

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

A. Pilzerkrankungen beim Menschen

Centraalbureau voor Schimmelcultures, Afd. Medische Mycologie, Baarn, Niederlande

(Direktor: Dr. J. A. von ARX)

Botanisch-mykologische Grundbegriffe und diagnostischer Aussagewert der Kultur

G. A. DE VRIES, Baarn, Niederlande

Was die botanisch-mykologischen Grundbegriffe anbelangt, werde ich mich auf einige Bemerkungen von fundamentaler Wichtigkeit beschränken. Es handelt sich um einige Probleme der Systematik und Klassifizierung, die Nicht-Systematikern und Anfängern in der Mykologie oft Schwierigkeiten bereiten.

Wir sprechen geläufiger Weise von Pilzen, Schimmelpilzen oder Fungi; aber was ist nun eigentlich ein Fungus, Pilz oder Schimmelpilz?

Diese Begriffe haben im Laufe der Geschichte, wie man in der Literatur sehen kann, wechselnde Bedeutungen gehabt. Auch jetzt wird man in den Lehrbüchern je nach der persönlichen Ansicht des Autors verschiedene Auffassungen finden. Eine öfters angewandte Definition ist: Fungi sind pflanzliche Organismen ohne Gliederung in Wurzel, Stamm und Blattorgane und ohne Chlorophyll, jenen Stoff, der die grüne Pflanze befähigt, im Sonnenlicht aus Kohlendioxyd und Wasser organischen Stoff aufzubauen. Die Pilze hingegen müssen den organischen Stoff totem oder lebendem Material entnehmen. Im ersten Fall nennt man sie Saprophyten, im zweiten Parasiten.

BESSEY (1950) umgrenzt die Fungi viel enger und schreibt: „Fungi sind pflanzliche Organismen, die kein Chlorophyll und keine Gliederung in Wurzel, Stamm und Blattorgane haben und nicht wegen der Beschaffenheit ihrer generativen und vegetativen Strukturen zu höheren Pflanzen, Algen, Bakterien und Schleimpilzen gerechnet werden können.“ Der Autor trennt also die Bakterien und Schleimpilze von den eigentlichen Pilzen ab.

Die Vielheit der Systeme, die man in der Literatur findet, ist natürlich sehr verwirrend. VUILLEMIN beschreibt in seinem Buche „Les Champignons, Essai de Classification“ (1912) eine große Menge mykologischer Systeme und fordert den Leser auf, sein eigenes System zu konstruieren oder dasjenige bestehende zu wählen, das ihm am besten gefällt.

Im System EICHLER's (1883) werden die Fungi mit den Algen zusammen Thallophyta genannt. Diese Thallophyta sind zu definieren als pflanzliche Organismen ohne Gliederung in Wurzel, Stamm und Blattorgane. Weiter gibt es vier nahezu allgemein anerkannte Gruppen, nämlich die Phycomyces, Ascomycetes, Basidiomycetes und Deuteromycetes oder

Fungi Imperfecti. Die Phycomycetes haben ein meist einzelliges sog. coenocytisches Myzel, die anderen drei Gruppen dagegen haben ein Myzel, das meist reichlich septiert ist. Bei den Ascomycetes finden wir eine geschlechtliche Vermehrung durch Ascosporen, die endogen in einem Ascus gebildet werden. Bei den Basidiomycetes entstehen diese geschlechtlichen Sporen exogen, auf einem Basidium und werden Basidiosporen genannt. Die Deuteromycetes vermehren sich nur ungeschlechtlich; eine Gruppe dieser Pilze hat jedoch neben dieser ungeschlechtlichen oder imperfekten Form auch noch eine geschlechtliche oder perfekte Sporenform. Sobald von einem Deuteromycet diese perfekte Form entdeckt wird, wobei es sich meistens um eine Form mit Ascosporen handelt, geht man dazu über, den Pilz mit dem Ascomycetenamen zu bezeichnen; der Namen für die imperfekte oder ungeschlechtliche Form darf jedoch vorläufig noch angewandt werden.

