

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

Rheinische Landesklinik für Tuberkulose und Erkrankungen der Thoraxorgane
Marienheide
und Institut für medizinische Mikrobiologie, Farbenfabriken Bayer AG, Werk
Elberfeld

Myzetomhöhle und Mycetominhalt als Reaktionsprodukt der Auseinandersetzung von Schimmelpilzen und menschlichem Organismus

P. SKOBEL, Marienheide und M. PLEMPPEL, Wuppertal-Elberfeld

Mit 8 Abbildungen

Der häufige Kontakt des menschlichen Organismus mit Schimmelpilzen, die aerogene Verbreitung ihrer Sporen und die strukturellen Besonderheiten der Atmungsorgane sind Vorbedingungen, welche ein Eindringen dieser Pilze in die Atemwege ermöglichen. Chronische Entzündungen der Bronchialschleimhaut mit Schädigung des Flimmerepithels und vermehrte Schleimauflagerungen sowie Starre der Bronchialwand begünstigen ihr Verbleiben in den oberen Bronchialabschnitten, während bereits vorhandene Hohlräume wie Lungenzysten oder aber erst im Verlauf entzündlicher Lungenerkrankungen sekundär entstandene Bronchiektasen und intrapulmonale Höhlen eine Ansiedlung dieser Keime auch in den tieferen Luftwegen sowie in der Lunge selbst gestatten. Gestörte Atemmechanik durch pleurale Verschwartung und Thoraxdeformierung sowie partielle Stenosen einzelner Segmentbronchien sind weitere Faktoren, die eine Eliminierung der Pilze erschweren. Berücksichtigt man, daß in 463 Bronchialsekreten, die in den vergangenen 2½ Jahren an das Univ. Hygiene-Institut Bonn (Direktor: Prof. Dr. H. HABS) gesandt wurden, 14,6 % Pilze und davon 4,5 % Schimmelpilze kulturell festgestellt werden konnten, so wird ersichtlich, welche Gefahren für eine deszendierende Pilzbesiedlung und Pilzinfektion gegeben sind.

In diesem klinisch oft völlig symptomlosen Stadium werden die Schimmelpilze oft nur als Zufallsbefund entdeckt, und fehlende Reaktion der Bronchialschleimhaut läßt erkennen, daß es sich hierbei lediglich um banale Saprophyten handelt, denen offensichtlich keine besondere Bedeutung zukommt. Ausgedehnte Bronchiektasen, in Reinigung befindliche Kavernen oder Lungenabszeßhöhlen bieten durch Ansammlung von Gewebsssekret, reichlichen Zellzerfall und Abstoßung nekrotischen Wandmaterials einen günstigeren Nährboden und bessere Lebensbedingungen, so daß nunmehr Wachstum und Vermehrung dieser Pilze möglich ist. Untersucht man zu diesem Zeitpunkt einen derartigen Gewebsssequester, so wie er sich auf dem nachfolgenden Tomogramm (Abb. 1) darstellt, so finden sich neben



Abb. 1: Gewebsequester in einer tuberkulösen Caverne. Bei sekundärer Schimmelpilzbesiedlung kann ein Lungen-Myzetom entstehen

zerfallenden Gewebsbestandteilen, Trümmern von Leukozyten und Epithelien bisweilen einzelne oder in Gruppen liegende Pilzfäden, die nicht selten übersehen werden. Dieses Initialstadium wird oft angetroffen, ohne daß man bereits von einem Myzetom sprechen kann. Besteht eine breite Verbindung der Höhle zum Abflußbronchus, so wird das teilweise verflüssigte oder verkäste Material bald ausgestoßen, die Höhlenwand kleidet sich mit Epithel aus und es tritt eine zunehmende Schrumpfung und Verkleinerung des Cavums ein. Unter diesen Bedingungen kann die Entwicklung eines Myzetoms ausbleiben oder bei erneuter Schimmelpilzbesiedlung sich jahrelang hinziehen. Bei fehlender entzündlicher Wandreaktion und

ungenügender Absonderung von Gewebsssekret, wie dies bei Lungenzysten vielfach der Fall ist, findet sich nicht genügend Material für die Ausbildung eines Binnenkörpers, der nicht nur aus dem betreffenden Schimmelpilzmyzel besteht, sondern dessen breiige, krümelige Masse auch Zelldetritus, Fibrin, Schleim usw. enthält.

