

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin. —  
Dir.: Geh.-Rat Lubarsch.)

## Zur Kenntnis der Gewebsreaktionen bei Schimmelpykosen.

Von

Prof. Dr. J. Wätjen.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 13. Januar 1928.)

Seit der Arbeit *Virchows* aus dem Jahre 1856 und den späteren von *Lichtheim* und seinen, Schülern *Baumgarten*, *Ribbert*, *Grawitz*, *Saxer* u. a. ist es bekannt, daß es auch bei Mensch und Tieren Schimmelpilzkrankungen innerer Organe gibt, die sehr ernster Natur sind, und zu einer Allgemeinerkrankung mit tödlichem Ausgang führen können.

Was für die Erkrankung beim Menschen gewisse Schwierigkeit der Erklärung macht, ist nicht allein der Infektionsweg. Ist er auch in manchen Fällen unklar geblieben, so ist doch festzuhalten, daß die Infektionsmöglichkeit bei dem in der Umgebung des Menschen so verbreiteten Vorkommen von Schimmelpilzen und ihren Sporen leicht gegeben sein kann.

So ist es auch erklärlich, daß Schimmelpilzkrankungen an solchen Organen vor allem gefunden werden, die von außen leicht zugänglich sind, daher auch die große Zahl der mitgeteilten Fälle von Lungenerkrankungen, Pneumomykosen, Verschimmelungen des äußeren Gehörganges, Otomykosen, und der durch Schimmelpilze hervorgerufenen Augenerkrankungen, Keratomykosen.

Außer diesen sind auch Allgemeinerkrankungen bekannt geworden, die von primären Organherden aus, wohl metastatisch, entstanden sind, hier zum Teil eine Art Knötchenkrankheit hervorriefen (Pseudotuberkulose), wie das von französischen Forschern, *Dieulafoy*, *Chantemesse*, *Widal* und *Renon* vor allem berichtet ist, zum Teil auch metastatische Eiterungen bedingt haben (*A. Paltauf*).

Kann daran also nicht gezweifelt werden, daß auch für den Menschen krankhafte Vorgänge hervorrufoende Schimmelpilzarten bekannt geworden sind, so sind doch besonderer Beachtung die Bedingungen wert, unter denen es zu einer Ansiedelung, Vermehrung und Ausbreitung dieser Pilze kommt.

Hier sind die Meinungen geteilt. Während ein Teil der Untersucher annimmt, daß gewisse Vorbedingungen organlicher Bereitschaft bestehen müssen, um das Haften der Pilze erklären zu können und ihre Weiterentwicklung verständlich zu machen, glauben andere, daß auch in ungeschädigten Organen die Pilzansiedelung und -entwicklung vor sich gehen kann, und daß diese Pilzwucherung als Folgeerscheinung Veränderungen in den Organen macht, welche die anderen als vorbereitende Organbedingung ansehen möchten.

Vor allem hat sich *Saxer* sehr scharf für die primär schädigende Rolle der Schimmelpilze eingesetzt, während *Podack* einen mehr vermittelnden Standpunkt einnimmt und zwischen primären und sekundären Schimmelmikosen unterscheidet.

Die Hochflut der Arbeiten über die Schimmelpilzkrankungen fällt in die Zeit der Mitte des vorigen Jahrhunderts, und die in jener Zeit sich scharf befehdenden Ansichten, bei denen häufig bewußt scharf herausgearbeitete Standpunkte eingenommen wurden, erscheinen, in der Jetztzeit überblickt, in einem anderen Lichte, wo die Lehre von den Infektionserkrankungen so mancherlei Wandlungen durchgemacht hat, und vor allem die Rolle des infizierten Organismus den Infektionserregern gegenüber viel größere Bedeutung gewonnen hat.

Heute wissen wir, daß die krankmachenden Eigenschaften eines Parasiten oder, allgemeiner ausgedrückt, eines Infektionserregers wesentlich bestimmt wird durch die Organ- und Körperbeschaffenheit des Infizierten, daß auch harmlos schmarotzende Pilze unter veränderten körperlichen Bedingungen des Trägers eine ausgesprochen schädigende Wirksamkeit entfalten können.

Auf die Schimmelpilzarten angewandt würde das bedeuten, daß es heute weniger darauf ankommt, zwischen pathogenen und nicht pathogenen Arten zu unterscheiden, als zu untersuchen, unter welchen körperlichen Bedingungen Schimmelpilze für den menschlichen Körper krankhafte Veränderungen hervorbringen können.

Auch erscheint uns heutzutage ein grundsätzlicher Unterschied zwischen der Auffassung primärer und sekundärer Schimmelmikose nicht mehr so brennend, und wir sind geneigt, der *Podackschen* Auffassung von vornherein gegenüber der *Saxerschen* Recht zu geben. Beides wird vorkommen können. Geeignete Organveränderungen als *locus minoris resistentiae*, wie auch die allgemeine Körperbeschaffenheit hinsichtlich ihrer Widerstandsherabsetzung und Änderung ihrer Reaktionsbereitschaft wird auch für die Haftung und Ausbreitung der Schimmelpilze ebenso von Bedeutung sein, wie das für die Spaltpilze jetzt allgemein anerkannt ist.

Nur insofern wird ein Unterschied bestehen, als für die Entwicklung und Vermehrung der Schimmelpilzarten das Sauerstoffbedürfnis und die chemische Reaktion des Nährbodens eine besonders wichtige Rolle

spielen werden. Doch darf dieses nicht so verstanden werden, daß nur in solchen Organen, die unmittelbar mit der atmosphärischen Luft in Berührung kommen, eine Schimmelpilzwucherung denkbar ist.

Die experimentellen Untersuchungen am Tier mit Einspritzungen von Sporenaufschwemmungen in Blutadern (*Ribbert, Saxer, Lichtheim* u. a.) haben gezeigt, daß eine Entwicklung von Fäden aus den in der Blutbahn verschiedenster Organe haftenbleibenden Sporen sehr wohl möglich ist, wenn auch die Bildung der sporentragenden Fäden von unmittelbarer Sauerstoffzufuhr abhängig ist. In diesem Sinne wird auch die chemische Reaktion des Organnährbodens wohl von ausschlaggebender Bedeutung sein.

Vom Standpunkt der heutigen Kenntnisse über die geweblichen Vorgänge nach Eindringen eines Infektionserregers wird man auch die Gewebsreaktionen bei der Haftung von Schimmelpilzen im menschlichen Körper durch sehr verschiedenartige Bedingungen in ihrer morphologischen Ausgestaltung beeinflusst sehen müssen.

Ein Vergleich der bei den früheren Tierversuchen in eintöniger Regelmäßigkeit auftretenden Gewebsveränderungen in Gestalt von Knötchenbildungen, Pseudotuberkeln, mit denen beim Menschen vorkommenden ergibt, daß hier erhebliche Unterschiede bestehen, die mit der gewaltamen massenhaften Sporenüberschwemmung auf dem Wege über die Blutbahn leicht zu erklären sind. Das fiel schon *Saxer* auf, der durch abgeänderte Versuchsbedingungen und andere Infektionswege auch bei Hunden gewebliche Veränderungen hervorrufen konnte, die den in der Regel beim Menschen vorkommenden glichen.

Man kann aus den bisher vorliegenden Erfahrungen über das Verhalten der Gewebe beim Menschen nach Eindringen von Schimmelpilzen und den Tierversuchen jedenfalls entnehmen, daß diese Pilze imstande sind, ein örtliches Absterben der Gewebe und eine lebhafte entzündliche Reaktion in der Umgebung hervorzubringen.

So bestehen auch bei der tierischen Pseudotuberkulose nach Einbringung von *Aspergillus fumigatus* (*Lichtheim*) die in fast allen Organen sichtbaren hirsekorngroßen gelblichweißlichen Knötchen aus zerfallenen Gewebszellen und einem Gewirr von Mycelfäden, was *Grawitz* besonders für die akuten Fälle nach Einbringung der Schimmelsporen in die Blutbahn betont, während er bei subakuten und chronischen Fällen auch reaktive Entzündungen um diese Herden beobachtete.

Die nekrotisierende Wirkung der Schimmelpilze als zuerst erkennbare Gewebsveränderung hebt auch *Saxer* stets hervor, woraus er auch in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die höhlenartigen Gewebeeinschmelzungen erklären möchte, die er gerade für seine Auffassung als primäre Pilzinfektionen den angeblich sekundären, in tuberkulösen oder bronchiectatischen Kavernen in der Lunge erfolgten, gegenüberstellt.

