

XVI.**Beitrag zur Kenntnis der Epidermolysis bullosa congenita.**

(Aus dem Bródy'schen Kinderspital zu Budapest.)

Von

Universitätsdozent Dr. S. C. Beck.

(Hierzu 1 Textfigur und Tafel IV.)

Seitdem Goldscheider im Jahre 1882 unter dem Titel „Hereditäre Neigung zur Blasenbildung“ als Erster dieses interessante Krankheitsbild beschrieb, sind bis nun etwa 80 gleiche oder ähnliche Fälle bekannt geworden. (Frau Grandjean-Bayard hat in ihrer vorzüglichen Dissertation bis 1907 etwa 70 ähnliche Fälle aus der Literatur gesammelt, Kaniky und Sutton ergänzten die Statistik.) Köbner hat diese Krankheit, die von manchen als eine Entwicklungsstörung aufgefaßt und in die Klasse der Anomalien der Hautbildung eingereiht wird, mit dem Namen Epidermolysis bullosa hereditaria bezeichnet. Klinisch präsentiert sich dieses Leiden durch eine hereditäre, oft nur kongenitale Eigentümlichkeit der Haut, der zufolge sie auf gewisse mechanische Reize mit Blasenbildung reagiert. Die Blasen treten zumeist sehr rasch nach dem Trauma auf und können an den verschiedensten Stellen der Haut entstehen, oft aber bilden sie sich nur an gewissen Prädilektionsstellen, so z. B. an den Händen, Füßen, Ellbogen und Knien. Die spontane, unwillkürliche oder experimentelle Entstehung der Blasen ist oft nur im Sommer, manchmal aber auch ganz unabhängig von den Jahreszeiten beobachtet worden. Außer diesen einfachen Fällen der Epidermolysis bullosa hat man auch solche beobachtet, bei welchen neben Blasen auch andere auffallende Hautveränderungen entstanden sind, und zwar kleine, miliumartige Epidermiszysten, glatte, weiße oder pigmentierte Narben und Nageldystrophien, so daß man heute im allgemeinen zwei Formen der Epidermolysis bullosa zu unterscheiden pflegt: die einfache und die dystrophische Form. Sämtliche Beobachtungen stimmen in dem Punkte überein, daß das Auftreten der Blasen durch eine veränderte Reaktionsfähigkeit, eine erhöhte Läßigerbarkeit der Haut zu erklären ist, derzu folge die Haut schon auf so geringe mechanische Reize, die unter normalen Verhältnissen höchstens eine vorübergehende Hyperämie verursachen würden, bei diesen Individuen zu schwereren Veränderungen, zur Entwicklung seröser oder blutiger Blasen führen. Die Frage jedoch, was eigentlich das Wesentliche oder die Ursache dieser Krankheit sei, können weder die ausgebreiteten klinischen Beobachtungen und Experimente, noch die von manchen unternommenen eingehenden histologischen Untersuchungen genau und übereinstimmend beantworten.

Köbner hat die Ursache dieser Blasenentstehung anfangs in einer Akantholyse, d. h. in der Lockerung des Zusammenhangs der Stachelzellen, später in einer Veränderung des Zusam-

menhanges zwischen Epidermis und Papillarschicht vermutet. *Valeintin* will die Blasenbildung durch Angioneurose und erhöhte Permeabilität der Gefäßwände erklären. Nach *Blumer* und *Klebs* liegt die Ursache dieses Übels in dem embryonalen Stadium der Hautgefäße, d. h. ihrer unvollkommenen Entwicklung: *Dysplasia vasorum*. *Török* führt das Leiden auf eine erhöhte Reizbarkeit und Keratolyse zurück, während *Engmann* und *Mook*, *Kaniky* und *Sutton* die histologischen Befunde *Stanislavsky*s bestätigend als wesentliches Moment der Blasenbildung das Fehlen der elastischen Fasern in den papillären und subpapillären Schichten betrachten. Nach *Hodara* ist das Fehlen der elastischen Fasern in den genannten Schichten nur unter den Blasen zu konstatieren, und hängt dies mit dem starken Ödem der Papillarschicht zusammen. Nach ihm gehen nämlich die elastischen Fasern durch das Ödem zugrunde, ihr Fehlen ist also nicht die Ursache, sondern die Folge des Übels.

Auch über die Frage gehen die Ansichten auseinander, ob die durch unabsichtliche oder provozierte mechanische Reize entstandenen Blasen entzündlichen Charakters sind oder nicht und ob die Ablösung des Epithels die primäre Veränderung ist, der die Exsudation aus den Gefäßen folgt oder umgekehrt, ob das aus den pathologisch reagierenden Gefäßen austretende Exsudat die Epidermis teilweise oder in ihrer ganzen Breite abhebt. Aber nicht nur die Pathogenese dieser Blasen, sondern auch das ist noch nicht erwiesen, in oder zwischen welchen Gewebsschichten die Blasen auftreten.

Während z. B. *Török* meint, daß der Blasendeckel nur durch die oberste Hornschicht gebildet wird, behaupten *Blumer*, *Bettmann* usw., daß die Blasen ausschließlich in der Stachelenschicht sitzen, andere wie *Bukovsky*, *Engmann* und *Mook*, *Malinovsky*, *Petrini de Galatz*, *Hodara* behaupten auf Grund histologischer Untersuchungen, daß das Exsudat die Epidermis ganz abhebt und sich zwischen Epithel und Papillarkörper befindet.

Wir sehen also, daß, obwohl das klinische Bild der beiden Formen der *Epidermolysis bullosa*, trotz ihrer Seltenheit, wohlbekannt ist und ihre Diagnose gar keine Schwierigkeiten bietet, die von verschiedenen Autoren stammenden histologischen Beschreibungen sich in manchen Punkten widersprechen.

