

Medizinische Universität Graz
Gesundheits- und Pflegewissenschaft

**Medizinisch relevante Schimmelpilze:
Welche Schimmelpilze haben
Bedeutung als Krankheitserreger?**

Bachelorarbeit

Ecker Yvonne Helga
0311913

Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin

Universitätsplatz 3, A-8010 Graz

PD Dr. Walter Buzina

Hygiene und Präventivmedizin

Graz, 20. Jänner 2010

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Bachelorarbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebene Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Weiters erkläre ich, dass ich diese Arbeit in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner anderen Prüfungsstelle vorgelegt habe.

Graz, am 17. Jänner 2010

Unterschrift

Edus Monne Helge

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
2	Allgemeines über Pilze	6
2.1	Zytologie	6
2.2	Morphologie der Pilze	7
2.2.1	Auflistung der morphologischen Formen	8
2.3	Stoffwechsel der Pilze	8
2.4	Fortpflanzung	8
3	Welche Arten von medizinisch relevanten Pilzen gibt es?	10
3.1	Dermatophyten	10
3.2	Sprosspilze	11
3.3	Dimorphe Pilze	12
3.4	Außergewöhnliche Pilze	14
3.5	Schimmelpilze	14
4	Krankheiten, die durch Pilze bedingt sind	14
5	Schimmelpilze	15
5.1	Allgemeines	15
5.2	Biologie der Schimmelpilze	16
5.2.1	Eumycota	19
5.3	Erkrankungen durch Schimmelpilze	20
5.4	Aspergillus	20
5.4.1	Erkrankungen durch Aspergillus	21
5.4.2	Diagnostik	23
5.4.3	Therapie	24
5.5	Acremonium	24
5.6	Fusarium	25
5.7	Scedosporium	26
5.8	Paecilomyces	26
5.9	Penicillium	26
5.10	Scopulariopsis	27

5.11	“Dematium”-Arten = Schwärzepilze	28
5.11.1	Chromoblastomykose	28
5.11.2	Phaeohyphomykose (Chromomykose)	29
5.12	Chaetothyriales und Dothideales	29
5.12.1	Chaetothyriales	29
5.12.2	Dothideales	31
5.13	Zygomyzeten	31
5.13.1	Zygomykosen	32
6	Antimykotika	34
6.1	Allgemeine Wirkmechanismen von Antimykotika	35
6.2	Polyen-Antimykotika	36
6.2.1	Amphotericin B	36
6.3	Azol-Antimykotika	36
6.3.1	Wirkungsweise	36
6.3.2	Triazol-Derivate	37
6.3.3	Itraconazol	37
6.3.4	Voriconazol	37
6.4	Flucytosin	38
6.5	Cyclische Hexapeptide	38
7	Schlussgedanken	38

1 Einleitung

Im ersten Teil der Arbeit wird auf Pilze im Allgemeinen genauer eingegangen, um die Komplexität des Themas klarer und deutlicher darstellen zu können.

Es wird das Vorkommen und die Biologie der Pilze ganz allgemein beschrieben. Weiters folgt dann eine überblicksmäßige Darstellung der medizinisch relevanten Pilze. Diese werden kurz aufgezählt, erklärt, und ein Vertreter der unterschiedlichen Arten wird zur genaueren Übersicht kurz vorgestellt.

Im zweiten Teil der Arbeit werden die medizinisch relevanten Schimmelpilze behandelt. Es wird auf grundlegende Aspekte der Schimmelpilze eingegangen, im Weiteren wird die Biologie kurz erörtert.

Einige Gattungen von Schimmelpilzen werden genauer betrachtet. Hier wird im Besonderen auf die medizinische Bedeutung eingegangen, nämlich auf die Gattung *Aspergillus* und dessen Erkrankungen, Diagnostik und Therapie sowie *Acremonium*, *Fusarium*, *Scedosporium*, *Paecilomyces*, *Penicillium*, *Scopulariopsis*, Schwärzepilze, *Chaetothyriales* und *Dothideales* sowie die Zygomyceten.

Die Medikamente, welche zur Behandlung von Mykosen verwendet werden, werden kurz dargestellt um die Thematik abzurunden.

2 Allgemeines über Pilze

Ungefähr vierzig Prozent der Biomasse der Erde machen Pilze aus. Sie kommen überall auf der Welt vor, sogar an den entlegensten und extremsten Standorten sind sie zu finden, wie etwa auf Steinoberflächen in der Wüste.

Pilze haben eine extrem hohe Widerstandsfähigkeit und werden somit zu den Erstbesiedlern nach Umweltkatastrophen gezählt (Tschernobyl). Hierbei scheint zellwandasoziiertes Melanin eine bedeutende Schutzfunktion einzunehmen (Strahlenschutz).

Pilze sind großteils nicht mit freiem Auge erkennbar, sondern mit dem Mikroskop[3]. Sie werden zur Gruppe der Eukaryoten gezählt, das bedeutet, sie haben einen Zellkern, welcher vom Zytoplasma durch eine Kernmembran getrennt ist[4].

2.1 Zytologie

Pilzzellen haben charakteristische Eigenschaften, die sie als solche kennzeichnen und sie von anderen Eukaryoten unterscheiden.

Pilzfäden, Hyphen und Sproßzellen stellen ihre Grundformen dar, dies gilt auch für die medizinisch relevanten Pilze.

Die Pilzzelle ist von einer zweischichtigen (Ascomyzeten) oder von einer multilamellaren Zellwand (Basidiomyzeten) umgeben, welche sich lichtmikroskopisch darstellen lässt.

Die Gerüstsubstanzen bei Zygomyzeten bestehen beispielsweise aus Chitin, ein polymeres Glucosamin und Chitosan und bei basidogenen Hefen aus Mannan und Chitin. Weiters sind Glykoproteine, Proteine, manchmal auch Zellulose am Aufbau der Zellwand beteiligt.

Der Informations- und Stoffaustausch zwischen Zelle und ihrer Umgebung wird über die Zellmembran (zytoplasmatische Membran) geregelt. Sie ist eine semipermeable Biomembran und besteht aus Glykoproteinen und Phospholipiden. In die Zellmembran sind Sterolverbindungen, vor allem Ergosterol eingelagert, was charakteristisch ist für Eukaryontenzellen [4].

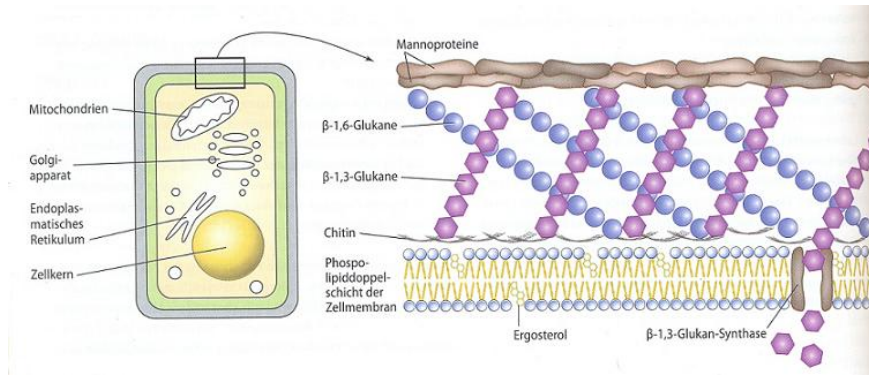


Abbildung 1: Schematischer Aufbau der Pilzzellwand[3]

2.2 Morphologie der Pilze

Pilze teilen ihre „Arbeit“ zwischen vegetativen Organen oder Strukturen und reproduktiven Strukturen oder Organen (Sporen, Konien) auf, diese gehen aus dem Thallus, das ist der Vegetationskörper, hervor, dadurch wird die Vermehrung und Fortpflanzung sicher gestellt.

Die vegetativen Organe ermöglichen die Ernährung und das Wachstum im Nährmedium[4]. Das nukläre Genom liegt in Form von Chromosomen vor[3].

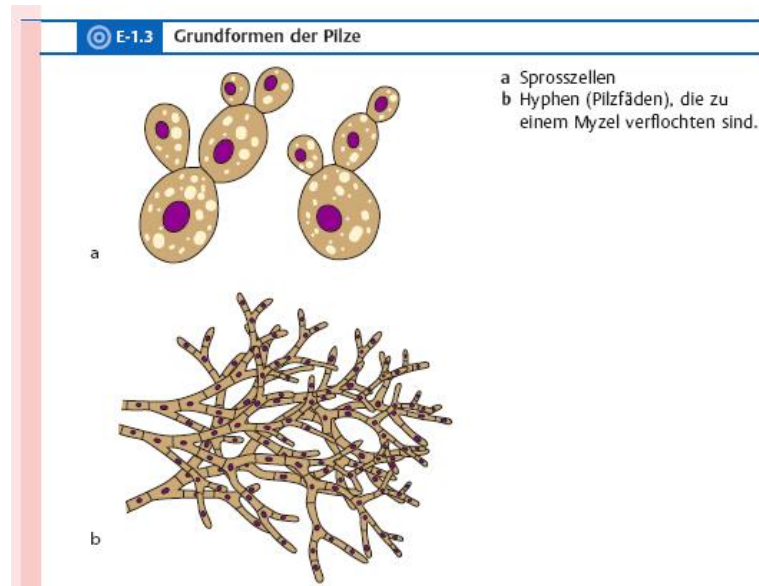


Abbildung 2: Grundformen der Pilze[1]

2.2.1 Auflistung der morphologischen Formen

- **Hyphe:** Ist das Grundelement der filamentösen Pilz. Die Struktur ist verzweigt und tubulär, 2–10 Mikrometer Durchmesser.
- **Myzel:** Ist ein Geflecht von Hyphen. Das Substratmyzel (Ernährung) dringt in das Nährsubstrat ein, das Luftmyzel (ungeschlechtliche Fortpflanzung) entwickelt sich oberhalb des Nährmediums.
- **Pilzhallus:** Ist die Gesamtheit des Myzels und wird auch als Pilzkolonie bezeichnet.
- **Hefe:** Ist das Grundelement eines unizellulären Pilzes und wird auch Blastospore genannt. Die Struktur ist rund bis oval und der Durchmesser beträgt 3–10 Mikrometer.
- **Pseudohyphen:** Sind mehrere elongierte Hefezellen, diese hängen kettenförmig aneinander und sind so den echten Hyphen ähnlich.
- **Dimorphismus:** Einige Pilze können abhängig von verschiedenen Umweltbedingungen entweder in der Hefeform oder in der Myzelform vorkommen. Als Hefe kommen im krankheitserregenden Stadium (parasitären Stadium) dimorphe pathogene Pilze vor und im saprophytären Stadium (künstliches Nährmedium oder in der Umwelt) als Myzel[5].

