

# Mykologie

Vorlesung WS 2009

# Pilz-Infektionen

- Infektionskrankheiten der Haut, Hautanhangsgebilde und der angrenzenden Schleimhäute
  - Oberflächliche kutane Mykosen
  - Systemmykosen

# Pilze - nützlich

Nahrungsmittelproduktion

Arzneimittelproduktion



Saccharomyces  
cerevisiae

Penicillium  
camemberti

Penicillium  
notatum

Tolypocladium  
inflatum

# Pilze – machen krank!

## Produktion von Giftstoffen (Mykotoxine)

Fliegenpilz  
Ibotensäure, Muscimol  
Rausch, Schock,  
Atemstillstand

*Aspergillus flavus*  
Aflatoxine  
lebertoxisch,  
karzinogen

*Sacharomyces cerevisiae*  
Ethylalkohol  
lebertoxisch, neurotoxisch

Knollenblätterpilz  
Amantadin  
Tod durch  
Leberversagen

*Claviceps purpurea*  
gefäßschädigend

*Penicillium* spp.  
Patulin, mutagen, neurotoxisch

# Pilze – machen krank!

## Ursache allergischer Reaktionen

Alternaria

Fusarium

Botrytis

Cladosporium

Penicillium

Aspergillus

Mucor

# Pilze – take-home

Produktion von

- Nahrungsmitteln
- Arzneimitteln
- Toxinen

Auslöser von Allergien

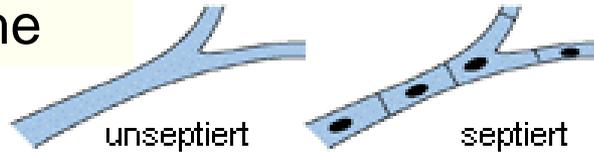
Erreger von Mykosen

# Allgemeines

- Eukaryonten
- 300.000 Pilzarten davon ~ 100 pathogen
- Gehören nicht zur normalen Hautflora
- Mykosen exogener Ursprung
- Pathogenität unterschiedlich

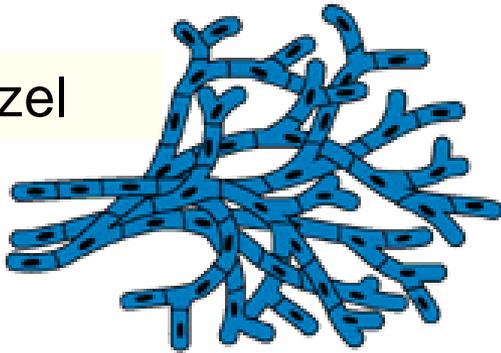
# Terminologie

Hyphe



Fadenförmige Pilzzellen  
Einzelzellen miteinander  
verwachsen

Myzel



Geflecht aus Hyphen

Sproßzelle / Blastospore



Rundliche Pilzzellen  
Bildung von Tochterzellen durch  
Ausstülpung der Mutterzelle

Pseudohyphe/Pseudomyzel



Tochterzelle schnürt sich nicht  
vollständig ab, kein Septum  
zwischen den einzelnen Zellen



Eurotiales  
Onygenales  
Chaetothyriales  
Sordariales  
Ophiostomatales  
Diaporthales  
Xylariales  
Hyphocreales  
Microascales  
Lecanorales  
Mycocalicium albonigrum  
Dothideales

Aspergillus  
Dermatophyten

Fusarium

**Ascomycota**

# Nicht merken !

Urediales  
Sporidiales  
Tilletiales  
Ustilaginales  
Tremerales  
Stereales

Cryptococcus

**Basidiomycota**

Agaricales  
Glomales  
Linderina pennispora  
Harpellales  
Entomophtorales  
Mucorales

Mucor

**Zygomycota**

Mortierellales  
Basidiobolus ranarum  
Chytridiales  
Chytridium confervae

**Chytridiomycota**



# Morphologie

Sprosspilze

Fadenpilze

Dimorphe Pilze

# D-H-S - System

- **Dermatophyten = Fadenpilze**
  - Befall von keratinisierten Körperbereichen (Haut, Haare, Nägel); bilden echtes Myzel
- **Hefepilze = Sproßpilze**
  - Befall von Haut, Schleimhäuten und inneren Organen möglich, bilden Pseudomyzel
- **Schimmelpilze;**
  - Befall von Haut, Schleimhäuten und inneren Organen möglich bilden echtes Myzel
- (dimorphe Pilze= obligat Pathogen,
  - Erreger der Systemmykose, z.B. *Sporothrix schenckii*, *Coccoides immitis*, *Blastomyces dermatidis*, *Histoplasma capsulatum*)