Zunehmende Wandinfiltration, Einschmelzung der inneren Randzone der Höhle und Abstoßung der Wandnekrosen führen bei eingengtem Ableitungsbonchus zur Vergrößerung des zentralen Kerns, in welchem nun bei hinreichender Feuchtigkeit, genügender Belüftung und Körperwärme das weitere Wachstum der Schimmelpilze erfolgt. Das zunächst am Boden des Cavums angesammelte Material verfestigt sich und bildet schließlich eine homogene Masse, welche sich durch Lagewechsel umformt und durch rollende Bewegungen in der Höhle die Gestalt eines Eies oder einer Kugel annimmt. Die Größenzunahme des „fungus ball“ erfolgt hauptsächlich durch Vermehrung der Schimmelpilze, zum anderen aber auch durch Anlagerung

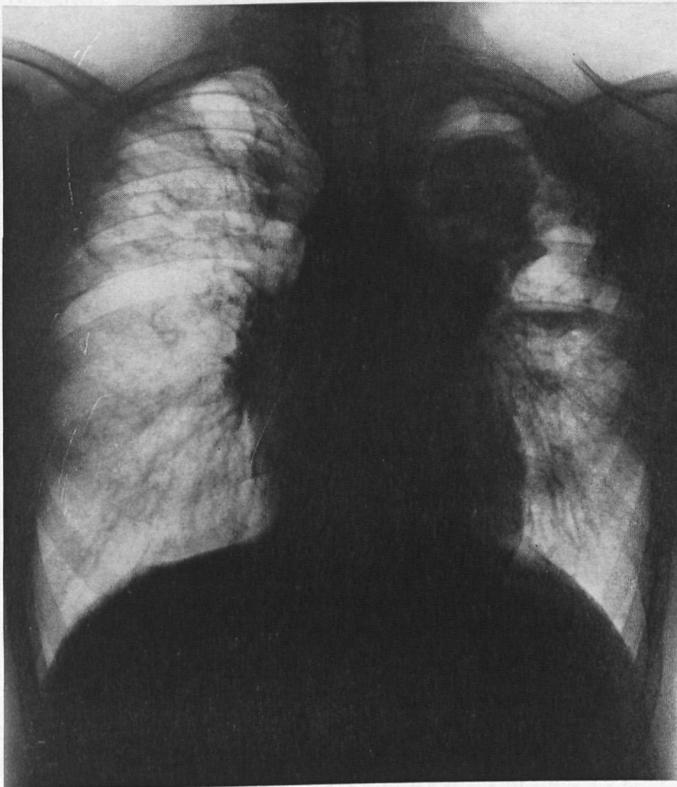


Abb. 2: Ausgedehntes Aspergillus-Myzetom im linken Lungenspitzenoberfeld mit typischen röntgenologischen Merkmalen

von schmierigem Belag der Höhlenwand, indem sich die Pilzkugel mit diesem eitrig-fibrinösen Material umkleidet und somit dem am Rand der Kugel befindlichen Pilzmyzel weitere Nahrung zur Verfügung gestellt wird. Diesem peripheren appositionellen Wachstum des „fungus ball“ sind jedoch ebenso wie einer hemmungslosen Besiedlung der Innenfläche der Höhle und einer Invasion der Pilze in das umgebende Lungengewebe gewisse Grenzen gesetzt. Zunehmende Verdickung und bindegewebige Umwandlung der Höhlenwand, stärkere Induration des benachbarten Lungenabschnittes und zusätzliche pleurale Verschwartung verhindern eine weitere Ausweitung des Cavums, welches infolge der bestehenden Wandstarre oft jahrelang unverändert bleiben kann. Füllt der Binnenkörper die bronchiektatische Höhle oder Kaverne bzw. die Abszeßhöhle völlig aus, so wird der vorhandene Rundherd oder die umschriebene Verschattung oft fehlgedeutet und als Tuberkulose oder als Tumor angesehen.

