

mykosen

Herausgeber und Schriftleiter: Hans Götz, Essen, Heinz Grimmer, Wiesbaden
Detlev Hantschke, Essen, Wolf Meinhof, München, Hans Rieth, Hamburg



9/1970

1. September

Aus der Hautklinik der Karl-Marx-Universität Leipzig, Bereich Medizin
(Direktor: Prof. Dr. H. BRAUN)

Zur Bedeutung von Milieufaktoren für die Merkmalsausbildung von *Trichophyton rubrum*-Stämmen*)

CHRISTINA SCHÖNBORN

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. K. Lins er zum 75. Geburtstag gewidmet

Einführung

Trichophyton (T.) *rubrum* ist der weitaus häufigste Pilz innerhalb unseres Dermatophytenpektrums. Von 1961 bis 1969 isolierten wir aus 60 334 dermatologischen Untersuchungsproben fast 7000 Stämme. Der Anteil von T. *rubrum* an der Gesamtzahl der gezüchteten Hautpilze betrug 67,4 %.

Ähnlich wie andere Dermatophyten verfügt T. *rubrum* über eine erstaunliche Modifikationsbreite (ENGLISH 1964; OTA u. KAWATSURÉ; UECKERT u. UECKERT). Die bei der Identifikation abartiger Pilztypen auftauchenden Probleme sind allen mykologischen Routinelaboratorien geläufig, zahlenmäßige Aufschlüsselungen der beobachteten *Rubrum*-Varianten liegen jedoch nur vereinzelt vor: ENGLISH (1964) gliederte 279 innerhalb von 9 Jahren in England gewonnene Stämme in 6 morphologisch gut unterscheidbare Gruppen. GUGNANI u. Mitarb. ordneten 256 in Indien gezüchtete *Rubrum*-Stämme in 3 voneinander abweichende Typen ein.

Obwohl in Übereinstimmung mit diesen beiden statistischen Übersichten auch andernorts die 1910 von CASTELLANI als *Epidermophyton rubrum* beschriebene, flaumige Wuchsform nach wie vor dominiert, nehmen Hinweise auf abnorme Merkmalsausbildungen auffallend zu. Man fand z. B. *Rubrum*-Stämme mit gelber statt roter Pigmentation (ENGLISH 1964; SZILAGYI u. REISS) oder solche mit Produktion eines melanoiden Farbstoffes (ENGLISH 1964, 1970; FRÁGNER 1966; KABEN; KNOX; DE VRIES u. CORMANE); andere wieder ähnelten in ihrer Koloniestruktur T. *mentagrophytes* (BLASCHKE-HELLMESSEN; BÖHME u. FRIEDRICH), T. *violaceum* (JUNG), T. *ferrugineum* (BALABANOFF 1970) oder T. *tonsurans* (GENTLES u. Mitarb.; GUGNANI u. Mitarb.; SCHÖNBORN). Die zahlenmäßig vorherrschende seidigflaumige Variante mit reduzierter Morphologie stellt nach BALABANOFF (1968) die heute typische Existenzform des Pilzes dar, die sich im Verlauf der phylogenetischen Differenzierung und physiologischen Spezialisierung aus primitiveren, mikromorphologisch reicheren Typen entwickelte.

Interessanterweise entspricht die Koloniestruktur der flauschigen Normalform dem Erscheinungsbild eines pleomorph gewordenen Dermatophyten. Hier wie dort haben wir es mit vereinfachtem Kolonieaufbau und weitgehender Reduktion der Reproduktionsorgane zu tun. Nach neueren Erkenntnissen handelt es sich beim sogenannten Pleomorphismus nicht — wie früher angenommen — um eine degenerative Entartung, sondern um eine spezielle Variantenbildung, die man bei vielen Hyphomyceten, u. a. auch bei Dermatophyten beobachten kann (BÖHME; FRÁGNER 1956; HEJTMÁNEK). Als Folge von Genmutationen treten zwischen der normalen Mutterkolonie und der abgespaltenen pleomorphen Kolonie nicht nur morphologische, sondern auch

*) Nach einem Vortrag, gehalten anlässlich der 5. Tagung der Gesellschaft für Medizinische Mykologie der DDR in Leipzig (7.—10. 5. 1970)

physiologische Unterschiede hervor (HEJTMÁNEK; HEJTMÁNKOVÁ-UHROVÁ u. Mitarb.; WEITZMAN). Mit dem Verschwinden bestimmter morphologischer Strukturen geht eine Erweiterung der physiologischen Aktivität, insbesondere der Fähigkeit, Ammonium- und Nitrat-Ionen zu assimilieren, einher. Dies zeigten Versuche mit *T. mentagrophytes* (BISTIS; ITO u. FUJII; NICKERSON), mit *Microsporum gypsum* und *Keratinomyces ajelloi* (HEJTMÁNEK).

