

Mykosen

Epidemiologie – Diagnostik – Therapie

Claus Seebacher

Renate Blaschke-Hellmessen

Unter Mitarbeit von Hannelore Bernhardt und
Manfred Knoke

Mit 110 Abbildungen und 56 Tabellen



Gustav Fischer Verlag Jena · 1990

Seebacher, Claus:
Mykosen : Epidemiologie – Diagnostik – Therapie
/ Claus Seebacher ; Renate Blaschke-Hellmessen.
Unter Mitarb. von Hannelore Bernhardt u. Manfred
Knoke. – 1. Aufl. – Jena : Gustav Fischer Verl.,
1990. – 279 S. : 110 Ill., 56 Tab.
(Für die medizinische Praxis)

ISBN 3-334-00341-8

1. Auflage

Alle Rechte vorbehalten

© Gustav Fischer Verlag Jena, 1990

Lizenznummer 261 700/126/90

LSV 2054/2174

Zeichnungen: Entwürfe: Renate Blaschke-Hellmessen, Dresden

Ausführung: Alexander Dose, Dresden

Gestaltung Schutzumschlag und Einband: Lothar Reher, Berlin

Lektor Dr. Dr. Roland Itterheim

Printed in the German Democratic Republic

Gesamtherstellung: INTERDRUCK Graphischer Großbetrieb

Leipzig III/18/97

Bestellnummer 534 869 2

Vorwort

Obwohl die ätiologische Bedeutung von Pilzen als Krankheitserreger schon seit der Mitte des 19. Jahrhunderts – also lange vor der Ära der Bakteriologie – bekannt ist, blieb die Medizinische Mykologie ein Stiefkind unter den klinischen und mikrobiologischen Fachgebieten. Mangel an fundierten Erfahrungen bei der Diagnostik und Therapie von Mykosen, eine ungenügende Beachtung der Pilzkrankheiten bei der Ausbildung von Medizinstudenten und eine unzureichende Laborkapazität für die mykologische Diagnostik im Rahmen der medizinischen Betreuung und Forschung sind Folgen dieser Entwicklung.

Demgegenüber haben vor allem die opportunistischen Pilzinfektionen als Folge bedeutsamer Fortschritte in der modernen Medizin für praktisch alle medizinischen Fachdisziplinen erheblich an Bedeutung gewonnen. Erfreulich ist die Tatsache, daß die Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie von Endomykosen mit diesem Bedeutungswandel der Mykosen Schritt halten. Völlig unterentwickelt ist jedoch das Wissen der Ärzte um diese Probleme.

Diese hier kurz skizzierte Situation war der Ausgangspunkt für die Konzeption des vorliegenden Buches. Es soll Grundkenntnisse über Pilze, die Krankheiten hervorrufen, sowie über Mykosen, ihre Diagnostik und nicht zuletzt ihre Behandlung und Prävention vermitteln helfen.

Bei der Darstellung der Stofffülle war davon auszugehen, daß die Medizinische Mykologie ein interdisziplinäres Fach ist. Damit war der Schwerpunkt nicht so sehr auf die Dermatomykosen, sondern auch auf die Endomykosen zu legen, zumal bei letzteren das Informationsdefizit mit seinen oft fatalen Folgen größer ist. Dabei kam es darauf an, nicht nur Klinik, Diagnostik und Therapie der Pilzkrankheiten, sondern auch auf die disponierenden Faktoren, die das Entstehen einer Mykose begünstigen, hinzuweisen.

Ein besonderes Anliegen der Autoren war es, praktikable Hinweise zur Prävention von Endomykosen und zur mykologischen Überwachung infektionsgefährdeter Patienten zu geben. Darüber hinaus sollte der im Labor tätige Mikrobiologe eine Anleitung zur sachgerechten Bearbeitung der eingehenden Untersuchungsmaterialien und zur Differenzierung medizinisch wichtiger Pilze erhalten. Noch immer sind einschlägige Monographien, zumindest in der DDR, nicht verfügbar. Das breite Spektrum des dargelegten Stoffes erschien uns auch deshalb sinnvoll, da einerseits der Arzt am Krankenbett über die Möglichkeiten und Grenzen der mykologischen Diagnostik informiert sein muß, andererseits der Mikrobiologe sich für die Krankheiten, zu deren Diagnose er einen wichtigen Beitrag leistet, informiert

sein sollte. Ob dieses Ziel erreicht wurde, bleibt dem Urteil des Nutzers vorbehalten. Für kritische Hinweise sind die Autoren dankbar.

Allen, die uns bei der Abfassung dieses Buches unterstützt haben, sei an dieser Stelle herzlichst gedankt: Frau Prof. Dr. rer. nat. habil. H. BERNHARDT und Herrn Prof. Dr. sc. med. M. KNOKE für die Abfassung der Kapitel über candidabedingte Endomykosen und über die Geotrichose, Herrn MR Prof. Dr. sc. med. H. SPITZBART, Frau OÄ Dr. med. A. FRÜHAUF und Herrn Doz. Dr. sc. med. G. NEUMANN für ihre wertvollen fachlichen Hinweise, Frau Dozentin Dr. sc. med. U. KABEN, Herrn MR Prof. Dr. sc. med. M. LINK sowie Herrn OA Dr. G. SCHWESINGER für die Überlassung von Abbildungen, Frau M. BECK, Frau I. FELLER, Fräulein K. ZIRNSTEIN für das gewissenhafte Schreiben des Manuskriptes, Herrn OA Dr. sc. med. E. KÖSTLER für das Korrekturlesen und Herrn V. BELLMANN für die sorgfältige Mitarbeit bei der Fotografie. Last but not least gilt unserer besonderer Dank dem VEB Gustav Fischer Verlag und Herrn Dr. Dr. R. ITTERHEIM für das verständnisvolle Entgegenkommen bei der Realisierung unseres Buches.

Dresden, September 1989

C. SEEBACHER
R. BLASCHKE-HELLMESSEN

Inhaltsverzeichnis

1.	Allgemeine Grundlagen der Medizinischen Mykologie	13
1.1.	<i>Klassifikation und Nomenklatur der Pilze</i>	13
1.2.	<i>Einteilung der medizinisch wichtigen Pilze</i>	14
1.2.1.	Dermatophyten	15
1.2.2.	Hefen (Sproßpilze)	18
1.2.3.	Schimmelpilze	19
1.2.4.	Dimorphe Pilzgruppe	20
1.3.	<i>Morphologie und Fortpflanzung medizinisch wichtiger Pilze</i>	21
1.3.1.	Vegetative Organe	22
1.3.2.	Reproduktive Organe	24
1.4.	<i>Biologische Eigenschaften und Leistungen pathogener Pilze</i>	26
1.4.1.	Pilze als Antigene	27
1.4.2.	Pilze als Allergene	27
1.4.3.	Pilze als Enzymbildner	28
1.4.4.	Pilze als Toxinbildner	29
1.4.5.	Adhäsionsfähigkeit von Pilzen	30
1.5.	<i>Lebensbedingungen und Lebensweise medizinisch wichtiger Pilze</i>	30
1.5.1.	Leben außerhalb des Wirtes	30
1.5.2.	Erreger-Wirt-Beziehungen	31
1.6.	<i>Mykopathien</i>	33
1.6.1.	Mykosen	34
1.6.2.	Mykotisation	34
1.6.3.	Mykoallergosen	34
1.6.4.	Mykotoxikosen	34
1.6.5.	Myzetismus	35
1.7.	<i>Terminologie der Mykosen</i>	35
1.8.	<i>Prädisponierende Faktoren für Mykosen</i>	37
1.8.1.	Dermatomykosen und Endomykosen	37
1.8.2.	AIDS-assoziierte Mykosen	39
1.9.	<i>Epidemiologie der Mykosen</i>	40
1.9.1.	Vorkommen und Übertragung von Dermatophyten	43
1.9.2.	Vorkommen und Übertragung von Hefen	44
1.9.3.	Vorkommen und Übertragung von Schimmelpilzen	45
2.	Übersicht der Mykosen	47
2.1.	<i>Dermatophytose (Tinea)</i>	47
2.1.1.	Tinea manuum	47
2.1.2.	Tinea pedum	49

2.1.3.	Tinea unguium	53
2.1.4.	Tinea corporis	56
2.1.5.	Tinea imbricata	59
2.1.6.	Tinea inguinalis (intertriginosa)	60
2.1.7.	Tinea capitis	62
2.1.8.	Tinea follicularis cruris	64
2.1.9.	Dermatophytide	65
2.2.	<i>Levurose (Mykosen durch Hefen)</i>	66
2.2.1.	Candidose	66
2.2.1.1.	Candidose der Haut und hautnahen Schleimhäute	67
	● Candidosis intertriginosa	67
	● Candidosis genito-glutealis infantum	68
	● Candidosis interdigitalis	71
	● Paronychia et Onychia candidosa	73
	● Candidose der Genitalschleimhaut	74
	● Chronische mucocutane Candidose	78
2.2.1.2.	Candidose der inneren Organe (Endomykosen)	81
	● Orintestinaltrakt und seine Anhangsorgane	86
	● Sepsis	95
	● Endokard	96
	● Respirationstrakt	96
	● Zentralnervensystem	97
	● Harntrakt	97
	● Auge	100
	● Skelettsystem und Muskulatur	101
2.2.2.	Cryptococcose	103
	● Pulmonale Cryptococcose	104
	● Cryptococcose des Zentralnervensystems	104
	● Disseminierte Cryptococcose	105
	● Cryptococcose der Haut	105
2.2.3.	Pityriasis versicolor	106
	● Anhang: Malassezia-Follikulitis	108
2.2.4.	Trichosporose (Piedra alba)	108
2.3.	<i>Mykosen durch hefeähnliche Pilze (Geotrichose)</i>	108
2.4.	<i>Schimmelpilzmykosen</i>	109
2.4.1.	Aspergillose	109
	● Aspergillus-Pneumonie	111
	● Aspergillom der Lunge	111
	● Allergische bronchopulmonale Aspergillose	111
	● Aspergillose der Nasennebenhöhlen	112
	● Disseminierte Aspergillose	112
	● Aspergillose des Auges	112
	● Aspergillose des äußeren Gehörganges (Otomykose)	113
2.4.2.	Mucormykose	114
2.4.3.	Entomophthorose und Basidiobolose	115
2.4.4.	Scopulariopsidose	115
2.4.5.	Cladosporiose	115
2.4.6.	Piedra nigra	116
2.5.	<i>Mykosen vorwiegend außereuropäischer Gebiete</i>	116
2.5.1.	Sporotrichose	116
2.5.2.	Blastomykose	116
2.5.3.	Histoplasmose	117

2.5.4.	Afrohistoplasmose	117
2.5.5.	Coccidioidomykose	119
2.5.6.	Paracoccidioidomykose	119
2.5.7.	Chromomykose	119
2.5.8.	Lobomykose (Keloidblastomykose)	120
2.5.9.	Myzetom (Maduramykose, Madurafuß)	121
2.6.	<i>Mykosen als Berufskrankheit</i>	122
2.7.	<i>Meldepflichtige Mykosen</i>	124
3.	Therapie der Mykosen	125
3.1.	<i>Allgemeine Grundregeln</i>	125
3.1.1.	Grundregeln der antimykotischen Lokalthherapie	125
3.1.2.	Grundregeln der Behandlung von Endomykosen	126
3.2.	<i>Externe Mykosebehandlung</i>	127
3.3.	<i>Interne Mykosebehandlung</i>	130
3.3.1.	Griseofulvin	130
3.3.2.	Polyen-Antimykotika	130
3.3.2.1.	Nystatin	130
3.3.2.2.	Amphotericin B	131
3.3.2.3.	Weitere Polyen-Antibiotika	133
3.3.3.	Flucytosin	133
3.3.4.	Azolderivate	134
3.3.4.1.	Miconazol	135
3.3.4.2.	Ketoconazol	135
3.3.4.3.	Itraconazol	136
3.3.4.4.	Fluconazol	137
3.4.	<i>Adjuvante Maßnahmen</i>	137
4.	Prophylaxe und Bekämpfung der Mykosen	139
4.1.	<i>Dermatomykosen</i>	139
4.1.1.	Mykoseprophylaxe in gemeinschaftlich genutzten Wasch-, Dusch- und Umkleieräumen, Schwimmbädern und Saunen	139
4.1.2.	Mykoseprophylaxe in Fußpflegesalons	140
4.1.3.	Desinfektion von Kleidungsstücken	140
4.1.4.	Bekämpfung von Dermatomykosen bei Tieren	141
4.2.	<i>Endomykosen</i>	141
4.2.1.	Hospitalinfektionen durch Hefen und Schimmelpilze	142
4.2.1.1.	Candida-Hospitalismus	143
4.2.1.2.	Cryptococcus-neoformans-Hospitalismus	145
4.2.1.3.	Aspergillus-Hospitalismus	145
4.2.2.	Überwachung mykosegefährdeter Patienten	145
4.2.3.	Medikamentöse Mykoseprophylaxe	147
4.2.3.1.	Prophylaktische Verabreichung von Nystatin	148
4.2.3.2.	Prophylaktische Verabreichung von Ketoconazol	149
4.2.3.3.	Mykoseprophylaxe in der Schwangerschaft	149
5.	Mykologische Laboratoriumsdiagnostik	150
5.1.	<i>Auswahl, Gewinnung und Transport von Untersuchungsmaterial</i>	151
5.1.1.	Gewinnung von Untersuchungsmaterial bei Dermatomykosen und Mykosen des Ohres	152
5.1.2.	Gewinnung von Untersuchungsmaterial bei Endomykosen	154
5.2.	<i>Untersuchung von Haut-, Haar- und Nagelproben</i>	155

5.2.1.	Mikroskopische Verfahren	155
5.2.2.	Kulturelle Verfahren	160
5.3.	<i>Untersuchung von Abstrichen, Sputum, Stuhl, Urin, Blut, Sekreten, Punktaten, Liquor und Gewebe</i>	161
5.3.1.	Mikroskopische Verfahren	161
5.3.2.	Kulturelle Verfahren	163
5.4.	<i>Serodiagnostische Verfahren</i>	169
5.4.1.	Nachweis spezifischer Antikörper	169
5.4.1.1.	Nachweis von Antikörpern gegen <i>Candida albicans</i> und verwandte Arten	170
5.4.1.2.	Nachweis von Antikörpern gegen <i>Aspergillus</i> -Arten	172
5.4.1.3.	Nachweis von Antikörpern gegen <i>Cryptococcus neoformans</i>	173
5.4.2.	Nachweis zirkulierender Antigene	173
5.4.2.1.	Nachweis von <i>Candida</i> -Antigen	174
5.4.2.2.	Nachweis von <i>Cryptococcus-neoformans</i> -Antigen	174
5.4.2.3.	Nachweis von <i>Aspergillus</i> -Antigen	175
5.5.	<i>Interpretation mykologischer Laborbefunde</i>	175
5.5.1.	Mikroskopie-Befunde	176
5.5.2.	Kultur-Befunde	176
5.5.3.	Serologie-Befunde	179
5.5.3.1.	Serodiagnostik bei Candidose	179
5.5.3.2.	Serodiagnostik bei Aspergillose	179
5.5.3.3.	Serodiagnostik bei Cryptococcose	181
5.6.	<i>Testung der Antimykotika-Sensibilität von Pilzen</i>	181
5.7.	<i>Bestimmung der Antimykotika-Spiegel in Körperflüssigkeiten</i>	184
5.8.	<i>Arbeitsschutz und Desinfektionsverfahren beim Umgang mit Pilzen</i>	185
6.	Differenzierung von Pilzen	187
6.1.	<i>Dermatophyten</i>	194
6.1.1.	Allgemeine Hinweise zur Differenzierung von Gattungen und Arten	194
6.1.2.	Gattung <i>Trichophyton</i>	198
6.1.3.	Gattung <i>Microsporum</i>	207
6.1.4.	Gattung <i>Epidermophyton</i>	211
6.2.	<i>Hefen (Sproßpilze) und verwandte Pilze</i>	213
6.2.1.	Allgemeine Hinweise zur Differenzierung von Gattungen und Arten	213
6.2.2.	Gattung <i>Candida</i>	213
6.2.3.	Gattung <i>Cryptococcus</i>	219
6.2.4.	Gattung <i>Rhodotorula</i>	229
6.2.5.	Gattung <i>Trichosporon</i>	229
6.2.6.	Gattung <i>Geotrichum</i>	230
6.3.	<i>Schimmelpilze</i>	232
6.3.1.	Allgemeine Hinweise zur Differenzierung von Gattungen und Arten	232
6.3.2.	Klasse Zygomycetes, Ordnung Mucorales, Familie <i>Mucoraceae</i>	237
6.3.3.	Gattung <i>Aspergillus</i>	241
6.3.4.	Gattung <i>Penicillium</i>	242
6.3.5.	Gattung <i>Scopulariopsis</i>	243
7.	Nährbodenrezepturen und Arbeitsanweisungen	244
7.1.	<i>Selektiv hemmende Zusätze für feste und flüssige Nährmedien</i>	244
7.2.	<i>Nährmedien zur primären Anzucht, weiteren Kultivierung und Stammhaltung von Pilzen</i>	245
7.3.	<i>Spezialmedien für Dermatophyten und Schimmelpilze</i>	247
7.4.	<i>Spezialmedien für Hefen (Sproßpilze)</i>	249

8. Farblösungen und Reagenzien 255
Glossar 257
Literatur 260
Sachregister 269

1. Allgemeine Grundlagen der Medizinischen Mykologie

1.1. Klassifikation und Nomenklatur der Pilze

Pilze werden im allgemeinen dem Pflanzenreich zugeordnet. Die Struktur der Zellwände und die Art ihrer Ernährung als chlorophyllfreie Organismen berechtigt jedoch, sie als ein eigenes Reich (Mycota, Mycetes oder Fungi) abzugrenzen. Pilze gehören zu den Eukaryoten, d. h., sie besitzen echte Zellkerne mit einer Kernmembran. Hauptbestandteil der Zellwand ist Chitin bei den hyphenbildenden und Hemicellulose (Glucan und Mannan) bei den sprossenden Pilzen. Die Zytoplasmamembran enthält Sterole.

Die vielgestaltige, Makro- und Mikromyzeten umfassende Gruppe der Pilze wird nach botanischen Gesichtspunkten klassifiziert. Das entscheidende Kriterium ist die Art der Fortpflanzung, die in der Bildung sexueller und asexueller Vermehrungsformen (Sporen) und Fruchtkörper sichtbar wird. In einem auf natürlichen Verwandtschaftsverhältnissen basierenden System werden diejenigen Pilze, die sexuelle Sporen bilden, als **Fungi perfecti** zusammengefaßt (Hauptfruchtformen; Tabelle 1). Einem künstlichen System, den **Fungi imperfecti**, werden dagegen alle Pilze zugeordnet, von denen bisher nur asexuelle Sporen bekannt sind (Neben-

Tabelle 1. Einteilung der Pilze (nach AINSWORTH, SPARROW und SUSSMAN, 1973)

Reich:	Mycota oder Fungi		
1. Abt.	Myxomycota (Schleimpilze)		
2. Abt.	Eumycota (Echte Pilze)		
1. Unterabt.	Mastigomycotina sexuelle Sporen: Oosporen	} Niedere Pilze	} <i>Fungi perfecti</i>
2. Unterabt.	Zygomycotina (Jochpilze) sexuelle Sporen: Zygosporen		
3. Unterabt.	Ascomycotina (Schlauchpilze) sexuelle Sporen: Ascosporen		
4. Unterabt.	Basidiomycotina (Ständerpilze) sexuelle Sporen: Basidiosporen	} Höhere Pilze	
5. Unterabt.	Deuteromycotina keine sexuellen Sporen		

fruchtformen). Die bei Mensch und Tier als Krankheitserreger angetroffenen Pilze wurden bislang ausschließlich in der imperfekten Form isoliert. Das betrifft auch die Arten, die sexuelle Fruchtkörper bilden. Jede Pilzart führt nach dem „Internationalen Code für botanische Nomenklatur“ einen eigenen Namen, der aus der Gattungs- und Artbezeichnung (binäre Nomenklatur) zusammengesetzt ist. Sofern sexuelle Fruchtkörper entdeckt sind, ist damit eine zweite Namensgebung verbunden (s. Tabellen 5 und 8). Eine Vielzahl von Synonyma erschwert zusätzlich die allgemeine Verständigung auf diesem Gebiet.

Die Klassifikation der Pilze ist hierarchisch gegliedert, wobei für die taxonomischen Begriffe einheitliche Endungen verwendet werden (Tabelle 2).

Tabelle 2. Nomenklatur der Taxa

Taxon	Suffix	Beispiele
Abteilung (divisio)	-a	Eumycota
Unterabteilung (subdivisio)	-ina	Ascomycotina
Klasse (classis)	-(myc)etes	Ascomycetes
Ordnung (ordo)	-ales	Endomycetales
Familie (familia)	-aceae	Cryptococcaceae
Gattung (genus)	-us, -a, -um, -is, -ix, -on, -es	Cryptococcus, Candida
Art (species)	-us, -a, -um, -ans, -i, -ii, -is, -es, -er, -ensis,	Cryptococcus neoformans, Candida glabrata

1.2. Einteilung der medizinisch wichtigen Pilze

Die human- und tierpathogenen Pilze gehören ausschließlich zu den echten Pilzen (Eumycota; Tabelle 1). Für die klinische Praxis hat sich die Einteilung nach dem von RIETH inaugurierten D-H-S-System bewährt. Danach werden Dermatophyten, Hefen sowie Schimmelpilze und sonstige Pilze unterschieden. Aus der Zugehörigkeit eines Pilzstammes zu einer dieser Gruppen können bereits wichtige Schlußfolgerungen für die Ätiologie, Therapie und Epidemiologie abgeleitet werden. Die englischen Begriffe „mold“ und „yeast“ lassen sich im D-H-S-System ohne weiteres hinzufügen, wobei die Zwitterstellung der „dimorphen Pilzgruppe“ deutlich wird (Tabelle 3). Als abwegig hat sich die Einteilung der Dermatophyten nach den

Tabelle 3. Einteilung der medizinisch wichtigen Pilze

1. Dermatophyten	}	„molds“ (engl.)	Pilze, die durch ein Geflecht von Hyphen (Myzel, Luftmyzel) charakterisiert sind und flauschig-wollige, gipsige oder lederartige Kolonien bilden
2. Schimmelpilze			
3. Dimorphe Pilzgruppe mit Mold- und Yeast-Form			
4. Hefen	}	„yeasts“ (engl.)	Pilze, die durch sprossende Zellen charakterisiert sind und feuchte bis pastöse Kolonien bilden

Tabelle 4. Einteilung der Pilze nach ihrem pathogenetischen Verhalten

Gruppe	Definition	Beispiele
Pathogene Pilze	Pilze, die im Wirt – auch ohne besondere Prädisposition – Krankheiten auslösen und nicht zur Normalflora gehören	Dermatophyten: die meisten Arten Hefen: <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Candida albicans</i> in besonderen Fällen ¹⁾ Dimorphe Pilzgruppe
Opportunistische Pilze (fakultativ pathogene Pilze)	Pilze, die gewöhnlich als Saprophyten im Wirt bzw. in der Außenwelt vorkommen, sich jedoch unter bestimmten prädisponierenden Umständen im Wirt so stark vermehren, daß sie Krankheiten auslösen	Hefen: <i>Candida albicans</i> und weitere <i>Candida</i> spp., <i>Trichosporon</i> spp. Schimmelpilze: Mucorales, <i>Aspergillus</i> spp., <i>Scopulariopsis brevicaulis</i>
Apathogene Pilze	Pilze, die im mykose-disponierten Wirt im allgemeinen keine Krankheit hervorrufen	Hefen: <i>Saccharomyces</i> spp. Schimmelpilze: viele Arten Dermatophyten: einige geophile Arten ²⁾

¹⁾ *Candida albicans* ist im frühen Säuglingsalter obligat pathogen.

²⁾ Nähere Angaben s. Tabelle 5.

durch sie verursachten Krankheiten zu Beginn des 20. Jahrhunderts erwiesen. Inzwischen ist sehr wohl bekannt, daß ein Pilz verschiedene klinische Bilder hervorrufen und ein Krankheitsbild durch verschiedene Pilze verursacht werden kann. Überdies ist nach dem **pathogenetischen Verhalten der Pilze** eine weitere Gruppierung möglich (Tabelle 4). Bei dieser Einteilung ist jedoch zu bedenken, daß die Bezeichnungen „**pathogen**“ und „**apathogen**“ nicht ohne Ausnahmen gelten und daß selbst pathogene Pilze mit hoher Virulenz oft erst dann eine Mykose auslösen, wenn der Wirt vorgeschädigt, d. h. disponiert ist. Andererseits sind **opportunistische** (fakultativ pathogene) **Pilze** durchaus keine harmlosen Mikroorganismen. Sie können letal endende Krankheiten hervorrufen.

1.2.1. Dermatophyten

Dermatophyten oder Hautpilze i. e. S. sind die „klassischen“ Erreger der Dermatomykosen. Sie parasitieren auf keratinhaltigem Gewebe (Haut, Haare und Nägel) von Mensch und Tier. Gegenwärtig sind etwa 40 verschiedene Arten anerkannt (MATSUMOTO und AJELLO, 1987). Die **imperfekten anamorphen Formen** gehören zu den Gattungen *Trichophyton* (MALMSTEN, 1845), *Microsporum* (GRUBY, 1843) und

Tabelle 5. Taxonomischer Standort der Dermatophyten und deren perfekte Formen (MATSU-MOTO und AJELLO, 1987; CURRAH, 1985; HAWKSWORTH et al., 1983)

Imperfekte Form	Primäres Wirtsverhalten			Perfekte Form
Anamorph				Teleomorph
Deuteromycotina				Ascomycotina
Klasse: Hyphomycetes				Ascohymenomycetes
Ordnung: Hyphomycetales				Onygenales
Familie: Moniliaceae				Arthrodermataceae
Gattung: Trichophyton				Arthroderma
Microsporum				
Epidermophyton				
	anthropo- phil	zoo- phil	geo- phil	
Trichophyton				Arthroderma
<i>T. rubrum</i>	+			
<i>T. megninii</i>	+			
<i>T. tonsurans</i>	+			
<i>T. schoenleinii</i>	+			
<i>T. concentricum</i>	+			
<i>T. violaceum</i>	+			
<i>T. soudanense</i>	+			
<i>T. gourvillii</i>	+			
<i>T. yaoundei</i>	+			
<i>T. mentagrophytes</i> ²⁾				{ <i>A. benhamiae</i> <i>A. vanbreuseghemii</i>
var. <i>gypseum</i>	+			
var. <i>interdigitale</i>	+			
var. <i>mentagrophytes</i> oder <i>granulosum</i> oder <i>asteroides</i>		+		
var. <i>quinckeanum</i>		+		
var. <i>erinacei</i>		+		
<i>T. verrucosum</i>		+		
<i>T. equinum</i>		+		
<i>T. simii</i>			+	<i>A. simii</i>
<i>T. vanbreuseghemii</i>			+	<i>A. gertleri</i>
<i>T. phaseoliforme</i>			+	
<i>T. mariatii</i>			+	
<i>T. ajelloi</i> (früher <i>Keratinomyces ajelloi</i>)			(+)	<i>A. uncinatum</i>
<i>T. georgiae</i>			(+)	<i>A. ciferrii</i>
<i>T. gloriae</i>			(+)	<i>A. gloriae</i>
<i>T. flavescens</i>			(+)	<i>A. flavescens</i>
<i>T. longifusum</i>			(+)	
<i>T. terrestre</i> ²⁾			(+)	<i>A. lenticularum</i> <i>A. quadrifidum</i> <i>A. insingulare</i>

Fortsetzung Tabelle 5.

	Primäres Wirtsverhalten			
	anthropo- phil	zoo- phil	geo- phil	
Microsporum				Arthroderma¹⁾ (früher <i>Nannizzia</i>)
<i>M. audouinii</i>	+			
<i>M. ferrugineum</i>	+			
<i>M. canis</i> var. <i>distortum</i>	+			<i>A. otae</i>
var. <i>canis</i>		+		<i>A. otae</i>
<i>M. gallinae</i>		+		
<i>M. equinum</i>		+		
<i>M. persicolor</i>			+	<i>A. persicolor</i>
<i>M. nanum</i>			+	<i>A. obtusum</i>
<i>M. gypseum²⁾</i>			+	{ <i>A. gypseum</i> <i>A. incurvatum</i>
<i>M. fulvum</i>			+	<i>A. fulvum</i>
<i>M. cookei</i>			+	<i>A. cajetani</i>
<i>M. praecox</i>			+	
<i>M. racemosum</i>			+	<i>A. racemosum</i>
<i>M. vanbreuseghemii</i>			+	<i>A. grubyi</i>
<i>M. amazonicum</i>			(+)	<i>A. borellii</i>
<i>M. boullardii</i>			(+)	<i>A. corniculatum</i>
<i>M. magellanicum</i>			(+)	
<i>M. ripariae</i>			(+)	
Epidermophyton				
<i>E. floccosum</i>	+			
<i>E. stockdaleae</i>			(+)	

¹⁾ WEITZMAN et al. (1986). ²⁾ Die anamorphe Form stellt einen genetischen Komplex dar. Zu ihm gehören mehr als nur eine teleomorphe Form.

+ Pathogene Spezies, (+) apathogene geophile Spezies.

Epidermophyton (SABOURAUD, 1907) und die **perfekten teleomorphen** Formen, die für einige *Trichophyton*- und *Microsporum*-Arten bekannt sind, zur Gattung *Arthroderma* (CURREY ex BERKELEY emend. WEITZMANN, MCGINNIS, PADHYE et AJELLO, 1986). Die bisher die perfekten *Microsporum*-Arten umfassende Gattung *Nannizzia* wurde aufgehoben (WEITZMAN et al., 1986). Die Dermatophyten sind in ihrer Lebensweise unterschiedlich stark an den Menschen, an bestimmte Tiere oder an den Erdboden als natürliche Habitate angepaßt, was sich in der Unterscheidung von **anthropo-**, **zoo-** und **geophilen** Arten widerspiegelt (Tabelle 5). Die meisten geophilen Arten der Gattungen *Trichophyton*, *Microsporum* und *Epidermophyton* sind nicht pathogen und daher definitionsgemäß nach MATSUMOTO und AJELLO (1987) keine *Dermatophyten* i. e. S.

In Mitteleuropa dominieren gegenwärtig *T. rubrum* und *T. mentagrophytes*. Mit Abstand folgen *E. floccosum* und *T. verrucosum*, ferner *T. violaceum*, *M. canis* und *M. gypseum*. Gelegentlich werden Arten aus tropischen und subtropischen Gebieten eingeschleppt.

1.2.2. Hefen (Sproßpilze)

Die mit den englischen Begriffen „yeast“ und „yeast-like fungi“ bezeichneten Pilze werden im deutschen Sprachgebrauch als Hefen, echte Hefen, hefeähnliche und hefeartige Pilze, Hefe- und Sproßpilze benannt, wobei darin gewisse Unterschiede in der taxonomischen Zuordnung zum Ausdruck gebracht werden sollen. Keiner dieser Begriffe läßt jedoch Rückschlüsse auf die pathogene Potenz dieser Pilze zu. In den vorliegenden Ausführungen werden „Hefen“, „Hefe- und Sproßpilze“ synonym verwendet.

Eine Hefe wird als ein einzelliger Pilz definiert, der sich durch Sprossung oder Spaltung vermehrt (KREGER-VAN RIJ, 1984). Sprossende Hefezellen können ferner

Tabelle 6. Taxonomischer Standort der Hefen (nach KREGER-VAN RIJ, 1984)

Unterabteilung	Klasse	Ordnung/Familie	Gattung
Fungi perfecti Ascomycotina	Hemiascomycetes	Endomycetales	<i>Endomyces</i> ¹⁾ <i>Debaryomyces</i> <i>Hansenula</i> <i>Kluyveromyces</i> <i>Pichia</i> <i>Saccharomyces</i>
	(Sproßzellen, Ascosporen in freien Asci, Vermehrung durch Sprossung)		
Basidiomycotina	Teliomycetes	Ustilaginales	<i>Filobasidiella</i> <i>F. neoformans</i> = perfekte Form von <i>Cryptococcus neo-</i> <i>formans</i> <i>Filobasidium</i> perfekte Formen der apathogenen <i>Cryptococcus-</i> Arten
Fungi imperfecti Deuteromycotina	Blastomycetes	Cryptococcaceae	<i>Cryptococcus</i> <i>Candida</i> <i>Trichosporon</i> <i>Malassezia</i> <i>Rhodotorula</i> <i>Kloeckera</i>
	(Sproßzellen, keine sexuellen Sporen, Vermehrung durch Sprossung, ge- legentlich durch Querteilung [Spaltung], Hyphen mit Septen)	Sporobolomyceta- ceae	<i>Sporobolomyces</i> ²⁾

¹⁾ *Endomyces geotrichum* ist die perfekte Form von *Geotrichum candidum* (Milchsimmel), dessen taxonomische Zuordnung nicht einheitlich ist (s. Tabelle 7).

²⁾ Bildung von Ballistosporen (Schleudersporen) ist charakteristisch.

ein Stadium im Lebenszyklus mehrzelliger Pilze sein (z. B. dimorphe Pilzgruppe; Tabelle 8). Hefepilze mit **sexuellen Vermehrungsformen** werden den Ascomycotina und Basidiomycotina als ascosporogene bzw. basidiosporogene Hefen zugeordnet (Tabelle 6). Hefepilze mit ausschließlich **asexueller Vermehrungsweise** gehören zu den Deuteromycotina. Bei ihnen konnten Verwandtschaften zu Asco- und Basidiomycotinae nachgewiesen werden.

Klinisch relevant sind besonders die imperfekten Hefen:

Candida (C.) albicans und *Cryptococcus (Cr.) neoformans*, außerdem
C. glabrata (früher *Torulopsis glabrata*),
C. tropicalis,
C. parapsilosis,
C. kefyr (früher *C. pseudotropicalis*),
C. krusei,
C. guilliermondii,
C. lusitaniae,
C. viswanathii,

ferner:

Trichosporon (T.) capitatum
T. cutaneum und
Rhodotorula (Rh.) rubra in Ausnahmefällen.

Die Häufigkeit der einzelnen Arten bei krankhaften Veränderungen der Haut, Schleimhäute und inneren Organe ist sehr unterschiedlich. An der Spitze steht jeweils die Gattung *Candida*. Nachdem ihr die Gattung *Torulopsis* zugeordnet wurde, umfaßt sie insgesamt 196 Arten (KREGER-VAN RIJ, 1984). *C. albicans* und *C. tropicalis* sind die bedeutendsten Erreger candidabedingter Endomykosen. *C. lusitaniae* ist erst in jüngster Zeit als Krankheitserreger bekannt geworden (MERZ, 1984; BAKER et al., 1984).

1.2.3. Schimmelpilze

Schimmelpilze stellen keine systematisch abgegrenzte und exakt definierte Pilzgruppe dar. Sie fallen durch raschwüchsige Fadenpilzkolonien mit meist kräftiger Farbgebung und massenhafter Bildung asexueller Sporen im Vergleich zu Dermatophyten auf. Die als opportunistische Krankheitserreger und als Kontaminanten interessierenden Schimmelpilze gehören zu den Zygomycotina, Ascomycotina und Deuteromycotina (Tabelle 7). Medizinisch bedeutsam sind **Mucorales** (Gattung *Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor* und *Absidia*) als Erreger der Mucormykose, **Aspergillus**-Arten (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* u. a.) als Erreger der Aspergillose, **Scopulariopsis brevicaulis** bei Nagelmykosen und weitere Schimmelpilzarten als Inhalationsallergene und Mykotoxinbildner.

Tabelle 7. Taxonomischer Standort der medizinisch interessierenden Schimmelpilze (AINSWORTH et al., 1973; KREISEL, 1969)

Unterabteilung	Klasse	Ordnung/Familie	Gattung
Fungi perfecti Zygomycotina	Zygomycetes	Mucorales	<i>Mucor</i> <i>Rhizopus</i> <i>Rhizomucor</i> <i>Absidia</i> <i>Syncephalastrum</i> <i>Mortierella</i>
		Entomophthorales	<i>Entomophthora</i> (Synonym: <i>Conidiobolus</i>) <i>Basidiobolus</i>
Ascomycotina	Plectomycetes (Asci im Cleistothecium)		Perfekte Formen von <i>Aspergillus</i> und <i>Penicillium</i> spp. <i>Petriellidium</i> <i>boydii</i> = <i>Pseudoallescheria</i> <i>boydii</i> <i>Chaetomium</i>
	Pyrenomycetes (Asci im Perithecium)		
Fungi imperfecti Deuteromycotina	Hyphomycetes (Myzel gut entwickelt, Konidien direkt an Hyphen oder an Konidiophoren oder fehlend)	Moniliales Moniliaceae	<i>Aspergillus</i> <i>Botrytis</i> <i>Chrysosporium</i> <i>Geotrichum</i> ¹⁾ <i>Monilia</i> <i>Paecilomyces</i> <i>Penicillium</i> <i>Scopulariopsis</i> <i>Sepedonium</i> <i>Trichoderma</i> <i>Trichothecium</i> <i>Verticillium</i>
		Dematiaceae	<i>Alternaria</i> <i>Aureobasidium</i> <i>Cladosporium</i> <i>Phialophora</i> <i>Stemphylium</i>
		Tuberculariaceae	<i>Fusarium</i>

¹⁾ *Geotrichum candidum* (Milchschnitzpilz) wird auch als hefeähnlicher Pilz bezeichnet und den *Cryptococcaceae* (imperfekte Hefen) zugeordnet (KREISEL, 1969).

1.2.4. Dimorphe Pilzgruppe

Als „dimorphe oder biphasische Pilzgruppe i. e. S.“ werden Erreger primärer Mykosen zusammengefaßt, die zwei morphologisch unterschiedliche Formen oder Pha-

sen entwickeln (Tabelle 8). Dieser **Dimorphismus** (Gestaltwechsel) kann einerseits **temperaturabhängig** sein: Im Gewebe und auf Kulturmedien bei 35–37 °C entwickeln die Pilze Sproßzellen (Hefe- oder Yeast-Form), und auf Nährböden bei 25–30 °C wachsen sie in der Faden(Mold)-Form. Andererseits kann es sich um einen **Gewebsdimorphismus** handeln, wie bei *Coccidioides immitis*. Der Pilz bildet auf Kulturmedien bei 25 °C und 37 °C die hochkontagiöse Myzel- oder Arthrosporenform (saprophytäre Phase) und im Gewebe als Neubildung die Sphärulenform (parasitäre Phase).

Im weiteren Sinne trifft der Begriff „dimorph“ für alle Pilzarten zu, die, wie *C. albicans*, aus einer Hefeform in eine Myzelform übergehen können – sowohl in vivo als auch in vitro.

Tabelle 8. Dimorphe Pilzgruppe und deren perfekte Formen

I. Temperaturabhängiger Dimorphismus Imperfekte Form/Anamorph (Deuteromycotina)	Perfekte Form/Teleomorph (Ascomycotina)
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	<i>Ajellomyces dermatitidis</i>
<i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i> var. <i>duboisii</i>	<i>Emmonsiiella capsulata</i> var. <i>capsulata</i> var. <i>duboisii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>	<i>Ceratocystis stenoceras</i>
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	/
II. Gewebsdimorphismus <i>Coccidioides immitis</i>	/

/ Perfekte Form ist unbekannt.

1.3. Morphologie und Fortpflanzung medizinisch wichtiger Pilze

Wachstum, Zellvermehrung und Fortpflanzung gehören zu den Lebensäußerungen der Organismen. Sie sind bei Pilzen an charakteristische Strukturen gebunden, die überdies wichtige morphologische Kriterien zur Identifizierung darstellen. Die **Organdifferenzierung** der Pilze führt zu einer **Arbeitsteilung**: Die **vegetativen Organe** sichern Ernährung und Wachstum.

Die **reproduktiven Organe** gehen aus dem Vegetationskörper (Thallus) der Pilze hervor und ermöglichen Fortpflanzung und Vermehrung.

Die meisten menschen- und tierpathogenen Pilze bilden darüber hinaus unterschiedliche morphologische Strukturen für das Leben einerseits unter **parasitären Bedingungen** im Wirtsorganismus und andererseits unter **saprophytären Bedingungen** in der Außenwelt bzw. auf Kulturmedien aus (s. Kap. 1.5.).

1.3.1. Vegetative Organe

Nach der Wachstumsart der Pilzzellen können zwei verschiedene Zelltypen unterschieden werden.

