

(Aus dem Patholog. Institut der Escola Paulista de Medicina São Paulo, Brasilien
[damaliger Direktor: Prof. Dr. W. Büngeler].)

Über die brasilianische Blastomykose und den histologischen Nachweis der *Paracoccidioides brasiliensis*.

Von

W. Büngeler,

Direktor des Pathologischen Instituts der Universität Kiel.

Mit 8 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 12. Dezember 1941.)

Von den verschiedenen Blastomykosen kennen wir in Brasilien fast ausschließlich die *Parakokzidioidose* („brasilianische Blastomykose“). Diese zuerst von *Lutz* beschriebene Krankheit ist in Brasilien und den angrenzenden Ländern Südamerikas sehr häufig; besonders im Staate São Paulo stellt sie unter den Landarbeitern des „*Interiors*“ und hier besonders unter den japanischen Kolonisten eine stark verbreitete Infektion dar. Das anatomische Bild der Krankheit besitzt wegen seines vorwiegenden Befalles der Lymphdrüsen eine große Ähnlichkeit mit der Lymphogranulomatose. Wie die *Hodgkinsche* Erkrankung befällt sie vom Primäraffekt der Mundhöhle ausgehend nach und nach den gesamten lymphatischen Drüsenapparat einschließlich der solitären und aggregierten Lymphfollikel der Schleimhäute des Digestions- und Respirationstractus, ferner die Milz, die Leber und das Knochenmark. Makroskopisch nachweisbare Veränderungen in anderen Organen sind dagegen selten. Die Erkrankung verläuft in der Regel tödlich.

Schon die ersten Beschreibungen der Blastomykosen von *Gilchrist*, *Busse*, *Gilchrist* und *Rixford* haben die durch Blastomyzeten hervorgerufenen „Blastomykosen“ ätiologisch von den durch „*Coccidioides immitis*“ hervorgerufenen und hauptsächlich in Amerika vorkommenden „kokzidioidalen Granulomen“ getrennt. Während man aber früher noch angenommen hatte, daß die Erreger des amerikanischen kokzidioidalen Granuloms identisch seien mit den Erregern der brasilianischen „parakokzidioidalen Granulome“, hat *Almeida* zeigen können, daß zwischen „*Coccidioides immitis*“ und „*Paracoccidioides brasiliensis*“ wesentliche Unterschiede bestehen.

Die Erreger der brasilianischen Blastomykose (*Paracoccidioides*) stellen im Gewebe runde, 5—20 μ große, lichtbrechende Zellen mit doppelter Membran dar, welche häufig von einem Kranz kleiner Elemente umgeben sind, die manchmal noch mit der Zellmembran durch kleine Fortsätze in Verbindung stehen. Während der Zellvermehrung kommt es im Kern der Hefezelle zu einer Auflockerung des Chromatins und zur Bildung kleiner Chromatinfragmente, welche durch die Kapsel dringen und außerhalb derselben den erwähnten Kranz kleiner Tochterzellen

bilden (vgl. Abb. 1). Dieser Prozeß kann sich in derselben Zelle mehrfach wiederholen, bis es schließlich zu einer Erschöpfung der Vermehrungsfähigkeit und zum Untergang der Mutterzelle kommt. Eine Teilung durch endogene Sprossenbildung und Freiwerden dieser Sprossen durch das Platzen der Zellmembran kommt also nicht vor. Die vielfache Ausstoßung der Tochterzellen lässt sich auch in den Pilzkulturen nachweisen. Die brasilianische Blastomykose lässt sich durch Einimpfung



Abb. 1. Brasilianisches parakokzidiodales Granulom. Schnitt aus einer Lymphdrüse der Halsgegend. Hämatoxylin-Eosinfärbung. Man erkennt die Wucherung großer bindigewebiger Zellen, im Zentrum eine Pilzzyste mit deutlicher Membran und um diese ein Kranz von Tochterzellen. (Nach Bängler: Pathologische Morphologie der Krankheiten der warmen Länder in der spanischen Ausgabe des Lehrbuches von Hueck, Editorial Labor, Barcelona.)

der Erreger in den Hoden auf Meeresschweinchen übertragen, wobei es zu einer Generalisierung der Erkrankung in die Haut kommt (*Almeida*).

