

Sonderabdruck aus 69. Jahrg. (1957), Nr. 16, S. 278—280

## Wiener klinische Wochenschrift

Schriftleiter: F. Brücko und J. Böck · Springer-Verlag, Wien

Der Verlag behält sich das ausschließliche Vervielfältigungs- und Verbreitungsrecht aller in der „Wiener klinischen Wochenschrift“ veröffentlichten Beiträge und deren Verwendung für fremdsprachige Ausgaben gemäß den gesetzlichen Bestimmungen vor

Aus der Psychiatrisch-Neurologischen Klinik  
der Universität Wien  
(Vorstand: Prof. Dr. Hans Hoff)

### Torulose des Zentralnervensystems

Von F. Gerstenbrand und K. Weingarten

Mit 2 Abbildungen

Bei der Torulosis handelt es sich um eine subakute oder chronisch verlaufende Infektionskrankheit, die in Europa bisher nur vereinzelt zur Beobachtung gelangt. Ihre tatsächliche Verbreitung scheint allerdings, wie Mohr u. a. annehmen, größer zu sein, als es aus den Literaturberichten zu schließen ist. Der Erreger der Erkrankung ist ein hefeähnlicher Sproßpilz, der unter verschiedenen Namen, wie *Torulopsis neoformans*, *Torula histolytica*, *Kryptococcus hominis* u. a. m. bekannt ist. Nach Gordon kommt es bei 50% der Krankheitsfälle zu einer Beteiligung des Zentralnervensystems in Form einer Meningitis. Die klinische Diagnose stößt wegen der zum Teil uncharakteristischen Symptomatik auf Schwierigkeiten und kann letzten Endes nur durch einen positiven Pilzbefund gesichert werden.

Wir erlauben uns, über einen Patienten mit einer *Torulopsis*-infektion des Zentralnervensystems zu berichten, bei dem es gelang, den Erreger eindeutig nachzuweisen.

Es handelt sich um einen jetzt 42jährigen Mann, der als Arbeiter bei der Bundesbahn angestellt ist. Der Patient erkrankte im Jahre 1953 an uncharakteristischen pulmonalen Symptomen, die unter den Zeichen einer Bronchitis mit leicht febrilen Temperaturen verliefen. Bis zum Frühjahr 1956 blieb das klinische Bild im wesentlichen unverändert. Es war in der Zwischenzeit lediglich mehrmals zu einer leichten Temperaturerhöhung mit gleichzeitiger Zunahme der subjektiven Beschwerden gekommen.

Bereits 1953 war die 1. Aufnahme des Patienten an der II. Medizinischen Universitätsklinik Wien erfolgt. Als Verdachtsdiagnose wurde neben einem Morbus Boeck eine Pilzinfektion angenommen, anfangs im Sinne eines Sekundärbefalles. Es war mehrmals möglich gewesen, positive Pilzbefunde im Sputum und im Harn und einmal einen positiven Blutbefund zu erheben. Die gefundenen Pilze konnten zum Teil in die Torulopsisgruppe eingereiht werden. Antimykotisch erhielt der Patient eine intensive Autovakzinationstherapie, Jodkuren und Vitamin K. An Tuberkulostatika wurde Rimifon und in auswärtigen Krankenhäusern dazu Streptomycin und PAS verabreicht.

Im Jänner 1956 trat eine Schwellung im linken Oberarm auf, die röntgenologisch eine Auftreibung des Knochens zeigte. Sowohl histologisch, als auch in der Kultur gelang es bei Probe-

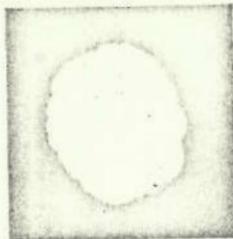


Abb. 1. 3 Wochen alte Kultur einer *Torulopsis neoformans*; aus dem Liquor des Patienten gewonnen. Gelblich-weiße Kolonie auf Sabouraud-Agar. Aufnahme in natürlicher Größe

