

Aus dem Bezirks-Hygiene-Institut Berlin (Direktor: OMR Dr. sc. W. CLEMENS) und der Forschungsstelle für Wirbeltierforschung (im Tierpark Berlin) (Direktor: Prof. Dr. sc. Dr. h. c. H. DATHE) der Akademie der Wissenschaften der DDR

## **Lungenmykose beim Spitzmaulnashorn (*Diceros bicornis*) durch Mischinfektion von *Aspergillus fumigatus* und *Absidia corymbifera (ramosa)*<sup>1</sup>**

(Bericht über 2 Fälle)

Von HORST GEMEINHARDT und RUDOLF IPPEN, Berlin

Mit 9 Abbildungen

Die Zahl der bisher publizierten Mucormykosen ist sowohl in der Humanmedizin als auch in der Veterinärmedizin klein. Dies liegt jedoch nicht an einer schweren Kultivierbarkeit als vielmehr daran, daß bereits fixierte Organe vorliegen, wenn im Schnittpräparat Pilzelemente entdeckt werden. Aus diesem Grunde ist das Erregerspektrum bei dieser Gruppe von Pilzkrankheiten noch nicht in allen Einzelheiten bekannt und jede Mitteilung wertvoll. Wir wollen mit diesem Beitrag eine seltene Mischinfektion von *Aspergillus* und einem Vertreter der *Mucorales* vorstellen.

Innerhalb eines Zeitraumes von 6 Monaten verstarben ohne vorherige klinisch nachweisbare Krankheitszeichen ein männliches und ein weibliches Spitzmaulnashorn (*Diceros bicornis*) aus dem Bestand des Tierparks Berlin. Beide Tiere waren voll erwachsen und wogen etwa 750 kg.

Sektionsbericht: Die Sektion der beiden Nashörner wurde kurze Zeit nach Eintritt des Todes durchgeführt. Da die zu erhebenden Befunde für beide Tiere weitgehend gleichartig waren, soll eine zusammengefaßte Wiedergabe erfolgen. Es zeigte sich, daß der Ernährungszustand als mäßig zu bezeichnen war. Das Fettgewebe im Bereich der Herzkranzgefäße sowie in den Nierenkapseln war sulzig-gallertig umgewandelt. In der Leibeshöhle fand sich eine geringe Menge einer serösen bernsteingelben Flüssigkeit. Der Magen-Darmtrakt war prall mit Futtermassen gefüllt. Milz, Leber und Nieren erwiesen sich als unverändert. Die Brusthöhle ließ nach Eröffnung keine Flüssigkeitsansammlung erkennen, und die seröse Auskleidung war glatt-glänzend. Auch das Herz wies keine sichtbaren pathologischen Veränderungen auf.

Die Lungen beider Tiere waren dagegen dicht durchsetzt mit haselnuß- bis hühnereigrößen Knoten, die über die Lungenoberfläche prominieren und von grau-weißer Farbe waren. Nach dem Anschneiden der Lunge zeigte sich das gesamte Lungengewebe durchsetzt mit gleichartigen Veränderungen (Abb. 1). Die durch Schnitt eröffneten Knoten ließen einen kavernenähnlichen Aufbau deutlich werden (Abb. 2). Der Innenraum der kleinen Knoten war mit grünlichgelben, zähschleimigen Massen ausgefüllt, während

---

<sup>1</sup> Herrn Dir. Universitäts-Prof. Hofrat Dr. WALTER FIEDLER mit den herzlichsten Wünschen zur Vollendung des 60. Lebensjahres gewidmet.

die großen Kavernen deutlich an der Innenwandung grünweißlichen Pilzrasen aufwies (Abb. 3). Alle Knoten ließen am Übergang zum Lungengewebe einen Saum tief dunkelroter Färbung erkennen. Neben den knotigen Veränderungen konnten zahlreich lobuläre Entzündungsprozesse im Lungengewebe beobachtet werden. Die Lungenlymphknoten waren völlig unverändert.

