

DIAGNOSTIK UND THERAPIE
DER PILZKRANKHEITEN
UND
NEUERE ERKENNTNISSE IN DER
BIOCHEMIE DER PATHOGENEN PILZE

VORTRÄGE DER
6. WISSENSCHAFTLICHEN TAGUNG DER
DEUTSCHSPRACHIGEN MYKOLOGISCHEN GESELLSCHAFT
IN WIEN
VOM 15. BIS 17. JULI 1966

HERAUSGEGEBEN VON
PROF. DR. HANS GÖTZ
KLINIKUM ESSEN DER RUHRUNIVERSITÄT BOCHUM
UND
DR. HANS RIETH
HAMBURG

UNTER MITARBEIT VON
DR. OTTO MALE
I. UNIVERSITÄTS-HAUTKLINIK IN WIEN
UND
UNIV.-DOZ. DR. JOSEFINE THURNER
II. UNIVERSITÄTS-HAUTKLINIK IN WIEN

MIT 178 TEXTABBILDUNGEN

1970
GROSSE VERLAG
BERLIN

Dermatologische Klinik und Poliklinik der Universität München
(Komm. Direktor: Prof. Dr. C. G. SCHIRREN)

Keratinophilie und Neigung zum Parasitismus

LUISE KREMPL-LAMPRECHT

Die Frage nach der **Pathogenität** bestimmter Pilzgattungen und -arten nimmt in der Mykopathologie einen bedeutenden Raum ein. Dieses spezielle Charakteristikum läßt sich nun nicht mit einer physiologischen Eigenschaft vergleichen, die ein Pilz besitzt oder nicht besitzt. Vielmehr handelt es sich hier um das Zusammenwirken einer Vielzahl von Faktoren auf seiten des Erregers und des Wirtes, so daß des öfteren nur Aussagen mit einer mehr oder minder großen Wahrscheinlichkeit möglich sind. Eine Bejahung der Frage ist dort berechtigt, wo die Erfahrung zeigte, daß der natürliche bzw. überwiegende Standort eines Pilzes ein Lebewesen ist, das erkrankt, sobald es von diesem bestimmten Pilz besiedelt wird. Das Problem der Pathogenität tritt demnach immer in dem Augenblick auf, wo ein Pilz zu **parasitischer Lebensweise** fähig ist. Diese spezielle Entwicklungsart setzt eine Reihe biologischer Fähigkeiten des Pilzes voraus, die ihm sowohl den Infektionsvorgang selbst, als auch anschließend Ausbreitung und Stoffwechsel in einem fremden Organismus trotz dessen Abwehr erlauben.

Es ist daher naheliegend, bei der Frage nach der Pathogenität zuerst in *Erfahrung* zu bringen, ob und wie weit besondere physiologische und morphologische Eigenarten einen Pilz zum Parasitismus befähigen.

Ganz allgemein betrachtet, besitzen Pilze, die als Mykoseerreger im Tier- oder Pflanzenreich auftreten, folgende Charakteristika:

1. Sie sind in der Lage, die verschiedenen Körpersubstanzen eines lebenden Wirtes anzugreifen und aufzuschließen, um dann mit den entstehenden Bausteinen ihre Ernährung zu bestreiten.

2. Sie können die Lebensäußerungen des Wirtes tolerieren bzw. sich ihnen anpassen, seiner Temperatur, seinem Stoffwechsel, seiner typischen Konstitution.

3. Sie werden im Verlaufe ihrer Entwicklung den Wirt schädigen, entweder mehr passiv, z. B. durch Nährstoffentzug oder, wenn spezifische Bestandteile des Pilzkörpers antigene bzw. allergene Wirkung zeigen; oder mehr aktiv, wenn darüber hinaus giftige Stoffwechselprodukte gebildet und ausgeschieden werden.

Überträgt man diese Kriterien auf das Gebiet der medizinischen Mykologie in der Dermatologie, auf das sich meine Ausführungen beziehen, so lassen sich die auf der Haut und ihren Anhangsgebilden auftretenden Pilze folgendermaßen bewerten:

1. Die **Dermatophyten** mit den drei Gattungen *Trichophyton*, *Microsporum* und *Epidermophyton* entsprechen in sämtlichen Punkten dem Modellbeispiel eines Mykoseerregers, sowohl *in vivo*, wie die klinische Erfahrung lehrt, als auch *in vitro*, soweit die entsprechenden Eigenschaften dort nachprüfbar sind. Die vor allem von ZIEGLER und BÖHME bisher durchgeführten Stoffwechselstudien haben ergeben, daß deren Ausscheidung von Ektoenzymen eine optimale Kombination im Hinblick auf parasitische Ernährungsverhältnisse darstellt. Durch das Zusammenwirken von Lipase, alkalischer Phosphatase, Keratinase und weiterer Proteinase können sämtliche lebensnotwendigen Substanzen aus der Haut und ihren Anhangsorganen mobilisiert werden. Begünstigend für eine parasitische Lebensweise kommt hinzu, daß die ernährungsphysiologischen Ansprüche der Dermatophyten sehr bescheiden sind. Man definiert sie daher als *primär-pathogene Parasiten*.