In der Mehrzahl der Fälle finden sich jedoch die klassischen Merkmale eines Myzetoms, welches röntgenologisch durch die Symptomtrias — Höhlenbildung, zentraler Kernschatten und umgebende Luftsichel — gekennzeichnet ist (Abb. 2). Die oft freie Beweglichkeit der Pilzkugel kann durch entsprechende Lagerung des Patienten bestätigt werden (Abb. 3). Eine

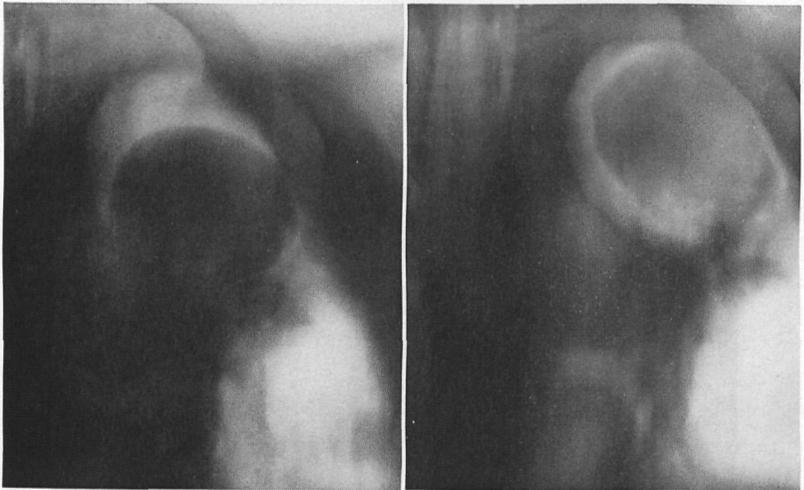


Abb. 3: Der „fungus ball“ verändert Lage und Form bei stehender und liegender Haltung des Patienten

zusätzliche bronchographische Kontrastdarstellung des intrakavitären Raumes, wie sie von HÖFFKEN mitgeteilt wurde, ist nicht immer möglich, da der Drainagebronchus nicht selten unmittelbar vor der Einmündung in die Höhle durch entzündliche Veränderungen eingeengt bzw. ganz verschlossen sein kann. Dies hat zur Folge, daß nur gelegentlich Bestandteile des Myze-

tom-Inhalts ausgehustet werden, die als kleine braune Partikel im Sputum erscheinen und aus einem Konglomerat von Pilzfäden bestehen.

Ungenügende Sauerstoffzufuhr, Anhäufung von Kohlensäure, mangelnde Gewebssekretion und zunehmende Austrocknung in der Pilzhöhle erschweren die Lebensbedingungen der Schimmelpilze und führen zu einer Schrumpfung und Verkleinerung der Pilzkugel, die sich durch Ablagerung von Kalksalzen noch weiter verfestigen kann. Diesem veränderten Milieu passen sich die Schimmelpilze unter Wandlung ihrer Form und Gestalt an und bleiben daher noch längere Zeit lebensfähig.

Untersucht man ein derartiges Myzetom, so zeigt sich, daß die Innenwand der Höhle keineswegs glatt ist, sondern mehrfach Ausbuchtungen aufweist, zwischen denen trabekelartige Verdickungen bestehen. In diesen Buchten lagert in kleinen Klumpen ebenfalls Pilzmaterial, während der Hauptanteil zu einer mehr oder minder großen Kugel geformt ist, deren olivfarbene Oberfläche körnig oder höckerig erscheint (Abb. 4). Ist auch



Abb. 4: Inhalt und Höhle eines Aspergilloms. Die Pilzmasse ist zu einem trüffelartigen Gebilde verformt. Weitere Pilzkonglomerate lagern auf der Schleimhaut des Drainagebronchus und engen das Lumen ein

der Drainagebronchus mit diesem bröckeligen Material ausgefüllt und werden weitere Segmentostien hiervon verschlossen, so resultieren umschriebene Atelektasen, welche röntgenologisch das Bild eines Myzetoms überdecken.

