

Aus der dermatologischen Abtheilung des städtischen Krankenhauses zu Frankfurt a. M.

Ueber Impetigo contagiosa vegetans, zugleich ein Beitrag zur Pathologie des Protoplasmas der Epithelzellen.

Von

Dr. Karl Herxheimer,

Oberarzt.

(Hierzu Taf. VI.)

Einleitende Notizen.

Die Wucherungen der Haut nach Blasen resp. Pustelerkrankungen derselben sind erst in neuerer Zeit gewürdigt worden. Erst im Jahre 1876 wurden bei Pemphigus von J. Neumann, später bei Impetigo herpetiformis von Du Mesnil Wucherungen im Anschluss an Blasen resp. Pusteln beschrieben, während sie nach pustulöser Syphilis schon früher bekannt waren. Ferner sind Wucherungen als Complication der Dühring'schen Dermatitis herpetiformis von Hallopeau und Monod (Annales de Dermat. et de Syph. 1895), sowie bei einer Pustelerkrankung, die von den Autoren „Dermatite pustuleuse chronique et végétante en foyers à progression excentrique“ genannt wird, von Hallopeau und Damany erwähnt worden (Annales de Dermat. et de Syph. 1895, p. 16). Auch nach Blasen, welche durch den Gebrauch des Jodkaliums hervorgerufen waren, haben Hallopeau (Annal. de Dermat. et de Syph. 1888, Nr. 5), Trafesnikow (Ref. Monatsh. für

¹⁾ Vortrag, gehalten auf der 68. Naturforscher- u. Aerzteversamml. zu Frankfurt a. M. Sept. 1896.

prakt. Derm. Bd. XVI, Nr. 12) u. A. derartige Vegetationen beobachtet, wie solche nach Acne pustulosa, die durch Bromoform hervorgerufen war, von J. Müller gesehen wurden (Monatsh. für prakt. Derm. Bd. XX, Nr. 8). Nach Bromkalium konnte Elliot bei Kindern fungöse Wucherungen, denen Pusteln vorausgegangen waren, constatiren (Journal of cutan. and gen. urin. diseases, März 1895). J. Neumann beschreibt das Auftreten drüsiger Wucherungen nach Variola (Arch. für Dermat. u. Syph. XXXVI. Bd., p. 232). Nach pustulösen Folliculitiden habe ich selbst in zwei Fällen pilzförmige Wucherungen aufschiessen sehen. Endlich pflegen sich, wie bereits erwähnt, die Framboesien der Frühsyphilis mit Vorliebe der Pustelerkrankung anzuschliessen, wie auch Kaposi und Lang in ihren Lehrbüchern betonen.

Das Hinzugesellen von Wucherungen bei der vorerwähnten Reihe verschiedenartigster Blasen- resp. Pustelerkrankungen der Haut lehrt, dass diese kein spezifisches Moment einer Krankheit ausmachen können. Einige Autoren, darunter A. Neisser, halten sich für berechtigt, den wuchernden Pemphigus als eine besondere Erkrankungsform anzusehen, während andere, z. B. Kaposi, die Vegetationen nur als Complication der primären Blasenenerkrankung gelten lassen. Ich war für diese letztere Auffassung eingetreten. Dafür spricht, dass weder das klinische Verhalten noch die histologischen Befunde der Wucherungen der Haut und Schleimhaut eine Berechtigung verleihen, den vegetierenden Pemphigus als eine besondere Krankheit anzusehen. Eine Ausnahme hievon machte bislang die ungünstige Prognose. Allein darüber sind bei dem verhältnissmässig geringen vorliegenden Material unsere Erfahrungen gewiss noch nicht zum Abschluss gelangt. So hat denn auch einer der erfahrensten Autoren, Kaposi, thatsächlich schon Heilungen beobachtet. Bei allen übrigen oben erwähnten Krankheiten scheinen die complicirenden Wucherungen die Prognose überhaupt nicht oder nicht erheblich zu verschlechtern.

Es ist aber nicht nur die Blase oder die Pustel, auf deren Basis sich die Wucherungen erheben, sondern auch Excoriationen der Haut oder excoriirte Papeln können die Unterlage abgeben.¹⁾ Die Epidermis muss eben durch einen Krank-

heitsprocess geschwächt, widerstandslos gemacht sein, wie ich dies an anderer Stelle an der Hand anatomischer Thatsachen ausgeführt habe (Ueber Pemphigus vegetans nebst Bemerkungen über die Natur der Langerhans'schen Zellen, Archiv für Dermat. u. Syph. 1896).

Klinischer Befund.

In den folgenden Zeilen werde ich darthun, dass auch bei der Impetigo contagiosa Vegetationen sich einstellen können und so für meine obige Behauptung der Nichtspecificität derselben eine weitere Stütze beibringen. Ein solches Vorkommniß scheint bis jetzt nicht bekannt zu sein, wenigstens habe ich in der Literatur darüber nur eine kurze Mittheilung finden können. Dieselbe wurde in der Berliner dermatologischen Vereinigung von Isaac gemacht (Deutsche Medicinalzeitung 1896, Nr. 9). Dieser stellte, wie es in dem kurzen Bericht heisst, ein junges Mädchen vor, bei dem sich innerhalb 14 Tage im Gesicht warzige, theilweise nässende, theilweise hellgefärbte borkenbildende Efflorescenzen gebildet hatten. I. schloss aus der Thatsache, dass die Ablösung der Borken zu keiner Blutung Veranlassung gab und aus der Wirkungslosigkeit der anti-syphilitischen Therapie, dass es sich um eine seltene Form von Impetigo contagiosa handle. Da der Bericht nichts weiter enthält, als diese lakonische Beschreibung, so bin ich nicht in der Lage zu beurtheilen, ob sich der Fall Isaac's mit den meinigen deckt. Jedenfalls scheint Isaac das Hervorgehen der warzigen Bildungen aus Blasen nicht beobachtet zu haben. Verschiedene anwesende Collegen haben denn auch in der Discussion hervorgehoben, dass es sich nur um eine luetische Framboesie handeln könne, wobei der therapeutische Misserfolg ohne Bedeutung für die Diagnose sei.²⁾

¹⁾ Somit sind die ersteren nicht principiell von den hypertrophischen syphilitischen Papeln oder dem Bromoderem zu scheiden, sondern stellen nur einen gesteigerten Process dar. Derartige hypertrophische Papeln sind auch neuerdings wiederum von Fournier nach Herpes proenitalis beschrieben worden. (Eméry. Gazette méd. de Paris. 1896. Nr. 14.)