- **Fadenartige (filamentöse) Zellen**

Sie bilden die Zellfäden (**Hyphen**), die sich verzweigen und in ihrer Gesamtheit als **Myzel** (echtes Myzel) bezeichnet werden (Abb. 1). Alle Teile des Myzels sind po-

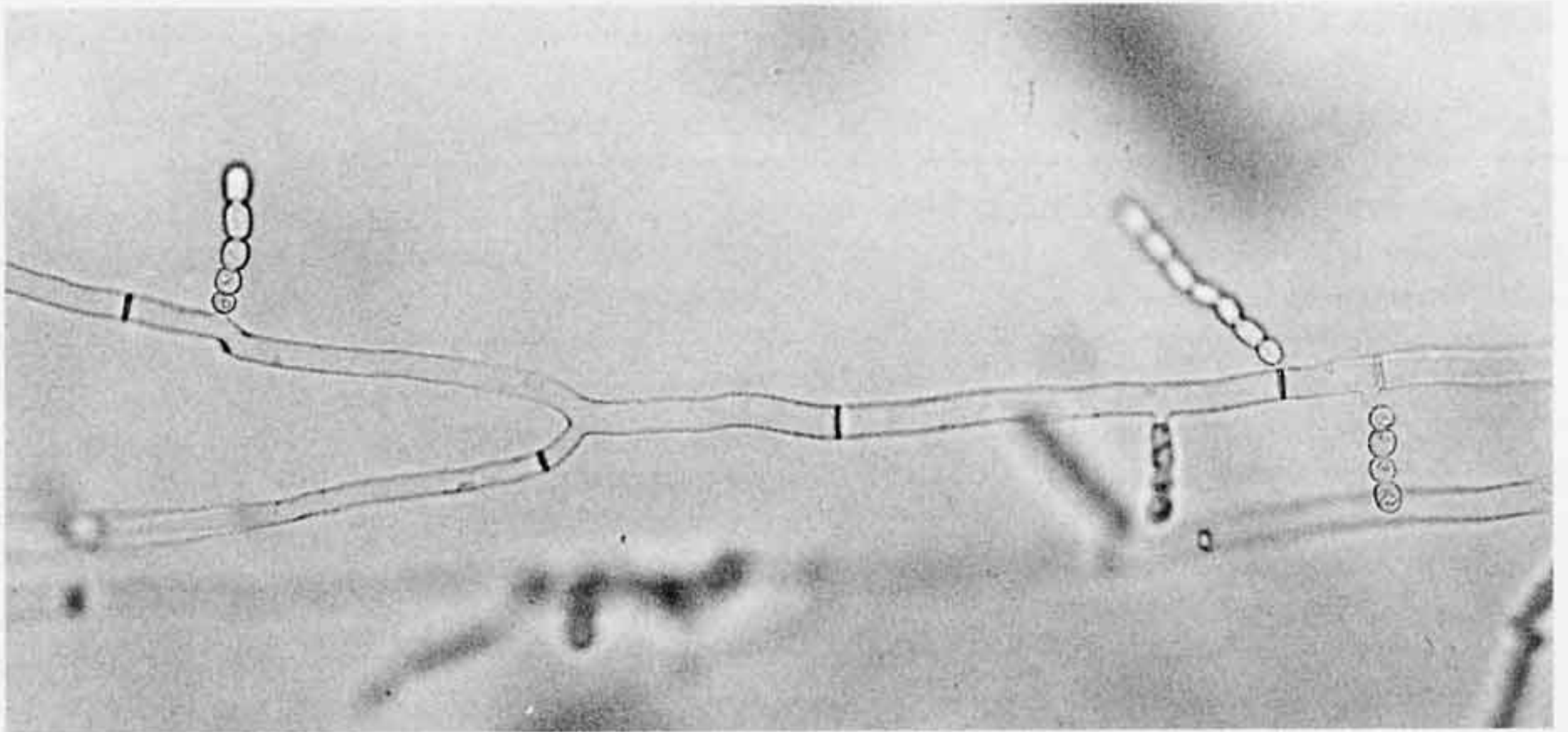


Abb. 1. *Geotrichum candidum*. Dichotom verzweigte, septierte Hyphen mit Seitenhyphen aus Arthrosporen. Kulturwachstum auf Reisagar.

tentiell wachstumsfähig. So entsteht durch Übertragung (Überimpfung) auf Nährböden eine Pilzkolonie. In vivo und in vitro entwickeln sich die Pilzherde bzw. Kolonien radiär nach allen Richtungen. Die jungen Pilzelemente befinden sich daher an der Peripherie und die im Absterben begriffenen im Zentrum des Herdes bzw. der Kolonie (Abb. 2). Das Myzel dient wie ein Röhrensystem dem Stoffaustausch. Die Hyphen sind durch Zwischenwände (Septen) unterteilt (septiert) oder unseptiert, z. B. bei den *Mucoraceae*.

- **Abgerundete, sprossende Zellen**

Diese Zellen gehen aus dem Prozeß der Sprossung hervor, wobei Anteile vom Zytoplasma mit Zellkern als **Tochterzellen** von der Ausgangs- oder **Mutterzelle** abgeschnürt werden (Abb. 3). Die Sproßzellen können als Einzelzellen oder als Zellverband (Pseudohyphen, Pseudomyzel) den Vegetationskörper von Hefen bilden (Abb. 4).

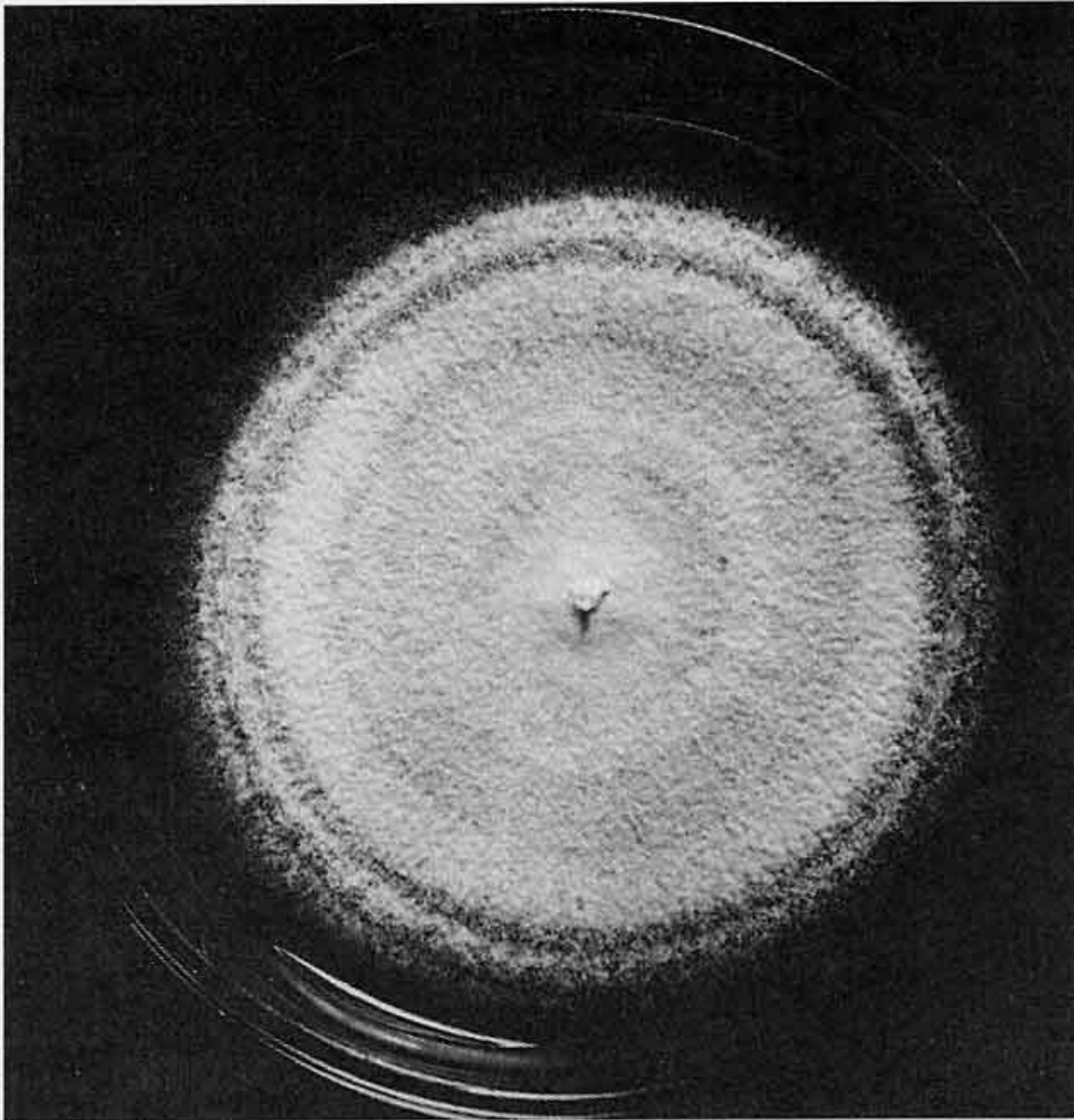


Abb. 2 *Trichophyton ajelloi*.
Kolonie mit konzentrischen
Wachstumszonen.

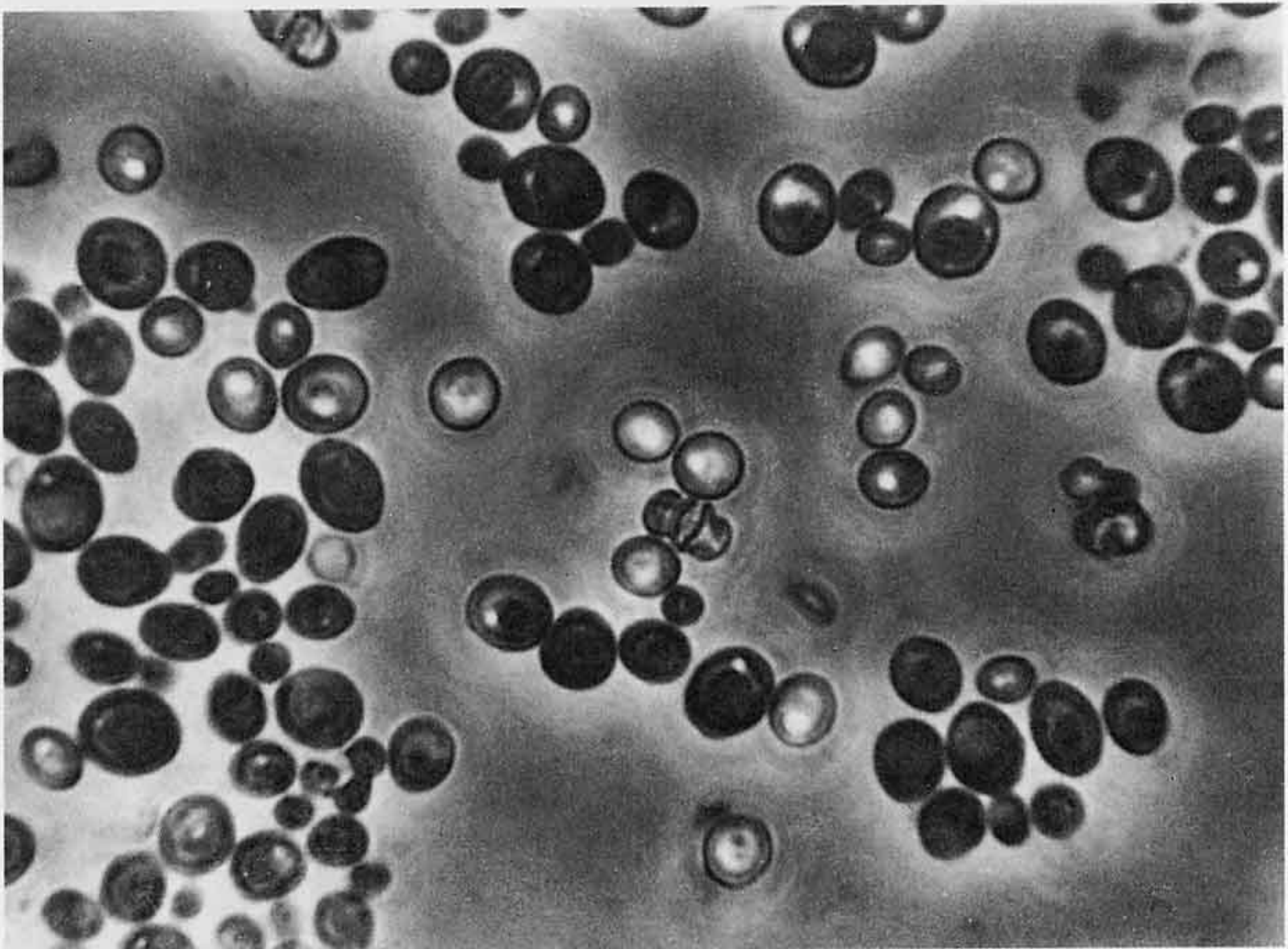


Abb. 3 *Hansenula anomala*. Sprossende Zellen und hutförmige Ascosporen (Bildmitte).

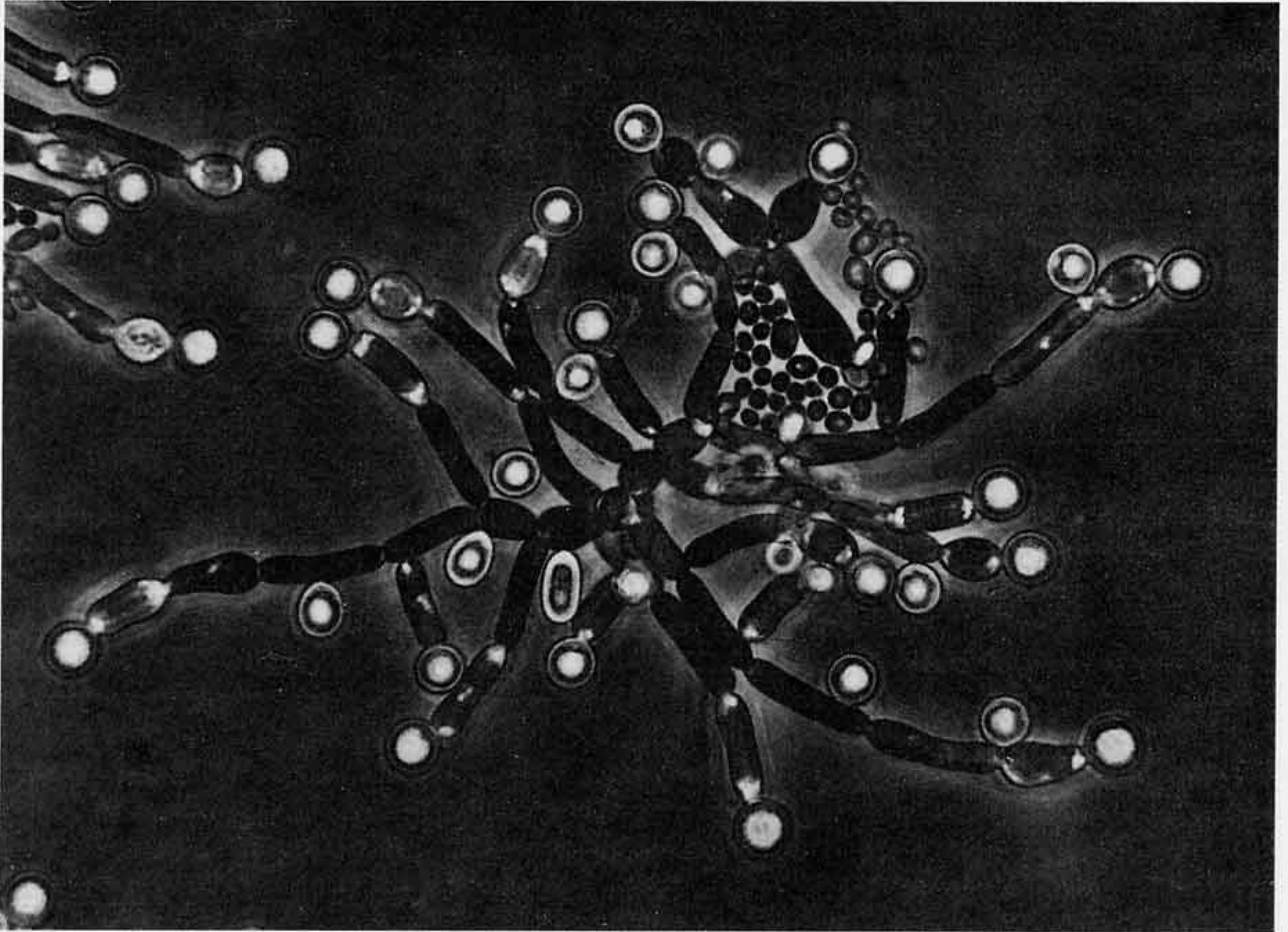


Abb. 4 *Candida albicans*. Pseudohyphen (Pseudomyzel) mit endständigen Chlamydosporen. Kultur auf Reisagar. Phasenkontrastaufnahme.

1.3.2. Reproduktive Organe

Pilze pflanzen sich – im Gegensatz zu Bakterien – auf zweierlei Arten fort:

- **geschlechtlich** (sexuell oder generativ) und/oder
- **ungeschlechtlich** (asexuell oder vegetativ).

Dabei entstehen einzellige, bei höheren Pilzen auch mehrzellige Fortpflanzungsformen (**Sporen**; Abb. 5), die nicht mit den Sporen von Bakterien (Dauerformen) verwechselt werden dürfen. Die Sporen entstehen entweder **endogen** in Sporenbehältern (asexuelle Sporen im Sporangium [Abb. 6], sexuelle Sporen im Ascus) oder **exogen** direkt aus den Hyphen oder aus sporenbildenden Zellen (Phialiden) an Sporenträgern (Sporophoren; Abb. 7). Eine ungeschlechtliche Vermehrung ist allen Pilzarten möglich. Die **vegetativen** Vermehrungsformen können durch **Querteilung von Zellen** (Arthrosporen; Abb. 1), durch **Sprossung** (Blastosporen; Abb. 3) und durch **freie Zellteilung** (Sporangiosporen; Abb. 6) entstehen.



Abb. 5 *Alternaria* sp. Makrokonidien (Dictyosporen) mit longitudinalen und transversalen Septen. Ungefärbtes Kulturpräparat.

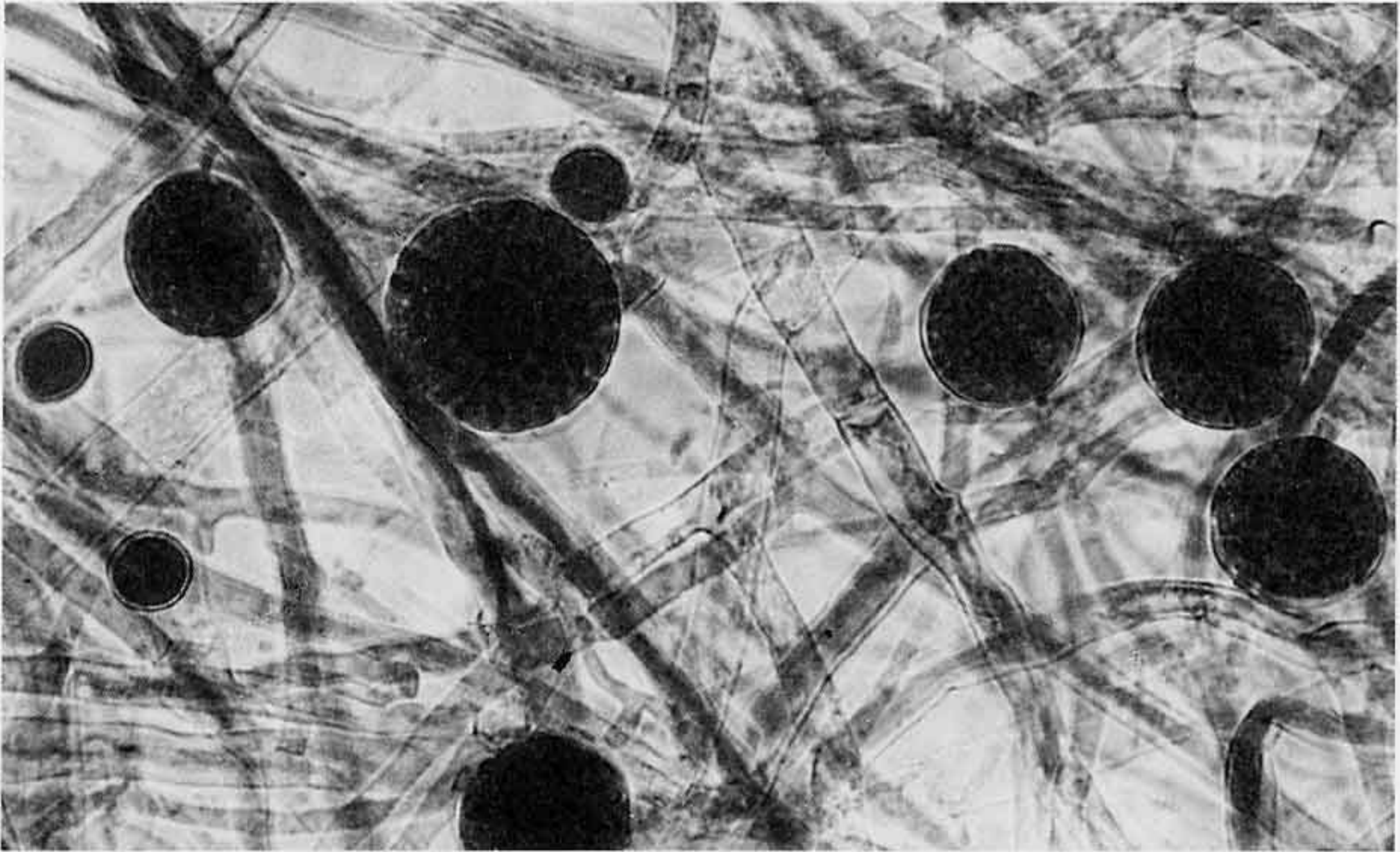


Abb. 6 *Mucor* sp. Sporenbehälter (Sporangium) mit asexuellen Sporen und breite, selten septierte Hyphen. Ungefärbtes Kulturpräparat.



Abb. 7. *Penicillium* sp. Pinselartige Konidienträger mit runden, in Kettenform angeordneten Konidien. Gefärbtes Kulturpräparat.

1.4. Biologische Eigenschaften und Leistungen pathogener Pilze

Das Vorkommen pathogener, opportunistischer und apathogener Pilze beim Menschen und anderen warmblütigen Tieren deutet auf unterschiedliche Eigenschaften und Voraussetzungen hin, die Pilze zur Auslösung mykogener Krankheiten einbringen (Tabelle 9). Sie wirken im Wirtsorganismus als Immunogene und vermö-

Tabelle 9. Eigenschaften und Leistungen der Pilze, die das Verhalten als Krankheitserreger begünstigen

-
- Adhärenzfähigkeit an Zellen des Makroorganismus
 - Starke Vermehrung und invasives Wachstum im Wirtsorganismus
 - Persorptionsvermögen von Hefezellen durch die Darmwand in das Blut-Lymph-System
 - Resistenz gegenüber Verdauungsenzymen
 - Resistenz gegenüber Phagozytose (durch Kapselbildung bei *Cryptococcus neoformans* oder durch Keimschlauchbildung bei *Candida albicans*)
 - Resistenz gegen antibakterielle Antibiotika
 - Verwertung abgestorbener Körperzellen des Wirtes als Nährsubstrat
 - Bildung von Enzymen und Toxinen
 - Thermotoleranz
 - Unabhängigkeit vom Luftsauerstoff
-

gen Enzyme und Toxine zu bilden, die zu Gewebs- und Organschädigungen führen. Die molekularbiologische Forschung hat in jüngster Zeit neue Erkenntnisse über Wirt-Parasit-Beziehungen für Pilze erbracht, die sowohl Gemeinsamkeiten als auch Spezifitäten im pathogenetischen Verhalten der Pilzgruppen erkennen lassen (REISS, 1986).

1.4.1. Pilze als Antigene

Die Pilzzellen wirken durch ihre Oberflächenstrukturen selbst als Antigene. Im einzelnen sind folgende Antigengruppen, die aus Zellbestandteilen oder -produkten stammen, zu unterscheiden:

- *Zellwandextrakte*: Hauptbestandteile der Zellwände sind Peptidoglucomannane mit antigenen Eigenschaften. Daraus sind gelöste, hitzestabile Mannan-Komplexe besonders wichtige Antigene.
- *Zellinhalt*: somatische oder zytoplasmatische Antigene aus Proteinen, Glycoproteinen und Galactomannanen.
- *Metabolische Antigene*: von Pilzen ausgeschiedene und aus Kulturfiltraten gewonnene, komplex zusammengesetzte Stoffwechselprodukte mit hohem Proteingehalt, u. a. Enzyme (Proteinasen).

Die Pilzantigene stimulieren sowohl die humorale als auch die zelluläre Immunantwort vom Sofort- und Spättyp. Die **Bildung von Antikörpern** wirkt in Einzelfällen protektiv und hat eine anhaltende Immunität zur Folge, wie z. B. nach der Schutzimpfung von Kälbern gegen Infektionen mit *Trichophyton verrucosum*. Überwiegend hat sie nur diagnostischen Wert für den indirekten Nachweis einer mykogenen Krankheit. Im allgemeinen wird der **zellulären Infektabwehr** – besonders der T-Zellen-Aktivität – die hauptsächliche Schutzfunktion bei Mykosen beigemessen. Die Antigenität der Pilze ist artspezifisch, bei einigen Erregern jedoch nur gruppen- oder gattungsspezifisch, wodurch es zu Kreuzreaktionen bei serologischen Untersuchungen kommen kann.

1.4.2. Pilze als Allergene

Pilze können Menschen sensibilisieren und dadurch allergische Reaktionen (Mykoallergosen) auslösen:

- **Mykide** auf der Körperoberfläche bei bestehender Mykose durch Dermatophyten und Hefen,
- **Schleimhautaffektionen** (Rhinitis allergica, Asthma bronchiale) durch Kontakt der Schleimhäute mit den in der Luft enthaltenen Pilzsporen.

Die meisten Sporen gelangen wegen ihrer geringen Größe (2–10 µm) in die Lunge. Lediglich Sporen mit einem Durchmesser von über 10 µm (*Alternaria*-Sporen; Abb. 5) werden in der Schleimhaut von Nase und Rachen zurückgehalten. Das Myzel hat eine geringere allergene Potenz als Sporen. Die eigentlichen Allergene stellen Eiweißkomplexe dar. Viele Schimmelpilze sind allergologisch relevant, aber nicht

alle allergenen Pilze sind Schimmelpilze, wie der echte Hausschwamm sowie Rost- und Brandpilze. Während der Monate April bis Oktober ist bei trockener Witterung nach Feuchtigkeitsperioden die Außenluft besonders stark mit allergenen Pilzen angereichert (Tabelle 10). BRASCH und KIETZMANN (1987) ermittelten während dieser Zeitspanne bis zu 15 000 *Cladosporium*- und bis zu 1 000 *Alternaria*-Sporen/m³ Außenluft.

Tabelle 10. Schimmelpilze mit allergenen Potenzen

Pilze	Saisonales Sporenmaximum in der Luft	Vorkommen
<i>Alternaria</i> spp.	Juli–August	Schwärzepilz auf verrottendem Stroh, Gras und Laub
<i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>A. niger</i> , <i>A. terreus</i>	Mai–Oktober	Organisches Material, Blumentopferde
<i>Cladosporium herbarum</i> <i>C. fulvum</i>	Mai–Oktober	Schwärzepilze auf verrottendem Stroh, Gras und Laub
<i>Aureobasidium pullulans</i>	Mai–November	Erboden
<i>Sporobolomyces roseus</i>	Juni–August	Laub
<i>Botrytis cinerea</i>	Mai–Dezember	Grünpflanzen in feuchten Räumen
<i>Fusarium</i> spp.	Juli–September	Erboden, Getreide, verrottende Pflanzen
<i>Penicillium</i> spp.	in jeder Jahreszeit vorhanden	Gemüse, Früchte, Hausstaub, feuchte Tapeten und Textilien
<i>Monilia (Neurospora) sitophila</i>	dito	Erboden, Getreide, Mehl, Brot
<i>Paecilomyces marquandei</i>	dito	ubiquitär auf Pflanzen und Früchten
<i>Mucor</i> spp.	dito	feuchte Räume, Getreide und Früchte
<i>Rhizopus nigricans</i>	dito	Hausstaub, Pflanzen und Früchte

1.4.3. Pilze als Enzyimbildner

Die Bildung von Enzymen gehört zu den lebensnotwendigen Leistungen der Pilzzellen. In der Natur vorkommende Pilze sind durch ihre enzymatische Ausstattung wesentlich am Abbau organischer Stoffe beteiligt.

Hefen verfügen über ein breites Enzymspektrum, das gattungs-, art- und teilweise sogar stammspezifisch ist und zur Differenzierung von Pilzstämmen genutzt wird. Hydrolytische Enzyme, besonders die extrazellulären sauren Proteasen von *C. albicans*, *C. tropicalis* und *C. parapsilosis*, werden als mögliche Virulenzfaktoren diskutiert. Eine keratinolytische Protease wurde bei *C. albicans* festgestellt, die im Stratum corneum gewachsen war.

Dermatophyten bilden ebenfalls keratinolytische und proteolytische Enzyme, die sie befähigen, schwer angreifbare Substrate, wie Skleroproteine, abzubauen und in keratinhaltiges Gewebe einzudringen (ZIEGLER, 1965, 1966).

1.4.4. Pilze als Toxinbildner

Unter den **Makropilzen** gibt es bekanntlich Giftpilze, die Toxine (Muscarin, Phalloidin und Amanitine) bilden und deren Genuß zu lebensgefährlichen Krankheiten führen kann.

Unter den **Mikromyzeten** sind bisher vor allem Schimmelpilze als Toxin-(Mykotoxin)-Produzenten bekannt. **Mykotoxine** sind niedermolekulare, hochgradig thermoresistente Stoffe mit nephro- und neurotoxischer sowie mutagener, teratogener und kanzerogener Wirkung, die jedoch keine antigenen Potenzen besitzen. Sie lassen sich in zahlreichen Nahrungs- und Futtermitteln, vor allem in tropischen und subtropischen Gebieten, als Folge des Befalls mit toxigenen *Aspergillus*-, *Penicillium*- und *Fusarium*-Arten nachweisen (Tabelle 11). Eine wichtige Gruppe sind die

Tabelle 11. Natürliches Vorkommen und Wirkung von Mykotoxinen

Mykotoxin	Produzenten	Vorkommen	Wirkung
Aflatoxine	<i>A. flavus</i> <i>A. parasiticus</i>	Erdnüsse, Mais, Getreide, Reis, Obst, Futter- mittel	kanzerogen, teratogen, mutagen, chronische Leberschäden
Citrinin	<i>A. terreus</i> <i>A. niveus</i> <i>A. candidus</i>	Futtermittel Hafer, Weizen, Reis, Mais	Nierenschäden, Neurotoxin
Patulin	<i>P. patulum</i> <i>P. expansum</i> <i>A. clavatus</i> <i>A. giganteus</i>	Futtermittel, Reis, Obst	Neurotoxin
Sterigmatocystin	<i>A. ustus</i> <i>A. versicolor</i> <i>A. nidulans</i>	Futtermittel, Reis, Mais, Gerste	Leber- und Nierenschäden
Ochratoxin A	<i>A. ochraceus</i> <i>P. viridicatum</i>	Futtermittel, Weizen, Roggen, Hafer, Mais	Neurotoxin, Leberschäden
Zearalenon	<i>F. avenaceum</i> <i>F. roseum</i>	Futtermittel, Heu, Getreide	Östrogen, Abort bei Schweinen
Fusarenon	<i>F. nivale</i>	Reis, Weizen	Hämatopoeseschäden
T-2-Toxin	<i>F. tricinctum</i>	Futtermittel, Getreide	Hautnekrosen, Hämorrhagien
Penicillinsäure	<i>P. cyclopium</i> <i>P. puberulum</i>	Mais	Hautnekrosen

A = *Aspergillus*, P = *Penicillium*, F = *Fusarium*

nach *Aspergillus flavus* benannten **Aflatoxine**, die als die stärksten bekannten Kanzerogene biogener Herkunft gelten und besonders medizinisches Interesse gewonnen haben.

1.4.5. Adhäsionsfähigkeit von Pilzen

Das Adhäsionsvermögen von Pilzzellen ist eine wesentliche Voraussetzung für die **Besiedlung (Kolonisation)** epithelialer Oberflächen des Wirtes und für das Eindringen über die intakte Schleimhaut. Aus jüngster Zeit liegen umfangreiche In-vitro-Untersuchungen zur Adhärenz von Hefezellen an bukkale und vaginale Zellen vor. *C. albicans* und *C. tropicalis* zeigen die stärkste Adhärenz im Vergleich zu apathogenen *Candida*-Arten und *Saccharomyces cerevisiae* (Bäckerhefe). Die Adhärenz wird durch eine spezifische Interaktion zwischen Mannanproteinen der Hefezelloberfläche und Rezeptoren der Epithelzellen aus Glycoproteinen bewirkt. Anhaftende Hefezellen werden durch den Reinigungsmechanismus der Sekrete von den Epithelien nicht eliminiert. Die körpereigene Bakterienflora kann bei gesunden Individuen die Adhäsion und damit die Kolonisation von *C. albicans* unterdrücken (SHEPHERD et al., 1985).

1.5. Lebensbedingungen und Lebensweise medizinisch wichtiger Pilze

1.5.1. Leben außerhalb des Wirtes

Die human- und tierpathogenen Pilze verfügen über eine ausgeprägte **Anpassungsfähigkeit** an die verschiedensten Umweltbedingungen. Sie leben als

- obligate und fakultative **Parasiten** oder **Kommensalen** im Warmblüterorganismus und als
- **Saprophyten** in der freien Natur oder auf Kulturmedien im Labor.

Die **fakultativen Parasiten**, zu denen die Mehrzahl der Krankheitserreger unter den Pilzen gehört, sind in der Lage, ständig von der parasitären in die saprophytäre Lebensweise und umgekehrt überzuwechseln, was zum kulturellen Nachweis von Pilzen in der mykologischen Diagnostik genutzt wird.

Pilze leben als **chlorophyllfreie Organismen** heterotroph. Sie sind auf die Zufuhr von Kohlenstoff- und Stickstoffquellen und auf **bestimmte Nährbodenvoraussetzungen** (Wassergehalt und pH-Wert des Substrates) angewiesen. Ihre Ansprüche sind unterschiedlich, im allgemeinen gering. Sie wachsen auf vielen organischen und z. T. auch auf anorganischen Nährmedien und erhalten ihre Energie durch oxydativen Abbau von Glucose. Für die meisten Pilze sind **Temperaturen** von 20 bis 40 °C und eine **relative Luftfeuchtigkeit** von 75 bis 95 % für Wachstum und Sporulation optimal.

Dermatophyten, Schimmelpilze und Vertreter der dimorphen Pilzgruppe sowie *Cryptococcus neoformans* sind gegen **Austrocknung** unempfindlich. Dagegen stirbt

C. albicans als Schleimhautbesiedler unter trockenen Bedingungen relativ rasch ab (BLASCHKE-HELLMESSEN et al., 1985).

1.5.2. Erreger-Wirt-Beziehungen

Die Beziehungen zwischen Mensch und Tier als Wirtsorganismen und den Pilzen als Krankheitserreger sind mannigfaltig. Inwieweit daraus eine Krankheit resultiert, hängt von qualitativen und quantitativen Bedingungen beider Partner ab. Neben den **pathogenen Fähigkeiten der Erreger** und der **Disposition des Wirtes** spielen weitere Faktoren, wie die **Infektionsdosis** und der **Infektionsdruck**, eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Pilzinfektionen und Mykosen.

Für die **Wirtsabwehr** gegen opportunistische Pilze, wie *Candida*- und *Aspergillus*-Arten sowie *Mucoraceae*, sind die zahlenmäßig und funktionell intakten *Granulozyten* entscheidend. Mit zunehmender Dauer und Tiefe der Granulozytopenie steigt das Infektionsrisiko. Im Gegensatz dazu ist bei Infektionen mit anderen Erregern, wie z. B. *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* und *Coccidioides immitis*, die Suppression der über T-Zellen vermittelten Immunität durch Faktoren wie Kortikosteroidtherapie oder das erworbene Immunschwächesyndrom verantwortlich zu machen (PIZZO und WALSH, 1988). Für die Wirtsabwehr sind ferner Interaktionen zwischen Pilzen und Makrophagen entscheidend (FROMTLING und SHADOMY, 1986).

Die auf oder **im Warmblüterorganismus lebenden Pilze** sind dem Einfluß der unspezifischen und spezifischen Infektabwehr ausgesetzt, was in den morphologischen Unterschieden zwischen ihren Gewebe- und Kulturformen sichtbar wird: Im Makroorganismus kommt es zur Reduzierung der Pilzmorphe auf fädige oder abgerundete Elemente und zum Ausbleiben der Konidienbildung (z. B. bei *Dermatophyten*) sowie zu Neubildungen (z. B. *Sphärulen* als Gewebeform von *Coccidioides immitis*).

Pilze können lange Zeit im Wirt persistieren, ohne ihn zu schädigen. So verbleiben *Dermatophyten* trotz Therapie häufig symptomlos in der Haut und können unter günstigen Bedingungen erneut Rezidive hervorrufen. *C. albicans* vermag jahrelang ohne klinische Symptome den Orointestinaltrakt eines Individuums zu besiedeln.

Die **Körperoberfläche des Menschen** weist eine **natürliche Resistenz** gegen Pilzinfektionen auf. Sie basiert auf folgenden Faktoren:

- Normale Proliferation der Epidermis,
- fungistatisch wirksame Verbindungen auf der Hautoberfläche (freie Fettsäuren),
- pH-Wert zwischen 5,0 und 6,0,
- antagonistische Wirkung der bakteriellen Standortflora.

Eine durch **Feuchtigkeit** gequollene Hornschicht und selbst geringfügigste Verletzungen begünstigen die Ansiedlung von Pilzen.

Dermatophyten verändern das Mikrobiotop „Haut“. Sie leben als Spezialisten nur im Stratum corneum, das zu etwa 90 % Keratin enthält. Mit Hilfe von **Keratinasen** hydrolysieren sie diese schwer angreifbaren Substrate unter Ausscheidung von Ammoniak. Die aktive Alkalisierung ist eine wichtige Voraussetzung für die weitere destruktive Wirkung der Pilze. Das Keratin wird aufgelockert. Dadurch ist ein leichter Angriff der keratinolytischen Enzyme möglich.

Bezüglich der **Erreger-Wirt-Beziehungen bei Endomykosen durch Sproßpilze** sei folgendes hervorgehoben: Die Manifestation einer hefebedingten Mykose kann in mehreren, zeitlich mitunter weit auseinanderliegenden Schritten erfolgen (Abb. 8). Dabei ist die Ausbreitung der Erreger innerhalb eines Wirtsorganismus durch **Invasion**, durch **Persorption** mit anschließender **lymphogener und hämatogener Ausschwemmung** sowie durch **Aszendenz** und **Deszendenz** möglich. **Quantitative** Aspekte sind außerdem bei der Pathogenese der Candidose von Bedeutung. So ist die Menge der Hefezellen, die sich im Orointestinaltrakt des Wirtes entwickeln kann, mitentscheidend dafür, ob es bei einer Besiedlung bleibt oder die Toleranzgrenze überschritten wird und sich eine Mykose anbahnt (Abb. 9; s. auch Tabelle 23, Kap. 2.2.).

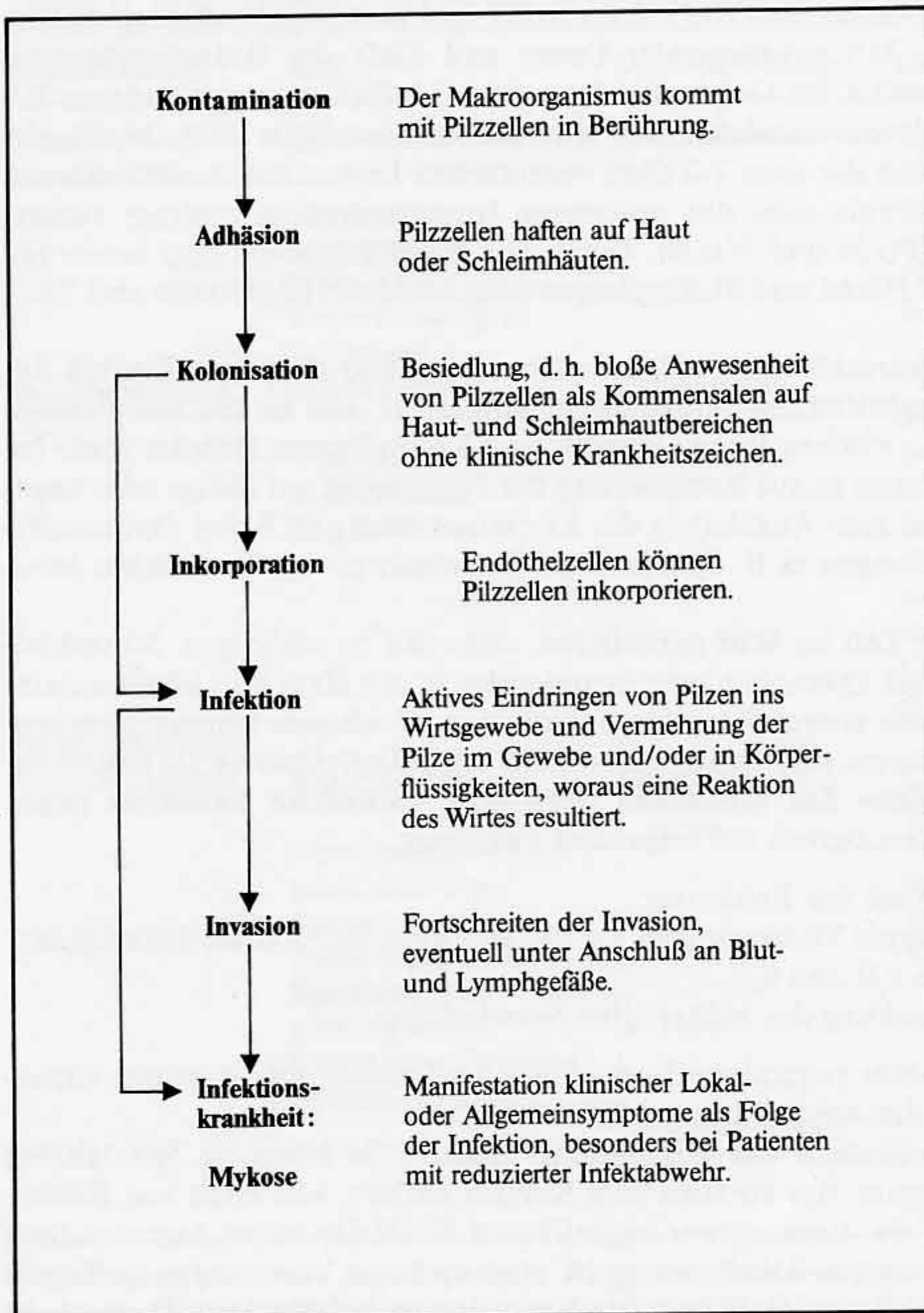


Abb. 8. Infektbahnung bei Candidamykosen.