exzisionen nicht, einen Pilz nachzuweisen. Einige Wochen später entwickelten sich plötzlich unter einer vorübergehenden Bewußtseinstrübung linksseitige Halbseitenzeichen und die Symptome einer basalen Meningitis mit einer beidseitigen partiellen Oculomotoriusparese. Trotz negativer Befunde auf eine Tuberkuloseinfektion und bei der bereits bekannten Verdachtsdiagnose auf eine Pilzerkrankung wurde unter der Annahme, daß eine tuberkulöse Meningitis vorliege, auswärts eine massiv antituberkulöse Therapie mit Rimifon, hohen Dosen Streptomycin und PAS eingeleitet. Der Liquor hatte am Beginn des meningo-encephalitischen Bildes Zellwerte um 150/3, durchwegs Lymphozyten und eine Eiweißhöhung auf 120 mg% gezeigt. Im Verlaufe des Sommers 1956 besserte sich das Befinden des Patienten wesentlich. Auch die erhöhten Zell- und Eiweißwerte im Liquor waren stark zurückgegangen. Im August desselben Jahres entwickelte sich plötzlich unter starken Schmerzen, im rechten Bein beginnend, eine Caudaläsion, die mit Blasen- und Mastdarmstörungen einherging. Unter dem Bild einer Cauditis wurde der Patient Mitte Oktober an unsere Klinik transferiert.

Neurologisch bestanden bei der Aufnahme der Restzustand nach einer linksseitigen Hemiparese und die Symptome einer Caudaläsion ab L 4 inklusive der Sakralwurzeln mit den entsprechenden motorischen und sensiblen Ausfällen sowie einer Blasen- und Mastdarmstörung.

Der Liquorbefund wies bei der Untersuchung an unserer Klinik eine hochgradige Eiweißvermehrung auf mit lumbal über 300 mg%, subokzipital 150 mg%, bei einer leichten Pleozytose

und normalen Zucker- und Chloridwerten. Die Kolloidkurven zeigten eine deutliche Meningitiszacke. Röntgenaufnahmen der Lendenwirbelsäule waren normal. Aus einer Panthopaque-Myelographie war zu erkennen, daß im gesamten Lumbalbereich beträchtliche arachnoideale Verklebungen bestanden. Der Queckenstedtsche Versuch war pathologisch.

Von jeder Liquorentnahme wurde Material zur Pilzkultur eingeschickt. Auf allen beschickten Kulturen kam es zum Wachs-

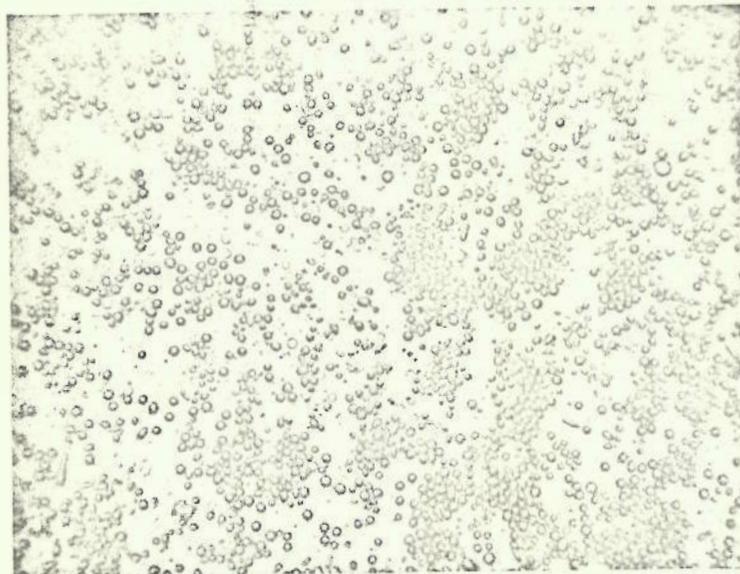


Abb. 2. *Torulopsis neoformans*, 300fache Vergrößerung. Präparat aus dem Liquor des Patienten gewonnen, in Dextrose-Maltose-Bouillon angereichert

tum eines Sproßpilzes, der eindeutig als *Torulopsis neoformans* zu differenzieren war. Blutkulturen blieben dagegen negativ. Tierversuche an Kaninchen durch intravenöse Verabreichung eines angereicherten Liquors waren ebenfalls positiv. Die Versuchstiere kamen nach der Verabreichung von 500.000 Erregern am 5. Tag und nach 50.000 Erregern am 36. Tag unter den Zeichen einer Meningo-Encephalitis ad exitum (Abb. 1, 2).

Nach dem Auftreten einer Hämaturie und der wiederholten Feststellung einer reduzierenden Substanz im Harn, die als Zucker angesprochen wurde, gelang es auch kulturell im Katheterharn die *Torulopsis neoformans* nachzuweisen.

Die Röntgenkontrolle der Lunge ergab weiterhin die typischen fleckigen und streifigen Verschattungen in den zentralen Partien beider Seiten, ein Bild, wie es sich bereits 1953 gezeigt

hatte. Das Kontrollröntgen des Humerus wies eine Auftreibung im oberen Abschnitt mit Verdünnung der Corticalis auf.