Unter solchen Umständen ergriff ich die Gelegenheit, als ich vor drei Jahren in der Lage war, einen *Epidermolysis bullosa*-Fall mit dystrophischen Veränderungen längere Zeit zu beobachten, auch meinerseits neben genauer klinischer Beobachtung einige histologische Daten zur Anatomie und Pathogenese dieses Leidens beizutragen.

Krankengeschichte: Charlotte D., 7 Jahre alt. Kind eines Arbeiters, im Marmarosser Komitat zu Felsö-Viso (Ober-Ungarn) geboren. Eltern und Geschwister angeblich gesund. Laut Angabe des Vaters ist in der Familie keine ähnliche Krankheit vorgekommen. Schon am 3. bis 4. Tage nach der Geburt bemerkte man am Kinde Blasen, welche seither ständig in verschiedener Zahl aufgetreten und wieder verheilt sind. Bei der am 27. September 1910 erfolgten Aufnahme des Kindes in das Spital war folgender Status zu verzeichnen: Für sein Alter schwächlich entwickelt, mit mäßig schlaffer Haut und Muskulatur. Auf der ganzen Hautfläche, am Gesicht, Rumpf und Extremitäten waren verschiedene Läsionen sichtbar, welche zumeist verschiedenen Stadien derselben primären Veränderung entsprachen, und zwar:

1. Stecknadelkopf- bis erbsengroße Bläschen, ohne entzündliche Reaktion. Der Inhalt dieser Blasen besteht meistens aus reinem Serum, an manchen Stellen mit wenig Blut gemengt.
2. Haselnuß- bis apfelgroße Blasen mit straff gespannter Decke und mit dem vorigen ähnlichen, durchschimmernden, etwas gelblichen Inhalt, zumeist ohne entzündlichen Hof oder nur mit kaum bemerkbarem, schmalem, rotem Saum. Hier und da sind auch unter diesen großen

Blasen solche mit bläulichrotem Inhalt, aus welchen nach Aufstechen mit Blut gemengtes Serum herausfließt.

3. Bräunliche, kronen- bis fünfkronenstückgroße, teils dünne, teils dickere Auflagerungen bildende Borken, unter welchen nach Entfernen eine glatte, glänzende, hellrote und sehr empfindliche, leicht blutende, oft schon überhäutete Fläche sichtbar wurde.

4. Eitige, schlaffe Blasen, welche von einem 1 bis 2 mm breiten entzündlichen Hof umgeben sind (sekundäre Infektion = Inpetiginisation).

5. Hirsekorn- bis fünfkronenstückgroße, unregelmäßig geformte, zart rote oder ganz weiße Flecke, die oft von einem pigmentierten Rand umsäumt sind und deutlich sichtbare Folikelmündungen einschließen. Es sind dies Atrophien oder Narben, welche als Folge früherer Läsionen aufzufassen sind.

Betreffs der Verteilung der Läsionen waren zur Zeit der Aufnahme die Blasen hauptsächlich an den Extremitäten zu sehen. An den Armen waren dieselben kleiner, an den unteren Extremitäten größer. Die größte, ungefähr apfelgroße Blase befand sich an der Innenseite des Oberschenkels. Diese war auch die einzige — die sekundären, eitigen Läsionen ausgenommen —, welche einen entzündlichen Hof hatte. Auf der Stirn und am Gesicht befanden sich nur kleinere Bläschen und Narben; im linken Mundwinkel und an der Schleimhaut der Unterlippe einige hirsekongroße Bläschen. Am Rumpfe sah man zumeist Krusten und Narben vom vorher beschriebenen Charakter. An den Handflächen und Fußsohlen waren vereinzelte teils frische, teils eingetrocknete kleinere Blasen. Die Fingernägel wiesen feine Längslinien und einige Querfurchen auf. Der Nagel des rechten kleinen Fingers war vor kurzer Zeit abgefallen, der neue verkümmert. Alle Nägel der Zehen waren schon einigemal abgefallen und hatten sich in unregelmäßiger Art neugebildet. Sie sind stark verdickt, glanzlos, uneben, spröde, mit einem Worte dystrophisch. An der 2. und 3. Zehe des rechten, ebenso an der 2. Zehe des linken Fußes waren zurzeit keine Nägel zu finden, das Nagelbeet lag frei. Das Gebiß war auffallend schlecht, die Behaarung normal, weich, dunkelbraun. Die okzipitalen und Ellenbogendrüsen waren klein, eben tastbar, die Inguiinaldrüsen ungefähr erbsengroß.

Krankheitsverlauf: Das Krankheitsbild hatte sich während des fünfmonatigen Spitalaufenthaltes kaum verändert. Es vergingen kaum 2 bis 3 Tage, ohne daß neue Blasen entstanden wären, die ihre Entstehung oft einem nachweisbaren Trauma zu verdanken hatten. Am 7. Dezember 1910 erkrankte das Kind unter Erbrechen, typischem Exanthem und Erdbeerenzunge an Scharlach, weshalb wir das Kind auf die Scharlachabteilung brachten. Der Verlauf dieser interkurrenten Krankheit war ganz normal, das Grundleiden wurde durch dieselbe in keiner Weise beeinflußt, nur waren während des exanthematischen Stadiums und einige Zeit nachher im allgemeinen weniger Blasen als früher entstanden. Der Grund dafür ist darin zu suchen, daß durch das ständige Liegen die Haut äußeren schädlichen Einwirkungen, welche zur Blasenbildung hätten führen können, weniger ausgesetzt war. Die Schuppung verlief auch in normaler Weise, aber schon während dieser Zeit und der darauf folgenden Periode war die Blasenbildung wieder häufiger geworden.