²⁾ Bei der Discussion über meinen Vortrag bemerkte Behrend, dass er schon mehrfach schwammige Wucherungen bei Impetigo contagiosa beobachtet habe.

Um Irrthümer zu vermeiden, sei darauf hingewiesen, dass die gleich zu beschreibende Affection mit der von Unna aufgestellten Impetigo protuberans (Histopathologie der Hautkrankheiten, Berlin, A. Hirschwald, 1896) nichts zu thun hat, einer Erkrankung, unter der Unna nur eine besondere Form von Blasen, nicht Wucherungen verstanden wissen will.

Es handelt sich um 3 Fälle meiner Beobachtung, von denen einer im Hospital sich befand, die beiden anderen sich in der Sprechstunde vorstellten.

Fall I. A., Verkäuferin, 21 Jahre alt, aufgenommen auf die dermatol. Abtheilung am 27. Juni 1895, entlassen am 10. Juli 1895. Die allgemeine Anamnese und der allgemeine Status sind von keinem besonderen Interesse für unser Thema und können somit übergangen werden.

Ende Mai entstanden zuerst am Kinn, dann am Ohr, dann am Arm kleine „Pocken“; dieselben wurden grösser und öffneten sich dann, worauf sie sich mit einer Kruste bedeckten. Es bestand kein Fieber oder sonstiges Unwohlsein. Da die „Pocken“ nicht heilen wollten, so entschloss sich P., in das Spital zu gehen.

Bei der Aufnahme wurde folgender Befund festgestellt: In der Kinngegend, am linken Mundwinkel, am linken Oberlappchen, sowie auf der Beuge- und Streckseite beider Arme befinden sich getrennt stehende, von rothem Hofe umgebene, flache Krustenauflagerungen von rundlicher Form. Ihre Grösse ist sehr verschieden; die grössten, etwa markstückgrossen, befinden sich am Kinn. Die umgebende Haut ist leicht schuppend. Die regionären Drüsen sind nicht miterkrankt.

Diagnose: Impetigo contagiosa. Die Affection wurde mit Zinkpaste verbunden, welche Behandlung nach 3 Tagen dem Bleivaselinverband im Gesicht Platz machte, während die erkrankten Stellen am Arm weiter mit Zinkpaste behandelt wurden. Am 2. Juli 1895 traten am Kinn nach völliger Entfernung der Krusten auf den erkrankten Stellen eigenthümliche Wucherungen von etwa $\frac{1}{2}$ Cm. Höhe hervor, die ein mattrothes Aussehen besitzen und dieselbe Ausdehnung und Form haben, wie vorher die Krusten. Die Consistenz ist eine weiche. Sie sind nicht mit Borken bedeckt, sondern anscheinend mit intacter Epidermis überzogen, haben aber eine unregelmässige Oberfläche. Zur Maceration derselben wird ein Verband mit fünfpercentigem Salicylvaselin gemacht, der jedoch wegen Reizung nach zwei Tagen entfernt und durch Zinkpaste ersetzt wird.

Am 5. Juli 1895 sind an Stelle der Krusten überall gewucherte Efflorescenzen aufgetreten, welche die gleichen Eigenschaften zeigen, wie die beschriebenen. Zur mikroskopischen Untersuchung wird eine Stelle am Arm excidirt und in Alkohol gehärtet. Sämmtliche Wucherungen werden mit Hg-Pflastermull bedeckt.

10. Juli 1896 Framboesien geheilt. Patientin wird daher entlassen. Etwa gleichzeitig mit diesem Falle beobachtete ich die beiden anderen.

Fall II. S., 16jähriges Dienstmädchen.

Auf der Oberlippe, am Introitus narium, auf der Nasenspitze und der rechten Wange mehrere Blasen von Linsen- bis Pfenniggrösse. Daneben flache Krusten auf runden oder querovalen, scharf umschriebenen Excoriationen. Ordination: Zinkpaste.

Nach 8 Tagen an Stelle der Blasen und Krusten Wucherungen, deren Oberfläche mit vereinzelt Pustelchen versehen waren, sonst aber für das blosse Auge eine normale Oberhaut darboten. Eine derartige Wucherung befand sich nun auch am linken unteren Augenlid an der Conjunctivalgrenze in der Grösse einer Erbse. Die Pustelchen platzten bald und hinterliessen speckig belegte kraterförmige Excoriationen. Durch fortgesetzte Zinkpastenbehandlung flachten die Wucherungen nach drei Wochen bedeutend ab, P. bekam jedoch vor der völligen Heilung eine Bronchitis, derenthalben sie ein Hospital aufsuchte. Ueber den Weiterverlauf bin ich nicht unterrichtet.

Fall III. P., 22jähr. Tapezierer.

Seit 1½ Monaten mitten auf der Haut der rechten Wange eine fungöse kreisrunde Wucherung in der Grösse eines Markstückes. Die Oberfläche derselben ist erodirt, speckig belegt. Einige Barthaare sind in die Wucherung einbezogen, sie stecken fest darin. Oberhalb derselben auf der Haut über dem Jochbogen eine kleinere von denselben Eigenschaften. P. gibt spontan an, dass die Wucherungen nach Blasen aufgetreten seien, welche letzteren gleichzeitig ein anderer mit ihm arbeitender Tapezierergeselle gehabt habe. Er entzieht sich der Behandlung.