Die Parakokzidiodose kommt hauptsächlich in *Brasilien* (hier zuerst von *Lutz* im Jahre 1908 beschrieben) und den Randstaaten Brasiliens vor. Am meisten befallen ist die männliche Landbevölkerung. Auffallend ist in Brasilien die bereits erwähnte starke Verbreitung der Krankheit unter den japanischen Kolonisten. Die Infektion erfolgt wahrscheinlich durch das Kauen von pilztragenden Gräsern und Getreideähren. Das brasilianische parakokzidiodale Granulom beginnt meistens mit kleinen Geschwüren in der *Mundhöhle*, der *Lippenschleimhaut*, am *Zahnfleisch*, an der *Zunge* und besonders in den *Gaumenseptenmandeln*, von wo sich die Erkrankung auf die *Schleimhaut des Nasen-Rachenraumes* und gelegentlich bis zum *Kehlkopf* fortsetzt. Nach der

Erkrankung der Schleimhäute schreitet die Infektion auf die regionären Lymphdrüsen fort, wobei es zu der typischen Schwellung der Halslymphdrüsen und der supraclavicularen Drüsen kommt. Diese Beteiligung der Lymphdrüsen ist nun für das brasiliatische parakokzidiodale Granulom sehr charakteristisch. Auf dem Lymphwege verbreitet sich schließlich die Krankheit auf fast alle Organe. So führt sie zu einer auf alle Körperregionen fortschreitenden Schwellung und Verhärtung der Lymphdrüsen, zum Befall der Leber und der Milz mit entsprechender Vergrößerung dieser Organe und *Lymphopenie* im Blutbilde, ferner zur Erkrankung des Knochenmarkes mit entsprechender *Anämie*. Gleichzeitig besteht *Bluteosinophilie*, intermittierendes *Fieber* und zunehmender allgemeiner Verfall. Die klinischen Symptome, ja selbst das makroskopische pathologisch-anatomische Bild können so mit dem der *Hodgkin*-schen Krankheit fast identisch sein.

Die primären *Schleimhautveränderungen* bestehen in unregelmäßig begrenzten Geschwüren mit hartem infiltriertem Grund und leicht blutenden Granulationen. In seltenen Fällen lokalisieren sich die primären Veränderungen in der *Haut* in Form kleiner knotiger und zur *Ulceration* neigender Infiltrate oder vesikulo-papulöser Effloreszenzen. Die regionären Lymphdrüsen beteiligen sich in Form starker Schwellungen, wobei jedoch in diesem Stadium die typischen histologischen Veränderungen der Blastomykose in den Lymphdrüsen noch fehlen. Erst nach Abschluß der initialen exsudativen Schleimhautveränderungen, d. h. wenn es am Orte der Primärinfektion zu produktiven Gewebswucherungen kommt, stellen sich auch in den Lymphdrüsen Gewebsneubildungen (meistens in Knötchenform und mit vielen Riesenzellen) ein, in denen wir den Erreger in allen Phasen der Entwicklung nachweisen können. In dem Übergang der primären exsudativen Veränderungen zu den mehr produktiven Gewebsreaktionen sehen wir den Ausdruck einer sich entwickelnden *spezifischen Allergie*. Dabei stellt der Lymphdrüsenapparat zunächst eine *Schranke* für die weitere Verbreitung der Blastomykose dar; ein längeres Stadium der brasiliatischen Blastomykose ist charakteristisch durch die ausschließliche Lokalisation der Erreger und der typischen Granulome in den Lymphdrüsen. Erst im letzten Stadium, d. h. mit eintretendem Resistenzverlust, kommt es auch zur Beteiligung anderer Organe.

Klinisch können wir hauptsächlich zwei Formen der brasiliatischen parakokzidiodalen Granulomatose unterscheiden: 1. Formen mit vorwiegender Beteiligung der *Haut* und der peripheren Lymphdrüsen und 2. Formen mit vorwiegender Beteiligung der *inneren Organe* und der inneren (mediastinalen, mesenterialen) Lymphdrüsen. Meistens ist aber eine scharfe Trennung zwischen diesen beiden Formen, besonders in den vorgesetzten Stadien der Erkrankung nicht möglich. Im Gegensatz zum amerikanischen kokzidiodalen Granulom ist die Beteiligung der *Lungen* bei der brasiliatischen Blastomykose selten. Die vorwiegende Beteiligung der Lymphdrüsen hat dazu geführt, die brasiliatische Parakokzidiodose als „*maligne blastomykotische Lymphgranulomatose*“ zu bezeichnen.