2.3 Stoffwechsel der Pilze

Der Ernährung der Pilze wird als heterotroph (chemoorganotroph) bezeichnet. Sie können kein Chlorophyll synthetisieren, das heißt sie können keine Photosynthese betreiben. Sie lösen durch Sekretion von Exoenzymen die Nahrungsstoffe aus dem ungebundenen Substrat, welches durch die Zellwand dann aufgenommen wird. Diese Enzyme sind unter anderem auch wesentlich bei Infektionsprozessen[3].

2.4 Fortpflanzung

Die Fortpflanzung der Pilze erfolgt sowohl geschlechtlich als auch ungeschlechtlich [4]. Die sexuelle Reproduktion erfolgt durch eine Verschmelzung der Gameten (von 2 komplementären haploiden Geschlechtszellen), dann folgt die Meiose (Reduktionsteilung).

Die Gameten sind häufig morphologisch und ultrastrukturell nicht zu unterscheiden, sondern nur physiologisch, daher wird von Paarungstypen gesprochen.

Größtenteils erfolgt die Vermehrung einer Pilzart, während ihres Lebenszykluses, ungeschlechtlich, vegetativ durch Mitosesporen, diese Form wird als anamorph oder imperfekt bezeichnet[3].

Als Krankheitserreger kommen in der Regel nur die asexuellen Formen der Fortpflanzung vor [4].

3 Welche Arten von medizinisch relevanten Pilzen gibt es?

Zu den medizinisch relevanten Pilzen gehören Dermatophyten, Sprosspilze, Schimmelpilze, dimorphe Pilze und außergewöhnliche Pilze[1].

3.1 Dermatophyten

Die Dermatophyten gehören zur Gruppe der Fadenpilze. Sie verwerten Keratin und ihr Temperaturoptimum liegt bei 32°C für ihre Vermehrung. Die Vermehrung erfolgt sehr langsam.

Weitere mikroskopische Merkmale können zur weiteren Typisierung verwendet werden und das Aussehen der Kolonie wird dazu auch herangezogen.

Über Haare, Haut- oder Nagelschuppen erfolgt die Übertragung, daran lagern sich Arthrosporen an[2].

Es gibt drei verschiedene Gattungen von Dermatophyten, nämlich Trichophyton, diese befallen Haut, Haare und Nägel, die Microsporum-Arten, diese befallen Haut und Haare und dann noch Epidermophyton, welche die Haut und Nägel befallen.

Häufig kommt es bei Hautpilzkrankungen zu Superinfektionen mit Bakterien, wie zum Beispiel mit Streptokokken[4].

Der Fußpilz, Tinea pedis (Tinea wird als Sammelbegriff für oberflächliche Dermatosen verwendet), ist die häufigste Dermatomykose der Industrieländer. Es leiden zweitweise ungefähr 75 Prozent der Bevölkerung an Fußpilz, dies ist eine juckende Infektion, zum Beispiel in den Zwischenräumen der Zehen. Ungeeignete Schuhe bieten oftmals ein ideales Klima (dunkel, warm und feucht) dafür[1].

E-2.1 Mikroskopische Diagnostik der häufigsten Erreger von Dermatomykosen

Trichophyton mentagrophytes



Hyphen:
1–3 µm breit, septiert, gerade, gebogen, spiralig

Makrokonidien:
keulenförmig, 6–8 x 20–50 µm, dünn und glattwandig, mehrkammerig

Mikrokonidien:
überwiegend rund bis keulenförmig, 3–20 µm, traubenförmige Anordnung, polymorph gestaltet

Microsporum canis



Makrokonidien:
dickwandig, stachelige, spindelförmige Gebilde, bis 40 µm groß

Mikrokonidien:
rund bis elliptisch, ≤ 3–5 µm groß

Epidermophyton floccosum



Makrokonidien:
dünnwandig, 6–10 x 8–15 µm, mit abgerundeten distalen Enden, keine Mikrokonidien, bei älteren Kulturen zahlreiche Chlamydosporen (7–5 µm)

Hyphen: Pilzfäden
Makrokonidien: große Sporen
Mikrokonidien: kleine Dauersporen

Abbildung 3: Dermatomykosen[1]

3.2 Sprosspilze

Sprosspilze, auch Hefen genannt, sind einzellige Eukaryonten und treten primär in einer ovalen Form der Blastospore auf. Die Vermehrung erfolgt durch Sprossung. Es entwickelt sich von einer Mutterzelle durch die Ausstülpung der Zellwand eine Knospe, dorthin wandert dann eine Kopie des Zellkerns ein. Diese Tochterzelle wächst dann heran und nabelt sich von der Mutterzelle ab.

Es sind aber auch bei einigen Hefen geschlechtliche Vermehrungsformen bekannt.

Die häufigste Art der Hefen ist die Candida. Candida albicans ist der wichtigste Erreger von opportunistischen Sprosspilzinfektionen. Diese tritt vorwiegend beim Menschen auf.

Candida albicans findet sich auch oft beim gesunden Menschen in der oralen, gastrointestinalen oder vaginalen Flora. Die Anzahl ist da so gering und ohne pathologische Bedeutung.

Klinische Formen einer Infektion können unter anderem Haut- und Nagelinfektionen, Soor, Windeldermatitis, Ösophagitis, Pneumonie, Infektionen von Milz und Leber, Zystitis und viele mehr sein[1].

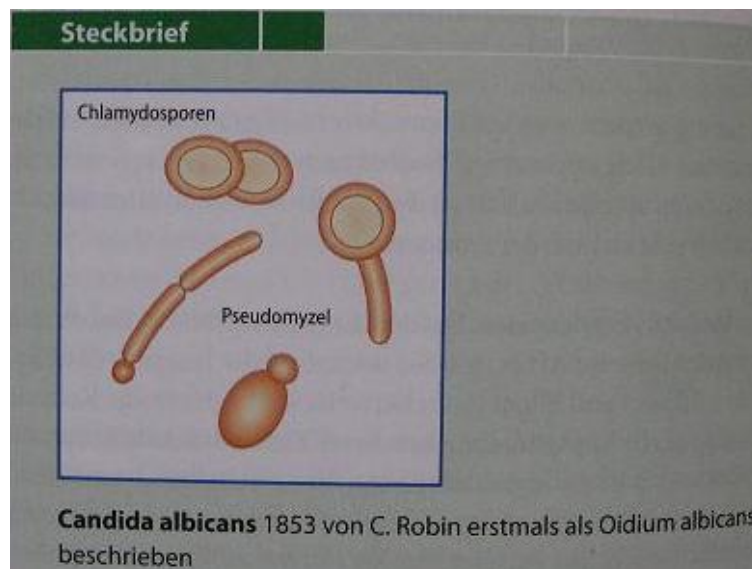


Abbildung 4: Candidose[3]

3.3 Dimorphe Pilze

Pilze, die entweder in ihrer parasitären Form als Hefen oder in ihrer saprophytären Form als Fadenpilze vorkommen, werden als dimorph bezeichnet. Die humanpathogenen Arten sind Erreger der klassischen Systemmykosen und werden somit als obligat pathogene Krankheitserreger bezeichnet.

Vertreter der dimorphen Pilze sind unter anderem *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* und *Blastomyces dermatidis*. *Histoplasma capsulatum* ist der Erreger der Histoplasmose. Der Erreger lebt in heißen und trockenen Gebieten Amerikas[1]. Viele Infektionen mit *Histoplasma capsulatum* verlaufen inapparent, das bedeutet sie treten nicht in Erscheinung, sind also klinisch unauffällig [6]. Wenn sich die Erkrankung auf die Lunge beschränkt, dann sieht es zunächst ähnlich wie eine Tuberkulose aus, die spontan ausheilt. Wird eine große Menge an Staub, der kontaminiert ist, einge-

atmet, kann es zu einer Lungenentzündung kommen, diese kann dann auch chronisch verlaufen. Bei immunsuppressierten Patienten kann der Pilz in Leber, Knochenmark und Milz streuen.

Die akute Histoplasmose der Lunge wird klinisch als Ausschlussdiagnose gestellt. Etwa 2 bis 5 Wochen nach der Infektion können Antikörper nachgewiesen werden[1].

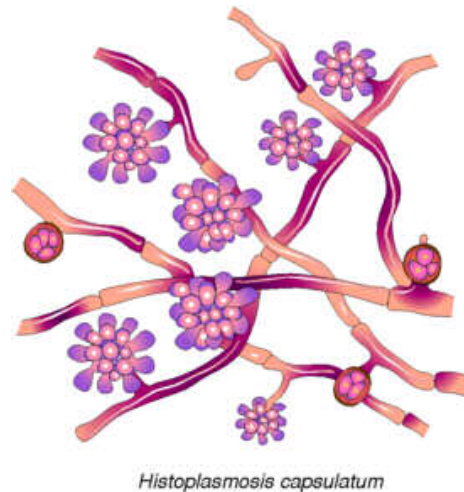


Abbildung 5: Histoplasma capsulatum [7]

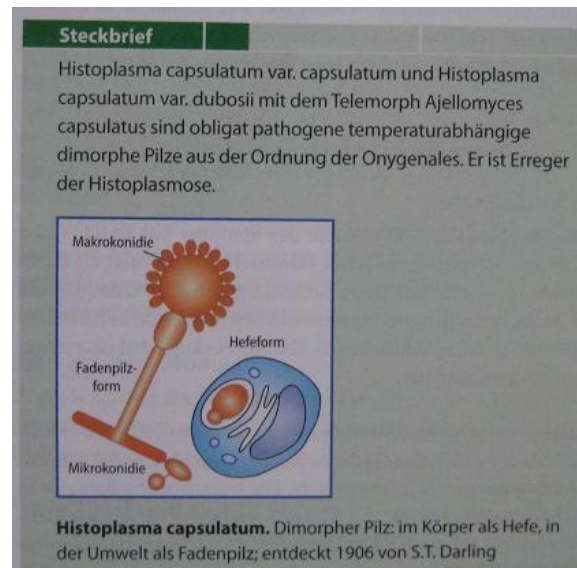


Abbildung 6: Histoplasma capsulatum 2 [3]

3.4 Außergewöhnliche Pilze

Zu den außergewöhnlichen Pilzen zählt der *Pneumocystis jirovecii*. Der Organismus ist weltweit verbreitet und lebt als Saprophyt (Mikroorganismus, welcher ausschließlich von totem organischen Material lebt [8]).

Das besondere an diesem Pilz ist, dass er kein Ergosterol in der Zytoplasmamembran besitzt. Es ist keine Kultur möglich. Das bedeutet, er ist gegenüber Antimykotika unempfindlich.

