

Pilze als Krankheitserreger des Menschen

Pilzinfektionen sind in den meisten Fällen eher unangenehm als gefährlich, können aber für das abwehrgeschwächte Individuum lebensbedrohlich werden. Die Zahl der Todesfälle durch systemische Mykosen nimmt heutzutage stark zu. Die Pathogenität opportunistischer Pilze wie *Candida albicans* hängt möglicherweise mit ihren ungewöhnlichen Reproduktionsfähigkeiten zusammen.



Prof. Dr. Herbert Hof, Ordinarius emeritus für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Mannheim.
© Universitätsklinikum Mannheim

Unter den Hunderttausenden von Pilzarten gibt es nur schätzungsweise 150, die den Menschen infizieren und entzündliche gesundheitsgefährdende Reaktionen auslösen können. Der renommierte Mykologe und Dermatologe Prof. Dr. Herbert Hof, im September 2009 emeritierter Ordinarius des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene am Universitätsklinikum Mannheim, ist der Ansicht, dass diese Pilzinfektionen des Menschen eigentlich eine (evolutionäre) Sackgasse darstellen, denn die infizierten Personen sind in der Regel kaum ansteckend. Eine der Virulenz von pathogenen Bakterien vergleichbare Weiterverbreitung der Infektion gibt es bei Pilzen selten.

Zwar kann es auch beim gesunden Menschen passieren, dass er sich infiziert, wenn er lange einer hohen Zahl von Keimen ausgesetzt ist. Viel eher aber kommt es, selbst bei einer flüchtigen Exposition, zu einer Infektion, wenn die Bedingungen für den Pilz günstig sind, das heißt, beim abwehrgeschwächten Individuum. Dann stellen Pilzinfektionen eine große Gefahr dar. Selbst normalerweise harmlose Pilze können als opportunistische Keime bei Hochrisikopatienten lebensbedrohend werden. Wenn man die Entstehung einer durch Pilze hervorgerufenen Krankheit verstehen will, muss man also vor allem die Gesamtsituation des Patienten und damit seine Anfälligkeit berücksichtigen.

Neben ihrer Rolle als Krankheitserreger und aktiver infektiöser Agentien gefährden Pilze noch in anderer medizinisch bedeutsamer Weise die Gesundheit des Menschen. Sensible Personen können auf Pilze allergisch reagieren, das kann sogar durch tote Pilzzellen oder Zellkomponenten geschehen - nicht nur durch lebende Pilze. Nach Prof. Hof sind Pilzantigene die häufigsten Allergene überhaupt. Sogar Speisepilze oder ansonsten völlig harmlose Keime können Allergien auslösen.

Außerdem können Pilze durch ihre Mykotoxine, für den Menschen giftige Stoffwechselprodukte, zu akuten oder chronischen Vergiftungen führen. An erster Stelle fallen dazu die alljährlich besonders im Herbst auftretenden Vergiftungen durch selbst gesammelte und verzehrte Pilze (siehe Artikel „Das Fleisch des Waldes“) ein. Bekannt sind auch die Mutterkornalkaloide der Sklerotien des Pilzes *Claviceps purpurea* in infizierten Getreidekörnern. Das damit verunreinigte Mehl verursachte besonders im Mittelalter und selbst noch im 19. Jahrhundert schwere Massenvergiftungen (Ergotismus) in der Bevölkerung. Weniger offenkundig, aber nicht weniger wichtig sind die Langzeitfolgen von mutagenen und kanzerogenen Mykotoxinen wie zum Beispiel die Aflatoxine aus dem Schimmelpilz *Aspergillus flavus*, die an der Entstehung von Lungenkarzinomen oder Leberzirrhosen beteiligt sein können. Die Zahl der Mykotoxine produzierenden Pilzen ist um ein Vielfaches höher als die Zahl der infektiösen Arten.