Der Patient erkrankte demnach 1953 an uncharakteristischen pulmonalen Symptomen, die bis zum Frühjahr 1956 im wesentlichen unverändert blieben und denen nach dem Auftreten eines Knochenherdes im linken Humerus das Bild einer Meningo-Encephalitis im März 1956 folgte. Im Verlaufe des Sommers klangen die schweren Krankheitssymptome ab und es entstand im August 1956 eine Comalation. Diese weist derzeit eine leichte Progredienz auf. Erst im Oktober 1956 ließ sich im Liquor als Erreger ein Sprosspilz nachweisen, der als *Torulopsis neoformans* zu differenzieren war.

Nach dem Vorschlag Mohrs sind vom klinischen Standpunkt lokalisierte und generalisierte Mykosen zu unterscheiden. Vom Standpunkt des Infektionsmechanismus ist eine endogene und eine exogene Pilzinfektion möglich. Bei der endogenen Infektion werden die normalerweise als Saprophyten auf der Haut und Schleimhaut lebenden Pilze durch irgend einen Umstand plötzlich pathogen. Die azidotische Gewebsreaktion, welche ein besseres Wachstum für die Pilze schafft und bei Diabetikern, der Urämie usw. vorkommt, sowie die intensive Anwendung gewisser neuer Medikamente spielen nach Mieczoch dabei eine wichtige Rolle. Vor allem bei der Verwendung von Antibiotika wird das biologische Gleichgewicht, das zwischen den im Körper lebenden Bakterien und den Pilzen besteht, zugunsten der Pilze verschoben. Bisweilen kann auch unter einer intensiven Cortisontherapie eine Vermehrung des Pilzwachstums beobachtet werden.

Die exogenen Pilzkrankungen umfassen u. a. die Sporotrichose, die nord- und südamerikanische Blastomykose und die von bestimmten Stämmen der *Torulopsis neoformans* ausgelösten Krankheitsbilder, die auch als europäische Blastomykose bezeichnet werden.

Die *Torulopsis* ist ein 5 bis 15  $\mu$  großer Pilz, dessen Wachstum durch Sprossung erfolgt. Der Pilz ist für den Menschen und verschiedene Tiere pathogen. Daneben gibt es eine Reihe apathogener Pilzstämmen, die als Saprophyten auf Obst und Gräsern leben. Nach Benham gelingt die Unterscheidung zwischen den pathogenen und saprophytisch lebenden Stämmen durch den Tierversuch. Verschiedentlich wird die Meinung geäußert, daß die saprophytischen Stämme unter besonderen Umständen für den Menschen pathogen werden können (San Felice). Von Fischer und Arnold wird dagegen die Pathogenität der saprophytisch lebenden Pilze bestritten. Auch die experimentellen Untersuchungen von Lippelt und Mummie sprechen in dieser Richtung.

Als Eintrittspforte der Infektion werden Haut und Schleimhaut und für die generalisierten Formen die Lunge angenommen.

Pathologisch-anatomisch finden sich in den befallenen Organen schleimgefüllte Zysten, aus denen sich fast immer die Erreger nachweisen lassen. Bei der meningitischen Form sind die Granulationsvorgänge gegenüber den exsudativen Erscheinungen im Uebergewicht. Die Ausbreitung der Meningitis erfolgt nach der Goldmann-Spatzchen Regel in der Art einer basalen Meningitis. Der Prozeß greift in der Adventitiascheide regelmäßig auf das Hirnrindennareal über. Die Meningen sind meist diffus oder auch mehr herdförmig von Granulationsgewebe durchsetzt. Zysten, die in die Meningen oder in die Hirnsubstanz selbst eingestreut sind, bestehen aus Hefezellen mit ihren typischen Schleimkapseln. Zuweilen ist das Gehirn von zahlreichen Zysten dieser Art übersät. Geringgradig ist stets, was auch für die anderen Organe zutrifft, die Reaktion des umliegenden Gewebes. Histologisch liegen Riesenzellen und Epitheloidzellen vor. Erstere enthalten häufig Hefezellen, die oft bereits im Zerfall begriffen sind. Entgegen den früheren Meinungen üben die Hefezellen keine histolytische Wirkung auf das Gewebe aus. Stets kommt es nach einer aufgetretenen Meningitis zu arachnoidealen Verwachsungen.

Der Liquor weist regelmäßig eine Eiweiß- und Zellvermehrung mittleren Grades auf. Häufig steigen nach längerer Krankheitsdauer die Eiweißwerte bedeutend an, was auf die oben erwähnten arachnoidealen Verwachsungen zurückgeführt wird. Der Liquorzucker und die Chloride sollen meist vermindert sein.