Bei Personen, die eine Abwehrschwäche haben (Patienten mit AIDS oder Organtransplantationen, Frühgeburten) kann es zu einer atypischen, interstitiellen Pneumonie kommen.

Die Diagnose erfolgt mittels einer mikroskopischen oder molekularbiologischen Untersuchung des Lungenbiopsats oder von Trachealsekret[1].

3.5 Schimmelpilze

Die Schimmelpilze werden hier nur bezüglich der Vollständigkeit aufgelistet, da sie unter Punkt 5 genau behandelt werden.

4 Krankheiten, die durch Pilze bedingt sind

Der Organismus kann auf unterschiedliche Weise durch Mikropilze geschädigt werden, nämlich durch

- Mykosen (als Erreger von Infektionskrankheiten)
- Mykoallergosen (als Allergene)
- Mykotoxikosen (als Toxinbildner)
- Myzetismus (Makropilze können nach deren Verzehr Vergiftungen verursachen)[4]

5 Schimmelpilze

5.1 Allgemeines

Schimmelpilze sind in der Luft, im Wasser und im Erdboden anzutreffen. Auch auf sämtlichen Kontinenten der Erde sind sie zu finden, jedoch in unterschiedlicher Häufigkeit. Dies hängt mit den physikalischen und biotischen Bedingungen zusammen. Sie spielen unter anderem eine wesentliche Rolle bei der Verrottung von abgestorbenen Organismen, neben Bakterien, Kleinstlebewesen und Actinomyceten[13].

Schimmelpilze sind keine exakt definierte und systemisch abgegrenzte Pilzgruppe. Auffallend bei den Schimmelpilzen ist, dass sie rasch wachsende Fadenpilzkolonien mit meist kräftiger Farbgebung und massenhafter Bildung von asexuellen Sporen sind.[9] Schimmelpilze ist eine Sammelbezeichnung für Hyphomyceten[10].

Sie gehören zur Gruppe der Eukaryonten, da sie einen Zellkern und Mitochondrien aufweisen. Die Mehrzahl der Pilze, darunter fallen auch alle Schimmelpilze, sind vielzellig und gehören zu den Thallophyten (Lagerpflanzen)[13]. Zu den Schimmelpilzen zählen Pilze die Sporen und Pilzfäden ausbilden. Makroskopisch sind diese als Pilzbelag sichtbar. Es werden Fadenpilze aus unterschiedlichen Gruppen darunter zusammengefasst[11].

Schimmelpilze leben meist auf abgestorbenen organischen Substanzen, als Saprophyten (das bedeutet: *Fäulnispflanzen, Moderpflanzen, Bezeichnung für Bakterien, Pilze und einige wenige Blütenpflanzen, die von totem organischen Material (Bestandsabfall) leben. Die Bezeichnung Fäulnis - „Pflanzen“ und Moder - „Pflanzen“ sind irreführend, da Bakterien und Pilze nicht zu den Pflanzen gerechnet werden. ... Die meisten Bakterien und Pilze sind Syprophyten. Als Substrate nutzen sie vor allem Kohlenhydrate, Fette und Eiweiße, aber auch andere organische Substanzen und verschiedene Abbauprodukte. Die Saprophyten sind von überragender Bedeutung für den Abbau des Bestandsabfalls. Von einigen Autoren wird die Bezeichnung Saprophyten auch synonym mit Destruenten verwendet*[12]).

Es gibt einige weitere Punkte, die einen Schimmelpilz "definieren", dazu zählt unter anderem auch ihr ubiquitäres Vorkommen, der filamentöse Wuchs der Myzelien und ein umfangreicher Sekundärmetabolismus, der für diese Gruppe spezifisch ist. Weiters zählt dazu eine hohe Wachstumsgeschwindigkeit der Myzelien, die fast ausschließlich vegetativ wachsen. Durch diese Auflistung soll veranschaulicht werden, dass es keine exakte wissenschaftlich biologische Definition des Begriffes „Schimmelpilz“ gibt[13].

Sie können aber auch auf lebenden Pflanzen, beispielsweise im Getreide sein und dieses schädigen und im Weiteren zu Ernteausfällen führen. Direkte klinische Bedeutung erlangen auch einige Schimmelpilze, wenn sie Allergien auslösen, oder als Erreger von opportunistischen Infektionen und Mykotoxinbildner[1].

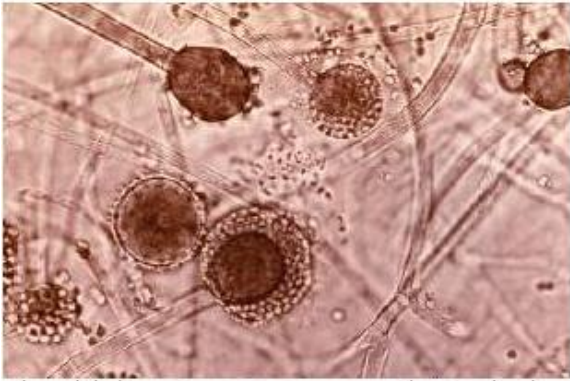


Abbildung 7: Schimmelpilz der Gattung Mucor[14]

5.2 Biologie der Schimmelpilze

Schimmelpilze sind großteils Hyphenpilze. Die Zellen wachsen in Form von langgestreckten Fäden. Dies bezeichnet man als Hyphen. Hyphen sind entweder ungegliedert (unseptiert), dies ist zum Beispiel der Fall bei Zygomyceten, oder sie sind in Kompartimente untergliedert, dies erfolgt durch Querwände. Das ist beispielsweise bei den Hyphen der Asco- und Basidiomyceten der Fall.

Zumeist sind die Septen mit einer Öffnung versehen, dem Porus, so können die Zellorganellen von einem zum anderen Kompartiment gelangen. Die Hyphen wachsen von der Spitze aus, können sich aber auch verzweigen, durch diese Verzweigungen können sich neue Hyphenspitzen an den Seitenwänden bilden. Das Aufeinanderzuwachsen und Fusionieren der Hyphen wird als Anastomose bezeichnet.

Das Myzel, welches durch die Verzweigungen und Fusionen der Hyphen entsteht und eine netzartige Struktur darstellt, ist der eigentliche Vegetationskörper des Pilzes.

Das gesamte Myzel bildet ein cytoplasmatisches Kontinuum, denn die eigentlichen Kompartimente des Myzels sind gar nicht oder nur durch die unvollständig geschlossenen Septen voneinander getrennt. Spezialisierte Strukturen können von vegetativen Hyphen gebildet werden, beispielsweise die Sklerotien, die als ein Übergangsorgan

während ungünstiger Umweltbedingungen dienen. Diese bestehen aus dickwandigen, engverflochtenen Hyphen.

Einige Hyphenpilze können zwischen einer einzelnen Hefeform und dem vielzelligen Hyphenwachstum wechseln. Der Grund dafür liegt in den unterschiedlichen Umweltbedingungen. Dies bezeichnet man als Dimorphismus.

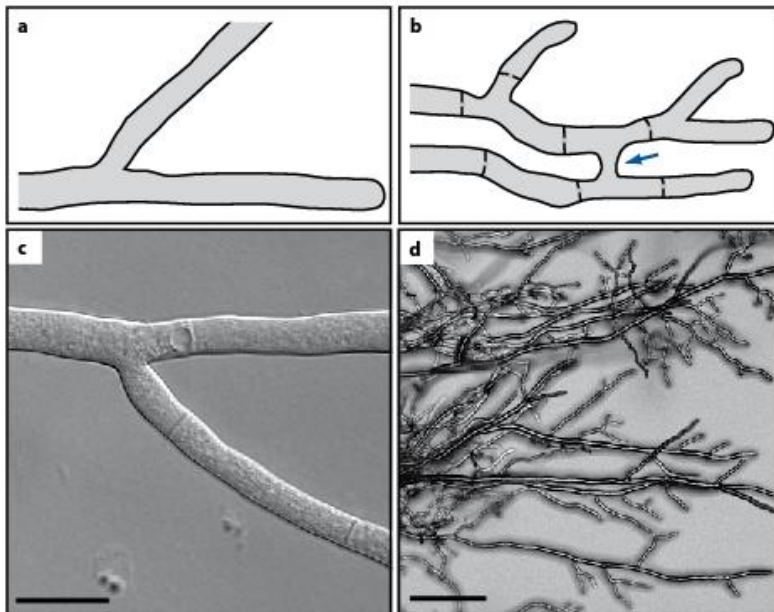


Abb. 2.1 a–d Morphologie von Hyphen. **(a)** unseptierte Hyphe von Oomyceten und Zygomyceten; **(b)** septierte Hyphen von Ascomyceten und Basidiomyceten, *blauer Pfeil*: Anastomose (Hyphenfusion); **(c, d)** mikroskopische Aufnahmen von Hyphe **(c)** und Myzel **(d)** des Ascomyceten *Neurospora crassa*. Der Maßstab ist in (c) 20 µm, in (d) 200 µm

Abbildung 8: Morphologie der Hyphen [13]

Hyphenpilze können sich aber auch sexuell oder asexuell, durch vegetative Sporen, vermehren. Durch mitotische Kernteilung entstehen asexuelle Sporen. Diese sind völlig identisch mit dem Ausgangsindividuum. Die Vermehrung erfolgt zum Beispiel durch Wind. Es kann zu einer schnellen Vermehrung kommen, oder aber sie bestehen als Überdauerungsorgane weiter.

Viele Schimmelpilze können massig vegetative Sporen bilden, dies trägt zu ihrer raschen Verbreitung bei.

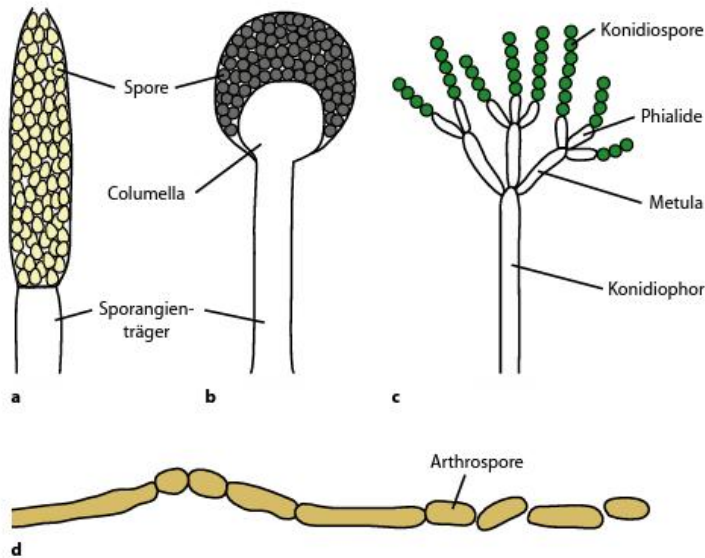


Abb. 2.2 a–d Bildung vegetativer Sporen. (a, b) Beispiele für Sporangien von Oomyceten (a) und Zygomyceten (b) mit endogener Sporenbildung. (c) Sporangium vom Penicillium-Typ mit exogener Abschnürung von Konidiosporen. (d) Zerfall einer Hyphae führt zur Bildung von Arthrosporen.