Oft liegt der „fungus ball“ der Höhlenwand dicht an und ist von dieser je nach Körperhaltung nur durch einen schmalen Spalt getrennt. Ständige

Wechselwirkungen von Höhlenwand und Inhalt bestimmen nicht nur Form und Größe des Myzetoms, sondern sind teilweise auch für die jeweilige Innenauskleidung der Höhle und die oberflächliche Bedeckung des Myzetominhalts verantwortlich. Im Bereich der inneren Randzone der Höhle findet man ein mehrschichtiges Plattenepithel, ein mehrreihiges Zylinderepithel mit Becherzellen oder aber nur unspezifisches Granulationsgewebe. An einzelnen Stellen ist eine stärkere Reaktion des Deckepithels vorhanden, woben die hier abgestoßenen Zellen sich dem Pilzbefall auflagern und dessen Oberfläche gemeinsam mit einer dünnen fibrinösen Exsudatschicht tapetenartig umkleiden (Abb. 5), bis dann schließlich auch diese zar-



Abb. 5: Der spaltförmige Raum zwischen „fungus ball“ und Innenfläche der bronchiektatischen Höhle wird teilweise von abgestoßenen Zellen und einer dünnen fibrinös-eitrigen Exsudatschicht ausgefüllt, welche die äußere Randzone des Pilzmyzels bedeckt

te Deckschicht von dem an der Oberfläche teilweise recht üppig wachsenden Pilzmyzel durchdrungen wird.

Aber auch dieses Pilzgeflecht zeigt unterschiedliche Formen und Veränderungen der morphologischen Struktur, die offensichtlich vom Alter, den Ernährungsbedingungen und wohl auch von der lokalen Abwehrreaktion der Höhlenwand abhängig sind. Neben färberisch gut darstellbaren, sich vielfach verzweigenden kurzen oder längeren Konidien finden sich blasig aufgetriebene Gebilde, sogenannte Blähformen oder Kristallen ähnelnde Myzelbruchstücke, welche sich kaum anfärben lassen. An anderen Stellen sind nur noch Trümmer untergegangener Pilzfäden zu erkennen oder es

zeigen sich umschriebene Nekrosen. Nur gelegentlich konnten typische Fruchtstände nachgewiesen werden. Dies erklärt die erschwerte und bisweilen auch unmögliche kulturelle Züchtung und Differenzierung der Schimmelpilze aus dem Myzetominhalt (MONOD et al., SEELIGER).

Die klinischen Erscheinungen und Auswirkungen auf den menschlichen Organismus sind bei Patienten mit einem Lungen-Myzetom manchmal recht gering oder fehlen gänzlich. Bei jahrelanger Beschwerdefreiheit sind plötzlich auftretende Blutbeimengungen im Auswurf das einzige Symptom, welches zu einer Röntgen-Untersuchung der Lunge Veranlassung gibt. Nicht selten beherrscht jedoch eine chronische Bronchitis das Krankheitsbild, und asthmatische Anfälle sowie eine Vermehrung der Eosinophilen im Blutbild lassen an eine Allergisierung durch den betreffenden Schimmelpilz denken. Der Nachweis von präzipitierenden Antikörpern im Blutserum bestätigt diese Annahme (PEPYS, BIGUET et al.). Kommt es durch bronchogene Streuung zu weiterer Pilzabsiedlung in anderen Lungenabschnitten und haben sich nach mykotischen oder bakteriell bedingten Pneumonien weitere Bronchiektasen sowie fibrotische Veränderungen ausgebildet, so resultiert eine ausgedehnte respiratorische Insuffizienz, und intermittierende Bronchopneumonien verschlechtern die weitere Situation.