Wenn man von den unter ganz besonderen Bedingungen zustande gekommenen Tierinfektionen im Versuch absieht, wird man die nekrotisierende Wirkung der Schimmelpilze für die Gewebe der menschlichen Organe als erstlichen Erfolg der Pilzhafung wohl annehmen müssen. Der Grad des geweblichen Absterbens wird von Bedingungen abhängig sein, die einmal vom Ort der Infektion, dann auch von der Reaktionsbereitschaft des Gesamtorganismus bestimmt werden. Der Ort der Pilzeindringung ist deswegen für diese Frage von Bedeutung, weil er für die Lebensbedingungen des Pilzes in erster Linie durch ungehinderten Sauerstoffzustrom maßgebend sein wird, insofern der Pilz sich dann schnell unter Bildung sporentragender Fruktifikationsorgane weiter entwickeln wird. Diese Möglichkeit hat er in der Lunge, Nase, unter Umständen am Auge und jedenfalls im äußeren Gehörgang. Die allgemeine körperliche Reaktionsbereitschaft wird in der mehr oder minder lebhaften entzündlichen Zone zum Ausdruck kommen, die sich um diesen nekrotischen Bezirk, der Pilzmycelien enthält, entwickeln wird. Wir werden die stärkste Entwicklung entzündlicher Vorgänge erwarten, bei reaktionsbereitem Gesamtorganismus und lebhafter, unter günstigen Bedingungen vor sich gehender Pilzentwicklung und können den Wechsel im geweblichen Verhalten der von Pilzen befallenen Organe als den Ausdruck des mehr oder minder ungleichen Kräfteausgleiches zwischen Erreger und Organismus dann ansehen.

Diese Überlegungen lassen auch eine Erklärung von sekundären Pilzansiedlungen an Orten zu, die für die Pilze günstige Haftstellen an sich darbieten, wie durch andere krankhafte Vorgänge vorgebildete Höhlen (Lungenkavernen), von wo aus dann, beim Darniederliegen der Abwehrkräfte des Gesamtorganismus, ein Weiterentwickeln des Pilzes ohne wesentliche entzündliche Umgebungsreaktion vor sich gehen kann. So wird auch das nicht seltene Vorkommen der Schimmelmikosen im durch längere Krankheit geschwächten Körper (Diabetiker, chronische Tuberkulose) verständlich.

Ebenso wie das Verhalten des Körpers nach Eindringen der Pilze, als deren Ausdruck die Gestaltung der Gewebsreaktion so vielsagende Aufklärung zu geben vermag, hat schon in früheren Zeiten die gewebliche Reaktion in Hinsicht auf das schließliche Schicksal der Schimmelmikosen eingehende Beachtung gefunden. Wenn man auch ohne Rücksicht auf den stets zu beachtenden Enderfolg die entzündlichen Vorgänge als Abwehrreaktionen des Körpers auf eingedrungene, gewebszerstörende oder Gewebe nachträglich beeinflussende Schädlichkeiten ansehen darf, so wird man fragen wollen, welche der Gewebsvorgänge sind imstande, den Pilzwucherungen Halt zu gebieten, ihrer Ausbreitung nicht nur entgegen zu treten, sondern auch die Vernichtung des Eindringlings zu bewirken.

*Baumgarten* und *Ribbert* haben diese Frage schon eingehend am Ausgang des vorigen Jahrhunderts behandelt.

*Baumgarten* hebt folgende für den Untergang der Schimmelpilzwucherungen seiner Ansicht nach maßgebende Bedingungen hervor: 1. die Ungunst der Lebensbedingungen für die Pilze im menschlichen Körper, besonders der Sauerstoffmangel; 2. die alkalische Gewebsreaktion und 3. die mechanischen Gewebshindernisse. *Ribbert* sieht das Wesentliche in dem entzündlich entstandenen Leukocytenexsudat, in dem die eingedrungenen Sporen baldigst von Leukocyten umgeben und in ihrer Lebensfähigkeit so schwer geschädigt werden, daß sie entweder gar nicht oder nur kümmerlich keimen könnten. *Baumgarten* sieht als Folge der Pilzinfektion lediglich die Nekrose der betroffenen Gewebsabschnitte und hält die auch von ihm in der Umgebung wohl wahrgenommene, besonders an der Hornhaut seiner Versuchstiere auftretende eitrige Einschmelzung durch andere, sekundär hinzutretende Spaltpilzwucherungen bedingt. Den Leukocytenwall hält er im Gegensatz zu *Ribbert* für eine Zerstörung und Auflösung der Schimmelpilzwucherung nicht fähig und glaubt ein Zugrundegehen der Pilze auf seine obengenannten Annahmen zurückzuführen, bei denen es also letzten Endes auf die Ungunst des Organnährbodens ankäme. Auffallend ist, daß *Baumgarten* nichts von einer Wucherung seßhafter Gewebszellen als Antwort auf den vom Pilz gesetzten Reiz erwähnt. Auch bei den tuberkelähnlichen Herden hat er nur den degenerativen Zerfall der Parenchymzellen gesehen, die ebenso wie die sie umgebenden Leukocyten unter der Einwirkung der Schimmelpilze zerfallen. Das ist um so auffällender, als er nach erfolgter Aufsaugung der zerfallenen Gewebsteile und der zerfallenden Pilzfäden die Bildung von Narbengewebe anerkennt, als dessen Vorstufe doch ein Granulationsgewebe zu fordern ist. *Ribbert* hat im Gegensatz dazu, abgesehen von der Rolle, die er dem Leukocytenmantel um die eingedrungenen und sich ausbreitenden Pilze für deren Vernichtung zuschreibt, auch Veränderungen am befallenen Gewebe beschrieben, die sich in Bildung von Riesenzellen kundtun, die die schon vorher von den Leukocyten geschädigten Pilzfäden und -sporen in ihren Zelleib aufnehmen und endgültig vernichten. Diese Aufnahme in Riesenzellen, die er in seinen Tierversuchen, vor allem in der Leber, für epithelialer Herkunft hält, wird nicht bei allen zu Fäden aussprossenden Sporen beobachtet, von denen einzelne auch die ganze Beobachtungszeit im Bereich der Leukocytenansammlung liegen blieben.

Zwischen den Beobachtungen dieser beiden Forscher klaffen also nicht unerhebliche Gegensätze, die zu grundsätzlich verschiedener Auffassung über die Gewebsreaktionen bei Schimmelpykosen führen mußten.

Die Anschauung beider Untersucher gründen sich in der Hauptsache auf Tierversuche, bei denen *Baumgarten* mit dem *Aspergillus fumigatus*, *Ribbert* mit dem *Aspergillus flavescens* arbeiteten. Beide benutzten als Versuchstier das Kaninchen.

So wertvoll auch Tierversuche für die Erforschung biologischer Gewebsreaktionen auf die durch künstliche Einbringung von Schimmelpykosen gesetzten Reize sein werden, so ist doch zu bedenken, daß sie nicht ohne weiteres auf gleiche Verhältnisse beim Menschen übertragbar erscheinen.

Schon die mehr oder minder reichliche, plötzliche Überschwemmung mit Pilzsporen trägt dem beim Menschen in der Regel anzunehmenden

Infektionsweg zuwenig Rechnung. Die Verteilung der mit der Blutbahn eingeschwemmten Keime wird in einer Vielheit von Organen zur Ansiedelung dieser führen müssen, deren Lebensbedingungen und Fortentwicklungsmöglichkeiten je nach der Organständigkeit recht verschiedene sein werden.

Man wird annehmen können, daß dort, wo günstige Lebensbedingungen für die Pilze gegeben sind, mit der lebhaften Pilzwucherung auch eine lebhafte gewebliche Reaktion einsetzen wird und umgekehrt.

Hat die Pilzansiedelung eine Umgebungsnekrose zur erstlichen Folge, so wird schon der örtliche Gewebstod als solcher eine Umgebungsreaktion veranlassen, die in einer exsudativ-entzündlichen Reaktion sich nur dann erschöpft sehen wird, wenn die Reizwirkung zeitlich begrenzt ist.

Länger dauernde Schimmelpilzeinwirkungen zu beobachten, scheint der Tierversuch aus dem Grunde wenig geeignet, weil die Lebensdauer der Versuchstiere bei den gewöhnlich geübten Infektionsarten keine sehr lange ist.

Beobachtungen am Menschen, bei denen Schimmelmykosen über eine längere Zeit bestanden, werden in mehrfacher Beziehung wertvoll sein.

Einmal, um an ihnen die Gewebsreaktionen zu verfolgen, die der Tierversuch zu beobachten kaum ermöglicht, dann, um zu sehen, ob die im Tierversuch erhobenen Befunde sich bei Schimmelinfectionen am Menschen mit den dort zu erhebenden Befunden in Einklang bringen lassen.

Für die Frage des Schicksals länger sich wuchernd haltender Schimmelpilzherde sind solche Fälle besonders bedeutungsvoll, als sie die geweblichen Abwehrreaktionen und ihr Verhalten zu den Pilzwucherungen in verschiedenster Stufenentwicklung zur Anschauung bringen werden. Dadurch wird eine Stellungnahme zu den verschiedenen Anschauungen solch bewährter Beobachter wie *Baumgarten* und *Ribbert* am ehesten ermöglicht.