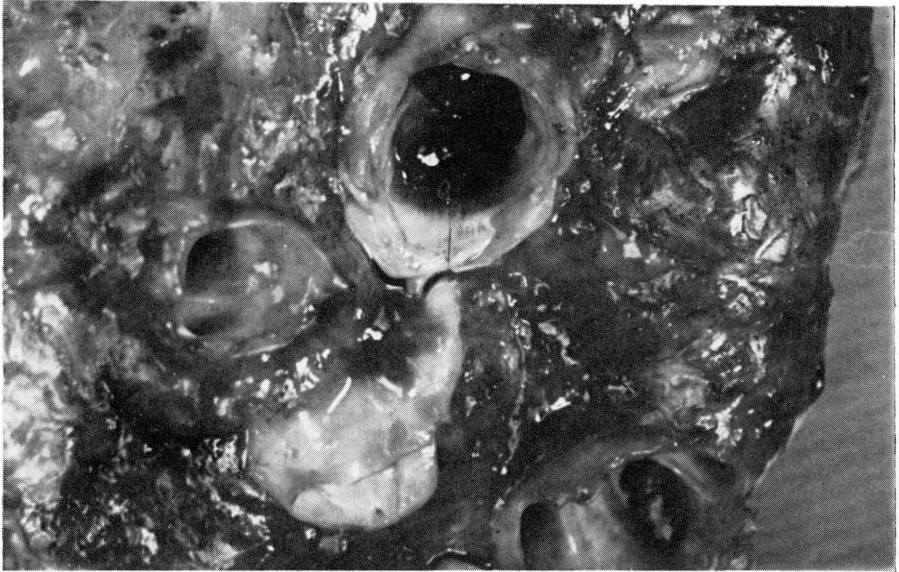


Abb. 1. Lunge vom Spitzmaulnashorn. Die durch Schnitt eröffneten Knoten lassen einen kavernenähnlichen Aufbau erkennen. (Etwa natürliche Größe)

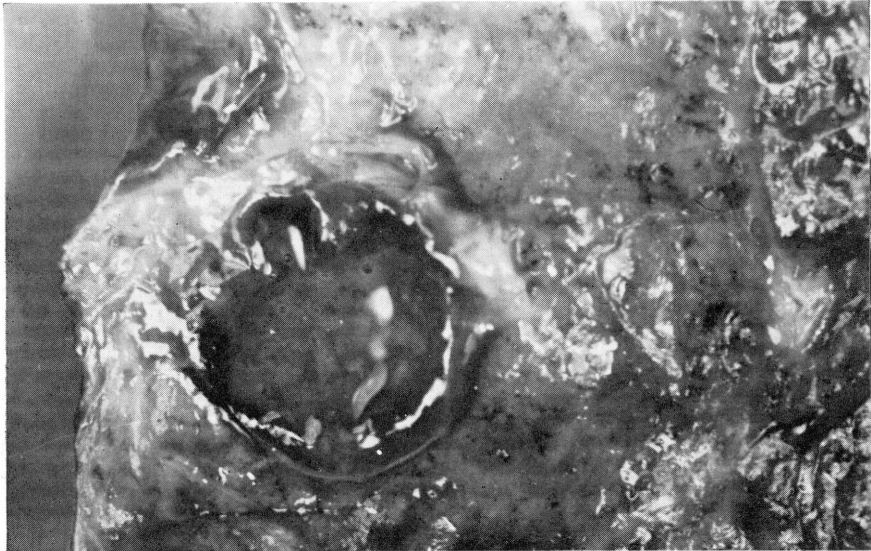


Abb. 2. Eröffnete Kaverne in der Lunge eines Spitzmaulnashorns. (Etwa natürliche Größe)

Histologisch zeigten die Lungenveränderungen ein recht vielgestaltiges Bild. Das Zentrum der herdförmigen Prozesse wurde gleichartig durch Detritusmassen, in denen massenhaft Kerntrümmer anzutreffen waren, charakterisiert. Bereits in Hämatoxylin-Eosin gefärbten Präparaten konnten in diesen Bereichen in großer Zahl Pilzhyphen festgestellt werden. In Abschnitten, die mit den Bronchioli in direktem Kontakt standen, konnten neben Hyphen in großer Zahl Fruktifikationsorgane erkannt werden (Abb. 4). Besonders dichte Hyphengeflechte traten am Übergang zwischen Detritusmasse und Granulationsgewebe auf (Abb. 5). Das den eigentlichen Herd bildende Granulationsgewebe war überwiegend aus histiozytären Zellelementen aufgebaut. Vereinzelt wurden Lymphozyten und Riesenzellen vom LANGHANSschen Typ angetroffen. Auffällig häufig zeigten sich nesterartig zusammengelagerte Schaumzellen. Peripher vom Granulationsgewebe ließ sich in allen Herden eine breite Zone einer hochgradigen Hyperämie nachweisen. Alle Kapillaren und Gefäße waren prall mit Blut gefüllt, wobei es abschnittsweise zu einem flächenförmigen Blutaustritt kam. Die äußere Begrenzung der Prozesse stellten starke Bindegewebsstränge dar. Neben den hier beschriebenen Veränderungen ließen sich gleichzeitig rein produktive Gewebsreaktionen nachweisen, die auf eine längere Krankheitsdauer hindeuten. Ganze Lobuli erwiesen sich als bindegewebig induriert. Auffällig in diesen Bereichen waren feinkörnige Kalkablagerungen in fasrig aufgespaltenen elastischen Fasern und in einzelnen Gefäßwänden. Umfangreiche Hämosiderinablagerungen deuten auf einen starken Blutabbau hin. Schließlich konnten kleinere Prozesse, die auch stets auf deutlich bindegewebig abgegrenzte Lobuli beschränkt waren, beobachtet werden, in denen bei erhalten gebliebener Alveolarstruktur eine Histiozyteninfiltration in die Alveolen vorherrschte. Pilzhyphen waren in diesen Veränderungen nur ganz vereinzelt festzustellen. Beim genauen morphologischen Studium der im Gewebe anzutreffenden Pilzelemente ließen sich deutlich Unterschiede im Aufbau erkennen.