EMMONS sowie GRIGORAKI äußerten ebenso wie später KASHKIN, RIETH (1969) und PALDROK die Vermutung, daß Merkmalsänderungen der Pilze auch in deren parasitärem Stadium möglich sind und daß manche Dermatophyten bereits im pathologischen Material (und somit auch in der Primärkultur) im pleomorphen Zustand vorliegen können. Über auslösende Ursachen für derartige Wuchsform-Veränderungen ist allerdings bis heute nichts Sicheres bekannt, wenn auch ein Zusammenhang mit bestimmten Terrainfaktoren bzw. Kulturbedingungen nicht von der Hand zu weisen ist. Daß übermäßiger Zuckergehalt des Nährmediums zu Pleomorphismus und damit zur Entwertung von Dermatophyten-Stämmen führt, war bereits SABOURAUD bekannt. Andererseits beobachtete man einen günstigen Einfluß auf die Konstanzhaltung der Kulturmerkmale (selbst bei pleomorphieanfälligen Dermatomyceten wie *Microsporum canis* oder *Epidermophyton floccosum*) durch Zugabe von Erde (BAKERSPIGEL; LEITE u. RÉ; VANBREUSEGHEM u. BRUSSELI), Meerschweinchenhaaren (SAËZ), Actidion, Extrakt aus Fichtennadeln oder Pteridophyten (REISS u. LEONARD) zum Nährsubstrat. Für die Variantenbildung *in vivo* sollen die Immunitätslage des infizierten Wirtsorganismus, interkurrente Mischinfektionen oder therapeutische Maßnahmen bedeutsam sein. Darauf deuten Beobachtungen von FISCHER, HEJTMÁNKOVÁ-UHROVÁ, KAFFKA u. RIETH, KASHKIN, PALDROK, RIETH sowie SANDERSON u. SLOPER hin.

Die Variabilität von *T. rubrum* findet in der häufigen Anzüchtung abartiger Pilzstämmen aus Patientenmaterial sichtbaren Ausdruck; es gelingt aber nicht, spezielle Wuchstypen mit ganz bestimmten Krankheitsbildern in Zusammenhang zu bringen. Weder SILVA u. Mitarb., die 46 Stämme in ihre Untersuchungen einbezogen, noch GUGNANI u. a. mit 256 *T. rubrum*-Isolaten konnten derartige Korrelationen aufdecken. Andererseits weist das Auftreten unterschiedlicher Pilzvarianten an verschiedenen Körperregionen ein und desselben Patienten auf die Bedeutung unerfaßter Terrainfaktoren hin. ENGLISH (1964, 1970) berichtete z. B. über gleichzeitiges Vorkommen roter und intensiv gelb pigmentierter Stämme, ebenso über die Kombination normaler und melanoider Formen. Beide Beobachtungen können wir an unserem Material bestätigen. Besonders hoch scheint die Frequenz atypischer *Rubrum*-Stämme im menschlichen Nagelmaterial zu sein.

Im Zusammenhang mit den aufgeworfenen Problemen interessierte uns die Fragestellung, ob primär watteartige *Rubrum*-Normalformen unter geeigneten, experimentell geschaffenen Umweltverhältnissen in der Lage sind, in andere, möglicherweise ebenfalls vom Patienten her bekannte Wuchsformen überzugehen.

Experimenteller Teil

Unter Berücksichtigung der offenbar Varianten-induzierenden Wirkung von Nagelkeratin wählten wir folgende Versuchsanordnung: 5 weiß-flaumige, im Oktober 1968 aus Patientenmaterial isolierte *T. rubrum*-Stämme wurden seit November 1968 in Reagenzgläsern teils auf Kimmigagar, teils auf keratinhaltigem Nährmedium gezüchtet und in Abständen von etwa 3 bis 4 Wochen weiterverimpft. In Intervallen von 3 Monaten schalteten wir eine Plattenansatz-Passage ein (bestehend aus Sabouraud-Glukose-, Kimmig-,

Maismehl-Agar mit und ohne Glukose sowie Czapek-Dox-Agar), um etwaige Veränderungen besser beurteilen zu können. Außerdem wurde die Fähigkeit zur Harnstoffspaltung, Gelatineverflüssigung und Keratinolyse geprüft, weiterhin die Abhängigkeit von Vitamingaben. Deckglaskulturen dienen zum Studium des mikromorphologischen Bildes.

Anfängliche Passagen über Wasseragar mit 0,1 % Glukose und 1 % fein zerkleinertem Pferdehufmaterial brachten nicht den gewünschten Erfolg. Deshalb wurden von der 7. Serie an Pferdehufspäne benutzt, die mit einer zuckerfreien mineralischen Nährlösung getränkt waren (0,3 % NaNO₃; 0,1 % KH₂PO₄; 0,025 % MgSO₄; 0,025% KCl; ad 1000 ml Leitungswasser).

Nach 14 Keratinpassagen (die Versuchsdauer betrug 11 Monate) traten erstmalig bei 2 der 5 Versuchspilze Veränderungen auf (vgl. Tabelle): Bei Stamm 1 entwickelte sich ein

Tabelle: Merkmale von 5 primär weiß-flauschigen Trich. rubrum-Stämmen nach fortlaufenden Passagen über Hufkeratin

Stammbezeichnung	Herkunft	nach 14 Passagen (= 11 Monaten)	nach 18 Passagen (= 14 Monaten)
1 7774/68	Onychomykose des Daumens (8. 11. 68)	abgeflachter gipsiger Sektor mit üppiger Sporulation in- nerhalb einer flaumigen Kolonie	T. mentagrophytes-ähnlich, granulär, gelblich, massen- haft Spindelsporen; beschleunigte Harnstoff- hydrolyse
2 7858/68	Onychomykose der Finger (10. 10. 68)	flauschig, weiß	flauschig, weiß
3 7874/68	Tinea inguinalis (10. 10. 68)	flauschig, weiß	flauschig, weiß
4 7900/68	interdigitale Fußmykose (11. 10. 68)	T. mentagrophytes-ähnlich, granulär, Kolonie dem Sub- strat nur locker aufsitzend, üppige Sporenbildung	wie T. mentagrophytes, gipsig, gelblich, massenhaft Spindelsporen; beschleunigte Harnstoffhydrolyse
5 7927/68	Tinea inguinalis (14. 10. 68)	flauschig, weiß	Kolonie flach, samtig-filzig, mit Radiärfurchen und star- ker weinroter Pigmentation; vermehrte Sporenbildung; beschleunigte Harnstoff- hydrolyse

