

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

II. Medizinische Abteilung des Wilhelminenspitals in Wien
(Vorstand: Prof. Dr. F. MLCZUCH)

Probleme der Pilzkrankungen der inneren Medizin

F. MLCZUCH, Wien

In der inneren Medizin gibt es sehr viele Probleme. Ein wesentlicher Anteil an den Fortschritten der letzten Jahre liegt darin, daß man diese Probleme auch sieht. Dies gilt in besonderem Maße für die Pilzkrankungen: früher für extrem selten gehalten, heute relativ häufig diagnostiziert. Man glaubt dabei, daß man mit der Namensgebung der Erkrankung auch schon eine Diagnose gestellt habe.

Dem ist aber nicht so. — Die Ursache dafür liegt darin, daß das Vorhandensein von Pilzen in einem pathologischen Gewebe nicht in jedem Fall bedeutet, daß dieses auch durch den in ihm gefundenen Pilz hervorgerufen wurde.

Das Problem ist demnach
die Bedeutung eines Pilznachweises als Krankheitserreger.

Grundsätzlich gibt es für die Bedeutung eines Mikroorganismus bei der Entstehung einer Krankheit drei Möglichkeiten:

Mikroorganismus	Makroorganismus
++	(+)
+	+
(+)	++

In früheren Jahren hat man nicht nur die klassischen Infektionskrankheiten, sondern auch die meisten Entzündungen, bei denen Mikroorganismen nachweisbar waren, in die erste Gruppe eingeordnet: also typischerweise die Pneumonien als durch Bakterien (z. B. Pneumococcen, Streptococcen, Staphylococcen etc.), durch Viren, Rickettsien und „spezifische“ Makroorganismen hervorgerufen angesehen. — Dieser Standpunkt hat sich schon vor 30 Jahren geändert, als man zwischen primären und sekundären Pneumonien zu unterscheiden begann. Die primären Pneumonien waren gedanklich durch den Mikroorganismus hervorgerufen, bei den sekundären Pneumonien waren es immunbiologische oder anatomische Veränderungen, die vorerst zu einer Schädigung der Lunge führten, in der sich dann sekundär irgendein Erreger ansiedeln konnte.

In den letzten Jahren hat sich die Vorstellung weiter gewandelt, da man immer weniger Erreger fand, die in einer tatsächlich unveränderten Lunge eine Entzündung hervorrufen konnten. Dementsprechend kann man sich heute keine primär bakterielle Pneumonie mehr vorstellen, in jedem Fall

wird eine vorhergehende Schädigung der Lunge angenommen, sei es durch einen exogenen Inhalationsschaden, sei es durch einen Virusinfekt. Aber auch bei den Viren herrscht heute nicht mehr die Vorstellung einer obligaten Infektiosität, sondern diese wird wesentlich durch eine anderweitige Schädigung des Organismus, durch einen Resistenzverlust aus anderer Ursache mitverursacht (z. B. eine Unterkühlung, „Erkältung“).

Es sind also letztlich sehr wenige, sehr aggressive Krankheitserreger, die in der Gruppe 1 verblieben sind, während die meisten Fälle von Lungenentzündung in die Gruppe 3 eingeordnet werden, in der irgendwelche anatomische Veränderungen des Lungengewebes oft gemeinsam mit einem zusätzlichen Resistenzverlust dem Mikroorganismus die Möglichkeit zum Wachstum geben. — Bei den bakteriellen Pneumonien wird man über diese allgemeine Vorstellung hinaus den Standpunkt vertreten können, daß es vom Zufall abhängt, welche der vielen möglichen Keime der Mundhöhle dabei zum Zuge kommen, etwa jene, die sich gerade in dem geschädigten Gebiet befinden.

Es ist verständlich, daß sich bei derartigen Überlegungen die Frage erhebt, ob es bei einer solchen Konzeption berechtigt ist, die letztlich vorliegende Erkrankung nach dem Erreger zu benennen, der sich mehr oder weniger zufällig in dem befallenen Gebiet nachweisen läßt.