# D-H-S-System

<b>Dermatophyten</b>	<b>Hefen</b>	<b>Schimmelpilze</b>
Gesunde betroffen	Opportunistische Infektionen	Opportunistische Infektionen
	Dimorphe Pilze Gesunde betroffen	

# Epidemiologie

- Dermatophytosen ~ 10 – 15% der Weltbevölkerung
- Onychomykose ~ 30% aller Dermatomykosen
- Tinea capitis – häufigste Pilzinfektion im Kindesalter



steigende Inzidenz !

# Klinische Bilder

- Tinea corporis
- Tinea pedis
- Tinea interdigitalis
- Tinea manuum
- Tinea capitis
- Onychomykosen
- Kutane Candidosen
- Soor
- (Pityriasis versicolor)

# Erregerübersicht Dermatophyten

antropophil	zoophil	geophil
Epidermophyton floccosum	Microsporum canis	Trichophyton terrestre
Trichophyton rubrum	Trichophyton mentagrophytes	Microsporum gypseum
Trichophyton interdigitale	Trichophyton verrucosum	
Trichophyton tonsurans		
Trichophyton violaceum		
Trichophyton soudanense		
Trichophyton schönleinii		
Microsporum audouinii		



# Erregerübersicht - Hefen

Dermatogen	Vaginal
Candida albicans	
Candida parapsilosis	Candida glabrata
Candida guilliermondii	Candida krusei
Candida tropicalis	

# Erregerübersicht - Schimmelpilze

Penicillium	Scopulariopsis	Aspergillus
	S. brevicaulis	A. niger
		A. fumigatus
		A. flavus

# Prädispositionsfaktoren

- Chronische Traumata bzw. Mikrotraumen (Sport, Maniküre, übertriebene wie auch mangelnde Nagelpflege, enges Schuhwerk)
- Mazeration
- Verlangsamtes Nagelwachstum (altersbedingt, Verletzungsfolge)
- Vaskulopathien
- Periphere Neuropathien
- Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus, Adipositas)
- Immundefekte
- Maligne Grunderkrankung
- Iatrogen (Östrogene, Kortikosteroide, Antibiotika)

# Tinea pedum et manuum

- Dermatophyten (T. rubrum, T. mentagrophytes)
  - Infektionsquellen: Schuhe, Strümpfe, Öffentliche Bäder und Duschen, Schuhe, Strümpfe, Teppichböden...
- interdigital mazeriert
  - dyshidrosiform
  - hyperkeratotisch

*Leitsymptome: Pruritus, Rötung, Schuppung, interdigitale Mazeration*

# Tinea corporis

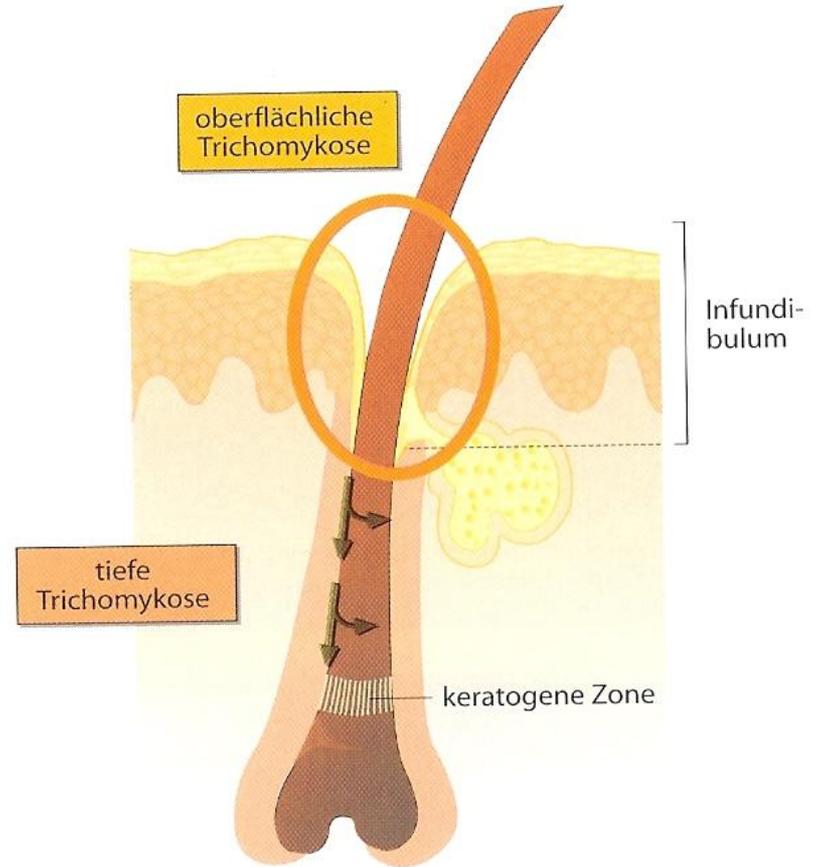
- Dermatophyten
- Lanugobehaarung des Körpers/Gesicht
  - Follikulitis, weitere Ausbreitung ausschließlich im Stratum corneum  
daher
    - kreisförmige Rötung,
    - randbetonte Schuppung,
    - zentrale Abblassung