Abbildung 9: Bildung vegetativer Sporen [13]

Sexuelle Sporen entstehen durch Karyogamie und einer im Anschluss folgenden Meiose. Es kann zu einer DNA-Rekombination kommen. Eine Neukombination des elterlichen Erbmaterials ist möglich, aus diesem Grund sind Individuen mit dem Ausgangsmaterial nicht immer genetisch ident. Bei den verschiedenen Pilzgruppen gibt es eine typische Morphologie in den Organen, wo die sexuellen Sporen gebildet werden. Dies dient dann als Bestimmungsmerkmal.

Von Bedeutung ist auch, dass Gene, welche für eine sexuelle Vermehrung notwendig sind, auch bei asexuellen Arten vorhanden sind.

Organismen, die als Pilze bezeichnet werden, stammen nicht von einem gemeinsamen Vorfahren ab, sondern von drei Gruppen von Organismen, die untereinander nicht verwandt sind. Diese werden aber als „Pilz“ zusammengefasst, das sind die Eumycota (echte Pilze), die Oomycota (Algenpilze) und die Myxomycota (Schleimpilze).

Schimmelpilze sind unter den Eumycota und Oomycota zu finden[13]. Zum besseren Verständnis wird kurz auf die Eumycota eingegangen.

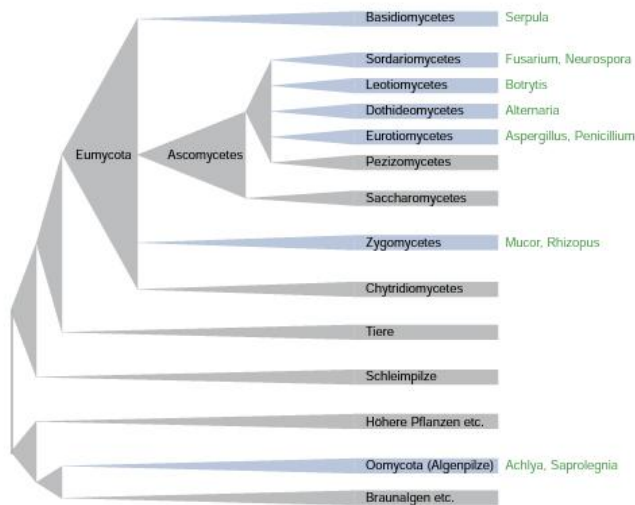


Abb. 2.4 Schimmelpilze kommen in verschiedenen systematischen Gruppen vor. Gruppen, in denen viele Schimmelpilze vorkommen, sind *blau* hinterlegt. Einige charakteristische Gattungen sind *grün* hervorgehoben

Abbildung 10: Systemische Gruppen der Schimmelpilze[13]

5.2.1 Eumycota

Vertreter der Eumycota sind in fast allen Ökosystemen zu finden. Aus Sicht der Evolution stehen diese den Tieren näher als den Pflanzen oder anderen eukaryontischen Gruppen. Eine Unterteilung der Eumycota erfolgt in vier Hauptgruppen, den Chytridiomyceten, Zygomyceten (Jochpilze), Ascomyceten (Schlauchpilze) und Basidiomyceten (Ständerpilze). Es wurden noch weitere Gruppen in den letzten Jahren beschrieben, die als eigenständig klassifiziert wurden.

Eine meisten Schimmelpilze sind unter den Ascomyceten und den Zygomyceten zu finden. Ascomyceten bilden ein septiertes Myzel. Sie schnüren ihre asexuellen Sporen als Konidiosporen von Sporenträgern ab. Die Zygomyceten bilden im Gegensatz ein unseptiertes Hyphenmyzel. Sie bilden ihre asexuellen Sporen oftmals endogen in Sporangien aus.

Viele dieser beiden Gruppen sind auch in der Lage sich sexuell zu vermehren. Die sexuellen Sporen der Ascomyceten entstehen in den Fruchtkörpern. Die sexuellen Sporen der Zygomyceten sind dahingegen unter keinem guten Schutz, diese entstehen in einfachen, kaum geschützten Fortpflanzungsstrukturen[13].

5.3 Erkrankungen durch Schimmelpilze

Es werden nur wenige Schimmelpilze als Krankheitserreger in Erwägung gezogen. Diese werden wegen ihrer Eigenschaften, farblose oder dunkel gefärbte, septierte Hyphen im Gewebe zu bilden, zu den Hyalo- oder Phaeohyphomyzeten zusammengefasst. Zu dieser Gruppierung werden Schimmelpilze der Ordnung Mucorales, vor allem Rhizopus und Absidia, deren Hyphen in der Regel nicht septiert sind, nicht gezählt.

In unseren Breiten sind eine der wichtigsten Vertreter die Aspergillusarten. Zu den „emerging pathogens“ zählen Pilze der Gattungen *Acremonium*, *Fusarium*, *Scedosporium*, *Scopulariopsis* und *Paecilomyces*. Diese sind bei immunsupprimierten Patienten von Bedeutung. Für die tropischen Bereiche sind unter anderem folgende Pilze von Bedeutung: *Madurella* und *Penicillium marneffeii*[4]. Die Auflistung ist nicht vollständig, sondern sie soll nur einen Überblick geben.

5.4 Aspergillus



Abbildung 11: *A. fumigatus*[18]

Die Arten des *Aspergillus* werden auch als Gießkannenschimmel bezeichnet und sind in der Natur weit verbreitet. Mit Schwankungen in den unterschiedlichen Jahreszeiten, kommen ihre Konien als Schwebeteilchen im “Luftplankton” vor. Im Frühjahr sind

cirka vier bis fünf Sporen von *A. fumigatus* pro Kubikmeter Raumluft anzutreffen. In etwa neunzig Prozent des klinischen Materials wird *A. fumigatus* nachgewiesen. Er hat auch die höchste Bedeutung bei der Entstehung von invasiven Pilzerkrankungen, gefolgt von *A. flavus*. Es kommen aber auch noch einige andere Arten als Erreger vor, nämlich *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *A. terreus* und einige andere[18].

Aspergillus niger, welcher nicht so pathogen wie *A. fumigatus* ist, ist im Wohnbereich des Menschen zu finden[4].

Systemisch wird die Gattung *Aspergillus* den Ascomyceten zugeordnet. Es gibt ungefähr 260 verschiedene Arten. Für diese Gattung ist charakteristisch, dass sich aufrechtstehenden Konidien um ein undifferenziertes Myzel bilden. Diese enden terminal in einer vesikelartigen Anschwellung. Am besten wächst *Aspergillus fumigatus* bei 37°C[18].

5.4.1 Erkrankungen durch *Aspergillus*

Allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA)

Dies ist eine Erkrankung des respiratorischen Epithels, welche durch eine Typ-I und Typ-III-Allergie ausgelöst wird. Die allergische bronchopulmonale Aspergillose ist unter anderem bei Patienten mit langjähriger Mukoviszidose zu sehen, bei Asthmatikern oder bei Patienten mit einer chronisch obstruktiven Bronchitis[4]. Typisch für diese Erkrankung sind Fieberepisoden (>3 Tage), Atembeschwerden und bräunlich verfärbtes Sputum. Eine Diagnose ist im Anfangsstadium schwierig, diese erfolgt durch ein genormtes Punktesystem, wo Haupt- und Nebenkriterien festgelegt sind. Therapiert wird mit einer systemischen Kortikosteroidgabe und wenn nötig in Kombination mit einem Antimykotikum. Es soll eine irreversible Lungenfibrose dadurch verhindert werden, diese stellt nämlich das Endstadium der Erkrankung dar[3].

Aspergillom

Als Folgeerscheinung einer chronischen Kolonisierung von belüfteten Hohlräumen (Lunge, Nasennebenhöhlen) kann ein Aspergillom (Pilzball) entstehen. Dieses entsteht aus einem Pilzmyzel, welches zum Teil nekrotisch sein kann, assoziiert mit Kalziumoxalatkristallen.

Es kann sekundär zu einer Superinfektion mit Bakterien kommen. Als Symptome sind Nasenbluten, Bluthusten und eitriges Nasensekretion beschrieben.

Dieser Pilzball lässt sich sehr gut im CT darstellen. Es erfolgt normalerweise kein invasives Wachstum, bei Komplikationen ist in erster Linie eine chirurgische Entfernung anzusteuern[3].

Aspergillus-Pneumonie

Bei einer hochgradigen Abwehrschwäche kann eine akute Aspergillus-Pneumonie auftreten. Diese kann einer Miliartuberkulose ähnlich sein. Durch Gefäßverschlüsse kann sie infarzierend verlaufen und keilförmige Atelektasen hervorrufen. Bei Risikopatienten, die eine Pneumonie haben, die von basalen, münzgroßen Rundherden ausgeht, kommt ebenfalls die Vermutung auf, dass es sich um eine Aspergillose handelt. Bei beiden Arten des Lungenbefalls kann es zu Hämoptysen kommen. Durch eine Erosion von größeren Blutgefäßen kann es zu einer tödlichen Lungenblutung kommen. Die Disseminierung führt am häufigsten zu einer herdförmigen Enzephalitis. Die Organe die seltener betroffen sind, sind das Herz, die Schilddrüse und die Haut. Der Hautbefall kann sich in Form von münzgroßen braunen Infiltraten zeigen[4].

Invasive Aspergillose

Diese Erkrankung wird bei immunsupprimierten Patienten (beispielsweise bei transplantierten Patienten etc.) beobachtet. Sie verläuft häufig letal[3]. Die wichtigsten Abwehrzellen einer invasiven Aspergillose sind die neutrophilen Granulozyten. Die Sporen setzen sich nach Inhalation bei neutropenischen Patienten entweder nur in den Nasennebenhöhlen fest und rufen dann eine akute oder chronische Sinusitis hervor und/oder sie befallen dann auch die Lunge. Der Befall der Nasennebenhöhle kann lange klinisch unbemerkt bleiben und setzt sich dann in der Folge als Fungusball fest. Oder aber es ist der Ausgangspunkt für den Befall der Orbita, der Lunge oder die Disseminierung[4]. Am häufigsten wird die invasive pulmonale Aspergillose beobachtet. Eine Diagnosestellung ist schwierig und erfolgt durch ein hochauflösendes CT und dem Nachweis von Aspergillus-Antigenen im Blut (mittels Galactomannan ELISA). Der kulturelle Nachweis aus respiratorischen Sekreten gelingt nicht so oft, auch ein molekulargenetischer Nachweis mittels PCR hat nur eine mittlere Sensibilität.