Und damit befinden wir uns beim Problem der Pilzkrankungen:

Auch diese wurden früher in primäre und sekundäre Pilzkrankungen eingeteilt, wobei diese Einteilung in etwa parallel ging (nicht ganz) mit einem anderen Einteilungsgesichtspunkt: in exogene und endogene Pilzinfektion: man stellte sich vor, daß eine exogene Infektion eine primäre Pilzkrankung hervorrufe, während ein endogener Pilzbefall zu einer sekundären Pilzkrankung führe. Für beide Überlegungen gelten die oben bei den Bakterien etc. angeführten Einschränkungen:

1. Eine *exogene Pilzinfektion* führt bei keinem der bekannten Pilze obligat zu einer Erkrankung. Nur unter besonderen Bedingungen kommt es zum Angehen der Infektion und damit im klinischen Sinne zu einer Erkrankung. Diese ist dann eine echte Pilzkrankung, d. h. es wird durch den Pilz ein spezifisches Granulationsgewebe hervorgerufen.

Die große Parallele zu dieser Konzeption bildet die Tuberkulose: auch bei dieser ist es nicht so, daß jeder Kontakt zu einer Erkrankung führt (auch nicht bei tuberkulinnegativen Personen), sondern es müssen „besondere Bedingungen“ vorliegen, daß es zu einem Angehen der Infektion kommt. Wir können uns dies nach RICH folgendermaßen vorstellen:

Wenn ein Tuberkelbakterium in die menschliche Lunge kommt, so geschieht durch einige Zeit überhaupt nichts — das Bakterium bleibt ohne Reaktion in seiner Umgebung liegen. Erst nach einer gewissen Zeit kann es zu reaktiven Vorgängen kommen: nämlich dann, wenn durch die Anwesenheit des Tuberkelbakteriums eine Antikörperproduktion in Gang gekommen ist und wenn diese Antikörper mit dem Antigen, dem Bakterium reagieren;

erst dann entsteht die tuberkulöse Entzündung. — Das Angehen der Infektion hängt also nur zu einem Teil von Eigenschaften des Bakteriums ab, zu einem wesentlichen Teil aber von der Fähigkeit bzw. noch mehr von der Bereitschaft des Wirtsorganismus, auf dieses Antigen mit einer Antikörperproduktion zu reagieren. Aber auch beim Vorhandensein von Antikörpern entsteht offensichtlich nicht immer eine Antigen-Antikörper-Reaktion.

Diese bei der Tuberkulose gewonnenen Vorstellungen bedeuten also für die Konzeption der exogenen Pilzkrankungen, daß diese nicht in die Gruppe 1 des obigen Infektionsmodells einzuordnen sind, sondern in die zweite Gruppe, bei der neben dem infektiösen Agens auch die Körperreaktion entscheidend dafür ist, ob bei gegebener Infektion eine Krankheit entsteht.

Die Rolle des Makroorganismus gewinnt bei beiden Erkrankungen im weiteren Verlauf eine noch steigende Bedeutung: sowohl bei der Tuberkulose wie auch bei den exogenen Pilzkrankungen beeinflussen diese Faktoren entscheidend den weiteren Verlauf; dies geht bekanntlich so weit, daß der Körper nach der anfänglichen Erkrankung auf die Infektion (im klinischen Sinne) ganz vergessen kann, selbst wenn noch lebende Erreger vorhanden sind.

2. Bei den endogenen Pilzinfektionen ist die Situation anders: hier lebt der Pilz saprophytär oder parasitär in einer Symbiose mit dem Makroorganismus und erhält erst unter besonderen Verhältnissen eine klinische Bedeutung; im wesentlichen dann, wenn es (am häufigsten im Verlauf einer antibakteriell wirksamen antibiotischen Therapie) zu einer beträchtlichen Vermehrung der Pilze kommt und wenn durch einen allgemeinen Resistenzverlust ein Angehen einer Pilzinfektion in einem vorher anatomisch geschädigten Gebiet ermöglicht wird: dies in Parallele zu den sekundären Pneumonien mit bakterieller Infektion (Gruppe 3 des obigen Schemas).

Diese Überlegungen haben eine Reihe von praktisch wichtigen Schlußfolgerungen:

1. Bei den exogenen Pilzkrankungen kann es (ähnlich wie bei der Tuberkulose) eine mehr oder weniger charakteristische Klinik geben (deren Spezifität aber auch nicht so typisch ist, wie man dies bisher gemeint hat);

2. bei den endogenen Pilzkrankungen ist es müßig, nach typischen klinischen Erscheinungen und Verlaufsformen zu suchen (z. B. nach einem typischen Röntgenbefund): Bild und Verlauf werden in der Regel durch die praeeexistente Grundkrankheit geprägt werden, die das Angehen der Pilzinfektion gestattet.