In den beiden ersteren Fällen war die Diagnose Impetigo contagiosa unschwer zu stellen: Die Art der flachen Borken wie ihre Localisation schlossen andere Erkrankungen mit Sicherheit aus. Zudem ist die contagiöse Impetigo in Frankfurt a/M. seit einer Reihe von Jahren endemisch und so häufig, dass ich fast täglich Fälle davon zu Gesicht bekomme. Unter meinen Augen sind nun die Wucherungen bei diesen beiden Patienten genau an den Stellen der früheren Blasen, und zwar an sämtlichen entstanden, so dass ich in der Lage bin, mit Sicherheit dieselben mit der Blasenerkrankung in Zusammenhang zu bringen. Anders liegt die Sache in dem dritten Falle. Hier fanden sich zwei Wucherungen vor, deren Entstehen auf dem Boden von früheren Blasen nur durch die Anamnese erwiesen werden konnte.

Nach der Erfahrung, die ich durch diese 3 Fälle gewinnen konnte, scheint es mir unmöglich, die Wucherungen an und für sich als zur Impetigo contagiosa gehörig zu diagnosticiren. Was die Ausdehnung derselben anlangt, so war dieselbe eine verschiedene, je nachdem die Ausdehnung der Blasen gewesen war, deren Fläche in den beiden ersten Fällen ganz von den Vegetationen eingenommen wurde. Ebenso richtete sich ihre

Form nach derjenigen der primären Blasen. Das Aussehen erinnerte im I. Falle an eine syphilitische Framboesie, während dieser Eindruck im II. Falle durch das Hinzukommen der Pusteln nicht hervorgerufen wurde. Im III. Falle handelte es sich um pilzförmige Wucherungen, deren Centrum gegenüber den wallartigen Rändern vertieft war.

Eine differential diagnostische Bedeutung gegenüber den Pemphigusvegetationen darf nicht etwa aus dem Umstand hergeleitet werden, dass die Wucherungen nicht nässten, sondern von fester Epidermis überzogen waren. Wie ich in der Arbeit: Ueber Pemphigus vegetans etc. (l. c.) betont habe, kommen auch hier nicht nässende Wucherungen vor. Es entscheidet dabei lediglich der Grad der ödematösen Durchtränkung der Oberhaut. Da dieses Oedem nun, wie wir sehen werden, bei der Impetigo contagiosa unbedeutender ist, so ist das Fehlen des Nässens leicht verständlich.

Ein anderes Moment, das hier mit mehr Berechtigung herangezogen werden dürfte, wäre der Blasensaum, resp. die die Pemphiguswucherung umgebende progredirende Erosion. Wenn auch diese, wie aus dem weiter unten anzuführenden Auszug einer Pemphiguskrankengeschichte, sowie aus einem von mir früher mitgetheilten Falle von vegetirendem Pemphigus (Fall II l. c.) hervorgeht, bei dieser Krankheit fehlen kann, so dürfte ihr Vorhandensein doch die Regel bilden.

Bei der Unterscheidung gegenüber den syphilitischen Framboesien fehlt dieses Moment. Jedoch hier wie bei den anderen erwähnten Wucherungen dürfte gewöhnlich die Localisation sowie die Thatsache ausschlaggebend sein, dass noch andere leicht zu erkennende Zeichen der Grundkrankheit vorhanden sind, während in den drei von mir beobachteten Fällen von Wucherungen nach Impetigo contagiosa sich die letzteren auf allen Stellen der Grundaffection fast gleichzeitig bildeten.

Die Prognose ist, wie es scheint, eine günstige. Eine völlige Abheilung, die in relativ kurzer Zeit erfolgte, wartete allerdings nur die klinisch behandelte Patientin ab. Doch zeigte sich auch bei dem ambulant behandelten Mädchen schon nach 3 Wochen eine derartige Abflachung der Framboesien, dass

ihre völlige Heilung bald zu erwarten war. Ueber Recidive kann ich nichts berichten.

Die Therapie ergibt sich aus den mitgetheilten Krankengeschichten. Danach ist die systematische Anwendung von Hg-Pflaster zu empfehlen. Eine ähnlich günstige Wirkung hatte in dem zweiten Falle die Zinkpaste. Ob, wie bei der Grundkrankheit, die verschiedensten indifferenten Mittel zum Ziele führen, muss weitere Erfahrung lehren.

Histologisches.¹⁾

Die krankhaften Veränderungen des Corium in den Hautwucherungen sind, wenigstens in den tieferen Schichten desselben, nicht sehr hochgradige. Das Bindegewebe verhält sich ganz ähnlich wie bei den Wucherungen des Pemphigus, d. h. die Veränderungen betreffen vorwiegend die subpapillare Zone und die Papillen. Dementsprechend finden sich nur vereinzelte Rundzellenhaufen, durchsetzt mit Mastzellen, in der Pars reticularis, wovon die meisten die Blutgefässe begleiten, einzelne um die Haarbälge herum localisirt sind, einige sich auch in der Nähe der Knäueldrüsen finden. Die Gefässe zeigen meist in dieser Zone eine mässige Erweiterung ihres Lumens. Diese Veränderungen nehmen nicht nur von unten nach oben, sondern auch von der Peripherie der Wucherungen nach deren Centrum zu. Letzteres ist besonders in den höheren Schichten des Coriums der Fall, so dass an der Peripherie der Wucherungen z. B. nur vereinzelte Papillen rundzellig infiltrirt sind, im Centrum