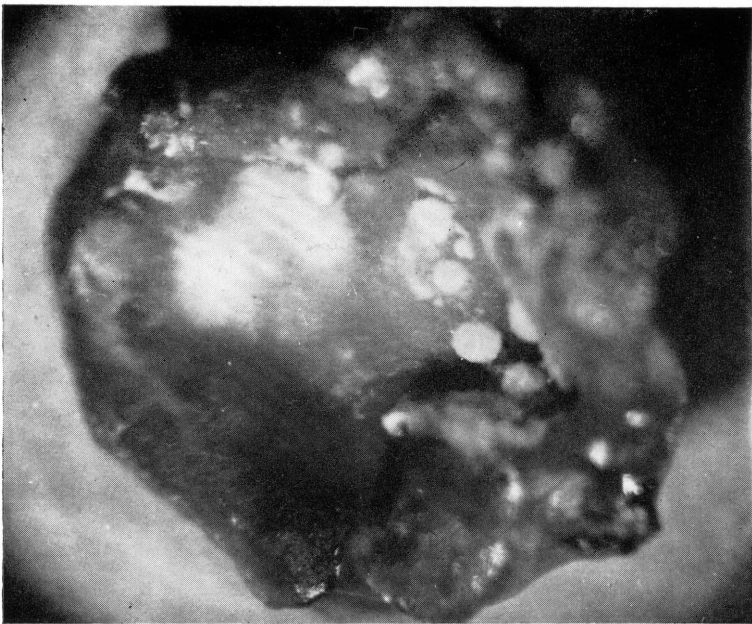


Abb. 3. Lungenkaverne mit grünweißlichem Pilzrasen an der Innenwand, 30:1

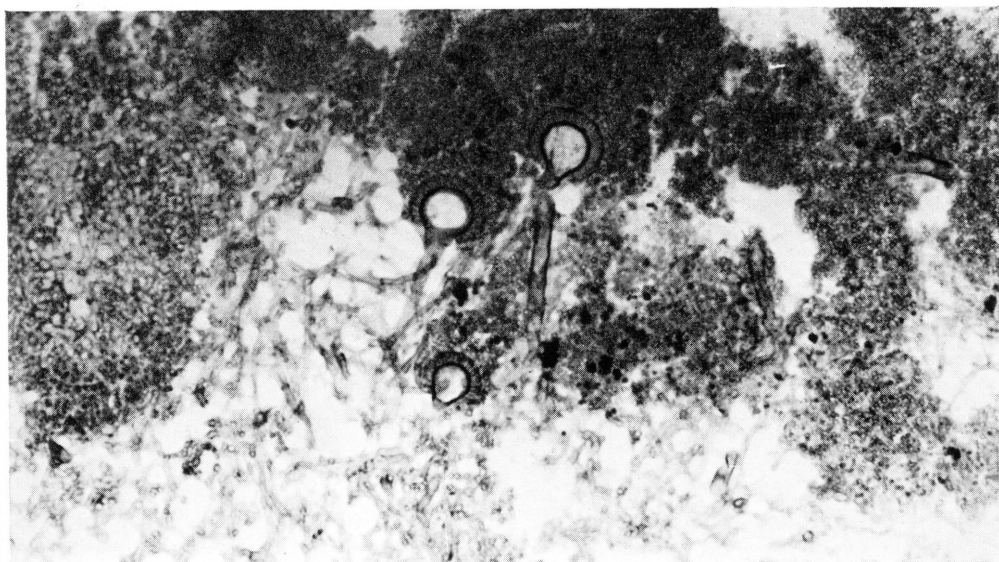


Abb. 4. Fruktifikationsorgane von *Aspergillus fumigatus* im Bereich der Bronchioli, PAS-Reaktion, 256:1