Denn wenn es Fälle gibt, in denen die Annahme gemacht werden kann, daß Schimmelmykosen sich seit langer Zeit am Leben hielten, so setzt das voraus, daß ein langsames Fortwuchern des Pilzes stattfand, daß neben zum Absterben der Pilze führenden Gewebsveränderungen auch solche beobachtet werden, die als erste Reaktionen auf neu sich bildende Pilzmycelien erkannt werden können.

Erst dann können wir aus den geweblichen Veränderungen herauslesen, daß sie als chronische aufzufassen sind, wenn sie ihre Entstehung aus zeitlich verschiedenen Wechselwirkungen zwischen Infektionserreger und infiziertem Organismus bzw. Organ deutlich werden erkennen lassen.

Ein über längere Zeit sich erstreckendes Leben einer Schimmelmykose in inneren Organen hat zur Voraussetzung, daß ihre Lebens-

bedingungen bedingt günstige zu nennen sind. Daß sie in einem Organismus zur Haftung kamen, dessen allgemeine Reaktionsbereitschaft nicht durch eine anderweitige Erkrankung in Mitleidenschaft gezogen war und demgemäß eine gewebliche Abwehr auch erfolgen konnte, die wenigstens teilweise erfolgreich war.

Von besonderer Bedeutung wird ein solcher Fall dann sein, wenn es sich um die Organständigkeit einer Mykose handelt, die als selten anzusehen ist und bei der die Organmykose als solche auch zur Todesursache wird.

Diesen Forderungen wird eine Schimmelpilzwucherung in den Hirnhäuten zweifellos entsprechen.

Es ist bisher erst ein Fall dieser Art von *Oppe* mitgeteilt und einen sehr ähnlichen Fall konnte ich unlängst beobachten.

Dem Oppeschen, wie meinem Fall gemeinsam ist die ausschließliche Lokalisation der Pilzwucherung an der Basis des Gehirns, fast an der nämlichen Stelle, im Bereich der vorderen Schädelgrube in der unmittelbaren Umgebung der Augennervenkreuzung.

In beiden Fällen waren die klinischen Erscheinungen solche, daß Störungen von seiten der Gehirnfunktion vorlagen, die an das Bestehen einer von außen auf das Gehirn wirkenden oder in ihm selbst entstehenden Gewächsbildung schließen ließen.

Der bei der Leichenöffnung erhobene Befund war in beiden Fällen ein solcher, daß eine Neubildung an der Unterfläche des Gehirns vorhanden war, bei der zum mindesten eine echte Gewächsbildung anfangs nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte. Die bei der nachfolgenden mikroskopischen Untersuchung dann erst aufgedeckte Schimmelpilzwucherung hat auch beidemal verhindert, daß Züchtungsversuche noch mit Erfolg ausgeführt werden konnten, wodurch die Sicherstellung der vorliegenden Art der Schimmelmikose nicht mehr ermöglicht wurde.

Beide Male handelt es sich jedenfalls um länger dauernde Pilzwucherungen, in deren Umgebung es zur Entwicklung chronischer Gewebsveränderungen gekommen war, die sehr geeignet sind, die Frage der geweblichen Reaktion bei derartigen Mykosen kritisch zu beleuchten, um Stellung zu nehmen zu den von *Baumgarten* und *Ribbert* angeschnittenen Fragen, welche Gewebsreaktionen für die Vernichtung der Schimmelpilzfäden maßgebend in Betracht kommen.

Der von mir beobachtete Fall (S.-Nr. 762/27) betraf eine 66jährige Frau, bei der vor 1 Jahr, im Mai 1926, eine Verschlechterung der Sehkraft des rechten Auges und Ende Juni 1926 völlige Erblindung des rechten Auges eingetreten war.

Aufnahme in die medizinische Klinik im Mai 1927 wegen Herzbeschwerden und Kurzatmigkeit und wegen heftiger, besonders nachts auftretenden Kopfschmerzen.

Augenärztlicher Befund: Rechtsseitige, als sekundär durch Gehirnveränderungen hervorgerufen angesehene Sehnervenatrophie.

Verlegung in die Psychiatrische Klinik am 14. VI. 1927. Keine Veränderung des Zustandes in der fast 3 wöchigen dortigen Beobachtungszeit. Klagt über Augen- und Kopfschmerzen; keine Benommenheit. Augenbefund: Pupillen gleichmäßig, Strabismus divergens, rechter Augapfel nicht fixiert, nach außen abweichend, kein Nystagmus, rechte Papille besonders seitlich stark abgeblaßt, linke gut gefärbt; rechter Augapfel weiter vorstehend als der linke, rechtsseitig völlige Amaurose. Links werden auf 3—4 m Finger richtig gezählt. Ohruntersuchung o. B. Hochgradige allgemeine Abmagerung. Am 2. VII. 1927 plötzliches Aufschreien, Bewußtlosigkeit, Zucken der rechten Gesichtshälfte, mühsame Atmung, Blausucht. Tod unter Anhalten der Bewußtlosigkeit am nächsten Tage.

Bei der Gehirnsektion gelang die glatte Heraushebung der beiden Stirnlappen aus der vorderen Schädelgrube nicht. Vor der Augennervenkreuzung, vor und zu beiden Seiten des Türkensattels, fand sich eine fast kirschgroße, etwas abgeplattete, mit der basalen Dura und dem hinteren Abschnitt der Lamina cribrosa des Siebbeins fest verlötete Gewebsneubildung, die sich auf den rechten Sehnerven bis zur Eintrittsstelle in die rechte Augenhöhle erstreckt. Zur Herausnahme des Gehirns aus dem Schädel wird in der erstlichen Annahme, daß es sich um ein Gewächs der Hypophyse handeln könne, das Keilbein herausgesägt und mit der Gehirnunterfläche in Zusammenhang gelassen. Eine Ablösung des Keilbeins und des Türkensattels gelingt dann durch leichten Zug. Hypophyse mit der Neubildung nicht fest verlötet, ohne Veränderungen. Die Gewebsneubildung selbst ziemlich derb, mit leicht höckeriger Oberfläche, mit harter und weicher Hirnhaut fest zusammenhängend, von der Oberfläche der ihr anliegenden Hirnteile nicht abpräparierbar. Ihre Lagebestimmung zur Unterfläche des Gehirns dadurch etwas erschwert. In der Hauptsache liegt sie der Unterfläche des Gyrus rectus des rechten Stirnlappens auf. Sie verdeckt das mittlere Drittel des rechten N. olfactorius, umfaßt den rechten N. opticus und den größten Teil des Chiasmas, greift über die Fissura longitudinalis cerebri auf einen Teil des linken Gyrus rectus über. Schnittfläche auf einem quer zur Fissura longitudinalis gelegten Schnitt gelblichweiß gesprenkelt. Derbe und weichere, Eiter enthaltende Abschnitte wechseln miteinander ab. Im rechten Gyrus rectus ein tiefer gelegener, gut kirsch-kerngroßer, bis in die weiße Substanz hineinreichender Absceß. Eine anscheinend frische Blutung umgibt die beiden Carotiden, läßt sich um beide Arteriae cerebri med. eine Strecke weit in die Sylvischen Gruben verfolgen, bedeckt weiter die Arteriae communicantes und erstreckt sich weiter über die Unterfläche der Brücke und das verlängerte Mark. Auch in den Seitenventrikeln, im 3. und 4. Hirnventrikel z. T. geronnenes, z. T. flüssiges Blut.

Keilbeinhöhle frei von Eiter, in der rechten Orbita aber in den Eintritt des Sehnerven umgebenden Fettgewebe, Herde gelbgrünlichen Eiters. Sehnerv selbst auf dem Durchschnitt grau gefärbt.

Dieser in seinen Hauptzügen kurz geschilderte Befund ließ nun die Diagnose auf eine ältere Eiterung und Bildung einer Granulationsneubildung an der Basis des Gehirns zu, zumal ein kleiner Absceß in der Gehirnsubstanz selbst und in der Orbita gefunden war. Erst die nachträglich vorgenommene mikroskopische Untersuchung zeigte als Ursache der Granulationsbildung eine Schimmelmikose. An keiner anderen Stelle des Körpers wurde sonst eine Schimmelpilzwucherung aufgedeckt.

Wie in dem Oppeschen Falle lag auch hier eine alleinige Schimmelmikose an der Unterfläche des Gehirns vor. Der unerwartet schnell eintretende Tod ließ sich hier auf die eingetretene, auch die Ventrikel ausfüllende Blutung zurückführen, während beim Oppeschen Falle ein

Hydrocephalus bestand, der in seinem Falle den Tod des betreffenden Individuums hervorgerufen zu haben scheint.