Die Unterschiede der Systeme sind hauptsächlich in der Hierarchie, der Anordnung zu finden, besonders was die großen Gruppierungen betrifft. Die Einteilung der Deuteromycetes geschieht meistens noch nach dem künstlichen System SACCARDO'S. VUILLEMIN'S sehr interessantes vergleichend-morphologisches System wird nur mehr wenig angewandt.

Ich möchte Sie weiter besonders aufmerksam machen auf die heute so wichtige Gruppe der Actinomyceten (Microsiphonaceae). Von einigen Autoren werden sie noch immer bei den Pilzen eingereiht, jedoch ist man heute fast allgemein der Meinung, daß sie zu den Bakterien gehören.

Bezüglich der Abstammung der Pilze kann ich der Meinung, daß sie von Bakterien abstammen (WINTER), keinen Beifall zollen. Persönlich wage ich mich selten daran, phylogenetische Systeme aufzustellen, und zwar aus dem Grunde, daß die Beweise dafür, die Fossilien, entweder überhaupt nicht oder in ungenügendem Maße gefunden sind. Man muß sich bei der Behandlung dieser Materie nämlich bewußt sein, daß man Endprodukte eines Entwicklungsprozesses miteinander vergleicht. Die Urformen kennt man nicht. An ihrer Stelle wählt man Formen, die man als primitiv betrachtet, obwohl sie das nicht unbedingt sein müssen. Es wäre immerhin möglich, da diese Primitivität erst später erworben wurde.

Die Actinomycetes unterscheiden sich von den Pilzen nicht nur durch ihre geringen Dimensionen, sondern vor allem auch durch ihre Kernbeschaffenheit und die chemische Zusammensetzung der Zellwand, welche letztere sich zum Beispiel in einer abweichenden Färbbarkeit äußert. Außerdem besitzen die Actinomyceten eine große Empfindlichkeit für Bakteriostatica. Hierin stimmen sie mit den Bakterien überein. Ihre Morphologie ist jedoch viel mannigfaltiger. Ob bei diesen Microorganismen eine geschlechtliche Vermehrung vorkommt, ist noch nicht einwandfrei bewiesen. Die Actinomyceten werden heute noch immer in medizinisch-mykologischen Handbüchern Seite an Seite mit den pathogenen Pilzen behandelt, einerseits aus taxonomisch-historischen Gründen, andererseits weil die actinomykotischen Krankheiten eine große Ähnlichkeit mit Pilzkrankheiten besitzen.

Wir kommen nun zu einer kurzen Besprechung der Flechten oder Lichenes, die alle medizinisch-mykologisch bedeutungslos sind. Diese Pflanzengruppe stellt eine symbiotisch lebende Kombination von Pilzen und Algen vor. Ich möchte hier nur der Genauigkeit wegen bemerken, daß die Kälberflechte keine Flechte im botanischen Sinn ist, sondern eine Krankheit die durch einen Dermatophyt, *Trichophyton verrucosum*, verursacht wird.

Die Hefen sind echte Pilze, deren vorwiegende Entwicklungsform einzellig ist (SKINNER). Ihr Myzel besteht aus runden, ovalen oder länglichen Zellen, die sich meist durch Sprossung (Blastosporenbildung), selten durch Querteilung vermehren. Die Kulturen haben eine Teig-, Pasten- oder Schleimkonsistenz. Eine große Gruppe von Hefen, die unter günstigen Umständen Ascosporen bildet, nennt man ascosporogene Hefen (LODDER). Man rechnet sie zu den Hemiascomycetes, und zwar zur Ordnung Endomycetales (z. B. *Saccharomyces*). Die große Zahl der Hefen, bei denen keine geschlechtliche Vermehrung stattfindet, nennt man die anascosporogenen oder asporogenen Hefen oder auch Cryptococcales (z. B. *Cryptococcus*, *Candida*).

Am Ende dieses Abschnittes möchte ich über die mykologische Systematik noch sagen, daß sie sowie viele andere Sparten der Wissenschaft in ständiger Entwicklung begriffen ist, so daß persönliche Auffassungen hier noch eine große Rolle spielen.

