich weder die Koerperchen noch Riesenzellen vor, jedoch war das exzidierte Stueck nur sehr gewebearm. Es fehlten die charakteristischen Hornperlen und die Untersuchung liess ein Epitheliom mit Sicherheit ausschliessen. Die Diagnose musste also auf Pseudo-Coccidiose gestellt werden.

Mit der Schere wurde dann ohne Schwierigkeit der erkrankte Teil der Mundhoehle extirpiert. Die entstandene Wunde konnte nicht voellig ueberdeckt werden, vernarbte aber rasch. Leider wurde der exzidierte Gewebeteil nicht zur histologischen Untersuchung konserviert. Es wurde dann sofort eine Behandlung mit Jodkalium angeschlossen, spaeter erfolgte auch lokale Applikation von Jodloesungen und Salizylsaeure neben Roentgenbehandlung.

Da sich der Submaxillartumor gleich verhielt, wurde er von Dr.

Seng unter meiner Assistenz extirpiert. Dieser Tumor bot groessere Schwierigkeiten, da er schlechter abgegrenzt und sehr gefaessreich war. Das entfernte Stueck schloss einen stark vergroesserten Lymphknoten ein und einen Teil der betraechtlich infiltrierten Speicheldruese. Beide enthielten Knoetchen mit Pseudo-Coccidien, fast alle in Riesenzellen von manchmal enormer Groesse mit 200 bis 300 Kernen eingeschlossen. Die Knoetchen waren aus kleinen Rundzellen mit einfachen, stark faerbaren Kernen gebildet, aus Epitheloid- oder Plasmazellen, unter denen sich einige frei zystische Koerperchen, immer jedoch in der Naehة der erwaehten Riesenzellen fanden. Diesen letzteren begegnet man besonders in der peripheren Zone, in den Lymphknoten und in den interlobulaeren Gewebeteilen der Speicheldruese. Trotzdem wahrscheinlich Reste von krankem Gewebe zurueckgeblieben waren, heilte die Operationswunde *per primam* und der Tumor trat nicht wieder auf. Aber der Prozess erschien wieder an anderer Stelle. Der Kranke hatte viele karioese Zaehne, die waehrend einer leichten Stomatitis mit der Mucosa in Kontakt kamen. Und so erschienen, diesen Zaehnen entsprechend, innerhalb der rechten Wange kleine Wucherungen, die spitzen Kondylomen glichen. Die schon beschriebene energische Behandlung und die Entfernung einiger Zaehne unterdrueckte eine weitere Ausbreitung dieses Prozesses. Jedoch schwoll ein Lymphknoten der rechten Submaxillarregion staerker an; er wurde zusammen mit einem Teil der Mundvegetationen entfernt, nachdem die Behandlung schon einige Zeit gedauert hatte. Es ergab sich bei der histologischen Untersuchung das interessante Resultat, dass, obwohl noch die allgemeine Disposition des erkrankten Gewebes vorhanden war, die Riesenzellen zum groessten Teil leer waren, ohne auch nur eine Spur von Pseudo-Coccidien aufzuweisen.

Den Kranken sah ich erst nach zwei Jahren und einigen Monaten wieder. Zu dieser Zeit hatte er eine oberflaechliche Infiltration und eine diffuse Verdickung der Mucosa an der Innenseite der Unterlippe, der Zungenspitze, der rechten Wange und an einigen anderen Punkten, wo zwischen Zaehnen und Schleimhaut Kontakt bestand. Doch boten alle diese Stellen zwar Veraenderungen, zeigten aber keine typischen Bilder der Krankheitsphase, die damals nicht leicht festzustellen gewesen waere. Der Kranke nahm noch immer Jodkalium, dessen inhibitorische Wirkung immer festgestellt wurde, obwohl es keine voellige Heilung herbeifuehrte.

Aus dem lymphatischen Gewebe und dem der Speicheldruese erhielt ich muelhelos Reinkulturen, die die allgemeinen Charakteristica von *Oidium lactis* und Soor aufwiesen. Die Impfversuche mit diesem Pilz ergaben ein positives Resultat bei einem Meerschweinchen, das nach

sechs Monaten viele hypertrophierte Lymphdruesen mit dem Pilz in Gestalt von Pseudo-Coccidien aufwies.