# Tinea capitis

- Ektotriche *Microsporum canis*, *T. mentagrophytes*

vs.

- Endotriche Infektion, *T. tonsurans*, *T. violaceum*



# Tinea capitis

- „Grauer Fleck“ / Mikrosporie:
  - ektotriche Pilze (*M. canis*), reversibel
- „Schwarzer Punkt“ / Favus:
  - endotriches Wachstum (*T. tonsurans*, *T. violaceum*, *T. schoenleinii*), (ir)reversibel
- „Kerion celsi“:
  - endotriches Wachstum (zoophile Dermatophyten), irreversibel

# Onychomykose

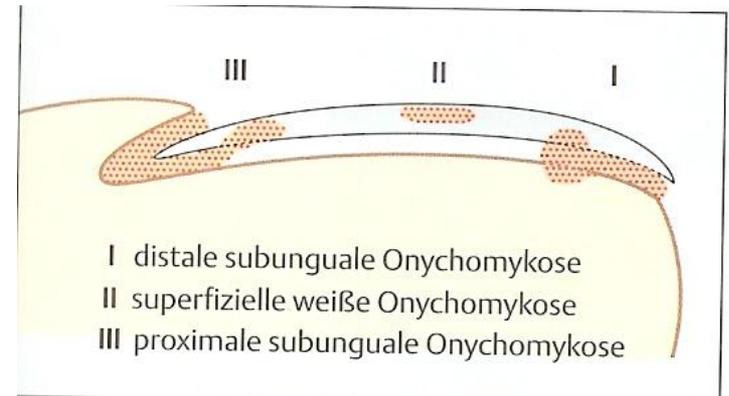
- 30 -50 % aller pathologischen Nagelveränderungen
- Zehennägel : Fußnägel 5:1
- T. rubrum ~ 80%

# Klinik

- **Onycholyse** – Abhebung der Nagelplatte vom Nagelbett
- **Dyskoloration** – Verfärbung der Nagelplatte
- **Subunguale Hyperkeratose**
- **Onychomadese** – vollständige Auflösung der Nagelplatte

# Infektionsmodus der Nagelplatte

- distolaterale subunguale Onychomykose (DLSOM)
- proximale subunguale Onychomykose (PSOM)
- Leukonychia trichophytica (superfizielle weiße Onychomykose, SWOM)
- dystrophische Onychomykose (TDOM)



# Untersuchung von Kaufschuhen

- 68 / 101 Paar Schuhe waren mit Pilzen kontaminiert,
- häufigste Erreger:
- Candida albicans , Scopulariopsis brevicaulis , T. interdigitale
- Hautmaterial + lebenden Pilzzellen in die Schuhe ruhende Sporen (Langzeitüberleben) Daher Probiersocke !
- Prophylaxe: antimykotische Gele oder Cremes oder Ciclopiroxolamin-Puder
- Risikogruppen: vor dem ersten Tragen neuer Schuhe eine prophylaktische Behandlung der Schuhe empfehlen.
- Tietz H.J. und Ulbricht H. (2005). Nachweis von Pilzerregern in ausgestellten Verkaufsschuhen aus dem Schuhgeschäft. Haut XVI: 214-215.