¹⁾ Bei dieser Gelegenheit möchte ich eine technische Notiz anfügen, die sich auf die Aufbewahrung der zum Färben fertigen Schnitte bezieht. Man kommt bisweilen, wenn man eine grössere Zahl von Schnitten angefertigt hat, und die Zeit zur Weiterbehandlung derselben mangelt, in Verlegenheit, da längeres Verweilen der Schnitte in Alcohol die Tinctionsfähigkeit beeinträchtigt und der Alcohol aus den gewöhnlich benutzten Glasschälchen verdunstet. Infolge dessen habe ich ein Gemisch von einem Theil gelöstem mitteldicken Celloidin und 10 Theilen Alcohol hergestellt, in welchem ich die Schnitte bis zu 8 Monaten aufheben konnte, ohne dass sie ihr Färbungsvermögen einbüssten. Dieses Gemisch blieb in der Regel lange Zeit unverändert, so dass es Wochen lang nicht erneuert zu werden brauchte. Nur im Hochsommer musste das Schälchen hermetisch verschlossen werden, weil sonst das Gemisch austrocknete.

alle. Eben daselbst findet man auch hochgradige Prozesse in der Pars subpapillaris, die vollständig von kleinen Rundzellenhaufen nebst unzähligen Mastzellen durchsetzt ist. Hier findet sich analog dem Pemphigus vegetans die stärkste Erweiterung der Gefäßlumina, die allerdings in den nach dem Centrum zu stark verlängerten Papillen abzunehmen scheint und bei weitem nicht so hochgradig ist wie bei dem Pemphigus. Ferner ist hier besonders ausgeprägt eine Endo- und Perivasculitis. Die Prozesse ersterer Art scheinen hauptsächlich die Intima, aber auch die Adventitia befallen zu haben. An einzelnen Gefässen ist eine vollkommene Obliteration wahrzunehmen. Die etwas tiefer gelegenen glatten Hautmuskeln sind umgrenzt von Rundzellenhaufen. Oedem ist weder in diesen Schichten, noch in den tieferen, noch in den Anhangsgebilden der Oberhaut vorhanden.

Den geschilderten Verhältnissen entspricht das Verhalten des elastischen Gewebes, welches mit Orcein sowohl als mit Hämatoxylin-Eisenchlorid dargestellt wurde. Es ist in der reticulären Zone ein normales, während die elastischen Fasern in der Gegend der ausgedehnten Infiltrate spärlicher werden. Immerhin ist das subepitheliale Netz deutlich vorhanden. Eine Veränderung an den Fasern selbst war nicht nachzuweisen.

Einen überraschenden Anblick gewährt die Epidermis. Dieselbe ist an den Stellen der stärksten Wucherung etwa um das dreifache ihres gewöhnlichen Umfanges verbreitert, die Retezapfen sind z. Th. in ihrer Form verändert und lang ausgezogen, sie sind von vereinzelt Leukocythen und etwas zahlreicheren Langerhans'schen Zellen durchsetzt. Schon bei schwacher Vergrößerung nun wird die Aufmerksamkeit des Beobachters auf eine Zone mitten im Rete Malpighii gelenkt, welche sich ziemlich scharf gegen die benachbarten Zellagen abhebt dadurch, dass in ihr bloss die Zellkerne sich tingirt haben, während das Protoplasma ungefärbt geblieben ist. Dieses Verhalten des Protoplasmas geschieht gleichmässig gegenüber dem Bismarckbraun, den üblichen Carminfarbstoffen, Hämatoxylin, Thionin, Methylenblau, Sahl'schem Boraxmethylenblau, Unna's polychromem Methylenblau, der von Gieson'schen Färbung. Die beifolgende Figur gibt die scharfe Abhebung der Zone des

veränderten Protoplasmas getreu wieder. Diese letztere erreicht im Centrum der Wucherung, also da, wo die Epidermis am stärksten ist, ihre grösste Breite, während sie an der Peripherie derselben allmählig schmaler wird, um zuletzt vollkommen zu verschwinden.

Untersucht man nun bei stärkerer Vergrösserung, am besten mit Oel-Immersion, so gewahrt man folgende Verhältnisse. Die Zellen der Pallisadenschicht sind anscheinend normal in Bezug auf ihre Grösse, Tingirbarkeit, das Verhalten ihrer Kerne und ihres Protoplasmas. Auch sind die Interzellularräume nicht erweitert. Das Zellprotoplasma präsentirt sich, mit Thionin dargestellt, als leicht blauer Schein, in dem man bei sehr starken Vergrösserungen die geformten Bestandtheile, die den grössten Theil des Protoplasmarumes einnehmen, wahrnehmen kann. Das normale Verhalten der geformten Bestandtheile des Protoplasmas der Pallisadenzellen kann man an normaler Epidermis des Menschen oder noch besser an derjenigen kleiner Säuger constatiren. Bei der Maus z. B. füllen sie den für das Protoplasma bestimmten Raum der Zellen fast vollkommen aus und gehen einerseits bis in die Nähe des Kernes, andererseits bis an die Zellmembran heran. Zur Darstellung dieser Verhältnisse benöthigt man sehr dünner Schnitte. Wenn diese dicker als etwa $\frac{1}{2}/_{100}$ Mm. waren, so war es mir nicht möglich, mit Sicherheit die geformten Protoplasmabestandtheile an der normalen Haut darzustellen. Das geschilderte Verhalten des Protoplasmas erstreckt sich nun in unserem Falle auf alle in den Retezapfen befindlichen Zellen und auf die untersten Zellagen über den Papillenendigungen. In den bislang geschilderten Zellen sind auch die „Protoplasmafasern“ in normaler Zahl wahrzunehmen. Geht man nun höher in die Epidermis hinauf, so sieht man bei starken Vergrösserungen, dass die Schicht des veränderten Protoplasmas doch nicht ganz scharf sich absetzt. Denn allmählig werden die Zellen grösser, indem offenbar ihr Protoplasma mehr aufgebläht wird, und es sind nun mittelst Thionin mit grösserer Leichtigkeit Körnchen darstellbar, welche zum Theil um den Kern herum in einigem Abstand von demselben, meist aber auf der der Hornschicht zugekehrten Seite der Zellen liegen. Diese Körner sind viel grösser als die fein-

sten Pünktchen der Pallisadenzellenschicht, sie weisen aber Unregelmässigkeiten in ihrer Grösse auf, indem sie bald kleiner bald gröber sind, und sie sind in nicht immer gleichmässigen Abständen von einander entfernt.