abgeflachter, gipsiger, sporenenreicher, schmaler Sektor innerhalb einer der flaumigen Kimmigagar-Kontrolle gleichenden Kolonie. Stamm 4 hatte sich völlig zu einer gelblichen, granulären Variante mit T. mentagrophytes-ähnlichem Habitus umgewandelt. Besonders auffällig waren die Abweichungen im mikromorphologischen Bereich. Während die Kontrollen raschwüchsiges, uncharakteristisches, fädiges, nahezu sporenlöses Myzel aufwiesen, zeichneten sich die beiden gipsigen Wuchsformen durch reduziertes Myzel und große Mengen an Mikro-, Arthro-, Chlamydo- und besonders Spindelsporen aus. (Abb. 1 bis 5).

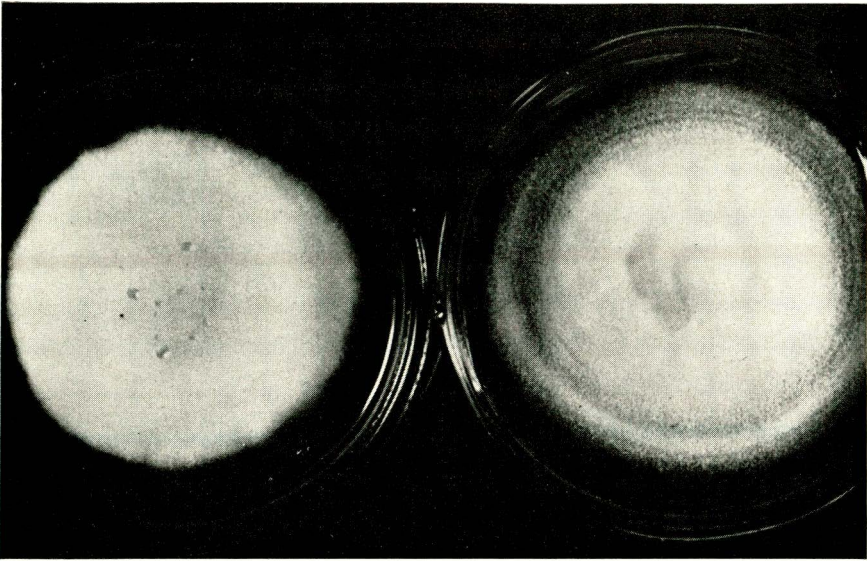


Abb. 1: *Trichophyton rubrum*, Stamm Nr. 1
Subkulturen der 14. Passage, auf Glukose-Agar

Links: die über Kimmig-Agar weiter-
geführte flauschig gebliebene Kontrolle

Rechts: die durch Züchtung auf Huf-
keratin entstandene gipsige Variante

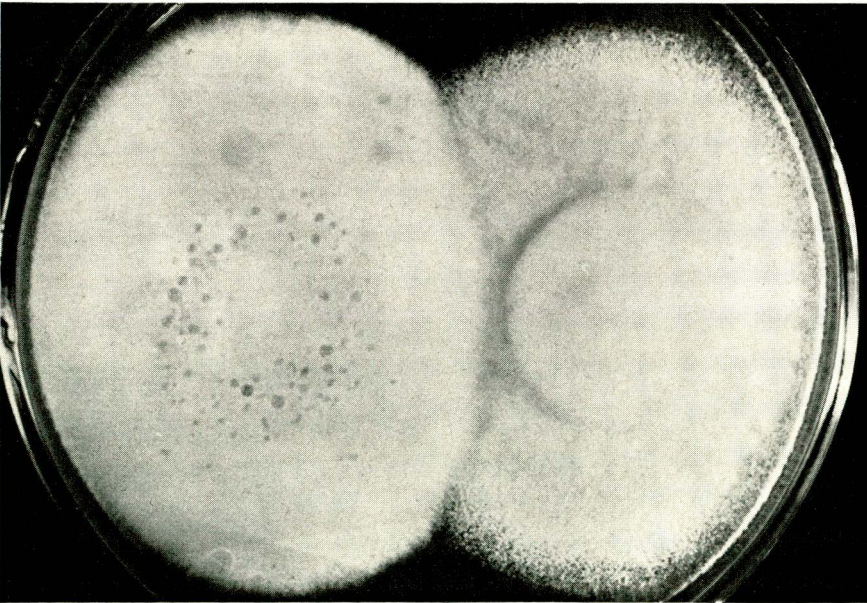


Abb. 2: *Trichophyton rubrum*, Stamm Nr. 4
Subkulturen der 18. Passage, auf Glukose-Agar