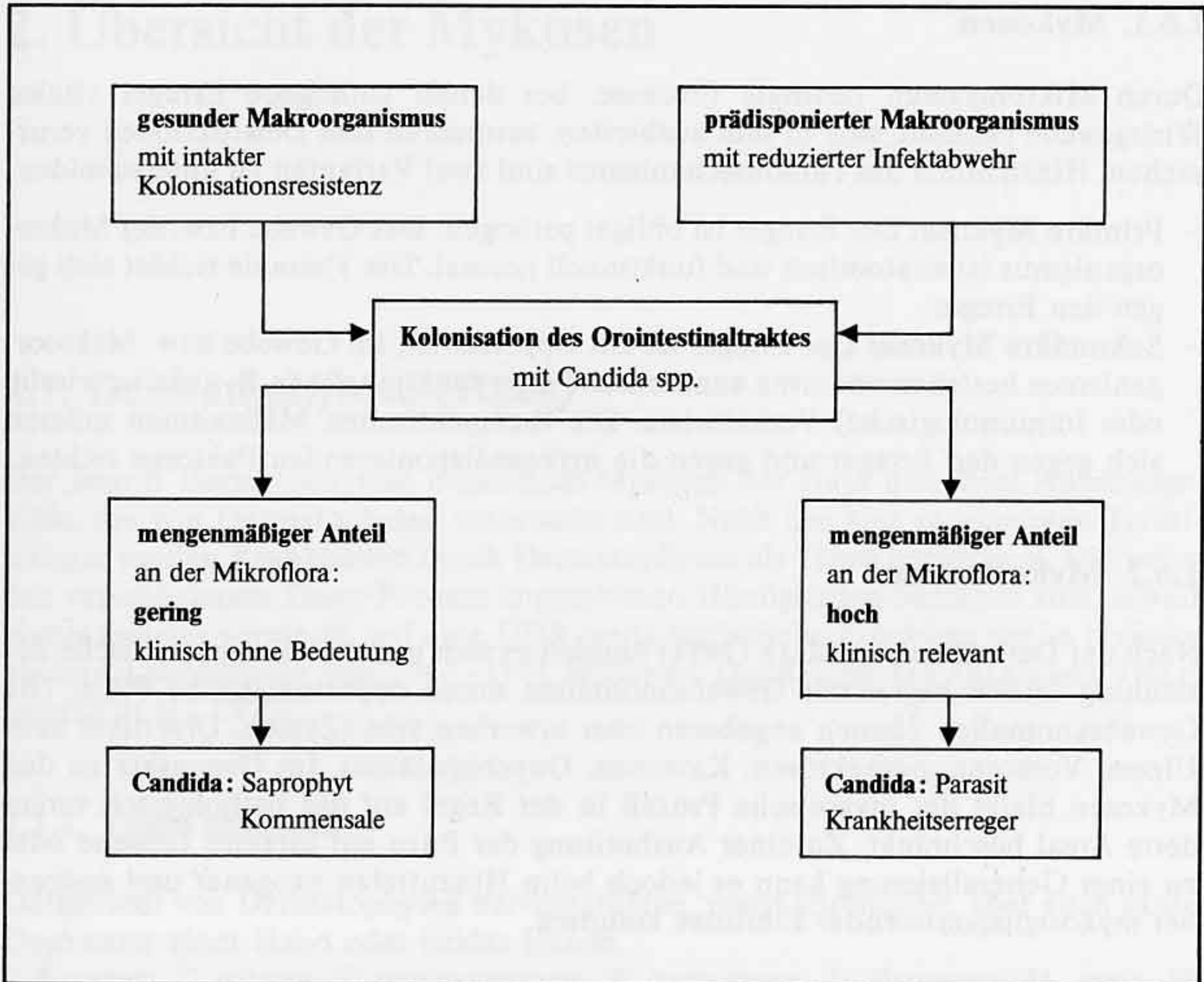


Abb. 9. Beziehungen zwischen dem Makroorganismus und *Candida* spp.

Für die Abwehr von Sproßpilzinfektionen sind seitens des Makroorganismus verantwortlich:

- Haut und Schleimhäute als Abwehrbarrieren,
- intakte Funktion und Menge neutrophiler Granulozyten und Makrophagen (Gewebsmakrophagen und Monozyten),
- zellvermittelte Immunität,
- Clearance-Funktion in Leber und Milz.

Ein Teil der ingestierten *C.albicans*-Zellen kann durch Phagozytose nicht eliminiert werden. Sie bilden Keimschläuche, die die Membran der phagozytierenden Zellen durchbrechen, zu Hyphen auswachsen und sich weiter vermehren.

1.6. Mykopathien

Der Terminus „Mykopathie“ umfaßt alle durch Makro- und Mikromyketen hervorgerufenen Affektionen des Makroorganismus oder eines Gewebes. Die folgenden Formen sind zu unterscheiden.

1.6.1. Mykosen

Durch Mikromyzetten bedingte Prozesse, bei denen pathogene Erreger vitales Wirtsgewebe befallen, sich in ihm ausbreiten, vermehren und Destruktionen verursachen. Hinsichtlich des Pathomechanismus sind zwei Varianten zu unterscheiden.

- **Primäre Mykose:** Der Erreger ist obligat pathogen. Das Gewebe bzw. der Makroorganismus ist anatomisch und funktionell normal. Die Therapie richtet sich gegen den Erreger.
- **Sekundäre Mykose:** Der Erreger ist ein Opportunist; im Gewebe bzw. Makroorganismus bestehen abnorme anatomische oder funktionelle (z. B. zirkulatorische oder immunologische) Verhältnisse. Die therapeutischen Maßnahmen müssen sich gegen den Erreger und gegen die mykosedisponierenden Faktoren richten.

1.6.2. Mykotisation

Nach der Definition von MALE (1981) handelt es sich um eine nosoparasitische Besiedlung örtlich begrenzter Gewebsanomalien durch opportunistische Pilze. Die Gewebsanomalien können angeboren oder erworben sein (Zysten, Divertikel bzw. Ulzera, Verbrennungsnekrosen, Kavernen, Onychopathien). Im Gegensatz zu den Mykosen bleibt der mykotische Prozeß in der Regel auf das pathologisch veränderte Areal beschränkt. Zu einer Ausbreitung der Pilze auf intaktes Gewebe oder zu einer Generalisierung kann es jedoch beim Hinzutreten exogener und endogener mykosedisponierender Einflüsse kommen.

1.6.3. Mykoallergosen

Sie umfassen alle durch Pilzallergene hervorgerufenen Allergieformen, insbesondere Schleimhautaffektionen des Respirationstraktes. Bei letzteren handelt es sich in den meisten Fällen um eine IgE-vermittelte Typ-I-Allergie, die klinisch als Asthma bronchiale oder Rhinitis allergica ausgeprägt sein kann. Eine Typ-III-Allergie, wie bei einer allergischen Alveolitis, ist vergleichsweise seltener. Letztlich zählen hierzu auch Mykide (s. Kap. 1.4.2.).

1.6.4. Mykotoxikosen

Intoxikationen durch Mykotoxine (s. Kap. 1.4.4.). Folgende Krankheitsbilder seien hervorgehoben (REISS, 1986):

- Aflatoxikosen (akute und chronische Vergiftungen),
- *Penicillium*-Mykotoxikosen (endemische Nephropathie des Balkans, kardiale Beriberi),
- *Fusarium*-Mykotoxikosen (Kaschin-Beck-Krankheit, alimentäre toxische Aleukie, Krebserkrankungen),
- *Alternaria*-Mykotoxikose (endemische Blutkrankheit der Bantu-Stämme in Afrika).

1.6.5. Myzetismus

Intoxikation durch giftige Makromyzeten (z. B. Knollenblätter-, Pantherpilz), die mit Speisepilzen verwechselt werden.

1.7. Terminologie der Mykosen

Krankheiten müssen einheitlich bezeichnet werden, will man Mißverständnissen vorbeugen, die möglicherweise für den Patienten negative Auswirkungen haben. Krankheitsbezeichnungen sollten international verständlich sein und sich ohne Bedeutungswandel in eine andere Sprache übersetzen lassen.

Die *International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM)* hat 1979 eine Liste zur Nomenklatur der Humanmykosen als Grundlage für eine international einheitliche Mykosen-Terminologie verabschiedet und publiziert (ISHAM, 1980; LOEFFLER, 1983). Sie ist nach klaren Prinzipien aufgebaut und läßt keinen Spielraum für Traditionen, Pietät oder auch bessere Logik. Damit ist gesagt, daß die einheitliche Sprachregelung, die die Voraussetzung für eindeutige Information, statistische Erfassung und internationales Meldewesen ist, Priorität hat, auch dann, wenn die Anwendung in der Praxis Schwierigkeiten erwarten läßt, die nicht verschwiegen werden sollen.

Die Berechtigung dieser Forderungen verdeutlicht der Nomenklaturwirrwarr früherer Jahre im deutschen Sprachraum, der sich z. T. noch heute auswirkt. So findet man noch immer den Begriff „Epidermophytie“, der eine überwiegend von *Trichophyton rubrum* verursachte oberflächliche Mykose der Füße oder Hände bezeichnet. Gleiches gilt für „Trichophytie“ und „Mikrosporie“, Namen, die eine nicht vorhandene „Erregerspezifität“ vortäuschen und obsolet sind. Völlig undurchschaubar wird es, wenn ein Begriff verschiedene Bedeutungen hat (Homonyme). Ist von Blastomykose die Rede, versteht man darunter eine von *Blastomyces dermatitidis* verursachte Krankheit. Nicht nur in der älteren deutschen Literatur meint aber das Wort „Blastomykose“ auch jede beliebige Krankheit durch Sproßpilze.

Die Terminologie der Mykosen gründet sich auf ätiologisch definierte Krankheiten, und die **gültige Krankheitsbezeichnung leitet sich vom Erreger ab**. Diese Regelung erscheint logisch und ist für viele bakterielle und parasitäre Krankheiten schon lange üblich. Die Diagnosen Tuberkulose, Listeriose, Borreliose, Yersiniose usw. werden nur dann gestellt, wenn der Erregernachweis gelungen ist oder spezifische Seroreaktionen zwingend dafür sprechen. Pilzkrankheiten der Haut dagegen werden überwiegend klinisch diagnostiziert und behandelt. Für diese Fälle sieht die internationale Terminologie der Humanmykosen keine korrekte Bezeichnung vor und kann dies auch nicht, da eben der Erreger den Namen der Krankheit bestimmt.

Ist wenigstens durch den Pilznachweis im Nativpräparat die mykogene Natur der Hautkrankheit sehr wahrscheinlich, so ist die Sammelbezeichnung Hautmykose (**Dermatomykose**) anwendbar, die nicht der internationalen terminologischen Regelung unterliegt. Alle anderen mykologisch nicht diagnostizierten Fälle können nur als Verdacht auf Mykose oder besser mit einem neutralen deskriptiven Begriff (z. B. Interdigitalmazeration) bezeichnet werden.

Regeln der internationalen Mykosen-Terminologie:

- Für jede durch Pilze hervorgerufene Krankheit gilt eine einzige Bezeichnung.
- Es gibt nur eine einzige Bezeichnung für jede klinische Entität.
- Der Krankheitsname leitet sich in der Regel von der Gattungsbezeichnung des Erregers ab und erhält das Suffix „-ose“ (-osis), z. B. *Candida* → *Candidose*; Ausnahmen: *Pityriasis versicolor*, *Myzetom*, *Piedra alba*.
- Eine Anpassung entsprechend dem Erkenntnisfortschritt ist möglich, bedarf aber in jedem Fall einer neuen Vereinbarung.
- Klinische Typen oder die Untergliederung einer Entität unterliegen nicht dieser internationalen Terminologie mit Ausnahme der Dermatophytose.

Alle durch Dermatophyten hervorgerufenen Krankheiten der Haut und/oder der Hautanhangsgebilde heißen **Dermatophytose** und bilden eine **klinische Entität**. Klinische Typen oder Subentitäten der Dermatophytose werden mit **Tinea ...** (stets mit Epitheton!) bezeichnet (z. B. *Tinea pedis*, *Tinea unguium*). Damit ist der Begriff *Tinea* zur Kennzeichnung der Dermatophyteninfektionen festgelegt worden und sollte in Verbindung wie „*Tinea versicolor*“ oder „*Tinea nigra*“ nicht mehr verwendet werden (TAUSCH et al., 1986; KIELSTEIN et al., 1987).

Ebenso ist die **Candidose** eine **klinische Entität**, unabhängig davon, wo die Infektion sich manifestiert (Haut, Schleimhaut, innere Organe). Natürlich ist eine Unterteilung in Subentitäten zwingend notwendig. Sie unterliegt jedoch z. Z. noch nicht der internationalen Übereinkunft.

Da die Begriffe Dermatophytose und Candidose jeweils **eine Krankheitsentität** charakterisieren, können sie logischerweise **nur im Singular** verwendet werden. Zur Kennzeichnung verschiedener Subentitäten ist folglich das Wort „Candidosen“ nicht korrekt. Hier muß von verschiedenen Candidose-Formen, – Lokalisationen usw. gesprochen werden.

Eine Auflistung der international anerkannten Krankheitsbezeichnungen erübrigt sich an dieser Stelle, da die Gliederung dieses Buches im wesentlichen auf ihnen beruht und das Inhaltsverzeichnis der beschriebenen Krankheiten sie entsprechend ausweist.

Ein terminologisches Problem können **Doppelinfectionen von Dermatophyten und Hefen** und/oder **Schimmelpilzen** sein. Wählt man den Begriff Mykose (Mykose der Füße oder Dermatomykose), so beschreibt man hiermit keine Krankheitsentität. Besser ist es in solchen Fällen, zwei Diagnosen zu wählen, z. B. *Tinea ...* und *Candidose*.

Der klinisch tätige Arzt ist es gewöhnt, **Mykosen nach ihrer Lokalisation** zu klassifizieren: Dermatomykose, Otomykose, Keratomykose, Systemmykose, Endomykose usw. Beide Systeme, einmal ist der Erreger, zum anderen ist die Topographie bzw. das befallene Organ das Leitmotiv, sind nicht miteinander kompatibel.

Wir haben uns in diesem Buch für die von der ISHAM empfohlene internationale Klassifikation entschieden. Das hat allerdings zur Folge, daß man z. B. das Kapitel „Lungenmykosen“ vergeblich sucht, wohl aber Pilzinfektionen der Lunge unter den Krankheitsentitäten *Candidose*, *Cryptococcose*, *Aspergillose* usw. findet. Damit können Diskussionen über Begriffe wie **Endomykosen**, **Systemmykosen**, **systemische Mykosen** usw. entfallen. Sie unterliegen nicht der internationalen My-

kosen-Nomenklatur und können als Sammelbegriffe frei angewendet, müssen aber stets klar definiert werden.

Die in diesem Buch verwendeten Begriffe, die nicht der internationalen Mykosen-Nomenklatur unterliegen, haben folgende Bedeutung:

Mykosen = von Pilzen verursachte Krankheiten aller Lokalisationen. *Hierzu zählen nicht*: Besiedlung (Kolonisation) und Infektion *ohne* jegliche klinische Symptomatik.

Endomykosen = Mykosen innerer Organe (einzelne oder mehrere) und Organsysteme, Pilzsepsis, Metastasierung (auch in die Haut) und Generalisierung.

Otomykosen = Mykose des äußeren Gehörganges und ggf. postoperativer Höhlen der Ohren.

Okulomykosen = Mykosen des Auges: der Hornhaut (überwiegend exogene Infektion) oder des Augenhintergrundes und des Glaskörpers (auch als Pilz-Endophthalmitis bezeichnet). Letztere zählt mit zu den Endomykosen, da sie überwiegend hämatogen entsteht.

Myzetom = durch die ISHAM festgelegter Begriff für eine durch Fisteln und Pilzgranula charakterisierte und durch verschiedene Pilze hervorgerufene Mykose („Eumyzetom“). Abzugrenzen ist das klinisch ähnliche, durch Vertreter der Ordnung Actinomycetales verursachte „Aktinomyzetom“.

Der aufmerksame Leser dieses Kapitels wird schnell entdeckt haben, daß es ein Einteilungssystem der Mykosen, das sowohl klinischen als auch streng wissenschaftlich-mykologischen Belangen entspricht und dazu noch international akzeptabel ist, zur Zeit nicht gibt. Kompromisse sind unumgänglich.

1.8. Prädisponierende Faktoren für Mykosen

1.8.1. Dermatomykosen und Endomykosen

Die Manifestation von Dermatomykosen und Endomykosen ist entscheidend von Faktoren abhängig, die die Resistenz des Wirtes mindern. Sie können **exogenen** oder **endogenen Ursprungs** sein, wobei jedoch eine absolute Trennung nicht möglich ist (Tabellen 12 und 13). Ihre mykosebegünstigende Wirkung beruht primär und letztendlich auf einer Schädigung der Infektabwehr des Patienten einschließlich des Immunsystems.

Bei Endomykosen kommt es nicht selten zu einer Häufung prädisponierender Faktoren durch die Grundkrankheit und die gegen sie gerichteten therapeutischen Maßnahmen. Die zahlenmäßige Zunahme von Endomykosen in jüngster Zeit ist zurückzuführen auf die breitere Anwendung von Antibiotika und immunsuppressiver Medikamente, auf eine aggressivere Tumor-Chemotherapie sowie auf den häufigeren Einsatz einer parenteralen Ernährung und invasiver chirurgischer Eingriffe.

Tabelle 12. Prädisponierende Faktoren für Dermatomykosen (modifiziert nach MALE, 1981)

	Stärkegrad der Disposition gegenüber		
	D	H	S
Exogene Faktoren			
Feuchtigkeits- und Wärmestauung (Mazeration der Haut):			
– berufsbedingt (Feuchtarbeit)	+++	+++	
– kleidungsbedingt (Tragen von Gummistiefeln, Kunstfasertexti- lien, Windelhöschen)	+++	++	
Kontakt mit Chemikalien, dadurch Störungen der lokalen Abwehr- funktion der Haut	(+)	++	
anhaltende Kompression durch Schuhwerk	+++	(+)	+
Verletzungen, Abrasionen der Haut (Nagelbett ist besonders disponiert)	+	++	+
Verbrennungen		+	+++
Endogene Faktoren			
Defekte der humoralen und zellulären Infektabwehr	++	++	++
Endokrinopathien (Diabetes mellitus u. a.)	+	+++	
Durchblutungsstörungen (Arterio- pathien, Minderdurchblutung)	(+)	++	
Störungen der Thermoregulation (Hypothermie der Akren)	+	+	
Lymphopathien – Stase	+++	(+)	
Phlebopathien	+++	(+)	

D = Dermatophyten, H = Hefen, S = Schimmelpilze, + = Stärkegrad der Disposition

Tabelle 13. Prädisponierende Faktoren für Endomykosen

Immundefekte	Therapie mit
Granulozytopenie	– Zytostatika
Hämatologische Krankheiten	– Immunsuppressiva
Maligne Tumoren	– Kortikosteroiden
Endokrinopathien	– Breitbandantibiotika
(insbesondere Diabetes mellitus)	Große chirurgische Eingriffe
Infektionskrankheiten	– Transplantationen
Schwere Allgemeinkrankheiten	– Herz-, Thorax- und
Niereninsuffizienz und	Abdominalchirurgie
Harnwegsanomalien	Intensivtherapie
Polytrauma	– Verweilkatheter
Verbrennungen	– Transfusionen
	– Beatmung
Risikoneugeborene	– Hämodialyse
Patienten im Senium	Strahlentherapie

1.8.2. AIDS-assoziierte Mykosen

Die zentrale Bedeutung der spezifischen und unspezifischen körpereigenen Abwehrmechanismen für das Auftreten von Mykosen wurde in nahezu dramatischer Weise durch das erworbene Immundefektsyndrom (AIDS) evident. Der rasche Erkenntniszuwachs über diese neue Krankheit hat auch wesentliche Details zur immunologischen Abwehr von Pilzkrankheiten erbracht bzw. läßt weitere noch erwarten.

Mykosen der Haut und der Schleimhäute werden bei AIDS-Patienten in 80–90 % der Fälle beobachtet (Tabelle 14). Dabei dominieren **alle Tinea-Formen** und die **Candidose des Oropharynx** und des Ösophagus.

Tabelle 14. AIDS-assoziierte Mykosen (modifiziert nach MALE, 1988)

Mykosen	Erreger	Betroffene Gewebe	Häufigkeit
Tinea-Formen	Dermatophyten	Haut und Anhangsgebilde	80–90 %
Candidose	<i>Candida</i> -Arten	Haut, Oropharynx, Vagina, Ösophagus, Intestinaltrakt, systemisch: hauptsächlich ZNS	70–90 % 1 %
Cryptococcose	<i>Cryptococcus neoformans</i>	überwiegend ZNS	3– 5 %
Amerikanische Histoplasmose	<i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i>	Haut, Lungen, lymphatisches System	1– 2 %
Afrikanische Histoplasmose	<i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>duboisii</i>	Haut, Lungen, lymphatisches System	1– 5 %
Aspergillose	<i>Aspergillus</i> -Arten	Atemwege, Sinus, Gehirn, Leber, Nieren	Einzelfälle

Weitere Einzelfälle von Infektionen mit *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii* und verschiedenen opportunistischen Schimmelpilzen wurden als AIDS-assoziierte Mykosen beschrieben.

Der Verlauf dieser Mykosen bei Patienten mit einer Human-Immunodeficiency-Virus(HIV)-Infektion ist in der Regel schwerer als bei Nicht-HIV-Infizierten. Die Candidose der Schleimhäute geht sehr häufig mit Ulzerationen einher. Trotzdem ist die tödlich verlaufende **Candidose** bei AIDS-Patienten die Ausnahme, während die **Cryptococcose** zu den bedeutsamen Todesursachen bei diesen Patienten zählt. Auch der Verlauf der zwar noch relativ seltenen **Aspergillose** ist schwer und endet meist tödlich. Grundsätzlich können AIDS-assoziierte Mykosen alle Gewebe bzw. Organe betreffen, trotzdem besteht eine **deutliche Bevorzugung des Zentralnervensystems**.

Die Tatsache, daß die candidabedingte Endomykose wesentlich häufiger bei Lymphompatienten und nach Nierentransplantation beobachtet wird als bei HIV-Infizierten, zeigt deutlich, daß für die Abwehr opportunistischer Pilzinfektionen keine einheitlichen, sondern sehr differenzierte Abwehrmechanismen in Abhängigkeit von der Pilzgattung wirksam sind.

1.9. Epidemiologie der Mykosen

Detaillierte Kenntnisse über die Epidemiologie der humanen und animalen Mykosen sind für Maßnahmen zur Bekämpfung und Prophylaxe unentbehrlich. In diesem Zusammenhang interessieren die **Erregerreservoir** und **Infektionsquellen** (Tabelle 15), die **Übertragungsfaktoren und -mechanismen** (Tabellen 16 und 17), die **Infektketten** (Tabelle 18) sowie der **Infektionsmodus oder Infektionstyp** der Pilze (Tabelle 19).

Im Weltmaßstab zeigen Hefen und Schimmelpilze die größte Verbreitung als

Tabelle 15. Erregerreservoir und Infektionsquellen für Pilze

Reservoir	Dermato-phyten ¹⁾	Hefen	Schimmel-pilze	Dimorphe Pilzgruppe
Mensch	+	<i>C. albicans</i> <i>Malassezia furfur</i>	<i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. krusei</i> <i>C. guilliermondii</i> <i>C. glabrata</i> u. a.	(+)
Tiere (Warmblüter)	+	<i>C. albicans</i> <i>Malassezia pachydermatis</i> <i>Cr. neoformans</i>	<i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. krusei</i> <i>C. guilliermondii</i> <i>C. glabrata</i> u. a.	+
Erdboden	+		<i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. krusei</i> <i>C. guilliermondii</i> <i>C. glabrata</i> u. a. <i>Cr. neoformans</i>	+
Luft, Staub			<i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. krusei</i> <i>C. guilliermondii</i> <i>C. glabrata</i> u. a. <i>Cr. neoformans</i>	+
Pflanzen			<i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. krusei</i> <i>C. guilliermondii</i> <i>C. glabrata</i> u. a.	+
				<i>Sporothrix schenckii</i> <i>Blastomyces dermatitidis</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>duboisii</i> Chromomykose-Erreger

Reservoir	Dermato-phyten ¹⁾	Hefen	Schimmel-pilze	Dimorphe Pilzgruppe
Lebens- und Futtermittel			+	
				<i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. krusei</i> <i>C. guilliermondii</i> <i>C. glabrata</i> u. a.

D = Dermatophyten, H = Hefen, S = Schimmelpilze, + = gesamte Pilzgruppe ist gemeint.

¹⁾ Dermatophyten-Arten s. Tabelle 5

Tabelle 16. Übertragung von Pilzen auf den Menschen (Übertragungsfaktoren)

Übertragungsfaktoren	D	H	S	Dimorphe Pilzgruppe
Direkte Übertragung				
Kontakt- oder Schmierinfektion	+	+	+	
		(<i>C. albicans</i> häufig) (<i>Malassezia furfur</i>)		
Indirekte Übertragung				
– über Vehikel : Gebrauchsgegenstände, Pflegeutensilien, medizinische Geräte	+	+		
		(<i>C. albicans</i>)		
Staub- und Erdbodenpartikel		+	+	+
		(<i>Cr. neoformans</i>)		
– Über Pflegepersonen : Hände!		+		
		(<i>C. albicans</i>)		
– Über Vektoren : Läuse, Flöhe, Milben	+			

Abkürzungen wie in Tabelle 15

Kosmopoliten. Dagegen sind einige Arten der Dermatophyten und der dimorphen Pilzgruppe nur regional verbreitet (PHILPOT, 1978).

Die Mehrzahl der Mykosen tritt als **sporadische Einzelfälle** auf. Es kommt aber auch zu **Gruppenerkrankungen** (Infektionen mit *M. audouinii*, *M. canis*, *E. floccosum*, *C. albicans*, *A. fumigatus* und dimorphen Pilzen) sowie zu **endemischer Verbreitung** (*Coccidioides immitis* in Wüstenzonen Mittel- und Südamerikas, *Paracoccidioides brasiliensis* in Südamerika, *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* im Mississippi-Gebiet, aber auch *C. albicans* auf Säuglingsstationen, *A. fumigatus* im Klinikmilieu, *T. verrucosum* und *T. mentagrophytes* in Tierherden). **Selten** entstehen **epidemische Krankheitsausbrüche**. Bekannt sind Epidemien durch *T. equinum* in Pferdebeständen, durch *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* bei Beschäftigten in Kellerräumen und bei Höhlenbesuchern sowie durch *Sporothrix schenckii* bei etwa 3 000 Bergarbeitern in Südafrika zwischen 1941 und 1944.

Tabelle 17. Übertragung von Pilzen auf den Menschen (Übertragungsmechanismen)

Übertragungsmechanismen	D	H	S	Dimorphe Pilzgruppe
Haut- und Schleimhaut-Infektion	+	+	+	
Mikrotraumen, Wundinfekt	+	+	+	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> <i>Blastomyces dermatitides</i> <i>Sporothrix schenckii</i> Chromomykose-Erreger
Trans- bzw. perkutane Infektion, gelegentlich iatrogene Infektion		+		
Orale Infektion		+		$\left\{ \begin{array}{l} \textit{Histoplasma capsulatum} \textit{ var. capsulatum} \\ \textit{Blastomyces dermatitidis} \\ \textit{Paracoccidioides brasiliensis} \end{array} \right.$
Aerogene Infektion		+	+	
Intrauterine Infektion		+		
		(<i>Cr. neoformans</i>)		
		(<i>C. albicans</i>)		

Abkürzungen wie in Tabelle 15

Tabelle 18. Infektketten für menschen- und tierpathogene Pilze

Infektketten	D	H	S	Dimorphe Pilzgruppe
Mensch \longleftrightarrow Mensch	+	+	+	
	anthropophile	C. albicans	<i>A. fumigatus</i>	
Mensch \longrightarrow Tier	+			
Tier \longrightarrow Mensch	+	+	+	
Zoonosen	zoophile		<i>A. fumigatus</i>	
Tier \longleftrightarrow Tier	+	+	+	
	zoophile	Cr. neoformans	<i>A. fumigatus</i>	
Erdboden \longrightarrow Mensch	+	+	+	+
	geophile	Cr. neoformans	<i>A. fumigatus</i>	
Erdboden \longrightarrow Tier	+	+	+	+
	geophile	Cr. neoformans		

Abkürzungen wie in Tabelle 15

Zur Einschätzung der Mykosenproblematik sind Angaben über die **Häufigkeit von Mykosen** erforderlich, die oft schwer zu erbringen sind, wie z. B. für Endomykosen. Wichtige Ergebnisse liegen in diesem Zusammenhang von DERMOUMI (1987) sowie J. MÜLLER et al. (1987) vor. Gegenwärtig bemüht man sich um die Erfassung systemischer Mykosen bei Risikopatientengruppen nach einheitlichen Richtlinien.

Tabelle 19. Infektionstypen bei der klinischen Manifestation von Mykosen, bezogen auf den erkrankten Patienten

Infektionstyp	D	H	S	Dimorphe Pilzgruppe
Exogene Infektion:	+	+	+	+
		Cr. neoformans		
		C. albicans ¹⁾		
Endogene Infektion:		C. albicans		
Exogene und endogene Infektion:		<i>C. tropicalis</i>		
		<i>C. parapsilosis</i>		
		<i>C. krusei</i>		
		<i>C. guilliermondii</i>		
		<i>C. glabrata</i>		
		u. a.		

Abkürzungen wie in Tabelle 15

¹⁾ Infektionen von Neugeborenen, Partnerinfektionen, Hospitalinfektionen

1.9.1. Vorkommen und Übertragung von Dermatophyten

Innerhalb der Dermatophyten hat sich ein **Übergang vom Saprophytismus** – wie er noch bei geophilen Arten zu beobachten ist – **über den Mehrwirtparasitismus** (z. B. bei *T. mentagrophytes*) **zum Einwirtparasitismus** (bei *T. verrucosum* als zoophile Spezies und bei *T. rubrum* als anthrophile Spezies) vollzogen. Dieses unterschiedliche ökologische Verhalten hat entsprechend unterschiedliche Konsequenzen für die Bekämpfungsmaßnahmen der Dermatophytose (s. Kap. 4. 1.).

Die wichtigsten Infektionsquellen für Dermatophyten sind infizierte Menschen und Tiere (Tabellen 5 und 15). Beim Menschen dominieren die anthropophilen Arten: Auf *T. rubrum* entfallen gegenwärtig in unserem geographischen Bereich etwa 80 %, auf *T. mentagrophytes* var. *gypseum* und var. *interdigitale* 15 % und auf *E. floccosum* 2 % der bei Mykosen isolierten Dermatophytenflora. Zoophile Arten nehmen etwa 3 % ein. Seit den 60er Jahren wurden weltweit ein Anstieg von *T. rubrum* und eine Abnahme von *T. mentagrophytes* beobachtet.

Die anthropophilen Dermatophyten werden über pilzhaltige Haut-, Haar- und Nagelpartikel **direkt** von Mensch zu Mensch übertragen oder – was weitaus häufiger geschieht – auf **indirektem** Weg, z. B. bei der Benutzung von Schwimmbädern, Waschräumen und Duschanlagen in Betrieben, Schulen, Kasernen, Heimen und Sportanlagen (s. Tabelle 18). Mit pilzwirksamen Desinfektionsmaßnahmen muß die Verbreitung von Dermatophyten unterbunden werden (s. Kap. 4. 1.).

Die zoophilen Dermatophyten werden ebenfalls **direkt** oder **indirekt** vom Tier auf den Menschen übertragen (s. Tabelle 18). Häufigste Arten sind in Mitteleuropa *T. verrucosum* bei Rindern, besonders bei Kälbern (**Einwirtparasit**), *T. mentagrophytes* var. *granulosum* bei Rindern und Nagetieren (Laboratoriumstiere!) als **Mehrwirtparasit** sowie *M. canis* bei Katzen und Hunden. Latent infizierte Tiere ohne Mykosesymptomatik stellen gefährliche Infektionsquellen dar, die meist erst durch

Pilzherde beim Menschen erkannt werden. Eine **hohe Wirtsspezifität** liegt für *T. equinum* (Pferd) und *M. gallinae* (Hühnervogel) vor. Menschen und andere Tiere erkranken selten.

Die **geophilen Dermatophyten** treten mit *M. gypseum* als wichtigstem Vertreter bei Mykosen der Unterarme und Hände auf. Betroffen sind Beschäftigte in Gärtnereien. Gedüngte Gartenerde enthält häufig diesen Pilz. *T. terrestre* wird gelegentlich aus Haut- und Nagelproben isoliert, in den meisten Fällen als Kontaminant vom Erdboden ohne klinische Bedeutung.

Vorkommen auf gesunder Körperoberfläche: Dermatophyten werden bei Reihenuntersuchungen auch auf augenscheinlich gesunder Haut und Nägeln angetroffen. So gelang aus **gesunden Zehenzwischenräumen** ($n = 247$) in 4,9 % (GÖPFERT, 1988) und von **gesunden Zehennägeln** ($n = 405$) in 5,6 % (SEEBACHER, 1968) die Anzucht von Dermatophyten. *T. mentagrophytes* trat dabei 2–3mal häufiger als *T. rubrum* auf. Diese Fälle müssen als Pilzinfektionen (noch) ohne klinische Symptome interpretiert werden. *Dermatophyten gehören nicht zur normalen Mikroflora der Körperoberfläche.*

1.9.2. Vorkommen und Übertragung von Hefen

Die medizinisch interessierenden Hefen verhalten sich in epidemiologischer Hinsicht unterschiedlich. Es muß daher bei Häufigkeitsangaben in der Literatur genau beachtet werden, ob **Hefen insgesamt**, ob die Gattung *Candida* oder **nur einzelne Arten**, wie *C. albicans*, gemeint sind.

Candida albicans: Primärer Standort dieser Spezies sind die Schleimhäute der **Mundhöhle** und der **Intestinaltrakt** des Menschen und warmblütiger Tiere (Affen, Rinder, Pferde, Hunde, Kaninchen, Geflügel). Sie kommt **nicht ubiquitär in der freien Natur** vor. Bei Isolaten außerhalb von Mensch und Tieren handelt es sich stets um Kontaminationen durch Kot, Speichel und andere Ausscheidungen. *Somit ist der hefebesiedelte gesunde oder kranke Mensch die wichtigste Infektionsquelle für C. albicans.* Sie ist ferner diejenige Hefeart, die nicht nur bei mykosedisponierten, sondern auch bei gesunden Menschen am häufigsten anzutreffen ist (Tabelle 20), wodurch die pathogenetische Beurteilung für den einzelnen Patienten erschwert wird. Es wäre aber nicht gerechtfertigt, *C. albicans* zur physiologischen Mikroflora des Menschen zu rechnen. Bemerkenswert ist die **multilokale Verbreitung** dieses Pilzes. Gleichzeitiges Vorkommen in Mundhöhle und/oder Atemwegen und/oder Stuhl und/oder Urin und/oder Vaginalsekret und/oder auf der Körperoberfläche sind keine Seltenheiten. Erwiesen ist, daß es sich dabei in den meisten Fällen nicht nur um gleiche Pilzarten, sondern auch um **gleiche Pilzstämme** mit gleichen stammspezifischen Merkmalen und Resistenzmustern handelt. Deshalb sollten in die Untersuchung eines Patienten gleichzeitig mehrere Materialien einbezogen werden, was z. B. bei **Erhebung des „mykologischen Status“** zu beachten ist (s. Tabelle 30).

Die Übertragung von C. albicans geschieht als Kontakt- und Schmierinfektion auf direktem und indirektem Weg (s. Tabelle 16). Der erstmalige Kontakt kann – mit Ausnahme der seltenen intrauterinen Infektionen – bereits unter der Geburt stattfinden. 80–85 % der Schwangeren mit vaginalem *C.-albicans*-Befall infizieren ihre

Tabelle 20. Vorkommen von *Candida albicans* bei gesunden Menschen

Untersuchungsmaterial bzw. Lokalisation	Häufigkeit %
Mundhöhle	25–55
Stuhl	15–30
Sputum	10–20
Bronchialsekret	1
Vaginalsekret:	
Nichtgravide ohne Beschwerden	5–10
Gravide ante partum	25–30
Frauen post partum	3–10
Haut (ohne krankhafte Veränderungen)	1
Urin	0
Blut	0
Liquor cerebrospinalis	0

Diese Angaben beziehen sich auf den kulturellen Nachweis von *C. albicans*. Auf den gesamten Hefebefall bezogen, ergäben sich höhere Quoten.

Kinder sub partu (BLASCHKE-HELLMESSEN, 1968; HOLTORFF et al., 1976). Bei 22–24% der Neugeborenen läßt sich *C. albicans* vor dem ersten Baden und bei 10–12% danach in Mundhöhle, Rektum, Magenaspirat und auf der Haut nachweisen. Bei Hospitalinfektionen durch *C. albicans* sind weitere Möglichkeiten der Übertragung zu bedenken (s. Kap. 4.2.1.).

Die **übrigen medizinisch wichtigen Candida- und Trichosporon-Arten** sind als Saprophyten **ubiquitär** verbreitet und bei Mensch und Tieren auf der Körperoberfläche sowie im Respirationstrakt und Darmkanal anzutreffen, zumeist in geringen Keimzahlen bei gesunden Individuen (s. Tabellen 15 und 19).

Cryptococcus neoformans: Diese Hefe gehört **nicht zur normalen Mikroflora des Menschen**. Jeder Nachweis ist ein kontrollbedürftiger Befund mit therapeutischen Konsequenzen. **Primärer Standort** sind **Tauben** (Besiedlung des Kropfes) und **andere Vögel**, die oft nicht erkranken. Als Infektionsquellen kommen angesammelte, trockene *Cr.-neoformans*-haltige **Fäkalien** in Taubenschlägen und Vogelkäfigen in Betracht. *Cr. neoformans* ist – im Gegensatz zu *C. albicans* – gegen Austrocknung sehr widerstandsfähig und damit in der Außenwelt viele Monate infektionstüchtig. Die übrigen *Cryptococcus*-Arten sind als Saprophyten verbreitet.

Malassezia-Arten: *Malassezia furfur* ist an den Menschen und *Malassezia pachydermatis* an Hunde und andere warmblütige Tiere stark adaptiert. Sie wurden außerhalb der Warmblüter bisher nicht nachgewiesen (s. Tabelle 16).

1.9.3. Vorkommen und Übertragung von Schimmelpilzen

Schimmelpilze kommen in der Natur ubiquitär vor. Als Erregerreservoir sind der Erdboden sowie der Schimmelpilzbewuchs auf Holz, Papier, Tapeten, Fußbodenbelägen, Textilien, Leder sowie Nahrungs- und Futtermitteln zu beachten. Be-

sonders gefährlich sind Anreicherungen von **Aspergillus fumigatus** in der Umgebung Kranker, wie z. B. durch Blumentopferde in Krankenzimmern und Wohnräumen. Schimmelpilzmykosen entstehen als **exogene** Infektionen. Die Übertragung der Pilze erfolgt **direkt** oder **indirekt**, am häufigsten auf aerogenem Wege (s. Tabellen 15–19).

Schimmelpilze kommen bei gesunden Personen gelegentlich auf der Körperoberfläche und im Respirationstrakt als Kontaminanten vor sowie im Darmtrakt als passagere Mikroben durch pilzhaltige Lebensmittel. Sie gehören jedoch nicht zur autochthonen Mikroflora des Menschen.

Besondere Bedeutung kommt der Schimmelpilz-Exposition in der Arbeitsumwelt im Hinblick auf die Entstehung pilzallergischer Krankheiten des Respirationstraktes zu (GEMEINHARDT und WALLENSTEIN, 1986).

2. Übersicht der Mykosen

2.1. Dermatophytose (Tinea)

Der Begriff Dermatophytose bezeichnet Mykosen der Haut und ihrer Anhangsgebilde, die von Dermatophyten verursacht sind. Nach der hier verwendeten Terminologie werden Krankheiten durch Dermatophyten als **Tinea** bezeichnet. Die unter den verschiedenen Tinea-Formen angegebenen Häufigkeiten beziehen sich, soweit nichts anderes vermerkt, auf eine DDR-weite statistische Erhebung der in mykologischen Laboratorien von 1967–1971 isolierten Dermatophyten (BLASCHKE-HELLMESSEN et al., 1975).

2.1.1. Tinea manuum

Definition: von Dermatophyten hervorgerufene, meist chronische, aber auch akute Dermatose einer Hand oder beider Hände.

Erreger: *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *E. floccosum*, *M. canis*, *M. gypseum*.

Terminologie: Handmykose, Epidermophytia manuum (veralteter Begriff).

Häufigkeit: weltweit verbreitet. Von 38 738 analysierten Dermatophyteninfektionen der Haut waren 11,1 % eine Tinea manuum. In 86,0 % der Fälle wurde *T. rubrum* isoliert. Die Tinea manuum zählt zu den häufigen Mykosen. Genauere Zahlenangaben zur Verbreitung in der Bevölkerung liegen im Gegensatz zur Tinea pedum kaum vor, nicht zuletzt wegen der differentialdiagnostisch schwierigen klinischen Abgrenzung.