3. Durch diese Überlegungen wird die Diagnose einer Pilzkrankung in der inneren Medizin wesentlich erschwert:

a) Bei den exogenen Pilzinfektionen ist die sichere Diagnose (auch hier in Parallele zur Tuberkulose) entscheidend an den Pilznachweis geknüpft. Die Schwierigkeiten dabei sind bekannt.

b) Bei den endogenen Pilzinfektionen bedeutet der Pilznachweis, selbst wenn er histologisch im erkrankten Gewebe geführt wird, noch nicht, daß der gefundene Pilz im konkreten Fall eine pathogenetische Bedeutung hätte. — Damit erhebt sich die Frage, ob es weiterhin berechtigt ist, eine sekundäre Pilzpneumonie nach dem Namen des gefundenen Pilzes zu benennen. — Dies wäre nur dann gerechtfertigt, wenn Argumente zu erbringen wären, daß die Pilzinfektion einen wesentlichen Anteil an der klinischen Krankheit hatte.

4. Weniger Bedeutung haben diese Überlegungen für die Therapie, denn eine echte antimykotische Therapie ist in jedem Fall wünschenswert: ohne Beweisführung bei den exogenen Mykosen, aber auch bei den endogenen Mykosen, weil eine Bekämpfung des Pilzwachstums in jedem Fall wünschenswert ist, selbst wenn es sich nur um eine Sekundärinfektion gehandelt hat.

Der Wunsch nach einem auch für innere Mykosen wirksamen Antimykotikum bleibt daher bestehen.

Die vorstehende Problematik wird an einigen Krankheitsfällen demonstriert:

1. WEGENER'sche Granulomatose mit sekundärem Pilzbefall:

Vor 10 Jahren wurde eine Patientin mit multiplen knotigen Lungenabszessen beobachtet, bei der eine gangränisierende ulceröse Erkrankung des weichen Gaumens bestand. Bei Probeexcisionen und bei der Autopsie wurden reichlich Pilze in einem Granulationsgewebe gefunden, so daß die Patientin durch Jahre hindurch als Pilzkrankung geführt wurde (Mucormykose); erst bei einer viel späteren, gezielten Befragung des Pathologen wurde die Diagnose einer „Wegener'schen Granulomatose“ (einer wahrscheinlichen Autoaggressionskrankheit) „mit sekundärem Pilzbefall“ gestellt.

2. Morbus Hodgkin oder Pilzkrankung?

Es werden 4 Fälle demonstriert, bei denen eine generelle Drüsenschwellung vorlag, die in jedem Fall ad exitum führte: in allen Fällen waren bei Probeexcisionen in den Drüsen Pilze nachgewiesen worden, in allen Fällen war auf Grund klinischer Kriterien eine generalisierte Pilzinfektion angenommen worden, in allen Fällen konnte der Pathologe einen echten Morbus Hodgkin nicht sicher ausschließen.

3. Farmer's lung

Bei dieser handelt es sich nicht um eine echte Pilzkrankung, sondern um eine „organische Stauberkrankung“, bei der u. a. Sporen verschiedener Pilze bei sensibilisierten Patienten als Antigen wirken und offensichtlich unspezifische Riesenzellgranulome hervorrufen.

Univ.-Prof. Dr. F. MLCZUCH
Vorstand der II. Med. Abt.
des Wilhelminenspitals
Montleartstraße 37
A 1160 Wien, Österreich

B. Pilzerkrankungen bei Tieren

Veterinär-Bakteriologisches Institut (Prof. Dr. H. FEY) und Institut für Tierpathologie (Prof. Dr. H. LUGINBÜHL) der Universität Bern