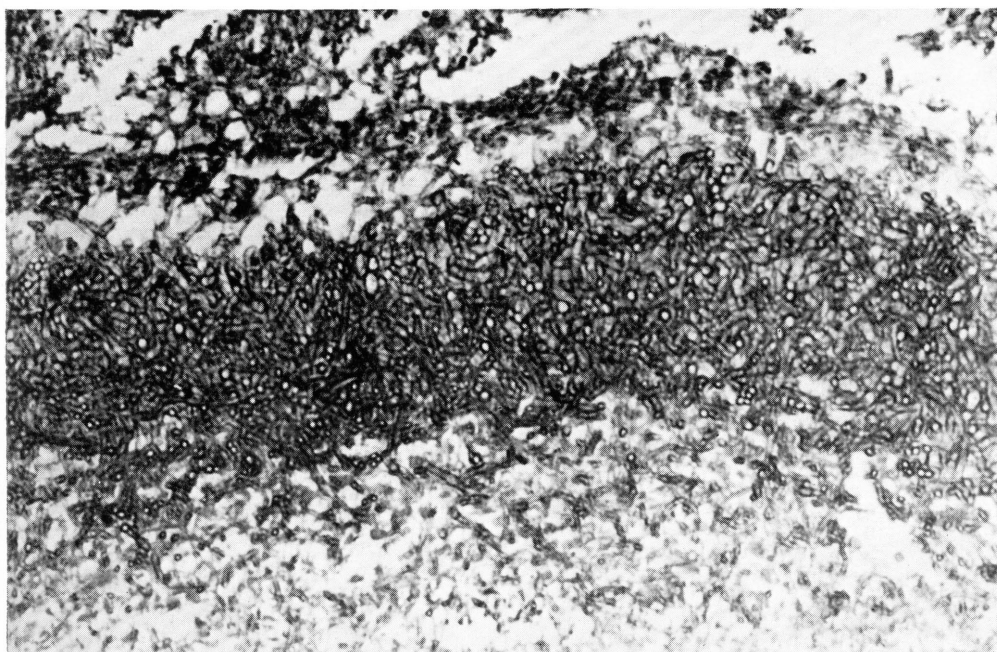


Abb. 5. Dichtes Hyphengeflecht in der Lunge des Spitzmaulsnahorns am Übergang zwischen Granulationsgewebe und Detritusmasse, PAS-Reaktion, 256:1

### Mykologie

Von beiden Spitzmaulnashörnern wurde Lungengewebe mykologisch untersucht. Bereits die Nativpräparate ließen dichte Ansammlungen dicker Hyphen erkennen. Es fanden sich Hyphen mit und ohne Septierung. Bei dem zuerst untersuchten Tier konnten im Bronchusinhalt in großer Zahl auch *Aspergillus*-Köpfchen nachgewiesen werden. Die kulturelle Untersuchung von Lungengewebe erfolgte auf Malzextrakt- und SABOURAUD-Dextrose-Agar in getrennten Ansätzen bei 22, 30 und 37°C. Bei einer Pilzart konnte die Diagnose „*Aspergillus fumigatus*“ auf Grund der typischen asexuellen Fruktifikationsorgane schnell gestellt werden. Die zweite Pilzart gehörte der Ordnung *Mucorales* an. Kultivierungsversuche bei verschiedenen Temperaturen zeigten ein rasanten Wachstum bei 37°C. Bereits nach 15 Stunden Bebrütung hatte sich der Pilz reichlich entwickelt (Abb. 6). Es handelte sich danach um einen thermophilen Pilz. Die weiteren