Höher hinauf ist schon der grösste Theil des geformten Protoplasmas zu Grunde gegangen, so dass die meisten Granula nicht mehr tingirbar sind. Dementsprechend sind auch die „Protoplasmafasern“ hier nicht mehr vorhanden, welche auch in der gleich zu beschreibenden Schicht fehlen. Die Kerne verhalten sich bezüglich ihrer Tinctionsfähigkeit normal, während ihr Volumen von unten nach oben hin allmähig abnimmt. Dies Verhalten steht im Gegensatz zu den reichlicher ödematösen analogen Stellen der Pemphiguswucherungen, bei denen recht häufig der Kern blasig aufgetrieben ist. Die Intercellularräume sind z. Th. mehr, z. Th. weniger verbreitert.

Nun beginnt die erwähnte Zone, die im Centrum der Wucherung eine Breite von etwa $\frac{1}{3}$ Mm. erreicht. Diese Zone besteht, wie wir z. B. bei Thionin-Orcein-Färbung sehen, aus zwei Schichten, von denen die untere 2—3, die obere 3—5 Zellagen umfasst. Die untere Schicht zeichnet sich dadurch aus, dass in allen Zellen das Protoplasma entweder überhaupt den Farbstoff nicht annimmt oder dass z. B. mit Orcein nur eine ganz leichte Rosafärbung einer schmalen Randzone statt hat, während die Kerne intact geblieben sind. Daneben sind aber in der unteren Schicht gerade da, wo sie über den Zelllagen mit normalem Protoplasma beginnt, kleinere und grössere Lücken zwischen den Zellen an vielen Stellen zu bemerken, die meist in gleicher Höhe sich befinden. Diese Lücken sind ein- bis mehrkammerig. Die Wände der letzteren werden von langgezogenen, plattgedrückten Zellen dargestellt. In diesen Lücken findet sich ein zierliches Netzwerk feinsten fädigen Fibrins (Weigert'sche Fibrinmethode), welches letztere auch an manchen Orten in der Umgegend der Lücken zwischen den Zellen vorhanden ist.¹⁾ Die Lücken waren an manchen Stellen

¹⁾ Diese Stellen sind besonders geeignet, die Unhaltbarkeit der Hypothese von Eddowes (Monatsh. f. prakt. Dermatol. 1890) nachzuweisen, dass die „Epidermisspiralen“ Fibrinfäden seien. Die Gestalt, Dicke und Anordnung der beiden Gebilde sind vollkommen verschieden.

so zahlreich, dass der Schnitt mitunter einen Einriss erlitt, der sich durch die abgerissenen Zellen leicht als arteficiell erkennen liess.

Von der beschriebenen unteren Theilschicht unterscheidet sich die obere nur ganz unwesentlich. In ihr ist das Protoplasma, wenn auch nur ganz leicht, gleichmässig mit Orcein angefärbt, so dass sie sich deutlich gegen den unteren Theil absetzt. Die Kerne sind hier noch kleiner. Sie haben ihre Gestalt fast durchweg geändert, indem sie meist platt erscheinen. Ihr Tinctionsvermögen dagegen hat in keiner Weise gelitten.

Diese ganze Zone des veränderten Protoplasmas wird ab und zu senkrecht von Zellen mit solchem Protoplasma durchsetzt, das sich normal oder annähernd normal verhält. Diese Zellen bilden die Ausführungsgänge der Schweissdrüsen.

Ueber der beschriebenen Zone befindet sich die mehr oder weniger breite Hornschicht. Was das Keratohyalin angeht, so schneidet dies nach dem Centrum der Epidermisschicht hin ab, findet sich aber noch in der Peripherie derselben in schmaler Zone, um in dem normalen Epithel wieder an gewohnter Stelle zu erscheinen.

Die Peripherie der erwähnten Schicht zeichnet sich dadurch aus, dass in ihr die oben beschriebenen fibrinhaltigen Intercellularlücken noch vorhanden sind, dass aber die Zone des veränderten Protoplasmas schmaler ist und allmähig abnimmt. Auch die Intensität des pathologischen Processes in den Zellen selbst ist eine geringere, indem die Zone des färbaren Protoplasmas hier zwar ebenfalls sich an den Zellrand hält, aber doch bedeutend breiter ist. Ausserdem sind in dieser Randzone die „Protoplasmafasern“ vorhanden. Man kann sich hiervon durch die Hämatoxylin-Eisenchloridmethode überzeugen, welche die protoplasmatische Randzone grau, die hindurch ziehenden Fasern jedoch blauschwarz erscheinen lässt.

Es musste naturgemäss die Frage aufgeworfen werden, welcher Theil des Protoplasmas, die gekörnte Substanz oder die Stützsubstanz, von der erwähnten Veränderung befallen war. Um dies

Gemeinsam haben sie nur die Fähigkeit, sich mit der Weigert'schen Fibrinmethode und denjenigen Lacken zu färben, welche das thonerdefreie Hämatoxylin mit Eisenverbindungen bildet.

zu entscheiden, wurden die als specifisch empfohlenen Methoden angewendet, und zwar die Nissl'sche Fuchsin- und Methylenblaumethode (Neurolog. Centralblatt, 1894 Nr. 19 ff.) und die Unna'schen Methoden zur Darstellung des Epithelprotoplasmas (Monatsh. für prakt. Dermat. 1894, Bd. XIX, Nr. 6), und zwar sowohl diejenigen, welche das „Granoplasma“ darstellen sollen, und welche alle auf der Färbung mit polychromem Methylenblau beruhen, als solche, die für die isolirte Darstellung des „Spongioplasma“ angegeben sind, wovon nur die Methoden unterblieben, welche sich auf die Wasserblauanwendung beziehen. Ferner wurde versucht, das Protoplasma mit Thionin zu tingiren, einem Farbstoff, der, wie ich glaube, einer der geeignetsten zur Sichtbarmachung der geformten Bestandtheile des Protoplasmas ist. Auch wurde Toluidinblau an Stelle des Methylenblau nach der Nissl'schen sowie für das polychrome Methylenblau der verschiedenen Unna'schen Darstellungsweisen substituirt. Endlich wurden auch die Holzschnittbilder der Lackmethoden zur Untersuchung herangezogen, wovon sich namentlich der Hämatoxylin-Eisenlack bewährte (K. Herxheimer, s. u.).