Die ersten Veränderungen finden sich am häufigsten in den *Gaumenmandeln* und in der Mund- und Rachenschleimhaut. Es handelt sich dabei um papulöse ulceröse Erscheinungen mit starker Tendenz zur Ausbreitung auf die Nachbarschaft und auf die regionalen Lymphdrüsen. Histologisch zeigen die Schleimhautgeschwüre im Anschluß an die initialen exsudativen Entzündungsscheinungen als Ausdruck einer sich entwickelnden spezifischen Allergie vorwiegend produktiv-knotige Gewebsreaktionen, daneben können sich aber auch eitrige und abscedierende Entzündungen entwickeln, welche besonders bei den Frühveränderungen vorherrschen, die aber gelegentlich auch in vorgesetzten Fällen als Folge einer Geschwürsbildung und Mischinfektion auftreten. Bei beiden Formen finden wir im Primärherd selbst die Erreger in meist großer Zahl, während sie in den regionalen Lymphdrüsen zunächst noch fehlen. Die Geschwüre können sich in die Tiefe ausdehnen und zu weitgehenden Zerstörungen führen. Die mehr produktiven Formen, welche weniger zur Geschwürsbildung neigen, führen zu starker Einengung der Nasen- und Rachenhöhle, gelegentlich zu hochgradiger Verdickung des Kehlkopfeingangs und zu Kehlkopfstenosen. Von den primären Veränderungen der Schleimhäute des Mundes und des Halses und von den mitbeteiligten Lymphdrüsen aus verbreitet sich die Krankheit über das gesamte lymphatische System, ferner auf die Leber und Milz, seltener auf das Knochenmark. In der *Leber* finden wir die Erreger hauptsächlich im periportalen Bindegewebe, wo sie eine dichte lymphocytäre und eosinophile Infiltration sowie die typische Knötchenbildung mit Riesenzellen hervorrufen. In späteren Stadien kann es zu starken Bindegewebswucherungen und cirrhoseähnlichen Veränderungen kommen. Die Veränderungen in der *Milz* entsprechen denjenigen der Lymphdrüsen. Bei der Bildung größerer und zentral nekrotischer Granulome in der Milz sind die Veränderungen makroskopisch nicht von dem Bilde einer *Lymphogranulomatose* zu unterscheiden.

Im *histologischen Bilde* ist die Krankheit charakterisiert durch die Entwicklung eines eigenartigen Granulationsgewebes, welches teilweise rein produktive Veränderungen, teils degenerative käsige Umwandlungen der Granulome, und ferner, besonders in der Haut, exsudative eitrige Prozesse aufweist. Am meisten charakterisiert ist das aus Epitheloidzellen und massenhaften Fremdkörperriesenzellen aufgebaute parakokzidiodale Granulom, welches immer zahlreiche cystische runde Pilzzellen in allen Stadien der Fortpflanzung enthält. Am wichtigsten und am meisten charakteristisch sind die Veränderungen der *Lymphdrüsen*. Die Parakokzidiodose lokalisiert sich nicht nur in den eigentlichen Lymphdrüsen, sondern auch in den Lymphfollikeln der verschiedensten Organe (Leber, Haut, Respirationstractus, Kehlkopf und Magen-Darmkanal), sie verhält sich also auch in dieser Hinsicht ähnlich wie die *Lymphogranulomatose*.

Histologisch können wir verschiedene Formen der Lymphdrüsenvoränderungen unterscheiden: 1. Die *noduläre Form*; sie ist charakterisiert durch die Entwicklung eines knötchenförmigen Granulationsgewebes, welches aus gewucherten, epitheloiden, histiocytären Zellen aufgebaut ist und eine oder mehrere Riesenzellen und meist zahlreiche Parasiten enthält. Dieses Bild kann in allen Einzelheiten eine produktive Tuberkulose vortäuschen (vgl. Abb. 2 und 3). 2. Die *diffuse Riesenzellen-*

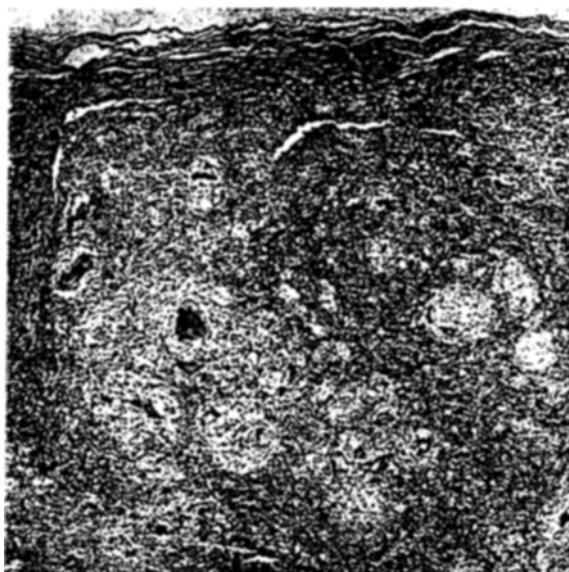


Abb. 2. Noduläre (produktive) Form der brasiliatischen Blastomykose. Tuberkuloseähnliches Bild aus einer Halslymphdrüse. Übersichtsbild, Hämatoxylin-Eosinfärbung. Man erkennt die zahlreichen Epitheloidzellentuberkel, welche eine oder mehrere zentrale Riesenzellen enthalten.