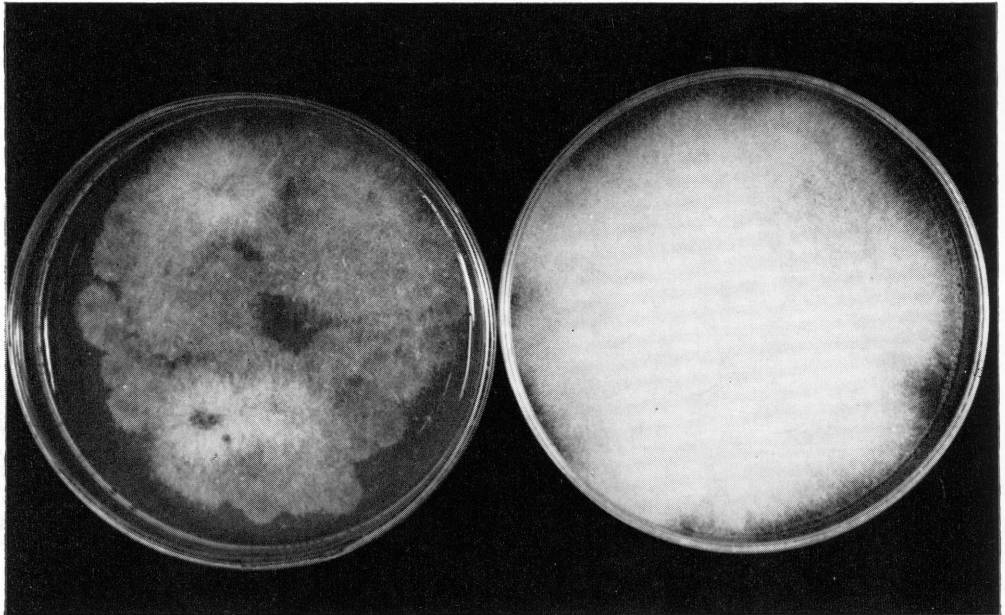


Abb. 6. Reinkultur von *Absidia corymbifera* (*ramosa*). Kulturen nach 15 Stunden Bebrütung, links bei 37°C und rechts bei 30°C

mikroskopischen Untersuchungen der Sporangien führten dann zum Ausschluß der thermophilen *Mucor*-Arten *Mucor pusillus* und *Mucor mucedo*. Auf Grund des Vorhandenseins einer Apophyse und weiterer Merkmale konnte schließlich die Diagnose *Absidia ramosa* (*corymbifera*)<sup>2</sup> gestellt werden (Abb. 7). Abschließend soll noch auf die spezielle Histologie der Pilz-Mischinfektion eingegangen werden: Von den beiden kulturell nachgewiesenen Pilzarten konnte *Aspergillus fumigatus* bereits im Bronchusinhalt auf Grund seiner Fruktifikationsorgane weitgehend identifiziert werden. Deutlich abweichend von dieser Morphologie waren jedoch andere Bereiche der histologischen Präparate.

<sup>2</sup> Herrn Dr. DE VRIES, Zentralbüro für Schimmelkulturen Delft, danken wir für die Bestätigung der Pilzdiagnose.

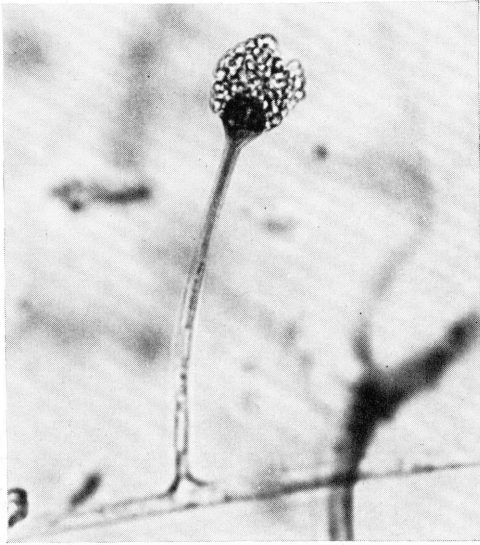


Abb. 7. Sporangium von *Absidia corymbifera* (*ramosa*). Mikrokultur, Lactophenolwasserblau-Präparat, Vergr. 640:1