Links: die flauschig wachsende Kon-
trollkolonie

Rechts: die *Trich. mentagrophytes*-ähn-
liche Wuchsform der Keratinpassage

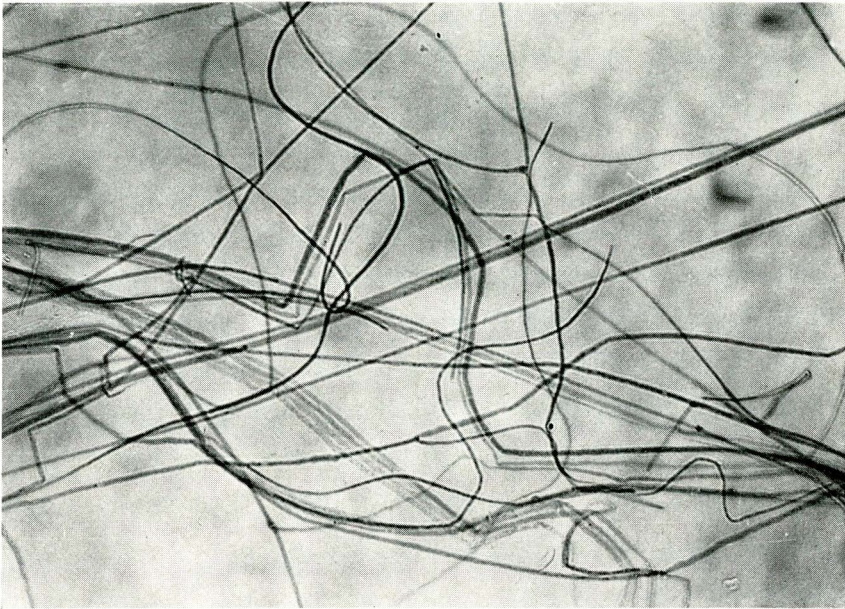


Abb. 3: Mikroskopisches Bild der flaumigen Kontrollkolonie
(*Trichophyton rubrum*, Stamm Nr. 4)
Vergrößerung 250 : 1

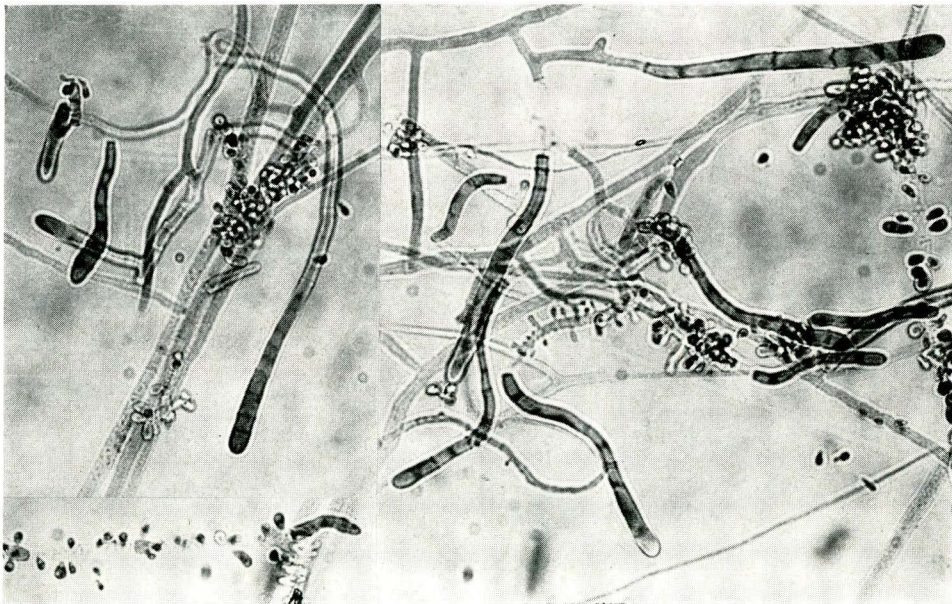


Abb. 4: Mikromorphologie der gipsigen Wuchsform von *Trichophyton rubrum*
(Stamm Nr. 4 nach Passagen über Hufkeratin)
Vergrößerung 400 : 1

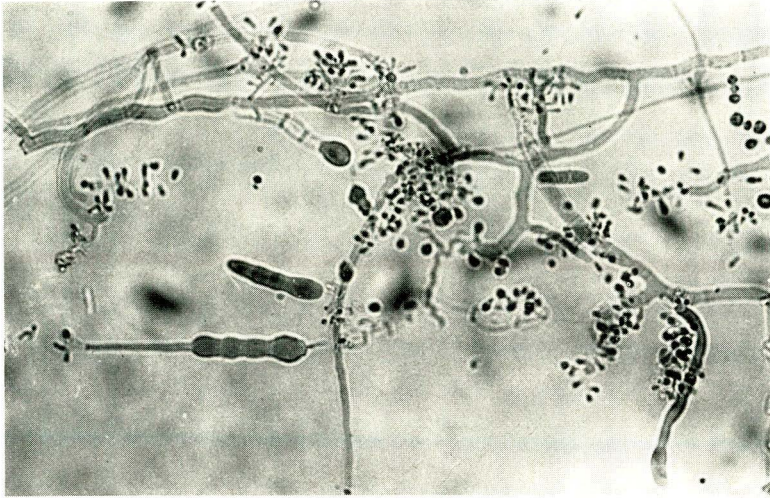


Abb. 5: Sporenbildung im granulären Koloniesektor von *Trichophyton rubrum* (Stamm Nr. 1), der nach 11monatiger Kultur auf Hufkeratin in Erscheinung trat. Vergrößerung 315 : 1

Nach Ablauf von insgesamt 14 Monaten (18 Passagen) zeigte noch ein weiterer Testpilz der Keratinreihe (Stamm 5) Unterschiede zur entsprechenden Kimmigagar-Kontrolle. Neben nur mäßig vermehrter Sporulation fiel hier eine verstärkte Pigmentierung der abgeflachten, radiär gefurchten, samtigen bis gipsigen Kolonie auf. (Abb. 6).