Aus dem geschilderten Symptomenkomplex und Krankheitsverlauf ist zu erkennen, daß wir es mit einem typischen Falle der Epidermolysis bullosa dystrophica zu tun hatten, welcher sich durch das Vorhandensein von Narben und Unregelmäßigkeit der Nägel von der Epidermolysis bullosa simplex unterscheidet. Jener Umstand, daß wir auf Grund der Anamnese keine Heredität feststellen konnten, spricht nicht gegen die Diagnose; denn wir wissen, daß man bei etwa der Hälfte der bis heute bekannten Fälle, und zwar besonders bei den dystrophischen Formen, auch keine Heredität nachweisen konnte. Nur der kongenitale Zustand scheint zumeist als Regel zu gelten, deshalb ist es auch richtiger, anstatt von einer hereditären eher von einer kongenitalen Erkrankung zu sprechen. Doch gibt es

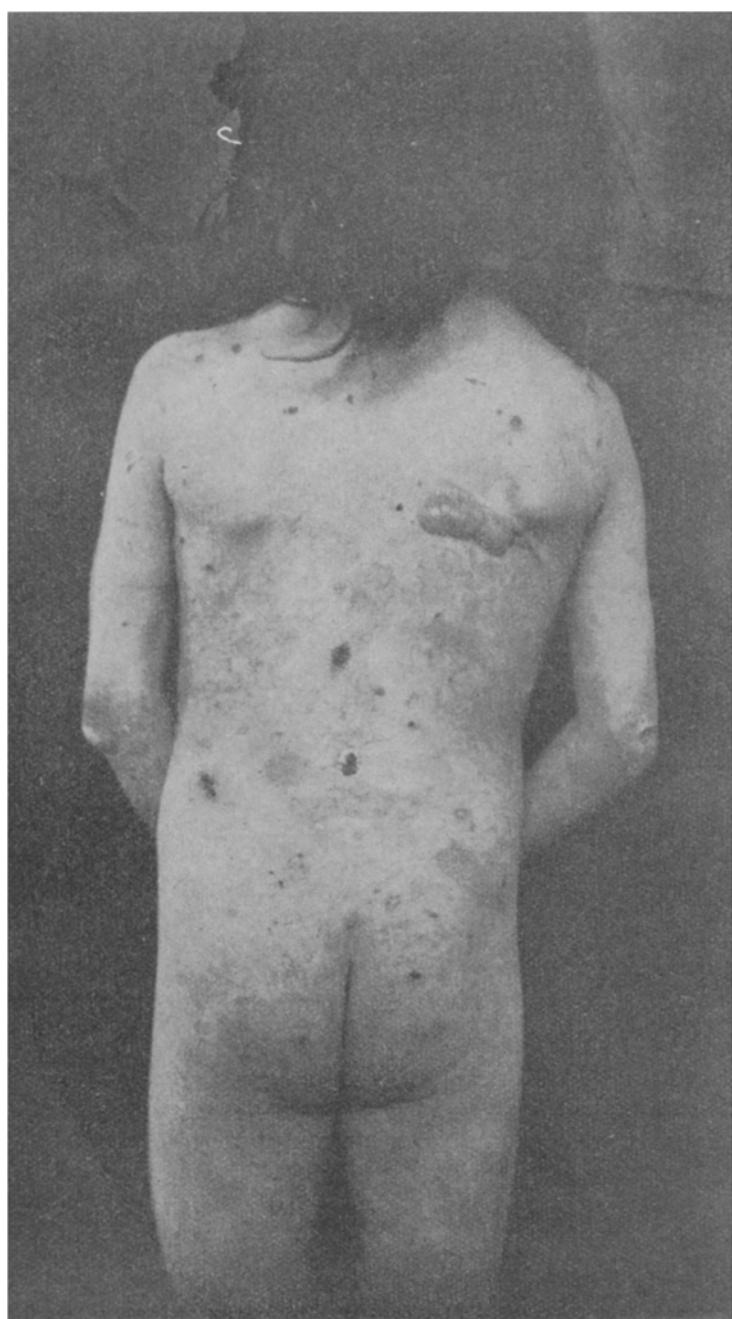


Fig. 1.

wahrscheinlich sogar von dieser Regel Ausnahmen, da z. B. in Bettmanns Fällen bei drei Geschwistern die Krankheit erst im 12. Jahre, in Bukovsky's Fall mit 14 Jahren, in einigen andern Fällen noch später begonnen haben soll. Neuestens beschrieb LeBlay sogar den Fall eines 75 Jahre alten Alkoholikers, bei dem das Leiden zum ersten Mal im 72. Lebensjahr mit typischen traumatischen Blasen begonnen hat, deren histologischer Bau fast vollkommen mit den neuesten diesbezüglichen Untersuchungen übereinstimmt.