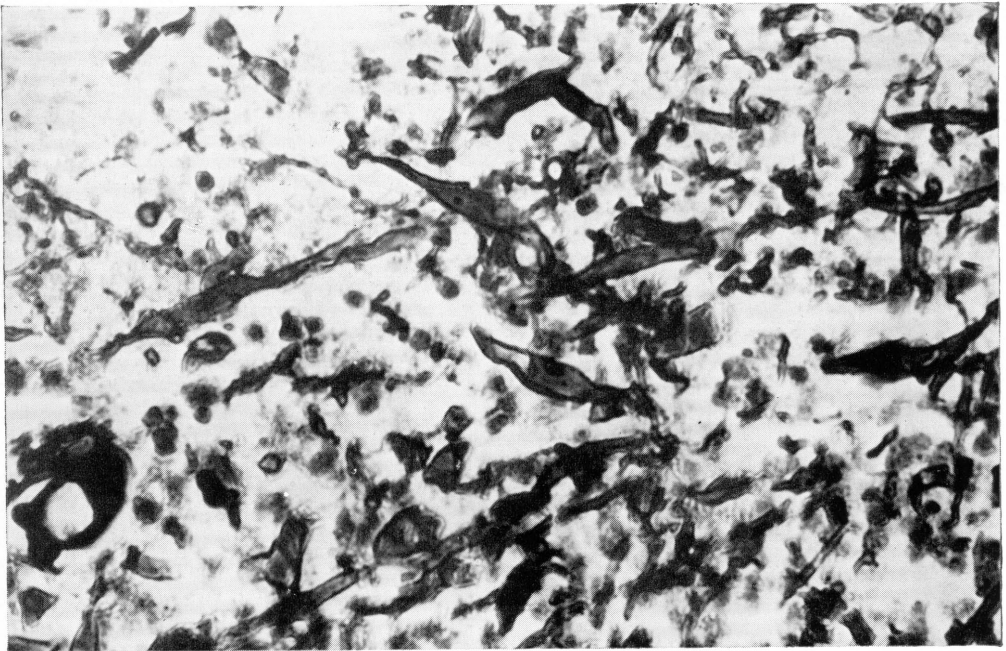


Abb. 8. Lungenschnitt vom Spitzmaulnashorn. Bereich der *Absidia*-Infektion. Deutlich treten die unseptierten, wie zerknittert erscheinenden Hyphen hervor. Versilberung, 640:1

Hier zeigte sich ein wie zerknittert erscheinendes unseptiertes Myzel, das stellenweise eine erhebliche Breite erreichte (Abb. 8). Weiterhin traten blasige Auftreibungen (Blähformen von auffallender Größe) auf (Abb. 9). Diese können bei *Aspergillus*-Infektionen meist nicht in dieser Ausprägung beobachtet werden. Nach BADER (1965) können diese einen Durchmesser bis zu  $50\ \mu$  erreichen. Sie sind nicht mit Sporenköpfchen oder Sporangien zu verwechseln.

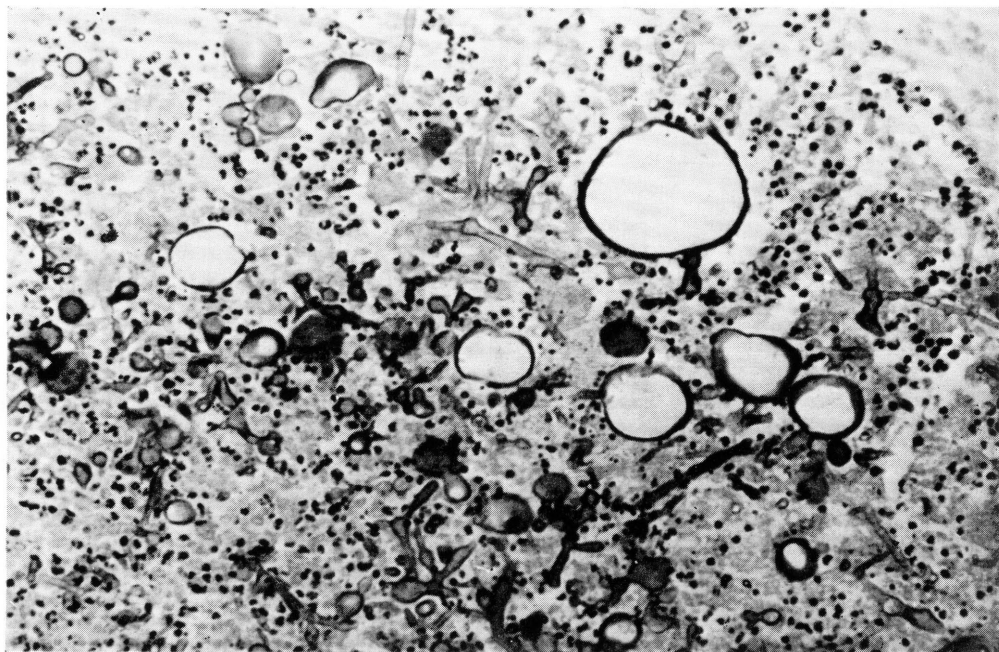


Abb. 9. Lungenschnitt vom Spitzmaulnashorn. Blähformen von auffallender Größe im Bereich der *Absidia*-Infektion, Versilberung, 640:1