Therapeutisch bieten diese fortgeschrittenen und mit sekundären Komplikationen einhergehenden Myzetome erhebliche Schwierigkeiten, zumal eine Resektionsbehandlung oft nicht möglich ist, andererseits aber stets die Gefahr einer tödlichen Blutung gegeben ist (SKOBEL). Kann dem Patienten auch keine lokale Eröffnung der Myzetomhöhle zugemutet werden, so erhebt sich die Frage, inwieweit durch eine örtliche enzymatische Behandlung eine partielle Auflösung des Höhleninhalts erreicht werden kann. Die gemeinsam mit dem Institut für Mikrobiologie der Farbenfabriken Bayer, Werk Elberfeld, durchgeführten *in vitro*-Testversuche ergaben, daß

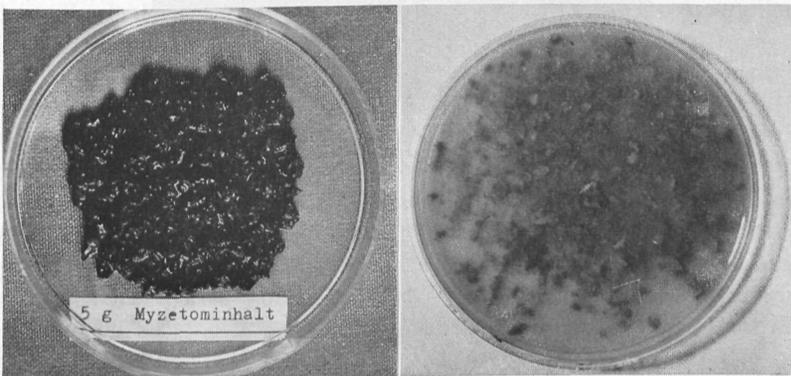


Abb. 6 a:

5 g Aspergillomycinhalt vor (Abb. 6 a) und nach 3stündiger Einwirkung von 15 mg Pronase und 15 mg Nagarse (Abb. 6 b)

Abb. 6 b:

unter 6stündiger Einwirkung von 50 mg Pronase*) und Nagarse*) auf 1 g Aspergillominhalt eine 70 %ige Auflösung eintrat, während die Enzyme Pepsin, Trypsin, Chymotrypsin, Meycellase, Aspergillus-oryzae-Enzym und Papain keine merkbare Lyse erkennen ließen. Das Ergebnis der 3stündigen Einwirkung von 15 mg Pronase und 15 mg Nagarse auf 5 g Aspergillominhalt zeigen die folgenden Abbildungen (Abb. 6a, b).

Angeregt durch diese Ergebnisse wurden daher bei einem Patienten mit ausgedehntem Aspergillus-Myzetom in mehrtägigen Abständen jeweils 15 mg Pronase und 15 mg Nagarse nach perkutaner Punktion des Myzetoms in die Pilzmasse instilliert. Nachdem der Patient 3—4 Stunden horizontal bzw. kopftief gelagert war, um ein vorzeitiges Abfließen dieser gelösten Enzyme durch den Drainagebronchus zu verhindern, wurden 50—60 ccm einer bräunlich-trüben Flüssigkeit ausgehustet (Abb. 7). In