Klinik: Die Krankheit beginnt meist an einer Hand und kann später auf die andere übergreifen. Die **vesikulöse Form** erscheint mit der Eruption sagokornähnlicher Bläschen an den Palmarflächen, den Handrändern und /oder den Fingerseitenflächen. Die Anordnung der Bläschen ist bogenförmig oder zirzinär. Der Blaseninhalt ist zunächst klar und viskös. Die **hyperkeratotisch-squamöse Form** (Abb. 10) beginnt auch mit Bläschen, die schnell eintrocknen und sich zu runden, schuppigen Herden entwickeln. Im weiteren Verlauf kann sich der gesamte Handteller mit dicken Schuppen bedecken und von zahlreichen Rhagaden durchzogen sein. Damit wird die Gebrauchsfähigkeit der Hand erheblich eingeschränkt. Die mildeste Verlaufsform mit feinen Schuppen und ohne subjektive Beschwerden (Abb. 11) ist von der nichtmykogenen Dyshidrosis lamellosa sicca ohne Pilzuntersuchung nicht unterscheidbar. Mykosen des mit Haarfollikeln besetzten Handrückens sind oft kreisrund und weisen einen stärker entzündeten Randsaum auf. Bei



Abb. 10. Tinea manus. Hyperkeratotische Form, Erreger: *Trichophyton (T.) rubrum*.



Abb. 11. Tinea manus. Feinlamellöse Form. Erreger: *T. rubrum*.

der ekzematoïden Tinea manuum wird das Bild von akuter Entzündung, Bläschen und follikulären Pusteln bestimmt. Sie ist vom allergischen Kontaktekzem abzugrenzen.

Verlauf und Prognose: Die Tinea manuum kann unbehandelt jahrelang stationär bleiben oder mit Verschlimmerung des klinischen Bildes fortschreiten. Die Selbstheilungstendenz ist nur gering ausgeprägt. Schmerzen und Bewegungseinschränkungen können Arbeitsunfähigkeit bedingen.

Differentialdiagnosen: Candidosis manuum, vulgäres Handekzem, isolierte Psoriasis palmaris (et plantaris), isoliertes atopisches Handekzem, Dyshidrosis. Die genannten Krankheiten treten überwiegend beidseitig auf und sind ohne Pilzuntersuchung rein morphologisch von der Tinea manuum nur schwer oder gar nicht abgrenzbar.

Mykologische Diagnostik: Nativpräparat und Pilzkultur von randständig entnommenen Schuppen oder von Blasendecken und gegebenenfalls vom Blaseninhalt. Durch die häufig erfolgte Vorbehandlung gelingt der Erregernachweis oft nicht bei der ersten Untersuchung. Wiederholungsuntersuchungen nach etwa 8tägiger Behandlungspause sind zur Sicherung der Diagnose dann erforderlich. Der kulturelle Dermatophytennachweis bestätigt die Diagnose Tinea manuum, ein positives Nativpräparat macht sie wahrscheinlich, grenzt sie aber nicht von der Candidose ab.

Histologische Diagnostik: Wird aus differentialdiagnostischen Erwägungen eine Biopsie durchgeführt, sollte eine spezielle Pilzfärbung veranlaßt werden. Myzelien im Stratum corneum weisen auf eine Pilzinfektion hin.

Therapie: Bei stark exsudativen, vesikulösen Formen sind zunächst feuchte Umschläge mit Kaliumpermanganat-Lösung oder die Pinselung mit Oleum Zinci oxydati SR zu empfehlen. Danach sind dermatophytenwirksame Antimykotika bis zur klinischen Heilung und 3–4 Wochen darüber hinaus 2mal täglich lokal anzuwenden. Bei chronischen Fällen kann Griseofulvin, oral verabreicht, die Heilung bringen.

2.1.2. Tinea pedum

Definition: von Dermatophyten verursachte Mykose der Zehenzwischenräume, der Fußsohle und gelegentlich des Fußrückens.

Erreger: *T. rubrum* (69,8 %), *T. mentagrophytes* (28,0 %), *E. floccosum* (1,5 %).

Terminologie: Fußmykose (von der Erregerart unabhängiger Überbegriff), Interdigitalmazeration (morphologischer Begriff, unabhängig davon, ob ein Erreger die Ursache ist oder nicht). Epidermophytie (frühere, nicht mehr gültige Bezeichnung), Ringworm of the foot, Athlete's foot.

Häufigkeit: Die Tinea pedum ist weltweit verbreitet. Sie zählt zu den häufigsten Infektionskrankheiten des Menschen überhaupt. In Mitteleuropa leiden im Durchschnitt 30–40 % der Gesamtbevölkerung an einer Fußmykose. Zwischen verschiedenen Berufsgruppen gibt es bedeutsame Häufigkeitsunterschiede (Tabelle 21). Unter den kulturell nachgewiesenen Dermatophyteninfektionen der Haut und ihrer Anhangsgebilde in der DDR nahm die Tinea pedum mit 38,6 % die Spitzenstellung ein.

Tabelle 21. Häufigkeit der Tinea pedis in verschiedenen Berufsgruppen

Berufe	n	Klinische Veränderungen %	Nachgewie- sene Mykose %	Autoren
Bergleute	2 101	90,0	21,0	GENTLES und HOLMES (1957)
Bergleute	1 240	80,6	72,9	GÖTZ und HANTSCHKE (1965)
Soldaten	465	30,0	18,0	STURDE und MEIER (1961)
Soldaten	1 178	59,6	29,0	MARCHLEWITZ und ZUCKER (1965)
Beschäftigte eines Chemiewerkes, davon Arbeiter	1 023	47,4	30,0	PRINZ (1980)
Angestellte	823	52,0		
Angestellte	200	28,0		
Beschäftigte eines Schlachtbetriebes, davon Arbeiter	500	51,0	41,2	GÖPFERT (1988)
Angestellte	330	58,8	47,9	
Angestellte	170	34,7	28,0	



Abb. 12. Tinea pedum. Erosion und Mazeration der Zehenzwischenräume sowie der Subdigitalfalte. Erreger: *T. rubrum*.

Klinik: Im wesentlichen werden drei Erscheinungsformen unterschieden

- die intertriginöse Tinea pedum als die häufigste,
- die hyperkeratotisch-squamöse und
- die vesikulöse (dyshidrosiforme) Form.

Zumeist beginnt die Tinea pedum mit einer **Mazeration der Epidermis** im Interdigitalraum zwischen der 4. und 5. Zehe, an den Seitenflächen der Zehen und in der Subdigitalfalte (Abb. 12). Die Erscheinungen variieren von geringer Rötung und Schuppung bis zu weißen, verquollenen, dicken Epidermislagen und tiefen Rhagaden. Werden die Hornmassen mechanisch entfernt, erscheinen entzündliche, erosive Flächen. An den Rändern befinden sich oft kleine Bläschen. Unbehandelt kann sich die Infektion auf die Fußsohlen und Fußrücken ausdehnen (Abb. 13).



Abb. 13. Tinea pedum. Von der Interdigitalfalte der Zehen 4 und 5 auf den Fußrücken sich ausdehnend. Gleichzeitig besteht eine Tinea unguium. Erreger: *T. rubrum*.

Über Juckreiz wird unterschiedlich häufig geklagt. Rhagaden führen zu Schmerzen. Bakterielle Begleitinfektionen verursachen einen fötiden Geruch. Die Interdigitalmazeration ist oft Ausgangspunkt eines Erysipels.

Die **hyperkeratotisch-squamöse Form** hat ihre Vorzugslokalisation an der Fußsohle und greift auf die Seitenflächen der Füße über. Polyzyklisch begrenzt schuppende, nur wenig entzündete Herde im Fußgewölbe bestimmen das Erscheinungsbild. An den Rändern der konfluierenden Herde sieht man kleine Bläschen, aus denen sich im weiteren Verlauf ein feiner Schuppensaum entwickelt. Die **vesikulöse Tinea pedum** beginnt mit der Eruption sagokornartiger Bläschen im Fußgewölbe und an den Fußkanten. Konfluieren sie, entstehen Blasen zunächst mit klarem Inhalt, der sich nach wenigen Tagen trübt. Infolge der dicken Epidermis an den Fußsohlen platzen die Bläschen nicht spontan, sondern trocknen ein. Subjektiv bestehen Spannungsgefühl und Juckreiz. Das Laufen kann mitunter zur Qual werden. Die Bezeichnung dyshidrotische Form weist auf eine Störung der Schweißbildung hin, die bei dieser Mykose aber nicht vorliegt. Daher ist der Terminus „vesikulöse“ Form vorzuziehen.

Verlauf und Prognose: Die Tinea pedum verläuft chronisch über Jahre und Jahrzehnte. Spontanheilungen sind die Ausnahme. Wohl klingen akute Erscheinungen wieder ab, können aber bei weiterbestehender Infektion rezidivieren. Unbehandelt erschöpfen sich die Bläscheneruptionen der vesikulösen Form erst nach Wochen und Monaten.

Durch gezielte Behandlung kann die Tinea pedum geheilt werden. Reinfektionen sind aber zu jeder Zeit möglich.

Differentialdiagnosen: Candidosis pedum, nichtmykogene Interdigitalmazeration, Psoriasis, Pustular Bacterid (Andrews), Keratoma palmare et plantare hereditarium, vulgäres Ekzem (meist auf dem Fußrücken).

Mykologische Diagnostik: Kaum eine zweite Dermatose an den Füßen, aber auch an den Händen, wird häufiger klinisch falsch diagnostiziert als die Tinea pedum et manuum. Die vesikulöse Tinea pedum wird oft als genuine oder idiopathische Dyshidrose und die Interdigitalmazeration pauschal als Mykose fehlgedeutet. Die Diagnose Tinea pedum kann nur durch Nativpräparat und Pilzkultur gesichert werden. Das Untersuchungsmaterial wird vom Rand schuppender Herde entnommen, bei der vesikulösen Form sind Blasendecken zur Untersuchung zu geben. Bei negativem Erstbefund empfiehlt sich eine Wiederholungsuntersuchung nach einem einwöchigen behandlungsfreien Intervall. Reihenuntersuchungen ergaben zwischen klinischer Diagnose „Fußmykose“ und dem kulturellen Nachweis von Dermatophyten lediglich eine Übereinstimmung von 40–60%. Daraus erklärt sich die häufige „Unwirksamkeit“ der verordneten antimykotischen Therapie bei lediglich klinischer Diagnose. Intrakutanteste mit Dermatophytenantigenen (Trichosan^R) oder der Nachweis von Antikörpern sind für die Diagnose wenig hilfreich.

Histologische Untersuchung: Je nach Stadium zum Zeitpunkt der Biopsie finden sich ein Ödem in der Epidermis und im Korium, Spongiose und z. T. intraepitheliale Bläschenbildung. Im Stratum spinosum befinden sich poly- und mononukleäre Leukozyten. Nach PAS-Färbung werden Pilzfäden im Stratum corneum, vereinzelt auch bis in das Rete Malpighii vordringend sichtbar. Bei der vesikulösen Form sind Pilzelemente im Blasendach und vereinzelt auch im Bläscheninhalt histologisch nachweisbar.

Therapie: Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung ist die gesicherte Diagnose!

Bei akut entzündlichen Prozessen empfiehlt sich zunächst eine antiphlogistische Lokalbehandlung, z. B. feuchte Umschläge mit stark verdünnter Kaliumpermanganat-Lösung (1 : 5000), Oleum Zinci oxydati SR, Lotio Zinci oxydati SR (jeweils ohne Wirkstoffzugabe). Ist die Entzündung abgeklungen, verordnet man ein wirksames Antimykotikum in Abhängigkeit vom Lokalbefund als Salbe oder als Lösung zur Pinselung. Bei starker Schuppenbildung ist zwischenzeitlich die 2–5tägige Anwendung einer 5–20%igen Salicylsalbe (SR) ratsam. Zur Entfernung dicker mazerierter Epithellagen in den Zehenzwischenräumen hat sich die tägliche Pinselung mit Collodium Acidi salicylici SR jeweils nach einem Fußbad bewährt. Danach erfolgt die Weiterbehandlung mit einem Antimykotikum.

Bei Therapieresistenz und nachgewiesenem Erreger (!) kann der Einsatz von Griseofulvin erwogen werden. Dieser ist unumgänglich, wenn gleichzeitig eine Tinea unguium besteht, die in jedem Fall auch behandelt werden sollte. Zur Prophylaxe s. Kapitel 4.1.

2.1.3. Tinea unguium

Definition: chronische, langsam die Nagelplatte zerstörende Dermatophyteninfektion der Finger- und/oder Zehennägel.

Erreger: überwiegend *T. rubrum* (84,2 %), seltener *T. mentagrophytes* (16,5 %) und *E. floccosum*, vereinzelt sind auch *Microsporum*-Arten beschrieben worden.

Terminologie: Unter Tinea unguium versteht man nur die von Dermatophyten verursachte Nagelpilzkrankheit. Onychomykose oder Nagelmykose bedeutet Pilzkrankheit der Nägel ohne Bezugnahme auf den Erreger.

Häufigkeit: weltweit verbreitet. Noch vor dem 2. Weltkrieg zählte die Tinea unguium zu den seltenen Krankheiten, danach wurde ein stetiger Anstieg, parallel zu dem der Tinea pedis, in Europa beobachtet. Heute sind etwa 10–15 % der Bevölkerung an einer Tinea unguium erkrankt. Bei 1240 untersuchten Bergleuten waren 27 % mykologisch gesichert befallen (GÖTZ und HANTSCHKE, 1965). Die wiederholt postulierte Bevorzugung des weiblichen Geschlechts konnten wir bei einer Reihenuntersuchung an 800 Personen nicht bestätigen. Hier war das Verhältnis der erkrankten Frauen: Männer = 1 : 1 (SEEBACHER, 1968). Unter 38 738 kulturell gesicherten Dermatophytosen in der DDR waren 12 876 = 33,2 % Nagelmykosen.

Klinik: Die Tinea unguium beginnt meist am freien oder einem seitlichen Nagelrand mit einem unregelmäßig begrenzten, weißlichen bis gelblichen Fleck, der sich langsam ausdehnt. Im weiteren Verlauf verlieren zunächst Teile, dann die gesamte Nagelplatte ihre Transparenz und verfärbt sich weiß oder gelblich. Durch subunguale Hyperkeratosen wird der Nagel angehoben und kann sich teilweise oder ganz vom Nagelbett lösen. Bei längerem Bestand der Mykose zerfällt die Nagelplatte krümelig (Abb. 14). Die Zehennägel sind häufiger betroffen als die Fingernägel (etwa 3 : 1). Die Großzehennägel erkranken überwiegend zuerst, gefolgt von der 5. Zehe. Sehr häufig breitet sich die Infektion zunächst nur an einem Fuß und/oder einer Hand aus. Die Tinea unguium bereitet subjektiv keine Beschwerden, kann aber für den Betroffenen ein großes ästhetisches Problem sein, vor allem bei Befall der Fingernägel.



Abb. 14. Tinea unguium. Die Nagelplatte wurde durch die Pilzinfektion total zerstört und löste sich bröckelig ab. Erreger: *T. rubrum*.

Verlauf und Prognose: Ohne Behandlung bleibt die Tinea unguium lebenslang bestehen, Spontanheilungen sind nicht zu erwarten. Mit zunehmender Krankheitsdauer nimmt die Zahl infizierter Nägel zu. Nicht selten bleibt eine Extremität verschont, was auf disponierende Faktoren (z.B. Durchblutungsstörungen im weiteren Sinne) hindeutet.

Differentialdiagnosen: Candidosis unguium, Scopulariopsis unguium, Nagelpsoriasis (beachte Tüpfelung), Ekzemnagel (beachte Querrillen und ekzematöse Veränderungen am Nagelwall), Nageldystrophien (angeboren oder erworben).

Mykologische Diagnostik: Nativpräparat und Pilzkultur. Das Material sollte soweit proximal wie möglich entnommen werden, da in den distalen dicken Hyperkeratosen oft keine vitalen Pilzzellen mehr vorhanden sind und daher zwar das Nativpräparat positiv ist, auf der Kultur aber Pilze nicht anwachsen. Deshalb den Nagel erst zurückschneiden und dann Späne zur Untersuchung gewinnen.

Befundinterpretation: Der kulturelle Dermatophytennachweis bestätigt die Diagnose. Wiederholungsuntersuchungen in behandlungsfreien Intervallen sind bei negativem Erstergebnis im Hinblick auf die Therapie erforderlich. Bei wiederholt negativen Untersuchungsbefunden (auch Nativpräparat) sollte die isolierte Nagelpsoriasis in die differentialdiagnostischen Erwägungen einbezogen werden.

Therapie: Die Bemühungen, mit einer Lokalbehandlung die Onychomykose zu heilen, sind bislang, selbst mit den Azol-Antimykotika, nur wenig erfolgreich verlaufen. Daher ist eine Griseofulvin-Behandlung meist unumgänglich. Griseofulvin zusammen mit einer adäquaten Lokalbehandlung mag bei alleinigem Befall der Fingernägel in Einzelfällen zur Heilung führen. Wir empfehlen aber grundsätzlich die **atraumatische Nagelentfernung**; bei Befall der Zehennägel ist sie eine *conditio sine qua non*.

Vorgehen: Unguentum Kalii iodati SR wird 1mal täglich messerrückendick auf die kranken Nägel aufgetragen und diese einzeln mit elastischem Wundpflaster abgedeckt. Ein Schutz der umgebenden Haut ist nicht erforderlich. Nach 10–14tägiger Behandlung hat sich die Nagelplatte von ihrer Unterlage gelöst und die Konsistenz von weichem Knorpel angenommen. Mit einer kräftigen, möglichst untersetzten Nagelzange wird die Nagelplatte in der Mitte gespalten und nach beiden Seiten vorsichtig abgeschnitten oder abgedreht (Abb. 15). Nun werden die subungualen



Abb. 15. Atraumatische Nagelablösung mittels Unguentum Kalii iodati. Die Nagelplatte hat sich vom Nagelbett gelöst und kann von der Nagelzange schmerzlos unterfahren werden.

erweichten Hornmassen mit einem Skalpell schichtweise abgeschnitten, wobei das Nagelbett geschont werden muß (Abb. 16). Diese Prozedur erfolgt ohne Lokalanästhesie und ist bei entsprechender Vorsicht für den Patienten kaum schmerzhaft. Arbeitsunfähigkeit resultiert als Folge dieses Eingriffs, selbst an den Füßen, nicht. Inzwischen haben wir mehrere tausend Nägel auf diese Weise entfernt und die chirurgische Nagelextraktion aus dieser Indikation völlig aufgegeben. (SEEBACHER et al., 1973). Die Griseofulvin-Behandlung wird zusammen mit der täglichen Anwendung eines topischen Antimykotikums so lange fortgeführt, bis alle Nägel gesund nachgewachsen sind. Fingernägel benötigen hierzu ca. 6, Zehennägel 12 und mehr Monate. Die Aussichten, alle Nägel zu heilen, betragen für die Finger um 80 %, bei Zehennägeln 60–70 %, bezogen auf Patienten. Mancher Behandlungsmißerfolg ist auf eine Doppelinfektion mit Dermatophyten und Sproßpilzen zurückzuführen. In diesen Fällen muß zumindest das Lokaltherapeutikum ein breites Wirkungsspektrum haben (z. B. Azol-Antimykotika). Ketoconazol ist bei Onychomykosen wirksam. Die Heilungsraten sind etwas besser als die nach einer Griseofulvin-Behandlung. Wegen möglicher Nebenwirkungen (s. Kap. 3.3.4.2.) bei der notwendigen Langzeitbehandlung kann Ketoconazol nicht als Therapeutikum der ersten Wahl für die Tinea unguium empfohlen werden.



Abb. 16. Zustand unmittelbar nach atraumatischer Nagelentfernung. Das Nagelbett ist gesäubert, gesunde Nagelanteile bleiben erhalten.

2.1.4. Tinea corporis

Definition: entzündliche Dermatophytose der lanugobehaarten Haut einschließlich des Gesichts.

Erreger: *T. rubrum* (39,9 %), *T. mentagrophytes* var. *gypseum* und *interdigitale*

(3,2%), var. *granulosum* (15,5%), *T. verrucosum* (36,7%), *E. floccosum* (2,0%), *M. canis* (1,7%).

Terminologie: Trichophytia corporis superficialis (ungültiger Begriff).

Häufigkeit: Exakte Inzidenzzahlen, bezogen auf eine bestimmte Bevölkerungsgruppe, liegen nicht vor. Unter 38 738 kulturell gesicherten Dermatophyten-Infektionen betrug der Anteil der Tinea corporis 7,3 %.

Klinik: Nach einer Dermatophyten-Infektion der behaarten Haut entwickelt sich zunächst eine umschriebene Follikulitis als Folge des Eindringens des Pilzes in das Follikelosteum und danach in den Haarbalg. Gleichzeitig breitet sich der Dermatophyt im Stratum corneum unter Befall weiterer Haarfollikel aus. Klinisch zeigt sich nun eine entzündlich gerötete, gering schuppene Scheibe, die sich zentrifugal ausdehnt (Abb. 17). Mit Fortschreiten der Infektion können mehrere solcher Herde konfluieren und schließlich polyzyklische, landkartenähnliche, großflächige Figuren bilden. Das Zentrum bläßt langsam ab und schuppt nur noch wenig (Abb. 18).

Bei der **Tinea corporis superficialis**, die hauptsächlich von anthropophilen Dermatophyten verursacht wird (*T. rubrum*, *E. floccosum*) bleibt der Prozeß auf die äußeren Abschnitte des Follikels beschränkt und verursacht nur geringe entzündliche Reaktionen (Abb. 19).

Die **Tinea corporis profunda** hingegen, als Erreger dominieren zoophile Dermatophyten (*T. mentagrophytes* var. *granulosum*, *T. verrucosum*), geht mit einer heftigen, tief in das Gewebe reichenden Entzündung einher. Die Pilze dringen hauptsächlich in die keratogenen Zonen des Haarschaftes ein und durchsetzen ihn von innen her. Perifollikulär entwickelt sich ein tiefreichendes Infiltrat, das oft ein-



Abb. 17. Tinea corporis. Solitärer, entzündlicher Herd auf dem Rücken. Erreger: *T. mentagrophytes* var. *granulosum*, Infektionsquelle: ein klinisch gesundes Meerschweinchen.



Abb. 18. Tinea corporis. Landkartenartige Ausdehnung bei jahrelanger Bestandsdauer.

schmilzt und klinisch als schmerzhafter, sezernierender Knoten bzw. als Tumor imponiert. Die regionären Lymphknoten sind geschwollen. Allgemeinsymptome können auftreten. Vorzugslokalisation der Tinea corporis profunda sind die Bartregion bei Männern und die Unterarme sowie der behaarte Kopf (s. Tinea capitis).

Die ausgedehnte und therapieresistente Form der Tinea corporis superficialis wird oft bei einer Störung der Immunabwehr beobachtet – vor allem neuerdings bei Patienten mit einer HIV-Infektion.

Verlauf und Prognose: Die Tinea corporis kann bei guter Abwehrlage spontan heilen, unbehandelt ist die Ausdehnung der superfiziellen Form auf große Körperflächen aber die Regel.

Differentialdiagnosen: nummuläres Ekzem, seborrhoisches Ekzem, Erythema exsudativum multiforme, Erythematodes integumentalis, Pityriasis rosea, Pityriasis versicolor.

Mykologische Diagnostik: Zur Untersuchung sind Schuppen vom Rand der Herde zu entnehmen oder Haare bei der Tinea corporis profunda. Ein positives Nativpräparat beweist den Sachverhalt einer Mykose. Wegen therapeutischer Konsequenzen und der evtl. zu beachtenden Meldepflicht ist eine kulturelle Erregerdifferenzierung notwendig.

Therapie: Im überwiegenden Teil der Fälle reicht eine Lokalbehandlung mit einem dermatophytenwirksamen Antimykotikum. Bei der Tinea corporis profunda sollte zusätzlich Griseofulvin oral verordnet werden, ebenso bei der sehr ausgedehnten superfiziellen Form. Wichtig ist, daß alle Herde in die Lokalbehandlung einbezogen werden und die Therapie nach der klinischen Heilung noch 2–3 Wo-

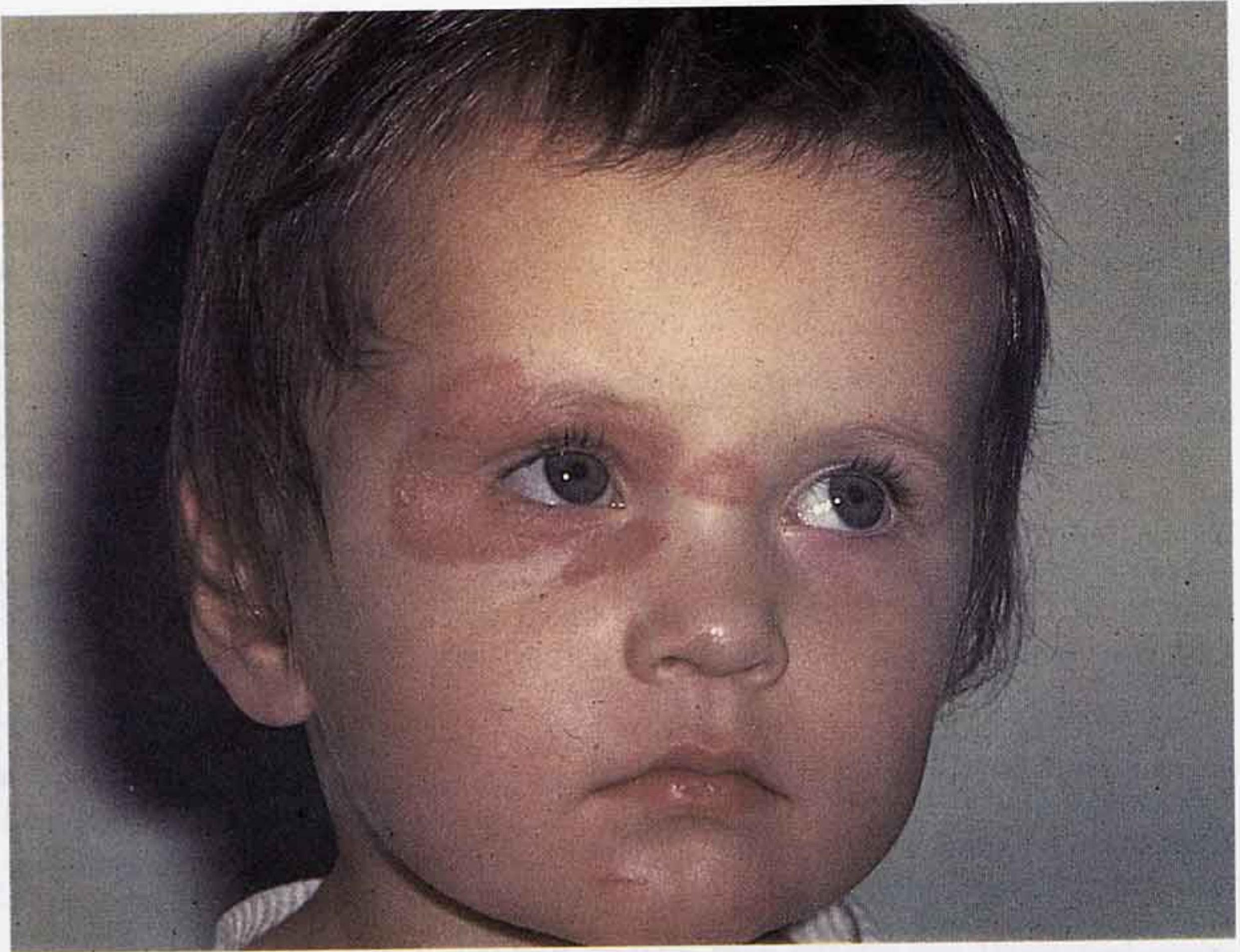


Abb. 19. Tinea faciei. Erreger: *Microsporum canis*. Infektionsquelle: Meerschweinchen mit entsprechenden Veränderungen am Kopf und Erregernachweis.

chen fortgesetzt wird. Die Unterwäsche ist zur Verhütung von Reinfektionen zu kochen, Wäsche aus Polyamidfasern sollte desinfiziert werden (s. Kap. 5.9.).

Meldepflicht: Infektionen mit *T. verrucosum*, *T. schoenleinii* und *M. canis* sind meldepflichtig.

2.1.5. Tinea imbricata

Definition: Die Tinea imbricata ist eine Sonderform der Tinea corporis, die ausschließlich von *T. concentricum* hervorgerufen wird und fast nur farbige Rassen (Südseeinsulaner, Malaien, Chinesen, Inder, Negride, südamerikanische Indianer) befällt. Die Krankheit ist für diese Völker sehr kontagiös.

Erreger: *T. concentricum*.

Terminologie: Tokelau, Tinea circinata tropicalis.

Häufigkeit: In den genannten Ländern ist die Tinea imbricata endemisch verbreitet. In Papua und Neuguinea finden sich Dörfer mit einem Befall bis zu 18 % der Bevölkerung. Die Verbreitung der Tinea imbricata entspricht in etwa der Wanderung der malaiischen Rasse.

Klinik: Zunächst entwickeln sich leicht erhabene, konzentrische Schuppen-

kränze, die sich auf das gesamte Integument ausdehnen können. Lediglich der behaarte Kopf, der Mons pubis, die Axillen, die Palmae und Plantae bleiben ausgespart. Typisch ist die dachziegelartige, ringförmige Anordnung der Schuppung. Oft besteht erheblicher Juckreiz mit der Folge einer Nagelinfektion, die klinisch der *Tinea unguium* entspricht.

Verlauf und Prognose: Die Krankheit verläuft ausgesprochen chronisch. Durch Kratzen können bakterielle Superinfektionen oder Ekzematisation das Krankheitsbild komplizieren. Nach zunächst erfolgreicher Behandlung sind Reinfektionen sehr häufig.

Differentialdiagnosen: oberflächliche Mykosen, die von anderen Pilzen verursacht sind.

Mykologische Diagnostik: Nachweis von Pilzelementen im Nativpräparat. Für das kulturelle Wachstum von *T. concentricum* sind hohe Luftfeuchtigkeit und eine Temperatur von 28 °C bei geringen Tagesschwankungen besonders wichtig.

Therapie: Das Mittel der Wahl ist Griseofulvin per os, kombiniert mit einer wirksamen Lokalbehandlung, z. B. mit einem Azolderivat. Die Therapie muß 3–4 Wochen nach klinischer Heilung fortgeführt werden.

2.1.6. *Tinea inguinalis* (intertriginosa)

Definition: entzündliche Dermatophyteninfektion der Inguinalregion, oft unter Beteiligung der Nates, seltener auch der Axillen.

Erreger: Das Erregerspektrum von 1931 Fällen verteilte sich wie folgt: *T. rubrum* (76%), *T. mentagrophytes* (3,9%), *T. verrucosum* (5,2%), *E. floccosum* (Männer 15,6%, Frauen 4,6%).

Terminologie: 1968 beschrieb HEBRA die Krankheit als „Ekzema marginatum“, ein Begriff, der heute obsolet ist. Die Pilzätiologie wurde erst später erkannt. Auch die Bezeichnung *Epidermophytia inguinalis* ist inzwischen ungültig, als Synonym ist *Tinea cruris international* akzeptiert.

Häufigkeit: Von 38 738 ausgewerteten Dermatophytosefällen waren 1931 = 5% eine *Tinea inguinalis*. Das Verhältnis erkrankter Männer:Frauen betrug 3:1.

Klinik: Die Krankheit beginnt mit einem oder mehreren roten Flecken an der Innenseite der Oberschenkel in Höhe des Skrotums ein- oder beiderseitig. Sie dehnt sich rasch aus, und in der Peripherie zeigt sich ein entzündlicher, schuppender Saum (Abb. 20). Das Zentrum blaßt langsam ab und weist einen bräunlichen Farbton auf. Das Skrotum, der Penis oder die Vulva können mit befallen sein. Unbehandelt dehnen sich die Herde auf den Mons pubis und auf die Nates aus. Den Befall des Gesäßes (Abb. 21) findet man häufig bei Personen mit überwiegend sitzender Tätigkeit, z. B. Kraftfahrern, deren Autositze einen Kunststoffbezug aufweisen (feuchte Kammer). Ältere Herde lassen mitunter den bogigen Randsaum vermissen. Man sieht lediglich münzgroße, schuppene Restherde, aus denen sich noch Pilze isolieren lassen. Juckreiz ist selten, eher wird über ein brennendes Gefühl geklagt. Die beschriebenen Hautveränderungen können gleichfalls, wenn auch seltener, in den Axillen und submammär auftreten.

Verlauf und Prognose: Die Krankheit verläuft chronisch, wobei in Abhängigkeit von der Jahreszeit Befundbesserung auftreten kann.



Abb. 20. Tinea inguinalis. Typisch ist der bräunliche Farbton. Erreger: *T. rubrum*.



Abb. 21. Tinea inguinalis mit Ausdehnung auf das Gesäß. Die Ränder sind stärker entzündlich verändert als das Zentrum. Erreger: *T. rubrum*.

Differentialdiagnosen: Von der *Tinea inguinalis* ist zunächst das **Erythrasma** abzugrenzen. Diese früher den Mykosen zugeordnete oberflächliche Dermatose (der Erreger wurde *Microsporum minutissimum* genannt) zählt heute zu den bakteriellen Hautinfektionskrankheiten. Der gültige Name des Erregers ist *Corynebacterium minutissimum*. Klinisch imponieren in den großen Körperfalten hellbraune Plaques mit einer kleieförmigen Schuppung. Der Erreger bleibt streng im Stratum corneum lokalisiert. Randbetonte Entzündungen, wie sie für die *Tinea inguinalis* typisch sind, fehlen. Das Erythrasma spricht gut auf eine orale Erythromycin- oder Tetracyclinbehandlung an.

Die Candidosis intertriginosa geht meist mit einer flächenhaften, erosiven Rötung einher. Doppelinfectionen von Dermatophyten und *Candida*-Arten sind möglich. Bei der Therapie ist dieser Sachverhalt zu berücksichtigen.

Weiter sind die Psoriasis und evtl. auch einmal der Pemphigus chronicus benignus familiaris in die Differentialdiagnose einzubeziehen.

Mykologische Diagnostik: Vom Rand entnommene Schuppen werden im Nativpräparat untersucht und Pilzkulturen angesetzt. Die Erregerbestimmung kann nur durch die Pilzkultur erfolgen.

Therapie: In der Mehrzahl der Fälle heilt die *Tinea inguinalis* unter einer suffizienten Lokalbehandlung ab. Wichtig ist, daß alle Herde, auch solche, die der Patient selbst nicht sehen kann, behandelt werden. Hier muß der Arzt gegebenenfalls Hinweise geben.

2.1.7. *Tinea capitis*

Definition: Dermatophyteninfektion des behaarten Kopfes.

Erreger: Das Erregerspektrum der *Tinea capitis* in der DDR zeigte bei 239 analysierten Fällen folgende Arten und Häufigkeiten: *T. verrucosum* 59,8 %, *T. mentagrophytes* 29,3 %, *M. canis* 7,5 %, *T. rubrum* 2,9 % und *E. floccosum* 0,4 %. Als Erreger der *Tinea capitis superficialis* kommen darüber hinaus noch folgende Dermatophyten in Frage: *M. audouinii*, *M. langeronii*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *T. soudanense*, *T. schoenleinii* (Ursache der *Tinea favosa*).

Die *Tinea capitis profunda* wird vorwiegend von zoophilen Dermatophyten verursacht, wie *T. verrucosum* und *T. mentagrophytes* var. *granulosum*, vereinzelt auch vom geophilen *M. gypseum*.

Terminologie: Unter dem Begriff *Tinea capitis* subsummieren wir alle Dermatophyteninfektionen des behaarten Kopfes. Das erfordert jedoch eine weitere Differenzierung aus klinischen und epidemiologischen Gründen. Die oberflächlich wenig entzündliche Verlaufsform trägt die Bezeichnung ***Tinea capitis superficialis*** im Gegensatz zur phlegmatischen, die das Epitheton ***profunda*** erhält und früher auch als **Kerion Celsi** bezeichnet wurde. Ist eine *Microsporum*-Art als Erreger nachgewiesen, gilt die Bezeichnung ***Tinea capitis microsporica*** (früher **Mikrosporie**), in Fällen von *T. schoenleinii* als Ursache ***Tinea capitis favosa*** (früher **Favus**).

Häufigkeit: Die *Tinea capitis microsporica* ist in vielen Ländern endemisch und war es bis etwa 1950 auch in beiden deutschen Staaten. Als Erreger wurde überwiegend das anthropophile und sehr kontagiöse *M. audouinii* gefunden. Heute beobachtet man Gruppenerkrankungen durch das zoophile *M. canis*. Sie betreffen überwiegend Kinder.

Die *Tinea capitis favosa* war früher weltweit verbreitet und wird heute nur noch in der Mittelmeerregion vereinzelt beobachtet. Die in unserem Raum dominierende *Tinea capitis profunda* wird überwiegend vom zoophilen *T. verrucosum* verursacht und weist durch gezielte Sanierungsmaßnahmen in landwirtschaftlichen Tierbeständen eine rückläufige Tendenz auf.

Klinik: *Tinea capitis microsporica*: Auf runden Herden, einzeln oder multipel, z. T. auch konfluierend, sind die Haare 2–3 mm über der Hautoberfläche abgebrochen. Mit der Pinzette herausgezogene Haarstümpfe haben eine mehrlartige Umscheidung aus Hyphen und Arthrosporen. Im Wood-Licht (365 nm) ist eine gelbgrünliche Fluoreszenz der infizierten Haare zu erkennen. Die Kopfhaut zeigt nur geringe oder keine Entzündungszeichen, selten entwickelt sich eine Follikulitis. Neben den Veränderungen auf dem behaarten Kopf können auch Körperherde im Sinne einer *Tinea corporis* beobachtet werden.

***Tinea capitis favosa*:** Zu Beginn der Krankheit zeigen sich auf der Kopfhaut erythematöse, leicht schuppene Herde. Bald entwickeln sich gelbe Skutula, ein Geflecht aus Myzel und Arthrosporen, die der Kopfhaut fest aufsitzen und schließlich zu Krusten zusammenbacken. Bei längerem Bestand der Krankheit entsteht eine narbige Alopezie. Durch Inokulation können sich analoge Körperherde bilden.

***Tinea capitis superficialis trichophytica*:** Unterschiedlich große, unregelmäßig gestaltete, erythemat-squamöse Herde bestimmen das klinische Bild. Die infizierten Haare brechen teils unmittelbar im Niveau der Kopfhaut oder dicht darüber ab. Selten kann eine stärkere Follikelentzündung zu einer narbigen Alopezie führen.

Die *Tinea capitis* durch *T. soudanense* wird fast ausschließlich bei afrikanischen Kindern beobachtet. Obwohl *T. soudanense* als anthropophiler Dermatophyt sehr kontagiös ist, sind Übertragungen auf Personen anderer Rasse nur sehr vereinzelt beschrieben worden.

Das klinische Bild wird von trockenen, schuppenden Herden oft ohne Zeichen der Entzündung beherrscht. Die Haare brechen ab, die Haarstümpfe sind gekrümmt. In Afrika ist *T. soudanense* der häufigste Erreger der *Tinea capitis*.

***Tinea capitis profunda*:** Einzeln oder multipel entwickeln sich rundliche, erheblich entzündliche Herde, die mit follikulären Abszessen übersät sind. Durch eitrig Absonderungen bilden sich Krusten. Die Haare im Herd lassen sich mit der Pinzette leicht herausziehen. Im weiteren Verlauf entwickeln sich eitrig Knoten, die nicht selten als Karbunkel fehlgedeutet werden (Abb. 22). Die regionären Lymphknoten schwellen an.

Verlauf und Prognose: Die *Tinea capitis microsporica* kann nach jahrelangem Bestand mit der Pubertät spontan heilen. Durch die segensreiche Griseofulvin-Behandlung hat diese Krankheit ihren Schrecken bezüglich der Isolierungsnotwendigkeit erkrankter Kinder verloren.

Die *Tinea capitis favosa* zeigt keine Spontanheilungstendenz und verläuft überaus chronisch. Todesfälle sind beschrieben worden. Auch hier hat Griseofulvin einen entscheidenden therapeutischen Fortschritt gebracht.

Die *Tinea capitis profunda* heilt nach einigen Monaten spontan als Folge stärkerer immunologischer Abwehrreaktionen.

Differentialdiagnosen: Seborrhoea capitis, *Tinea amiantacea*, Psoriasis capitis, Pyodermien, Karbunkel.

Mykologische Diagnostik: Aus dem Krankheitsherd gezupfte Haare werden im



Abb. 22. Tinea capitis profunda mit eitriger Follikulitis im Zentrum. Erreger: *T. verrucosum*. Die Übertragung erfolgte vom Rind auf den Ehemann (Arm) und von diesem auf den Kopf seiner Frau.

Nativpräparat untersucht. Finden sich Hyphen und Arthrosporen außen am Haarschaft, wird von einem **ektotrichen** (s. Abb. 53) Befall gesprochen, sind sie im Haar zu sehen, handelt es sich um eine **endotriche** Pilzausbreitung (s. Abb. 54). Die Pilzspezies kann nur durch die Kultur bestimmt werden.

Therapie: Die Tinea capitis ist eine Indikation für die orale Griseofulvin-Therapie. Auf eine zusätzliche antimykotische Lokalbehandlung sollte nicht verzichtet werden.

Meldepflicht: Infektionen mit *M. canis*, *M. audouinii*, *T. verrucosum* und *T. schoenleinii* sind meldepflichtig.

2.1.8. Tinea follicularis cruris

Definition: chronische folliculäre Dermatophytose, die überwiegend an den Unterschenkeln von Frauen beobachtet wird. 1952 von WILSON erstmals beschrieben.

Erreger: *T. rubrum*, andere Dermatophyten-Arten werden nur selten isoliert.