Wir verdanken den Lackmethoden ganz Erhebliches in der Darstellung des Protoplasmas. Dieselben wurden etwa gleichzeitig inaugurirt von R. Heidenhain (Arch. für mikrosk. Anatomie, 1886), welcher den Chromlack des thonerdefreien Hämatoxylins für in Alkohol oder Pikrinsäure gehärtete Gewebstücke empfahl und bereits auf die gelungene Darstellung des Protoplasmas aufmerksam macht, und von C. Weigert (Fortschritte der Medicin, 1885 Nr. 6), welcher den Chromlack und später (Fortschritte der Medicin, 1885, Bd. III.) den Kupferlack zur Darstellung der Nervenmarkscheiden empfahl. Schon Weigert hatte mit noch anderen Lacken gearbeitet, nämlich mit Blei-, Zinn-, Zink-, Eisen- und Vanadiumlack, aber für seine Zwecke den Kupferlack vorgezogen. Später wurde der Eisenlack des Hämatoxylins von mir (Fortsch. der Medicin, 1886 Nr. 24) zur Darstellung der elastischen Fasern in Anwendung gezogen. Ich lernte die Methode bezüglich ihrer Fähigkeit der Protoplasma-darstellung bald schätzen und bediente mich ihrer stets nach dieser Richtung hin, habe aber diesen ihren Vortheil erst 1896 (Ueber Pemphigus vegetans l. c.) betont. Inzwischen war von Benda (Verh. der anatomischen Ges., Göttingen, 1893) zuerst schwefelsaures Eisen-Ammoniak, dann schwefelsaures Eisenoxyd und von Martin Heidenhain Eisen-Ammoniak-Alaun empfohlen worden, letzteres speciell zur Darstellung der Centrosomen. Zum Studium der feineren Verhältnisse des Protoplasmas der Nervenzellen wird das letztere Verfahren mit bestem Er-

folge von Nissl geübt, wie mir dieser Autor brieflich mittheilt. Neuerdings ist der Eisenlack des Hämatoxylin's auch von J. Schütz zum Studium der „Protoplasmafasern“ empfohlen worden. (Arch. für Derm. und Syph. 1896.)

In der besprochenen Schicht nun konnte mit keiner der oben genannten Methoden weder eine Darstellung der geformten Theile des Zelleibs noch der Stützsubstanz erzielt werden, sondern die Färbung schnitt an den bezeichneten Grenzen ab.

Es war eben in dieser Schicht das geformte Protoplasma der Epithelien in seiner Gesamtheit derart verändert, dass es Farbstoffe nicht annahm.

Für den ersten Augenblick hatte diese Schicht, über deren Vorkommen in der mir zugänglichen Literatur nichts zu finden war, und die ich aus eigener Anschauung ebenfalls nicht kannte, etwas Fremdartiges. Auch bei den Untersuchungen der Pemphiguswucherungen, die ich eingehend vorgenommen hatte, was mir bisher eine derartige Zellveränderung nicht vorgekommen, so dass ich zunächst nicht daran dachte, das Oedem als Ursache zu beschuldigen, obschon die bekannten regressiven Zellveränderungen unwahrscheinlich erschienen.

Speziell Hyalin, dessen Annahme naheliegend wäre, ist auszuschliessen, falls man, wie nach dem Vorgange von Recklinghausen's viele neuere Autoren gethan haben, mit diesem Worte einen bestimmten Begriff verbindet. Einmal nämlich ist ein stärkeres Lichtbrechungsvermögen des veränderten Protoplasmas nicht wahrzunehmen. Ferner zeigte dies letztere keine besondere Verwandtschaft zu den „säurebeständigen Farbstoffen“, wie Carmin, Picrocarmin, Säurefuchsin, Eosin. Endlich ist auch das weitere von v. Recklinghausen für das Hyalin aufgestellte Postulat nicht erfüllt, dass die Kerne verloren gehen.

Wenn somit eine hyaline Degeneration ausgeschlossen werden konnte, so legte ein eingehenderes Studium der beschriebenen Veränderungen es nahe, eine Einwirkung des Oedems auf den Zelleib anzunehmen. Dass die Pallisadenzellenschicht durch das Oedem eine Veränderung nicht erlitt ähnlich etwa derjenigen bei dem vegetirenden Pemphigus, ist nicht auffallend, wenn man bedenkt, dass nur das in der That kolossale Oedem, welches dieser Krankheit eigen sein kann, es