Ich betone noch einmal, daß in meinem Falle die ganze Hautoberfläche, das Gesicht und auch die Kopfhaut inbegriffen, an den Veränderungen teilgenommen hat. Die Extremitäten, hauptsächlich ihre distalen Teile, wiesen nur insofern zahlreichere Blasen auf, da sie naturgemäß traumatischen Insulten mehr ausgesetzt waren als andere Teile des Körpers. Eine besondere Prädisposition der Extremitäten zur Blasenbildung, wie dies in manchen Fällen beobachtet wurde, war in meinem Falle nicht zu verzeichnen. Besondere Beachtung verdient jener Umstand, daß der im Spital aufgetretene Scharlach keine Abweichung vom normalen Verlauf zeigte. Die infolge des Scharlachs mehrere Tage lang anhaltende Hauthyperämie zog keine Vermehrung der Blasen nach sich, im Gegenteil, es zeigte sich sogar, daß die Zahl der neu entstandenen Blasen geringer wurde. Dieser Umstand muß darum betont werden, weil daraus hervorgeht, daß die Krankheit nicht allein auf die Veränderungen der Gefäße (Dysplasie oder Permeabilität) zurückzuführen ist, denn in diesem Falle müßte die bei Scharlach auftretende Hyperämie doch eine gesteigerte Blasenbildung nach sich ziehen. Dies war aber nicht der Fall. Es kann also diese Beobachtung mit jenen experimentellen Untersuchungen in eine Reihe gestellt werden, welche bewiesen haben, daß an der Haut der an Epidermolysis bullosa leidenden Kranken weder durch einfache Hyperämie noch durch chemische oder gewisse physikalische Reize (Wärme, Kälte, Lichtstrahlen) Blasen erzeugt werden können. Bettmann behauptet sogar, daß die mit Epidermolysis behaftete Haut chemischen Reagentien gegenüber unempfindlicher ist als die gesunde. Er erklärt dies damit, daß durch den lockeren Zusammenhang, das Fehlen der unmittelbaren Verklebung zwischen Epidermis und Bindegewebe das Eindringen dieser Substanzen verhindert wird. Außer den Veränderungen der Gefäße, welche zweifellos bestehen und welche bei der Entstehung der Blasen gewiß eine große Rolle spielen, müssen wir die Ursache des rätselhaften Prozesses der leichten Blasenbildung noch in anderweitigen Veränderungen der Haut suchen. Schon die klinische Beobachtung spricht dafür, daß die Struktur der Haut der an Epidermolysis bullosa leidenden Personen wesentlich von der normalen abweicht. Wenn wir nämlich mit der flach aufgelegten Fingerspitze irgendeinen Teil der Hautoberfläche — außer Kopfhaut, Handfläche und Sohle — unter mäßigem Druck rasch reiben, so löst sich die Epidermis oder ein großer Teil derselben unter geringen Schmerzen ab, und es wird die hellrote, naßglänzende, an manchen Punkten blutende Papillarschicht freigelegt. Bei gesunden Personen würde dieses oberflächliche kurze Reiben höchstens

eine einige Sekunden lang anhaltende Hyperämie erzeugen. Die durch das Reiben verursachte Ablösung der Epidermis hat N i k o l s k y zum ersten Male beim Pemphigus foliaceus beobachtet; seiner Ansicht nach hebt sich aber bloß die Hornschicht von der darunter liegenden Stachelzellenschicht ab. Seither wurde das N i k o l s k y sche Phänomen öfter beschrieben, und D a r i e r hält es sogar für ein ständiges und charakteristisches Symptom der Epidermolysis bullosa. Auf dieses Symptom bezw. auf jene Veränderungen der Hautstruktur, welche die N i k o l s k y sche Epithelablösung hervorrufen, beruht der traumatische Ursprung der Blasen.

Obwohl die Entstehung der Blasen, wie wiederholt bemerkt, zweifellos auf mechanische Insulte zurückzuführen ist, gelang es doch nicht in jedem Falle, willkürlich auf experimentellem Wege Blasen zu erzeugen, und manchmal konnte man sie nur auf gewissen Stellen der Haut und nur durch länger einwirkende Reize hervorbringen. In meinem Falle hatten die diesbezüglichen, allerdings nur wenigen Experimente ein negatives Resultat. Die Ursache lag vielleicht darin, daß nach stärkerem Reiben sofort das N i k o l s k y sche Symptom aufgetreten ist, demzufolge die Exsudation, welche unter der abgehobenen aber auch gleichzeitig eingerissenen Epidermis rasch eingetreten ist, nicht zur Blasenbildung führen konnte. Schwächere Reize genügten wieder nicht, um künstliche Blasen zu erzeugen. Kurz, es gelang mir nicht, auf experimentellem Wege ein Trauma solcher Art und solchen Grades zu applizieren, wie sie die kleinen Zufälle des Alltagslebens mit sich brachten (z. B. Druck der Schuhe, Strumpfband, Gürtel, Leintuchfalte usw.)

Daß die Epithelabschürfung sich nicht allein auf die Hornschicht beschränkt und daß wir die Prädisposition für Blasenbildung in einem losen Zusammenhange zwischen Epidermis und Bindegewebe suchen müssen, haben bereits B e t t m a n n s Untersuchungen bewiesen. B e t t m a n n hat mittels einer Pravazspritze in eine Blase Flüssigkeit gespritzt und die Erfahrung gemacht, daß sich die Epidermis unter dem Drucke der Flüssigkeit auf ausgebreiteten Strecken von dem Papillarkörper ablöste, und nur eventuelle Narben oder vorhandene Blasen setzten ein Hindernis der grenzenlos fortschreitenden Ablösung in den Weg. Trotzdem glaubt B e t t m a n n auf Grund seiner histologischen Untersuchungen, daß der Sitz der primären Blasenbildung innerhalb der Stachelschicht zu suchen ist. Diese beiden Beobachtungen scheinen aber im Widerspruch miteinander zu stehen.

Im folgenden beabsichtige ich, die Resultate meiner histologischen Untersuchungen und die daraus sich ergebenden Schlüsse in bezug auf die Pathogenese der Blasen mitzuteilen. Zwecks mikroskopischer Untersuchung habe ich vom Unterschenkel eine frische, kaum einen Tag alte, erbsengroße, durchsichtige Blase ausgeschnitten, welche ich nach Fixieren und Härteten in Alkohol in Zelloidin einbettete. Die Schnitte wurden nach verschiedenen Methoden gefärbt. Das Hauptgewicht legte ich sowohl im Epithel wie im Bindegewebe auf Plasma- und Faserfärbung (polychr. Methylenblau-Glyzerin + neutr. Orzein; W e i g e r t s c h e Fibinfärbung, Epithelfaserfärbung; U n n a - T ä n z e r s c h e und W e i g e r t s c h e

Elastinfärbung usw.), in der Hoffnung, daß vielleicht in dem die Blase umgebenden normalen Hautgewebe solche feinere Veränderungen sichtbar werden, welche das leichte Auftreten der Blasen erklären würden.