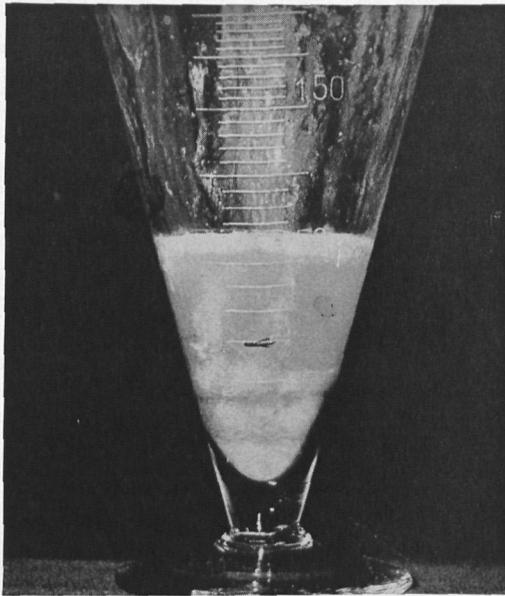


Abb. 7: Nach Enzymbehandlung ausgehusteter, gelöster Aspergillom-Inhalt im Bodensatz des Spitzglases

dem krümeligen Bodensatz fanden sich neben reichlich zerfallenen Leukozyten und Epithelien stets bröckelige Gebilde, die aus septierten Pilzhyphen bestanden. Ob nun durch diese intracavitäre Enzym-Therapie eine völlige Auflösung bzw. Beseitigung des Myzetominhaltes erzielt werden kann, läßt sich vorerst nicht sagen, da diese Behandlung noch nicht abgeschlossen ist.

*) Hersteller: Enzyme Manufacturing Plant of NAGASE & CO. LTD., Matsuonaka Ohama Amagasaki, Japan.

Die nach Behandlung des Aspergillom-Inhaltes mit den Carboxypeptidasen Nagarse und Pronase erhaltene Lösung (Abb. 8) enthält freie Ami-

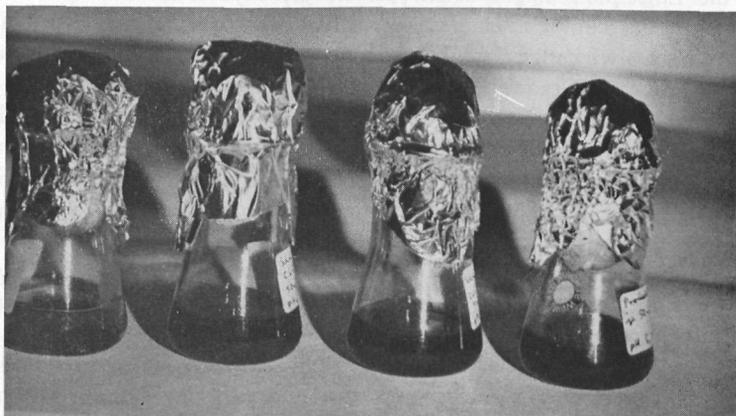


Abb. 8: Versuche zur Auflösung von Aspergillom-Inhalt in vitro (von links nach rechts: Pronase + Nagarse; Pronase Nagarse Trypsin)

nosäuren und kurz-kettige Peptide neben einem ungelösten Anteil, der unter dem Mikroskop aus kleinen Plättchen zu bestehen schien. Eine Hydrolyse dieses ungelösten Anteils mit HCl erbrachte Hinweise auf Aminozucker; der Verdacht, es handle sich um Glucosamin, konnte dann chromatographisch bestätigt werden.

Es ist bekannt, daß Aspergillen in ihren Zellwänden Chitin enthalten — nach Untersuchungen von FREY ~ 40 %.

Dieses Chitin kann man gewinnen, wenn Mycel von z. B. *Aspergillus fumigatus* mit 12 %iger NaOH am Rückfluß mehrere Stunden lang gekocht wird. Der ungelöste Rückstand nach diesem Alkali-Aufschluß zeigt dann die gleiche Plättchenstruktur wie der enzymatisch gelöste Aspergillom-Inhalt und ergibt nach HCl-Hydrolyse ebenfalls Glucosamin.

Aus dieser Beobachtung schließen wir, daß der Aspergillom-Inhalt zu einem Anteil von ~ 8 % aus Chitin, einem Wandbaustein der Aspergillen, besteht. Insgesamt muß demnach der Aspergillom-Inhalt eine überraschend große Menge lebender oder toter Hyphen enthalten, wenn man berücksichtigt, daß im Trockengewicht von *Aspergillus*-Mycel der Chitin-Anteil bei ~ 15 % liegt. Eine restlose enzymatische Auflösung des Aspergilloms in vitro sowie in vivo wird also nur gelingen, wenn man zusätzlich Chitinspaltende Enzyme vom Lysozym-Typ einsetzt.