Die 3 Fragen, die auch *Oppe* nach der Schilderung seines Falles sich stellt, nämlich die Frage nach dem Infektionswege, nach der Art der vorliegenden Mykose und nach der Art der auf das Eindringen des Pilzes entstandenen Gewebsreaktion, ergeben sich auch hier wieder. Mir scheint diese die wichtigste zu sein, zumal auch in diesem Falle sich über den Infektionsweg nur Vermutungen werden äußern lassen und auch hier die Züchtung des Pilzes außerhalb des Körpers nicht mehr gelang, eine botanische Bestimmung also bei dem Fehlen der Fruktifikationsorgane an den Pilzmycelien aussichtslos blieb.

*Mikroskopische Untersuchung:* Gewebsneubildung an der Unterfläche der beiden Stirnlappen, im wesentlichen ein Granulationsgewebe, in dem noch Teile der harten Hirnhaut erhalten zu sein scheinen, und das ohne schärfere Abgrenzung sich auf die weiche Hirnhaut fortsetzt. Dieses Granulationsgewebe scheint in seiner Entstehung verschiedenen Zeitstufen anzugehören. Zu einem Teil ist es schon in Narbengewebe umgewandelt. Während in anderen, besonders der weichen Hirnhaut benachbarten oder in dieser sich entwickelnden Teilen es noch gefäß- und zellreich ist. Ganz besonders hervorzuheben ist sein großer Gehalt an Plasmazellen und großen vieleckigen Zellen mit feinschaumigem Zelleib, die mit Fettfarbstoffen, wie Sudan, sich leuchtend rot färben (Pseudoxanthomzellen).

*Oppe* erwähnt in seiner Beschreibung von diesen lipoidhaltigen Zellen nichts, was daher kommen mag, daß er keine Fettfärbungen angewandt und wohl nur an Paraffinschnitten untersucht hat.

Die mit Lymphocyten und Plasmazellen aufs dichteste durchsetzte weiche Hirnhaut zeigt dicht an der Oberfläche heranreichende knoten- und knötchenförmige Granulationsgewebsherde mit überaus reichlichem Gehalt an Lipoidzellen. Die in der weichen Hirnhaut verlaufenden, von dichten Zellmänteln umgebenen Gefäße lassen zum Teil Zellanhäufungen in den Gefäßwandungen erkennen, und an manchen ist es zu einer Wucherung der Gefäßintima gekommen, durch welche die Lichtung des betreffenden Gefäßes stark verengt wird. Das an der Stelle des größten Durchmessers der Gewebsneubildung sehr breite Granulationsgewebe ist durchsetzt von größeren und kleineren Höhlen, die es jedesmal allseitig umschließt, teils als frisches, teils als älteres, oft schon narbig umgewandeltes Granulationsgewebe. Im Inneren dieser Hohlräume, die bald quer, bald längs und schräg getroffen erscheinen, finden sich kleine dunkelkernige, der Mitte der Höhle zu stark in Zerfall begriffene Zellen, die als Leukocyten schon mit gewöhnlicher Färbemethode erkannt werden können, was auch den positiven Ausfall der Oxydasereaktion erklärt. Der Übergang der Oxydasereaktion zum umgebenden Granulationsgewebe ist scharf flinig begrenzt, so daß vermittels dieser Reaktion eine Schichtenbildung um die erwähnten Höhlen gut gezeigt werden kann. In jeder dieser Höhlen, mit Ausnahme solcher, die nur seitlich getroffen sind, so daß nur die umgebende Hülle des Granulationsgewebes sichtbar geworden ist, finden sich dichte Gewirre von Pilzfäden, die sich schon mit Hämalaunfärbung gut darstellbar erweisen. Ihre Natur als Schimmelpilzmycelien ergibt sich morphologisch leicht. Sie sind viel breiter als die Soorfüden, sie zeigen einen breiten, doppelt umrissenen Rand, sie verästeln sich vielfach, wodurch ein dichtes Fadengewirr entstanden ist, und an einigen Fäden ist auch eine Septierung deutlich erkennbar. Ihre Färbung nach dem Gramschen Färbeverfahren gelingt nur in der Weigertschen Abänderung, bei der aber auch nur Teile der Fäden sich dunkel-

blau färben. Besonders gut sind die Pilzfäden auch in den der Oxydasereaktion unterworfenen Schnitten kenntlich gemacht, indem dabei die Fädenumrisse eine blauschwarze Färbung angenommen haben.

Nach den mikroskopischen Bildern zu urteilen, liegt hier mit größter Wahrscheinlichkeit ein Schimmelpilz von der Art des *Aspergillus* vor, dessen nähere Bestimmung bei dem gänzlichen Fehlen sporentragender Fäden nicht durchführbar erschien. Bei dem zweifellos häufigsten Vorkommen des *Aspergillus fumigatus* in menschlichen Organen wäre auch hier in erster Linie an diese Schimmelpilzart zu denken. Rein morphologisch betrachtet bestehen jedenfalls keine Bedenken für diese Annahme.

In der Umgebung der Mycelien besteht ausgedehnter Kernzerfall, an dem, nach dem Ausfall der Oxydasereaktion zu urteilen, in erster Linie Leukocyten

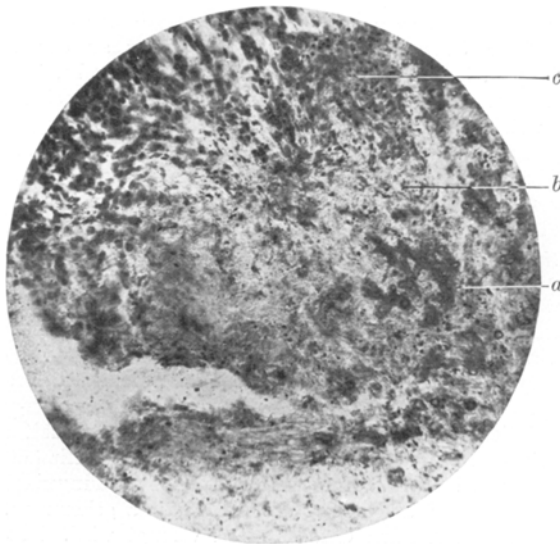


Abb. 1. Granulationsgewebe um eine pilzfädenenthaltende Nekrose. a = Pilzfäden; b = Nekrose; c = Granulationsgewebe.

beteiligt sind. In der Mehrzahl wird die Mitte der Höhlen vom Gewirr der Pilzfäden eingenommen, die nach färberischem und morphologischem Verhalten inmitten der Zellzerfallsmassen ganz unversehrt erscheinen. Die Nekrose reicht meist soweit, wie die Pilzfäden reichen, dann erst ist ein Mantel unversehrter Leukocyten zu erkennen, dem nach außen das lipoidzellen- und plasmazellenführende Granulationsgewebe folgt. Stellenweise kann auch ohne das Vorhandensein von Pilzfäden ein Weiterschreiten der Nekrose bis auf das Granulationsgewebe beobachtet werden, so daß an diesen Stellen von einem Mantel erhaltener Leukocyten nichts mehr gesehen wird (siehe Abb. 1).

Von diesem bisher geschilderten Verhalten der geweblichen Reaktion in der Umgebung der Pilzwucherungen gibt es aber bemerkenswerte Ausnahmen. So finden sich Pilzherde in ganz nekrotischem Gewebe, die ohne Leukocytenzonen unmittelbar von einem ganz anders gearteten Gewebe umgeben werden, das sich aus großen epitheloiden, vielfach stark verfetteten Zellen aufbaut und dessen reicher Gehalt an Riesenzellen besonders auffällt. Da hier neugebildete Gefäße nur spärlich zu finden sind, ist weniger von einem Granulationsgewebe als eher

von einer Granulombildung zu sprechen, die den infektiösen Granulomen in vieler Beziehung vergleichbar ist. Die Riesenzellen sind oft pallisadenförmig (*Oppe*) nebeneinander gelagert, zum Teil von beträchtlicher Größe, oft stark lipoidhaltig und vielkernig. Sie gleichen am ehesten den bekannten Fremdkörperriesenzellen, was Gestalt, Lage und Zahl der Kerne anlangt. Jede dieser Riesenzellen enthält in ihrem Zelleib Pilzfäden, die sich in ihrer Färbbarkeit und in ihrem sonstigen Aussehen in keiner Weise von den noch außerhalb der Zellen befindlichen unterscheiden. Überall dort, wo in den Granulombildungen Riesenzellen gefunden werden, sind Pilzfäden in diesen oder jedenfalls in ihrer unmittelbaren Nachbarschaft zu finden (siehe Abb. 2).