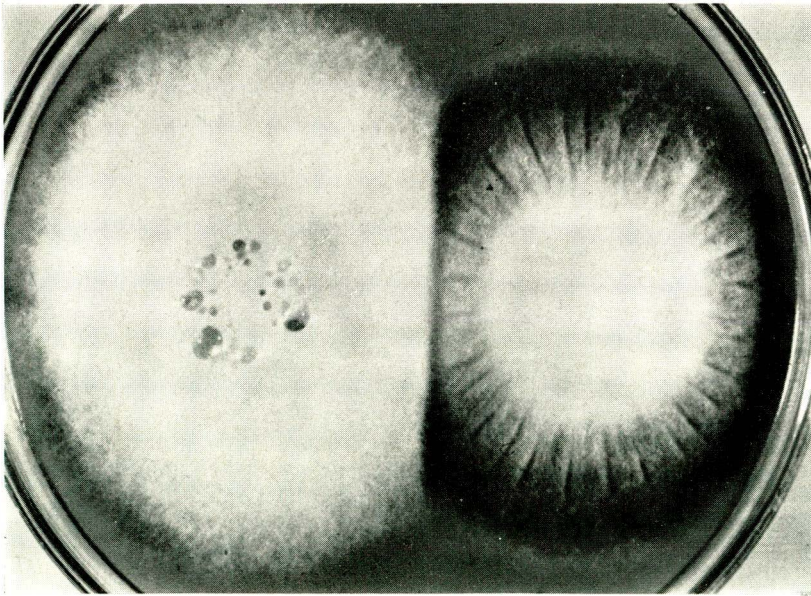


Abb. 6: *Trichophyton rubrum*, Stamm Nr. 5
Subkulturen der 18. Passage, auf Glukose-Agar

Links: die weiß-watteartig wachsende Kolonie

Rechts: die stark pigmentierte, radiär gefurchte, auf Keratinmedium gezüchtete Varietät

Bei allen 3 Varianten beobachteten wir eine beschleunigte Ureaseaktivität. Die übrigen geprüften physiologischen Reaktionen (Keratinolyse, Proteolyse, Vitaminabhängigkeit) stimmten mit denen der flaumig gebliebenen Kontrolle überein.

Diskussion der Ergebnisse

Aus unseren bisher vorliegenden Untersuchungsergebnissen geht u. a. hervor, daß flauschige *T. rubrum*-Stämme befähigt sind, sich unter dem Einfluß langfristig einwirkender Milieufaktoren (z. B. Keratin als alleinige Nährstoffquelle) zu granulären Varianten umzuwandeln. Einen vergleichbaren Effekt — kombiniert mit gesteigerter Virulenz — erzielte PARTRIDGE durch serienweise Züchtung von *T. rubrum* auf der Chorioallantoismembran des Hühnerembryos. Nach CHIN u. KNIGHT bewirkt auch erhöhte CO₂-Spannung eine Stimulation der Makrosporenbildung bei *T. rubrum*.

Weiterhin zeigte sich, daß die Primärkultur eines Dermatophyten nicht (wie allgemein angenommen) stets die morphologisch reich strukturierteste Wuchsform verkörpert, die sich später allenfalls nur noch mehr oder weniger rasch pleomorph verändern kann. Zu ähnlichen Schlußfolgerungen gelangten WENK u. GELEICK anläßlich der Isolierung eines sporenlosen Dermatophytenstammes von Mensch und Katze, der erst nach Zugabe von Bodenextrakt die für *Microsporum canis* typischen Spindelsporen entwickelte.

Die von uns experimentell erzeugten Varianten, die sich nach bisherigen Beobachtungen über mehrere Subkulturen auf üblichen zuckerhaltigen Pilznährböden konstant erhielten, kommen auch unter natürlichen Bedingungen vor und entsprechen im wesentlichen der als granulär bezeichneten Wuchsform, von BANG 1910 als *T. purpureum* beschrieben. Primär traten in unserem menschlichen Untersuchungsmaterial gipsige *Rubrum*-Isolate nur selten in Erscheinung. ENGLISH (1964) beobachtete derartige Varianten 36mal unter insgesamt 265 *Rubrum*-Stämmen (= 13,6%), GUGNANI u. Mitarb. fanden 62 unter 256 (= 25,2%) und BÖHME u. FRIEDRICH einen gipsigen Wuchstyp unter 208 Stämmen. Oftmals zeichnen sich animale *T. rubrum*-Stämme (z. B. von Maus oder Meerschweinchen) durch granuläre, aufgelockerte Koloniestruktur aus (HAUFE; HERPAY u. SZODORAY; KOCH 1957).

Seit jeher geben gipsige *Rubrum*-Varietäten Anlaß zur Verwechslung mit *T. mentagrophytes*. Die relativ häufigen Intermediärformen (BLASCHKE-HELLMESSEN; BÖHME u. FRIEDRICH; ENGLISH; LANGER u. BÖHME; PHILPOT) und die von UECKERT u. RÖHRBORN konstatierte Überschneidung der Variationsspektren beider Pilzarten ließen die Diskussion über enge Verwandtschaft oder gar Identität nicht verstummen (FEGELER; GÖTZ; GRIMMER; KOCH 1968; LANGER u. BÖHME).

Unsere auf Keratinmedium erhaltenen gipsigen, makrosporenenreichen Stämme wiesen folgende für *T. rubrum* spezifische Merkmale auf: charakteristische weinrote Pigmentierung (zumindest auf Maismehl-Glukose-Agar), längliche Mikrokonidien, Fehlen von Spirallyphen und eine vergleichsweise träge verlaufende Ureasereaktion. Demnach hielt sich die Variabilität innerhalb der für *T. rubrum* abgesteckten Grenzen.