Zur Mucormykose bei Tieren

J. NICOLET und H. KÖNIG, Bern (Schweiz)

Trotz Intensivierung der mykologischen Diagnostik werden Mucormykosen bei Tieren selten festgestellt, d. h. Berichte über diese Erkrankung sind verhältnismäßig vereinzelt. Woher kommt das, ist die Mucormykose wirklich seltener als die Aspergillose? Letzteres ist wahrscheinlich, da sich dieses Phänomen durch die folgende Überlegung über die Pathogenese beider Erkrankungen erklären lassen kann. BENDIXEN und PLUM (1929) stellten bei der Diskussion einer möglichen Genese des Schimmelpilzabortus des Rindes eine interessante Hypothese auf: sie nehmen eine aerogene Infektion für den Aspergillus an, dessen Conidien leicht in großer Menge in der Umwelt verstäubt werden können, während die in ihre Sporangien eingeschlossenen Sporen der Mucoraceae weniger für die aerogene als vielmehr für die enterale Pathogenese in Frage kommen. Diese interessante Überlegung wird durch unsere Beobachtungen wahrscheinlich gemacht, indem die Mucormykose eine Vorliebe für den Magen-Darm-Trakt zeigt, während eine aerogene Infektion auch möglich, aber viel seltener ist. Unzweifelhaft erlaubt die Darmschranke das Eindringen infektiöser Erreger weniger als die Lungenschranke, was die relative Seltenheit der enterogenen Mucormykose erklären würde.

Wiederkäuer scheinen bedeutend empfänglicher gegenüber dieser Erkrankung zu sein, da sie häufig einer besonders starken Exposition unterliegen und da ihr an Schimmelpilzsporen reicher Magen-Darm-Trakt oft Objekt traumatischer Einwirkungen ist (Rohfasern, Fremdkörper) (9).

Die Diagnostik der Mucormykose wird bei Tieren durch das vielfältige pathologisch-anatomische Bild erschwert. Wenn die Affektionen auch vorwiegend den Verdauungsapparat betreffen (hauptsächlich Mesenteriallymphknoten, Vormägen, Magen, Dünn- und Dickdarm), so scheint doch auch der gravide Uterus eine häufige Prädilektionsstelle zu sein (16, 11). Lokalisationen in der Lunge (Bronchial- oder Mediastinallymphknoten allein oder Bildung eines „Primärkomplexes“) (3, 6) sowie in der Unterhaut (10) sind gleichermaßen bekannt geworden.

Eine Generalisierung tritt hauptsächlich bei einer intestinalen Genese auf.

Im Gegensatz zum Menschen, bei dem die akute und bösartige Form vorherrscht (7), antwortet das Tier sehr oft mit einer der Tuberkulose ähnlichen chronischen granulomatösen Läsion, entweder in Form vereinzelter Knötchen oder als diffuse Granulomatose (1, 10). Diese Läsionen können begrenzt und gutartig sein, je nach Neigung zur Generalisierung, gelegentlich aber ein sehr viel schwereres Bild zeigen (3, 15, 8). Auch eine ulcerative Form ist bekannt (5, 14); außerdem eine akute Form mit starker infiltrativer Tendenz und Gefäßaffinität. Sie wurde beim Affen beschrieben (4), und bei der Katze in Verbindung mit Panleukopenie beobachtet (13, 10); wir haben sie beim Rind in Form einer Entzündung mit Infarktbildung, Haemorrhagien und schwerer Nekrotisierung gefunden. Diese akuten Formen betreffen im allgemeinen den Darm, jedoch beobachteten wir einen Fall von der bei Vögeln außerordentlich seltenen Mucormykose mit Pneumonie (10).

Die Laboratoriumsdiagnose wird im allgemeinen bei der histologischen Untersuchung gestellt. Mit Ausnahme des Schimmelpilzabortus, der durch systematische Behandlung des Placentamaterials in KOH diagnostiziert wird (11), sind die anderen Formen der Mucormykose für den Mikrobiologen schwierig zu erkennen. Das bedeutet, daß die Diagnostik zum großen Teil auf dem Pathologen ruht und den Gebrauch spezieller mykologischer Färbungen, sowie eine gute Kenntnis der Pilzmorphologie erfordert (7, 12, 13). Das bedeutet aber auch, daß nach Erhalt des histologischen Befundes oft kein unfixiertes Material mehr vorhanden ist, was eine mykologische Diagnostik (Kultur) verunmöglicht. Hervorzuheben ist auch die Schwierigkeit, den Erreger granulomatöser Läsionen, besonders mit chronischem Gepräge, zu isolieren (3, 10). Alle diese Tatsachen erschweren die Bestimmung der in Frage kommenden Mucoraceae.