Im Gegensatz zu der gewöhnlich in nächster Umgebung der Mycelien stark in Zerfall begriffenen Leukocytenzone ist das Fehlen eines Zerfalls der Riesen-

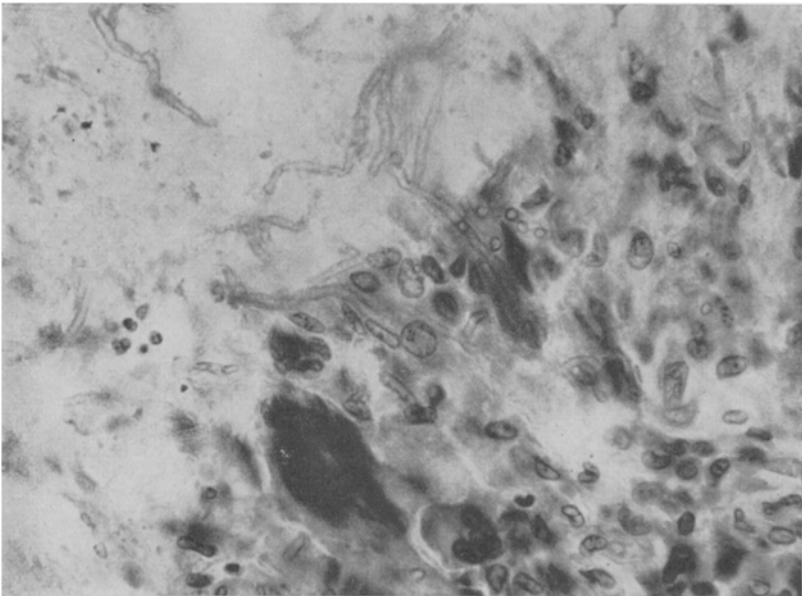


Abb. 2. Aufnahme von Pilzfäden durch Riesenzellen des Granulomgewebes. Starke Vergr.

zellen, auch wenn sie Fäden in ihrem Zelleib aufgenommen haben, besonders zu betonen; auch wenn ihr Zelleib stärkere Lipoideinlagerungen aufweist, sind die Kerne ganz unversehrt.

Die Hirnsubstanz selbst zeigt schwere, die oberflächlichen Rinden- wie Marksubstanzabschnitte in Mitleidenschaft ziehende rückschrittliche Veränderungen ohne daß ein unmittelbares Hineinwuchern von Pilzfäden in die Gehirnssubstanz an irgendeiner Stelle gefunden wird. Eine dichte Durchsetzung mit Fettkörnchenzellen und breite Zellmäntel um die Gefäße kennzeichnen die an ihr sich abspielenden Veränderungen.

Dort, wo das Granulationsgewebe der Schädelbasis aufgelegt hat, liegen zwischen Granulationszellen, Riesenzellen und Pilzfäden viele kleinere und größere Knochensplitter, die zum Teil durch narbige Bindegewebszüge schon eingekapselt sind. Fremdkörperriesenzellen haben sich um sie auffallenderweise nicht gebildet. Die meisten von ihnen lassen eine Färbbarkeit der Knochenkörperchen nicht mehr

erkennen; es handelt sich also um Knochensequester (siehe Abb. 3). Besonders wichtig erscheint der Hinweis auf das Vorkommen von Spaltpilzherden neben den Pilzmycelien um diese Knochenspannen. Spaltpilze in größerer Menge finden sich auch in dem vorhin erwähnten kleinen Absceß der Hirnsubstanz bei Fehlen von Pilzfäden. Eine deutliche Abkapselung dieses Abscesses in der Hirnsubstanz besteht noch nicht, das angrenzende Hirngewebe ist reich an Fettkörnchenzellen, zeigt Vermehrung der Gliazellen und hat um die Gefäße dichte Zellmäntel.

Die stark von Blutungen umgebenen großen Gefäße in der Nachbarschaft des rechten Sehnerven erweisen sich ganz von Granulationsgewebe umspinnen, das auch den Sehnerv wie eine Scheide umgibt. Auch hier wieder viel lipoidhaltige Zellen. Die Intima der rechten Carotis ist stellenweise stark gewuchert, so daß Abschnitte der Gefäßlichtung ganz verschlossen erscheinen. Frische Thromben werden weder in den größeren noch kleineren arteriellen Gefäßen bemerkt. Die

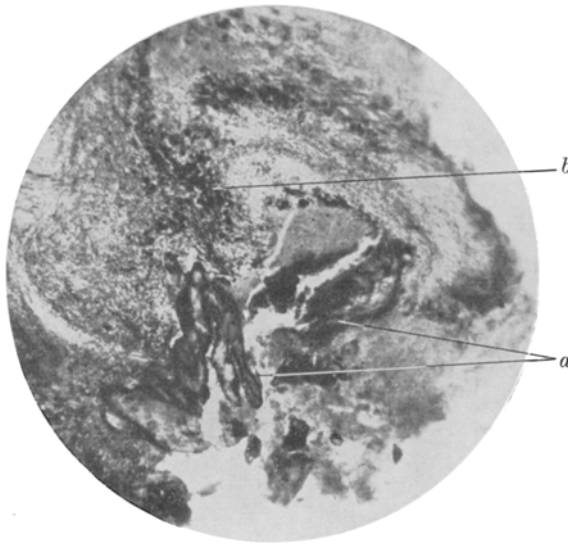


Abb. 3. *Knochensequester von Granulationsgewebe umschlossen.* a = Knochensequester; b = Granulationsgewebe.

noch erkennbaren Teile der weichen Gehirnhaut sind stark durchblutet und zellreich, alle Gefäße stark erweitert und ganz von der Blutung eingefüllt. An keiner Stelle erreichen die Pilzfäden unmittelbar die Wand der Gefäße. Der noch im Bereich der Schädelhöhle gelegene Teil des rechten Sehnerven läßt, außer der Umklammerung durch das Granulomgewebe und stärkerer zelliger Umscheidung seiner in ihm verlaufenden Capillaren, schwerere degenerative Veränderungen an seinen Markscheiden vermissen. Diese treten erst stärker hervor in Schnitten aus der Anfangsstrecke des rechten Sehnerven innerhalb der Augenhöhle. Hier ist die Scheide des Nerven von rundkernigen, lymphocytenähnlichen Zellen dicht durchsetzt. Die ihn durchziehenden Bindegewebssepten sind verbreitert und ebenfalls zellreich. Es besteht ein besonders in den peripheren Abschnitten starker Markscheidenzerfall, in dessen Bereich sich Fettkörnchenzellen finden. Ein Querschnitt durch den Nerv dicht hinter der Eintrittsstelle in die Augenhöhle weist noch wesentlich stärkere Veränderungen auf. Der ganze Querschnitt des Nerven ist verschmälert, die Markscheiden sind zerfallen, dichte Rundzellenherde durch-

setzen ihn. Die Nervscheide umgibt ein breiter Ring stark in Zerfall begriffenen Gewebes, das bis an die vor allem mit Plasmazellen durchsetzte Nervenscheide heranreicht. Weiter nach außen, in einem Kerntrümmerfeld gelegen, sind dichte und stark verzweigte Pilzfäden zu erkennen, die aber an keiner Stelle die umgebende nekrotische Zone ganz durchwuchert haben. Im übrigen gleicht das in dem Fettgewebe der rechten Augenhöhle zur Ausbildung gekommene Granulationsgewebe ganz demjenigen, das sich auch an der Hirnunterfläche befindet, nur daß jede Art von Riesenzellbildung fehlt. In einzelnen der nekrotischen Herde dieser Stellen ist die Färbung der Pilzmycelien nicht so gut gelungen, auch finden sich gestaltliche Abweichungen, wie längliche Auftreibungen von Pilzfäden, die auch ihre deutliche scharfe Umrandung nicht mehr erkennen lassen, so daß man an Degenerationsformen des Pilzes denken möchte.

*Zusammengefaßt handelt es sich in dem beschriebenen Fall um eine Aspergillusmykose der Hirnhäute an der Unterfläche beider Stirnlappen in der Umgebung der Augennervenkreuzung, die sich von dort aus an der Scheide des rechten Sehnerven entlang durch das Foramen opticum in die rechte Augenhöhle fortentwickelt hat. Überall dort, wo der Pilz zur Entwicklung gekommen ist, hat sich ein an lipoidführenden Zellen reiches Granulationsgewebe oder eine durch den Gehalt an vielkernigen Riesenzellen sich auszeichnende Granulombildung entwickelt. Eine Mischinfektion mit Spaltpilzen der verschiedensten Art findet sich dort, wo die Pilzgranulationen mit Teilen des knöchernen Schädelgrundes in Berührung standen. Hier zeigen sich auch Knochenzerstörungen, die etwa in der Gegend der hintersten Siebbeinzellen aufgetreten sind. Eine kleine Absceßhöhle hat sich in der angrenzenden oberflächlichen Gehirnssubstanz entwickelt. Eine an der Hirngrundfläche entstandene frische Blutung hat ihren Weg in die Hirnhöhlen gefunden und hat zu einem plötzlichen Tode geführt.*

Der dieser Beobachtung nur zu vergleichende Oppesche Fall weicht hinsichtlich des makroskopischen Befundes insofern ab, als ein Übergreifen auf eine Augenhöhle, eine absceßartige Einschmelzung von Gehirnssubstanz und eine Blutung mit ihren Folgeerscheinungen nicht vorhanden waren. Auch in den histologischen Einzelheiten der um die Pilzwucherungen entstandenen reaktiven Gewebsbildung finden sich Abweichungen.