# Candida

- Hefepilz
- 80% *Candida albicans*
- Erosiv
- „feucht-warm“
- Chlamydosporen – resistente Dauerform
- Bestandteil der physiologischen Flora (in geringer Menge)
- Typische opportunistische Erreger

# Schimmelpilze

Saprophyten auf:

- organischen Abfällen (z.B. Komposter)
- Lebensmitteln (z.B. Getreide, Nüsse)
- Erde von Topfpflanzen

Häufigste Genera mit klinischer Bedeutung:

- Aspergillus (A. fumigatus, A. flavus, A. niger)
- Mucorales
- Fusarium

Typische Erkrankungen bei Disponierten:

- Allergie (Allergiker)
- Aspergillom/invasive Aspergillose  
(Immunsupprimierte)

# Diagnostik

- Klinische Inspektion
- Woodlicht
  - Mikrosporiederde: hellgrün
  - Favus (*T. schoenleinii*): schwefelgelb
  - Pityriasis versicolor: gelblich
- Materialgewinnung (Hautschuppen, Haare, Abstrichmaterial, Urin, Sputum, Liquor)
  - Entnahme am Ort der höchsten Erregerwahrscheinlichkeit !!
  - (Randbereich)

# Diagnostik

## *Tinea corporis:*

1. Entfernen grober Schuppenpartikel
2. Entnahme von kleinen (!) Schuppen am Rand

## *Tinea capitis:*

1. Ggf. Krusten und Schuppen um infizierten Haarbezirk abtragen
2. Haarstümpfe herausziehen (mind. 20-30 Haare)

## *Tinea unguium:*

1. zerstörtes Nagelgewebe entfernen
2. Entnahme feiner (!) Nagelspäne

# Diagnostik

- Nativpräparat (0,25 €):  
Schuppen/Späne/Haare auf Objektträger versetzt mit 1-2 Tropfen 20% Kalilauge (ggf. Färbung mit Methyleneblau, Tusche, nach Gram)  
anschließend Aufbewahren bzw. Herstellen einer feuchten Kammer  
Im Nativpräparat Nachweis von Pilzelementen, keine  
Gruppenzugehörigkeit !!
- Fluoreszenzdiagnostik

# Diagnostik

- **Kultur (Dauer 3 – 4 Wochen) :**

Beurteilung der Makro- und Mikromorphologie

1. Makromorphologie =

Luftmyzel ja / nein

Dermatophyt o. Schimmelpilze

vs. Hefen (Bakterien)

Wachstumsgeschwindigkeit, Geruch

Farbentwicklung, Topographie

# Diagnostik

- 2. Mikromorphologie

Fruktifikationsorgane,

Hyphenformation, Konidien

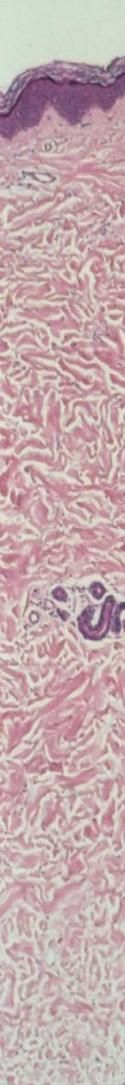
- Klebestreifenabriß-Präparat
- Zupfpräparat
- Direktmikroskopie

# Diagnostik - Candidosen

- Chromogene Nährböden
- Biochemische Differenzierung (Assimilation, Fermentation)
- Thermotoleranz-Test (D-H-S)
- Tusche-Präparat (Kryptokokken)

# Warum ?

- Zunahme von Pilzkrankungen
- Nach Erreger unterschiedliche Therapien (Erregerlücken)
- Infektionsquellenarnierung
- Apathogene Keime
- Berufsdermatose
- Modern sein – die richtige Diagnose stellen