Nicht nur im Hinblick auf bisher ungelöste taxonomische Probleme interessiert das Ausmaß der Veränderlichkeit eines Dermatophytenstammes. Eine praktische Bedeutung gewinnt die Wandlungsfähigkeit der Myzeten bei der Aufdeckung von Infektionsketten, insbesondere wenn es um die Beurteilung einer beruflich erworbenen, von Tieren übertragenen Dermatomykose geht. Z. B. berichtete JANKE über morphologische Unterschiede zwischen einigen von Mensch und Tier isolierten *T. rubrum*-Stämmen innerhalb eines Endemieherdes. KAFFKA u. RIETH züchteten 4 verschiedene *T. mentagrophytes*-Varianten von Kaninchen und Meerschweinchen, die als Infektionsquelle für die Trichophytie einer MTA in Frage kamen. Bei einer gleichfalls durch *T. mentagrophytes* verursachten Epidemie in einer Chinchillafarm wurden von MALE u. FRITSCH mehrere Wuchstypen fest-

gestellt. Durch Reproduktion dieser und noch 2 weiterer Wuchsformen aus einer einzigen Einsporenkultur gelang der Beweis der Identität.

Die *in vitro*-Transformation primär flaumiger *T. rubrum*-Stämme in den gipsigen Kolonietyp entspricht der Rückführung pleomorph gewordener Dermatophyten in ihre Ausgangskulturform. Eine derartige „Regeneration“ ist unter bestimmten Bedingungen möglich. Die Ursachen dafür sind jedoch noch ebenso ungeklärt wie für das Zustandekommen des pleomorphen Zustandes. VANBREUSEGHEM u. BRUSSELL „verjüngten“ z. B. *Epidermophyton floccosum* und *Ctenomyces persicolor* durch Erdeagar-Passagen. PINETTI u. LOSTIA glückte es, durch Zugabe von oberflächenaktiven Substanzen (Tween 80) zum Nährboden bei einigen pleomorphen *T. violaceum*-Stämmen die ursprüngliche Form wieder herzustellen. DUCHÉ u. NEU beobachteten unter den Bedingungen der kontinuierlichen Kultur eine Veränderung in Richtung der Normalform.

Nach HEJTMÁNEK besitzt die Rückführung pleomorpher Kulturen den Charakter einer Rückmutation. Äußere Faktoren können lediglich die spontan entstandenen Mutanten selektiv stimulieren oder in ihrer Entwicklung unterdrücken, nicht jedoch den Mutations-schritt selbst induzieren.

Möglicherweise gilt für die Variantenbildung von *T. rubrum*, sei es in der saprophytischen oder in der parasitischen Lebensphase des Pilzes, das gleiche Prinzip.

Zusammenfassung

Trichophyton rubrum ist der häufigste Pilz innerhalb unserer Dermatophytenflora. Ähnlich wie andere Hautpilze verfügt *T. rubrum* über eine erhebliche Modifikationsbreite in morphologischer und physiologischer Hinsicht, die eine sichere taxonomische Einordnung erschweren kann.

In enger Abhängigkeit von verschiedensten Terrainfaktoren finden Merkmalsänderungen nicht nur in der saprophytischen, sondern auch in der parasitären Lebensphase des Pilzes statt. Auf die Möglichkeit einer Variantenbildung *in vivo* verweist die in den letzten Jahren gehäuft beobachtete Anzüchtung abartiger Pilzstämmen aus Patientenmaterial, insbesondere aus Nagelsubstanz.

Es wurde der Versuch unternommen, typische, flaumig wachsende *T. rubrum*-Isolate durch fortlaufende Passagen auf Keratin (Pferdehufspänen), in atypische Varianten umzuwandeln. Nach mehr als 10 Überimpfungen kam es bei 3 von 5 Pilzstämmen zu deutlichen Veränderungen in Wuchsform, Mikromorphologie und Pigmentation.

Summary

Trichophyton rubrum is the most frequent fungus of our dermatophyte flora. Like other dermatophytes *T. rubrum* shows considerable morphological and physiological variability, which may render definite taxonomy difficult.

In close relation to a variety of terrain factors changes are seen in the saprophytic and parasitic phase of life of this fungus. The possibility of *in vivo* genesis of variants is indicated by the frequent isolation in recent years of anomalous fungus strains from patient material, especially from nail substance.

An attempt was made to transform typical strains of *T. rubrum* with fluffy growth into atypical variants by continuous passage on keratin (fragments of horses' hoofs). After more than 10 passages 3 of 5 fungus strains showed distinct changes in form of growth, micromorphology and pigmentation.

Für Mithilfe bei der Durchführung der Untersuchungen verdient Frau PETRA SCHUHMANN Anerkennung.