Der Pilz waechst in fast allen Naehrboeden ziemlich rasch. Um ihn von Bakterien zu isolieren, kann man saure Naehrboeden anwenden, wie den mit Mutterkorn und Acidum tartaricum hergestellten Naehrboeden, den ich bei anderer Gelegenheit beschrieben habe. Der Pilz waechst schnell, und die kurzen dicken Formen herrschen in der Kultur vor, zusammengesetzt aus ovalen Zellen mit glatter Oberflaeche. Die Kolonien nehmen in der Luft oder in den Naehrboeden ein sternfoermiges Aussehen an, werden netzfoermig, schliesslich bilden sie einen fein verfilzten Belag, der schon mit dem Fell einer weissen Maus verglichen wurde. Die Dimensionen der Zellen wechseln stark; sie sind groeber, wenn sie sich der runden Form naehern und feiner, wenn sie die laengliche Zylinderform annehmen. Im gleichen Sinn aendern sich die Zeileinschluesse, die in Gestalt von Koernchen oder glaenzenden Tropfen auftreten. Die Formen gleichen voellig den in der Literatur beschriebenen. Das in den Dimensionen aehnliche *Oidium lactis* hat Zellen, die sich mehr der rechteckigen Form naehern, mit abgerundeten Ecken.

Der zweite Fall war auch ein Patient von Dr. Seng. Als ich ihn vor mehr als zweieinhalb Jahren zum ersten Mal sah, war er wenig ueber dreissig Jahre alt und hatte die Krankheit bereits seit vier Jahren. Das erste Auftreten hatte er auf einer Reise im Innern von Brasilien bemerkt und einem Insektenstich zugeschrieben. Der erste Ort der Erkrankung war die linke Seite der Oberlippenmucosa, nahe der Kommissur, zwischen Haut und Schleimhaut. Die Krankheit schritt vor, breitete sich nur auf den Schleimhaeuten aus und fuehrte zuerst nur eine diffuse Infiltration der Lippe herbei. Dann wurde das Zahnfleisch ergriffen und die Zaehne gingen zu Grund, oder mussten wegen der durch sie verursachten Geschwuere entfernt werden. Der Prozess breitete sich dann in der Mucosa der Mundhoehle aus, in einer Form, die wenig charakteristisch war, bis sie das Gaumensegel erreichte, wo papillomatoese Wucherungen auftraten. Die Uvula war stark verlaengert und von flachen Vegetationen bedeckt. Sie wurde im Interesse der Atmung und des Schluckens amputiert. Sie bot ein guenstiges Untersuchungsobjekt; das Resultat folgt spaeter.

Der Kranke hatte schon ausserhalb von São Paulo eine anti-syphilitische Kur durchgemacht und besonders viele Quecksilbereinspritzungen ohne sichtbaren Erfolg erhalten. Er wurde nun hauptsaechlich mit Roentgenstrahlen behandelt und erhielt Jodnatrium in hohen Dosen, bis 5,0 pro die.

Ich verlor den Kranken dann aus dem Gesicht, bis ich jetzt hoerte,

dass er wieder in einem Hospital waere, und ich suchte ihn mit Erlaubnis des ihn behandelnden Arztes dort auf. Er war seit fuenf Monaten heiser gewesen und hatte seit vier Monaten an hartnaeckiger Diarrhoe gelitten. Er hatte auch einige Schluckbeschwerden. Ich fand ihn stark abgemagert und entkraeftet, beinahe stimmlos. Er spuckte bestaendig infolge des Speichelflusses, aber er expektorierte nicht und hustete nicht in meiner Gegenwart. Ich fand auch keinen abnormen Lungenbefund. Die Lippen waren noch stark angeschwollen und wiesen an der Stelle, von der aus die Krankheit ihren Anfang genommen hatte, eine flache Effloreszenz auf. Die Alveolarfortsaetze waren voellig verschwunden. Zunge und Gaumen trugen flache und schwielige Infiltrationen, die grossenteils aus Narbengewebe zu bestehen schienen. Das gleiche Bild in etwas geringerem Masse bot auch die uebrige Mucosa der Mundhoehle. Das Gaumensegel zeigte von der rechten Seite her in seiner medianen Randzone ziemlich abgeplattete papillomatoese Wucherungen.