Im weiteren möchte ich noch auf zwei Grundbegriffe eingehen, die zum Lebenscyclus der Pilze Beziehung haben, und zwar die Homothallie und die Heterothallie. Ein Pilz wird heterothallisch genannt, wenn an der Bildung der perfekten Form zwei geschlechtlich verschiedene Myzelien sich beteiligen müssen. Im einfachsten Fall nennt man das eine Myzel „+“ und das andere „—“ oder mit Buchstaben: großes A und kleines a. Morphologisch kann man diese beiden Myzelformen oft nicht unterscheiden. Diese einfachste Form von Heterothallie wird u. a. bei den Mucoraceae und Gymnoascaceae gefunden, wo sie bei der Bestimmung angewandt wird. Bekannte Beispiele sind: *Mucor mucedo* und *Microsporum gypseum* (*Nannizzia incurvata*), *Microsporum nanum* (*Nannizzia obtusa*) und *Trichophyton terrestre* (*Arthroderma quadrifidum*). Man impft z. B. unter günstigen Kulturbedingungen die unbekannt Kultur zusammen mit einem bekannten Teststamm. Wenn die Kombination gelingt und das perfekte Stadium normal ausgebildet wird, nimmt man an, daß beide Stämme der gleichen Art angehören. Die Möglichkeit von Hybridisierungen ist jedoch a priori nicht ausgeschlossen; bei den Mucoraceae sind solche beschrieben worden (SAITO & NAGANISHI, 1915). Ob man Hybridisierung akzeptiert, hängt davon ab, inwieweit man die zwei Komponenten als gültige Arten oder als Unterarten betrachtet.

Im Gegensatz zur Heterothallie ist für die Bildung der perfekten Form bei homothallischen Arten, z. B. *Aspergillus nidulans*, und *Anixiopsis stercoraria* nur eine Einspor-Kultur erforderlich. Ich möchte betonen, daß

der endgültige Beweis, daß ein Pilz homo- oder heterothallisch ist, nur durch die Einsporkulturtechnik geliefert werden kann.

Die neuerdings geäußerte Meinung, daß die perfekte Form von Dermatophyten nicht pathogen sei (BENEDEK, 1963), betrachte ich als unrichtig, erstens weil diese Meinung nicht durch Einsporkulturen gestützt wird, und zweitens weil ungeschlechtlich gebildete Sporen immer zusammen mit geschlechtlichen Sporen auf demselben Myzel gefunden werden. STOCKDALE (1961, 1962) beschrieb Bildung der perfekten Form bei zwei von der menschlichen Haut isolierten *Microsporum gypseum*-Stämmen. Auch das beweist, daß die perfekte Form pathogen sein kann.

Es ist eine Tatsache, daß die imperfekte Form viel häufiger als Parasit gefunden wird, was ohne Zweifel daran liegt, daß diese Form auch viel häufiger in der freien Natur vorkommt als die Ascusform.

Die Anzahl der Pilze, die bei Mensch oder Tier Mykosen verursachen können, ist ungefähr 50, abhängig davon, ob man einige Varietäten als selbständige Arten auffaßt oder nicht. Man findet die pathogenen meist unter den Fungi Imperfecti. Für den medizinisch geschulten Mykologen würde es also eine nicht allzu große Aufgabe sein, sie alle kennenzulernen. Leider kann er nicht umhin, auch die wichtigsten Saprophyten, die als Verunreiniger auftreten, kennenzulernen. Glücklicherweise genügt für die Diagnose meistens schon eine Bestimmung, die nur bis zur Gattung geht, obschon es in einigen Fällen wichtig ist, den Artnamen zu wissen.

In der Folge will ich noch einiges bemerken über den Aussagewert der Kultur. Es ist meines Erachtens am besten, das Problem mit einem rezenten Beispiel zu illustrieren.