Terminologie: folliculäre und perifolliculäre granulomatöse Dermatophytose der Unterschenkel (WILSON), chronische folliculäre Trichophytie der Unterschenkel (ungültige Bezeichnung).

Häufigkeit: Die Dermatose ist weltweit verbreitet, wird häufiger in den USA und in Europa beobachtet.

Klinik: Ein- oder beidseitig entwickeln sich perifollikuläre Knötchen an den Unterschenkeln, gelegentlich auch an den Unterarmen. Diese können einmal ein zusammenhängendes Areal einnehmen, das dann insgesamt gerötet ist und schuppt, zum anderen einzelne Knötchen eine größere Hautfläche übersäen. Die Farbe variiert von hellrot bis bläulich-livid, die Konsistenz ist derb. Subjektive Beschwerden bestehen kaum. Fast immer finden sich bei diesen Patienten weitere Mykoseherde an Händen, Füßen einschließlich der Nägel. Betroffen sind fast ausschließlich Frauen jenseits des 30. Lebensjahres. Als prädisponierende Faktoren werden hormonale Störungen, Lymphangiopathien, Kälteempfindlichkeit und Erfrierungen diskutiert.

Verlauf und Prognose: chronische, oft über Monate und Jahre bestehende Krankheit. Nach erfolgreicher Behandlung sind Reinfektionen möglich.

Differentialdiagnosen: Erythema nodosum, Ekzem, bakterielle Follikulitis.

Mykologische Diagnostik: Ausgezupfte Haare oder Schuppen werden im Nativpräparat beurteilt und Pilzkulturen angesetzt.

Histologie: tuberkuloides Granulationsgewebe mit Abszessen polynukleärer Leukozyten im Korium. Die PAS-Färbung läßt Hyphen und Arthrosporen im Stratum corneum und in den Haarfollikeln erkennen.

Therapie: Griseofulvin, topische dermatophytenwirksame Antimykotika.

Daneben gibt es weitere chronische, tiefe Dermatophytose-Varianten, wie z. B. die **Tinea granulomatosa (Granuloma trichophyticum Majocchi)** oder die **tiefe generalisierte Dermatophytose**. Ihre Seltenheit verbietet eine ausführliche Beschreibung. Alle chronisch-granulomatösen Dermatophytose-Formen entwickeln sich wahrscheinlich auf dem Boden einer lokalen oder allgemeinen Schwächung der Immunabwehr.

2.1.9. Dermatophytide

Im Verlauf einer Tinea kann ein allergischer Ausschlag auftreten. Er wird durch die Sensibilisierung des Organismus gegen Pilzantigene (Polysaccharide, Polypeptide) ausgelöst. Die Hauterscheinungen sind stets **pilzfrei!**

In aller Regel werden Dermatophytide nur bei Tinea-Formen beobachtet, die mit starker lokaler Entzündung einhergehen, vorzugsweise Infektionen mit zoophilen Dermatophyten. Die klinischen Erscheinungsformen sind sehr variabel. Lichenoide oder papulo-vesikulöse Ausschläge, aber auch ein Erythema nodosum sind als Mykid beschrieben worden.

Die **dyshidrotischen Dermatophytide** der Palmae und Plantae sind von einer primären Mykose klinisch kaum zu unterscheiden. Die Diagnose Dermatophytid ist nur zulässig, wenn folgende Merkmale nachgewiesen sind:

1. ein durch mykologische Untersuchung gesicherter Primärherd.
2. Fehlen von Pilzelementen in den „Id“-Herden.
3. Der Intrakutantest mit einem Dermatophytenantigen (Trichosan^R, Trichophytin^R) muß positiv sein und kann von einer Herdreaktion begleitet werden.
4. Nach Sanierung der primären Mykose müssen die sekundären Hautreaktionen ohne Behandlung abheilen.

Eine spezifische Therapie der „Id“-Reaktion erübrigt sich; der Primärherd ist zu behandeln. Gegebenenfalls kann Lotio Zinci oxydati oder Linimentum aquosum verordnet werden.

2.2. Levurose (Mykosen durch Hefen)

Die Levurose ist eine Mykose, die von Hefen verursacht wird. Da nicht nur *Candida*-Arten pathologische Veränderungen hervorrufen, sondern auch Hefen anderer Gattungen – z. B. *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Malassezia* u. a. – ist der Oberbegriff „Levurose“ sinnvoll. Wurde eine *Candida*-Art als Erreger isoliert, ist die Bezeichnung „Candidose“ korrekt. In diesem Sinne sind auch die Termini „Cryptococose“ und „Trichosporose“ anzuwenden. Eine Ausnahme macht die **Pityriasis versicolor**, die weiterhin nach den Regeln der ISHAM-Nomenklatur so benannt wird.

Unter den zahlreichen Hefe-Arten gibt es viele apathogene, z. B. *Candida robusta*, die imperfekte Form der Bierhefe. Hefen, deren Temperaturoptimum unter 30° C liegt, scheiden als Erreger von Mykosen der Haut aus und solche, die sich nur bei Temperaturen unter 37° C vermehren können, als Erreger von Endomykosen.

Medizinisch bedeutsame Hefen kommen auf der Haut und im Orointestinaltrakt des gesunden Menschen vor. Die Frage, ob sie pathogen werden, d. h. eine Krankheit hervorrufen, ist ein **quantitatives Problem**. Normalerweise finden sich an diesen Standorten nur geringe Keimzahlen, und die funktionsfähige Immunabwehr des Organismus verhindert eine unkontrollierte Vermehrung. Für die theoretische Möglichkeit, daß Hefen plötzlich ihre Eigenschaft ändern und auf diese Weise pathogen werden, gibt es z. Z. noch keine gesicherten Erkenntnisse.

Der Sachverhalt, daß Hefen einerseits ohne schädigende Wirkung für den Wirt auf und im Organismus leben, andererseits aber bei Änderung der Abwehrlage des Wirts zum Pathogen werden können, wird mit der Bezeichnung „**opportunistisch**“ oder „**fakultativ pathogen**“ umschrieben, sollte aber keinesfalls mit harmlos oder weniger gefährlich gleichgesetzt werden.

2.2.1. Candidose

Definition: Candidose (Candidosis) bezeichnet durch Hefen der Gattung *Candida* verursachte Haut-, Schleimhaut- und Organmykosen. Betrachtet man die **Candidose als Krankheitsentität**, wie es die ISHAM-Nomenklatur vorsieht, hat das zur Folge, daß die Candidose der Haut gemeinsam mit den candidabedingten Endomykosen in einem Kapitel abgehandelt wird. Die Candidose der Haut und ihrer Anhangsgebilde wird nach der Gliederung, wie sie für die Dermatophytose zugrunde gelegt worden ist, dargestellt, während die candidabedingten Endomykosen eine gemeinsame Besprechung der allgemeinen Gliederungspunkte und eine organbezogene Darstellung der Klinik, Diagnostik und Differentialdiagnosen sowie spezifische Therapiegesichtspunkte erfahren. Üblicherweise wird die Candidose der Mundschleimhaut im Kapitel der Haut und hautnahen Schleimhäute behandelt. Wir haben sie aus didaktischen Gründen der Candidose des Orointestinaltrakts zu-

geordnet, ohne damit zum Ausdruck bringen zu wollen, daß die isolierte Candidose der Mundhöhle, z. B. bei jungen Säuglingen, bereits a priori als Endomykose mit allen diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen anzusehen ist.

2.2.1.1. Candidose der Haut und hautnahen Schleimhäute

● Candidosis intertriginosa

Definition: von *Candida*-Arten verursachte Entzündung der großen Hautfalten.

Erreger: überwiegend *C. albicans* (95 %), *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*.

Terminologie: Intertrigo (klinischer Überbegriff ohne Hinweis auf die Ätiologie), Candida-Intertrigo. Die Bezeichnung intertriginöses Ekzem ist für die Candidosis intertriginosa nicht korrekt, da es sich bei dieser Mykose nicht um ein Ekzem im engeren Sinne handelt.

Häufigkeit: Die Candidosis intertriginosa zählt zu den häufigen Pilzkrankheiten der Haut. Frauen sind öfter als Männer betroffen. Begünstigende Faktoren sind Diabetes mellitus und Adipositas. Oft ist die Candidosis intertriginosa das erste Zeichen eines Diabetes mellitus.

Klinik: Die Krankheit beginnt mit einer Rhagade in der Tiefe einer Hautfalte. Im weiteren Verlauf bildet sich eine entzündlich gerötete Erosion, die die Fläche einnimmt, wo Haut auf Haut liegt und so Bedingungen einer feuchten Kammer bestehen (Abb. 23). Der Rand zur gesunden Haut wird von einem feinlamellosen Schuppensaum gebildet, in der näheren Umgebung können sich schuppene, num-



Abb. 23. Candidosis intertriginosa. Ausdehnung auf Vulva und Rima ani. Erreger: *Candida (C.) albicans*.

muläre Satelliten bilden. Im Anfangsstadium kann man hier oberflächliche schlaflaffe Bläschen sehen. In behaarten Bereichen ist gelegentlich auch eine Folliculitis candidosa zu beobachten. Die Candidosis intertriginosa befällt alle großen Hautfalten, in absteigender Häufigkeit die Inguinalfalten, die Rima ani, die Submammar- und Bauchfalten, daneben aber auch die Axillen. Bei paarig angelegten Falten kann sie ein- oder beidseitig in Erscheinung treten.

Verlauf und Prognose: Der Verlauf der Krankheit kann akut oder chronisch sein. Entscheidend ist, ob es gelingt, die Bedingungen, die zur Krankheit geführt haben, auszuschalten. Eine gezielte Behandlung führt meist zur Heilung der Dermatose. Rezidive sind aber nicht auszuschließen. Bei Patienten mit erheblichen Störungen der Immunabwehr ist die Prognose ernst, da eine Candidose der Haut Ausgangspunkt für eine Endomykose sein kann.

Differentialdiagnosen: Tinea inguinalis, mechanische und bakterielle Mazerationen der Haut, intertriginös lokalisierte Ekzeme (in den Axillen z. B. allergische Reaktionen nach Anwendung von Desodorantien), Erythrasma, Psoriasis vulgaris.

Mykologische Diagnostik: Im Nativpräparat von Schuppen sind neben Sporen fast immer auch Hyphen nachweisbar, die eine Zuordnung zur Dermatophytose nicht erlauben, aber häufig zu Fehlinterpretationen dieses Befundes führen. Die kulturelle Diagnostik mit anschließender Erregerdifferenzierung ist erforderlich. Semiquantitative Angaben über die Menge gewachsener Sproßpilzkolonien sind zur Beurteilung der Ätiologie wünschenswert, vor allem dann, wenn andere Hefen als *C. albicans* nachgewiesen wurden.

Therapie: Nystatinhaltige Dermatika (Oleum Zinci oxydati cum Nystatino SR, Unguentum Nystatini L/W SR, Fungicidin^R-Salbe) oder Azol-Antimykotika, wie z. B. Canesten^R-Creme bzw. -Lösung, Mykontral^R-Lotion bzw. -Creme sind sicher in ihrer Wirkung. Da überwiegend bei diesen Patienten auch der Orointestinaltrakt candidabesiedelt ist, empfiehlt es sich, Nystatin auch oral zu applizieren. In die Hautduplikaturen sollten Mullagen eingebracht werden, um die Herde auszutrocknen. In jedem Fall ist das meist vorhandene Grundleiden mitzubehandeln.

● Candidosis genito-glutealis infantum

Definition: primäre Candidose der Genital- und/oder Glutealregion junger Säuglinge.

Erreger: überwiegend (ca. 98 %) *C. albicans*.

Terminologie: Windeldermatitis Oberbegriff ohne Hinweis auf die Ätiologie, die häufigste Ursache ist jedoch *C. albicans*. Windelsoor überholte Bezeichnung für Candidosis genito-glutealis; Erythema mycoticum infantile.

Ätiologie und Häufigkeit: Gelangt *C. albicans* mit dem Stuhl auf die Haut der Perianalregion, und ist der Säugling mit einem impermeablen Windelhöschen versehen, kann sich der Pilz unter den Bedingungen der feuchten Kammer innerhalb weniger Stunden vermehren und eine primäre Mykose der Haut hervorrufen. Eine Vorschädigung der Haut ist hierzu nicht Voraussetzung, wie oft fälschlicherweise behauptet wird. Das Immunsystem des Neugeborenen und junger Säuglinge im ersten Trimenon ist noch nicht ausreichend geprägt, so daß die natürliche Abwehrfunktion gegen Hefen noch nicht voll wirksam ist. Von 400 im häuslichen Milieu aufgewachsenen Säuglingen, die prospektiv und fortlaufend auf Hefebesiedelung untersucht wurden, erwiesen sich 126 = 31,5 % mit *C. albicans* infiziert. Davon hat-

ten 87 = 69 % klinische Krankheitszeichen an der Haut und/oder der Mundschleimhaut. Von 93 Säuglingen im ersten Trimenon mit *C. albicans*-Nachweis waren 91,4 % erkrankt, von 40 candidainfizierten jenseits des 1. Trimenons dagegen nur noch 23 %. Bei diesen Untersuchungen zeigte es sich, daß der *C.-albicans*-Nachweis stets 1–3 Wochen *vor* dem Auftreten klinisch manifester Krankheitszeichen gelang (BLASCHKE-HELLMESSEN, 1969). Damit sind Spekulationen über die sekundäre Besiedelung vorbestehender Hautveränderungen eindeutig die Grundlage entzogen. Diese und weitere Untersuchungen belegen überzeugend, daß *C. albicans* für junge Säuglinge praktisch obligat pathogen ist und bekämpft werden muß, wo sie nachgewiesen wird. Ein Pathogenesekonzept der Candidosis genito-glutealis und der als **Candidid** gedeuteten sogenannten **Dermatitis seborrhoides infantum** zeigt die Abb. 24.

Klinik: Perianal und perigenital beginnt die Krankheit mit vesikulopustulösen Effloreszenzen, die sich rasch konfluierend über die gesamte Windelregion ausdehnen. Die Haut erscheint intensiv gerötet, oft lackartig glänzend (Abb. 25). An den Rändern zeigt sich häufig ein feiner Schuppensaum mit münzgroßen Satellitenherden. Im weiteren Verlauf der Krankheit können sich am Stamm, im Mittelgesicht und auf dem behaarten Kopf meist pilzfreie ekzematoide bzw. psoriasiforme Hautveränderungen entwickeln, die klinisch früher als sogenannte Dermatitis seborrhoi-

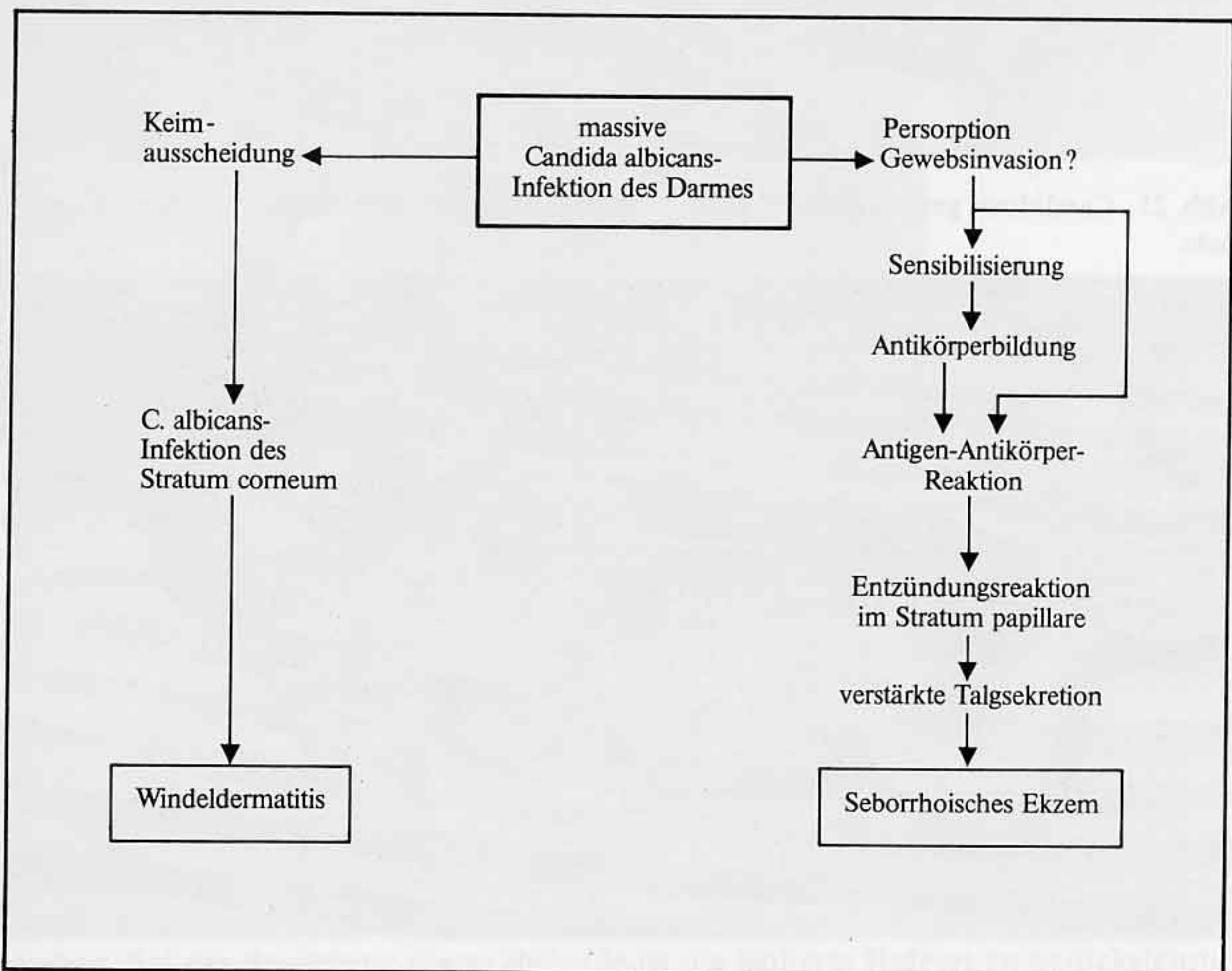


Abb. 24. Pathogenesekonzept der Windeldermatitis und der sogenannten Dermatitis seborrhoides infantum.



Abb. 25. Candidosis genito-glutealis unter dem Bild der „Windeldermatitis“. Erreger: *C. albicans*.



Abb. 26. Ausgedehnte Candidose mit Candidid unter dem Bild der sogenannten „Dermatitis seborrhoides infantum“. Erreger: *C. albicans*, in Mundhöhle, Stuhl und in den Leistenbeugen massenhaft nachgewiesen. Heilung innerhalb von 3 Wochen nach Nystatin-Behandlung.

des infantum diagnostiziert wurden (Abb. 26). Diese Hautveränderungen sind als Candidid oder Levurid anzusehen, da auch bei diesen Säuglingen in 95 % der Fälle *C. albicans* im Orointestinaltrakt und/oder auf dem Windelbereich nachgewiesen worden sind. Der intrakutane **Candidintest** sowie der **Lymphozytenstimulationstest** mit Candidin als Antigen ist in diesen Fällen überwiegend positiv (SEEBACHER, 1981). Allerdings waren Immunkomplexe fluoreszenzoptisch in der Haut nicht nachweisbar (ORANJE et al., 1986). Diese Hautveränderungen heilen unter alleiniger antimykotischer Behandlung innerhalb von 2–3 Wochen endgültig ab. In den letzten Jahren mehren sich Hinweise, daß Säuglinge mit einer Candidose der Haut im späteren Leben eine **atopische Dermatitis** entwickeln (PODMORE et al., 1986).

Verlauf und Prognose: Bei normal entwickelten Säuglingen heilt die Candidosis genito-glutealis folgenlos ab, in einigen Fällen zeigen sich später Zeichen der eigenständigen Atopie, die genetisch determiniert ist. Bei Früh- oder Mangelgeborenen ist die unbehandelte Candidose eine ernste Gefahr, die zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen kann.

Differentialdiagnosen: Windeldermatitis anderer Genese, Psoriasis (extrem selten in diesem Alter), atopisches Ekzem.

Mykologische Diagnostik: In Schuppen von den Randzonen der Herde sind Sproßzellen und Hyphen nachweisbar. In die kulturelle Pilzuntersuchung sollten Abstriche von der Haut des Windelbereiches, vom Rektum und von der Mundhöhle einbezogen werden.

Therapie: gute Hautpflege, häufiges Trockenlegen, Weglassen der Windelhose; Oleum Zinci oxydati cum Nystatino SR für den Windelbereich, Linimentum aquosum SR, gegebenenfalls mit 0,25 % Prednisolonzusatz für das übrige Integument und 3mal täglich ·250 000 E Nystatin als Pulver in Milch suspendiert oral für 10 Tage.

Als sehr seltenes Ereignis sei hier noch die **intrauterine Candida-Infektion** des Neugeborenen kurz besprochen.

Durch instrumentelle Kontamination oder durch aufsteigende Infektion kann *C. albicans* in das Fruchtwasser gelangen und zu einer Infektion des Feten in utero führen. Klinisch zeigen sich post partum oder innerhalb der ersten 24 h milienähnliche bis glasstecknadelkopfgroße Pusteln auf gerötetem Grund über das gesamte Integument verteilt und häufig auch ein generalisiertes Exanthem (Abb. 27). Die Diagnose wird durch den Pilznachweis mikroskopisch und kulturell gesichert, wobei der zeitliche Ablauf entscheidend ist. Eine unter der Geburt erfolgte *Candida*-Infektion manifestiert sich erst nach 2–3 Wochen oder später. Die Aspiration *Candida*-infizierten Fruchtwassers bedeutet für das Neugeborene eine akute Lebensgefahr.

Die Therapie entspricht der der Candidosis genito-glutealis.

● **Candidosis interdigitalis**

Definition: *Candida*-Infektion der Interdigitalräume an Händen und Füßen.

Erreger: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, daneben als mögliche Erreger einer Levurosis interdigitalis Arten aus den Gattungen *Rhodotorula* und *Trichosporon*.

Terminologie: Erosio interdigitalis candidosa (früher blastomatosa – obsoleter Begriff), Interdigitale Intertrigo.

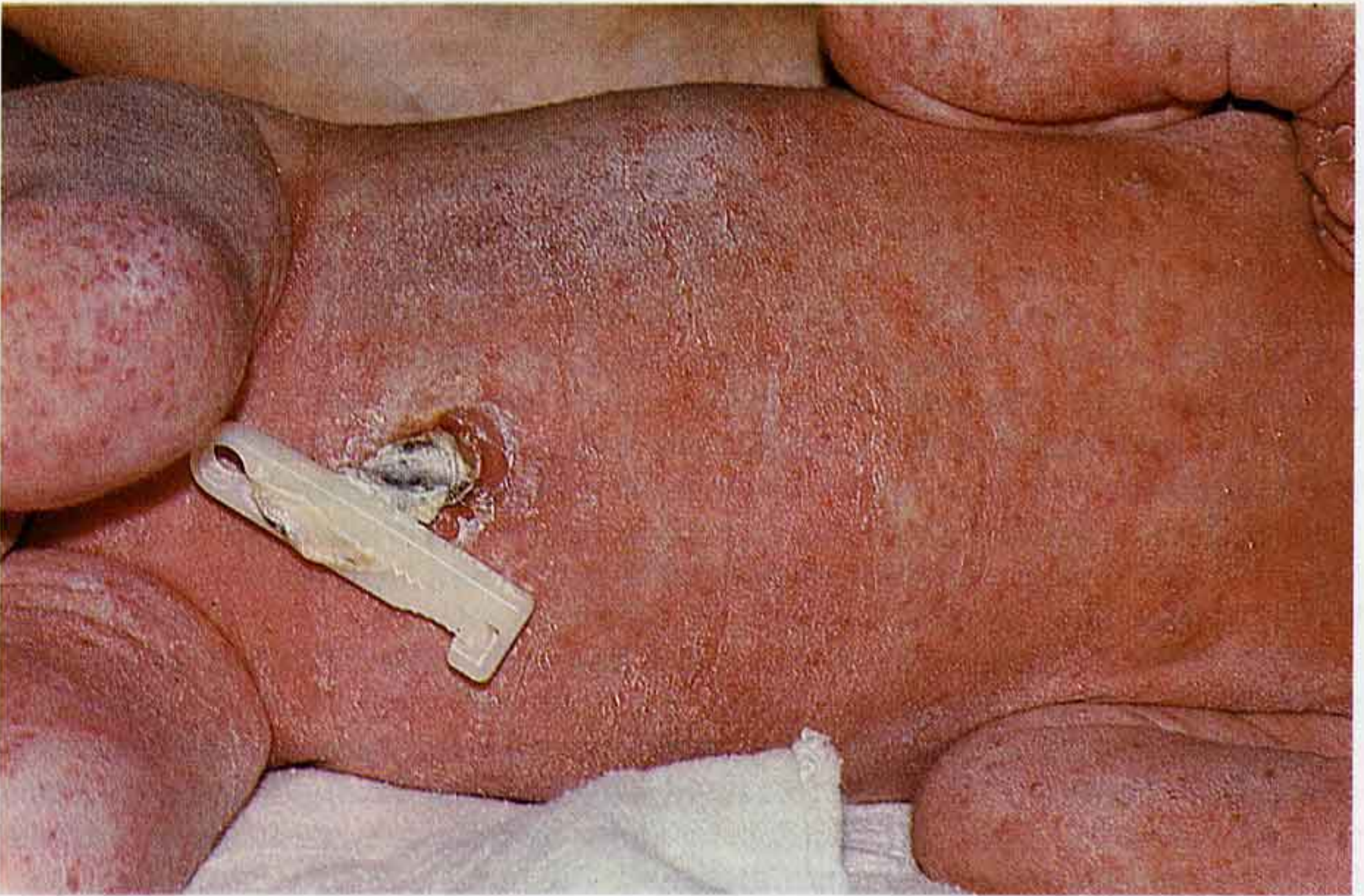


Abb. 27. Intrauterin erworbene Candidose. 48h altes Neugeborenes mit einem pustulösen Exanthem. Aus dem Pustelinhalt war *C. albicans* in Reinkultur anzüchtbar.

Häufigkeit: Von 17 359 Untersuchungsproben aus Zehenzwischenräumen in den Jahren 1970–1973 aller mykologischen Laboratorien der DDR (SEEBACHER und BLASCHKE–HELLMESSEN, 1976) wurden in 9 429 (54,3 %) Pilze nachgewiesen. 69,8 % entfielen auf Dermatophyten, 21,5 % auf Hefen ohne *C. albicans* und nur 8,7 % auf *C. albicans*, d. h., *C. albicans* spielt gegenüber anderen Hefearten für die Ätiologie der Fußmykose eher eine untergeordnete Rolle.

Anders verhält es sich mit den Mykosen der Finger und Fingerzwischenräume. Hier waren 28,3 % der isolierten Pilze *C. albicans* mit einem deutlichen Überwiegen bei Frauen und 28,7 % Dermatophyten. Die Candidosis interdigitalis der Hände ist eine typische Hausfrauenmykose. Sie wird durch ständigen Wasserkontakt begünstigt und in der Gastronomie sowie bei Köchen und Beschäftigten in der obst- und zuckerverarbeitenden Industrie gehäuft beobachtet. Die Anerkennung als Berufskrankheit ist in Einzelfällen möglich (s. Kap. 2.5.).

Klinik: Bevorzugt ist der 3. Interdigitalraum überwiegend nur einer Hand. Die Candidosis interdigitalis beginnt mit kleinen Bläschen, die schnell platzen und einer erosiven Rötung im Faltengrund weichen (Abb. 28). Der Rand wird von einem mazerierten weißlichen Schuppensaum geprägt. Nicht selten bestehen schmerzhaft Rhasgaden. Eine Ausdehnung der Infektion auf weitere Interdigitalräume oder auf die Seitenflächen der begrenzenden Finger ist möglich.

An den Füßen sind der 4. Interdigitalraum und gewöhnlich auch die Subdigitalfalte die Vorzugslokalisationen. Die klinischen Erscheinungen sind analog denen an den Händen, bei stärkerer Mazeration entsprechen sie denen der Tinea pedis.



Abb. 28. Candidosis interdigitalis. Erreger: *C. albicans*.

Begünstigend wirken Hyperhidrosis, das Tragen von Gummistiefeln oder häufiger Aufenthalt im Wasser (Schwimmen).

Verlauf und Prognose: Bei Fortbestehen der begünstigenden Faktoren sind chronischer Verlauf bzw. Rezidive nach der Behandlung die Regel.

Differentialdiagnosen: Tinea manuum et pedum, Interdigitalmazeration anderer Genese, vulgäres Ekzem.

Mykologische Diagnostik: Nativpräparat und der kulturelle Hefenachweis sichern die Diagnose. Neben Schuppen sollte auch ein mit angefeuchtetem sterilem Watteträger entnommener Abstrich untersucht werden.

Therapie: Ausschaltung der auslösenden Noxen, Lokalbehandlung mit hefewirksamen Antimykotika.

● Paronychia et Onychia candidosa

Definition: chronische Krankheit des Nagelwalls eines oder mehrerer Finger durch Hefen mit nachfolgenden Veränderungen an den Nägeln.

Erreger: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, andere *Candida*-Arten.

Terminologie: Candidose des Perionychiums und des Nagels. Candida-Paronychia et Onychia.

Häufigkeit: Unter 45 847 Untersuchungsproben stammten 459 = 1,0 % Materialien vom Fingernagelwall. Davon wurden in 157 Fällen = 34,2 % *C. albicans* und 64mal = 13,4 % andere Sproßpilze isoliert. Aus den insgesamt 9 542 untersuchten Fingernägeln waren in 7,9 % *C. albicans* und in 16,8 % andere Hefen nachgewiesen worden (in 28,7 % Dermatophyten). Bezüglich der *C.-albicans*-Nachweisquote von Fingernägeln und Nagelwällen betrug das Verhältnis Männer zu Frauen 1 : 5. Häufiger Kontakt mit Wasser begünstigt die Krankheit. Bei medizinischem Personal kann sie gegebenenfalls als Berufskrankheit anerkannt werden (s. Kap. 2.5.).

Klinik: Die Krankheit beginnt gewöhnlich mit einer zunächst leichten Entzündung des proximalen, seltener des lateralen Nagelfalzes. Danach schwillt der Nagelwall an, und es entwickelt sich eine mit Spannungsgefühl oder Schmerzen einhergehende Entzündung. Der Nagelwall ist partiell oder total gerötet und schuppt häufig leicht. Auf Druck entleert sich im akuten Stadium ein Tropfen serös-eitriges Sekret. Nach wenigen Wochen wird auch die Nagelplatte angegriffen. Es bilden sich am lateralen Rand Querrillen und Grübchen, Hornauflagerungen und gewöhnlich gelbgrünliche Verfärbung (Abb. 29). Bei weiterem Bestand kann die Nagelplatte zerstört werden und sich vom Nagelbett lösen. Die totale dystrophische Onychia candidosa wird vor allem bei Patienten mit einer chronisch mucocutanen Candidose beobachtet, aber auch bei solchen mit einer HIV-Infektion. Nur selten tritt eine primäre Candidosis unguium ohne Paronychie auf, sie ist dann klinisch von der Tinea unguium kaum zu unterscheiden.

Verlauf und Prognose: Die Krankheit ist außerordentlich chronisch und verursacht bislang erhebliche therapeutische Probleme.

Differentialdiagnosen: Panaritium bzw. bakterielle Paronychie, Tinea unguium.

Mykologische Untersuchung: im akuten Stadium einen Eitertropfen mit einem sterilen Watteträger oder der Impföse aufnehmen und direkt auf dem Nährboden austreichen. Sonst Schuppen und Nagelmaterial zur mykologischen Untersuchung geben.

Therapie: Die alleinige Lokalbehandlung mit hefewirksamen Antimykotika führt nur selten zum Ziel, da das Therapeutikum nur schwer den Ort der Infektion erreichen kann. Oft bleibt nur die chirurgische Nagelextraktion als gangbarer Weg mit anschließender regelmäßiger, langdauernder Lokaltherapie. Mit Ketoconazol ist nunmehr ein wirksames Mittel verfügbar. Die Dosierung beträgt 200 mg pro die über 3 oder mehr Monate bis zur klinischen und mykologisch gesicherten Heilung. Auch Itraconazol, oral gegeben, hat sich als wirksam erwiesen.

● Candidose der Genitalschleimhaut

Definition: Die Candidose des Genitale ist bei der Frau eine *Candida*-Infektion der Vulva und/oder Vagina, gegebenenfalls unter Beteiligung der Urethra und beim Manne der Glans penis, des Sulcus coronarius, des Präputialblattes und häufig auch der Urethra.

Erreger: überwiegend *C. albicans*, selten *C. glabrata* (früher *Torulopsis*), *C. krusei*, *C. kefyr* (früher *C. pseudotropicalis*), *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*.



Abb. 29. Onychia et Paronychia candidosa. Die lateralen Querrillen in der Nagelplatte und die grünlich-graue Verfärbung sind pathognomonisch.

Terminologie: Vulvovaginitis candidosa, Candida-Kolpitis, Candida-Urethritis, Balanoposthitis candidosa.

Häufigkeit: Angaben zum Hefenachweis (insbesondere *C. albicans*) in der Vagina bei Frauen zwischen dem 20. und 45. Lebensjahr schwanken je nach Untersuchungsmethode (Kultur, zytologischer Abstrich, gefärbter Ausstrich) zwischen 3 und 13%. Mit der Dauer der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva erhöhen sich diese Werte auf bis zu 20%. Schwangere ante partum haben nach internationalen Statistiken in einer Größenordnung zwischen 10 und 37% Hefen in der Vagina. Durch Pilzkultur gesicherte Nachweisquoten von *C. albicans* sind aus Tabelle 20 zu ersehen. Bei der Bewertung dieser Befunde ist die isolierte Hefeart zu berücksichtigen. Eine Hefekolonisation ist vom Darm oder von der Mundhöhle ausgehend möglich. Die Hefen werden entweder eliminiert, oder sie führen zur Besiedelung

der Scheide. Nicht jede Hefeinfektion verursacht subjektive Beschwerden wie Ausfluß und Juckreiz! Trotzdem sollten nachgewiesene pathogene Hefen in der Scheide in jedem Fall therapeutisch bekämpft werden, auch dann, wenn (noch) keine klinischen Erscheinungen vorhanden sind. Dies gilt besonders für Schwangere im Hinblick auf das Infektionsrisiko des Neugeborenen. Hormonale Kontrazeptiva und Schwangerschaft beweisen den Einfluß von Hormonen auf die genitale Hefeinfektion; weitere disponierende Faktoren sind Diabetes mellitus, besonders häufig, z. T. noch nicht entdeckt, bei der Balanoposthitis candidosa, sowie alle iatrogenen oder krankheitsbedingten Zustände einer immunologischen Abwehrschwäche.

Häufigkeitsangaben über die genitale Hefeinfektion von Männern liegen uns nicht vor. Hier können nur die Zahlen der DDR-Statistik einen ungefähren Einblick geben. 6,0 % aller Untersuchungsmaterialien von Männern betrafen Genitalerkrankungen. Aus 1314 Proben wurden 366mal *C. albicans* (27,9 %) und 107 = 8,1 % andere Hefen kulturell nachgewiesen.

Klinik: Vulvovaginitis candidosa: Die ersten Symptome sind Juckreiz, Brennen und verstärkter weißgelblicher, visköser bis käsiger Fluor. Die großen und kleinen Labien einschließlich der Klitoris sind gerötet und ödematös geschwollen. Oft zeigen sich weißliche Beläge (Abb. 30). Analoge Veränderungen sind auch in der Vagina sichtbar. Die Zervix kann oberflächliche Erosionen aufweisen. Diese entzündlichen Veränderungen verursachen erhebliche Beschwerden bei der Kohabitation und können bei längerem Bestand zu Neurosen und damit zu Störungen der Partnerschaftsbeziehungen führen.

SPITZBART (persönliche Mitteilung) unterteilt das klinische Erscheinungsbild der Vaginalcandidose, gestützt auf elektronenmikroskopische Untersuchungen, wie folgt:

- **Vaginose:** klinisch charakterisiert durch Juckreiz und Fluor, jedoch ohne Entzündung. Abwehrmechanismen der oberflächlichen Schichten des Plattenepithels der Scheide sind in der Lage, die Sproßpilze zu eliminieren. Hefen sind kulturell nachzuweisen zur Sicherung der Diagnose Vaginalcandidose.
- **Kolpitis papillaris:** papilläre Stippchen, Entzündung, jedoch ohne Beläge. Die mykogene Genese dieser Veränderungen kann nur durch den Pilznachweis gesichert werden.
- **Kolpitis mykotica:** entzündliche Veränderungen der Scheidenwand mit typischen Belägen. Elektronenmikroskopisch zeigen Sproßpilze eine Zytoadhärenz-Verbindung mit Plattenepithelien, meist halten sie Mikrovilli besetzt. Eine topische Antimykotikatherapie ist wirksam.
- **Tiefe Vaginalmykose:** Sproßpilze breiten sich in sub- und intraepithelialen Schichten aus, wie elektronenmikroskopische Untersuchungen beweisen. Das klinische Bild ähnelt eher dem einer Vaginose als dem einer Kolpitis. Topische Antimykotika bringen oft nur Besserung, Rezidive sind die Regel. In solchen Fällen ist eine systemische Behandlung, z. B. mit Ketoconazol, angezeigt. Diese Fälle repräsentieren die durch Pilzkultur gesicherten Therapieversager, die nach SPITZBART ca. 3–5 % aller Patientinnen mit Vaginalcandidose ausmachen.

Candida-Urethritis: Neben einer Rötung des Meatus besteht oft purulenter Ausfluß, teilweise nur morgens wenige Tropfen. Die Patienten klagen über Stechen

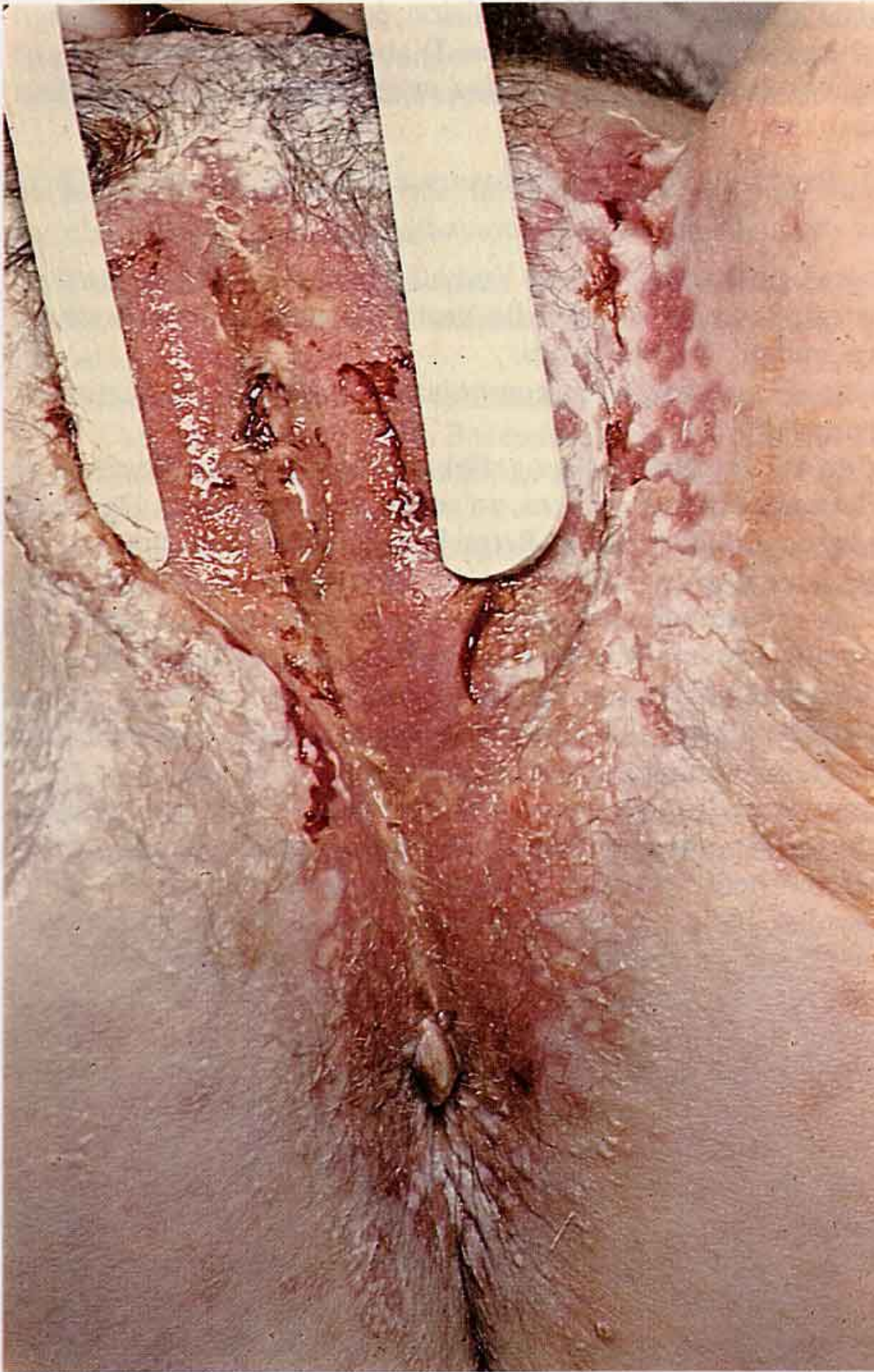


Abb. 30. Vulvovaginitis candidosa mit blutenden Erosionen und weißen Belägen.

beim Urinieren, Pollakisurie, Dysurie und Juckreiz. Die Candida-Urethritis wird oft von einer Candida-Balanoposthitis begleitet.