Nach unseren Erfahrungen scheint es, daß *Absidia corymbifera* und, in geringerem Maße, *Mucor pusillus* und *Rhizopus oryzae* eine ausschlaggebende Rolle beim Tier spielen. Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß *Absidia corymbifera* ein häufiger Kontaminant mit schnellem und reichlichem Wachstum ist und andere Schimmelpilze mit langsamerem und schwächerem Wachstum überwuchern kann.

Wir sind überzeugt, daß bessere Kenntnis des vielfältigen Bildes der Mucormykose bei Tieren, besonders bei Wiederkäuern, und Intensivierung der mykologischen Diagnostik durch die Histologie ein häufigeres Feststellen dieser Infektionen ermöglichen würden.

Literatur

1. AINSWORTH, G. C. and P. K. C. AUSTWICK: Fungal diseases of animals. Commonwealth Agricultural Bureaux. Farnham Royal. Bucks (1959).

2. BENDIXEN, H. Chr., N. PLUM: Schimmelpilze (*Aspergillus fumigatus* und *Absidia ramosa*) als Abortursache beim Rinde. Acta path. Microbiol. Scand. 6, 252—322 (1929).
3. DAVIS, C. L., W. A. ANDERSON, B. R. McCRORY: Mucormycosis in food-producing animals, a report of twelve cases. J. Amer. Vet. Med. Ass. 126, 261—267 (1955).
4. GISLER, D. B. und J. A. PITCOCK: Intestinal mucormycosis in the monkey (*Macaca mulatta*). Am. J. Vet. Res. 23, 365—366 (1962).
5. GITTER, M. and P. K. C. AUSTWICK: The presence of fungi in abomasal ulcers of young calves. A report of seven cases. Vet. Rec. 69, 924—928 (1957).
6. GLEISER, C. A.: Mucormycosis in animals. A report of three cases. J. Amer. Vet. Med. Ass. 123, 441—445 (1953).
7. GLOOR F., A. LÖFFLER und H. J. SCHOLER: Mucormykosen. Path. Microbiol. 24, 1043—1064 (1961).
8. KÖNIG, H., J. NICOLET, S. LINDT und W. RAAFLAUB: Einige Mucormykosen bei Rind, Schwein, Katze, Reh und Flamingo. Schweiz. Arch. Tierheilk. 109, 260—268 (1967).
9. LUCKE, V. M. and A. H. LINTON: Phycomycosis in a Mandrill (*Mandrillus sphinx*). Vet. Rec. 77, 1306—1309 (1965).
10. MEHNERT, B., B. SCHIEFER: Vorkommen von Schimmelpilzkrankungen der inneren Organe bei Säugetieren. Krankheiten durch Schimmelpilze bei Mensch und Tier. Herausgegeben von H. GRIMMER, H. RIETH. Springer Verlag, S. 104—107 (1965).
11. NICOLET, J., S. LINDT et H. J. SCHOLER: L'avortement mycosique de la vache. Considérations sur le diagnostic de routine. Path. Microbiol. 29, 644—655 (1966).
12. SCHIEFER, B.: Zur Differenzierung bakterieller und mykotischer Granulome. Path. Vet. 1, 221—247 (1964).
13. SCHIEFER, B.: Zur Histopathologie der durch *Candida*-, *Aspergillus*- und *Mucor*arten verursachten Darmmykosen bei Katzen mit Panleukopenie. Dtsch. tierärztl. Wschr. 72, 73—76 (1965).
14. SHIRLEY, A. G. H.: Two cases of phycomycotic ulceration in Sheep. Vet. Rec. 77, 675—677 (1965).
15. SCHOLER, H. J. und R. RIECHLE: Spontane Aspergillose und Mucormykosen des Kaninchens. Krankheiten durch Schimmelpilze bei Mensch und Tier. Herausgegeben von H. GRIMMER, H. RIETH. Springer Verlag S. 111—119 (1965).
16. TURNER, P. D.: Association of fungi with bovine abortion in Hong-Kong. Vet. Rec. 77, 273—276 (1965).

Dr. J. NICOLET,
Vet.-bakt. und parasitol. Inst.
der Universität Bern,
Bern (Schweiz)
Länggasstr. 122
Dr. H. König,
Inst. f. Tierpathologie
d. Universität Bern,
Bern (Schweiz)