2. Bei der Isolierung von **Hefen** aus klinischen Erscheinungen ist das Ausmaß ihrer Pathogenität schon schwieriger abzuklären, da sie bevorzugt dort gedeihen, wo eine vorausgehende Erkrankung des Wirtes ihre Entwicklung begünstigt. Die im Vergleich zu Dermatophyten wesentlich geringere Aggressivität der Hefen wird kompensiert durch die reduzierte Abwehrkraft des Wirtes. Diese für das Zustandekommen einer sekundären Mykose verantwortliche Kräfteverschiebung schließt aber nicht aus, daß auch Hefen Eigenschaften besitzen, die einer parasitischen Lebensweise Vorschub leisten, etwa eine gewisse Thermophilie, eine sehr rasche Wüchsigkeit auf geeignetem Substrat, besondere enzymatische Aktivitäten usw. Nach dem heutigen Wissensstand gelten etwa ein Viertel aller bekannten Arten aus der Gattung *Candida*, ferner einige aus den Gattungen *Trichosporon* und *Torulopsis* als *fakultativ pathogen*. Am ausgeprägtesten äußert sich die Pathogenität bei *Candida albicans* und *Cryptococcus neoformans*.

3. Am schwierigsten ist eine Stellungnahme zum Problem der Pathogenität bei der Isolierung von **Schimmelpilzen**, soweit diese *nicht* als zufällige Anflugskeime erkannt werden, denen keine Bedeutung im Krankheitsgeschehen zukommt. Myzelien und Sporen solcher Schimmelpilze lassen sich schon im Nativpräparat nachweisen, und häufig entwickeln sich auf den Nährböden bei wiederholter Beimpfung regelrechte Reinkulturen des fraglichen Pilzes. Man muß daher annehmen, daß bestimmte Schimmelpilze nicht nur Spuren toter organischer Substanz (Schmutz, Ausscheidungen auf der Haut) für kurze Zeit als Saprophyten besiedeln, sondern daß ihnen nach anfänglichem Oberflächenwachstum ein Vordringen *in* die Haut gelungen ist.

Bei der Suche nach Eigenschaften, die ihnen den Wechsel von der naturgemäßen saprophytischen Ernährung zur parasitischen ermöglichen könnten, fragt man zuerst nach der *Bildung von Enzymen* zum Abbau des Substrats „Haut“. Es gelingt ohne Schwierigkeit, diese indirekt nachzuweisen, indem man die sog. keratinophilen Schimmelpilze *in vitro* auf Nagelspänen, Hautschabsel oder Haarmehl als alleiniger C- und N-Quelle in rein anorga-

nischer Nährlösung züchtet. In eigenen Versuchen wurden mehrere Stämme der drei am häufigsten isolierten keratinophilen Schimmelpilze geprüft, nämlich

Scopulariopsis brevicaulis (4 Isolierungen von Nagelmykosen)

Chrysosporium pannorum (4 Isolierungen von Haut)

Chrysosporium keratinophilum (die beiden einzigen Eigenisolierungen von Haut und 2 Isolierungen von Erdboden)

Das Nährstoffangebot war mit nur 1 mg Nagelschabel bzw. Barthaarmehl/ml anorganischer Nährlösung bewußt dürrtig gehalten (erweiterte CZAPEK-DOX-Lösung mit Spurenelementen nach HOAGLAND, NO_3^- - und NH_4^- -frei, pH 7).

Als Maßstab für die Intensität des Skleroproteinabbaus wurde der in der Nährlösung auftretende Carboxyl-Gehalt ermittelt, nach der Methode von SÖRENSEN, modifiziert nach KÖNIG und GROSSFELDT.

Bereits nach 2wöchigem Wachstum betrug bei *Chrysosporium keratinophilum* die freigemachte Carboxylmenge ca. 70 % der rechnerisch ermittelten Gesamtmenge (d. h. mehr als bei Dermatophyten). — Als Berechnungsgrundlage dienten die Angaben von PASCHER über die Zusammensetzung des Skleroproteins von Nägeln und Haaren. — Bei *Scopulariopsis brevicaulis* waren zum gleichen Zeitpunkt etwa 28 % der möglichen Totalmenge nachweisbar. Bei *Chrysosporium pannorum* waren es in sämtlichen Proben jedoch weniger als 5 %. Mit diesen Werten war das Maximum erreicht, d. h. das Substrat war für die Schimmelpilze praktisch erschöpft. Unter dem Bild eines Wachstumsstillstandes ließ sich auch nach drei, vier und fünf Wochen keine Zunahme an Carboxyl in der Nährlösung mehr verzeichnen.