An sämtlichen Schnitten ist zu konstatieren, daß sich die Blase zwischen Epidermis und Papillarschicht gebildet hat. Die Basis der Blase bilden die in jeder Richtung vergrößerten ödematösen Papillen, wodurch die interpapillären Räume an vielen Stellen bedeutend enger geworden sind, an andern aber hat der Druck des fibrinreichen Exsudates, welches den Platz der Epithelzellen eingenommen hat, die ödematösen Papillen auseinander gehalten. Am Blasengrunde sind nur hier und da kleine Epithzellengruppen haften geblieben, und zwar dort, wo durch die Ausführungsgänge der Schweißdrüsen als direkte Fortsetzung des Epithels in das Bindegewebe ein stärkeres Zusammenhalten der Epidermis mit dem darunterliegenden Bindegewebe besteht. Hier konnte weder das einwirkende Trauma noch die rasch eintretende Exsudation den Zusammenhang zwischen Epithel- und Papillarschicht zerreissen. Es lösten sich also die oberen Epithellzellreihen von den untersten Zellgruppen des interepithelialen Ausführungsganges. Dort, wo keine Schweißdrüsenausführungsgänge sind, sind nur ausnahmsweise vereinzelte Epithelzellen am Blasengrunde zurückgeblieben. Eine Ausnahme bildet der Blasenrand. Hier besteht der Blasengrund in einer Breite von ungefähr 3 Papillen aus der akantotischen Epidermis, und nur die obersten Zelllagen sind in die Höhe geschoben. Sowohl in dem akantotischen Epithel wie auch in der normalen, vom Exsudationsprozeß verschonten Malpighischen Schicht ist die Epithelfaserung bei entsprechender Färbung sehr gut sichtbar. Nicht nur die einzelnen Zellen untereinander verbindenden und durchquerenden Fasern, sondern auch die kurzen, dickeren, zahnförmigen Ausläufer der Basalzellen sind überall wohl erhalten. Herxheimerische Spiralfäden sind hingegen nur in mäßiger Zahl und ausschließlich in den akantotischen Epidermisparten vorhanden. Das Erhaltenbleiben der Fasern ist deshalb hervorzuheben, weil sie gegen jene Hypothese spricht, welche die Entstehung der Blasen auf eine Akantholyse zurückführen will. Da die Akantholyse eine Lockerung bzw. das Aufheben des starken Zusammenhangs zwischen den einzelnen Epithelzellen bedeutet, so ist es doch sehr wahrscheinlich, daß die ersten Zeichen dieser Lockerung sich in einer Veränderung oder im gänzlichen Schwinden jener Elemente kundgeben müßten, welche diesen Zusammenhang bewirken. Es ist jedoch keine Spur einer Abweichung von den normalen Verhältnissen zu konstatieren.

Wie schon erwähnt wurde, ist an dem Blasenrande das Epithel nicht in seiner ganzen Breite abgehoben, sondern nur seine obersten Zellreihen. Dieser strukturelle Unterschied zwischen der zentralen und peripherischen Partie der Blase erklärt sich aus dem Umstande, daß jene traumatische Einwirkung, welche Anlaß zur Blasenbildung gegeben hat, nur den mittleren Blasenteil getroffen hat, wo die nackten Papillen die Basis der Blase bilden. An dieser Stelle wurde die Epidermis über den entsprechenden Papillen weggeschoben, was durch das Lockerwerden des Zusammenhangs zwischen Epithel- und Bindegewebe ermöglicht wurde. Nachher erfolgte die Exsudation, die zur Blasenbildung geführt hat. Das Exsudat hat aber gleichzeitig dazu beigetragen, daß die benachbarte Epidermis infolge der reichlicheren Ernährung wesentlich breiter geworden ist; auch die zahlreichen Mitosen in den untersten Epithellagen sprächen für die reichlichere Nahrungszufuhr. Aber selbst die einzelnen Epithelzellen sind größer, ödematös geworden. Dieser Umstand bewirkte, daß durch den Druck des Blaseninhaltes die saftreichen Zellen bei fortschreitender Ausdehnung der Blase auseinander geschoben wurden. Der Zusammenhang der einzelnen Epithelzellen wurde durch das Ödem so gelockert, daß sie dem Drucke des Exsudates nachgegeben haben, bevor noch eine Abhebung der ganzen Epidermis von den Papillen stattfinden konnte. Daß aber die Blasenbildung tatsächlich mit einer Abhebung der ganzen Epidermis anfängt, beweisen die nach der Weigert'schen Fibrinfärbung behandelten Schnitte. An diesen Präparaten sieht man nämlich, daß die untersten, dicksten und ältesten Stränge des Fibrinnetzes nur die nackten Papillen umfassen. Die primäre Blase ist also nur an dieser Stelle entstanden, und erst später nach mehreren Stunden,

als die Zellen der die Blase umgebenden Epidermis ödematös geworden sind, ist das Exsudat auch zwischen die Zellen des Epithellagers eingedrungen.

Der sich in einem straff gespannten Halbbogen hervorwölbende Blasendeckel wird von der Hornschicht und der mit derselben abgehobenen zusammengedrückten, verdünnten Malpighischen Schicht gebildet. Auch die Hornschicht ist am Blasendeckel ziemlich verdünnt, ihre Lamellen liegen fester zusammen, während sie am übrigen Teile der Schnitte von normaler Dicke ist und aus lockerer zusammengefügten Lamellen besteht. In den untersten, den Blasenraum begrenzenden Epithelzellenreihen sind vereinzelte eingewanderte Leukozyten sichtbar. Der Blasenraum selbst ist von einem reichen Fibrinnetz ausgefüllt, in dessen Maschen ebenfalls vereinzelte Leukozyten, hier und da auch einkernige Lymphozyten, vorkommen. Am Grunde der Blase ist die Zahl dieser Zellen etwas größer.