Candida-Balanitis und -Balanoposthitis: Auf der Glans penis oder im Sulcus coronarius zeigen sich initial kleine Bläschen und Pusteln, die platzen, konfluieren und eine flächenhafte entzündliche, gerötete Erosion hinterlassen. Die Veränderungen dehnen sich auf das innere Vorhautblatt (Posthitis) aus. Bei enger Vorhaut entwickelt sich die Infektion rascher und intensiver (feuchte Kammer). Die Gefahr einer Paraphimose ist in diesen Fällen groß. Die chronische Balanoposthitis führt

fast regelmäßig zu einer Phimose. Nach Zirkumzision des Präputiums ist sie nur selten anzutreffen. In allen Fällen muß nach einem Diabetes gefahndet werden, ist doch die Candida-Balanoposthitis sehr häufig das erste klinische Zeichen einer noch latenten Zuckerkrankheit.

Die Genitalcandidose kann durch Geschlechtsverkehr übertragen werden, daher ist die Partneruntersuchung und -behandlung zwingend notwendig.

Verlauf und Prognose: Unbehandelt ist der Verlauf der Candidose der Genitalschleimhaut chronisch-rezidivierend, solange die begünstigenden Faktoren weiterbestehen. Selbstheilungstendenz besteht kaum.

Differentialdiagnosen: Gonorrhoe, Trichomoniasis, bakterielle Infektionen, Oxyuriasis, Fremdkörperreaktionen.

Mykologische Diagnostik: Im Nativ- oder gefärbten Präparat sind Sproßzellen und Myzelien, die die Diagnose bereits sichern, zu sehen (s. Abb. 57), da Dermatophyten als Ursache dieser Krankheit nicht in Betracht kommen. Abstriche von Vaginalsekret oder vom Penis werden zur kulturellen Anzucht des Erregers sowohl auf festen als auch in flüssigen Nährmedien empfohlen, da die Ausbeute das Dreifache des mikroskopischen Hefenachweises beträgt. Bewährt hat sich die Abklatschkultur vom Penis. Man drückt Eichel und Vorhaut mehrmals auf den festen Nährboden in einer Petrischale und bebrütet diesen 1–2 Tage bei Zimmertemperatur. So läßt sich die Menge gewachsener Hefekolonien semiquantitativ gut beurteilen.

Therapie: Nystatin oder Canesten^R als Vaginaltablette abends tief in die Scheide einführen. Bei Erkrankung der umgebenden Haut ist die Lokalbehandlung mit einer nystatin- oder anderen hefewirksamen Verschreibung erforderlich. Bei chronischen und rezidivierenden Fällen kann der Einsatz von Ketoconazol indiziert sein. Empfohlen werden für 5 Tage 2mal täglich 1 Tablette zu 200 mg Ketoconazol. Bei intestinaler *Candida*-Infektion sollte Nystatin oral 3mal 1 Mega E täglich für 10 Tage gegeben werden. Zur Behandlung der Balanoposthitis candidosa ist die 2mal tägliche lokale Anwendung eines Azol-Antimykotikums oder einer Nystatin-Salbe die Therapie der Wahl. Bei bestehender Phimose sollte dem Patienten die Zirkumzision empfohlen werden. Der Therapieerfolg hängt in jedem Fall von der **synchron** durchgeführten Partnerbehandlung ab, da sonst Ping-Pong-Infektionen unvermeidlich sind. Neurotische Störungen als Folge einer chronischen Genitalcandidose sollten nach **wiederholt kulturell gesichertem Ausschluß** einer weiterbestehenden Infektion psychotherapeutisch behandelt werden.

Meldepflicht: Obwohl die Candidose der Genitalschleimhaut zu den STD (sexually transmitted diseases) zählt, unterliegt sie nicht der Meldepflicht.

● Chronische mucocutane Candidose (CMC)

Obwohl die CMC eine seltene Krankheit ist, soll sie ausführlicher dargestellt werden, da sie eine Art Modellkrankheit für das Studium zellulärer Immunvorgänge ist.

Definition: Die CMC ist eine chronische, sehr therapieresistente Candidose der Schleimhaut, Haut und der Nägel, die z. T. mit Granulombildung einhergeht.

Erreger: überwiegend *C. albicans*, sehr selten andere *Candida*-Arten.

Pathogenese: Die Fortschritte, die die Immunologie als selbständiger Wissenschaftszweig inzwischen vorweisen kann, lassen es sehr wahrscheinlich werden, daß

der CMC grundsätzlich ein – wo auch immer lokalisierter – Immundefekt in weitestem Sinne zugrunde liegt. Häufig sind es angeborene, überwiegend vererbte Störungen, zunehmend aber auch erworbene oder iatrogene Defekte der körpereigenen Abwehr. Es gibt allerdings auch Formen, bei denen (noch?) keine definierte Störung der immunologischen Abwehr nachgewiesen werden konnte.

Die Einteilung der CMC nach dem Muster immunologischer Störungen wäre sinnvoll und auch für die Therapie hilfreich, ist aber z. Z. noch nicht befriedigend gelungen. Ein schon 1973 von VALDIMARSSON et al. (1973) vorgelegter Einteilungsversuch berücksichtigt die spezifische Lymphozytenstimulation mit Candidin und anderen Antigenen, die Hautreaktionen vom Spättyp auf Candidin und andere Antigene sowie den Makrophagen-Migration-inhibierenden Faktor (MIF). Durch Kombination erhält man 4 Reaktionsmuster. Weitere Störungen sind in der Funktion der Makro- und Mikroorganismen, der chemotaktischen Aktivität der Leukozyten, im Komplementsystem, im Transferrin und in anderen Serumfaktoren aufgedeckt worden.

Die z. Z. noch gebräuchliche Klassifikation der CMC erfolgt nach HIGGS und WELLS (1974):

1. Chronische Candidose bei definierten Immundefektsyndromen

- Schweizer Typ der Agammaglobulinämie (X-chromosomal gebunden oder autosomal-rezessiv)
- Hereditäre Thymusdysplasie (Nezelof-Allibone-Syndrom, autosomal-rezessiv)
- Familiäre, infantile septische Granulomatose (X-chromosomal gebunden oder autosomal-rezessiv)
- Di George-Syndrom (nicht genetisch, Entwicklungsstörung).

2. CMC als beherrschende Krankheit

- Familiäre CMC (autosomal-rezessiv)
Beginn in den ersten 10 Lebensjahren, chronische Candidose der Mundschleimhaut und der Nägel, keine Endokrinopathien.
- Diffuse CMC (autosomal-rezessiv)
Beginn in den ersten 5 Lebensjahren. Ausgedehnte Hautinfektion, teilweise mit Granulombildung, chronische orale Candidose und Nagelcandidose. Neigung zu Infektionen der Atemwege und zu anderen Pilzinfektionen.
- Candida-Endokrinopathie-Syndrom (autosomal-rezessiv)
Beginn in den ersten 10 Lebensjahren. Orale und Nagelcandidose bei Hypoparathyreoidismus, Hyperthyreose, Morbus Addison, Gonadenschäden.
- CMC mit Spätmanifestation (nicht genetisch bedingt)
Beginn nach dem 35. Lebensjahr, chronische orale Candidose, häufig mit latentem Eisenmangel assoziiert; uneinheitliche Gruppe.

Klinik: Alle Formen zeigen eine mehr oder weniger starke Candida-Stomatitis, teils mit Soorbelägen, teils nur mit erheblichen entzündlichen Veränderungen, die in Pharynx und Ösophagus hineinreichen können. Die Zunge kann grobe Furchen aufweisen und deutlich vergrößert sein mit Impressionen der Zähne (Abb. 31). Häufig besteht ein chronischer Angulus infectiosus. Die Nägel, vor allem der Finger und teilweise der Zehen, sind brüchig bis total dystrophisch. Meist sind die Nagelveränderungen von einer chronischen Paronychie begleitet.

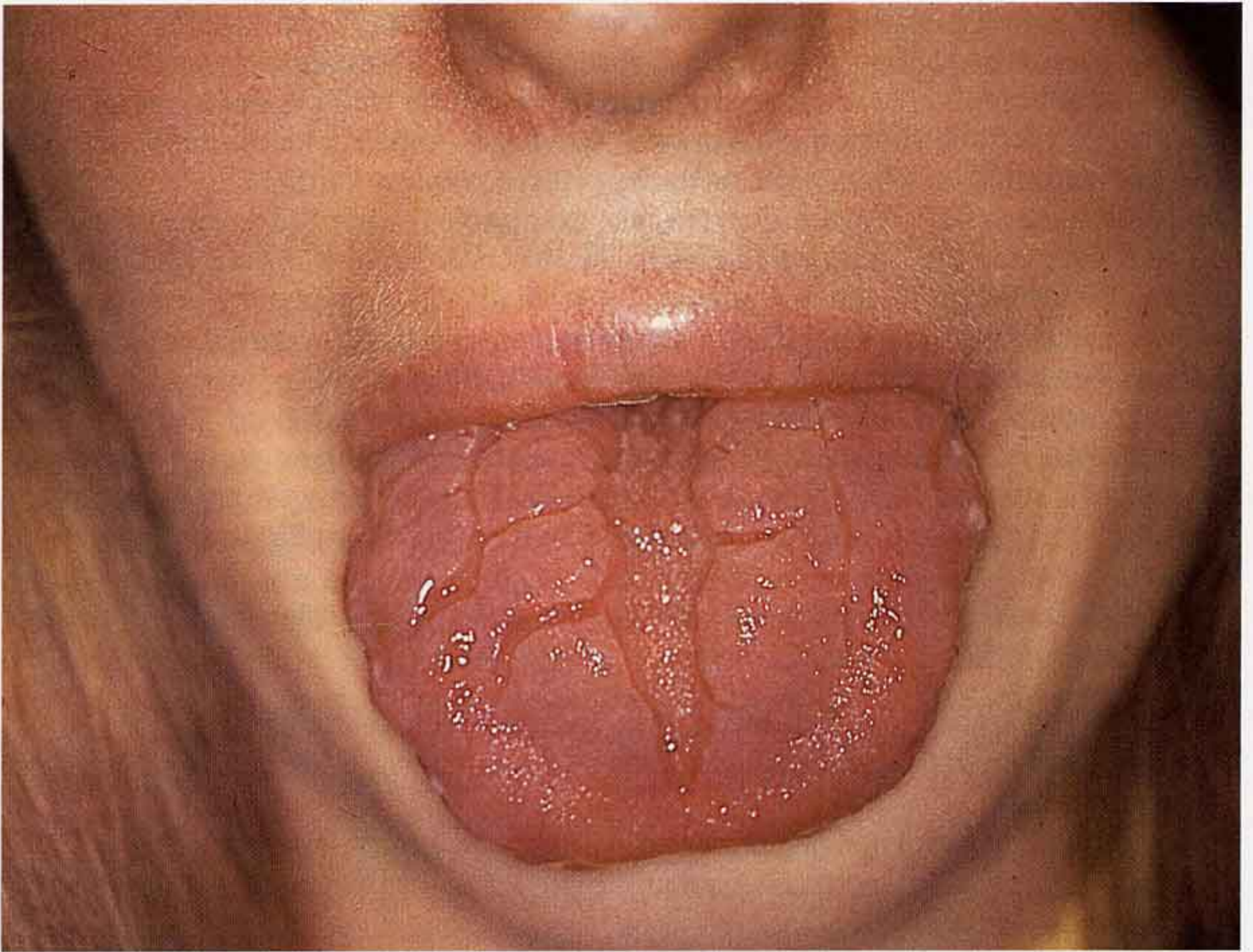


Abb. 31. Glossitis bei chronischer mucocutaner Candidose.

Die bei verschiedenen Formen beschriebenen Hautveränderungen ähneln mehr einer Dermatophytose als einer Candidose. Sie schuppen deutlich und zeigen z. T. erhabene Granulome unterschiedlicher Größe (Abb. 32). Weiter finden sich Blepharitis, Intertrigo, Urethritis, Kolpitis und Darmstörungen.

Verlauf und Prognose: hoffnungslos chronisch; die Therapie bringt oft nur temporäre Remissionen. Je nach Schwere der immunologischen Störung ist der letale Ausgang nicht immer vermeidbar.

Mykologische Untersuchung: Aus Schuppen und Abstrichen von Haut und Schleimhaut lassen sich *C. albicans* leicht isolieren. Doppelinfektionen von *C. albicans* und Dermatophyten sind möglich.

Histologische Untersuchung: Biopsien aus granulomatösen Hautveränderungen zeigen Hyper- und Parakeratose oft erheblichen Ausmaßes. Mit der PAS-Färbung sind Hefezellen und Hyphen in den hyperkeratotischen Bereichen und in Follikelostien nachweisbar.

Immunologische Untersuchungen, wie Candidintest und die intrakutane Injektion von weiteren Recall-Antigenen, Lymphozytenstimulationstest mit Candidin, PHA und weiteren Mitogenen sollten durchgeführt werden sowie die Prüfung der Phagozytose und der intrazellulären Abtötung von *C. albicans* mittels Nitroblau-Tetrazolium-Test.

Therapie: Das eigentliche therapeutische Ziel müßte die Beseitigung des Im-



Abb. 32. Chronische mucocutane Candidose. Tineaähnliche, candidabedingte Granulome auf dem linken Oberarm.

mundefektes sein. Die Rekonstruktion angeborener Immundefekte ist in manchen Fällen durch Knochenmarktransplantation gelungen. In einigen anderen Fällen brachte die Behandlung mit Transferfaktor Besserung oder zumindest temporäre Erscheinungsfreiheit.

Eine antimykotische Lokalbehandlung ist überwiegend uneffektiv. Heute ist wohl Ketoconazol das Mittel der Wahl, bei Kindern in Tagesdosen zwischen 1 und 8 mg/kg Körpergewicht über Monate bis zur klinischen und mykologisch gesicherten Heilung. Rezidive sind leider auch nach Behandlung mit Ketoconazol nicht ausgeschlossen.

Zur Zeit besteht noch keine einheitliche Auffassung darüber, ob das Candida-Granulom als eigenständige Krankheit zu betrachten ist oder ob es der diffusen CMC zugerechnet werden soll. Wir verzichten auf eine separate Beschreibung, da sich zur Klinik und Therapie praktisch keine wesentlichen Unterschiede ergeben.

2.2.1.2. Candidose der inneren Organe (Endomykosen)

Erreger: Als häufigste Spezies tritt *C. albicans* auf. Andere Arten kommen seltener vor, verdienen aber durchaus beachtet zu werden. Es sind *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. kefyr*, *C. guilliermondii*. Von den Organsystemen her

ergeben sich Unterschiede in der Hefeflora. *C. glabrata* wird häufiger aus Urin im Zusammenhang mit Nierenerkrankungen isoliert, *C. parapsilosis* bei Endokarditis. Bei abwehrgeschwächten Patienten können auch noch seltenere Spezies wie *C. lusitanae* vorkommen.

Terminologie: Alte Bezeichnungen, wie Torulose, Moniliasis oder Blastomykose, sind nicht mehr zu verwenden. Candidiasis sollte aus Verwechslungsgründen vermieden werden. Es entfällt der Begriff Torulopsidose, da der pathogene Vertreter der Gattung *Torulopsis* in *C. glabrata* umbenannt worden ist. Die Bezeichnung Candidose setzt im Grunde die Kenntnis des Erregers voraus. Bei nicht bekanntem Erreger bleibt die Anfügung „Mykose“ an das entsprechende Organsystem möglich.

Epidemiologie: *C. albicans* tritt nur ausnahmsweise außerhalb des Warmblüterorganismus auf, so daß diese Spezies bei Mensch und Tier vor allem im Digestionstrakt ihr eigentliches Reservoir hat. In Abhängigkeit von Milieu und Funktion bildet sich in seinen verschiedenen Abschnitten eine eigene Standortflora heraus, zu der die Hefen in geringer Quantität gehören.

Die candidabedingten Endomykosen weisen nach großen Sektionsstatistiken eine Häufigkeit von 1–3 % auf. Ihr Vorkommen in der Klinik muß jedoch vor allem bei Vorliegen einer entsprechenden Prädisposition als bedeutend häufiger eingeschätzt werden, da Spontanheilungen und nicht erkannte bzw. nicht autopsierte Fälle eingerechnet werden müssen. Im Krankengut der Klinik für Innere Medizin Greifswald errechneten wir die Häufigkeit mykogener Komplikationen mit 0,5–1 %.

Weltweit wird über eine Zunahme von Endomykosen berichtet. Die Nachweis­häufigkeit von *Candida*-Arten bei septischem Geschehen wird international von 0,6–6 % in Abhängigkeit von den Erkrankungsgruppen angegeben. In einer Multi-centerstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (DERMOUMI, 1987; ROSENTHAL, 1986) machen *Candida*-Arten unter den Erregern 1,9 % aus. Bei nosokomialer Sepsis beträgt der Anteil durch *C. albicans* nach DASCHNER (1981) 0,7 % (Intensivstationen) und bis 2,2 % (Allgemeinstationen). Zu 6 % und mehr wird eine Beteiligung der Pilze am Sepsisgeschehen bei Patienten mit Vena-cava-Katheter angegeben.

Die Candidose weist eine typische Altersverteilung auf, die ein Spiegelbild der Verteilung der Grundleiden darstellt. Im 1. Lebensjahr ist eine Mykosegefahr bei unreifen Neugeborenen und entzündlichen Erkrankungen des Respirations- und Digestionstraktes gegeben. Im frühen und mittleren Erwachsenenalter findet sie sich häufiger bei akuten Krankheiten des hämatopoetischen Systems und iatrogenen Maßnahmen mit Immunsuppressionen, im höheren Lebensalter bei verschiedenen chronischen Erkrankungen. Großes Interesse, auch in Hinblick auf die Pathogenese, verdienen epidemiologische Daten von *Candida*-Infektionen HIV-positiver Patienten. Mucocutane Candidose mit z. T. schweren klinischen Erscheinungen wird bei 40–80 % dieser Patienten beobachtet, die Candida-Ösophagitis in 14 %, aber nur in 0,1 % eine Candida-Pneumonie. Ebenso zählen die Candida-Sepsis oder andere Formen der disseminierten Candidose bei AIDS-Patienten eher zu den Raritäten (HOLMBERG und MEYER, 1986).

Pathogenese: In der Pathogenese der Candidose wird zwischen der **endogenen** und **exogenen** Entstehung unterschieden (Abb. 33).

Für die **endogene Entstehungsweise** ist die Quantität von Hefezellen im Darm bedeutungsvoll. Übersteigt die Keimzahl eine kritische Schwelle, so können sie inva-

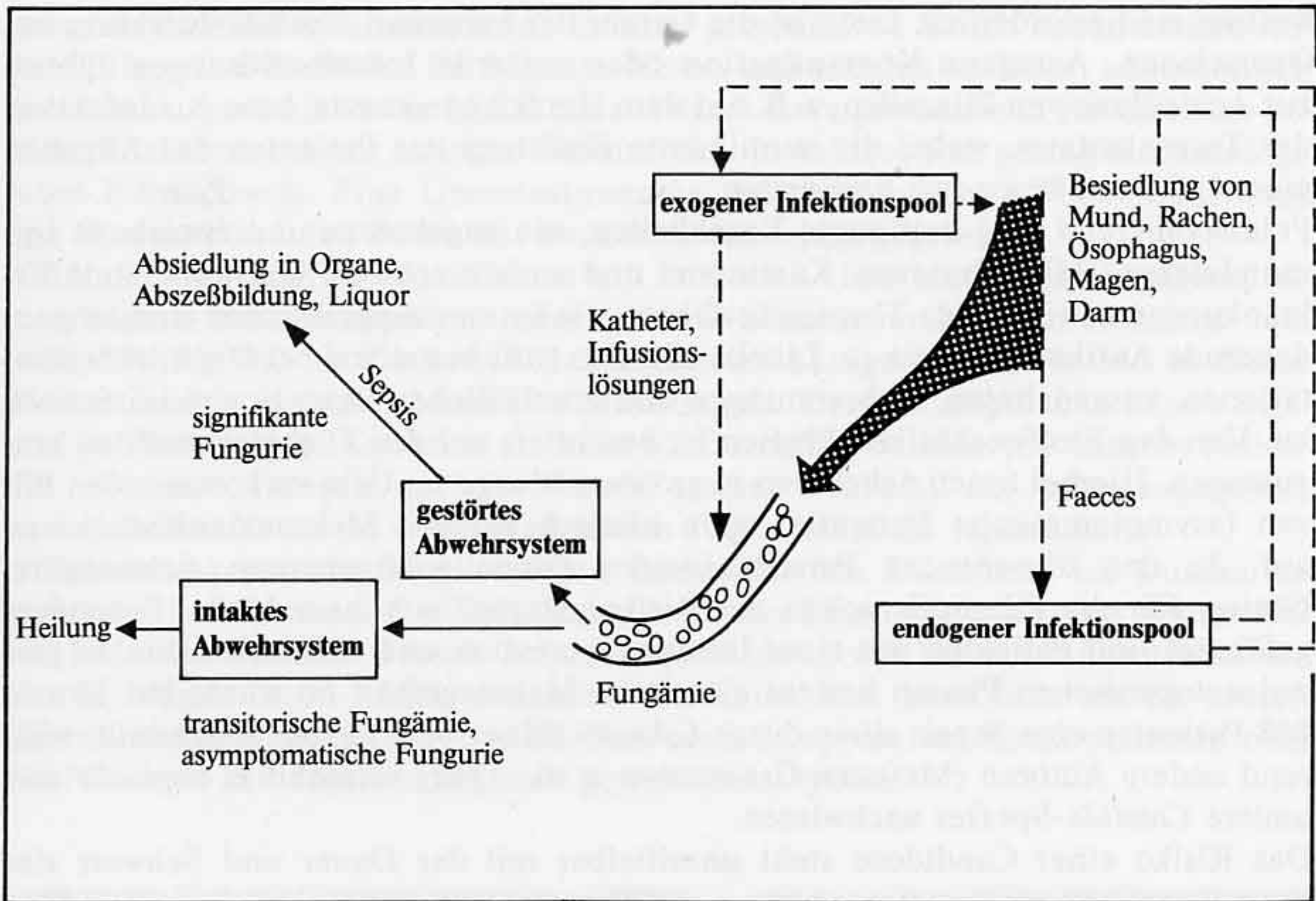


Abb. 33. Entstehung der systemischen Candidose.

siv in die Darmschleimhaut eindringen und in den Blutkreislauf gelangen. Es gibt ein „Limit of Acceptability“, eine Toleranzgrenze für die Infektionshürde. Auch eine Persorption durch die intakte Darmwand muß als Infektionsweg in Betracht gezogen werden. Dieser Vorgang ist sowohl tierexperimentell als auch durch einen Selbstversuch bewiesen worden. Bei Gesunden ist ein ausgeprägter Clearance-Mechanismus feststellbar. Sowohl in der Leber (Kupffersche Sternzellen) als auch von anderen Organen werden Hefezellen phagozytiert. Diese Clearance-Rate wird mit 10^4 Keimen pro Stunde geschätzt. Deshalb ist eine transitorische Fungämie keineswegs mit einer Sepsis gleichzusetzen. Durch verschiedene Krankheiten, vor allem unter einer zytostatischen Therapie, wird dieser Clearance-Mechanismus deutlich herabgesetzt. Damit steigt die Wahrscheinlichkeit stark an, daß aus einer temporären Fungämie eine Sepsis wird. Eine Verminderung der humoralen und zellulären Abwehrmechanismen, eine verzögerte Proliferation und Reifung der Epitheloid- und Riesenzellen, eine Einschränkung der Verdauungskraft der Makrophagen, kurz eine regelrechte „Mesenchymnarkose“ kann Ausgangslage für das Entstehen einer Mykose sein. Zentrale Venenkatheter und Herzklappenprothesen bilden für kreisende Hefezellen Unebenheiten, auf denen sie siedeln können.

Exogene Infektionen erfolgen vor allem durch Verweilkatheter. In erster Linie sind es die Vena cava-, aber auch Blasen- und Peritonealdialysekatheter. Häufig sind die Katheterspitzen mit Pilzen besiedelt. Hier bieten sich sowohl diagnostische als auch prophylaktische Möglichkeiten an, eine Organmykose bzw. Pilzsepsis einzuschränken oder zu verhüten. Mykologische Kontrollen und ein häufiger Katheter-

wechsel sind erforderlich. Groß ist die Gefahr der exogenen *Candida*-Infektion bei Operationen. Aerogene Kontamination oder unsterile Infusionslösungen führen zur Ansiedlung von Pilzzellen, z. B. auf dem Herzklappenersatz, bzw. zur Infektion des Transplantates, wobei die verminderte Resistenz der Patienten das Angehen einer Infektion besonders begünstigt.

Prädisponierend sind bestimmte Krankheiten, wie angeborene und erworbene Immundefekte, Hämoblastosen, Karzinome und andere schwere konsumierende Erkrankungen sowie einige Therapieverfahren wie Immunsuppressionen und langandauernde Antibiotikagaben (s. Tabelle 13). Das trifft besonders bei Organtransplantationen, ausgedehnten Verbrennungen und unerläßlichen Operationen im Schock zu. Von den Stoffwechselkrankheiten ist besonders auf den Diabetes mellitus hinzuweisen. Hierbei treten neben den in größerer Menge im Urin vorkommenden Pilzen (asymptomatische Fungurie) auch klinisch gehäuft Mykosemanifestationen auf. Zu den disponierten Personenkreisen zählen Frühgeborene, Schwangere, Greise. Für die Pilzsepsis gelten die Risikofaktoren in hohem Maße. Besonders gefährdet sind Patienten mit einer Immunsuppression und Alkoholabusus. In granulozytopenischen Phasen besteht eine hohe Mykosegefahr. So wurde bei 10 von 868 Patienten eine Sepsis allein durch *C. krusei* (MERZ et al., 1986) festgestellt, während andere Autoren (MEUNIER-CARPENTIER et al., 1981) vermehrt *C. tropicalis* und andere *Candida*-Spezies nachwiesen.

Das Risiko einer Candidose steht unmittelbar mit der Dauer und Schwere der Grundkrankheit in Zusammenhang.

Eine Reihe von Hinweiszeichen (Tabelle 22) sollte die gezielte Suche nach einer mykogenen Komplikation veranlassen. Unter den klinischen Hinweiszeichen stehen antibiotikaresistentes Fieber und Panuveitiden an erster Stelle.

Tabelle 22. Klinische Hinweiszeichen auf eine Endomykose

-
- Prädisponierter Patientenkreis
 - Antibiotikaresistentes, unklares, intermittierendes Fieber
 - Atypische Pneumonie
 - Unklare rezidivierende Hämoptoe
 - Candidose von Mundhöhle, Ösophagus, übrigem Magen-Darm-Kanal, Harnblasenwand
 - Mikroskopischer Pilzbefund in Punktaten (Pleura-, Perikarderguß, Aszites, Abszeß, Fistel, Knochenmark), Liquor und Urin
 - Histologischer Pilzbefund in Leberbiptaten
 - Cholangiographischer Nachweis von „Pilzbällen“ in den Gallenwegen
 - Metastatische Hautabszesse
 - Uveitis mycotica (Augenhintergrundveränderungen)
-

Die Diagnose Candidose kann sich definitionsgemäß nur aus der mykologischen Diagnostik ergeben.

Für die Candidose haben J. MÜLLER et al. (1987) eine Stadieneinteilung vorgeschlagen, die die verschiedenen Situationen von der Kontamination bis zur manifesten Organmykose bezüglich Definition, Pathogenese und natürlichen Verlaufs treffend charakterisieren. Sie gibt dem Kliniker darüber hinaus wichtige Hinweise zur Diagnose und Therapie (Tabelle 23).

Tabelle 23. Stadieneinteilung der Candidose (nach J. MÜLLER et al., 1987)

Stadium	Definition	Pathogenese	Natürlicher Verlauf	Diagnose	Therapie
I	a	Kontamination	passager	Kultur	keine
	b	kommensale Besiedlung Digestionstrakt Respirationstrakt Harntrakt, Genitaltrakt	permanent		Lokalprophylaxe bei Risikopatienten
II		Schmierkontakt fehlende Elimination	sich selbst limitierend Rezidivneigung Persistenz Progredienz → Organmykose	klinische Symptomatik Endoskopie Kultur Antigen-, Antikörpernachweis	lokal lokal systemisch
		Sproßpilz-Adhäsion			
a		soortypische Effloreszenzen, Hyperämie, Ödem			
	b	Schleimhautdefekte, Ulzeration, beginnende Invasion Nekrose, Perforation			
III	Fungämie inapparent	hämatogene Streuung von: 1. Venen-Verweilkathetern 2. Respirationstrakt 3. Digestionstrakt	90 % passager 10 % → Septikämie 1 % → Organmanifestation	Blutkultur Antigen-, Antikörpernachweis	keine systemisch systemisch
IV	Septikämie klinisch manifest	wie Fungämie quantitativer Unterschied: Wirtsabwehr überfordert	Spontanheilung Persistenz Organmanifestation septischer Schock	klinische Symptomatik Blutkultur Antigen-, Antikörpernachweis	keine systemisch
V	Organmykose		sich selbst limitierend (z. B. Mikroabsiedlungen) Organversagen: reversibel irreversibel	Biopsie Endoskopie Kultur, Antigen-, Antikörpernachweis	systemisch
a	Abszesse, Granulome in Organparenchym	hämatogene Disseminierung			
b	Einbruch in gefäßführendes Gewebe	Wachstum per continuitatem intraluminal Obstruktion			
c	Pilzbildung in Hohlorganen				

● Orointestinaltrakt und seine Anhangsorgane

Verlässliche Zahlen über die klinische Häufigkeit der Candidose im Verdauungskanal lassen sich nicht geben. Es muß vor allem für seine tieferen Abschnitte mit einer erheblichen Dunkelziffer gerechnet werden. Selbst ein ausgedehnter Befall kann hier über lange Zeit symptomfrei oder -arm verlaufen und so dem Nachweis entgehen. Eine gleichzeitige orale Beteiligung oder eine signifikante Ausscheidung von *Candida* im Stuhl kommen nur bei einem geringen Teil der erwachsenen Patienten vor. Somit sind Pilzbefall in der Mundhöhle und Pilznachweis im Stuhl bei Erwachsenen nicht repräsentativ für eine Candidose des Magen-Darm-Kanals. Die häufigsten Lokalisationsorte sind die Mundhöhle und der Ösophagus.

– Mundhöhle und Pharynx

Terminologie: Candidosis mucosae oris, Soor, Candida-Stomatitis, Prothesenstomatitis (oft von Hefen verursacht), Angulus infectiosus, Perlèche, Interlabialmykose, Faulecke.

Häufigkeit: Bei Säuglingen in den ersten zwei Lebensmonaten wurde *C. albicans* bis zu 30% der Untersuchten nachgewiesen, wovon der überwiegende Teil dieser Kinder auch klinische Symptome eines Soors aufwies. Bei älteren oder abwehrgeschwächten Patienten gilt der klinisch manifeste Soor als ein bedrohliches Zeichen. Bei Erwachsenen besteht eine starke Abhängigkeit von den Begleitumständen. Ein quantitativ stärkeres Pilzvorkommen wird beispielsweise bei Trägern abnehmbaren Zahnersatzes, Karies, im fortgeschrittenen Lebensalter, aber auch bei verschiedenen Hämoblastosen beobachtet.

Klinik: Patienten mit einem Mundsoor klagen über brennende Schmerzen und Trockenheit im Mund, wo sich weißlich-graue, auch bräunliche Beläge finden (Abb. 34). Diese haften stärker, lassen sich schwer abziehen und können auch ausgedehnte dicke Membranen bis zum Pharynx und darüber hinaus bilden. Erosionen und Ulzerationen der Schleimhaut sind möglich. Bei Säuglingen kommt eher ein stippchenförmiger Befall vor.

Die **chronische Candidosis mucosae oris** verläuft in Schüben, befallen ist überwiegend die Zunge, die einen lackroten Farbton annimmt und deren Papillen verstrichen sind.

Bei Trägern von Zahnprothesen findet sich an den Kontaktstellen ein düsteres Erythem.

Die **Interlabialcandidose** entsteht durch Veränderungen der Mundarchitektur, vor allem bei schlecht angepaßtem Zahnersatz. Durch das Einsinken der Unterlippe bilden sich in den Mundwinkeln Hautduplikaturen, die das Anwachsen von Hefen begünstigen. Neben einer Entzündung, oft mit weißlichen Belägen, können bei längerem Fortbestehen Granulome entstehen (Abb. 35).

Bei AIDS-Patienten sind ulzeröse Veränderungen als Folge der Candida-Stomatitis sehr häufig, der *Candida*-Befall des Oropharynx fast obligat.

Differentialdiagnosen: Stomatitis anderer Ursache, schwarze Haarzunge (keine Mykose), Lichen ruber der Mundschleimhaut, an der Mundschleimhaut beginnender Pemphigus, Leukoplakie sowie Stomatitiden und Anginen durch Bakterien (einschließlich der Angina Plaut-Vincenti), Viren und Protozoen sind abzugrenzen.



Abb. 34. Candidosis mucosae oris. Soorbeläge auf der Zunge und dem Gaumen eines 66jährigen Patienten mit Diabetes mellitus.

Mykologische Diagnostik: Gezielt vorgenommene Abstriche aus verschiedenen Regionen der Mundhöhle (Vestibulum oris, Zähne, Gingiva, Zunge, Gaumen) und abgezogene Beläge bieten die Möglichkeit einer Pilzdifferenzierung in der Kultur bzw. der mikroskopischen Untersuchung eines Quetschpräparates.

Therapie: häufige Pinselungen der Mundhöhle mit Suspensio Nystatini 5 SR oder Mucilago Nystatini 7 SR. Einige Autoren bevorzugen bei Risikopatienten die orale Applikation von Amphotericin B. Da immer mit einer Infektion des Intestinums zu rechnen ist, ist die orale Gabe von Nystatin indiziert: Risikoneugborene $3 \times 150\,000$ E/die, Säuglinge $3 \times 250\,000$ E, Erwachsene $3 \times 1,0\text{--}1,5$ Mega E. Bei Patienten mit Prothesenstomatitis ist daneben auf gute Mund- und Prothesenhygiene zu achten.

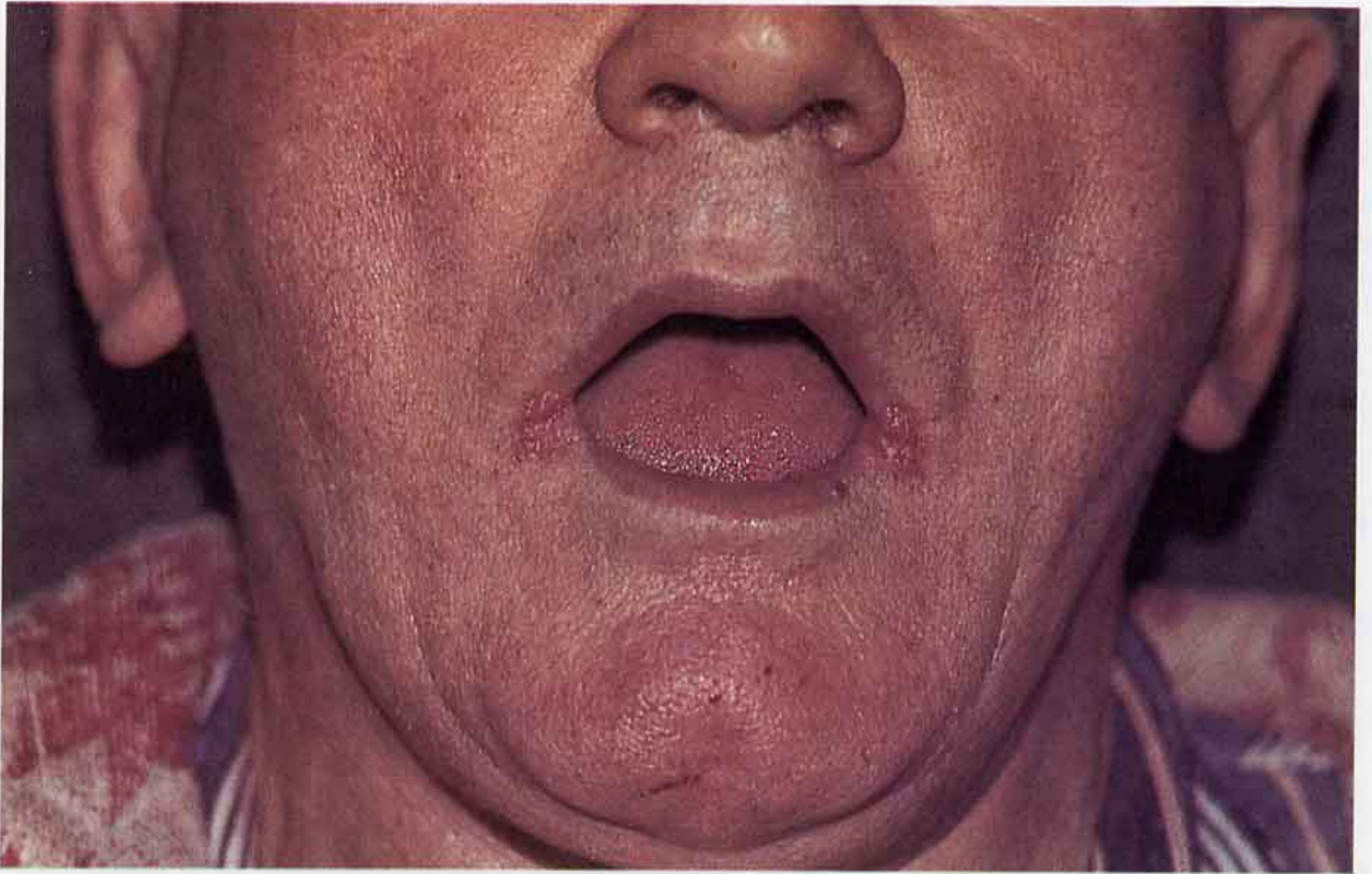


Abb. 35. Interlabialcandidose (Angulus infectiosus, Perlèche).

– Ösophagus

Häufigkeit: In einer klinisch-histopathologischen Studie, die wir an erwachsenen Risikopatienten post mortem durchführten, waren von den Abschnitten des Magen-Darm-Kanals die unteren zwei Drittel des Ösophagus am häufigsten und stärksten durch die Candidose betroffen (KNOKE et al., 1976). Zur Befunderhebung intra vitam ist in erster Linie die Ösophagoskopie geeignet. In den letzten 15 Jahren wurde dadurch eine Häufigkeit zwischen 0,9 und 6,1 % aller endoskopischen Untersuchungen des oberen Verdauungskanals festgestellt. Wir sahen bei 2,1 % einen makroskopisch sichtbaren Pilzbefall. Die gleichzeitige Beteiligung der Mundhöhle ist selten (nur 7 % der positiven Patienten). Die Magenschleimhaut kann mit einbezogen sein.

Klinik: Fast die Hälfte aller Patienten mit einer Candidose des Ösophagus ist beschwerdefrei. In fortgeschrittenen Stadien treten Dysphagie, Odynophagie und konstanter Retrosternalschmerz auf, die nur allgemein an eine Erkrankung des Ösophagus denken lassen. Das gilt auch für weitere mögliche Symptome, wie Fremdkörpergefühl, Sodbrennen, Erbrechen, Singultus, Foetor ex ore. Hohe Temperaturen sind möglich. Zu den selteneren Komplikationen gehören Strikturen bei Infiltration der tieferen Wandschichten (Abb. 36), Nekrosen, Blutungen, Perforationen und ösophagotracheale Fisteln (Abb. 37).

Insgesamt ist eine Candidose des Ösophagus nicht selten und der Patient oft beschwerdefrei.