Die Behandlung hatte bis zu diesem Zeitpunkt die Hebung des Kraeftezustands im Auge gehabt und sich gegen die Darmsymptome gerichtet, bei lokaler Anwendung von fuenfzigprozentiger Milchsaeure.

*Histologische Untersuchung:* — Die stark veraenderte Uvula ist von Wucherungen bedeckt, die an Schleimhautpapeln erinnern. Sie wurde in Transversalschnitten durch das ganze Organ untersucht. Faerbung zuerst nach van Gieson, in einer Modifikation nach Curtis. Sie ergab sehr klare Bilder. Das Epithel war ein wenig gewuchert, schloss aber keine zystischen Koerperchen ein. In der Tiefe traf man auf Zellhaefungen, die an Tuberkel erinnerten; (diese liessen die dem Epithel benachbarte Zone frei). Sie schlossen Riesenzellen in betraechtlicher Menge ein. An denselben Stellen lagen auch umfangreiche Massen von unregelmassiger Form, die an schlecht ausgebildete Kristalle erinnerten und sich intensiv faerbten: sie boten einen histologisch so ungewoehnlichen Anblick, dass sie zuerst fuer fremde Substanzen gehalten werden konnten. Unter der Einwirkung von Pikrinsaure (bei der van Giesonfaerbung) oder anderer Saeuren erwiesen sie sich jedoch als Gruppen von Pseudo-Coccidien, die verkalkt und von den Riesenzellen eingeschlossen waren. Diese letzteren waren von Vacuolen durchsiebt, die an Mass und Form den zystischen Koerperchen entsprachen. Nur selten fanden sich diese letzteren in nicht verkalktem Zustand.

Hier muss erwahnt werden, dass ausser der Calcification noch eine weitere Degenerationsform vorkam, die man vacuolaere oder hydropische nennen koennte. Bei dieser enthielten die Koerperchen kein faerbbares Plasma, sondern ihr gesamter Inhalt glich dem von Vacuolen,

die sich fast immer in ihnen finden. Deshalb ist es zweckmaessig, die Pseudo-Coccidien in einem nicht-gefaerbten Praeparat zu suchen und in einem weniger stark lichtbrechendem Medium, als dem Kanadabalsam; indessen koennen sie auch in einem gefaerbten Praeparat, wenn man stark abblendet, gut erkannt werden, wo sie nicht gefaerbt sind. Es ist zweckmaessig, alsdann zuerst die Riesenzellen zu suchen, in denen man sie ziemlich regelmaessig findet, wenn der Prozess schon vorgeschritten ist. Selbst wenn sie, was seltener vorkommt, frei im Gewebe liegen, findet man sie in der Nachbarschaft der Riesenzellen. Die Gruppierung der cystialen Koerperchen ist ziemlich charakteristisch; gewoehnlich liegt ein groesseres im Zentrum und einige kleinere im Kreis, ein Bild, das bei mir immer den Eindruck erweckte, es sei dies das Ergebnis eines Sprossungsvorgangs. Aber diese Anordnung laesst sich nicht immer in den frischen oder unmittelbar fixierten Geweben beobachten. Indessen reicht es, die Gewebeteile eine Weile auf sterilen Naehrboeden bei Zimmertemperatur zu belassen, etwa von einem auf den anderen Tag, um eine grosse Zahl von Gruppen zu finden, wo der Kontakt zwischen einer Mutterzelle und ihren Tochterzellen noch in Gestalt zylindrischer Fuesschen besteht. Andererseits habe ich nie andere Vegetationsformen oder Produktion von Sporangien in den Geweben gefunden.