### Diskussion

Im Gegensatz zu den Ektomykosen sind Endomykosen bei Tieren wesentlich schwieriger zu diagnostizieren. In unseren Breiten erfolgen die häufigsten inneren Pilzkrankungen bei Tieren durch pathogene Schimmelpilze und Sproßpilze. Die häufigste innere Erkrankungsform ist bei Vögeln und Säugetieren die Respirationstraktmykose. Die Erreger einheimischer Endomykosen bei Tieren entsprechen weitgehend denen, die auch beim Menschen pathogene Wirkung hervorrufen (GEMEINHARDT 1964, 1976). Von den Schimmelpilzen treten am häufigsten die thermophilen (thermotoleranten) *Aspergillus*-Arten, wie *Aspergillus fumigatus* und *Aspergillus flavus*, als Erreger auf. Es sei an dieser Stelle besonders auf die Lungen- und Luftsackmykosen der Vögel verwiesen, die bei Zoovögeln in 13,1% der durchgeführten Obduktionen als Befund ermittelt werden konnten (IPPEN u. SCHRÖDER 1972). Daneben werden aber auch bei Zoosäugetieren Aspergillosen beobachtet, wozu hier nun als Beispiel entsprechende Befunde beim Reh (KÖNIG et al. 1967) und beim Rothirsch (VETÉSI u. BALSAT 1971) angeführt sein sollen. Weniger geklärt sind hinsichtlich einer genauen Artdiagnose bei

Mensch und Tier die Pilzinfektionen durch Vertreter der *Mucorales*. Unter 255 publizierten Fällen von Mucormykose beim Menschen erfolgte nach einer Zusammenstellung von BAKER (1971) nur in 43 Fällen eine kulturelle Abklärung. Die Gattung *Rhizopus* wurde 32mal, die Gattung *Mucor* zehnmal und die Gattung *Absidia* nur zweimal angezüchtet. Bei der Gattung *Absidia* handelte es sich um *Absidia lichtheimi* und *Absidia ramosa*.

EMMONS (1963) schlägt vor, für die Bezeichnung Mucormykose besser den Ausdruck Phykomykose zu verwenden, da auch andere Arten als die Gattung *Mucor* solche Pilzkrankungen auslösen. Man kann jedoch auch den Ausdruck Mucormykose von der Bezeichnung *Mucorales* ableiten, wodurch die Gattungen *Rhizopus* und *Absidia* eingeschlossen wären. Die Klasse „*Phycomycetes*“ erscheint zu umfangreich. Außerdem wurde diese von vielen Mykologen aufgegeben und die *Mucorales* neuerdings zur Klasse „*Zygomycetes*“ gestellt. Die meisten Fälle gehen nach EMMONS auf *Mucor corymbifera* zurück. Diese Art wird neuerdings als *Absidia corymbifera* bezeichnet. Nach SCHOLER und MÜLLER (1966) wurden die meisten Krankheitserreger der Gattung *Mucor* der Art *Mucor pusillus* zugeordnet. Im Jahre 1964 wurde die Art *Mucor miehei* abgetrennt. *Absidia ramosa* wird von NOTTEBROCK, SCHOLER und WALL (1974) als identisch mit *Absidia corymbifera* aufgefaßt. Auch ZYCHA, SIEPMANN und LINNEMANN (1969) befürworten eine Zusammenlegung der beiden Arten, da sie in allen wesentlichen Merkmalen übereinstimmen. Wegen der Seltenheit des Nachweises von *Absidia ramosa* (*corymbifera*) erscheinen uns die beiden Fälle von Lungenmykose bei Spitzmaulnashörnern publikationswürdig.