Da innerhalb dieses Zeitraumes Kontrollkulturen mit einem Dermatophyten (*Trichophyton mentagrophytes*) ihre Myzelmenge noch meßbar vergrößerten, liegt der Gedanke nahe, daß keratinophile Schimmelpilze Skleroprotein, das chemisch keine einheitliche Substanz darstellt, nicht so weitgehend wie Dermatophyten abbauen können, bzw. verschieden spaltbare Bausteine nur teilweise weiterverwerten können. Ein weiterer Grund für den Wachstumsstillstand beruht darauf, daß Schimmelpilze im Gegensatz zu Dermatophyten bei der Versorgung mit anorganischen Nährsalzen weit anspruchsvoller sind.

Bei der Prüfung der für eine Wirtsadaption bedeutungsvollen *Temperaturtoleranz* zeigte sich, daß die untersuchten Keratinophilen im Gegensatz zu Dermatophyten am besten bei $20 \pm 5^\circ\text{C}$ gedeihen. $30 - 35^\circ\text{C}$ verursachten bereits morphologische Veränderungen, die in reduziertem Längenwachstum (Myzelkonglomerate) oder einer Verminderung bzw. dem Verlust der Konidienbildung in Erscheinung traten.

Die *pH-Bewegung* in den Kulturen der untersuchten Schimmelpilze war nicht einheitlich. Bei *Scopulariopsis*arten trat eine an Dermatophyten erinnernde Alkalisierungstendenz auf, wobei Werte bis pH 9 erreicht wurden (ein Bereich also, in dem das Wirkungsoptimum der Dermatophyten-Keratinase liegt). Im Gegensatz dazu ließ sich bei beiden *Chrysosporium*arten die für Schimmelpilze übliche Ansäuerung des Mediums nachweisen.

Orientierende **Tierversuche** erbrachten folgendes Bild: Jeweils 10 Meer-schweinchen wurden mit einer Sporen-Myzel-Suspension in 20 ml Kulturfiltrat (über den Tag verteilt) am Rücken ohne Skarifizierung eingerieben.

Die Infektionsversuche mit *Chrysosporium keratinophilum*, das in vitro die ausgeprägteste Keratinophilie zeigte, verliefen sämtlich *negativ*. Bei der 1 Woche später durchgeführten Verimpfung abgekratzter Hautschüppchen aus dem Infektionsbereich blieben 9 Kulturen ohne Bewuchs, in einer entwickelte sich *Chrysosporium keratinophilum*. Da es aber zu keiner klinischen Erscheinung gekommen war, darf dieser Befund als Ausdruck einer relativ langen Überlebensfähigkeit des Impfmateri als gedeutet werden.

Bei Infektionsversuchen mit *Scopulariopsis brevicaulis* entstanden *zwei sehr kleine Herde*, aus denen nach einer Woche positive Retrokulturen gelangten; vor der 2. Kontrolle nach zwei Wochen waren sie jedoch abgeheilt.

Chrysosporium pannorum konnte zweimal rückgezüchtet werden, jedoch ohne irgendwelche Anzeichen für ein Haften der Infektion. Diese Versuchsgruppe gilt demnach ebenfalls als *negativ*. Das Mißlingen der Infektionsversuche zeigte erwartungsgemäß, daß die in vitro nachgewiesene Fähigkeit zum Skleroproteinabbau noch keine besondere Neigung zum Parasitismus nach sich zieht.

Die physiologische Gesamtkapazität erlaubte den hier geprüften Schimmelpilzen auf den gesunden Wirtstieren weder den Infektionsvorgang selbst noch eine ausreichende Mobilisierung an Nährsubstanzen für eine weitere Entwicklung.

Der häufige Nachweis von *Chrysosporium* und *Scopulariopsis* bei dermatologischen Routineuntersuchungen könnte demnach so gedeutet werden, daß diese Pilze auf Absonderungen kranker oder chemisch veränderter Haut auch auf ungenügend entfernten abgestoßenen Hautpartikeln länger als andere (nicht-keratinophile) Schimmelpilze saprophytieren und dabei Konkurrenten verdrängen. In diesem engeren Sinne würde also ihre besondere enzymatische Ausrüstung eine Entwicklung auf der Haut begünstigen.

Literatur

- BÖHME, H.: Mykosen 4, 113 (1963).
ENGLISH, M.: Sabouraudia 2, 115 (1963).
HOUBEN-WEYL: Methoden der organischen Chemie, Bd. II, Stuttgart 1953.
LANGHOF, H., B. ETTIG, L. LEMKE: Dermat. Wschr. 147, 68 (1963).
PASCHER, G.: Arch. klin. exp. Derm. 218, 111 (1964).
ZIEGLER, H.: Mykosen 4, 19 (1961); 4, 39 (1961).
ZIEGLER, H., H. BÖHME: Mykosen 5, 1 (1962).
ZIEGLER, H., H. BÖHME: Arch. klin. exp. Derm. 218, 611 (1964).

Dr. LUISE KREMPL-LAMPRECHT,
Hochschuldozentin f. Mikrobiologie, TH München,
Dermatolog. Klinik u. Poliklinik der TH,
München 23, Biedersteiner Str. 21-29