In den Papillen des Blasengrundes treten die Kapillargefäße scharf hervor und sind stark erweitert. Sie enthalten viele multinukleäre Leukozyten, trotzdem ist aber die Zahl der ausgewanderten Leukozyten verhältnismäßig gering, sie bilden nirgends Gruppen, kommen nur verstreut zwischen den Maschen der Bindegewebsfasern vor. Die Endothelien der Kapillargefäße sind stark gedunsen, ihre Kerne und auch ihr Protoplasma lassen sich gut tingieren, und zwar nicht nur in den Gefäßen des Blasengrundes, sondern auch in den Kapillaren der übrigen Hautpartien. Auffallend ist der Zellreichtum der Gefäßwände im Stratum papillare und subpapillare. Die kleinen präkapillären Gefäße sind zumeist in ihrem ganzen Verlauf in einem zellreichen Bindegewebsmantel eingehüllt (siehe Tafel IV), der zwar nicht überall gleichmäßig ist, aber nur an wenigen Stellen vollständig fehlt. Unter physiologischen Verhältnissen haben diese kleinen Gefäße nur eine äußerst dünne, zellarme Adventitia, die ohne scharfe Grenze in das Gewebe der Kutis übergeht. Die Zellen dieser Hülle haben große, ovale Kerne und wenig Plasma, sind also vom Typus gewöhnlicher Bindegewebszellen. Vereinzelt sind auch kleine und mittelgroße Plasmazellen unter ihnen sichtbar.

Diese zellreiche Hülle der kleinen Gefäße entspricht vielleicht jener Beobachtung, die schon Klebs an Blumers Präparaten gemacht hat und welche die genannten Autoren als eine Dysplasia vasorum gedeutet haben. Wie schon bekannt, schrieben sie diesem Befunde in der Pathogenese der Epidermolysis bullosa eine große Bedeutung zu. Doch glaube ich, daß der Zellreichtum der äußeren Gefäßwand nicht etwas Präformiertes ist und nicht aus einer Entwicklungs-hemmung der Gefäße zu erklären ist, sondern daß dieselbe erst später entstanden. Dafür spricht der Charakter der Zellen, sowie jener Umstand, daß auch in den ödematös geschwollenen, vergrößerten Papillen und zwischen den Maschen des subpapillaren Bindegewebes, auch an den von den Gefäßen entferntesten Stellen eine starke Zunahme der Bindegewebszellen zu verzeichnen ist, unter welchen auch vereinzelte Mastzellen vorkommen. Dieser Zustand spricht für eine Überernährung der betreffenden Gewebschichten, welche durch ein ständiges, mäßiges Ödem herbeigeführt wurde. Die Folgen einer serösen Durchtränkung des Bindegewebes äußern sich naturgemäß vor allem in der nächsten Umgebung der Gefäße und führen zu einer Proliferation der zelligen Bestandteile der äußeren Gefäßwand. Der Zellreichtum der Gefäßwand kann nicht als Folge einer Diapedese betrachtet werden, weil ja die Zeichen echter Entzündung nur an den Gefäßchen der subvesikalen Papillen zu sehen waren. Hier waren die Kapillaren stark erweitert, und auch eine mäßige Leukozytenauswanderung war wohl zu erkennen, während in der papillären und subpapillären Schicht der übrigen Haut, wo keine Epidermis-abhebung erfolgt ist, keine Spur von etwas Ähnlichem zu verzeichnen war. Die

Gefäßwand ist aber trotzdem auch hier von demselben Zellreichtum. Man hat den Eindruck, als ob die Gefäßwand nur für das Serum durchgängiger geworden wäre, als sie in normalem Zustande ist. Auch eine andere Tatsache, welche vom Standpunkte der Blasenbildung von großer Wichtigkeit ist, beweist uns, daß die obersten Bindegewebsschichten der Haut im Zustande eines mäßigen Ödems sind. Meine Schnitte haben nämlich die Befunde Engmann und Mook, Kaniy und Suttons vollauf bestätigt, indem auch ich feststellen konnte, daß die elastischen Fasern in der ganzen Ausdehnung der papillären und subpapillären Schicht entweder ganz fehlen oder auf spärliche, feine, schlecht färbbare Fasern reduziert sind. Stanislawsky konnte das Fehlen der elastischen Fasern nur unter der Blase feststellen. Während nun Engmann und Mook meinen, daß das Fehlen der elastischen Fasern als ein angeborener Defekt des Bindegewebes aufzufassen ist, berühren Kaniy und Sutton die Frage, ob das Fehlen des Elastinnetzes ein Entwicklungsfehler oder die Folge einer später eingetretenen Degeneration sei, überhaupt nicht. Sie betonen nur, daß das Fehlen des elastischen Gewebes es hauptsächlich bedingt, daß der Zusammenhang zwischen Epithel und Bindegewebe gelockert wurde und so in erster Reihe zur leichten Entstehung der Blasen beiträgt. Meine Schnitte beweisen ganz klar, daß das Fehlen des elastischen Gewebes die Folge einer Degeneration ist. In den Papillen sieht man oft feine, schwach oder ungleich gefärbte elastische Faserreste, die wir nur als Degenerationsprodukt des elastischen Gewebes auffassen können; an andern Stellen wieder kann man deutlich unterscheiden, daß die elastischen Fasern sich erst zu kleinen Knäueln verwickeln, die allmählich homogener werden und schließlich zu kleinen Elastintropfen verschmelzen (siehe Fig. 3, Taf. IV). Diese Veränderung, der bald das vollkommene Verschwinden des Elastins folgt, wird durch das Ödem des Bindegewebes hervorgerufen. Unna sagt in seiner Histopathologie: „Je länger das Ödem besteht, desto stärkere Rückwirkungen erleidet das Hautgewebe. ... Das elastische Gewebe schwindet immer mehr, je länger das Ödem dauert. Zuerst merkt man die Einwirkung an dem Elastin des Papillarkörpers. Die feinen Ranken desselben sind verdünnt, schwierig färbbar und schwinden schließlich ganz vom Epithel nach abwärts.“ Durch das Verschwinden der elastischen Fasern in den oberen Kutisschichten ändern sich auch gewisse physikalische Charaktere dieser Gewebspartien. Da die Papillen ihre Elastizität eingebüßt haben, geht ein bedeutender Faktor des Zusammenhaltens von Epidermis und Bindegewebe, verloren. Durch das elastische Netzwerk erhalten nämlich die betreffenden Bindegewebsschichten eine gewisse Spannung, derzufolge die Papillen sich mit einem festen Druck an die Epithelleisten anschmiegen. Wenn diese Spannung nachläßt, so ist natürlich die Verklebung der Epidermis mit dem feinfaserigen Kollagen der Papillen durch stärkeres Reiben leichter aufzuheben, und die Epidermis kann über die Papillen verschoben werden. Das elastische Fasernetz ist also m. E. ein wichtiges Element des Zusammenhaltens von Epidermis und Bindegewebe. Wenn das Elastin zugrunde geht, wird das Gewebe der Papillen schlaff und weicht viel leichter jedem