Wir untersuchten vor kurzem Material von einem Patienten, der vor 40 Jahren am Ellenbogen operiert worden war. Später wurde das Gelenk allmählich steif und war ab und zu rot und schmerzhaft. Kurz nach der rezenten Aufnahme ins Krankenhaus entstand eine Fistel, woraus *Mycobacterium tuberculosis* gezüchtet wurde. Im Februar 1966 wurde das Gelenk gesäubert, wobei neben *Mycobacterium tuberculosis* auch Pilzhyphen gefunden wurden. Daß der Pilz aus dem Eiter bei Zimmertemperatur wuchs und nicht bei 37 °C, war an und für sich schon eine Andeutung, daß es sich um einen zufällig vorkommenden nichtpathogenen Pilz handelte. Die Kultur wurde als *Penicillium frequentans* bestimmt, eine Art, die nicht als pathogen in der Literatur beschrieben ist. Der Pathologe fand dementsprechend, daß die Hyphen nur am Rande des Gewebstückchens und in den oberflächlichen Schichten wuchsen. Tiefer im Gewebe wurde kein Myzel mehr gefunden. Das alles machte klar, daß die *Penicillium*-Art hier saprophytisch auf totem zellulärem Material lebte.

Dieser Fall ist ziemlich einfach, weil hier der Pilz schon durch sein Wachstumsoptimum, das unterhalb 37 °C lag, als ätiologisches Agens ausgeschaltet werden konnte. Die pathologisch-anatomischen Befunde haben das später bestätigt. Bei allen solchen Beurteilungen ist jedoch Vorsicht geboten, weil man im menschlichen und tierischen Körper Gewebsteile findet, deren Temperatur unterhalb 37 °C liegt. Übrigens ist nicht die optimale

Wachstumstemperatur entscheidend, ob ein Pilz in Mensch oder Tier wachsen kann, sondern der ganze Wachstumstemperaturbereich zwischen Minimum und Maximum.

Die Wachstumstemperaturoptima einiger Maduromycose-Erreger betragen: *Madurella americana* (= *mycetomi*) 37 °C; *Madurella grisea* 27 bis 30 °C; *Phialophora jeanselmei* 27 bis 30 °C, *Monosporium sclerotiale* (= *apiospermum*) 18 bis 26 °C (MACKINNON 1949). Es verdient hervorgehoben zu werden, daß Stämme einer einzigen Art verschiedene Wachstumstemperaturkurven haben können und daß auch andere (äußere) Faktoren einen Einfluß auf den Verlauf dieser Kurven ausüben.

Ein *Penicillium*, das bei 37 °C gut wächst und ziemlich häufig aus pathologischem Material gezüchtet wird, ist *Penicillium piceum*, gekennzeichnet durch einen symmetrisch aufgebauten Sporenapparat. Es ähnelt ein wenig *Aspergillus fumigatus* und wird öfters mit ihm verwechselt. Es ist jedoch makroskopisch schon durch sein gelbes Myzel und mikroskopisch durch die Abwesenheit der *Vesicula* mit einreihigen Sterigmata zu unterscheiden. Im Verlauf der letzten drei Jahre empfangen wir am Zentralbüro für Pilzkulturen (C.B.S.) 10 Stämme, die meistens aus Sputa, aber auch aus der Luft und aus Hautschuppen isoliert wurden. Als Verursacher von Mykosen hat man diesen Pilz noch niemals gefunden. Warum man ihn noch nicht als Saprophyt in Bronchien oder Lungen gefunden hat, wie z. B. *Aspergillus fumigatus*, ist unklar. Ist es die Häufigkeit des Vorkommens oder sind hier andere Faktoren im Spiel? Wir wissen es nicht. Es ist ja immer noch ein großes Problem, warum die eine Pilzart so leicht Mykosen verursacht und die andere, nahverwandte, nicht.

Die meisten *Penicillien* haben für ihr Wachstum ein Temperaturmaximum unterhalb 37 °C. Sie haben nicht die Fähigkeit, lebendes Gewebe zu invadieren. Eine Ausnahme ist *Penicillium marneffeii*, das ein sehr interessanter intrazellulärer Parasit des reticulo-endothelialen Systems der Bambusratte ist (SEGRETAIN, 1959).