Nach der Schilderung Oppes läßt das die mit Mycelien ausgefüllten Hohlräume begrenzende Gewebe ebenfalls, wie in meinem Falle, eine Schichtung erkennen. Er unterscheidet als Regel „eine innere, aus einer einfachen Reihe von Riesenzellen bestehende, eine mittlere, einkernige, spindelige Gewebszellen führende und eine äußere Schicht, welche den Übergang zu dem übrigen Gewebe vermittelt“. Schon in der zweiten Schicht hat er Pilzfäden nicht mehr gefunden. Die äußere Schicht muß nach seiner später genauer mitgeteilten Schilderung als ein typisches Granulationsgewebe aufgefaßt werden, mit spindeligen Zellen, reichlichen Blutcapillaren und ausgewanderten Leukocyten, in dem noch weiter nach außen lockeres Bindegewebe auftritt.

Nach der mikroskopischen Beschreibung der in meinem Fall vorgefundenen Gewebsneubildung lassen sich nun gewisse Ähnlichkeiten mit dem *Oppes*chen histologischen Befund feststellen.

Ich mußte in der Umgebung der Pilzherde zwischen der Bildung eines typischen Granulationsgewebes und einer aus Granulationszellen sich aufbauenden Gewebswucherung unterscheiden, die ringförmig die Pilzwucherung oft in Gestalt eines Knötchens, wie bei den infektiösen Granulomen umgibt. Erst in diesen Granulomen finden sich die Riesenzellen, die zweifellos denen ganz gleichen, die *Oppe* erwähnt.

Die Frage nach den Entstehungsbedingungen dieser voneinander abweichenden Gewebsneubildungen ist nicht ganz leicht aus den Gewebspräparaten zu beantworten. Wie mannigfach die Gestaltung der Gewebsreaktionen nach Eindringen von Pilzen der verschiedensten Art sein kann, ist schon zuvor hervorgehoben worden.

Hier, wo die Gewebsneubildung, die produktive Entzündung das Gesamtbild beherrscht, spricht alles für eine lebhaft, sich allem Anschein nach über einen längeren Zeitraum erstreckende und nicht erlahmende Gewebsreaktion. Sie läßt gleichfalls die Annahme machen, daß die Pilzwucherung eine hartnäckige und langdauernde gewesen ist.

Können wir aus den geweblichen Zustandsbildern nun erkennen, ob diese Gewebsreaktionen auch zur Vernichtung der eingedrungenen und sich ausbreitenden Pilzwucherung geführt haben? Hierfür sprechen die Bilder der Einschließung der Pilzfäden in Riesenzellen, wenngleich ich, in Gegensatz zu *Oppe*, an den in den Riesenzellen liegenden Fäden sichere, auf Untergang dieser zu deutende Befunde, wie schlechtere Färbbarkeit oder beginnende Auflösung, nicht finden konnte.

Daß diese Tätigkeit der Riesenzellen nicht so aufzufassen ist, wie *Ribbert* das glaubte, der erst die durch den Leukocytenwall geschädigten Pilzfäden von Riesenzellen sekundär aufgenommen sehen wollte, geht aus meinen Befunden viel eindeutiger hervor als bei *Oppe*. Bei diesem werden degenerative Veränderungen der Fäden im Leib der Riesenzellen ausdrücklich hervorgehoben, aber es mag rein histologisch kaum zu entscheiden sein, ob dieser Zerfall vor oder nach der Aufnahme in die erwähnten Zellen stattgefunden hat. Jedenfalls wird die mit Bildung von Riesenzellen einhergehende Granulombildung sehr deutlich einen aktiven geweblichen Abwehrvorgang zum Ausdruck bringen, wobei sehr wohl angenommen werden kann, daß er auch zur Pilzvernichtung führen wird.

Die Stellungnahme *Oppes* richtet sich insonderheit gegen die Lehre *Ribberts* von der Bedeutung der Leukocytenzone für die Pilzschädigung oder Pilzvernichtung. Nach den von ihm geschilderten histologischen Befunden, in denen Leukocyten erst in der zweiten Schicht gefunden wurden, die gar nicht mit den Mycelien in Berührung gekommen war,

kann man seine Annahme verstehen, obwohl er vorsichtigerweise die Beteiligung der Leukocyten an der Vernichtung der Schimmelpilze keineswegs ganz in Abrede stellt. In meinem Falle weisen die Befunde darauf hin, vor allem nach Anstellung der Oxydasereaktion, daß Schimmelmukosen zu recht erheblicher leukocyitärer Reaktion führen können, wie das ja auch *Ribbert* betont hat. Es bleibt nur die Frage, wie weit sie dem Pilzwachstum Einhalt zu bieten vermag. Die vom typischen Granulationsgewebe eingefäbten Leukocytenherde zeigen übereinstimmend einen starken Zerfall dieser Zellen einmal in unmittelbarem Bereich der Mycelien, dann auch darüber hinaus. Die von den Leukocytenkerntrümmern umgebenen Pilzfäden zeigen in der Regel, rein morphologisch betrachtet, keine rückschrittlichen Veränderungen, wovon nur in dem einen Herd in der rechten Augenhöhle eine Ausnahme zu bestehen scheint. Würden die in diesem Herde gesehenen Bildern sich regelmäßig wiederholt haben, so würde man mit *Ribbert* dies als eine Stütze seiner Auffassung werten können.

Da wie bei den Spaltpilzinfektionen eine Phagocytose von Pilzfäden durch Leukocyten nicht erkannt werden konnte und auch wohl wenig wahrscheinlich ist, könnten die von den Leukocyten gelieferten und vor allem die bei ihrem Zerfall frei werdenden Stoffe proteolytischer Art zum mindesten eine Wachstumshemmung hervorrufen, worauf auch *Ribbert* hingewiesen hat. Bilder, wie er sie beschrieben hat, daß nämlich ein Überschreiten der Leukocytenzone von den Pilzfäden nicht beobachtet wird, könnten für diese Anschauung sprechen. In unseren von Granulationsgewebe umgebenen Leukocytenherden kann dieses Verhalten ebenfalls festgestellt werden. Der auch in der Entfernung von den am weitesten in die Peripherie hineinragenden Pilzfäden unvermindert zu bemerkende fortschreitende Zerfall der Leukocytenmassen spricht allerdings nicht sehr zugunsten einer Hemmung des Pilzwachstums und eher für eine Pilzgiftwirkung, die ja mit *Saxer* u. a. eine nekrotisierende ist. Daß abgestorbenes Gewebe die Lebensbedingungen für das Pilzgedeihen nicht aufzuheben imstande ist, ist auch nach meinen histologischen Befunden als sicher anzunehmen, und es ist naheliegend, daß durch die nekrotisierende Fernwirkung der Pilze (*Saxer*), nach Zerfall einer Leukocytenzone, ein räumliches Nähertreten mit dem eigentlichen Granulationsgewebsswall ermöglicht wird.

Dieser Vorgang entspricht nicht bloß einer Annahme; denn dafür scheinen in meiner Beobachtung die Herde zu sprechen, in denen die in einer Kernzerfallszone liegenden, morphologisch unversehrten Mycelien in unmittelbare Berührung mit dieser Granulationsgewebsschicht gekommen sind. Möglicherweise durch die von Pilze selbst erzeugten Stoffe bildet sich nun das Granulationsgewebe zum Granulom um. Der Ausdruck des aktiven Vorgehens gegen die Pilzwucherung wird morpho-

logisch durch die Bildung der Riesenzellen und ihre phagocytäre Tätigkeit veranschaulicht. Nur dann konnte ich Riesenzellen finden, wenn Pilzfäden lediglich von einem Granulomgewebswall umgeben waren. Wo Riesenzellen sich zeigten war man sicher, in ihnen oder doch in unmittelbarer Nähe von ihnen Pilzfäden zu finden.