Druck. Selbst ihre papilläre Struktur wird nur so lange erhalten, bis sie von den Epithelleisten gestützt wird. Meine Schnitte können auch zur Demonstration dieser Verhältnisse herangezogen werden. An einer Stelle ist nämlich die Epidermis, wahrscheinlich durch das Trauma, welches sie bei der Exzision der Blase erlitten hat, auf einer Strecke, die ungefähr 10 bis 20 Papillen entspricht, abgehoben worden. Das Leistensystem der abgehobenen Epidermis ist wohlerhalten, während das ihres epithelialen Überzuges beraubte Bindegewebe kaum eine Spur des papillären Baues aufweist, der kurz vorher noch bestanden hat. Die Papillen sind abgeflacht und ließen zusammen. Das Erhaltensein der Papillen am Blasengrunde scheint mit dieser Beobachtung in Widerspruch zu stehen. Doch findet dies seine Erklärung in dem Umstande, daß durch die fast gleichzeitig mit der Abhebung der Epidermis eingetretene Hyperämie, d. h. durch die erweiterten und straff gefüllten Kapillargefäße, die Papillen eine Stütze erhalten haben.

Die primären Veränderungen der Epidermolysis bullosa congenita dystrophica sind im Gefäßsystem der Haut zu suchen. Von einer Dysplasia vasorum im Sinne Blumer und Klebs' können wir jedoch nicht sprechen. Sehr wahrscheinlich hat die Permeabilität der Gefäße eine Veränderung erlitten. Jene anatomischen Veränderungen der Haut, welche als unmittelbare Ursache der Neigung zur Blasenbildung betrachtet werden können, sind nur sekundärer Natur und sind auf ein ständiges Ödem der oberen Bindegewebsschichten zurückzuführen. Dieses Ödem hat jene Zellproliferation zur Folge, welche in der Umgebung der kleinen Gefäße zur Entstehung einer zellreichen Bindegewebshülle führt, und durch dasselbe wird auch das elastische Gewebe vernichtet, welches unter normalen Umständen eine wichtige Rolle im Zusammenhalten des Bindegewebes mit der Epidermis spielt.

L i t e r a t u r.

Bettmann, Über die dystrophische Form der Epidermolysis bull. her. Arch. f. Derm. u. Syph. 1901, Bd. 55. — Blumer, Hereditäre Neigung zu traumatischer Blasenbildung. Ergänzungsbd. d. Arch. f. Derm. u. Syph. 1892. — Bukovsky, Ein Beitrag zur Lehre von d. sog. Epidermolysis bull. her. Arch. f. Derm. u. Syph. 1903, Bd. 67. — Colombe, Beitrag z. Stud. der Epiderm. bull. her. Mtshft. f. prakt. Derm. 1900, Bd. 30. — Engmann und Mook, Epiderm. bull. und die angeborene Abwesenheit des elastischen Gewebes. Journ. of cutan. Diseases Bd. 24, Ref. Mtshft. f. prakt. Derm. 1906, Bd. 43. — Dieselben, A further contribution to the Study of elast. tissue in epiderm. bull. Journ. of cutan. Diseases 1910, Juni, S. 275. — Mme. Grandjean-Bayard, Étude sur le pemphigus congénit. à kystes épidermiques. Thèse de Paris 1906. — Grünfeld, Ein Fall von Epiderm. bull. cong. Festschr. gewidm. F. J. Pick, 1898, Bd. 1. — Hodara, Sur un cas rare et atypique de l'épiderm. bull. Festschr. gewidm. P. G. Unna, 1910, Bd. 2. — Kaniky. Sutton, Epiderm. bull. cong. Mtshft. f. prakt. Derm. 1910, Bd. 150. — Le Blaize, Pemph. traum. non congénit. etc. Annales de Dermat. 1911, Nr. 3. — Malinovsky, Über Epiderm. bull. her. Mtshft. f. prakt. Derm. 1910, Bd. 50. — Petrini de Galatz, Contrib. à l'étude clin. et histopath. de l'épiderm. bull. etc. Annales de Dermat. 1906, Nr. 2. — Stanislavsky, zit. in Kaniky u. Sutton und in Hodara. — Török, Epiderm. her. bull. Festschr. gewidm. Schwimmer 1897.