Klassifikationsschwierigkeiten



Schimmelpilz *Aspergillus flavus*
© Roche Diagnostics

Pathogene Pilze sind für den praktischen Arzt oft nur schwer zu bestimmen. Wenn nicht gerade geschlechtliche Fortpflanzungsformen gefunden werden, die eine verlässliche wissenschaftliche Klassifikation erlauben, gibt es kaum morphologische Unterscheidungskriterien, und moderne molekulargenetische Parameter sind (noch) nicht vorhanden oder nicht praktikabel. Leider sind bei vielen medizinisch relevanten Pilzen geschlechtliche Formen gar nicht bekannt; man klassifiziert sie notgedrungen als Deuteromyceten oder „Fungi imperfecti“. Bei anderen herrscht großes Chaos in der Nomenklatur, da sich geschlechtliche und ungeschlechtliche Stadien morphologisch stark unterscheiden und zunächst als ganz verschiedene Organismen beschrieben worden sind. Die wissenschaftliche Klassifikation ist daher bis heute für praktische medizinische Zwecke unüblich. In der medizinischen Mykologie verwendet man daher ein simplifiziertes, aber praktikables Einteilungsschema, das sogenannte DHS-System. Es klassifiziert pathogene Pilze in 1) Dermatophyten; 2) Hefen; 3) Schimmelpilze.

Lästige Hautpilze

Infektionen durch Hautpilze (Dermatophyten) sind außerordentlich häufig; das bekannteste Beispiel, der Fußpilz, kommt bei fast einem Drittel der Gesamtbevölkerung vor. In der Regel sind die Infektionen ungefährlich, können aber problematisch werden, wenn beispielsweise pathogene Bakterien die durch Pilze hervorgerufenen Hautläsionen als Eintrittspforte benutzen. Weit verbreitet ist die sogenannte Tinea corporis, eine ekzemartige, meist in Schüben verlaufende Dermatomykose, die in vielen Variationen auftritt. Sie kann durch verschiedene Dermatophyten hervorgerufen werden; die bei weitem häufigste Art ist *Trichophyton rubrum*. In jüngerer Zeit beobachtet man aber - besonders in Sportler- und Fitnesskreisen - eine Zunahme der passenderweise als Tinea gladiatorum bezeichneten Infektion mit *Trichophyton tonsurans*. Die Verbreitung erfolgt über die Pilzsporen in den gemeinsam benutzten Matten und Sportgeräten.

Sehr häufig ist auch der Pilzbefall von Finger- und besonders Zehennägeln, so genannte Onychomykosen (Tinea unguium). Auch sie werden meist durch *Trichophyton rubrum* verursacht. Voraussetzung für die Infektion ist eine vorausgegangene Schädigung der Nägel. Eine Selbstheilung ohne Behandlung gibt es kaum, aber auch die Therapie ist schwierig und langwierig und führt allenfalls in der Hälfte der Fälle mit einer Kombination von Methoden (Entfernen des dystrophischen Nagelmaterials; lokale und orale Applikation von Antimykotika) zu dauerhaftem Erfolg. Antimykotika wie Azole oder Amorolfin beeinflussen nur die wachsenden Pilzzellen, nicht aber Ruhestadien wie Sporen. Sie hemmen die Synthese von Ergosterin, das bei Pilzen anstelle von Cholesterin in der Zellmembran vorkommt. Bei anderen antimykotischen Medikamenten wie Terbinafin ist wegen einer möglichen Belastung der Leber Vorsicht geboten. Sie sind zudem teuer, und da in der Regel solche Onychomykosen eher lästig als gesundheitsgefährdend sind, sollte man Vor- und Nachteile einer Behandlung sorgfältig abwägen.

Lebensbedrohende Mykosen



Candida albicans, zur Bestimmung kultiviert auf Sabouraud-Agar.
© W.-E. Wetzel und A. Sziegoleit, Universitätsklinikum Gießen

Medizinisch bedeutsamer sind Pilzinfektionen der Schleimhäute wie Soor bei Zunge und Mundhöhle, Speiseröhren- und Vaginalentzündungen oder gar systemische Infektionen innerer Organe. Die Zahl der Todesfälle durch systemische Mykosen hat seit den 1970er-Jahren stark zugenommen. Betroffen sind abwehrgeschwächte Menschen, insbesondere AIDS-Infizierte und Patienten, die eine Immunsuppression bei Leukämie und Transplantationen oder schwere Operationen und Intensivtherapie erhalten haben. Die meisten Infektionen werden durch die Gattung *Candida* hervorgerufen, einen hefeartigen „Sprosspilz“, der sich ungeschlechtlich durch Sprossung (Knospung) vermehrt. Tatsächlich sind die etwa 200 beschriebenen *Candida*-Arten eine heterogene Gruppe, von denen viele wahrscheinlich nicht näher miteinander verwandt sind. Die bei menschlichen Infektionen bei weitem häufigste Art *C. albicans* ist diploid, während die zweithäufigste Form *C. glabrata* haploid und ein naher Verwandter der Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae* ist. Nach