Die Formen, wie sie im Gewebe vorkommen, beobachtet man *nicht* in der Kultur, wo die eigentliche Sprossung verschieden ist, denn sie geht im allgemeinen dort nur ein- oder zweiachsig, aber nicht radiaer vor sich. Im Gewebe sind die Formen immer rund, in den Kulturen oval oder zylindrisch-oval, und ihre Membran ist zwar in den groesseren Formen dick, aber zu einer Kapselbildung, wie in den Geweben, kommt es nicht. In den Kulturen erscheinen bald die fadenfoermigen Figuren, erst breit und aus mehr oder weniger ovalen Segmenten zusammengesetzt, mit einer Einschnuerung an den Beruehrungspunkten. Spaeter, vielleicht in Folge schlechterer Ernaehrung, werden die Faeden immer duenner und schliesslich werden sie zu richtigen Hyphen mit zylindrischen Gliedern und wenigen Septen.

Um zu dem klinischen Bild zurueckzukehren, moechte ich hinzufuegen, dass ich ausser diesen beiden Faellen, bei denen die Diagnose durch die histologische Untersuchung gesichert war, noch einige Faelle kennen lernte, die ich zu der Zeit, da ich sie sah, nicht klassifizieren konnte, die ich aber heute ohne zu zoegern, fuer ausserordentlich verdaechtig, auch in diese Krankheitsgruppe zu gehoeren, erklaren wuerde. Einer dieser Kranken, ein in São Paulo lebender Fremder, konsultierte mich vor vielen Jahren, weil sein Zahnfleisch in wuchernde Massen verwandelt war, sehr aehnlich dem Anblick der Uvula in dem zweiten von mir beschrie-

benen Fall. Der Kranke und sein Bruder glaubten mit Sicherheit, es handle sich bei ihm um einen Skorbut, obwohl er weder Blutungen, noch ueblen Geruch aufwies und sie waren von meiner Diagnose, dass eine noch unbekannte Krankheit vorliege, nicht befriedigt. Der Allgemeinzustand des Kranken war sehr hinfuellig. Ich sah ihn nur zweimal; und er starb bald. — Ein anderer Kranker, den ich auf der Durchreise in Pernambuco sah, hatte ausgedehnte Pharynxwucherungen, die ein aehnliches Bild, wie die von mir beschriebenen Effloreszenzen zeigten. Ich versuchte spaeter ein Gewebestueckchen zur Untersuchung zu erhalten, erfuhr aber dass der Kranke schon gestorben war. Ausserdem sah ich noch einen anderen Fall, wo die Diagnose auf Hyphoblastomyose diskutiert worden waere, wenn die Krankheit damals schon bekannt gewesen ware.

Dr. A. Splendore beobachtete in der letzten Zeit auch zwei Faelle dieser Affektion. Bei dem einen war die Krankheit auf Haut und Schleimhaeute lokalisiert. Fest steht, dass mehr oder weniger verdaechtige Faelle an verschiedenen Stellen beobachtet worden sind. Ich erinnere aber daran, dass das Sklerom, wenn es nicht als Rhinosklerom an der Nase, sondern auf den Schleimhaeuten sitzt, sehr stark der nicht wuchernden Form der Hyphoblastomyose aehneln kann. Ausserdem muss man immer die Syphilis und manchmal die Tuberkulose ausschliessen. Das richtige Mittel, um eine sichere Diagnose stellen zu koennen, ist eine kleine Probeexcision. Das so erhaltene Gewebe kann dann zu Schnitten, Kulturen und Impfungen gebraucht werden. Ein positives mikroskopisches Resultat genuegt zur Sicherung der Diagnose auf *Hyphoblastomycosis pseudo-coccidea*. Man muss daran erinnern, dass die Pseudo-Coccidien verschwunden sein, oder verkalkt sein koennen, wenn sich die Krankheit nicht gerade in aktivem Fortschreiten befindet, wobei manchmal nur leere Riesenzellen uebrig bleiben. Und man muss auch darauf hinweisen, dass die Krankheit nicht nur unter der wuchernden Form, sondern auch in Gestalt einer flachen Infiltration auftritt, wobei sich gelegentlich Ulzeration oder Bildung von Narbengewebe zeigt.