Literatur

- BAKERSPIGEL, A.: Soil as a storage medium for fungi. *Mycologia* 45, 596—604 (1953).
- BALABANOFF, V. A.: Adaptationsphasen der Dermatophyten unter Berücksichtigung ihrer phylogenetischen Entwicklung und ihrer Klassifizierung. *mykosen* 11, 127—142 (1968).
- BALABANOFF, V. A.: Zur physiologischen Differenzierung einiger Dermatophyten und Schimmelpilzarten. *mykosen* 13, 79—84 (1970).
- BANG, H.: Sur une trichophytie cutanée a grands cercles, causée par un dermatophyte nouveau (Trichophyton purpureum, BANG). *Ann. Derm. Syph., Paris* 1, 225—238 (1910).
- BISTIS, G. N.: Pleomorphism and growth cycles in Trichophyton mentagrophytes. *Mycologia* 52, 394—409 (1961).
- BLASCHKE-HELLMESSEN, R.: Über Schwierigkeiten bei der Unterscheidung von Trichophyton mentagrophytes und Trichophyton rubrum. *Zbl. Bakt. I. Abt. Orig.* 191, 543—555 (1964).
- BÖHME, H.: Über die Pleomorphie der Dermatophyten. *Przegl. Derm.* 53, 715—719 (1966).
- BÖHME, H. u. E. FRIEDRICH: Erfahrungen mit einer einfachen Methode zur Unterscheidung von Trichophyton rubrum und Trichophyton mentagrophytes. *Zbl. Bakt. I. Abt. Orig.* 183, 541—553 (1961).
- CASTELLANI, A.: Observations on a new species of Epidermophyton found in tinea cruris. *Brit. J. Derm.* 22, 147—150 (1910).
- CHIN, B. u. S. G. KNIGHT: Growth of Trichophyton mentagrophytes and Trichophyton rubrum in increased carbon dioxide tensions. *J. gen. Microbiol.* 16, 642—646 (1957).
- DUCHÉ, I. u. J. NEU: Culture des microorganismes en milieu continu. *Zit. nach HEJTMÁNEK.*
- EMMONS, C. W.: Pleomorphism and variation in the dermatophytes. *Arch. Derm., Chic.* 25, 987—1001 (1932).
- ENGLISH, M. P.: Variation in Trichophyton rubrum as seen in a routine diagnostic service. *Sabouraudia* 3, 205—210 (1964).
- ENGLISH, M. P.: Some unusual dermatophyte infections. *Sabouraudia* 7, 265—269 (1970).
- FEGELER, F.: Untersuchungen zur Epidemiologie der Epidermophytien mit besonderer Berücksichtigung des Trichophyton rubrum (CASTELLANI). *Arch. Derm., Berl.* 203, 570—576 (1956).
- FISCHER, E.: Beeinflussung der mykologisch-kulturellen Diagnostik durch Griseofulvin-Behandlung. *Dermatologica* 137, 236—241 (1968).
- FRÁGNER, P.: Beitrag zur Variabilität des Trichophyton gypseum BODIN 1902. *Česká mykol.* 10, 105—113 (1956).
- FRÁGNER, P.: Trichophyton rubrum (CAST.) SABOURAUD var. nigricans var. nova Česká myk. 20, 27—28 (1966).
- GENTLES, J. C., C. J. LA TOUCHE u. S. C. TYAGI: A strain of Trichophyton rubrum endemic to Nigeria. *Sabouraudia* 3, 321—323 (1964).
- GÖTZ, H.: Beitrag zur gehäuften Auffindung des Trichophyton rubrum (Epidermophyton rubrum Castellani) in der Gegenwart. *Zschr. Haut- u. Geschl.krkh.* 25, 93—99 (1958).
- GRIGORAKI, L.: Sénescence et évolution. *Montrouge (Seine)* (1946); *zit. nach HEJTMÁNEK.*
- GRIMMER, H.: Die Epidemiologie der Berliner Epidermophytien in den Jahren 1952—1959. *Zschr. Haut- u. Geschl.krkh.* 27, 33—44 (1959).
- GUGNANI, H. C., D. N. MULAY u. D. K. MURTY: Fungus flora of dermatophytosis and Trichophyton simii infection in North India. *Ind. J. Derm. Venereol.* 33, 73—82 (1967).
- HAUFE, F.: Über das Auftreten von spontaner Trichophytie bei der weißen Laboratoriumsmaus. *Derm. Wschr.* 140, 1196—1200 (1959).
- HEJTMÁNEK, M.: Über die morphologische und genetische Charakteristik des Pleomorphismus. *Mycopathologia, Den Haag* 23, 99—110 (1964).
- HEJTMÁNKOVÁ-UHROVÁ, N.: Patogenita chemomorfóz Trichophyton gypseum BODIN 1902. *Čs. epidemiol., mikrobiol., immunol.* 11, 206—212 (1962).
- HEJTMÁNKOVÁ-UHROVÁ, N. und M. HEJTMÁNEK: Über die Induktion der sexuellen Vermehrung und die genotypische Determination der Wuchsform bei Microsporon gypseum (BODIN) GUIART & GRIGORAKI. *Mycopathologia, Den Haag* 25, 183—194 (1965).
- HERPAY, Z. u. L. SZODORAY: Berufsmykosen bei Züchtern von Versuchstieren. *Mykosen* 5, 20—23 (1962).
- ITO, Y. u. T. FUJII: Some modifications in the physiology of the dermatophytes following the "pleomorphic" degeneration. *R. C. Ist. lombardo Accad. Sci., B.*, 92, 313—328 (1958); *ref.: Ber. wiss. Biol.* 135, 340 (1959).
- JANKE, D.: Vom Schaf auf Menschen übertragene Trichophyton rubrum-Infektion. *Zschr. Haut- u. Geschl.krkh.* 33, 151—158 (1962).
- JUNG, H.-D.: Die Dermatomykosen und ihre aktuelle Problematik für Human- und Veterinärmedizin. *Mh. Vet. Med.* 16, 329—338 (1961).
- KABEN, U.: Dermatomykosen und Dermatophytenflora im Einzugsgebiet der Universitäts-Hautklinik Rostock in den Jahren 1961 bis 1965 (unter besonderer Berücksichtigung von Trichophyton rubrum-Stämmen mit melanoidem Pigment). *Derm. Wschr.* 153, 1112—1122 (1967).