Der Befall der Lunge durch *Aspergillus* kann sich je nach Abwehrlage, eine allergische Erkrankung, eine chronisch-nekrotisierende Bronchitis, ein Aspergillom oder eine Pneumonie manifestieren.

Die Blutgefäßruptur ist eine der gefürchtetsten Komplikationen. Diese ist sehr oft mit einer unstillbaren Blutung verbunden, die durch den Gefäßtropismus der *Aspergillus*-hyphen bedingt ist. Es kann dadurch auch frühzeitig zu einer Dissemination kommen. Eine metastatische Infektion des ZNS wird dabei sehr häufig beobachtet.

Patienten, die einer Gefahrengruppe angehören, sollten eine Expositionsprophylaxe betreiben, das heißt, sie sollten zum Beispiel Orte mit hoher Sporenkonzentration meiden und wenn es notwendig ist durch eine Prophylaxe mit Antimykotika (Itracozonazol oder Posaconazol) abgeschirmt werden.

Wenn der Verdacht auf eine Infektion besteht oder diese nachgewiesen wurde, dann wird mit Voriconazol oder liposomalem Amphotericin B behandelt. Falls es zu einem Versagen der Therapie kommt kann auch noch Caspofugin verwendet werden[3].

Otomykose

Eine Otomykose des Gehörganges kann bei einer chronischer Otitis durch eine oberflächliche Infektion mit *Aspergillus*arten entstehen. Ab und an sind auch makroskopisch Pilzrasen zu erkennen[4]

.

Andere Mykosen

Es kann auch Haut, die zum Beispiel durch eine Verbrennung vorgeschädigt ist, von *Aspergillus* befallen werden. Auch im Auge kann es zu einer Aspergillose (Endophthalmitis) infolge einer exogenen Infektion kommen, zum Beispiel in Folge einer Hornhauttransplantation.

5.4.2 Diagnostik

Eine Diagnosestellung bei einer Infektion durch *Aspergillus* ist schwierig und gelingt zum Teil kaum aus Blutkulturen. Sind in einem histologischen Präparat Pilzhypen-zellen, ist nur eine Diagnosestellung sicher möglich, wenn typische Strukturelemente (Konidiophore) gefunden werden. An den septierten Hyphen allein kann keine eindeutige Diagnose gestellt werden, da diese auch mit Hyalohyphomyzeten wie *Fusarium*

und Scedosporien verwechselt werden können.

Eine endgültige Diagnose erfolgt nur durch eine kulturelle Anzucht und eine morphologische Identifizierung der Pilze.

Beispielsweise gibt bei einem Aspergillom des Röntgenbild den Hinweis. Es gibt dann noch Tests für den Antigennachweis (Galactomannan) im Serum. Diese sind aber nur bei wiederholtem positiven Reaktionsausfall verwertbar.

Beim immunkompetenten Patienten spielt der Nachweise von Antikörpern gegen Aspergillusarten beim Aspergillom eine Rolle. Die Pilze können nämlich nur selten direkt nachgewiesen werden, wegen der Abkapselung des Prozesses. Bei immunsupprimierten Patienten hat hingegen der Antikörpernachweis nur eine eingeschränkte Aussagefähigkeit[4].

5.4.3 Therapie

Ein einzelnes Aspergillom kann eventuell chirurgisch entfernt werden. Die Antimykotische Therapie besteht aus Amphotericin B-Zubereitungen, eventuell kombiniert mit Flucytosin. Itraconazol ist wirksam gegen Aspergillus, es wirkt aber nur fungistatisch und wird oral und intravenös appliziert. Voriconazol, ein Triazolderivat ist oral und parenteral verabreichbar.

Der Therapieerfolg bei Aspergillosen ist meist sehr schlecht, da es sich um primär schwerkranke Patienten handelt.

In der Nähe von immunsupprimierten Patienten sollen keine schimmelpilzhaltigen Materialien, wie zum Beispiel Topfblumen, Trockenblumen, Gewürzpulver sein. Die Luft von Hochrisikopatienten soll durch Filter frei von Pilzsporen gehalten werden. Bei Bauarbeiten in Krankenhäusern müssen diese Patienten verlegt werden, da durch den Staub eine besondere Gefährdung besteht. Und bei Patienten mit AIDS im fortgeschrittenen Stadium oder bei Personen, die eine Organtransplantation hatten ist auch daheim besondere Vorsicht geboten, denn in Biotonnen oder im Gartenkompost kann oftmals eine hohe Belastung mit Schimmelpilzen nachgewiesen werden[4].

5.5 Acremonium

Dies sind saprophytäre Schimmelpilze auf pflanzlichen Substraten. Bei Kontaktlinienträgern können sie eine Keratomykose hervorrufen und nach Operationen am Auge eine Endophthalmitis. Die Behandlung geschieht durch Amphotericin B[4].

5.6 Fusarium

Bei Patienten mit Fusariuminfektionen entstehen makuläre Exantheme und in der Folge hämorrhagische Nekrosen. Hieraus können Hyphen nachgewiesen werden.

Die Fusariose kann histologisch mit der Aspergillose verwechselt werden. Der Erreger der Fusariose kann aber in mehr als der Hälfte der Fälle aus dem Blut angezüchtet werden. Dies ist bei der Aspergillose nicht möglich. Die Arten des Fusarium wachsen als leicht rosa gefärbte Schimmelpilze. Anhand der Konien können sie gut von den Aspergillusarten unterschieden werden.

Die Therapieversuche erfolgen mit Amphotericin. Es ist aber eine Resistenzbestimmung notwendig. Die Prognose der Patienten ist schlecht [4].

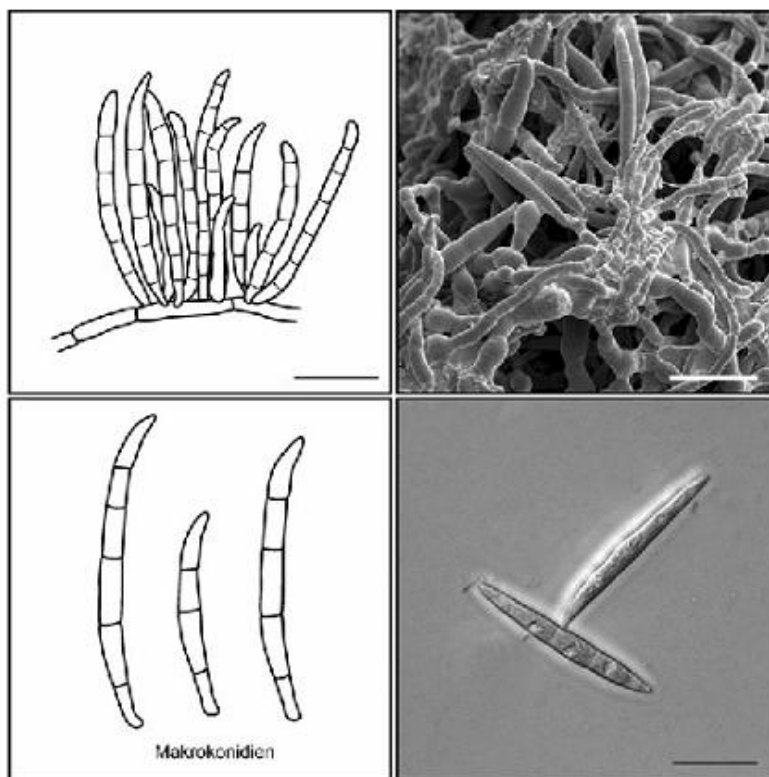


Abb. 2.8 Habitus der Sporangienträger von *Fusarium graminearum*. *Oben links* ist eine schematische Zeichnung, *oben rechts* ein rasterelektronenmikroskopisches Bild der Sporen innerhalb des vegetativen Myzels zu sehen. *Unten* sind einzelne Sporen schematisch (*links*) bzw. im mikroskopischen Bild (*rechts*) dargestellt. Der Maßstab beträgt 20 μm

Abbildung 12: Fusarium[13]

5.7 Scedosporium

Diese Arten sind im Boden, im Mist, im Kompost und im verunreinigtem Wasser zu finden.

Für die Medizin ist *Scedosporium apiospermum* die bedeutendste Art. Dieser ist einer der asexuellen Formen von *Pseudallescheria boydii*. *Graphium* ist eine weitere asexuelle Form. Sie zeichnet sich durch gebündelte Hyphen aus.

Die Erkrankungen werden auch *Pseudallescheria* – Mykose, wegen der sexuellen Fortpflanzungsform bezeichnet.

Der Infektionsmodus und die klinische Manifestation sind wie bei *Aspergillus*. *S. apiospermum* ist der wichtigste Erreger von Eumyzetomen in den gemäßigten Zonen.

Als Folge auf ein “Beinaheertrinken” kann eine zerebrale *Scedosporium* – Mykose auftreten, mit Hirnabzessen. Eine Diagnose lässt sich momentan nur durch eine Biopsie und eine anschließende Anzüchtung des Pilzes stellen. Es zeigt sich ein weißer Schimmelpilz, dieser nimmt dann nach einigen Tagen eine uneinheitliche graue Färbung an. Unter dem Mikroskop sind birnen- oder tropfenförmige, einzelsträngige Kondien sichtbar. Das ist ein typisches Merkmal.

Die Arten des *Scedosporium* sind mehr oder weniger gegen Amphotericin resistent, daher muss eine Resistenztestung gegenüber den zur Verfügung stehenden Antimykotika gemacht werden. [4].

5.8 Paecilomyces

Sind häufig in der Umwelt vertreten und sind auch bei Laborkontaminationen anzutreffen.

Bei Kontaktlinsenträgern können sie Keratomykosen und in seltenen Fällen tiefe Mykosen auslösen.

Die Arten des *Paecilomyces* sind mit *Penicillium* verwandt, eine Unterscheidung der beiden Arten erfolgt mikroskopisch[4].

5.9 Penicillium

Eine Art von *Penicillium* ist pathogen, alle anderen sind apathogen.

P. marneffei ist der Krankheitserreger.

Seine Heimat ist Südostasien, dort kommt er in Erdhöhlen von Bambusratten vor. Bei Patienten, die immunsupprimiert sind, vor allem bei Patienten mit AIDS, kann

es zu systemischen Mykosen kommen.