Als diese Veroeffentlichung schon vollendet war und sich im Druck befand, starb der zweite Kranke, so dass ich Gelegenheit zur Untersuchung einiger der befallenen Regionen hatte. Am Larynxeingang und an den Morgagnischen Taschen war die Schleimhaut veraendert, ulzeriert, geschwollen, und voll von Schleimhautzysten, die runde Vorspruenge bildeten. Von den ulzerierten Stimmbaendern bestanden nur noch Reste. Die Epiglottis war in ihrer ganzen Ausdehnung geschwuerig zerfressen und mit Granulationen bedeckt, nur eine kleine zentrale Insel zeigte noch normalen Knorpel.

Auf der Oberflaeche der Lippenaffektion und in einer Erosion

der Zunge gab es auch laengliche, ja sogar fadenfoermige Formen, wie sie bei Soor beobachtet werden.

Die reichliche Sekretion des Pharynx war mehr schleimig als eitrig und enthielt zystische Koerperchen in grosser Zahl und von jedem Format, darunter ungewoehnlich grosse, die zahlreiche kleine enthielten, wie bei den Formen, die als endogene Sporenbildung beschrieben wurden. Da die Untersuchung zehn Stunden nach dem Tode erfolgte, ist es nicht erstaunlich, dass sich auch Formen fanden, bei denen die Mutterzellen durch zylindrische Fortsaetzchen mit den Tochterzellen verbunden waren. Ich sah auch Epithelzellen von jeder Form und freie Granulationszellen, von denen einige kleine mycotische Elemente von rundlicher Form enthielten; sie wurden auch im Innern jener Riesenzellen beobachtet, die eine kleinere Anzahl Kerne aufwiesen.

In der Trachea, wenig unterhalb des Larynx, bestand eine kleine Erosion in der Mitte eines hyperaemischen Flecks, wo eine Abschabung die Anwesenheit vieler Pseudo-Coccidien ergab. In der Mitte der verschiedenartigen Elemente, die auf der ulzerierten Oberflaeche angetroffen wurden, hoben sich diese Koerperchen leicht durch die Klarheit ihres Protoplasmas hervor; in den umfangreichen zystischen Koerperchen waren Granula von verschiedener Groesse eingeschlossen; ausserdem fielen die Koerperchen durch ihre vollkommene Kugelgestalt und ihre deutlich doppelte Contur auf, welche letztere die groesseren Exemplare, die genuegende Dicke der Membran erreichen, zeigen. Diese faerbt sich nicht mit den allgemein gebraeuchlichen Farbstoffen, und dadurch unterscheidet sie sich leicht von den Hyalintropfen, die man haeufig in den gefaerbten Praeparaten findet, ebenso wie von den verschiedenen Zellen, selbst wenn ihre Kugelgestalt von den zugesetzten Chemikalien veraendert worden ist.

Dort wo die Mucosa nur geschwollen war, fanden sich die Pseudo-Coccidien hauptsaechlich in den Riesenzellen, die nicht sehr zahlreich waren. Man bemerkte auch die charakteristische Proliferation der Papillen, aber die Verkalkung der Pseudo-Coccidien wurde nur einmal bei der Durchmusterung vieler Schnitte gefunden.

In den Schnitten durch die Geschwuere sah man die oberflaechliche Lage aus Detritus bestehen, gebildet aus Fibrin, Rundzellen, Mono- und Polynucleaeren, freien mycotischen Elementen in ziemlicher Menge und zahlreichen Bakterien, die manchmal die Gewebe befallen hatten, so dass voellige Gleichheit mit der von Breda beschriebenen Form bestand. Ich moechte auch nicht unterlassen in diesem Zusammenhang auf die Analogien dieses Falles mit der ersten Beobachtung von Breda hinzuweisen,

sodass ich nicht umhin kann anzunehmen, dass es sich in seinem Fall um einen gleichen Prozess handelte.

Kulturversuche ergaben bei diesem Fall ein voellig negatives Resultat. Mit Material, das in der feuchten Kammer bewahrt worden war, impfte ich ein Meerschweinchen unter die Bindehaut, aber das Material wurde, ohne dass eine Reaktion erschien, absorbiert, trotz der grossen Zahl der darin enthaltenen Bakterien.

---