Die **klinische Differentialdiagnose** betrifft vor allem die Refluxkrankheit, Achalasie, Ösophagus- und Kardiakarzinom, Virusösophagitiden, Ösophagusdivertikel,

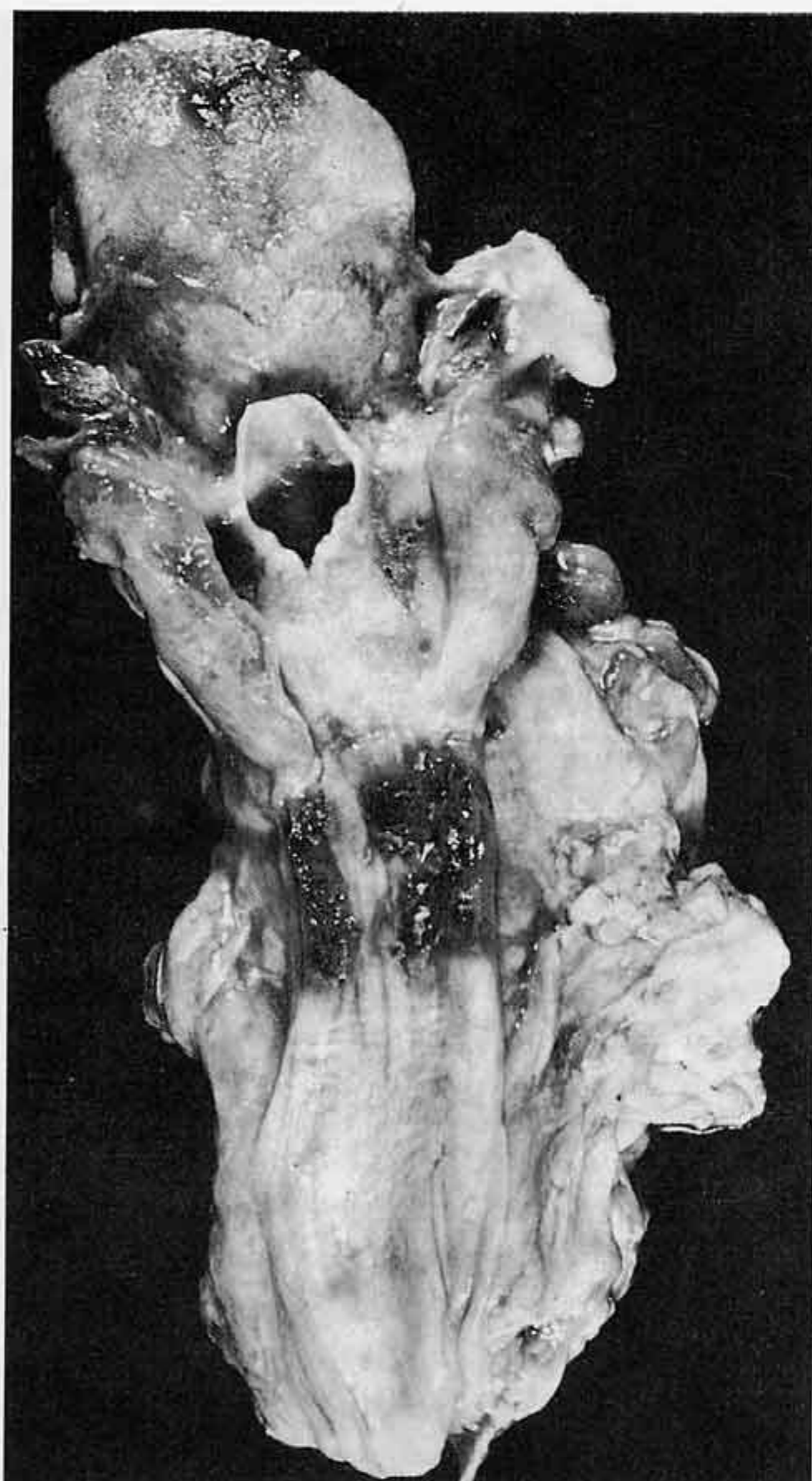
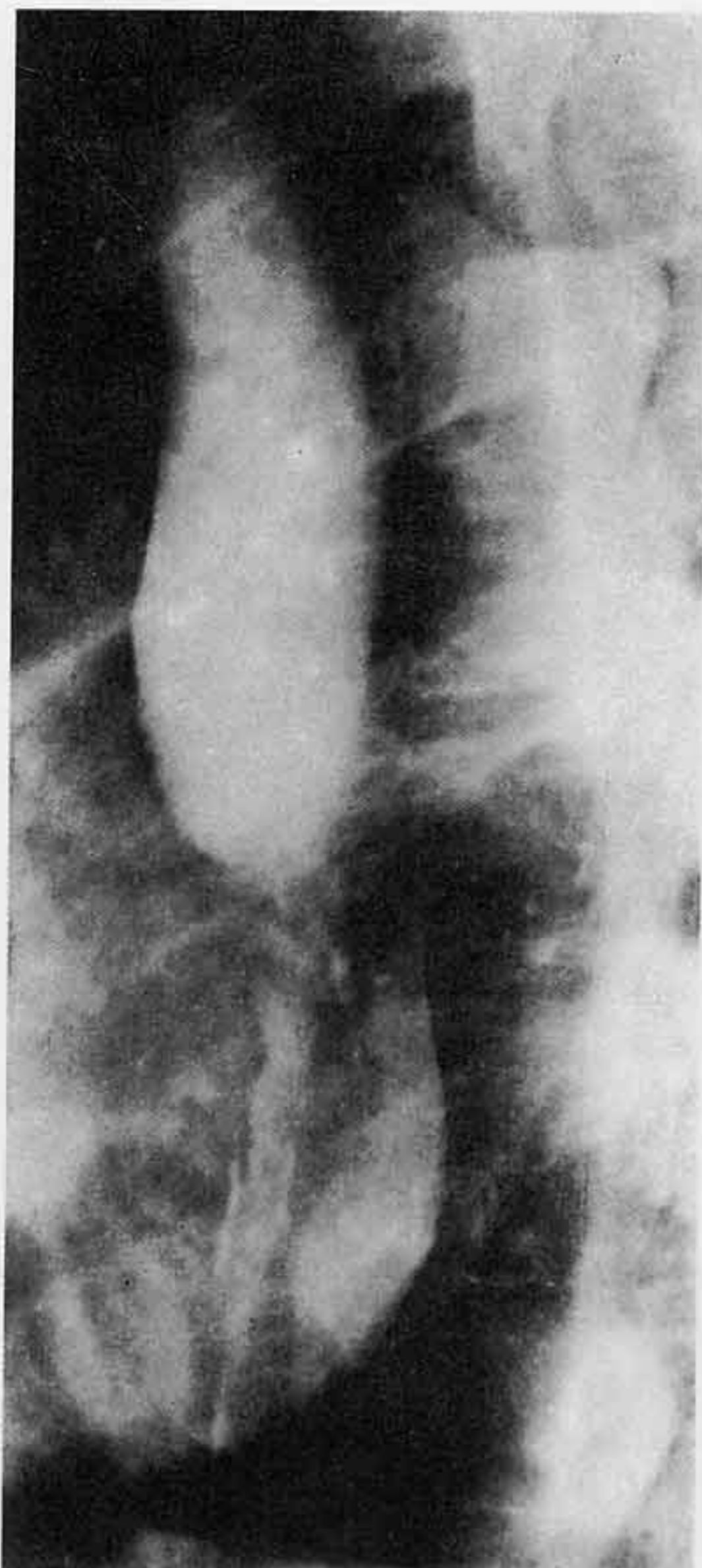


Abb. 36. Langgestreckte distale Ösophagusstriktur bei ausgeprägter Candidaösophagitis nach akuter Pankreatitis und mehrfachen Alkoholdelirien eines 28jährigen Patienten. Nachweis von *C. albicans* im Ösophagussekret, Sputum, Stuhl und Urin, Candida-Zellagglutinationstiter 1:640. Behandlung mit Nystatin-Schleim, später Miconazol i. v. und Ösophagusbougieung nach Gastrotomie.

Abb. 37. Zirkuläre hämorrhagische Ösophagusmykose. Pilzgenese histologisch und kulturell nachgewiesen (Aufnahme: Dr. SCHWESINGER).

-ulkus, -membranen, Morbus Crohn, Fremdkörperingestion und nicht zuletzt die koronare Herzkrankheit.

Die röntgenologischen Befunde bleiben meist uncharakteristisch. Frühstadien entgehen wegen ihrer Oberflächlichkeit dem Röntgennachweis. Später finden sich Konturunregelmäßigkeiten und -unschärfen. Motilitätsstörungen, eine herabgesetzte Dehnfähigkeit der Wandung, flächige Ulzerationen, an ein Pflastersteinrelief erinnernde Befunde, Füllungsdefekte und Stenosen. Viele dieser Befunde lassen am ehesten an ein Neoplasma denken und sind heute Anlaß für eine klärende en-

doskopische Untersuchung. Die Candidose des Ösophagus läßt sich ebenso wie der Pilzbefall weiterer Abschnitte des Magen-Darm-Kanals nur durch die Endoskopie sicher diagnostizieren.

Der Fiberendoskopie kommt für den makroskopischen, kulturellen und histologischen Nachweis der Candidose des Ösophagus ein besonders hoher Stellenwert zu. Einzelne bis viele weißliche Plaques, die konfluieren und schließlich dichte und ausgedehnte weiße, graue, bräunlich-tingierte Beläge bilden, weisen auf die Mykose hin.

Für das endoskopische Bild ist entsprechend dem Schweregrad eine **Stadieneinteilung** gegeben worden, die sich unschwer auch auf andere Manifestationsorte der Candidosis im Gastrointestinaltrakt übertragen läßt (KODSI et al., 1976).

Stadium I: einzelne Plaques bis 2 mm Durchmesser mit umschriebener Hyperämie, aber ohne Ödem oder Ulzeration.

Stadium II: zahlreiche, meist strangförmig angeordnete Plaques mit über 2 mm Durchmesser, Hyperämie und Ödem, jedoch ohne Ulzeration.

Stadium III: konfluierende, typische Effloreszenzen mit Erosionen, Mikroulzerationen, Pseudomembranbildung und/oder oberflächlicher Blutung.

Stadium IV: wie III mit vermehrter Bröckligkeit der pseudomembranösen Auflagerungen und Komplikationen, wie Wandnekrosen, Lumeneinengung bis zur Stenose, Fistelbildung, Perforation.

Differentialdiagnostisch muß der Endoskopiker bei geringgradigem Befall an die selteneren Leukoplakien und Hyalinosen denken, während die ausgedehnten Befunde denen bei peptischer oder Ätzösophagitis, bei flachen Ulzerationen, schweren Virusösophagitiden oder bei einem Ösophaguskarzinom ähneln können (KNOKE und BERNHARDT, 1980).

Mykologische Diagnostik: Der gezielt vorgenommene Bürstenabstrich und abgezogene Beläge (die Biopsiezange wird zusammen mit dem Gerät entfernt) erlauben die Kultur und die mikroskopische Untersuchung eines Quetschpräparates.

Histologische Untersuchung: Die Biopsie bringt häufiger ein negatives Resultat (bis zu 84 %) hinsichtlich des Nachweises eines invasiven Wachstums, wenn dicke Pilzpseudomembranen die Schleimhaut bedecken und das tiefere Ösophagusgewebe mittels der nur sehr kleinen Zange nicht erreicht wird. Histologisch finden sich Zeichen einer oberflächlich ulzerierten und nekrotisierten, auch hämorrhagisch-eitrigen, lymphoplasmazellulären, teils histiozytären Entzündung bei gleichzeitigem Nachweis von Pilzmyzel. Diese kann bis in die Muscularis mucosae reichen und Anschluß an das Gefäßsystem gewinnen. Damit ist eine Voraussetzung für das Entstehen einer Systemmykose gegeben. Für die Einschätzung des Schweregrades einer Candidose im Verdauungskanal in vivo ist generell die Synopsis der klinischen Daten, des endoskopischen Aspekts, des kulturellen und histologischen Befundes sowie des serologischen Ergebnisses erforderlich. Wir haben auch im Verlauf von Ösophagusmykosen eine ausgeprägte Titerdynamik im Candida-Zellagglutinationstest gesehen (KNOKE et al., 1981 a).

Therapie: Gute Ergebnisse erzielten wir mit Mucilago Nystatini 7 SR selbst bei ausgedehnten Ösophagusmykosen. Von dieser Präparation nehmen Erwachsene täglich 5mal 1 Eßl. voll mindestens 14 Tage lang im Halbliegen ein. Bei Versagen

läßt sich in dem gut auf der Wand haftenden Schleim aus Hydroxyethylcellulose auch ein anderes lokal wirksames Antimykotikum applizieren. Bei Verdacht auf tiefreichende Pilzinvasion im Rahmen einer Systemmykose muß stets systemisch behandelt werden.

– Magen

Häufigkeit: Unsere klinisch-histopathologische Studie zeigte (KNOKE et al., 1976), daß bei Patienten mit malignen Erkrankungen neben dem Ösophagus häufig (in 74 %) der Magen von einer Candidose sichtbar befallen war und hier neben dem kulturellen auch der histologische Nachweis noch relativ oft gelang. Endoskopisch haben wir den Befall des Magens wesentlich seltener (11 %) und besonders bei Patienten nach Magenteilresektionen gesehen. Nur bei 2 % dieses unselektierten Patientengutes waren der Ösophagus und der Magen gleichzeitig betroffen. Eine systematische Endoskopie, beispielsweise von Patienten mit Leukosen und Lymphomen, ließe diese Zahl vermutlich stark ansteigen, ist aber ethisch nicht vertretbar. Das Fehlen einer derartigen Vergleichsuntersuchung in vivo dürfte die erhebliche Dunkelziffer erklären.

Schon früher ist das relativ häufige Vorkommen von Sproßpilzen in Gastroduodenalulzera beschrieben worden. Diese Besiedlung ist bezüglich ihrer Häufigkeit und Bedeutung umstritten. Vorwiegend aus Autopsiestudien stammen Zahlen von bis zu 80 % positiver histologischer und kultureller Befunde. In einer prospektiven endoskopischen Studie wird ein kultureller Nachweis nur bei 44,7 % der Ulkuspatienten angegeben, wobei sich keine signifikanten Unterschiede zwischen *Ulcera ventriculi* und *duodeni* sowie zwischen benignen und malignen *Ulcera ventriculi* fanden. Seltener wurde die Myzelphase im Nativpräparat (16,7 %) oder im histologischen Präparat (10,6 %) nachgewiesen. Der Forderung anderer Autoren, den Nachweis eines Pilzbefalls im Biopsiematerial aus einem *Ulcus ventriculi* so lange als Hinweis auf ein Karzinom zu werten, bis durch gezielte Untersuchungen das Neoplasma gesichert oder ausgeschlossen werden kann, wird widersprochen. Der Pilzbefall von gastroduodenalen Ulzera ist als sekundär und ohne Zusammenhang mit der Entstehung des Ulkus oder Karzinoms anzusehen. Die Frage der Heilungsverzögerung bei pilzbesiedelten Geschwüren und der Notwendigkeit einer gleichzeitigen antimykotischen Therapie ist noch ungeklärt. Spontane Heilungen sind möglich.

Ätiologie: Die verschiedenen *Candida*-Arten weisen in vitro und in vivo eine unterschiedliche Säureempfindlichkeit auf. So können sich *C. albicans*, *C. glabrata* und *C. krusei* noch bei pH 2 vermehren, während *C. tropicalis* nur bei pH ≥ 3 wächst. Die Hefezahlen in einem normaziden Magensaft liegen unter 10^2 /ml. Eine deutliche Zunahme der Menge wird bei Entleerungsinsuffizienz und nach der Einnahme von H_2 -Rezeptor-Antagonisten bei nachfolgender Anazidität beschrieben, ist in seiner Bedeutung für die Ulkuspersistenz jedoch umstritten.

Klinik und Diagnostik: Typische, auf eine Candidose des Magens hinweisende Beschwerden sind nicht bekannt. Epigastrischer Schmerz, Brechreiz, Erbrechen, Fieber sind uncharakteristische Symptome. Die röntgenologischen und endoskopischen Befunde entsprechen weitgehend den im Ösophagus beschriebenen. Demzufolge sind auch die diagnostischen Schritte zum kulturellen, histologischen und serologischen Nachweis einer Magenmykose gleich. Als Besonderheit sei das

Vorkommen von Pilzbezoaren nach Magenoperation genannt. Sie können röntgenologisch einen karzinomatösen Füllungsdefekt vortäuschen.

Die **Lokaltherapie** hat zu beachten, daß saurer Magensaft die Aktivität von Nystatin erheblich reduziert, so daß eine höhere Dosierung oder ein anderes Antimykotikum angezeigt ist.

– Dünn- und Dickdarm

Häufigkeit: Im Duodenalsaft, der mit einer vor Kontamination geschützten Sonde gewonnen wurde, lassen sich bei 23 % der Gesunden bis zu 10^3 /ml Hefepilze nachweisen. Der Nachweis höherer Keimzahlen erfolgt bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen. Aufgrund ihrer Säureresistenz passieren besonders *C. albicans*, *C. glabrata* und *C. krusei* den Magen ohne Vitalitätseinbuße. Dementsprechend ist bei Vorliegen prädisponierender Faktoren eine Candidose auch im Dünn- und Dickdarm möglich.

In unserer histopathologischen Studie sahen wir vom Duodenum an abwärts bis zum Kolon eine insgesamt abnehmende Befallsstärke, und der kulturelle Nachweis gelang deutlich häufiger als der histologische. Unter 42 Fällen fanden wir bei der Sektion 16mal einen starken, teilweise sogar rasenförmigen Pilzbefall der Dünn- und/oder Dickdarmschleimhaut mit teils erheblichen Entzündungszeichen sowie Eindringen des Myzels bis in die Muscularis mucosae (Abb. 38). In vivo wurden diese Befunde nicht erhoben. Der Stuhl erwies sich als ein zum Nachweis nicht gut

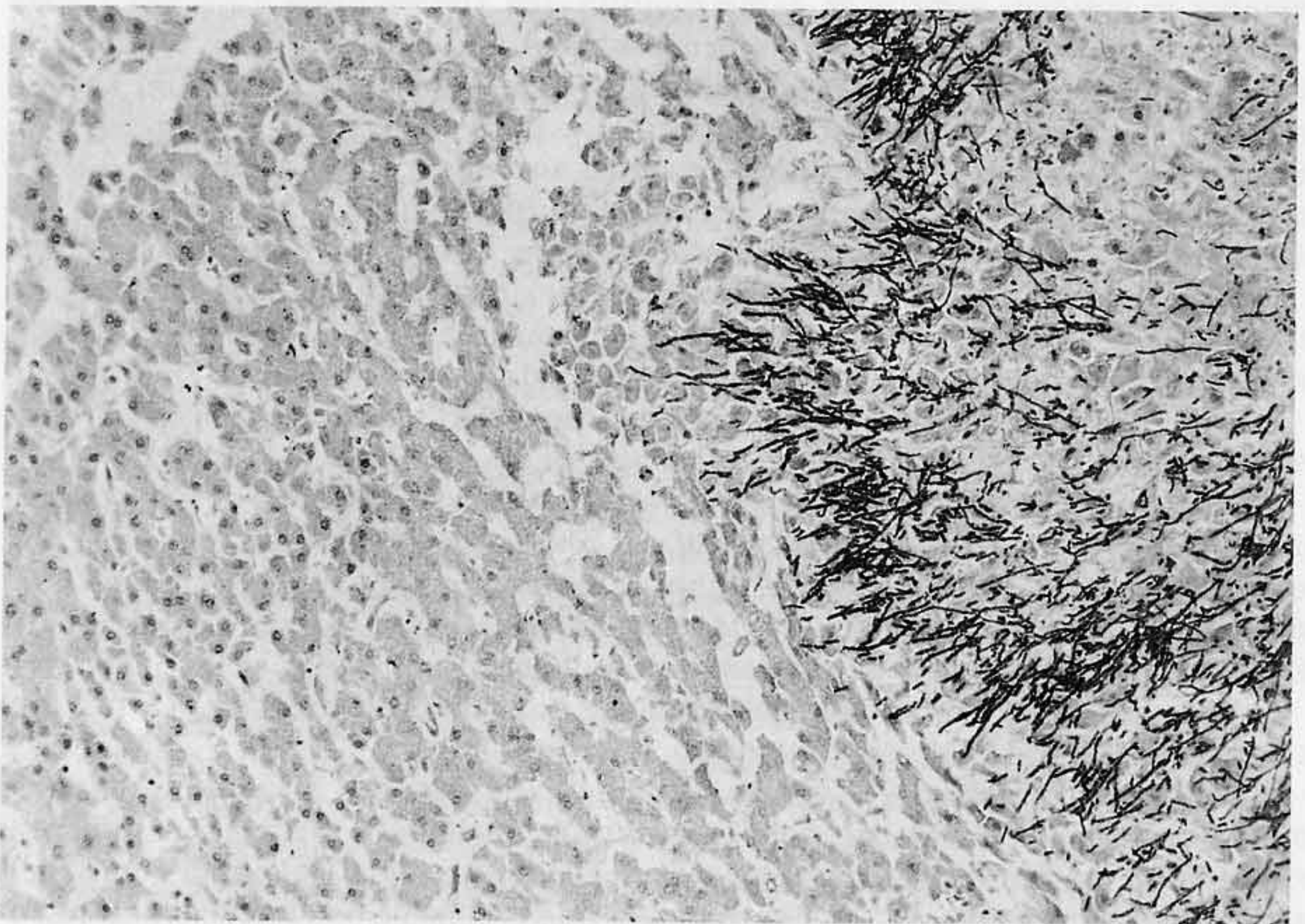


Abb. 38. Darmmykose mit oberflächlichen, von Pilzfäden durchsetzten Nekrosen. HE-Färbung. Vergr. 256fach (Aufnahme: Dr. SCHWESINGER).

geeignetes Untersuchungsmaterial. In einer prospektiven Studie haben andere Autoren ulzerative Kolitiden im Rektum, Kolon und terminalen Ileum endoskopisch untersucht. Sie erhielten in 16,7 % der aus den Ulzera gewonnenen Partikel eine positive Pilzkultur bei nur geringen Keimzahlen. In keinem Fall gelang ein histologischer Pilznachweis. Eine Übereinstimmung zwischen positiven Pilzbefunden aus den Biopsien und den Fäzes war auch hier nur selten gegeben.

Klinik: Die Candidose des Darms tritt in Gestalt einer pseudomembranösen, hämorrhagisch-nekrotisierenden oder ulzerös-abszedierenden Enterokolitis auf (Abb. 39). Sie soll als klinisches Hauptsymptom blutige Durchfälle und in diesen Fällen *Candida* in großer Menge im Stuhl zeigen. Dem widersprechen unsere eigenen Beobachtungen (KNOKE et al., 1981 b). Durchfälle wurden von unseren Patienten mit durch Autopsie nachgewiesenem starken Pilzbefall nur selten angegeben, und auch der Nachweis von Pilzen in den Fäzes war nicht repräsentativ.

Die endoskopischen Möglichkeiten finden für den Dünndarm im Duodenum praktisch ihre Grenzen. Die Koloskopie des Dickdarms und terminalen Ileums ließ bei Kolitiden anderer Genese keine Plaquebildung wie bei einer Candidose des oberen Magen-Darm-Kanals erkennen. Es fehlen aber auch hier wie im oberen Gastrointestinaltrakt prospektive Studien bei prädisponierten Risikopatienten oder bei Patienten mit einer anderenorts gesicherten Mykose.



Abb. 39. Follikulär ulzerierte Kolitis (Colitis candidosa) mit grauweißen, runden Herden der Zökalschleimhaut. Histologischer Nachweis von Pilzen (Aufnahme: Dr. SCHWESINGER).

– Gallenwege

Häufigkeit: Immer wieder wird die Frage nach einer mykotischen Infektion der Gallenwege gestellt. In den nach unserer Methode gewonnenen Duodenalsäften, wobei eine Kontamination der Sonde während der Passage weitgehend vermieden wird, waren Hefen aus der B-Fraktion nach Stimulation der Gallenblase und des Pankreas stets seltener zu isolieren als aus der Basalfraktion A. Aus operativ gewonnener Galle konnten wir, wie andere Autoren, keine *Candida* kultivieren, obwohl in einigen Fällen präoperativ in der B-Fraktion Hefepilze nachgewiesen worden waren. Beide Befunde sprechen für die Seltenheit einer derartigen Infektion.

Klinik: Als klinisches Hinweiszeichen wird der sehr selten cholangiographisch gelungene Nachweis von „Pilzbällen“ in den Gallenwegen beschrieben, so daß eine Choledocholithiasis vorgetäuscht werden kann. Diese Diagnose kann heute sicherlich auch sonographisch gestellt werden. In mehreren Fällen trat eine Gallenwegsobstruktion mit den entsprechenden laborchemischen Parametern und klinischen Befunden auf. Bei einer septischen Cholangitis erfolgte der Nachweis von *C. tropicalis* in der Galle und Blutkultur. Bei Patienten nach endoskopischer Papillotomie wurde bei einer Wiederholungsuntersuchung nur selten *C. albicans* in niedriger Keimzahl nachgewiesen, so daß die Gefahr einer aufsteigenden Pilzinfektion höchstens bei immuninkompetenten Risikopatienten gegeben ist.

– Leber

Bei systemischen Pilzinfektionen ist die Leber oft beteiligt, bei einer *Candidose* jedoch nicht vergrößert. Typische Hinweiszeichen sind in der Regel nicht nachweisbar. Die oft zahlreichen klinischen Pilzabszesse von 1–2 cm Durchmesser stellen sich im Computertomogramm als hypodense Herde dar, die im Gegensatz zu pyogenen Abszessen kein Enhancement nach Kontrastmittelapplikation zeigen (SCHMIDT et al., 1986). Auch die Sonographie weist multiple echoarme Bezirke aus, die aber meist zu unspezifisch oder zu diskret sind. Die Kombination beider Methoden wird als aussagekräftiger eingeschätzt. Beide Verfahren erlauben eine gezielte Feinnadelpunktion, durch die Material zur mykologischen, bakteriologischen und zytologischen Untersuchung gewonnen werden kann. Manchmal wird die Diagnose mit Hilfe der Leberblindpunktion oder der gezielten Biopsie aus sichtbaren kleinen Aufhellungsbezirken bei einer explorativen Laparotomie oder Laparoskopie gestellt. Histologisch finden sich meistens Granulome, Nekrosen und Mikroabszesse bei gleichzeitigem Nachweis von Pilzelementen (Abb. 40).

– Peritoneum

Als Komplikation der Peritonealdialyse, eines gastrointestinalen Eingriffs oder einer Perforation kann es zu einer *Candida*-Peritonitis kommen. Bei der Peritonealdialyse waren 5% der Peritonitiden mykogener Genese. Sie nimmt häufiger einen besonders schweren Verlauf und weist eine hohe Letalität auf. Die klinischen Zeichen dieser Peritonitisform unterscheiden sich nicht von denen anderer Genese. Im trüben Peritonealsekret oder Aszites werden in diesen Fällen massenhaft Pilze nachgewiesen. Die antimykotische Therapie erfolgt längerzeitig systemisch und kann lokal unterstützt werden.

Tritt bei der Peritonealdialyse eine Peritonitis auf, so muß unbedingt auch an eine *Candida*-Infektion gedacht werden.

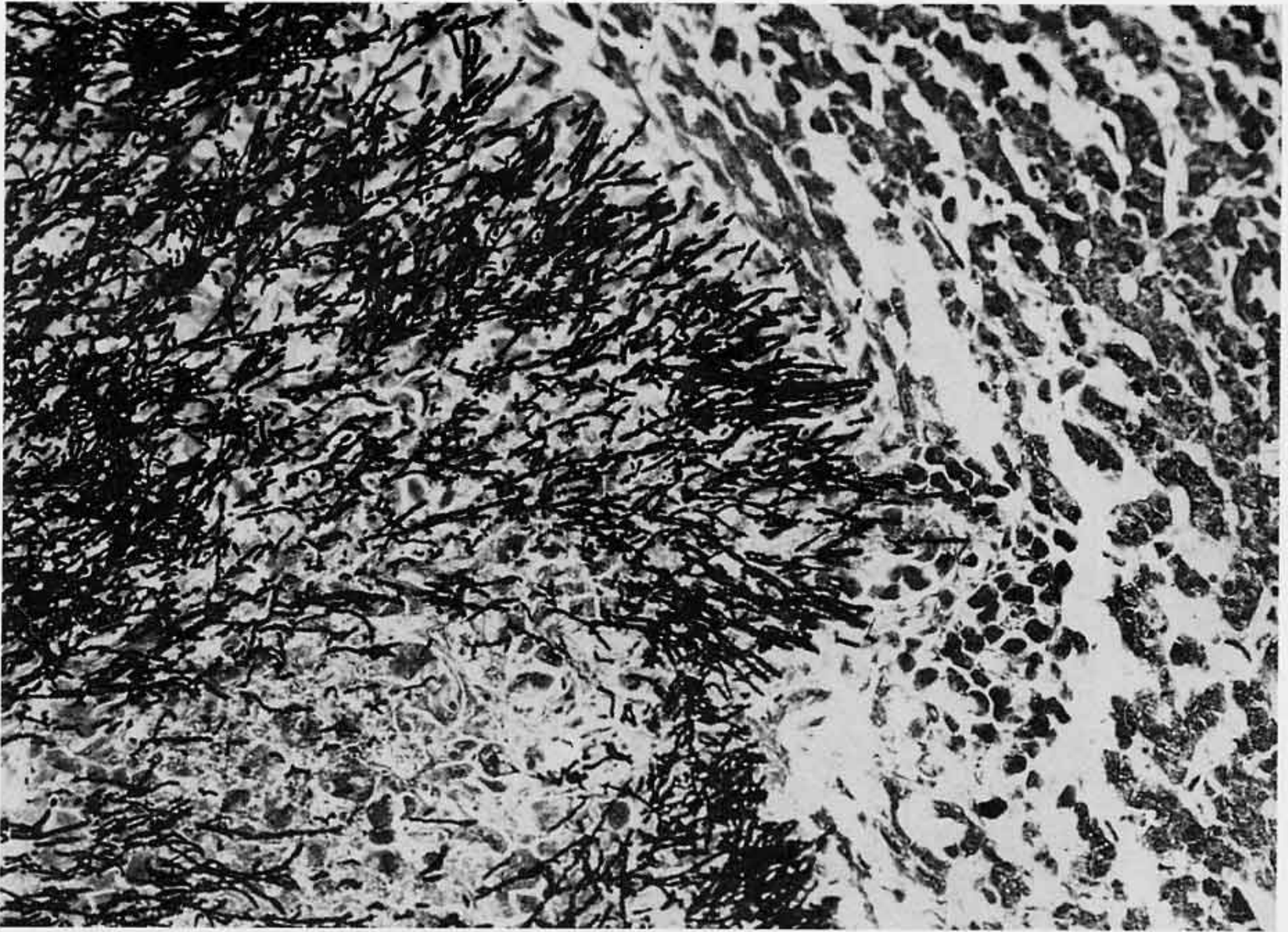


Abb. 40. Candida-Sepsis mit Sproßpilzbefall der Leber. Gomori-Grocott-Färbung. Vergr. 140fach (Aufnahme: Dr. SCHWESINGER).

● Sepsis

Die Pilzsepsis ist eine mit schweren Krankheitserscheinungen einhergehende Allgemeininfektion, die an einen mit der Lymph-Blutbahn kommunizierenden Erregerherd gebunden ist, von dem aus permanent oder intermittierend Pilze ins Blut gestreut werden. Sie ist von der symptomlosen Fungämie zu unterscheiden.

Klinik: Die klinische Symptomatologie bietet wenig Typisches. Fieber ist Leitsymptom, obgleich es auch afebrile Sepsisformen gibt. Anamnestisch fallen Abgeschlagenheit und Müdigkeit auf. Das Allgemeinbefinden ist in der Regel weniger beeinträchtigt als bei der bakteriellen Sepsis. Anämie und Leukozytose sind meist nur geringfügig, die BSG ist dagegen deutlich erhöht. Tachykardien und eine Einschränkung der Nierenfunktion sind möglich. Eine Komplikationsgefahr besteht in der Entwicklung von Thrombophlebitiden, Endokarditis und einer Abszedierung in verschiedene Organe, wie Gehirn, Auge, Nieren, Lunge, Myokard, Epikard, Leber, Milz, Nebennieren, Muskulatur und Knochen.

Verlauf und Prognose: Die Prognose einer Pilzsepsis ist ernst, die Letalität wird bis zu 50 % angegeben. Neben der Superinfektion ist meistens die Grundkrankheit zu berücksichtigen, die den Verlauf ungünstig beeinflusst. Bei der Candida-Sepsis ist eine Spontanheilung bei intakter Abwehr denkbar, jedoch klinisch schwer zu erfassen. Im Sinne einer inapparenten Fungämie sind Befunde von Patienten interpretierbar, die stark erhöhte Candida-Antikörpertiter nach einer offenen Herzope-

ration zeigten. Die Candida-Sepsis wird nicht selten als präterminales Geschehen bei schwerer Immunsuffizienz, konsumierenden Krankheiten, postoperativen oder polytraumatischen Zuständen gesehen. Auch der Einsatz einer Polychemotherapie kann sich fördernd auswirken.

Bei allen septischen Zuständen, die auf eine antibakterielle Chemotherapie nicht ansprechen, ist eine mykologische Diagnostik unabdingbar erforderlich.

Bei Verdacht auf eine Candida-Sepsis ist der Augenhintergrund zu spiegeln (s. Candida-Endophthalmitis).

● Endokard

Die pilzbedingte Endokarditis ist unter den kardiovaskulären Mykosen die häufigste Lokalisation. Oft besteht eine lokale Vorschädigung durch Aneurysmen oder rheumatische Veränderungen. Bei Operationen am offenen Herzen ist die Gefahr der Ansiedlung auf dem Klappenersatz gegeben.

Klinik: Die klinische Symptomatik bietet keinen typischen Hinweis. Der Verlauf ist dem einer subakuten bakteriellen Endokarditis mit Fieber, Schüttelfrost und Zeichen der Intoxikation ähnlich. Bei rezidivierenden Endokarditiden unter antibakterieller Chemotherapie muß unbedingt an eine Pilzendokarditis gedacht werden.

Verlauf und Prognose: Die Prognose ist schlecht, eine Operation sollte so früh wie möglich erfolgen. Unter chirurgischer und antimykotischer Therapie überleben nur 20 % der Patienten mehr als zwei Jahre.

Die **spezielle Diagnostik** erfordert den differentialdiagnostischen Ausschluß einer Mykose bei erfolgloser antibakterieller Chemotherapie, Klappeninsuffizienz und septisch-embolischen Pneumonien. Wichtig ist die Beachtung der im Echokardiogramm durch Pilzvegetationen erzeugten echodichten Strukturen. Differentialdiagnostisch zur bakteriellen Endokarditis muß an die größere Frequenz der Pilzauflagerungen an den Herzklappen und an Embolien in die großen Gefäße wie Milz-, Nieren- oder Iliakalarterien gedacht werden.

● Respirationstrakt

Klinik: Sproßpilze können die oberen Luftwege, den Bronchialbaum, die Lungen und die Pleura befallen. Bronchusmykosen sind auf Grund der anatomischen Gegebenheiten selten.

Die Symptome sind allgemein entzündlicher Art im Sinne einer chronischen Bronchitis mit subfebrilen bis febrilen Temperaturen, Husten und weißlichem, selten blutig-tingiertem Auswurf. In selteneren Fällen können ausgedehnte Membranen zu Erstickungssymptomen führen. Der Lungenbefall zeigt sich unter dem Bild einer atypischen Pneumonie (Abb. 41).

Eine Pilzpneumonie ist somit atypisch, uncharakteristisch und verlangt eine gezielte Suche nach dem Erreger.

Differentialdiagnose: Die Candidose der Lunge kann einer Lungentuberkulose ähnlich sein, wofür der chronische Krankheitsverlauf und die Röntgenbefunde sprechen. Bei fehlendem Nachweis von Mykobakterien und mangelndem Therapieerfolg ist stets an eine Mykose zu denken. Sekundär kann sich aber auch bei einer

bestehenden Tuberkulose eine Mykose aufpfropfen. Ein für eine bakterielle oder virale Pneumonie nicht typischer Verlauf ist ebenfalls mykoseverdächtig.

Spezielle Diagnostik: Hefemykosen weisen keinen typischen Röntgenbefund auf. Es ist nur eine Vermutungsdiagnose erlaubt, auf Grund derer mykologische Untersuchungen eingeleitet werden. Alle Veränderungen vom peribronchitischen Infiltrat über bronchopneumonische Herde und ausgedehntere Infiltrationen bis hin zur miliaren Streuung kommen vor. Ein Pleurabefall tritt in Form von Adhäsionen und Ergüssen auf. Eine genaue Diagnostik ist nur mittels der Thorako- und Bronchoskopie möglich. Hier dürften die gleichen Kriterien wie für die Endoskopie im Magen-Darm-Kanal gelten, doch steht die Gewinnung von nicht kontaminiertem Untersuchungsmaterial im Vordergrund. Weitere Möglichkeiten bietet die gezielte Lungenpunktion röntgenologisch auffälliger Befunde. Der *Candida*-Nachweis kann auch im abpunktierten Pleuraerguß gelingen. Von praktischer Wichtigkeit in der mykologischen Diagnostik ist die quantitative Kultur des Sputums.

Therapie: Die Therapie verlangt meistens eine systemische Behandlung mit Antimykotika, wobei unterstützend auch ein Nystatin-Aerosol (Mycostatin^R) eingesetzt werden kann.

● Zentralnervensystem

Klinik: *Candida*-Hefezellen können hämatogen, fortgeleitet aus den Nasennebenhöhlen oder intraoperativ, z. B. nach Shuntoperation bei Hydrozephalus, in das ZNS gelangen. Nach erfolgter Infektion kommt es zu einer vorwiegend basalen Meningitis, Meningoenzephalitis oder zum Hirnabszeß mit typischen Symptomen. Komplizierend kann eine Abflußbehinderung des Liquors auftreten. Wichtige Hinweiszeichen sind Kopfschmerzen, meningeale Symptome, zerebrale Reiz- und Ausfallserscheinungen bei subakuter, meist jedoch chronischer Meningitis im Gefolge einer Primärkrankheit und unter längerer Antibiotikabehandlung. Gewöhnlich läßt sich auch außerhalb des Gehirns ein gleichzeitiger Befall anderer Organe (besonders der Augen) nachweisen.

Zur **speziellen Diagnostik** gehört der Pilznachweis im Liquor. Der Liquorzucker ist bei Pilzmeningitis erniedrigt, der Eiweißgehalt erhöht. Die Zellzahl liegt im mittleren Bereich bei Vermehrung der Lymphozyten. Anti-*Candida*-Antikörper können im Liquor nachgewiesen werden. Durch Computertomogramm des Kopfes läßt sich ein intrazerebraler Abszeß ohne Hinweis auf die Genese nachweisen. Auf eine Spiegelung des Augenhintergrundes sollte nicht verzichtet werden. **Therapeutisch** wird Amphotericin B neben der systemischen Applikation auch intrathekal gegeben.

● Harntrakt

Die Ursache einer durch Chemotherapeutika unbeeinflussbaren Harnwegsinfektion können Pilze sein. Eine gezielte Diagnostik ist erforderlich.