In der Literatur werden die verschiedensten Bilder geschildert, die durch den Torulabefall des Zentralnervensystems neben der am häufigsten vorkommenden basalen Meningitis entstehen können. Bei den chronischen Verlaufsformen mit dem Bild einer Meningoencephalitis kommt es häufig zu Remissionen, die sich auch über Monate erstrecken können, schließlich aber doch letal enden. Daniel, Schiller und Vollum beschreiben einen Fall dieser Art. Sehr schwierig gestaltet sich die Diagnosestellung eines *Torulopsis*-befalles bei Patienten, die klinisch die Symptome eines Hirntumors aufweisen. Von den eben genannten Autoren und von Kramer, Small, Hewlitt und Deness wurde je ein Fall mit Tumorsymptomen beschrieben. Der 2. Fall bot das Bild eines Meningeoms im Stirnhirn, und es gelang, operativ ein tennisballgroßes Gebilde, das zu einer Hemiparese und epileptischen Anfällen geführt hatte und eine Arosion der

Stirnhöhle, des Orbitadaches und des Siebbeines bewirkte, zu entfernen. Beim erstgenannten Fall trat trotz der Radikaloperation eines Granuloms in der linken Kleinhirnhälfte nach einigen Monaten der Exitus ein. Von Smith und Crawford wurde bei einem weiteren Patienten ein „Hefetumor“ im Rückenmark beschrieben.

Psychische Veränderungen wurden in einem Fall von Demme und Mummie in Form eines Korsakowschen Syndroms beobachtet. Sie sind im allgemeinen nicht häufig.

Nicht zu selten wird als Fehldiagnose an eine tuberkulöse Meningitis oder auch an sarkomatöse oder karzinomatöse Meningitiden gedacht, und es ist anzunehmen, daß ein Teil der Torulosisinfektionen des Zentralnervensystems unter diesen Diagnosen geführt wird. Das klinisch gebotene Bild der basalen Meningitis, aber auch die ähnlichen Liquorveränderungen inklusive der Verminderung der Zucker- und Chloridwerte, sowie bisweilen vorangegangene Lungenprozesse lassen die Fehldiagnosen, vor allem die der tuberkulösen Meningitis, verstehen. Bakteriologische Untersuchungen, oft auch schon die Entdeckung von Sproßpilzen in der Liquorzählkammer, bringen jedoch die entscheidende Identifizierung.

Nach Chiari besteht bei drei Viertel der an einer Torulopsisinfection erkrankten Fälle ein Lungenbefall, wobei anfangs eine völlig unspezifische Symptomatik mit geringen Beschwerden vorliegt. Frühzeitig allerdings lassen sich im Sputum die Erreger nachweisen. Nur bei der Generalisierung des Prozesses werden noch andere Organe, in erster Linie die Haut, Leber und Niere, sowie prominente Knochen befallen.

In zirka 20% der Fälle wird eine Vergesellschaftung der Torulosis mit einer Lymphogranulomatose, Morbus Hodgkin, beobachtet. Wieso es zu diesem auffällig zahlreichen Zusammentreffen beider Erkrankungen kommt, ist nicht bekannt.

Der Nachweis der Infektion erfolgt durch die Kultur, die Differenzierung der Pilze durch ihr Verhalten gegen verschiedene Zucker. Die Torulopsis gedeiht am besten auf dem Sabouraudschen oder dem Grützschens Nährboden. Die Neoformansgruppe vergärt weder Dextrose, Maltose, Lactose noch Saccharose. Wie erwähnt, gelingt es schon bisweilen, in der Liquorzählkammer den Sproßpilz zu entdecken, was erst in einer letztlich erschienenen Arbeit von Reis und Bei besonders unterstrichen wird. Durch die Nativfärbung, vor allem nach der Anreicherung des Sediments, kommen oft eindrucksvolle Bilder zustande, die die typischen Sproßpilze zeigen. Verwendet wird bei der Nativdarstellung chinesische Tasse oder die Färbung

nach Hotchkiss-McManus. Auch der Tierversuch, wozu sich am besten die Maus und Ratte, aber auch das Kaninchen eignen, bringt eindeutige Resultate.

Wegen der geringen Antikörperbildung haben serologische Untersuchungen bisher wenig praktischen Wert bekommen. Es wurde jedoch von Kaufmann vor kurzem eine Präzipitations- und Agglutinationsmethode angegeben. Diese Untersuchungen sind nicht allzu schwierig in ihrer Durchführung und sollen auch verwertbare Ergebnisse zeigen.