fertig bringt, die lebensfähigen Zellreihen der Keimschicht zu durchbrechen bez. in die Zellindividuen einzudringen. Bei der *Impetigo contagiosa* ist sowohl das Oedem geringer als der Sitz der Erkrankung gewöhnlich ein mehr oberflächlicher. In Folge dessen ist auch bei den Wucherungen dieser Krankheit das Oedem auf die höheren Schichten der Epidermis beschränkt. In der Uebergangszone macht sich das Oedem bemerklich, indem es ein deutlicheres Hervortreten der geformten Bestandtheile des Protoplasmas bedingt. Man braucht sich nur die Mühe zu einem Vergleich mit den stark ödematösen Wucherungen des vegetirenden Pemphigus zu nehmen, und man wird dies leicht begreifen. Hier wie dort werden die sonst kaum angedeuteten Pünktchen zu grösseren oft groben Körnern, die verhältnissmässig weit auseinander liegen. Dies kann nur durch das in den Zelleib eingedrungene Oedem erklärt werden, welches sowohl zwischen die Körnchen als in dieselben einzudringen scheint. Durch das Oedem werden ja in ganz analoger Weise beim vegetirenden Pemphigus die geformten Theile des Protoplasmas auch der Bindegewebszellen deutlicher gemacht, indem ihr Netzwerk doppelt und dreifach seine Maschen ausdehnt. Differential diagnostisch könnten nur herangezogen werden die kurz abgeschnittenen „Protoplasmafäsern“ sowie körniges Fibrin. Erstere können durch die Localisation, die Grösse der Körner, sowie dadurch ausgeschlossen werden, dass man sich leicht durch Drehen der Mikrometerschraube davon überzeugen kann, dass man es thatsächlich mit Körnchen, nicht mit schräg abgeschnittenen Fasern zu thun hat. Aber auch Fibrinkörner, die sich nach Unna ebenfalls mit polychromem Methylenblau färben, sind nicht anzunehmen, denn einmal fehlt körniges Fibrin an den Stellen des fädigen Fibrins, ferner weisen alle Zellen gleichmässig die geformten Protoplasma-theile auf, also auch solche, die abseits der Fibrinausscheidung liegen, endlich ist die doch im Allgemeinen gleichmässige Anordnung zahlloser, die Zellen oft noch in grösserer Anzahl erfüllender Körnchen von dem sonstigen Auftreten körnigen Fibrins ganz verschieden.

Aber auch die Erscheinung der Aufblähung und Auseinanderdrängung des körnigen Protoplasmas verschwindet mit

der Zunahme des Oedems; wir sind an der Schicht angelangt, in welcher die geformten Bestandtheile völlig untergegangen sind, je mehr wir uns dem Centrum des Processes nähern, desto vollständiger. Nur der Kern ist erhalten geblieben. Gleichzeitig ist aber hier auch an vielen Stellen die Flüssigkeit zwischen die Zellengedrunge, nicht gleichmässig, wie ich dies früher beim Pemphigus vegetans gefunden hatte, sondern nur in bestimmten Zellagen, dafür dort aber in intensiverer Weise Verheerungen anrichtend, indem sie die Zellen auseinander drängte und so kleine Bläschen bildete. Diese sind somit das Analogon zu den subepithelialen Lymphseen des Pemphigus vegetans.

Es scheint bis jetzt kein Beispiel einer durch das Oedem hervorgerufenen so intensiven Zellveränderung in anderen epithelialen Organen bekannt zu sein. Dies ist leicht erklärlich, wenn man bedenkt, dass kein anderes epitheliales Organ in so beschränkten Grenzen vom Oedem betroffen wird. Dass der Zellkern länger resistirt, als das Protoplasma, kann nach Erfahrungen bei anderen pathologischen Processen nicht Wunder nehmen. Wir wissen, dass z. B. bei Thieren, die durch Arsenik oder Phosphor vergiftet werden, erst dann der Kern der Ganglienzellen angegriffen wird, wenn die Körner des Zelleibs sich längst verändert haben (Nissl: Allgem. Zeitschrift für Psych., Bd. 48, p. 197). Immerhin bleibt die Thatsache, dass die Kerne von der Veränderung nicht betroffen wurden, auffallend gegenüber dem Umstand, dass bei den Pemphiguswucherungen die Kerne oft stark aufgebläht sind. Es ist dies allerdings auch nur in den schon citirten, besonders stark ödematösen Vegetationen des Pemphigus der Fall.

Die beschriebenen oberflächlicheren, specifisch protoplasmatischen Veränderungen kommen aber nicht den nach der contagiösen Impetigo entstehenden Wucherungen ausschliesslich zu. Vielmehr fand ich bei der später vorgenommenen eines neuen Falles von Wucherungen bei Pemphigus ganz analoge Verhältnisse.

Herr College Lippmann (Mainz) schickte mir freundlichst zur mikroskopischen Untersuchung ein Stück gewucherte Haut von der Vulva einer älteren Dame, die er mit einem Mainzer Collegen und mit meinem Bruder zusammen gesehen hatte. Vor 10 Jahren hatten Pemphigusserup-

tionen auf der Mundschleimhaut begonnen. Sie waren geheilt, um wieder zu erscheinen, und es hatten sich auch Blasen auf der äusseren Haut eingestellt, die ebenfalls wieder heilten. Gegen Ende des 10. Jahres der Erkrankung bekam die Patientin auf der Haut des linken Labium eine rasch aufschliessende, condylomartige, zeitweise sehr schmerzhaft wuchernde ohne regionäre Lymphdrüsenschwellung: Ein Blasensaum oder eine Erosion war um die Wucherung nicht vorhanden, so dass klinisch eine sichere Diagnose nicht gemacht werden konnte. Die Wucherung wurde in toto extirpiert und ein Theil derselben mir zugesandt.

Die zuerst untersuchten Schnitte schienen für die Diagnose Carcinom zu sprechen. Es fand sich nämlich eine starke Wucherung der Epidermis, die zahlreiche, langgestreckte Fortsätze in das Bindegewebe weit hinein sandte. Das leicht ödematöse Bindegewebe zeigte relativ geringe kleinzellige Infiltration, dafür aber um so hochgradigere Veränderung der Gefässe, Perivasculitis und Endarteriitis obliterans. Die Epidermis war in den unteren Schichten nicht besonders ödematös, ebenso wenig das Bindegewebe. Abscesse fehlten in der ersten vollkommen. Die Epithellagen in der Tiefe des Bindegewebes konnten alle als mit den Fortsätzen der Epidermis zusammenhängend erwiesen werden; es war somit eine atypische Epithelwucherung nicht vorhanden, so dass ich die Diagnose Carcinom fallen lassen musste.