So möchte ich annehmen, daß die durch ihren reichen Gehalt an Riesenzellen ausgezeichneten Granulombildungen sich aus den Eiter und Granulationsgewebe enthaltenden Herden entwickeln, daß sie das ältere Stadium darstellen und uns zeigen, wie eine meist wohl erfolgreiche Pilzabwehr durch die Gewebsreaktion schließlich statthat. So stehe ich, was das Auftreten von Leukocyten in der Nachbarschaft der Mycelien anlangt, im Gegensatz von *Oppe* auf dem *Ribbertschen* Standpunkt, nur daß ich durch meine Befunde nicht überzeugt bin, daß der Leukocytenwall stets einen wirksamen, das Pilzwachstum hemmenden Einfluß hat. Ich möchte nicht daran zweifeln, daß *Oppes* Herde meinen älteren Herden entsprechen, nur konnte er bei dem Fehlen von Eiterherden in seinem Falle den Entwicklungsgang der Gewebsreaktionen nicht auf gleiche Weise verfolgen. Wenn Schimmelpilzwucherungen örtlichen Gewebstod verursachen, der sich durch Fernwirkung gewebsschädigender Stoffe vom Pilzmycel aus, sich weit über die räumliche Verbreitung der Pilzfäden erstrecken kann, so mag die Leukocytenzone als eine Abwehrreaktion auf diesen Gewebszerfall hin betrachtet werden, wobei sie zu einer Einwirkung auf den Pilz selbst gar nicht kommt. Wann sie einsetzt und in welchem Grade sie zur Entwicklung kommt, wird von der allgemeinen Abwehrbereitschaft und -fähigkeit des Körpers bestimmt werden.

Eine kurz nach diesem Fall zur Beobachtung kommende *Aspergillus*-mykose der Lungen bei einem Typhusfall (S.-Nr. 787/27) zeigte vergleichsweise, was die Ausdehnung des Gewebszerfalls um die Pilzwucherung anlangt, andere Verhältnisse. Der Schimmelpilz wurde hier mikroskopisch in einem Herde entdeckt, der makroskopisch ganz einem hämorrhagischen Infarkt glich:

Mikroskopisch zeigte sich eine weit über das Vorkommen von Pilzfäden hinausreichende, von Blutungen stark durchsetzte Nekrose des Lungengewebes. In weiter Entfernung vom Pilz erst eine schmale, aus nicht zerfallenden Leukocyten bestehende Eiterzone, an die sich eine noch schmalere mit lipoidhaltigen Zellen durchsetzte Granulationsschicht außen anschließt. Das nach außen benachbarte Lungengewebe ist im Sinne der chronischen Pneumonie verändert. Dieser Befund spricht sehr dafür, daß hier bei dem durch die Typhuserkrankung stark in Mitleidenschaft gezogenen Organismus die leukocytäre Reaktion auf Pilzansiedlung und Pilzwucherung sehr zögernd nur eingetreten ist und sich im wesentlichen wohl nur auf den ausbreitenden Gewebstod hin eingestellt hat.

Fälle von Lungenverschimmelung eben dieser Art sind vielfach so aufgefaßt worden, als ob die Schimmelpilzsporen in einem hämorrhagischen

Infarkt als günstigen Nährboden sich entwickelt hätten. Da wir auch in unserem Falle vorher das ungestörte Wuchern der Pilzfäden innerhalb der Gewebsnekrose beobachten konnten, so scheinen Fälle solcher sekundärer Mukosen (*Podack*) sehr wohl möglich; wie ich auch nach der Lage des Falles, Schenkelvenenthrombose in lk. Vena femoralis, die in der Lunge gefundene Schimmelmukose zu den sekundären Mukosen rechnen möchte. Aber auch bei primären Lungenmukosen ist das Vorkommen der Blutung in dem von Pilzen durchgesetzten Lungengewebe beachtenswert. Kann man sie dann durch unmittelbare Schädigung der Lungencapillaren durch die rücksichtslos vordringenden Pilzfäden wohl erklären, so ist in meinem ersten Falle die Ausgangsstelle der frischen tödlichen Blutung nicht so einfach zu erkennen gewesen.

Eine eingehende Untersuchung der von der frischen Blutung umgebenen Gefäße an der Hirnbasis, der Augennervenkreuzung benachbart, hat eine unmittelbare Berührung von Pilzfäden mit den Gefäßwandungen jedenfalls an dieser Stelle nirgends ergeben. Gefäßzerreißen durch Wandverletzungen kommen an diesen größeren Gefäßen auch wohl weniger in Betracht, da gerade Intimawucherungen sehr häufig in diesen, von Granulationsgewebe umlagerten Gefäßen bemerkt wurden, die wohl das Endstadium organisierter Thrombenbildungen darstellen. Das Vorkommen von Gefäßthrombosierungen in der Umgebung von Schimmelmukosen ist eine alte Erfahrungstatsache, besonders für die Fälle von Lungenaspergillosen. Ob sie die Folge von Kreislaufstörungen sind, oder ob die von den Pilzherden ausgehenden Stoffe dabei für ihre Entstehung eine Rolle spielen, soll hier nicht untersucht werden.

In dem zuerst besprochenen Falle ließ sich jedoch wenigstens an einem größeren pialen Gefäße, das an einer Seite von pilzfädenhaltigem, in Nekrose übergegangenen Granulationsgewebe berührt wird, ein Übergreifen der Nekrose auf die Gefäßwand feststellen. Wenn auch in diesem Gefäße eine starke Intimawucherung das Lumen eingeengt hat, so ist doch wohl die Annahme erlaubt, daß Gefäßwandschädigungen durch Pilznekrosen auch an größeren arteriellen Gefäßen entstehen können, die zu einer tödlichen Blutung, wie im vorliegenden Falle, dann führen, nur konnte hier ein solches Gefäß nicht gefunden werden.

Der Einbruch der Blutung in die Hirnhöhlen ist wohl durch die Wand des dritten Ventrikels, in Gegend des Tuber cinereum, erfolgt. Wenn auch die Einbruchsstelle in dieser weitverbreiteten Blutmasse in den Gewebsschnitten nicht mehr gefunden werden konnte, so ist bei der festgestellten schweren Schädigung der den Pilzgranulationen anliegenden Hirnsubstanz ein Durchbruch nur verständlich.

Aber noch in anderer Beziehung ist unsere Beobachtung in gleicher Weise wie der *Oppesche* Fall besonderer Beachtung wert. Das ist neben der Klärung des Infektionsweges die Frage nach der Entwick-

lungsmöglichkeit des Pilzes und damit auch nach den Bedingungen der sicherlich über einen längeren Zeitraum sich erstreckenden Verweildauer der Mykose an dieser ganz ungewöhnlichen Stelle ihres Vorkommens.

Über die Bedingungen des Schimmelpilzwachstums hat sich besonders *Baumgarten* ausgesprochen, der als die wichtigsten Lebensbedingungen in den menschlichen Organen das Vorhandensein von freiem Sauerstoff und die saure Reaktion des Gewebsnährbodens sah.

Da in unserem Falle, nach den klinischen Erscheinungen am rechten Sehnerven zu urteilen, die Pilzinfektion und die damit in Zusammenhang stehende produktive Entzündung schon annähernd ein Jahr bestanden haben müssen, da durch Druck auf den Sehnerven rückschrittliche Veränderungen an diesem ausgelöst wurden, so scheint es ausgeschlossen, daß diese Pilzentwicklung ganz unter Sauerstoffabschluß vor sich gegangen sein kann. Zwar spricht gegen eine reichliche ungehinderte Zufuhr von Sauerstoff das Fehlen jeglicher Fruktifikationsorgane an den Pilzfäden, wie das bei den unter unmittelbarem Sauerstoffzutritt sich entwickelnden Schimmelmykosen in der Lunge und am äußeren Ohr in der Regel zu finden ist. Ein Mindestmaß von Sauerstoff wird hier aber vorhanden gewesen sein, welches das langsame Weiterentwickeln der Mycelien ermöglichte. Ihre Entwicklung gerade in der Gegend der Augennervenkreuzung, also am Schädelgrunde, läßt an Beziehungen zu den luftgefüllten Nasennebenhöhlen am ersten denken. Die auch von *Oppe* für seinen Fall als Ort der erstlichen Sporenansiedlung in Betracht gezogene Keilbeinhöhle erwies sich in unserem Falle frei von Pilzfäden und Eiter. Eine eingehende Betrachtung der an die Keilbeinhöhle nach vorn sich anschließenden Siebbeinzellen wurde durch die Art der geschilderten Herausnahme eines Stückes der knöchernen Schädelbasis im Zusammenhang mit der Gewebsneubildung sehr erschwert.

Das Vorhandensein von Knochensplittern in den Granulationen an der Stelle, wo sie den Siebbeinzellen auflagen, spricht sehr dafür, in einer dieser Luftkammern auch den Ausgangspunkt dieser Pilzinfektion zu suchen. Doch muß wieder zugegeben werden, daß irgendwelche klinischen Erscheinungen von seiten der Nase nicht vorgelegen haben. Das in unmittelbarer Nähe der Knochenplättchen beschriebene Vorkommen von Mycelien, die oft diese dicht umlagern, rückt diese angenommenen Zusammenhänge noch näher.