reaktion. Bei dieser entwickeln sich keine eigentlichen Knötchen, die Drüsen sind vielmehr diffus von parasitenhaltigen Riesenzellen durchsetzt, gleichzeitig besteht eine mehr oder weniger starke Fibrose der Drüse (vgl. Abb. 5). 3. Die *gummöse Form*. Sie entsteht durch die zentrale Verkäsung der Knötchen, wobei die nekrotischen Massen ähnlich wie bei einem syphilitischen Gumma von einem fibrösen, manchmal knötchenförmigen und meist parasitenhaltigen Granulationsgewebe eingekapselt sind. Innerhalb der Nekrosen lassen sich meistens noch Pilzzellen nachweisen (vgl. Abb. 4). Die nodösen und diffusen Formen sind, besonders in vorgeschrittenen Fällen, in der Regel von einer zunehmenden fibrösen Induration der Lymphdrüsen begleitet.

Das beschriebene, oft sehr wechselnde histologische Bild der brasiliatischen Blastomykose kann den verschiedenen Formen der produktiven und verkäsenden Lymphdrüsentuberkulose oft täuschend ähnlich sein.

Die Diagnose „*Parakokzidiidose*“ ist aber meistens leicht möglich durch den Nachweis des Erregers. Die Darstellung des charakteristischen cystenförmigen und oft von einem Kranz von Tochterzellen umgebenen Pilzes gelingt im Schnittpräparat in der Regel mit einfacher Hämatoxylin-Eosinfärbung. Die gut gefärbten Pilze sind gewöhnlich innerhalb der Riesenzellen und anderer Bindegewebeelemente nachweisbar. Nur selten macht die Diagnose wegen des gelegentlich unmöglichsten Nachweises der

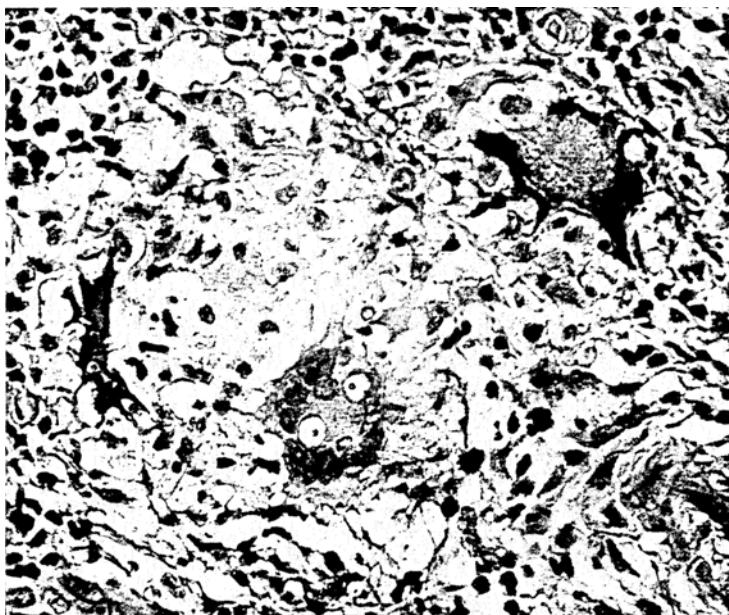


Abb. 3. Brasilianisches parakokzidioidiales Granulom, noduläre Form. Schnitt aus einer Lymphdrüse. Hämatoxylin-Eosinfärbung. Eine vielkernige Riesenzelle mit zwei Pilz-Zellen. Darum ein breiter Kranz großer Epitheloidzellen, welche das Knötchen bilden. Peripheriawärts weitere Riesenzellen und kleine Lymphocyten. (Nach Büngeler: l. c.)

Erreger besondere Schwierigkeiten. Das kommt z. B. bei der käsigen, gummösen Form der Blastomykose vor, bei welcher es zu einer vollkommenen Zerstörung der zur Untersuchung geschickten Lymphdrüse gekommen ist und wobei sich dann die Erreger innerhalb der Käsemassen nicht mehr oder nur nach Untersuchung zahlreicher Präparate in vereinzelten und nur schlecht färbbaren Exemplaren nachweisen lassen.