Die Diagnose wurde gesichert durch die oberen Epidermisschichten, welche eine analoge Zone bildeten, wie die bei der Wucherung nach *Impetigo contagiosa* beschriebene. Die Zone der Zellen, deren körniges Protoplasma sich zu ändern begann, lag etwa zwei Zellagen höher. Im übrigen waren die oben geschilderten Veränderungen, die im allmählichen, zuletzt vollkommenen Untergange der Protoplasten bestanden, vorhanden. Allerdings liessen sich hier zwei Schichten nicht unterscheiden, die Kerne waren in der ganzen Zone ziemlich gleichmässig in ihrer Gestalt verändert, die meisten waren plattgedrückt; sie waren durchwegs kleiner als in der normalen Epidermisschicht. Auch die Lücken zwischen den Zellen waren in der oben geschilderten Weise vorhanden. Die Hornschicht fehlte.

Ich stehe nicht an, auf Grund der durch das Oedem veränderten Zone die Diagnose Pemphigus vegetans zu machen.

Die Diagnose ist vielleicht im vorliegenden Falle leichter, da bloss die beiden erwähnten Krankheiten in Frage kommen können.

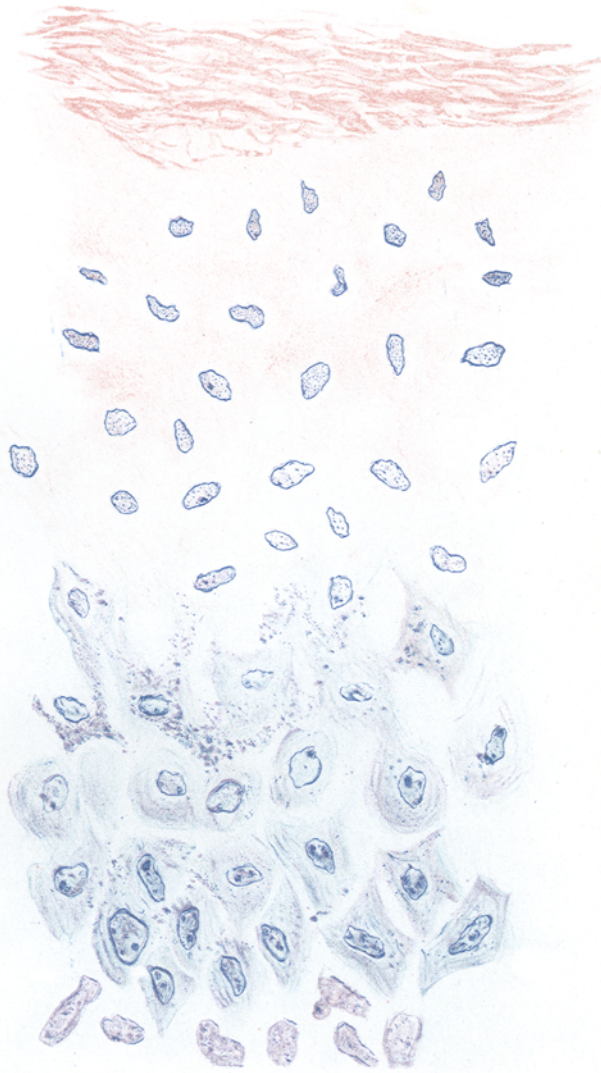
Der Verlauf bestätigte die Diagnose insofern, als einerseits nach der im Anfang des März vorgenommenen Exstirpation ein locales Recidiv oder eine Metastase bis Mitte September nicht wahrgenommen werden konnte, andererseits aber neue Blasen, namentlich im Munde auftraten und Anfangs September noch von Herrn Collegen Lippmann eine Blase an einem Augenlid festgestellt werden konnte. Dass bei der vegetirenden Form des Pemphigus nach Wucherungen wieder Blasen auftreten können, ist zur Genüge bekannt.

Es entsteht nun die Frage: Bietet das Vorhandensein des so eigenthümlich veränderten Protoplasmas überhaupt einen Anhaltspunkt bei der mikroskopischen Diagnose? Nachdem einerseits festgestellt ist, dass diese Veränderung nicht bloss den Wucherungen bei Impetigo contagiosa, sondern auch denjenigen bei Pemphigus zukommen kann und da man andererseits ein Oedem, das so hochgradige Veränderungen in der Epidermis hervorbringt, so weit dies bislang festzustellen ist, nur nach Blasenkrankungen der Haut kennt, so dürfte die Anwesenheit der Zone des veränderten Protoplasmas in der Epidermis gewucherter Haut dazu berechtigen, Wucherungen der Haut nach Blasenkrankung anzunehmen. Zukünftigen Beobachtungen wird es vorbehalten bleiben, den beschriebenen Befund bei den anderen Eingangs erwähnten Hautvegetationen nach Blasenkrankung nachzuweisen. Sollte sich die naheliegende Annahme, dass sie sich auch bei diesen finden, für alle die verschiedenen Krankheiten bestätigen, so würden die gefundenen Veränderungen ein wichtiges pathologisch-histologisches Criterium abgeben.

Anmerkung bei der Correctur. Nach Absendung vorliegender Arbeit wurde von mir auf der dermatologischen Abtheilung ein vierter Fall von Wucherungen nach Impetigo contagiosa beobachtet, der sich dadurch auszeichnete, dass die Wucherungen nur theilweise die Stellen der früheren Krusten einnahmen, und dass sie eine glatte Oberfläche darboten, also mehr den hypertrophischen Papeln der Frühsyphilis glichen. Auch hier heilten dieselben unter Bedeckung mit Hg-Pflaster.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. VI.

Wucherung nach *Impetigo contagiosa*. Etwa in der vierten Zellage in der Epidermis deutliche Auftreibung des körnigen Protoplasmas, in der nächsthöheren Lage Abnahme der Körner, die weiter oben ganz verschwinden, so dass hier das Protoplasma nicht gefärbt erscheint, welches kurz vor der Hornschicht leicht röthlich tingirt ist. Thionin-Orceindarstellung.



Herxheimer: Patholog. d. Protoplasm. d. Epithelzellen.

K. u. k. Hoflith. A. Rasse. Prag.