Was die chemische Reaktion des geweblichen Nährbodens anlangt, so ist zu bedenken, daß gerade die Entstehung entzündlicher Vorgänge aus Anlaß der Pilzfestsetzung die saure Reaktion des Gewebsnährbodens auszulösen imstande ist (*Schades* H-Hyperionie im Entzündungsgebiet), die der Schimmelpilzentwicklung nur förderlich sein konnte. Für den Soorpilz sind in neuerer Zeit von *Krauspe* sehr bemerkenswerte Unter-

suchungen über Wachstumsbedingungen dieses Pilzes in ihrer Abhängigkeit von der physikalisch-chemischen Beschaffenheit des Nährbodens gemacht worden, bei denen besonders die H-Ionenkonzentration und die Oberflächenspannung des Nährmediums eine Berücksichtigung erfahren haben. Auch bei diesem Pilz ist gezeigt worden, daß nach durch mechanische Einflüsse begünstigter Haftung gerade die vom Pilz ausgelöste entzündliche Reaktion, vor allem die Exsudatbildung, die Ansiedlung und das Wachstum erleichtert und fördert. Vielleicht kommen ähnliche Überlegungen auch für die Schimmelmikosen von der Art der Aspergillen in Betracht. Für die Klärung der Entstehungsweise des beschriebenen Falles würden einschlägige Untersuchung an Schimmelmikosen vielleicht von Wert sein, zumal die morphologischen Befunde in mancher Beziehung nur durch Annahmen und auf diesen aufgebauten Schlußfolgerungen klaffende Lücken zu überbrücken vermochten.

#### *Zusammenfassung der Hauptergebnisse.*

1. Es wird der seltene Fall einer Schimmelmikose, höchstwahrscheinlich *Aspergillus fumigatus*, im Bereich der Hirnhäute an der Unterfläche der Stirnlappen in nächster Nachbarschaft der Augennervenkreuzung beschrieben, die sich am rechten Sehnerven entlang in die rechte Augenhöhle entwickelt hat.

2. Als Ausgangspunkt der Mikose ist mit größter Wahrscheinlichkeit das Labyrinth des Siebbeins anzunehmen, wofür neben der Ortsständigkeit der Schimmelpilzentwicklung die knocheneinschmelzenden Vorgänge im Bereich der knöchernen Bedeckungen der Siebbeinzellen, ferner auch biologische Verhältnisse sprechen (Sauerstoffzufuhr).

3. Die durch die Pilzentwicklung entstandene Gewebsneubildung ist ihrem geweblichen Aufbau nach ein chronisches Granulationsgewebe mit bemerkenswertem Gehalt an lipoidführenden Zellen.

4. Abweichend hiervon finden sich Pilzherde, die von einem an vielkernigen Riesenzellen reichen Granulomgewebe eingefaßt werden, in dem eine Aufnahme von Pilzfäden durch die Riesenzellen statthat.

5. Während eine Hemmung des Pilzwachstums und eine Zerstörung der Pilzfäden in den von typischem Granulationsgewebe eingeschlossenen Eiterherden sich nicht überzeugend ergibt, wird als wichtigste gewebliche Abwehrreaktion das Granulomgewebe angenommen, und in der phagocytären Tätigkeit seiner Riesenzellen die wohl zum endgültigen Untergang der Mycelien führende Gewebsreaktion erkannt.

6. Die Rolle der Leukocytenansammlung um die Pilzwucherung scheint mehr in einer Abgrenzreaktion gegen die vom Pilz verursachte Gewebsnekrose zu bestehen, und es hat die vorliegende Betrachtung keine sicheren Anhaltspunkte für die *Ribberts*che Auffassung von der leukocytären, gegen die Pilzwucherung unmittelbar gerichteten Abwehr ergeben.

7. Die Granulombildung entwickelt sich aus der Granulationsgewebsbildung, sobald die Pilzfäden nach nekrotisierender Einschmelzung der leukocytären Exsudatschicht mit dem Granulationsgewebe in Berührung kommen, dann erst bilden sich die Riesenzellen.

8. Die von *Ribbert* angenommene Ableitung dieser Riesenzellen von Epitheliën kommt in den von *Oppe* und mir beschriebenen Fällen sicherlich nicht in Betracht. Die Riesenzellen entwickeln sich aus den Granulationszellen, wohl unter der Einwirkung besonderer Leistungsanforderungen, wofür die Riesenzellen der tuberkulösen Granulome ein Beispiel sind.

9. Als erste Folge der Pilzansiedlung entsteht eine Nekrose des umgebenden Gewebes, die sich weit über die räumliche Ausdehnung der Pilzmycelien erstrecken kann, und die für das Wachstum der Mykose günstige Entwicklungsbedingungen zu haben scheint.

10. Die auf die Nekrose hin sich entwickelnde entzündliche Reaktion wird in ihrem Ausmaße bestimmt durch die allgemeine körperliche Abwehrbereitschaft. Sie kann bei erheblich ausgedehnter Nekrose verhältnismäßig geringfügig sein bei Personen, die durch anderweitige schwere Erkrankungen in Mitleidenschaft gezogen sind (Fall von *Aspergillusmykose* der Lunge bei Typhus).

11. Die von *Baumgarten* hervorgehobenen chemischen Bedingungen für die Entwicklungsfähigkeit von Schimmelpilzen in menschlichen Organen lassen in dem mitgeteilten Falle darauf schließen, daß eine völlige Sauerstoffbehinderung am Orte der Pilzwucherung nicht vorgelegen hat. Diese Überlegung zusammengekommen mit den Befunden sequestrierter Knochenbestandteile läßt als Ausgangspunkt der Schimmelmikose Siebbeinzellen annehmen.

12. Bei dieser eitrigen Einschmelzung hat eine Mischinfektion mit Spaltpilzen der verschiedensten Art mitgewirkt, auf die auch die Entstehung des kleinen oberflächlichen Gehirnbrunnens zurückzuführen ist.

13. Die Ursache der tödlichen Blutung an der Hirnbasis scheint durch Wandveränderungen größerer pialer Hirngefäße, durch Hineinbeziehung in die vom Pilz ausgehenden Nekrosen, bedingt zu sein.

14. Der mitgeteilte Fall ist lehrreich, weil er zeigt, daß primäre Schimmelmikosen sich auch an selten betroffener Örtlichkeit festsetzen und weiter entwickeln können, ohne mit für sie sprechenden klinischen Erscheinungen einherzugehen.

15. Die unter Zugrundelegung der klinischen Anzeichen als schon seit langer Zeit bestehend anzunehmende *Aspergillusmykose* hat in diesem Falle eine Mannigfaltigkeit der geweblichen Reaktionen bedingt, deren Verschiedenartigkeit in ihrem Nebeneinander zum Studium der Abwehrreaktionen gegen Schimmelmikosen besonders geeignet erschien.

---

## Literaturverzeichnis.

- <sup>1</sup> *Baumgarten, P.*, Lehrbuch der pathologischen Mykologie. Braunschweig 1890. — <sup>2</sup> *Bosin*, Beitrag zur Aspergillusmykose der menschlichen Lunge. Inaug.-Diss. Königsberg 1902. — <sup>3</sup> *Grawitz*, Über Schimmelvegetationen im tierischen Organismus. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **81**. 1880. — <sup>4</sup> *Krauspe, C.*, Untersuchungen zur Biologie des Soorpilzes und zur Pathogenese der Soor-krankheit. Krankheitsforschung **4**, H. 1. 1927. — <sup>5</sup> *Lichtenheim, L.*, Über patho-gene Mucorineen und die durch sie erzeugten Mykosen des Kaninchens. Zeitschr. f. klin. Med. **7**. 1883. — <sup>6</sup> *Oppe*, Zur Kenntnis der Schimmelmukosen beim Men-schen. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **8**. 1897. — <sup>7</sup> *Paltauf, A.*, Mycosis mucorina. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **102**. 1885. — <sup>8</sup> *Podack*, Zur Kenntnis der Aspergillusmykosen im menschlichen Respirationsapparat. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **139**. 1895. — <sup>9</sup> *Podack*, Zur Kenntnis des sogenannten Endothelkrebses der Pleura und der Mucormykosen im mensch-lichen Respirationsapparat. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **63**. 1899. — <sup>10</sup> *Renon*, Étude sur l'aspergillose chez les animaux et chez l'homme. Paris 1897. — <sup>11</sup> *Risel, W.*, Aspergillus niger bei Pneumonomycosis aspergillina. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **85**. 1906. — <sup>12</sup> *Ribbert, H.*, Der Untergang pathogener Schimmel-pilze im Körper. Bonn 1887. — <sup>13</sup> *Saxer*, Pneumonomycosis aspergillina. Jena 1900 (Lit.). — <sup>14</sup> *Siebenmann, F.*, Die Schimmelmukosen des menschlichen Ohres. Wiesbaden 1889. — <sup>15</sup> *Virchow, R.*, Beiträge zur Lehre von den beim Menschen vorkommenden pflanzlichen Parasiten. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **9**. 1856.
-