# Besonderheiten der Zellwand

## Zellwand:

- 80-90% Polysaccharide (Glukane, Mannane)
- Mannoproteine
- Chitin

## Zellmembran:

- Lipiddoppelschicht mit Ergosterin anstelle von Cholesterin

# Antimykotika - Substanzklassen und Wirkungsmechanismen

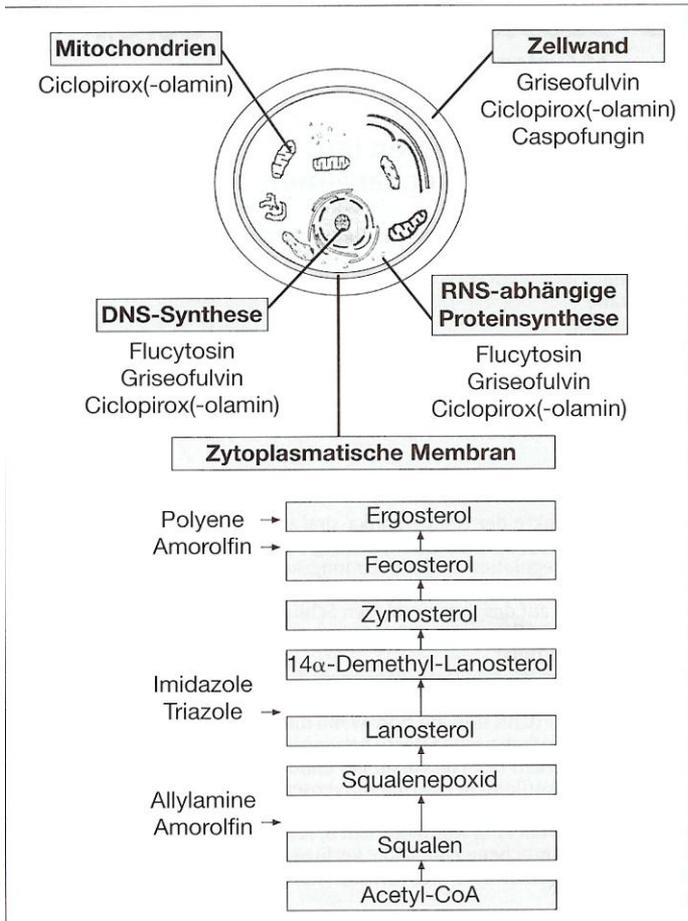


Abb. 1: Zielorte der Antimykotika-Gruppen in der Pilzzelle

**Allyamine** (Terbinafin, Naftdin)

**Azole** (Imidazole, Triazole)

**Benzofurane** (Griseofulvin)

**Echinocandine** (Caspofungin)

**Hydroxypyridone** (Ciclopiroxolamin)

**Morpholine** (Amorolfin)

**Polyene** (AmphoB, Natamycin,  
Nystatin)

**Pyrimidine** (5-Flucytosin)

**Thiocarbamate** (Tolnaftat, Tolciclat)

# Zielstrukturen von Antimykotika

## Pyrimidine

(5-Flucytosin):

Cytosinanalogue

Einbau ‚falsche Base‘

Resistenzentwicklung !

## Benzofurane

(Griseofulvin):

Chitinbiosynthese  
gestört

Zellwanddefekt

## Echinocandine

(Caspofungin,  
Anidulafungin)

Hemmung der

(1,3)  $\beta$  d

Glukan-Synthetase

Zellwanddefekt

## Azole

Imidazole (Ketoconazol, Miconazol)

Triazole (Fluconazol, Itraconazol,

Voriconazol):

Enzyminhibition

Zwischenprodukt nicht in  
die Membran einbaufähig)

## Polyene

(Amphotericin B, Nystatin):

Interaktion mit Ergosterol

Zellmembranpermeabilität  $\uparrow$

**Allylamine** (Terbinafin, Naftifin):

Akkumulation von Squalenen



# Onychomykose

	Fluconazol	Itraconazol	Terbinafin	Ciclopiroxolamin
T. rubrum	+	+	+	+
T. mentagrophytes	-	-	+	+
C. albicans	+	+	+	+
C. parapsilosis	+	+	+	+
S. brevicaulis	-	+	+	+

# Onchomykose

- **Ciclopiroxolamin** - fungizid, sporozid und entzündungshemmend, sofortige Minimierung des Ansteckungsrisikos.
  - synergistische Wirkung mit Terbinafin,
- **Amorolfin** - Wirksamkeitslücken bei einigen Schimmelpilzen und Hefen, keine sporozide Wirksamkeit, nicht zugelassen bei Diabetes und Durchblutungsstörungen.
- Für die systemische Therapie ist **Terbinafin** das Antimykotikum der Wahl. Es wirkt fungizid und zeigt keine Erregerlücken bei Dermatophyten und ist im Gegensatz zu Fluconazol und Itraconazol auch gegenüber T. mentagrophytes und T. interdigitale wirksam.