Der Nachweis der Pilze gestaltet sich ferner dann schwierig, wenn es im Endstadium der Erkrankung zwar zu einer Verschleppung der Pilze in die verschiedensten Organe gekommen ist, ohne daß sich jedoch in diesen das für die Blastomykose typische Granulationsgewebe entwickelt hat. Die Verbreitung der Blastomykose erfolgt zwar hauptsächlich auf

dem Lymphwege. Wenn auch auf diesem Wege vorwiegend dieselben Organe erkranken, welche auch bei der Lymphogranulomatose befallen werden, so ist doch anzunehmen, daß der Pilz auch auf dem *Blutwege* in sämtliche Organe verschleppt wird, aber nicht immer in allen Organen einen günstigen Nährboden für seine Weiterentwicklung vorfindet. Das zeigt uns der gelegentliche und seltene Befund kleiner Blastomykoseknötchen in der Muskulatur, im Herzen, in der Lunge, in den Hirnhäuten, in der Niere, in der Prostata, im Hoden und Nebenhoden, im

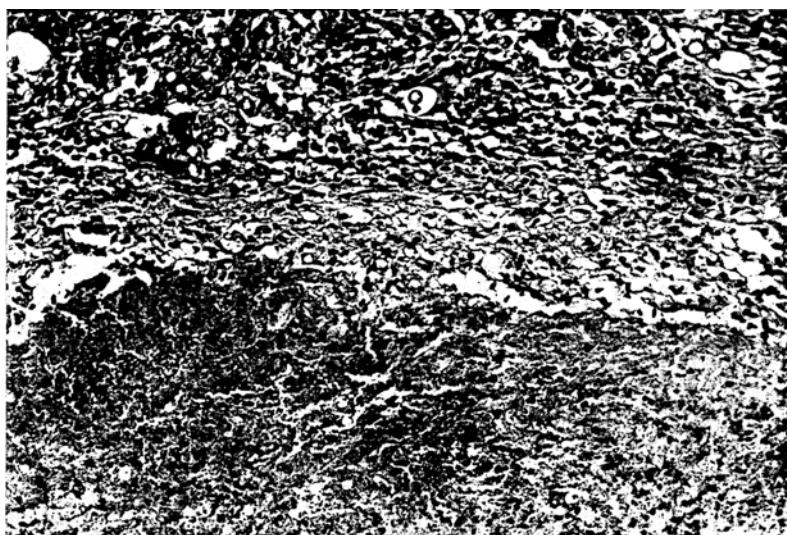


Abb. 4. Brasilianisches parakoccidioidiales Granulom; gummosé Form. Schnitt aus der Randpartie einer größtenteils verkästen Lymphdrüse. Hämatoxylin-Eosinfärbung. Im unteren Teil der Abbildung ausgedehnte Nekrose (Verkübung). Oben die Kapsel des (im ganzen kugelförmigen) Knotens, welche sich aus einem zellreichen, vorwiegend aus histiocytairem Bindegewebszellen aufgebauten Granulationsgewebe zusammensetzt. Im letzteren viele runde Pilzzellen. (Nach Büngeler: 1. c.)

Ovarium und im Uterus. Die Entwicklung eines größeren und zu weitgehender Organerstörung führenden Granulationsgewebes ist dagegen in diesen Organen selten. Wir finden vielmehr als Folge dieser generalisierten hämatogenen Streuung den Pilz (meistens in sehr kleinen, unter $10\text{ }\mu$ großen Exemplaren) oft in isolierter Lagerung frei in den Gewebspalten der genannten Organe, ohne daß sie hier eine wahrnehmbare Reaktion ausgelöst haben. Es kann dann der Nachweis der Pilze mit den gewöhnlichen Färbemethoden sehr schwierig sein.