molekularen und biochemischen Merkmalen gehören aber alle *Candida*-Arten zu den Ascomyceten, während ein anderer klinisch bedeutsamer Pilz, *Cryptococcus*, ein Basidiomycet ist, der zwar im Menschen auch nur in der ungeschlechtlichen Hefeform vorkommt, sich aber in speziellen ökologischen Nischen auch geschlechtlich fortpflanzt und richtiger als *Filobasidiella* klassifiziert wird.

Homosexualität und Heterosexualität bei Hefepilzen

Mehr als hundert Jahre lang hat man *Candida albicans* für strikt asexuell gehalten. Erst 2005 wurde in dem Pilz der Genort für die Bildung eines für die geschlechtliche Differenzierung verantwortlichen Pheromons entdeckt. Die meisten *C. albicans*-Stämme sind für diesen Genort heterozygot (a/α) und steril. Sie können sich aber in diploide homozygote Stämme (a/a und α/α) aufspalten, die sich phänotypisch von weiß nach opak differenzieren und wechselseitig zu einer tetraploiden heterozygoten Zelle ($a/a/\alpha/\alpha$) vereinigen, aus der durch Sprossung ohne erkennbare Meiose diploide Nachkommen (a/a , α/α und a/α) hervorgehen. Es kann aber auch, wie Wissenschaftler der Brown University, Providence, R.I., USA, jetzt im Fachblatt „Nature“ publizierten, zu einer tetraploiden Zygote durch Fusion homozygoter, gleichgeschlechtlicher Zellen (a/a und a/a) kommen, die sich vorher wiederum von weiß nach opak differenziert hatten; für die Fusion ist die Anwesenheit von α -Zellen erforderlich, die ihr Pheromon beisteuern – eine „ménage-à-trois“ unter Hefepilzen. Schließlich kann es auch zu einer Fusion gleichgeschlechtlicher *Candida*-Stämme ohne weitergehende Differenzierung kommen, und man nimmt an, dass diese Form der Selbstbefruchtung zu den sterilen Klonen führt, die man in den pathogenen Stämmen beobachtet.

Bei dem pathogenen Hefepilz *Cryptococcus neoformans* kommt zwar auch ein Geschlechtszyklus $a - \alpha$ vor, aber in den natürlichen Populationen gibt es meist nur eingeschlechtliche α -Zellen. Diese haploiden Zellen können homosexuell zu einer diploiden α/α -Zygote fusionieren. Daraus entstehen durch Meiose haploide infektiöse α -Sporen, im Unterschied zu der parasexuellen Chromosomenreduktion bei der Sprosshefe *Candida albicans*.

Man gewinnt den Eindruck, diese pathogenen Hefepilze treiben es, wie es gerade kommt. Da beide - *Candida* (ein Ascomycet) und *Cryptococcus* (ein Basidiomycet) - nicht miteinander verwandt sind, ist ihre Fähigkeit einer gleichgeschlechtlichen sexuellen Vermehrung sicher unabhängig voneinander entstanden und möglicherweise noch viel weiter verbreitet. Es ist nur noch nicht danach gesucht worden. Die Entdecker vermuten, dass die infektiösen oder pathogenen Eigenschaften dieser Pilze mit ihrer Fähigkeit zu tun haben, zwischen unisexueller und bisexueller Reproduktion zu wechseln. Eine wirksame dauerhafte Bekämpfung setzt voraus, dass man diese Mechanismen versteht.

Literatur:

Herbert Hof: Mykologie für Mediziner. Thieme Verlag, Stuttgart, 2003

Alby, K., Schaefer, D. & Bennett, R.J.: Homothallic and heterothallic mating in the opportunistic pathogen *Candida albicans*. Nature 460, 890-893, 2009

Fachbeitrag

10.11.2009

EJ

BioRN

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Das Reich der Pilze - eine Einführung