Die Erfahrung lehrt uns, daß die allgemein vorkommenden Saprophyten, die ab und zu Gelegenheitsschmarotzer sind, oft die größten diagnostischen Schwierigkeiten bieten. *Aspergillus fumigatus*, ein Pilz, der allgemein auf organischen Substraten wie z. B. selbsterhitztem Heu vorkommt, ist ein solches Beispiel. Eine einzige Kultur von *Aspergillus fumigatus* ohne ein positives Nativpräparat stellt keinen Beweis vor. Wenn aber das Röntgenbild und die klinischen Symptome doch auf eine Mykose weisen, ist es unbedingt nötig, neue Sputa oder Bronchialsekrete zu untersuchen. Es wird sich herausstellen, daß in einigen Fällen kein *Aspergillus* gezüchtet werden kann, weil die Pilzelemente nicht aus dem abgeschlossenen Herd freikommen, in anderen Fällen ist die Züchtung trotz positiver Nativpräparate erfolglos, weil die Hyphen nicht mehr lebensfähig sind. Meistens wächst dieser Pilz sehr schnell und üppig bei einer Temperatur von 37 bis 45 °C. Der Aussagewert der Kultur hängt in starkem Maße von dem pathologisch-

anatomischen Befunde und der klinischen Diagnose ab, weil *Aspergillus fumigatus* sehr verschiedene Krankheitsbilder verursachen kann. Fast immer kann man eine primäre Ursache entdecken, die dem Pilze die Möglichkeit geboten hat, sich entweder als Saprophyt oder als Parasit anzusiedeln.

Eine andere Gattung, die im Gegensatz zu *Aspergillus* und *Penicillium* nicht zu den Moniliaceae, sondern zu den Dematiaceae gehört, ist *Cladosporium*. Der alte Name *Hormodendrum* (-on) ist nomenklatorisch nicht mehr gültig, weil die Typusform ein *Penicillium* ist. Der Typus der Gattung *Cladosporium* ist *C. herbarum*. Diese Art und die nächst verwandten Arten sind morphologisch gut gekennzeichnet durch akropetale Sporenketten und aufrechte, knotige Conidienträger. Sie sind besonders im Sommer und Herbst sehr häufige Verunreiniger unserer Kulturen.

Die sehr interessante Gruppe der Chromoblastomykose-Erreger, die unter sehr verschiedenen Namen wie *Phialophora*, *Fonsecaea*, *Hormodendrum* in der Literatur figurieren und die ein *Cladosporium*- oder *Hormodendrum*-stadium haben können, unterscheiden wir unter anderem von den saprophytären *Cladosporien* durch ihr Unvermögen, Gelatine zu verflüssigen.

Die diagnostischen Schwierigkeiten sind auch groß bei Haut-, Haar- und Nagelmykosen, wenn Schimmelpilze wie *Scopulariopsis brevicaulis*, *S. fusca*, *Cephalosporium*-Arten, *Chrysosporium pannorum* u. a. gezüchtet werden. Ich vermute, daß ich hierauf nicht näher einzugehen brauche, da diese Probleme unzweifelhaft durch andere Referenten heute noch ausführlich behandelt werden.

Literatur

- T. BENEDEK: *Fragmenta Mycologica V. Are perfect forms of Hyphomycetes (Dermatophytes) pathogenic. Mycopath. et Mycol. Appl.* 20, 1—2: 133—144 (1963).
- E. A. BESSEY: *Morphology and Taxonomy of Fungi. The Blakiston Cy., Toronto, S. 2* (1950).
- J. E. MACKINNON: *Investigaciones sobre las maduromicosis y sus agentes. An. Fac. Med.* 34, 1—3: 257 (1949).
- K. SAITO, u. H. NAGANISHI: *Bemerkungen zur Kreuzung zwischen verschiedenen Mucoarten. The Bot. Mag. Tokyo*, 29, 345 (1915).
- G. SEGRETAI: *Description d'une nouvelle espèce de Penicillium: Penicillium marneffeii n. sp. Bull. Soc. Myc. France* 75, 4, 412—416 (1959).
- P. M. STOCKDALE: *Nannizzia incurvata gen. nov., sp. nov., a perfect state of Microsporum gypseum (Bodin) Guiart et Grigorakis, Sabouraudia* 1, 41—48 (1961—1962).
- P. VUILLEMIN: *Les Champignons. Essai de Classification. Encycl. Scient. O. Doin et Fils. Ed. Paris, S. 2* (1912).

Dr. G. A. de VRIES
 Centraalbureau voor
 Schimmelcultures
 Afd. Medische Mycologie
 Baarn, Nederlande