Hier haben wir nun nach anderen Färbeverfahren gesucht, mit welchen der Nachweis der Paracoccidioides auch dann gelingt, wenn die Pilzeysten sich nur in sehr geringer Zahl und außerhalb des für die Blastomykose charakteristischen Granulationsgewebes vorfinden. Außer

der Hämatoxylin-Eosinfärbung (vgl. Abb. 1—5) haben wir zunächst folgende Methoden angewandt: Verdünnte Lösungen von Methylenblau und Bismarckbraun sowie Hämalaun, ferner die Gramsche Methode, Löfflersches Methylenblau, *Giemsa*-Lösung und Carbofuehsin. Alle diese

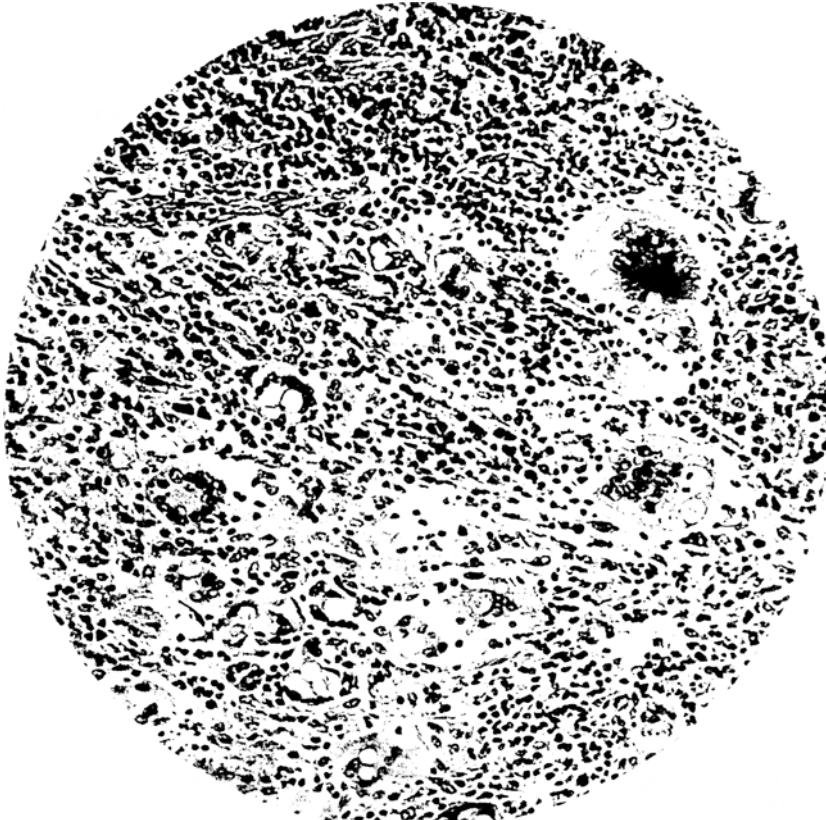


Abb. 5. Diffuses parakoccidioidiales Granulom in einer Halslymphdrüse. Man erkennt die zahlreichen großen Fremdkörperriesenzellen, welche größtenteils zahlreiche Blastomycescysten enthalten. Keine Knöchchenbildung, aber diffuse Bindegewebswucherung.
Hämatoxylin-Eosinfärbung.

Methoden geben im Durchschnitt gute Resultate, versagen aber ebenso wie die Hämatoxylin-Eosinfärbung für den schwierigen Nachweis isolierter kleinsten Tochterzellen. Hier haben wir nun in der Silbermethode von *Bielschowsky-Maresch* ein ausgezeichnetes Mittel zur Darstellung der Pilze gefunden. Der *Paracoccidioides* besitzt eine ausgesprochene Affinität für die Silberimprägnierung, und zwar gelingt diese besonders schön in Gefrierschnitten, aber auch nach Paraffineinbettung.

Die von uns angewandte Methode ist folgende: Fixierung in 10%iger Formalinlösung. Gefrierschnitte mit Glycerin-Eiweiß auf den Objektträger aufkleben und

zunächst in der aufsteigenden Alkoholreihe entwässern, dann wieder zurück in 70%igen Alkohol. Darauf 30 Min. in 1%igem Ammoniak-Wasser; in fließendem Wasser abspülen. Danach kommen die Schnitte in eine 1%ige Kaliumpermanganatlösung, bis sie eine dunkelbraune Färbung annehmen, sie werden dann etwa 5 Min. lang in fließendem Wasser gewaschen. Entfärbung der Schnitte in 2%iger Kaliummetabisulfatlösung, darauf 15 Min. wässern. Die Schnitte werden dann kurz (etwa