Die Krankheit zeigt sich zum Teil durch uncharakteristische Symptome, aber auch durch pulmonale Infiltration, generalisierte Lymphadenopathie, Hepato-Splenomegalie sowie hämorrhagischen Hautläsionen.

P. marneffei gehört zu den dimorphen Pilzen, im Gewebe sind Hefezellen mit einem Querseptum zu sehen ("Spalthefe"). Er erscheint auf dem Nährmedium als Schimmel, dessen Kolonien sind durch Diffusion eines roten Farbstoffes von einem roten Hof umgeben.

Eine Therapie erfolgt mit Amphotericin B, eventuell in Kombination mit Flucytosin oder Itraconazol[4].

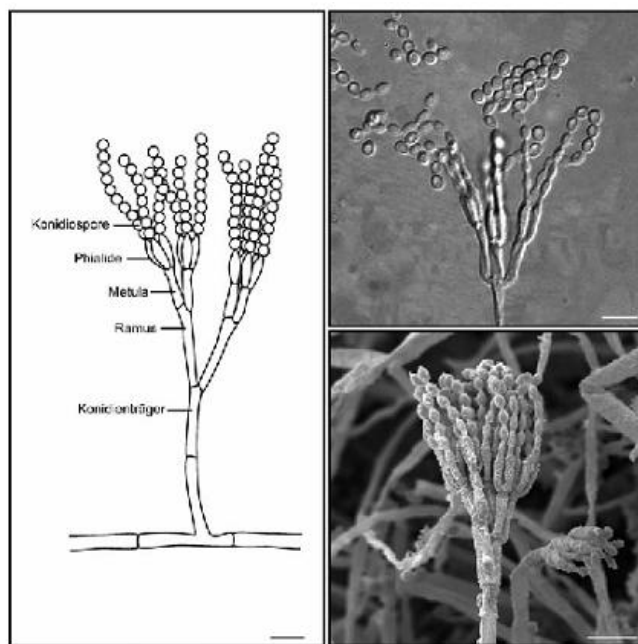


Abb. 2.7 Habitus der Sporangienträger von *Penicillium expansum*. Links ist eine schematische Zeichnung eines Konidienträgers zu sehen. Das Foto oben rechts zeigt ein lichtmikroskopisches, das unten rechts ein rasterelektronenmikroskopisches Bild eines reifen Konidienträgers. Der Maßstab beträgt 10 µm

Abbildung 13: Penicillium[13]

5.10 Scopulariopsis

Scopulariopsis brevicaulis ist der einzige Schimmelpilz der eine Nagelmykose verursachen kann.

Er kommt im Erdboden vor und befällt nur Nägel die eine Vorschädigung haben.

Die Therapie muss anders als bei den Dermatomykosen erfolgen, daher muss die Ursache der Nagelmykose genau abgeklärt werden.[4].

5.11 “Dematium”–Arten = Schwärzepilze

Zu den Schwärzepilzen werden Pilze verschiedener Gattungen zusammengefasst, deren Kolonien sind durch Melanineinlagerungen in den Zellwänden dunkel pigmentiert und sie haben eine samtartige Oberfläche.

Die Gattungen *Cladosporium*, *Exophiala*, *Fonsecaea*, *Phialophora* und andere gehören zur Gruppe der Schwärzepilze. Es gibt keine einheitliche Nomenklatur und wirkt daher für Nichtspezialisten verwirrend. Eine Unterteilung in Chromoblastomykose und Phaeohyphomykose (Chromomykose) geschieht wegen der Krankheiten, die sie hervorrufen. Manche Pilze können aber auch beide Krankheitsformen hervorrufen [4].

5.11.1 Chromoblastomykose

Diese ist eine chronische Infektion der Haut und Subkutis und tritt häufig an den Extremitäten auf[3]. Die Erkrankung kommt weltweit vor, tritt aber vor allen in tropischen und subtropischen Regionen auf[4]. An den betroffenen Stellen sind nudoläre und verruköse Plaques, die ulzerieren können, zu sehen. Weiters können Hyperkeratosen sowie histologische Akanthosen nachgewiesen werden[15].

Das charakteristische Strukturelement sind die dunkelgefärbten Skleratien der Pilze, die sogenannten Fumagokörper. Die Erkrankung zählt zu den Verletzungsmykosen, da sie meist durch traumatische Inokulation der Pilze entsteht. Die Erkrankung kann sich über Jahre erstrecken und sich bis in die Lymphbahnen ausbreiten.

Die Diagnostik ist einfach, wenn das typische Merkmal, die Fumagokörper nachgewiesen werden können.

Eine Therapie der Chromoblastomykose gestaltet sich schwierig. Sie erfolgt zum Teil chirurgisch oder physikalisch, z.B: durch Hitzetherapie und über einen langen Zeitraum antimykotisch, hierbei steht Itraconazol an erster Stelle[3][4].

Als Komplikationen der Erkrankung können dann sekundäre bakterielle Infektionen, Lymphödem, Elephantiasis auftreten und nach einem jahrelangen Verlauf kann es auch zu Plattenepithelkarzinomen kommen[15].

5.11.2 Phaeohyphomykose (Chromomykose)

Krankheitsbilder, die durch 'Dematium'-Arten bedingt sind, werden als Phaeohyphomykosen bezeichnet.

Im Gewebe sind braun pigmentierte Hefezellen und/oder Hyphen- bzw. Pseudohypheneinlagerungen zu finden. Diese sind durch Melanin bedingt. Es sind keine Fumagokörper zu finden.

Krankheitsbilder, die jetzt aufgelistet werden, werden nicht von allen Spezialisten unter dem Oberbegriff Phaeohyphomykose gezählt.

Tinea nigris ist eine oberflächliche Form des Befalls mit Dematium-Arten. Die Erkrankung zählt zu den tropischen Hauterkrankungen. Das Erscheinungsbild ähnelt dem des malignen Melanoms.

Die Pilze dringen bei der kutanen/subkutanen Form in die tieferen Hautschichten oder Nägel ein. Auch der Befall des Auges wird dazugezählt (**mykotische Keratitis**). Es kann zu einer Abszessbildung im subcutanen Gewebe kommen.

Bei einer primären Infektion der Lunge, bei immunsupprimierten Patienten, kann es des Weiteren zu einer hämatogenen Ausbreitung in unterschiedliche Organe kommen, vor allem ins ZNS.

Der Nachweis der Pilze im Gewebe, für die Sicherung der Diagnose, geschieht mittels einer Haemotoxylin-Eosin-Färbung. Diese Färbung ist besser geeignet, als die Färbung nach Grocott-Gomori, die sonst üblich ist.

Um die Melaninbildung nachzuweisen kann eine Fontana-Masson-Färbung verwendet werden.

Die Therapie der oberflächlichen Infektion kann durch das alleinige Abschaben der befallenen Bereiche behoben werden.

Bei einer kutanen oder subkutanen Manifestation wird zusätzlich zu den chirurgischen Maßnahmen noch Itraconazol und oder 5-fluorcytosin zur Behandlung verwendet. Amphotericin-B besitzt nur eine eingeschränkte Wirkung.

Die Prognose der systemischen Infektion ist schlecht[4]

5.12 Chaetothyriales und Dothideales

5.12.1 Chaetothyriales

Dies sind die sogenannten schwarzen Hefen. Diese kommen während ihres Lebens einerseits hefeartig vor und andererseits als typisches Luftmyzel, welches Kondien

ausbildet.

Es werden 3 verschiedene Mykoseformen unterschieden, nämlich Phaeohyphomykose, Chromoblastomykose und Eumyzetome.

Bei diesen Pilzen wird von einer primären Pathogenität ausgegangen. Die Infektionen kommen bei offensichtlich immunkompetenten Patienten vor. Kaukasier sind weniger häufig betroffen.

Phaeohyphomykose Dabei kann es zu oberflächlichen, harmlosen Hautinfektionen kommen, aber auch bis zu großflächig, entstellenden Infektionen, die das oberflächliche Gewebe erreichen.

Es kann hier dann auch zu lebensbedrohlichen Disseminationen kommen. Es ist ein deutlicher Neutropismus mit Gehirnbefall feststellbar.

In den Läsionen finden sich histologisch braungefärbte Hyphen, Pseudomyzel und teilweise auch Hefezellen in der Mitte von Mikroabszessen. Diese sind von einem granulomatösen Randsaum umgeben.

Die Infektion kann weltweit auftreten. Ihr Verlauf ist schleichend und nach einer Stellung der Diagnose kann oftmals keine lebenserhaltende Therapie mehr erfolgen. Aus diesem Grund werden *Cladophialophora botiana* und *Rhinoctadiella mackenziei* in die Risikogruppe 3 der Biostoffverordnung eingeordnet.

Eumyzetome Durch schwarze Hefen können Eumyzetome verursacht werden. Es handelt sich dabei um Infektionen, die durch eine Verletzung im Fußbereich beginnen z.B. durch Barfußlaufen. Die Infektion breitet sich dann destruktiv in die Tiefe aus und kann nach Jahren auch den Knochen betreffen und zerstören. Dies kann zu einer Invalidität führen.

Charakteristisch für diese Infektion ist die Granula, die sich durch Fistelgänge noch außenhin entleert. Diese besteht aus Pilzzellen und nekrotischem Material.

Eine Therapie ist langwierig und erfordert oftmals chirurgische Maßnahmen. Eine mit Itraconazol durchgeführte Langzeittherapie ist Erfolg versprechend.

5.12.2 Dothideales

Die schwarzen Hefen der Gruppe Dothideales verursachen sehr selten Infektionen beim Menschen.

Aureobasidium pullulans oder *Hortaea werneckii* werden zum Beispiel in der Biotechnologie genutzt, in der Zahnpasta als Geliermittel.

Wenn es zu einer Infektion kommt, dann kommt es nur zu leicht oberflächlichen Hautmykosen. Dies wird am ehesten auf die Unfähigkeit zurückgeführt, dass der Pilz bei 37°C nicht wachsen kann.

In wärmeren Regionen kann es durch *H. werneckii* zur *Tinea nigra* kommen. Dies ist eine Infektion des Stratum corneum. Es wird eine Hyperkeratose mit brauner Verfärbung hervorgerufen.

Dothideale Schwärzepilze, die keine Hefeform ausbilden können verursachen auch nur relativ harmlose Mykosen an der Oberfläche, wie z.B. *Piedra nigra*, eine Infektion der Haare[3].

5.13 Zygomyceten

Pilze der Ordnung Mucorales (Köpfchenschimmel) gehören zusammen mit Entomophthorales zur Familie der Jochpilze (Zygomyceten).