Erklärungen der Abbildungen auf Tafel IV.

Fig. 1. Durchschnitt einer erbsengroßen Blase (Karmin- + Weigertsche Elastinfärbung). Die Epidermis ist in ihrer ganzen Breite abgehoben. Im Papillarkörper und im Strat.

- subpapill. sind keine elastischen Fasern zu sehen. (Die elastischen Fasern besitzen im Präparat keine blaue, sondern eine mehr violette Farbe.)
- Fig. 2. Präkapillares Gefäß im Strat. subpapill., von einer zellreichen Bindegewebshülle umgeben.
- Fig. 3. Degeneration des elastischen Gewebes im Strat. papillare und subpapillare. Links Faserkonglomerat, in Verschmelzung begriffen, rechts Elastintropfen (U n n a - T ä n z e r - sche Färbung + polychr. Methylenblau).
-

XVII. Über sensibilisierte Virusvakzine.

Von

Professor Dr. A. B e s r e d k a ,

Institut Pasteur, Paris.

„Eine Verminderung der Virulenz durch zweckmäßige Mittel zu erzielen, beruht auf der Hoffnung, mittels aktiver Vira, Virusvakzine von beschränkter Entwicklung zu bekommen, in eine leichte Kultur im Organismus des Menschen und der Tiere zu verwandeln, die imstande wären, vor dem Tode zu schützen“ (P a s t e u r , C h a m b e r l a n d u n d R o u x , C. R. Académie des Sciences, 28 Februar 1881).

So lautete der Hauptgedanke nach den ersten Versuchen über die Abschwächung der Giftstoffe der Hühnercholera und des Milzbrandes.

Mehr als 30 Jahre verflossen seither. Die Mikrobiologie hat ungeheure Fortschritte zu verzeichnen. Impfpräparate verschiedener Art kamen zutage. Die P a s t e u r s c h e Definition bleibt unerschütterlich: das par excellence wirkende Vakzin ist dasjenige, welches von einem aktiven Virus durch zweckmäßige Abschwächung entsteht und die Eigenschaft sich zu generalisieren verloren hat.

Schon vor P a s t e u r war die J e n n e r s c h e Impfung, die Schafpockenimpfung und die Inokulation der Peripneumonie der Rinder bekannt, allein das waren meistens schwer durchführbare, empirische Maßnahmen. Das Vorbild eines mit definierten Mikroben wissenschaftlich vorbereiteten Impfstoffes ist dasjenige der Hühnercholera, des Schweinerotlaufs und der Wut. P a s t e u r hat mit einer wundervollen Feinheit verstanden, daß ein Vakzin, um eine sichere Wirkung ausüben zu können, lebend sein müsse und die Abschwächung auf die Lebensfähigkeit keinen Einfluß haben darf; auch wendete er eine sanfte „rationelle“ Abschwächung an, spontane Oxydation infolge des Altwerdens der Kulturen oder die Austrocknung ohne Zutritt des Lichtes. Es ist merkwürdig, daß P a s t e u r , der Chemiker keine Zuflucht zu chemischen Mitteln nahm, er schien die heftige destruierende Wirkung auf das Zellprotoplasma zu befürchten.

Begeistert, einerseits von diesen Überlegungen über die Abschwächung der Giftstoffe, legte mir anderseits ein Fall, den ich im Laufe der Untersuchungen im Jahre 1900 über die Typhusinfektion beim Meerschweinchen beobachtete, den Gedanken nahe, ein sensibilisiertes Virusvakzin vorzubereiten.

Fig. 1.

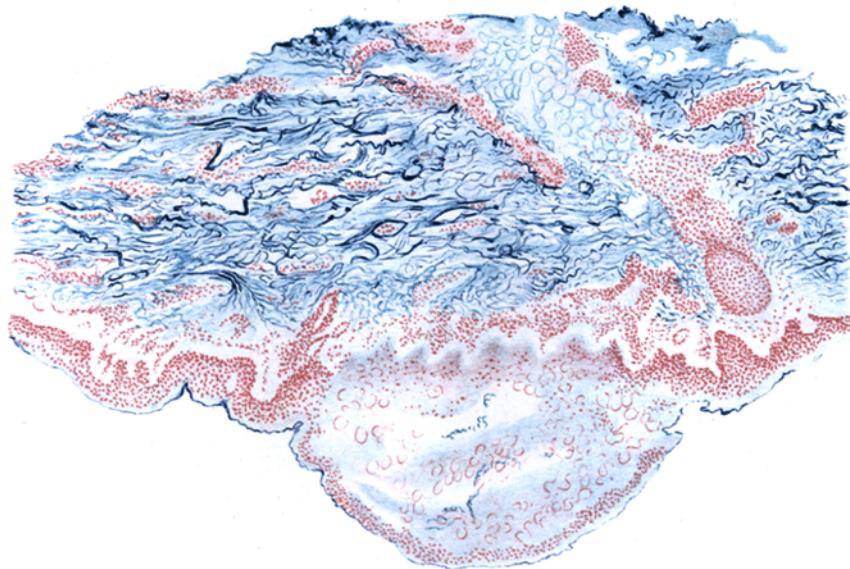


Fig. 2.

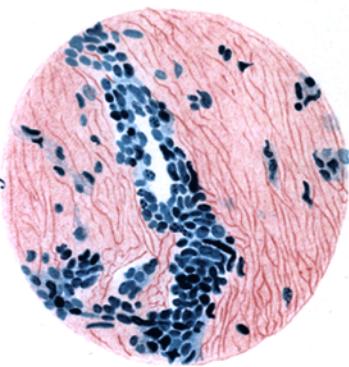


Fig. 3.