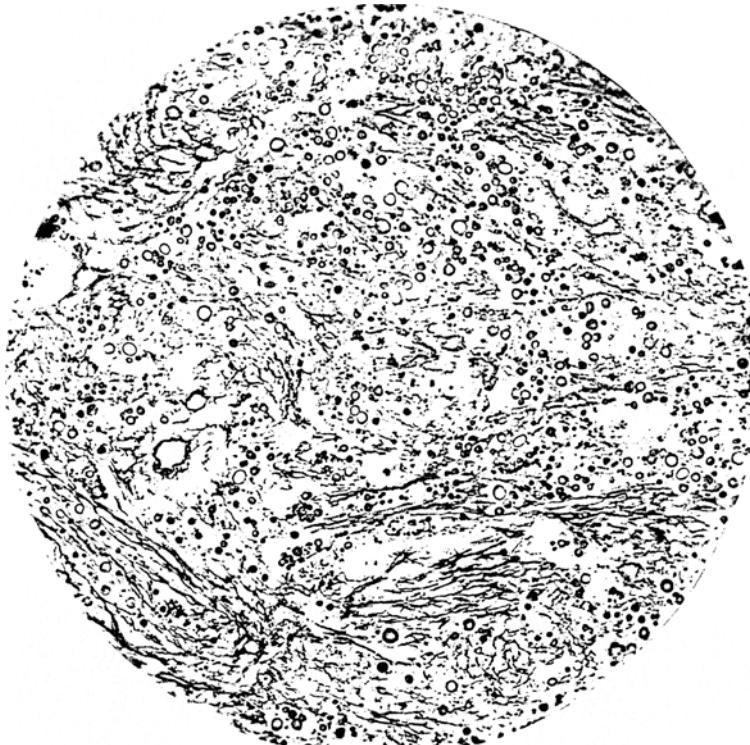


Abb. 6. Präparat aus derselben, in Abb. 5 dargestellten Lymphdrüse nach *Silberimpregnation*. Zwischen den durch die Silberimpregnation dargestellten Bindegewebsfibrillen massenhaft Pilze. Man erkennt viele größere Pilzzysten mit kranzförmig angeordneten Tochterzellen, sowie massenhafte, in die Gewebspalten eingeschwemmte kleine und kleinste Tochterzellen. Die Überlegenheit der Versilberungsmethode gegenüber der gewöhnlichen Färbung ist aus der Gegenüberstellung der Abb. 5 und 6 deutlich.

1 Min.) mit 2%iger Lösung von Eisenammoniumsulfat behandelt und dann wiederholt in destilliertem Wasser gespült. Darauf erfolgt die Behandlung mit ammoniakalischer Silbernitratlösung, etwa 1 Min. lang, dann rasches Abspülen in 1%iger Ammoniaklösung und destilliertem Wasser. 10 Min. in 25%igem Formalin und darauf möglichst lange im fließenden Wasser spülen. Hierauf 10 Min. lang Behandlung mit Goldchlorid (10 Tropfen einer 1%igen Lösung auf 5 ccm Wasser), kurz abspülen in 2%iger Kaliummetabisulfatlösung. Fixieren in 2%iger Fixiernatronlösung (1 Min.) und dann möglichst lange in fließendem Wasser waschen. Entwässern, Xylol, Canadabalsam.

Die Überlegenheit der Silbermethode gegenüber allen anderen Färbeverfahren lässt sich leicht darstellen, wenn man zwei aufeinanderfolgende

Schnitte von beliebigem Material brasiliianischer Blastomykose einmal mit Hämatoxylin-Eosin und dann mit der Silbermethode färbt. Bei letzterer kommt ein Vielfaches der Zahl von *Blastomyces* zur Darstellung. Die zahllosen kleinsten ausgestoßenen und noch frei im Gewebe liegenden Tochterzellen, welche bei der gewöhnlichen Färbung nicht sichtbar sind, treten hier sehr deutlich in Erscheinung. Ferner zeigt die Methode, daß sich die Bildung von Tochterzellen innerhalb der Pilzzyste und ihre Ausstoßung in einer viel größeren Zahl von Pilzzysten nachweisen läßt, und zwar lassen sich alle Stadien der Zellvermehrung innerhalb einer Mutterzelle, dann deren kranzförmige Ausstoßung sowie die Ausschwemmung der Tochterzellen in die Gewebsspalten und schließlich ihre intracelluläre Aufnahme leicht verfolgen. Gerade die feineren Vorgänge bei der Pilzvermehrung treten nach der Silberimprägnierung sehr deutlich in Erscheinung (vgl. Abb. 6—7).