Entomophtharales kommen nur in Afrika, Südostasien und Südamerika vor[4].

Die Ordnung hat 18 verschiedene Gattungen. Diese wird aufgrund von ihrer Phylogenetik als einfach und primitiv bezeichnet. Es erfolgt ein rasches Wachstum von ungefähr 2–3 cm pro Tag bei einer Temperatur von cirka 20°C[13].

Mucorales sind weit verbreitet in der Umwelt, beispielsweise ist der gemeine Brotschimmel, *Rhizopus stolonifer*, ein typischer Vertreter dieser Familie.

Die Schimmelpilze bilden teilweise pigmentierte Sporangien (Köpfchen), die gerade noch mit freiem Auge sichtbar sind.

Meist sind es kugelförmige Gebilde an den Enden der Hyphen, diese sind von einer Membran umschlossen und enthalten viele Endsporen. Die Sporen werden nach der Reifung freigesetzt und dienen der ungeschlechtlichen Fortpflanzung des Pilzes. Sie werden als infektiöse Agentien mit der Luft verschleppt[4].

Mucorales ist sehr häufig im Dung oder auf organischen Substraten zu finden und kann unter bestimmten Voraussetzungen eine klinische Relevanz erlangen. Es kann beispielsweise zu lebensbedrohlichen Infektionen des Respiration- und Gastrointesti-

naltraktes oder aber auch der Haut und des Gehirns führen.

Es treten beim Menschen nur thermophile Mykoseerreger auf. Da die Triazolprophylaxe zunimmt, bei gefährdeten immunsupprimierten Patienten wird eine relative Zunahme dieser Mucormykosen beobachtet, es kommt dabei nämlich zu einem bedingten Rückgang der Hyphomyzeteninfektionen.

Die häufigsten Arten, die beim Menschen Mykosen hervorrufen sind: *Rhizopus microsporus*, *Mycocladius corymbifer*, *Apophysomyces elegans*, *Rhizomucor pusillus*.

Der Verlauf von rhinocerebralen Mucormykosen ist teilweise so tragisch, dass massive chirurgische Maßnahmen getroffen werden müssen, um ein Überleben des Patienten zu sichern[3].

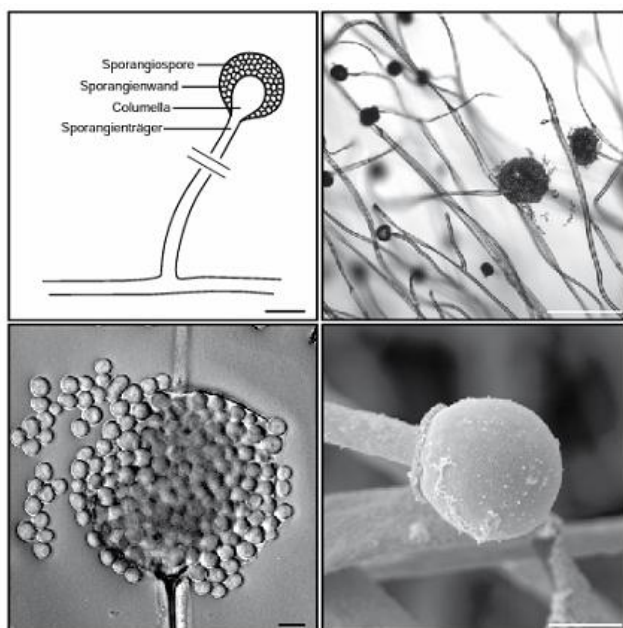


Abb. 2.5 Habitus der Sporangienträger von *Mucor spec.* Oben sind eine schematische Zeichnung (*links*) sowie ein Übersichtsfoto der Sporangiohoren (*rechts*) zu sehen. Das Bild *links unten* zeigt ein reifes Sporangium mit austretenden Sporen, *rechts unten* ist ein entleertes Sporangium zu erkennen, bei dem nur noch die Columella und ein ringförmiger Rest der Sporangienwand am Ende des Sporangienträgers zu sehen sind. Der Maßstab beträgt bei den oberen beiden Bildern 150 μm und bei den unteren Bildern 10 μm

Abbildung 14: Mucor[13]

5.13.1 Zygomycosen

Tiefe Mykosen, die durch Zygomyzeten verursacht werden, bezeichnet man als Zygomycosen (Mucor-). Diese treten vor allem bei Patienten mit bestimmten Grunderkran-

kungen auf. Von pathogenetischer Bedeutung sind Ketoazidosen und Hyperglykämie, Desferoxamin-Therapie und Kortikosteroidtherapie beziehungsweise eine Neutropenie.

Bei einer Ketoazidose ist die Eisenbindungsfähigkeit von Transferrin im Plasma herabgesetzt, somit steht den Mucorales mehr Eisen zur Verfügung. Bei einer Therapie mit Desferal, bei Eisenüberladung, kann *Rhizopus* spp. dieses Eisen, welches an Desferal gebunden ist zum Wachstum nutzen.

Durch eine Hyperglykämie und Kortikosteroidgabe ist die Phagozytose der neutrophilen Granulozyten vermindert.

Nach einer Infektion des Gewebes kommt es sehr rasch zu einer Gefäßinvasion. Ein bedeutender Pathogenitätsfaktor ist hier eine hohe Bindungsaffinität von *R. oryzae* zum Lamin und Typ-IV-Kollagen des Subenthels. Die Pilzzellen interferieren innerhalb der Blutgefäße mit Komponenten des Blutgerinnungssystems. Es kommt zur Thrombusbildung mit anschließender Nekrose des nicht mehr versorgten Gewebes[3].

Rhino-zerebrale Mucormykose

Die Rhino-zerebrale Mucormykose ist eine der häufigsten Infektionen durch Zygomycosen. Hauptsächlich davon betroffen sind Diabetiker, die unzureichend eingestellt sind und Ketoazidosen und Hyperglykämien bekommen.

Aber auch Patienten, die eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation mit einer Kortisontherapie hatten.

Der Beginn dieser Mykose ist gekennzeichnet durch extrem starke Schmerzen in der Periorbitalregion, einer Weichteilschwellung im Gesicht, konjunktivalen Einblutungen und einer verschwommenen Sicht. Häufig kann man auch Nasenbluten beobachten, welches in der Regel von einer Sinusitis kommt und zumeist der Beginn dieser Infektion ist.

Es kommt innerhalb von wenigen Stunden zur Erblindung und zu einer Infektion des Gehirns über das Blutgefäßsystem (Sinus-Cavernosus-Thrombose). Das infizierte Gewebe, welches durch eine rasche radikale chirurgische Entfernung entfernt werden muss, kann das Überleben des Patienten sichern (des Auge, Periorbitalgewebe und die Nasennebenhöhlen müssen entfernt werden)[3].

Pulmonale Form

Bei Patienten mit Leukämie, die eine Chemotherapie und Breitbandantibiotikaprophylaxe erhalten, aber auch bei Patienten nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation mit Kortikosteroidtherapie kann es zu einer pulmonalen Form der Zygomykosen kommen.

Es kommt zu einer Kavernenbildung und Hämoptysen, die durch die Inhalation von Kondien und durch eine Lungenparenchyminfektion bedingt sind. Hämoptysen können infolge einer Blutgefäßinvasion rasch tödlich enden. Es besteht keine Möglichkeit der Blutstillung[3].

Kutane Form

Zu einer kutanen Form kann es durch Hautverletzungen kommen, vor allem großflächige Verbrennungen mit Besiedelung der nekrotischen Areale. Diese Besiedelung ist zuerst oberflächlich, aber kann rasch zu einer Infektion des umliegenden Gewebes führen. Das klinische Bild zeigt eine nekrotische Fasziiitis. Die Sterblichkeit ist auch bei dieser Form sehr hoch, sie liegt bei ungefähr achtzig Prozent. Das Leben kann ebenfalls nur durch eine chirurgische Sanierung gerettet werden[3].

6 Antimykotika

Hier soll ein kurzer Überblick über einige Antimykotika gegeben werden, die bei der Behandlung von Pilzinfektionen zur Anwendung kommen.

Grundlegend ist zu sagen, dass Pilzinfektionen unter zwei Gesichtspunkten betrachtet werden müssen, nämlich unter dem des lokalen Befalls (Haut und Schleimhäute -> meist harmlose Erkrankungen) und als systemische Erkrankung, diese kann unter Antibiotika-, Zytostatikagabe oder einer immunsuppressiven Therapie oder bei erworbenen Immunschwächen auftreten.

Systemische Pilzinfektionen werden häufiger, weil es immer öfter zu einer Therapie mit 'Breitbandspektrum'-Antibiotika oder Immunsuppressiva kommt und die Immunschwäche-Krankheit in der Ausbreitung ist.

6.1 Allgemeine Wirkmechanismen von Antimykotika

Die Substanzen, welche zur Therapie verwendet werden, besitzen unterschiedliche Wirkungsmechanismen. Der Aufbau der Zellwand wird durch Caspofungin gehemmt. Die Zytoplasmamembran der Pilzzelle ist ein wichtiger Angriffspunkt in der Therapie. Durch Einlagerung der Antibiotika Nystatin bzw. Amphotericin B können hier hydrophile Poren entstehen, durch die Ionen und kleine Moleküle aus der Zelle unkontrolliert austreten können.

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, die Funktion der Zellmembran zu beeinträchtigen. Es wird die Synthese des Ergosterol, welches für das Plasmalemma essenziell ist, unterdrückt.

In den Kernstoffwechsel wird durch die Gabe von Flucytosin (5-fluorcytosin) eingegriffen. Durch eine Cytosin-Deaminase, diese kommt nur in Hefepilzen vor, wird in den Antimetaboliten 5-fluorcytosin eingegriffen, durch Flucytosin. In der Pilzzelle wirkt als Spindelgift Griseofulvin.

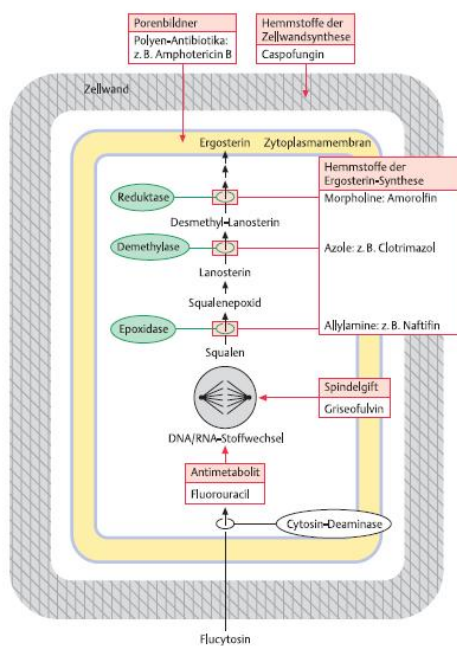


Abbildung 15: Antimykotische Wirkprinzipien[16]

6.2 Polyen-Antimykotika

6.2.1 Amphotericin B

Dieses Antimykotikum ist aus *Strptomyces-Nodosus*-Stämmen und hat ein breites Wirkspektrum.