- KAFFKA, A. u. H. RIETH: Trichophyton mentagrophytes-Varianten bei Laboratoriumstieren. Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 177, 96—106 (1960).
- KASHKIN, P. N.: Die Veränderlichkeit der Hautpilze und die Aussichten über ihre weitere Erforschung. Derm. Wschr. 121, 448 (1950).
- KNOX, G.: The isolation of strains of Trichophyton rubrum which produce a melanin-like substance in culture media. Amer. J. med. Technol. 27, 287—291 (1961).
- KOCH, H.: Kasuistische Mitteilung zur Epidemiologie von Trichophyton rubrum-Erkrankungen. Hautarzt 8, 366—368 (1957).
- KOCH, H. A.: Zur Klassifizierung der Dermatophyten. mykosen 11, 879—881 (1968).
- LANGER, H. u. H. BÖHME: Die Art des Haarbefalls in vitro durch Trichophyton mentagrophytes und Trichophyton rubrum. Mykosen 8, 2—9 (1965).
- LEITE, A. S. u. L. RÉ: Über pleomorphe Umwandlung der Dermatophyten. An. de Inst. Med. trop. 11, 139—154 (1954); ref.: Zbl. Haut- u. Geschl.krkh. 96, 190 (1956).
- MALE, O. u. P. FRITSCH: Durch Trichophyton mentagrophytes bedingte Epidemie und Endozootie in einer Chinchillafarm. Mykosen 9, 74—85 (1966).
- NICKERSON, W. J.: Mutation and gains in synthetic abilities among fungi pathogenic for man. Rep. of proceedings from 4th Int. Congr. for Microbiology, 382—383, Copenhagen (1949); zit. nach HEJTMÁNEK.
- OTA, M. u. S. KAWATSURÉ: Sur le Sabouraudites ruber et ses variétés. Revue critique. Ann. parasit. hum. comp. 11, 476—501 (1933).
- PALDROK, H.: On the variability and classification of dermatophytes. Acta dermat.-venereol. 33, 1—50 (1953).
- PARTRIDGE, B. M.: The use of the chorioallantoic membrane of the developing chick for culture of dermatophytes — a modified technique. A preliminary report upon its use for serial passage. J. Invest. Derm. 32, 605—619 (1959).
- PHILPOT, C.: The differentiation of Trichophyton mentagrophytes from T. rubrum by a simple urease test. Sabouraudia 5, 189—193 (1967).
- PINETTI, P. u. P. LOSTIA: Rass. Med. Sarda 52, 687 (1960); zit. nach BÖHME.
- REISS, F. u. L. LEONARD: A contribution to the study of pleomorphism. Acta dermat.-venereol. 37, 149—154 (1957).
- RIETH, H.: Zur Systematik der Dermatophyten. Arch. Derm., Berl. 199, 134—145 (1955).
- RIETH, H.: Variable Oberflächengestaltung von Dermatophytenkolonien auf künstlichen Nährböden unter anscheinend gleichen äußeren Bedingungen am Beispiel von Trichophyton rubrum, Microsporum gypsum und Keratinomyces Ajelloi. mykosen 12, 247—248 (1969).
- SABOURAUD, R.: Les teignes. Paris (1910).
- SAËZ, H.: Cultures de Sabouraudites canis sur poils de cobaye en milieu gélosé. Ann. Derm. Syph., Paris 86, 271—277 (1959).
- SANDERSON, P. H. u. J. C. SLOPER: Skin disease in the British army in S. E. Asia. Brit. J. Derm. 65, 252—264, 300—309, 362—372 (1953).
- SCHÖNBORN, C.: Erstmaliges Auftreten einer in Nigeria verbreiteten Trichophyton rubrum-Variante in Deutschland. mykosen 12, 523—532 (1969).
- SILVA, M., B. M. KESTEN u. R. W. BENHAM: Trichophyton rubrum infections: A clinical, mycologic and experimental study. J. invest. Derm. 25, 311—328 (1955).
- SZILAGYI, G. u. F. REISS: Trichophyton rubrum (CASTELLANI) var. flava, var. nova. A yellow pigment forming Trichophyton rubrum. Mycopathologia, Den Haag 36, 193—198 (1968).
- UECKERT, H. u. G. RÖHRBORN: Über die Variabilität bei Dermatophyten. Zbl. Bakt. I. Orig. 178, 124—134 (1960).
- UECKERT, S. u. UECKERT, H.: Über physiologische Wuchsformen bei Dermatophyten. Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 178, 236—249 (1960).
- VANBREUSEGHEM, R. u. M. VAN BRUSSELL: Emploi et signification des cultures de dermatophytes sur terre et milieux à base de terre. Ann. parasitol. 27, 541—556 (1952).
- VANBREUSEGHEM, R. u. M. VAN BRUSSELL: Réversibilité du pléomorphisme des dermatophytes. C. R. Soc. Biol., Paris 146, 1258—1261 (1952).
- DE VRIES, G. A. u. R. H. CORMANE: Trichophyton rubrum strains producing a dark brown pigment found in the Netherlands. Nederl. Tijds. Geneesk. 109, 31 (1965).
- WEITZMAN, I.: Variation in Microsporum gypsum. I. A genetic study of pleomorphism. Sabouraudia 3, 195—204 (1964).
- WENK, P. u. H. GELEICK: Zur Identifikation von Microsporum felinum FOX & BLAXALL durch Zusatz von Erdabkochung zum Nährboden. Dermatologica 116, 188—192 (1958).

Anschrift der Verf.: Dr. CHRISTINA SCHÖNBORN, Hautklinik der Karl-Marx-Universität, Bereich Medizin, 701 Leipzig, Liebigstraße 21