Zeigt sich die Überlegenheit der Silbermethode schon für die genauere Beobachtung der Vermehrungsvorgänge, so wird diese noch deutlicher bei den Fällen von Blastomykose, bei welchen nach gewöhnlicher Färbung der Nachweis der Pilze wegen ihrer geringen Zahl nur sehr schwer und nicht mit genügender Sicherheit möglich ist. Hier bringt die Silberimprägnation oft noch sehr zahlreiche Cysten und Sporen zur Darstellung, welche bei gewöhnlicher Untersuchung nicht auffindbar waren. Am wertvollsten hat sich uns die Methode der Versilberung jedoch für die systematische Untersuchung über die Art der Verbreitung der Pilze und ihrer Sporen im Organismus erwiesen. Bei verschiedenen Sektionen von generalisierter brasiliianischer Blastomykose haben wir sämtliche Organe

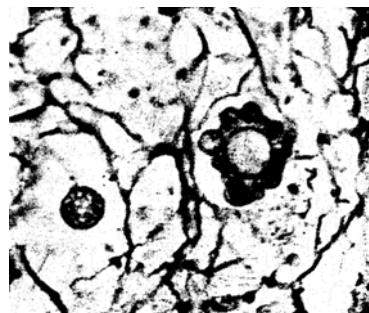


Abb. 7. Parakokzidiose, Silberimprägnation, Rechts eine größere Pilzzyste mit gleichzeitiger Ausstoßung zahlreicher Tochterzellen, welche kranzförmig und in dichter Lagerung die Mutterzelle umgeben. Links daneben eine Pilzzyste mit beginnender Tochterzellenbildung innerhalb der Cyste.



Abb. 8. Interstitielles Bindegewebe der Nierenrinde nach Silberimprägnation bei einem Falle weit vorgeschritten er *brasiliianischer Blastomykose*. Starke Vergrößerung. Größere Pilzzyste mit bereits weit vorgeschritten Entwickelung zahlreicher Tochterzellen, aber noch keine Ausstoßung. Die Pilzzeile liegt frei im Lumen einer Blutcapillare (*terminale Pilzsepsis*). Blastomykotisches Granulationsgewebe war in der Niere nicht nachweisbar.

einer genauen Untersuchung nach vorausgegangener Silberimprägnation unterzogen und dabei feststellen können, daß auch die hämatogene Verbreitung der Pilze im Endstadium der Krankheit eine ganz ungewöhnlich große ist, selbst in den Fällen, welche makroskopisch nur Veränderungen in den lymphatischen Organen nachweisen ließen. Hier fanden wir die Blastomycessporen und die vollentwickelten Pilze intra- und extravasculär in fast allen Organen, ohne daß es in diesen zur Entwicklung eines blastomykotischen Granulationsgewebes gekommen wäre. Wir erwähnen im einzelnen: Die weiche Hirnhaut (besonders in der Umgebung der mittleren Gehirnarterie), die Schilddrüse, Herzmuskel und Perikard, Lungen und Pleuren, Diaphragma, quergestreifte Skelettmuskulatur (besonders Psoasmuskel und Oberschenkelmuskulatur), Nieren (besonders das Rindengebiet, vgl. Abb. 8), Darmschleimhaut, Schleimhaut der Blase, Prostata, Hoden und Nebenhoden, Ovarium und Uterus. Gerade die Befunde von frei im Gewebe liegenden Pilzen sind sehr aufschlußreich, weil sie uns zeigen, daß es in vorgeschrittenen Fällen von Blastomykose zu einer ausgesprochenen „*Pilzsepsis*“ kommen kann. Es ist wahrscheinlich, daß diese hämatogenen Streuungen erst das *Schlussbild* einer Blastomykose darstellen, wobei es infolge eines finalen Resistenzverlustes am Orte der generalisierten Streuung der Pilze nicht mehr zu lokalen Gewebsreaktionen kommt. Es ist wenig wahrscheinlich, daß sich derartige generalisierte Streuungen schon in den früheren Stadien der Blastomykose finden. Wir selbst haben sie jedenfalls nur bei denjenigen zur Obduktion gekommenen Fällen beobachtet, bei welchen eine bereits über das lymphatische System vorgeschrittene Blastomykose vorlag. Solange die Blastomykose noch auf das lymphatische System lokalisiert ist und solange es in diesen Organen noch zur Entwicklung eines meist knötenförmigen und riesenzellhaltigen Granulationsgewebes kommt, dürfen wir mit guten Gründen noch das Vorhandensein einer Abwehr dem Erreger gegenüber annehmen. Erst wenn diese erlischt, kommt es zur generalisierten Streuung, d. h. zur terminalen „*Pilzsepsis*“.

Literatur siehe bei Büngeler: Pathologische Morphologie der Krankheiten der warmen Länder in der spanischen Ausgabe des Lehrbuches von Hueck (Editorial Labor, Barcelona).