Es wird zur lokalen Therapie von *Candida*-Infektionen verwendet. Die intravenöse Therapie wird bei Infektionen mit *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus*-Arten und vor allem bei *Candida*-Arten angewendet.

In Betracht kommt es auch bei Blastomykosen und Histoplasmosen. Es muss durch eine Infusion zugeführt werden, da es nach oraler Gabe zu starken lokalen Reizwirkungen kommen kann, daher müssen große Verdünnungen bei der intravenösen Gabe hergestellt werden.

Eine systemische Therapie hat eine Dauer von 4–8 Wochen und eine Kombination mit Fluconazol bewährt sich meistens bei Hefepilzen.

Eine Nierenschädigung steht bei der intravenösen Gabe von Amphotericin B, als unerwünschte Nebenwirkung, im Vordergrund. Diese ist dosisabhängig über die Dauer der Therapie. Die maximale Tagesdosis ist 1mg/kg. Selten wird auch eine Beeinträchtigung der Leber beobachtet.

Andere Nebenwirkungen sind Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Nausea, Erbrechen, normozytöse normochrome Anämie, ab und an wird auch über Thrombophlebitiden, Muskel- und Gelenksschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, neurologische Ausfallserscheinungen, Elektrolytstörungen und Hypokaliämien berichtet.

Über die Histaminfreisetzung kann ein Teil dieser Nebenwirkungen erklärt werden und über die Kationen komplexierenden Eigenschaften der Polyen-Antimykotika. Durch einschleichende Dosierung lassen sich diese Nebenwirkungen reduzieren.

6.3 Azol-Antimykotika

Darunter werden Substanzen zusammengefasst, die entweder einen Imidazol-Ring oder einen Triazol-Ring als aktive Gruppe besitzen.

6.3.1 Wirkungsweise

Sie wirken überlicherweise fungostatisch und das Wirkspektrum ist sehr breit.

Die Ergosterol-Synthese, dies ist ein Cholesterin-Äquivalent des Plasmalemmes der Pilze wird gehemmt, hierauf beruht die antimykotische Wirkung.

Es wird die Umwandlung von Lanosterol in Ergosterol verhindert, indem Azol sich an das Häm-Eisen von Cytochrom P450 bindet.

Dies ist für die Funktion der 14-Alpha-Demethylase notwendig, diese veranlasst nämlich die Umwandlung von Lanosterin in Ergosterol.

6.3.2 Triazol-Derivate

Zur systemischen Therapie eignen sich die neu entwickelten Triazol-Derivate, Itraconazol, Fluconazol und Voriconazol gut, im Gegensatz zu Imidazol-Derivaten.

Eine orale Zufuhr ist meist ausreichend, da sie enteral resorbiert werden.

Das Wirkspektrum ist breit, eine geringe Dosis ist effektiv und die Verträglichkeit ist auch relativ gut.

6.3.3 Itraconazol

Die orale Verfügbarkeit von Itraconazol ist variabel. Es reichert sich im Gewebe stark an und die Ausscheidung erfolgt sehr langsam (Halbwertszeit beträgt circa 30 Stunden). Es wird über die Leber ausgeschieden.

Verwendung findet Itraconazol bei der Therapie von lokalen Mykosen, wo die lokale Therapie unausreichend zugänglich ist.

Bei bestimmten Systemmykosen wird es auch eingesetzt (z.B. Aspergillose, Candidose, Histoplasmose).

Die Gabe erfolgt oral, in einer Dosis von 100–200mg/d. Es wird relativ gut vertragen, es können aber gastrointestinale Störungen auftreten. Wenn die Therapie länger dauert, dann häufen sich auch die Nebenwirkungen. Die Leberfunktion und die Synthese von Steroidhormonen wird nicht beeinträchtigt.

Es ist aber möglich, dass der Abbau anderer Arzneistoffe durch die Cytochrom-P450-abhängige-Oxygenase gehemmt werden.

6.3.4 Voriconazol

Das Voriconazol ist mit dem Fluconazol (hier nicht genauer beschrieben) strukturell verwandt. Dadurch wird das Spektrum der Pilzantibiotika erheblich erweitert.

Es ist wirksam gegen invasive Aspergillosen oder aber auch gegen Candidosen, die Fluconazol-resistent sind. Die Verträglichkeit ist relativ gut, es kann zu gastrointestinalen Symptomen oder ab und an auch zu Exanthemen kommen.

Es ist dem Hauptpräparat Amphotericin B bei der Therapie von Aspergillosen weit überlegen in der Wirksamkeit, als auch in der Verträglichkeit.

6.4 Flucytosin

Durch die biochemische Besonderheit mancher Pilze wirkt Flucytosin antymykotisch. In Hefepilzen ist vorwiegend ein Enzym, das Cytosin in Uracil umwandeln kann, durch Deaminierung. Uracil geht in die RNA-Synthese ein.

Vergleichbar wird 5-fluorcytosin zum 5-fluoruracil umgewandelt. Dies ist ein Antimetabolit des Nucleinsäurestoffwechsels. Dies stellt die Voraussetzung dar, dass Flucytosin als Antimykotikum verwendet wird.

Die enterale Resorption ist gut. Die Tagesdosis liegt bei 100–200mg/kg.

Bei Pilzinfektionen, die akut lebensbedrohlich sind, kann die Gabe auch intravenös erfolgen.

Nebenwirkungen sind relativ selten. Es kann aber zu gastrointestinalen Beschwerden, Leberfunktionsstörungen und schwerwiegenden Veränderungen des Blutbildes kommen.

6.5 Cyclische Hexapeptide

Zum Beispiel Caspofugin funktioniert über die Hemmung der Zellwandsynthese des Pilzes. Es ist ein halbsynthetisches zyklisches Polypeptid, welches mit dem pilzspezifischen Enzym 1,3-Beta-Glucon-Synthase interferiert. Das synthetisiert das Beta-1,3-Glucan.

Das Wirkspektrum umfasst Aspergillus- und Candidaarten und ist sehr breit.

In klinischen Studien hat dieses Präparat bei immungeschwächten Patienten eine gute Wirkung gezeigt, wo andere Präparate nicht mehr wirkten oder eine Unverträglichkeit vorherrschte.

Es wird besser vertragen als Amphotericin B[16][17].

7 Schlussgedanken

Durch Schimmelpilze kann es zu medizinisch relevanten Erkrankungen kommen. Die Erkrankungen sind aber auf einige wenige Schimmelpilze beschränkt. Die Aspergillusfamilie ist in unseren Breiten wohl die bedeutungsvollste Art, die zu Erkrankungen

führen kann.

Es kommt zu unterschiedlichen Krankheitsbildern, die durch Antimykotika therapiert werden, oder wo auch zusätzlich chirurgische Maßnahmen getroffen werden müssen. Die Krankheiten beginnen oftmals harmlos und enden dann in der Folge, vor allem bei immungeschwächten Personen, letal.

Literatur

- [1] Medizinische Mikrobiologie, Duale Reihe, Hof Herbert, Dörries Rüdiger, 3. komplett überarbeitete und erweiterte Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2005
- [2] Basiswissen Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie, Hahn, Miksits, 3. Auflage, Springer Verlag Berlin, 2003
- [3] Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie, Hahn et al, 6. Auflage, Springer Verlag Heidelberg, 2008
- [4] Medizinische Mikrobiologie, Köhler et al, 8. Auflage, Urban und Fischer Verlag München, 2001
- [5] Medizinische Mikrobiologie, Kayser et al, 11. überarbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2005
- [6] DocChek Flexion, <http://flexikon.doccheck.com/Inapparent>, Stand: 6. August 2009
- [7] Histoplasmosis - Definition, Description, Causes and symptoms, Diagnosis, Treatment, Alternative treatment, Prognosis, Prevention, <http://health.stateuniversity.com/pages/743/Histoplasmosis.html>, Stand: 6. August 2009
- [8] Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, Walter de Gryter Verlag, www.wdg.pschyrembel.de, Stand: 7. August 2009
- [9] Mykosen, Epidemiologie–Diagnostik–Therapie, Seebacher Claus, Blaschke-Hellmessen Renate, 1.Auflage, Gustav Fischer Verlag Jena, 1990
- [10] Tagungsband, Pilze im Innenraum, Medizinische Aspekte, Diagnostik und Bewertung, Prävention und Sanierung, Reinthaler, Buzina, Pichler-Semmelrock, Graz 2006

- [11] Leitfaden zur Vorbeugung, Untersuchung, Bewertung und Sanierung von Schimmelpilzwachstum in Innenräumen, Umweltbundesamt, www.umweltbundesamt.de, Berlin, 2002
- [12] Kompaktlexikon der Biologie, www.wissenschaft-online.de, Stand: September 2009
- [13] Schimmelpilze - Lebensweise Nutzen Schaden Bekämpfung, Kück et al, 3. Auflage, Springer Verlag Berlin - Heidelberg, 2009
- [14] Deutsches Ärzteblatt, Baubiologie: Schimmelpilzbefall in Innenräumen nimmt zu, Hoc Siegfried, www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=34174, 2002, Stand: Oktober 2009
- [15] Pilze, Schimmelpilze, Nenoff Pietro, http://www.derma-net-online.de/buch/kapitel2_3/Kap_2_3_3.pdf, Stand: November 2009
- [16] Pharmakologie und Toxikologie, Lüllmann H. u.a., Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2006
- [17] Antimykotika, Antiinfektive Therapie–Teil 7, Holzer U., Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie, Graz, 2009
- [18] *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis, Latge´ and Steinbach, ASM Press, 2009

Abbildungsverzeichnis

1	Schematischer Aufbau der Pilzzellwand[3]	7
2	Grundformen der Pilze[1]	7
3	Dermatomykosen[1]	11
4	Candidose[3]	12
5	Histoplasma capsulatum [7]	13
6	Histoplasma capsulatum 2 [3]	13
7	Schimmelpilz der Gattung Mucor[14]	16
8	Morphologie der Hyphen [13]	17
9	Bildung vegetativer Sporen [13]	18
10	Systemische Gruppen der Schimmelpilze[13]	19
11	A. fumigatus[18]	20
12	Fusarium[13]	25
13	Penicillium[13]	27
14	Mucor[13]	32
15	Antimykotische Wirkprinzipien[16]	35