In den meisten Fällen sind diese Pilzkrankungen durch einen bösartigen Verlauf gekennzeichnet. KÖNIG und Mitarb. (1967) beobachteten Mucormykosen beim Rind, Schwein, Katze, Reh und Flamingo. Bei 2 Tieren gelang der Nachweis von *Absidia corymbifera*. Dagegen isolierten und identifizierten BÜHLMANN und WERFFELI (1968) bei 2 Rindern mit bronchialer Mykose *Mucor pusillus* und CUTURIC und MÁRAN (1969) aus den Pansenveränderungen eines Rehes nach ihren Angaben *Rhizopus orrhizae*. Das gleiche kulturelle Ergebnis wie bei unseren Spitzmaulnashörnern fand CAMPBELL (1967) bei 2 Okapis (*Okapia johnstoni* Sclater). Hier lag ebenfalls eine Mischinfektion von *Aspergillus fumigatus* mit *Absidia corymbifera* vor. Dagegen sind viele publizierte Fälle von Mucormykose nur histopathologisch differenziert, wodurch eine genauere Einordnung in die jeweilige Gattung nicht gegeben werden kann und oft sogar die Zuordnung zur Gruppe der Mucormykosen unsicher ist. Ein gutes Beispiel bieten hier die 5 von ZIPPER (1966) beschriebenen Schimmelmukosen des Zentralnervensystems bei einem Ren (*Rangifer tarandus*) und 4 Vögeln.

### Zusammenfassung

2 Spitzmaulnashörner verstarben innerhalb von 6 Monaten an einer histologisch gesicherten Lungenmykose. Die kulturelle Untersuchung ergab eine Mischinfektion von *Aspergillus fumigatus* und *Absidia corymbifera* (*ramosa*). Auf spezielle Probleme der Mucormykosen in der Human- und Veterinärmedizin wird eingegangen. Weiterhin wird die gegenwärtige taxonomische Stellung von *Absidia corymbifera* beleuchtet.

### Schrifttum

- BADER, G. (1965): Die viszerale Mykosen. Jena.  
 BAKER, R. D. (1971): Mucormycosis. Im Handb. d. spez. Anat. u. Histol. III/5, New York, Heidelberg, Berlin.



- BÜHLMANN, X., u. WERFELI, F. (1968): Mykosen **11**, 41—48.
- CAMPBELL, C. K. (1967): Sabouraudia **5**, 159—164.
- ČUTURIĆ, S., u. MAŘAN, B. (1969): Mucormycosis des Pansens beim Reh (*Capreolus capreolus*). Verhandlungsber. XI. Intern. Symp. Erkrankungen Zootiere, Zagreb, 201—204.
- EMMONS, C. W., BINFORD, CH. H., and UTZ, J. P. (1963): Medical Mycology. Philadelphia.
- GEMEINHARDT, H. (1964): Die Endomykosen in human- und veterinärmedizinischer Sicht. Dtsch. Ges. wesen **19**, 350—358.
- (1976): Endomykosen des Menschen. Jena.
- IPPEN, R., u. SCHRÖDER, H.-D. (1972): Ein Beitrag zu den Erkrankungen der Zoovögel. Verhandlungsber. XIV. Intern. Symp. Erkrankungen Zootiere, Wrocław, 11—28.
- KÖNIG, H., NICOLET, J., LINDT, S., u. RAAFLAUB, W. (1967): Schweiz. Arch. Tierheilk. **109**, 260—268.
- NOTTEBROCK, H., SCHOLER, H. J., and WALL (1974): Taxonomy and identification of Mucormycosis —causing fungi. I. Synonymity of *Absidia ramosa* with *Absidia corymbifera*. Sabouraudia **12**, 64—74.
- SCHOLER, H. J., u. MÜLLER, E. (1966): Beziehungen zwischen biochemischer Leistung und Morphologie bei Pilzen aus der Familie der Mucoraceen. Path. Microbiol. **29**, 730—741.
- VETÉSI, F., u. BALSÁI, A. (1971): Generalisierte Aspergillose beim Hirsch (*Cervus elaphus*). Verhandlungsber. XIV. Intern. Symp. Erkrankungen Zootiere, Helsinki, 245—249.
- VITOVEC, J., VLADIK, P., u. FRAGNER, P. (1967): Mykosen **19**, 117—123.
- ZIPPER, J. (1966): Zur Häufigkeit, Pathogenese und Pathologie zerebraler Schimmelmikosen. Abh. d. Deutsch. Akad. d. Wiss. zu Berlin, 87—112.
- ZYCHA, H., SIEPMANN, R., u. LINNEMANN, G. (1969): Mucorales. Lehre.

Dr. HORST GEMEINHARDT, Mykologische Abteilung des Bezirks-Hygiene-Institutes Berlin, DDR-1115 Berlin, Wiltbergstraße 50

VR Prof. Dr. habil. RUDOLF IPPEN, Forschungsstelle für Wirbeltierforschung (im Tierpark Berlin) der Akademie der Wissenschaften der DDR, DDR-1136 Berlin, Am Tierpark 125