Die Prognose wird allgemein beim Befall des Zentralnervensystems als ungünstig gestellt. Freeman nimmt eine 100%ige Mortalität an. Auf die verschiedensten therapeutischen Maßnahmen ist lediglich eine vorübergehende Besserung festzustellen. Heilungen bei alleinigem Befall der Haut wurden einige wenige Male beobachtet, werden allerdings von anderer Seite bezweifelt.

Therapeutisch wurde bisher kein sicher wirksames Mittel gefunden. Die Behandlungsergebnisse mit Sulfonamiden und Antibiotika sind widersprechend. Positive Resultate in vitro ließen sich in vivo nicht bestätigen. Von einer Autovakzinationsbehandlung ist wegen der geringen Antikörperbildung nur ein beschränkter Erfolg zu erwarten. Bei Jodgaben waren einige Male Zwischenfälle zu beobachten. Neuere antimykotische Antibiotika, die von Streptomyceten stammen, wie das Actidione und das Mykostatine, sind praktisch kaum erprobt, sollen allerdings auch auf die Torulopsis wirken. Mit Teilerfolgen wurde Stilbamin und Novex verabreicht. Eine Behandlung soll nach Mleczoch überhaupt nur dann von Erfolg begleitet sein, wenn sie vor der Generalisierung des Prozesses einsetzt.

Bei unserem Fall kam es, wie berichtet, nach dem Auftreten einer Lungenaffektion 3 Jahre später zum Befall des Zentralnervensystems. Kurz davor wurde ein Knochenherd im linken Humerus festgestellt. Der meningitische Prozeß scheint sich auf das Rückenmark fortgesetzt zu haben und hat durch arachnoidische Verwachsungen eine Caudaläsion herbeigeführt. Auffällig sind der über Jahre gehende günstige Krankheitsverlauf und die Remission nach der basalen Meningitis. Wie weit die bereits 1954 eingeleitete intensive Autovakzinationstherapie oder die wiederholt durchgeführten antituberkulösen Behandlungen mit hohem Streptomycindosen den bisher günstigen Verlauf bewirkten, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden. Ein Hinweis in dieser Richtung erscheint uns aber notwendig. Eine Caudaläsion ausgeprägter Art, wie sie unser Patient zeigt, scheint nach der zu überblickenden Literatur selten zu sein.

**Zusammenfassung:** Es wird ein Fall einer Torulopsis neoformans-Infektion berichtet, bei dem ein bisher relativ günstiger Krankheitsverlauf zu beobachten war. Nach einer 3 Jahre sich hinziehenden alleinigen Affektion der Lunge kam es zu einer Generalisierung des Prozesses, wobei zuerst ein Knochenherd im linken Humerus und kurze Zeit später eine Meningo-Encephalitis in Erscheinung traten. Nach einer Remission der zerebralen Erscheinungen entwickelte sich eine Caudasympptomatik, die derzeit noch eine Progredienz aufweist. Therapeutisch wurden bis jetzt eine intensive Autovakzination und insgesamt zwei antituberkulöse Behandlungen mit hohen Streptomycindosen durchgeführt.

**Literatur:** Benham: J. inf. Dis., 57, 255 (1953). — Chiari, H.: Arch. f. Dermat., 162, 435 (1930). — Daniel, P. M., Schiller, F. und Vollum, R. L.: Lancet, I, 53 (1949). — Demme, H. und Mumme, C.: Dtsch. Z. f. Nervenhk., 127, 1 (1932). — Freeman, W.: J. Psychol. u. Neurol., 43, 236 (1931). — Gordon, J. J.: Klin. Med., 26, 74 (1948). — Kaufmann, W.: Zbl. Bakter., II, 106, 434 (1944). — Kramer, L., Small, J. M., Hewlitt, A. B. und Deness, T.: J. Neur., Neuro-Surg., 9, 158 (1946). — Lippelt, H.: Zbl. Bakt., I. Orig., 140, 116 (1937). — Mieczoch, F.: Klin. Fortschr. Inn. Med., Bd. II, 37 (1955). — Mohr, W.: Handb. d. inn. Med., 4. Aufl., Bd. I, 1. Teil, 864 (1952). — Mumme, C.: Zbl. inn. Med., 60, 362 (1939). — Mumme, C. und Lippelt, H.: Klin. Med., 135, 187 (1933). — Reis, J. B. dos und Bei, A.: Arquiv. de Neuro-Psychiatria, Vol. 14, Nr. 3, 201 (1956). — San Felice, F.: Zit. nach Mohr, W.: Handb. inn. Med., 4. Aufl., Bd. I, 1. Teil, 864 (1952). — Smith, F. B. und Crawford, J. S.: J. of Path., 33, 291 (1939).