# Komplexbehandlung der Onychomykose

- Entfernung der verpilzten Oberfläche
  - Harnstoffsalbe, Fräsen
- antimyketische Lacke (**Ciclopirox**, Amorolfin; Mycospor Nagelset)
- erregerspezifische systemische Therapie (ab Befall von 50%)
- Reinfektionsprophylaxe

<i>Substanz</i>	<i>Dosierung</i>	<i>Zeitdauer</i>
1. <b>Terbinafin</b>	<b>250 mg/d</b>	<b>6 – 12 Wochen</b>
2. Fluconazol	150 mg Einmaldosis/ Woche	3 – 12 Monate
3. Itraconazol	200 mg 2 x tgl.	3–5 x für 7 Tage (dazwischen je 3 Wochen Pause)

# Tinea capitis

Substanz	Spezies	
	M. canis M. audouinii	T. mentagrophytes T. verrucosum
Terbinafin	> 40 kg KG: 250 mg/d 20 – 40 kg KG: 125 mg/d < 20 kg KG: 62,5 mg/d	
Stets in Kombination mit Ciclopiroxolamin topisch !!		
Cave: nur Griseofulvin und Fluconazol im Kindesalter in Deutschland zugelassen !, Aber Lamisil besser wirksam und daher auch anzuwenden!		

# Wichtige Verhaltensregeln – Tinea capitis

- keine gemeinsame Benutzung von Kämmen, Bürsten, Handtüchern oder Kopfbedeckungen
- Befreiung vom Kindergarten/Schulunterricht für etwa 2 Wochen nach Einleitung der topischen und systemischen Therapie.
- Sportbefreiung aber bis zum Erlöschen der Infektiosität.
- Frisörbesuche sind bis zur Pilzfreiheit streng zu untersagen.
- Aufdeckung der Infektionsquelle

# Tinea corporis

<i>Substanz</i>	<i>Dosis</i>	<i>Dauer</i>
1. Terbinafin	250 mg/d	2 – 6 Wochen
2. Itraconazol	100 mg/d oder 200 mg/d	2 Wochen 7 Tage
3. Fluconazol Antropophile Erreger	Erwachsene: 50 mg/d Kinder: 1 mg/kg/KG/d	Bis negative Pilzkultur
Zoophile Erreger	Erwachsene: 100 mg/d Kinder: 5 mg/kg/KG/d	Bis negative Pilzkultur

# Candidosen

## Lokalthherapie

1. Polyen-Antimykotika (**Nystatin**, AmphoB) je nach Phase Paste (nässend), Creme und Salbe
2. Imidazole, Allylamin
3. Einlage von Leinenläppchen

Systemtherapie (chronisch rezidivierend, Immundefizienz, ausgedehnter Befall)

Mittel der Wahl: **Fluconazol** 1. Tag 800 mg, dann tgl. 1 x 400 mg p.o. mind. 14 Tage, meist 3 Monate

(bei *C. glabrata* Dosisanpassung tgl 1 x 800 mg p.o.)

2. Itraconazol : 1 x 200 mg p.o. mind. 14 Tage

# Pityriasis versicolor

- Malassezia furfur
- Nur Stratum corneum
- Bei starkem Schwitzen, Seborrhoe, feuchtes Klima
- Ovale, bis konfluierende bräunliche Flecken mit kleieförmiger Schuppung
- Unter Sonnenlicht Depigmentation -> bräunen nicht mit

# Pityriasis versicolor - Diagnostik

- Klinisches Bild
- Tesa-Abriss
- Nativmikroskopie (“Spaghetti & Klöße“)
- Woodlicht: gelblich

# Pityriasis versicolor - Therapie

- Econazol-haltige Lösung (z.B. Epi-Pevaryl-Lösung)
- 3 Abende nach dem Duschen auf dem nassen Körper 3-5 Min. verreiben. Einwirken über Nacht abspülen.
- Zusätzlich: antimykotische Therapie des Kapillitiums: Ketoconazol-haltiges Shampoo (z.B. Terzolin); Shamponieren für 5 Min.
- Interne Therapie:
  - Nur bei häufigen Rezidiven oder Therapieresistenz gegenüber den lokalen Antimykotika, z.B. Ketoconazol (z.B. Nizoral) 1mal/Tag 200 mg p.o. über 10 Tage oder 1mal/Monat 400 mg p.o. Alternativ: Itraconazol (z.B. Sempera) 200 mg/Tag p.o. über 5-7 Tage oder 1mal/Monat 400 mg p.o.



# Vielen Dank!