Etwa 3 % des Aspergillom-Inhaltes besteht aus anorganischen Salzen, die mit Titriplex herausgelöst werden können.

Einer Enzym-Therapie des Aspergilloms muß die intracavitäre Instillation von *Aspergillus*-Antimycotica folgen. Versuche dazu mit 2 „Bayer“-Prüfpräparaten sind im Gange.

Zusammenfassung

An Hand eigener Beobachtungen werden zunächst die Vorbedingungen und die Entstehungsmöglichkeiten des Lungen-Myzetoms sowie der klinischen und röntgenologischen Besonderheiten aufgezeigt. Mehr oder minder starke Wechselwirkungen zwischen dem betreffenden Schimmelpilz und dem menschlichen Organismus prägen das in seiner Symptomatik teilweise recht unterschiedliche Krankheitsbild, während Reaktionen von Höhlenwand und Höhleninhalt weitgehend für die Zusammensetzung, Größe und Form des Myzetoms verantwortlich sind. Zusätzliche bakterielle Besiedlung, mangelnde Gewebsekretion bei gereinigter Höhlenwand und unzureichende Belüftung verändern die Lebensbedingungen der Schimmelpilze und verursachen Änderungen ihrer Gestalt. Bei Stenose des Drainagebronchus und Verschwinden der sichelartigen Aufhellung infolge Resorption der Luft kann der zentrale Kernschatten die Höhle weitgehend ausfüllen, und nach Verschuß weiterer Segmentostien durch Pilzmaterial resultieren umschriebene Atelektasen, so daß die für das Lungen-Myzetom typischen röntgenologischen Merkmale mehr oder minder fehlen. Im weiteren Krankheitsverlauf wechseln symptomarme Intervalle mit akuten Verschlimmerungen, bedingt durch Pilzabsiedlungen in anderen Lungenabschnitten, oder profuse Blutungen aus dem Myzetom führen zum plötzlichen Tod. Nicht selten beherrscht eine chronische Asthma-Bronchitis mit ausgedehnten sekundären Bronchiektasen das Krankheitsbild. Da in diesem fortgeschrittenen Stadium wegen der ausgeprägten respiratorischen Insuffizienz eine operative Entfernung des Myzetoms oft nicht mehr möglich ist, wurden bei einem Patienten zwecks Auflösung des Höhleninhalts intracavitäre Enzym-Instillationen durchgeführt. In in vitro-Testversuchen zeigte sich, daß die Enzyme Nagarse und Pronase hierfür geeignet erscheinen.

Literatur

- BIGUET, J., P. TRAN VAN KY, S. ANDRIEU et J. FRUIT: Ann. Inst. Pasteur, Paris, 107, 72 (1964).
 HÖFFKEN, W.: Fortschr. Röntgenstr. 84, 397 (1956).
 MONOD, O., G. PESLE u. Th. HOFFMANN: Mykosen 2 (2): 39 (1959).
 PEPYS, J.: Guy's Hosp. Rep., London. 112, 419 (1963).
 SEELIGER, H. P. R.: Fehlerquellen bei der Diagnostik der Lungenaspergillose des Menschen. In: Krankheiten durch Schimmelpilze bei Mensch u. Tier. Hrsg. v. H. GRIMMER u. H. RIETH. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1965).
 SKOBEL, P.: Beitr. Klin. Tbk. 132, 126 (1965).

Dr. P. SKOBEL,
 8621 Schwabtal/Ofr.,
 Schramm-Str. 2

Dr. M. PLEMPPEL
 Farbenfabriken Bayer AG
 Institut f. med. Mikrobiologie
 56 Wuppertal-Elberfeld