Klinik: Auch für die Pilzinfektion des Harntrakts gibt es keine charakteristischen Symptome. Sie kann stumm oder unter dem Bild einer chronischen Zystopyelitis oder Pyelonephritis verlaufen. Zeichen der Niereninsuffizienz bis hin zur Urämie sind möglich. *Candida*-Zellen können die Nieren durchwachsen und die abführenden Harnwege durch einen ausgedehnten Belag verstopfen. Pilzwucherungen

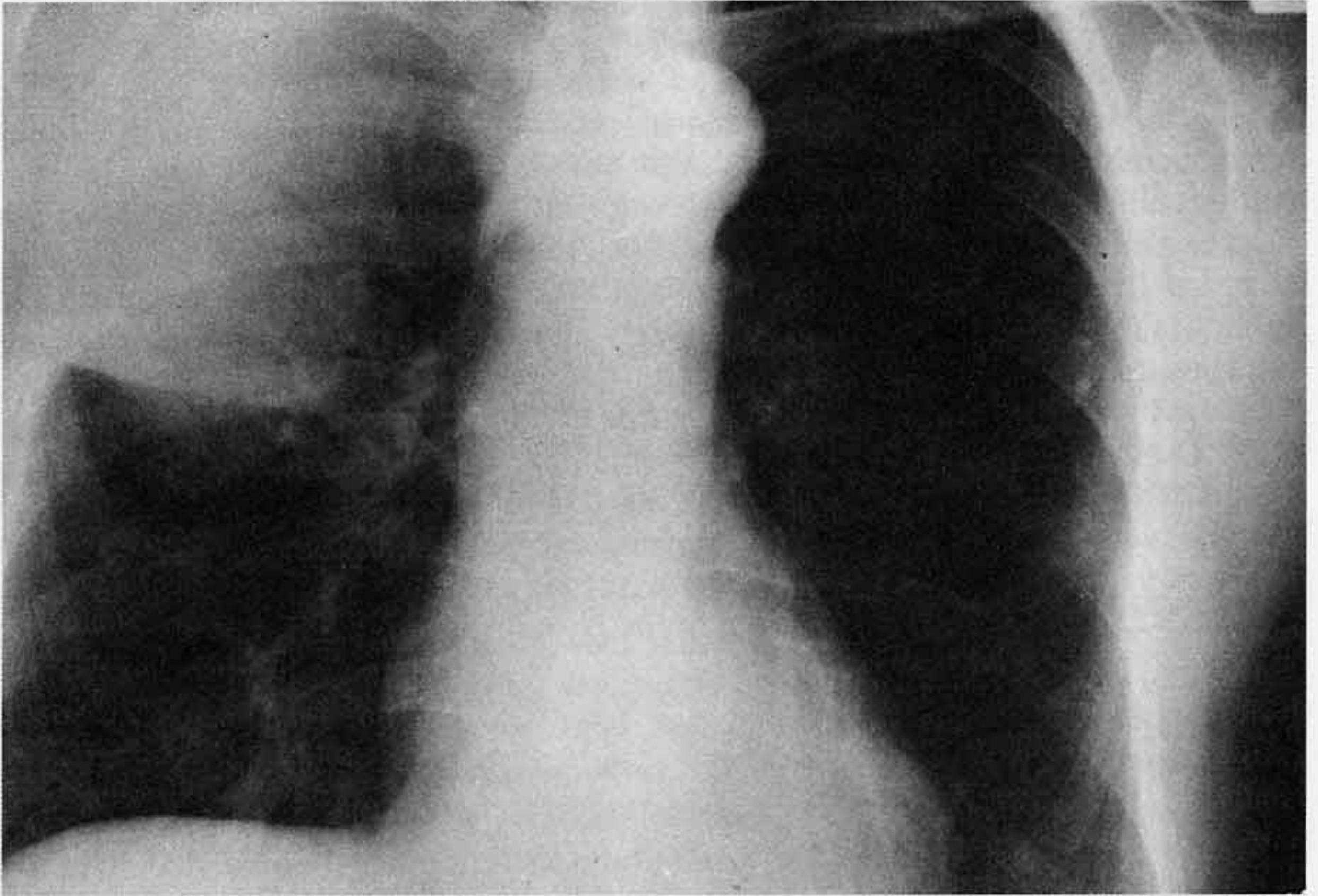
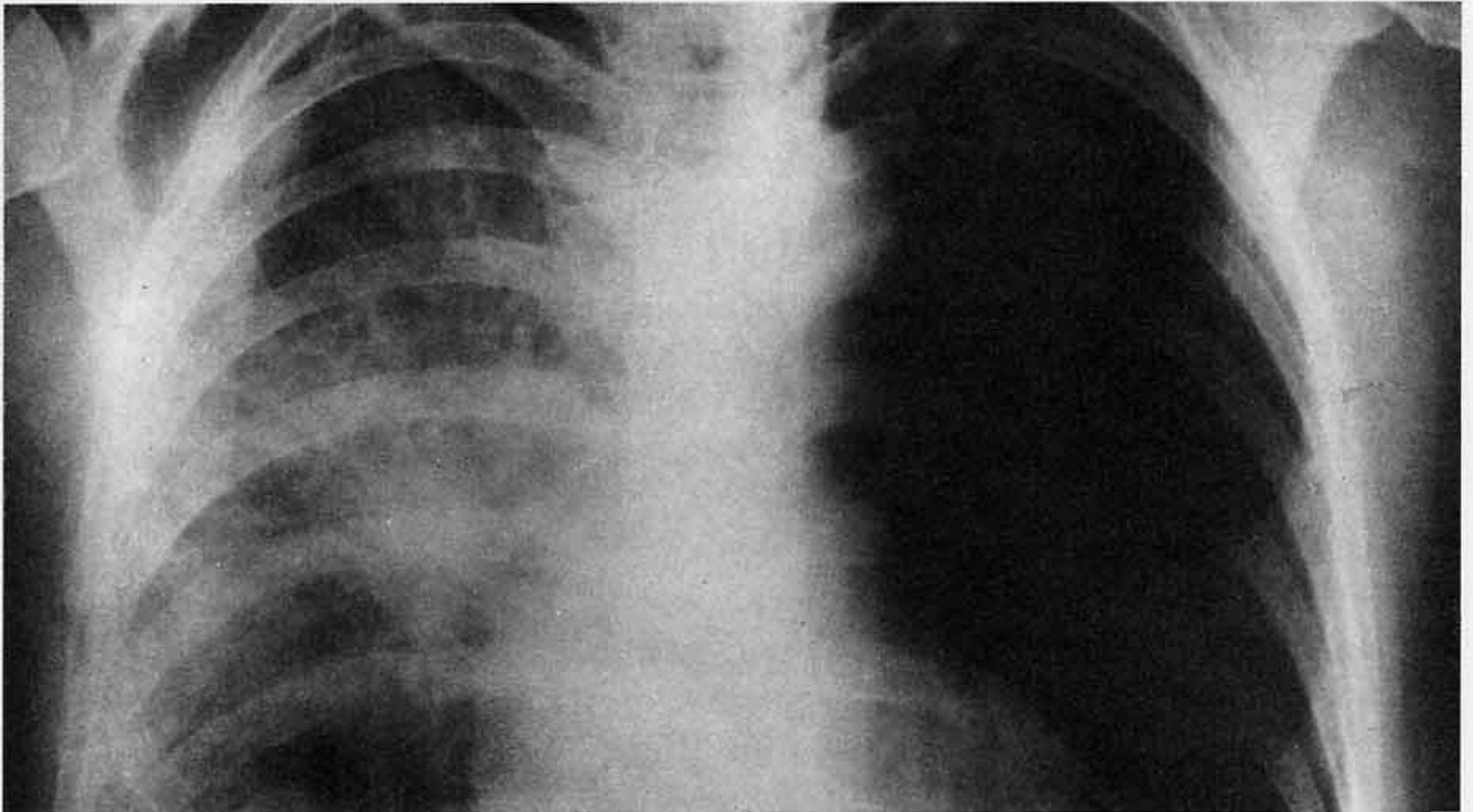
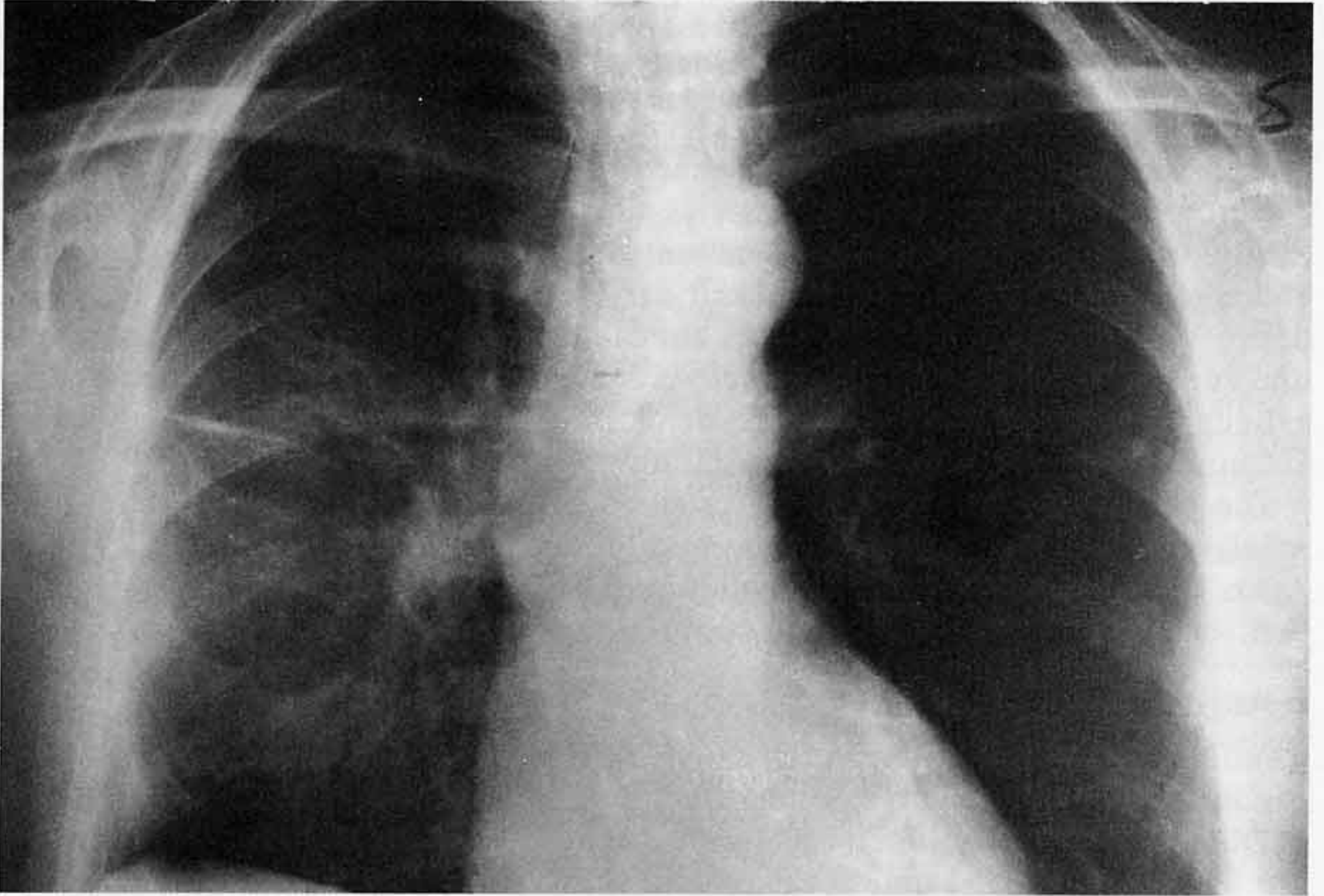


Abb. 41. Verlauf einer Candidose der Lunge: atypische Pneumonie bei einer 53jährigen Patientin.

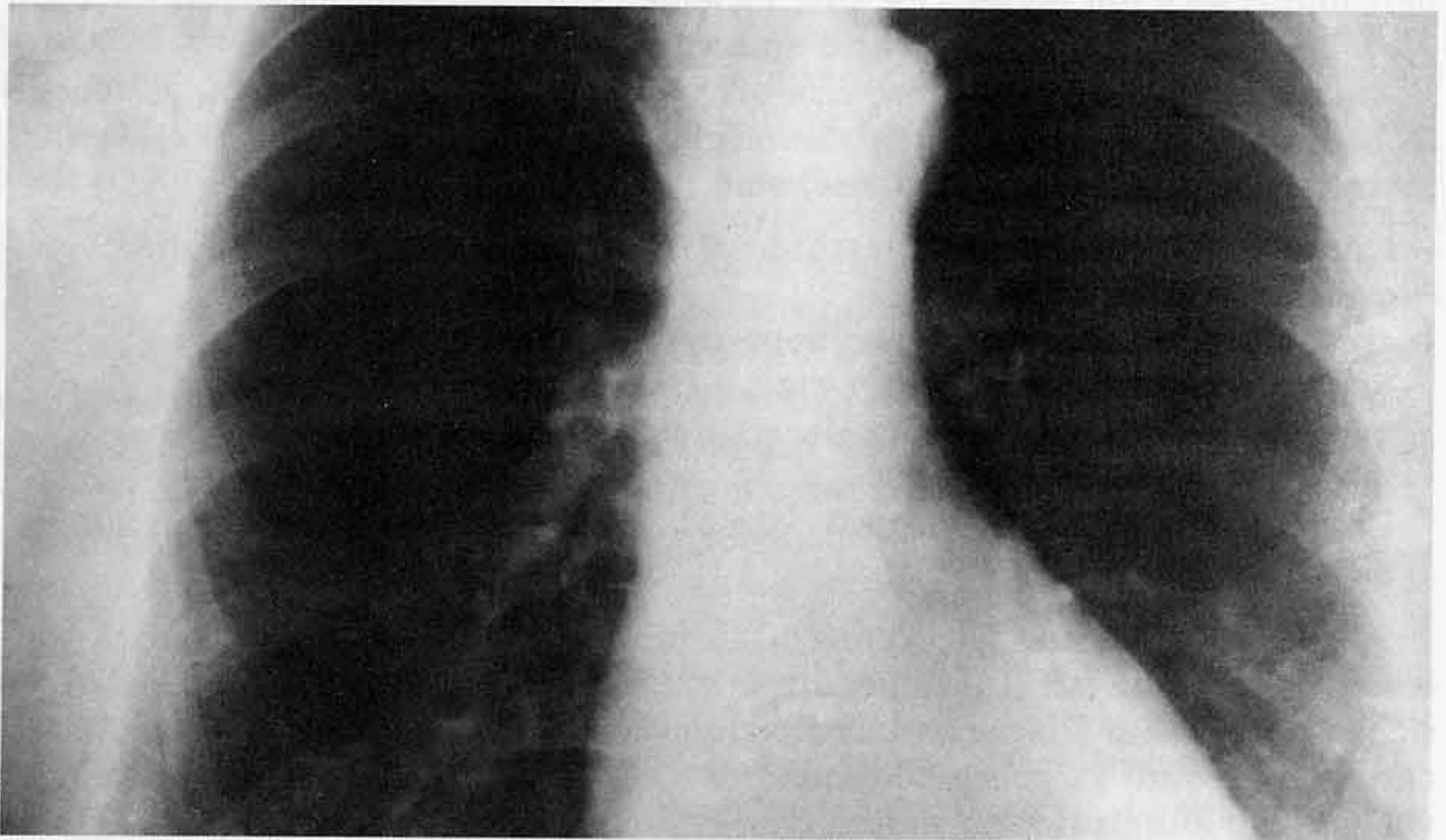
a) Am 28. 1. 82 Lobärpneumonie des rechten Oberlappens.



b) Am 10. 2. 82 vom rechten Hilus ausgehende, dichte, peripherwärts aufgelockerte Verschattung mit Einengung des rechten Unterlappenbronchus. Verdacht auf ein zentrales Bronchialkarzinom.



c) Unter antimykotischer Therapie bis 25.2.82 eindrucksvolle Rückbildung des Befundes. Der Hilus ist noch mäßig betont, streifige Verdichtung des Interlobärspalts.



d) Am 6. 7. 82 regelrechte Lungenzeichnung. Basalpleuritische Adhäsionen beidseits. (Die Thoraxaufnahmen wurden freundlicherweise von der Klinik für Radiologie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald zur Verfügung gestellt.)

im Nierenbecken und in den Ureteren täuschen klinisch und röntgenologisch ein Steinleiden vor.

Eine Pilzzystitis kommt vor allem bei Patienten mit Diabetes mellitus vor. Nach Nierentransplantationen werden im Gefolge der immunsuppressiven Behandlung Mykosen der Nieren und anderer Organe gefunden.

Zur **speziellen Diagnostik** bietet sich die Zystoskopie an, da die pilzbedingte Zystitis nicht selten mit einer pseudomembranösen Auskleidung der Harnblase einhergeht. So besteht die Möglichkeit der bioptischen Gewinnung von Material, das in Form eines Quetschpräparates zur direkten mikroskopischen Untersuchung und zur Erregeranzüchtung verwendet werden kann. Im Urinsediment können Pilzzylinder oder Membranteile gesehen werden. Auf die Bedeutung der quantitativen Urinuntersuchung ist im Diagnostikteil hingewiesen (s. Kap. 5.3.).

Die **Therapie** erfolgt systemisch, vor allem mit Flucytosin (Ancotil[®]) unter regelmäßiger Überprüfung der Resistenzsituation der Pilze oder/und Amphotericin B. Auch Blasenspülungen mit Amphotericin B, Miconazol oder Nystatin sind möglich.

● Auge

Candida-Endophthalmitis: Durch **endogene Infektion** sind relativ häufig bei einer candidabedingten Endomykose meist beide Augen mitbetroffen.

Die Pilzinfiltrate beginnen als diskrete, weißliche Herde auf der Retina mit oder ohne Begleitblutungen und beziehen schließlich die gesamte Uvea und den Glaskörper ein. Es kann zur Ausbildung eines Glaskörperabszesses mit Eintrübung, zur Amotio retinae und zum Glaukom kommen. Das betroffene Auge ist oft noch lange Zeit äußerlich reizlos und unauffällig. Die Häufigkeit der Candida-Endophthalmitis wird mit bis zu 37 % aller Patienten mit einer Candida-Sepsis oder mit 0,2 % bei Intensivtherapie-Patienten angegeben.

Auch eine **exogene Infektion**, z. B. bei perforierenden Verletzungen, postoperativ oder bei lokaler Steroidtherapie ist möglich. Hinweiszeichen auf ein **mykogenes Hornhautgeschwür (Keratomykose)** sind:

- scheibenförmig grauweißes Geschwür mit breitem grauem Defekt, selten graugelb,
- grauweißer Geschwürsgrund, teilweise trocken, krümelig,
- Fortschreiten nicht so aggressiv wie bei *Ulcus serpens corneae*,
- unterminierter Rand wie beim *Ulcus serpens corneae* fehlt,
- Lage häufiger zentral,
- Progredienz oder Auftreten nach lokaler Antibiotika- und Kortikosteroidtherapie.

Spezielle Diagnostik: Die Verdachtsdiagnose läßt sich ophthalmoskopisch stellen. Sie sollte dann mit Hilfe einer diagnostischen Glaskörperpunktion kulturell gesichert werden. Zur Diagnose einer Keratomykose sind vom Hornhautulkus Abstriche zur Pilzkultur zu geben oder besser noch ist die scharfe Entnahme (scraping) von Gewebe mittels Hockeymessers oder mikrochirurgisch mit einem 1-mm-Elliot-Trepan, das sofort auf einen Pilznährboden überimpft wird.

Therapie: Die Candida-Endophthalmitis erfordert eine systemische Behandlung. Empfohlen werden Flucytosin (150 mg/kg KM), gegebenenfalls in Kombination

mit Amphotericin B (0,2–0,5 mg/kg KM) täglich. Auch Ketoconazol oder Itraconazol können versucht werden (200–400 mg/die). 30–75 % der Plasmakonzentration von Flucytosin sind im Kammerwasser nachweisbar, dagegen nur 10 % vom Amphotericin B. Bei akuter Gefahr für das Auge können 5–10 µg Amphotericin B intraokular injiziert werden. Die retinotoxische Dosis liegt bei 40 µg! Erfolgt keine Befundbesserung, ist die Vitrektomie indiziert.

Zur Lokalbehandlung der Keratomykose eignen sich Nystatin-Suspension 0,5–2 % (Mycostatin^R-Ampullen), Amphotericin B oder Flucytosin-Lösung.

Auch die subkonjunktivale Injektion von Amphotericin B ist möglich; mit heftigen lokalen Reaktionen ist zu rechnen.

● Skelettsystem und Muskulatur

Selten tritt im Gefolge einer Sepsis durch *Candida* eine Beteiligung des Knochen-systems auf. Hauptmanifestationen sind ein- oder doppelseitige Coxitis mit erheblichen Destruktionen, der Befall anderer Gelenke oder eine Osteomyelitis. Klinisch verdächtig sind Gelenkschmerzen und -schwellungen bei vorbestehender Pilzsepsis, wobei radiologische Befunde uncharakteristisch sind. Die Diagnose läßt sich nur nach mikroskopischem und kulturellem Pilznachweis aus Gelenkpunktat sowie Synovia- und Knochenbioptat stellen. Eine intraartikuläre Applikation von Antimykotika ist versucht worden, führte aber z. T. zu erheblichen Reizerscheinungen. Die Beteiligung der Muskulatur in Form einer Myositis soll häufiger sein als bisher angenommen. Muskelschmerzen, Fieber, Hautbeteiligung sind die klinischen Symptome. Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch Haut-Muskel-Biopsie und den kulturellen und/oder histologischen Pilznachweis.

Mykologische Diagnostik: Die klinische Diagnostik ist auf die Äußerung eines Mykoseverdachts beschränkt. Dieser muß besonders bei resistenzgerechter antibiotischer Behandlung und fortbestehendem Fieber ausgesprochen werden. Die Augenspiegelung ist wichtig. Mykotische Veränderungen, besonders Uveitis und Endophthalmitis sind nicht selten. *Wichtig ist das „Daran denken“, nur die Frühdiagnostik verspricht therapeutische Erfolge.* Die Laboratoriumsdiagnostik sollte gezielt erfolgen (s. auch Kap. 5). Die Wahl des Untersuchungsmaterials hängt von der Lokalisation des Krankheitsgeschehens ab. Zunächst wird ein mykologischer Status erhoben, um Art und Menge der Pilze im Mundabstrich, Sputum, Stuhl und Urin zu ermitteln. Eine serologische Untersuchung schließt sich an (BERNHARDT und KNOKE, 1980).

Die Stuhluntersuchung ist stets erforderlich, da sie bei quantitativer Durchführung trotz gewisser Einschränkungen einen Einblick in den Gastrointestinaltrakt als häufiges Pilzreservoir erlaubt. Die quantitative Untersuchung des Urins läßt am einfachsten, aber ebenfalls in ihrer Aussage eingeschränkt, eine Manifestation in parenchymatösen Organen erkennen. Für die Erstuntersuchung und die späteren Kontrollen ist auch bei Frauen Mittelstrahlurin ausreichend. Vor Beginn einer antimykotischen Therapie ist jedoch die Sicherung der Diagnose durch eine suprapubische Blasenpunktion wünschenswert (KRAATZ und BERNHARDT, 1984).

Die Häufigkeit der Wiederholungsuntersuchungen richtet sich nach dem klinischen Bild. Therapiekontrollen sollten in 14tägigen Abständen erfolgen. Für Risikopatienten sind kürzere Zwischenräume zu empfehlen. Bei Verdacht auf eine Sep-

sis sind Blutkulturen zu Beginn eines Fieberanstieges, insgesamt mindestens dreimal in kurzen Abständen, erforderlich. Dabei ist zu beachten, daß arterielles Blut häufiger positiv als venöses und daß die Abnahme von 5–10 ml Blut notwendig ist. Konventionelle Anzuchtverfahren werden in Sabouraud-Glucose-Bouillon bzw. in Brain-Heart-Infusion in einer Verdünnung 1:10 vorgenommen. Auch das Vakuum-Blutkulturentnahme-System Neuhaus kann verwendet werden, muß aber wegen der relativ kleinen Blutmengen öfter angesetzt werden. Höchste Anzuchtquoten bringt die vor der Kultur durchgeführte Lysiszentrifugation. Die Blutkultur erfaßt allerdings nur etwa 50 % der durch Sektion bestätigten candidabedingten Endomykosen! Auch von Liquor, Punktaten, Verdauungssäften, Abstrich- und Operationsmaterial sind Pilzkulturen anzulegen. Abgezogene Pilzbeläge lassen sich als Objektträgerquetschpräparat nach HE- oder Gram-Färbung mikroskopisch untersuchen. Für Biopsie- und Autopsiematerial werden Spezialfärbungen empfohlen, besonders die Silberfärbung nach GROCOTT. Anzucht und Bestimmung der Pilze sind nur an unfixiertem Untersuchungsgut möglich.

Pilze lassen sich auch an Katheterspitzen und in der Umgebung des Patienten nachweisen. Die Anzucht von *Candida* aus Gefäß-Katheterspitzen spricht zunächst nur für eine Fungämie. Erst nach Wechsel des Katheters und nachfolgend wiederholter Pilzanzucht in Blutkulturen kann eine Sepsis diagnostiziert werden.

Materialentnahme und Transport: Ein rascher und kühler Transport des Materials (aber nicht im gefrorenen Zustand) ist notwendig. Für die quantitative Beurteilung gilt folgendes: Sputum sollte nicht länger als 24 h bei Zimmertemperatur aufbewahrt bzw. transportiert werden. Bei Kühlschranksaufbewahrung bleiben die Keimzahlen stabil. Das trifft im wesentlichen auch für den Stuhl von Erwachsenen zu. Bei Kindern kann ein sicheres quantitatives Ergebnis nur erwartet werden, wenn der Stuhl möglichst sofort nach dem Absetzen auf 4 °C abgekühlt wird. Urin hat für Pilze wie auch für Bakterien Substratcharakter, so daß die optimale Transport- und Aufbewahrungstemperatur 4 °C beträgt. Kann diese nicht gewährleistet werden, so bietet sich, wie für die bakteriellen Kulturen, eine Eintauchmethode mit Pilznährböden an. Blutkultursysteme sollen möglichst sofort bei 37 °C bebrütet werden. Ihr Transport in ein mykologisches Laboratorium kann dann ohne Einschränkung später erfolgen. Für die Durchführung serologischer Methoden werden ca. 5 ml Blut, besser 1–2 ml Serum ohne Zusatz, in einem sterilen Röhrchen verschickt.

Bewertung der Befunde: Beurteilt werden das Primärpräparat und die Kultur hinsichtlich des Pilzspektrums und ihrer Quantität. Die diagnostische Einschätzung gibt nach unseren Erfahrungen und verschiedenen Angaben der Literatur die Tabelle 33 (s. Kap. 5. 5. 2.) wieder. Die Beurteilung des Mundabstrichs kann nur schätzungsweise erfolgen, wobei als Hauptlokalisation die Zungenoberfläche zu beachten ist. Bei Sputumuntersuchungen muß auf die Homogenisierung des Materials vor Anlegen der Kultur besonderer Wert gelegt werden. Der endoskopische Abstrich erlaubt nur bedingt Quantifizierung. Magen- und Dünndarmsaft enthalten meistens – wie der Stuhl – Sproßpilze in geringen Mengen, so daß die quantitative Bestimmung erforderlich ist. Fehlende oder geringe Sproßpilzmengen im Stuhl schließen aber eine manifeste Mykose nicht aus. Enthält der Urin mehr als 10^3 /ml Hefen, so ist eine Fokussuche angezeigt. Positive Befunde in Blut, Liquor und Punktaten beweisen bei Ausschluß einer Kontamination eine Endomykose.

An die quantitative Kultur schließen sich die Differenzierung der Pilze und die Testung ihrer Empfindlichkeit gegen Antimykotika an.

Die mykologische Serodiagnostik muß zur Unterstützung der kulturellen und klinischen Befunde unbedingt herangezogen werden.

Beachte! Die serologischen Testverfahren sind hauptsächlich auf den Nachweis von Anti-*C.-albicans*-Antikörpern zugeschnitten. Durch Kreuzreaktionen sind sie auch bei *C.-tropicalis*-Infektionen sensitiv. Eine *C.-parapsilosis*-Sepsis läßt nur relativ niedrige Titer erwarten.

Die Bewertungsrichtlinien der in unserem Lande durchgeführten Candida-Serodiagnostik sind in Tabelle 34 (s. Kap. 5.5.3.1.) dargestellt.

Organmykosen weisen in der Regel hohe Titerwerte, Mykosen der Schleimhäute Titer im mittleren oder unteren Bereich auf. Für die Grenzen der Aussagekraft serologischer Ergebnisse gilt das gleiche wie für bakterielle Infektionen. *Ein erhöhter Titer gibt einen Hinweis auf das Vorliegen einer Mykose, ein niedriger Wert schließt sie jedoch nicht aus.* Weitere methodische und Interpretationshinweise Kapitel 5.4. und 5.5.3. sowie Tabelle 35.

Besonders bei herabgesetzter Immunabwehr ist mit einer fehlenden Korrelation zwischen starkem Pilzbefall bzw. einer Mykose und pathologisch erhöhten Titerwerten zu rechnen. Titerverlaufskontrollen haben sich auch in der Mykologie als besonders wertvoll erwiesen. Die Titerdynamik erlaubt in der Regel diagnostische Schlußfolgerungen, doch sollten klinische Hinweiszeichen und quantitativ-kulturelle Befunde stets zur Diagnostik herangezogen werden.

Diagnostisch und prognostisch ist das Wissen um die aktuelle Situation des Immunstatus eines Patienten bedeutsam. Wichtige Anhaltspunkte für eine Störung der zellulären Immunabwehr können die i. c. Testung mit Recall-Antigenen, vor allem mit Candidin, der E-Rosetten-Test zur Bestimmung der absoluten Zahl und des prozentualen Anteils zirkulierender T-Lymphozyten sowie die Prüfung der Phagozytoseleistung neutrophiler Granulozyten geben.

Eine synoptische Bewertung der klinischen, mykologischen und serologischen Befunde ist notwendig.

Therapie: Für die Candida-Endomykose wird z. Z. die Kombination von Flucytosin und Amphotericin B als Mittel der Wahl beschrieben. Insbesondere bei der pilzbedingten Endokarditis und Sepsis sollte diese Kombination zum Einsatz kommen. Eine wichtige Voraussetzung für die Wirksamkeit der Therapie ist ihr frühzeitiger Einsatz, was wiederum eine Frühdiagnostik voraussetzt.

Als Dosierungsvorschlag werden 150 mg/kg KM Flucytosin und 0,1–0,3 mg/kg KM Amphotericin B täglich, letzteres in ansteigender Menge, empfohlen.

Aus der Reihe der Azol-Antimykotika sind das Ketoconazol und in jüngster Zeit Itraconazol und Fluconazol eingesetzt worden. Die Wirkung des Miconazols wird unterschiedlich eingeschätzt. Weitere Angaben zur Therapie s. Kapitel 3.3.

2.2.2. Cryptococcose

Definition: Hefemykose innerer Organe und der Haut, hervorgerufen von *Cryptococcus neoformans*.

Erreger: ausschließlich *Cr. neoformans*.

Terminologie: Bezeichnungen wie Europäische Blastomykose oder Torulose sind heute obsolet; Morbus Busse-Buschke nimmt auf die Erstbeschreiber dieser Krankheit Bezug.

Epidemiologie und Pathogenese: *Cr. neoformans* hat seinen natürlichen Standort in Vogelfäkalien (besonders von Tauben, aber auch von Stubenvögeln). STAIB und BETHÄUSER (1968) konnten nachweisen, daß *Cr. neoformans* als infektiösfähige Einheiten auch im Luftstaub der Umgebung kontaminierter Vogelkäfige zu finden sind.

Die Cryptococcose war bisher in Mitteleuropa eine seltene, jetzt ist sie eine typische und lebensbedrohende Krankheit bei HIV-infizierten Personen. In den USA waren von 3 170 AIDS-Patienten 189 an Cryptococcose erkrankt, neuere Statistiken geben die Inzidenz mit 6–13 % an. Auch in Mitteleuropa spielt diese Mykose zunehmend als Todesursache von AIDS-Patienten eine Rolle.

Der Infektionsweg verläuft beim Menschen in der Regel über die Lunge. Der dort entstehende Primärherd bleibt meist klinisch stumm und daher unerkannt. Dissemination mit Organmanifestationen sind bei folgenden Grundkrankheiten beschrieben: Leukosen, maligne Lymphome, Tuberkulose, Silikose, Diabetes mellitus, Alkoholabusus, nach Organtransplantation und bei AIDS. *Der disseminierten Cryptococcose liegt immer eine Störung der immunologischen Abwehr zugrunde.*

Klinik: Die Inkubationszeit der Cryptococcose ist nicht genau zu ermitteln. Sie hängt auch von der immunologischen Abwehrlage des Wirtsorganismus ab. In Fällen mit bestimmtem Infektionszeitpunkt wird sie mit 14–25 Tagen angegeben.

Nach der Infektion der Atemwege kann sich die Cryptococcose auf alle Organe ausbreiten mit besonderer Affinität zum ZNS.

● Pulmonale Cryptococcose

Die aerogene Ansiedelung und schließlich auch die Infektion des Bronchopulmonalsystems bleiben meistens klinisch stumm. Mit Ausbreitung des Erregers treten uncharakteristische Symptome wie subfebrile Temperaturen, mäßiger Hustenreiz und Auswurf auf. Wird der Erreger nicht anlässlich einer mikrobiologischen Sputumuntersuchung zufällig entdeckt, bleibt die isolierte pulmonale Cryptococcose überwiegend unerkannt, da auch das Röntgenbild nicht typisch ist. Häufig ist kein pathologischer Befund erkennbar, seltener werden herdförmige Verschattungen mit Hilusdrüenschwellungen, diffuse miliare Infiltrate, Kavernenbildung beobachtet. Solitäre umschriebene Infiltrate werden als Cryptococcome bezeichnet.

● Cryptococcose des ZNS

Je nach Ausbreitung der Erreger im ZNS reicht die klinische Symptomatik von der Meningitis oder Meningoenzephalitis bis hin zu umschriebenen neurologischen Ausfällen, bedingt durch fokale Granulome oder Pseudozysten im Groß- und/oder Kleinhirn. Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, evtl. Übelkeit und Erbrechen sowie oft leichtes Fieber sind die häufigsten, leider uncharakteristischen Symptome. Sie können langsam schleichend oder hochakut einsetzen. Psychopathologische Veränderungen deuten auf eine Meningoenzephalitis hin. Im Falle epiduraler Abszedierung sind Querschnittssyndrome beschrieben worden. Störungen und Ausfälle im Bereich der Hirnnerven können auftreten. Stauungspapille und Visusminderung sind wiederholt beschrieben worden. EEG und Hirnszintigraphie ergeben meist pathologische, aber nicht für eine Mykose charakteristische Befunde. Der Liquor ist

meist klar, die Zellzahl übersteigt nur selten 300 Mpt/l. Ein richtungsweisendes Symptom für eine Cryptococcose des ZNS gibt es somit nicht.

Nur der Nachweis von *Cr. neoformans* oder *Cryptococcus*-Antigen führt zur Diagnose! (s. Abb. 58)

Differentialdiagnostisch sind alle bakteriellen Entzündungen der Meningen und des Gehirns, besonders die Tuberkulose, sowie raumfordernde Prozesse abzugrenzen.

Der Verlauf der Cryptococcose des ZNS kann rasch sein, dann meist mit tödlichem Ausgang, er kann sich aber auch über Monate und Jahre mit nahezu symptomfreien Phasen hinziehen. Unbehandelt endet die Krankheit überwiegend letal.

● Disseminierte Cryptococcose mehrerer Organe

Die Dissemination der Cryptococcose kann praktisch in alle Organe einschließlich der Knochen erfolgen. Auch in diesen Fällen sind die klinischen Symptome uncharakteristisch. In zwei von STAIB et. al. (1986) publizierten Fällen AIDS-Kranker führten bekapselte Hefezellen, die bei der histologischen Untersuchung eines Milz- und Leberbiopsats entdeckt wurden, zur Diagnose einer generalisierten Cryptococcose. Der Erreger konnte anschließend im Liquor, Trachealsekret, Urin und Stuhl kulturell nachgewiesen werden.

● Cryptococcose der Haut

Die Cryptococcose der Haut ist eine seltene Dermatose, die meist im Gefolge einer hämatogenen Streuung einer primären Lungeninfektion mit *Cr. neoformans* entsteht. In etwa 10 % der Fälle einer disseminierten Cryptococcose wird Hautbeteiligung beobachtet. Ob es eine primäre Cryptococcose der Haut gibt, ist z. Z. noch zweifelhaft. SALM et al. (1987) beschrieben eine primäre kutane Cryptococcose nach einer Bagatellverletzung am Zeigefinger. Auch der von uns beschriebene Fall brachte bronchoskopisch keinen Hinweis auf eine primäre Infektion der Atemwege (SEEBACHER und BLASCHKE-HELLMESSEN, 1982).

Überwiegend am Stamm, gelegentlich auch an den oberen Extremitäten, entwickeln sich einzeln oder multipel akneiforme bis furunkelähnliche Papulopusteln. Das umgebende Infiltrat ist oft lividrot und kaum schmerzhaft. Im weiteren Verlauf bilden sich Ulzera und/oder Fisteln, aus denen sich ein helles, fadenziehendes Sekret entleert. Die Ulkus- oder Fistelränder sind gewöhnlich unterminiert (Abb. 42).

Differentialdiagnosen: chronische Pyodermien, Hauttuberkulose.

Mykologische Diagnostik: Im Nativpräparat gelingt der Erregernachweis. Mit Hilfe des Tuschepräparates sind um die Hefezellen deutliche Höfe, bedingt durch die Kapsel, erkennbar, die die Verdachtsdiagnose Cryptococcose erlauben (Abb. 56). Als Untersuchungsmaterial eignen sich das Liquorsediment, Eiter aus Hautläsionen und Urin sowie Sputum und Trachealsekret. Auf üblichen Nährböden zur Hefeanzucht läßt sich *Cr. neoformans* relativ problemlos nachweisen. Wachsen daneben aber auch andere Hefen an, bei AIDS-Patienten ist *C. albicans* im Sputum in hoher Keimdichte fast immer zu erwarten, so sind *Cr.-neoformans*-Kolonien nicht oder nur schwer erkennbar. Hier hilft der von STAIB (1962) empfohlene *Guizotia-abyssinica*-Kreatinin-Differentialnährboden weiter, auf dem sich *Cr.-neoformans*-Kolonien dunkelbraun anfärben (s. Abb. 99). Zunehmende Be-



Abb. 42. Cryptococcosse der Haut. Ausgedehnte, tiefe Ulzerationen am rechten Arm einer Patientin 9 Jahre nach erfolgter Nierentransplantation und fortlaufender Immunsuppression (Aufnahme: Doz. Dr. KABEN).

deutung erlangt der *Cr.-neoformans*-Antigennachweis im Serum und Liquor. Freie Antikörper sind erst im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit nachweisbar.

Jeder Nachweis von *Cr. neoformans* muß beachtet werden und zu therapeutischen Konsequenzen führen, auch dann, wenn noch keine Dissemination erfolgt ist.

Therapie: Die Kombinationsbehandlung mit Flucytosin und Amphotericin B hat bei der Cryptococcosse die besten Erfolgchancen. Bemerkenswert ist, daß sich bei einem an Candidose erkrankten Patienten unter Ketoconazol-Behandlung (täglich 400 mg) eine disseminierte Cryptococcosse entwickelte.

Prävention: s. Kapitel 4.2.2.

2.2.3. Pityriasis versicolor

Definition: oberflächliche, nur das Stratum corneum betreffende, nicht entzündliche Mykose der Haut.

Erreger: *Malassezia furfur*. Nach KREGER-VAN RIJ (1984) sind *Pityrosporum orbiculare* und *P. ovale* Synonyme von *Malassezia furfur*.

Terminologie: Kleinflechte. Die Bezeichnung Tinea versicolor entspricht nicht der ISHAM-Nomenklatur, da Tinea für Dermatophytose reserviert ist.

Häufigkeit: Die Krankheit ist weltweit verbreitet und kann in tropischen Ländern bis zu 50% der Bevölkerung befallen. In Mitteleuropa beträgt ihr Anteil 0,5–4% aller Dermatosen. Sie befällt häufig leicht schwitzende Personen. Eine direkte oder indirekte Übertragung von Mensch zu Mensch ist möglich.

Klinik: Vorzugsweise an der oberen Thoraxpartie (talgdrüsenreiche Hautareale), seltener auch an allen anderen Teilen des Integuments mit Ausnahme der Palmae

und Plantae entwickeln sich runde bis ovale, z. T. konfluierende Flecken. Ihre Farbe ist zunächst hellrosa und wird bald dunkler von milchkaffeefarben bis braun (Abb. 43). Typisch ist eine feine, kleienförmige Schuppung, die evtl. erst nach Kratzen sichtbar wird. Unter Einwirkung von Sonnenlicht entfärben sich die Herde und hinterlassen depigmentierte Flecken (Pityriasis versicolor alba). Diese Erscheinung wird auf die Produktion einer Substanz durch den Erreger erklärt, die die Melaninsynthese inhibiert. Die Hypopigmentierung bleibt mehrere Monate nach Heilung der Pityriasis versicolor bestehen.

Verlauf und Prognose: chronischer Verlauf mit Neigung zur Rezidiven.

Differentialdiagnosen: Erythrasma (vorwiegend in Axillen und Leistenbeugen), Pityriasis rosea. Die Pityriasis versicolor alba kann mit einer Vitiligo verwechselt werden.

Mykologische Diagnostik: Die Diagnose wird praktisch immer durch das typi-



Abb. 43. Pityriasis versicolor.

sche Nativpräparat gesichert. Neben zahlreichen runden bis ovalen Sporen, als Haufen beisammenliegend, sieht man kurze gewundene Hyphen (s. Abb. 51).

Therapie: Spiritus Acidi salicylici 5% SR, Tolnaftat oder Azol-Antimykotika sind wirksame Lokaltherapeutika, sofern auch wirklich alle befallenen Hautareale über 3–4 Wochen konsequent täglich behandelt werden. Rezidive sind sehr häufig, da einerseits die Behandlung oft nicht konsequent durchgeführt wird, andererseits betroffene Personen eine besondere Disposition zu haben scheinen (Hyperhidrosis bei starker Seborrhoe). Die orale Gabe von 200 mg Ketoconazol täglich über 4 Wochen führt zwar in fast 100% der Behandlungsfälle zur Heilung, schützt aber auch nicht vor Rezidiven. Bei der Erwägung, Ketoconazol zu ordinieren, ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis sehr kritisch zu prüfen.

● Anhang: Malassezia-Follikulitis

Vorwiegend nach langzeitiger Glukokortikoid-, Antibiotika- oder immunsuppressiver Therapie treten auf dem Rücken follikelgebundene, entzündliche Papeln, seltener Papulopusteln auf. Die Rückbildung hinterläßt bräunliche Krusten. Meist besteht eine starke Seborrhoe. Subjektive Beschwerden werden kaum angegeben. Wesentlich für die Diagnose ist der Nachweis von *Malassezia furfur* bei Abwesenheit von pyogenen Bakterien. Die Behandlung entspricht der der Pityriasis versicolor. Gegen die Seborrhoe sind synthetische Detergenzien angezeigt.

2.2.4. Trichosporose (*Piedra alba*)

Definition: Pilzinfektion der Haare (Kopf-, Bart-, selten auch der Schamhaare) mit derben, knotigen Auflagerungen.

Erreger: *Trichosporon cutaneum* (früher *T. beigelii*).

Terminologie: Trichomycosis nodosa, Weiße Piedra.

Häufigkeit: weltweit verbreitet, vorwiegend in subtropischen und gemäßigten Zonen.

Klinik: Am Haarschaft bilden sich weißlich-gelbliche, spindelförmige Knötchen von 1–2 mm Länge und derber Konsistenz. Das Haar wird brüchig, subjektive Beschwerden bestehen nicht.

Verlauf: unbehandelt chronisch.

Mykologische Diagnostik: befallene Haare zwischen Objektträger und Deckglas quetschen; man sieht unter dem Mikroskop in Haufen liegende Arthrosporen. Auf Pilzkulturen zeigen sich nach 2–3 Tagen cremfarbene Hefekolonien.

Therapie: Abschneiden der befallenen Haare, örtliche Behandlung mit hefewirksamen Antimykotika.

2.3. Mykosen durch hefeähnliche Pilze (Geotrichose)

Definition: durch *Geotrichum candidum* verursachte Schleimhaut- und/oder Organmykose.

Erreger: *Geotrichum candidum*, sog. Milchsimmel (teleomorphe Formen: *Endomyces geotrichum* und *Dipodascus geotrichus*). Der Pilz ist charakterisiert durch Hyphen, die in rechteckige Arthrosporen zerfallen. Es werden keine Sproßzellen gebildet. Der Pilz ist im menschlichen Lebensbereich überwiegend saprophytär. Er kommt auf Früchten und Gemüse, vor allem auf reifen Tomaten, im Erdboden, in Milch und Milchprodukten vor.

Epidemiologie und Pathogenese: *G. candidum* wird sehr häufig aus dem Verdauungstrakt isoliert, bei Gesunden in etwa 30 %, bei gastrointestinalen Erkrankungen bis zu 60 % (SEELIGER und HEYMER, 1981). Eine Pathogenität im Tierversuch bzw. die Unterscheidung von pathogenen und apathogenen Stämmen ist bis jetzt nicht nachgewiesen. Bei abwehrintakten Menschen kommen wahrscheinlich keine Infektionen vor. Bei abwehrgeschwächten Patienten ist in Kombination mit bakteriellen oder viralen Infekten ein Organbefall möglich.

Orointestinaltrakt: Befall mit *G. candidum* ohne Veränderungen der Mundschleimhaut ist nicht selten. Bei langandauernden Belägen entsteht etwa das gleiche Bild wie das der oralen Candidose.

Dickdarm: Bildung von zähem Pilzrasen ist möglich, der in den Faezes ausgeschieden wird.

Organmanifestationen: Am häufigsten ist die bronchiale, seltener die pulmonale Form. Die pulmonale Form ist eine schwere Erkrankung mit Temperaturerhöhung, Mattigkeit, Myalgien, Leukozytose und Linksverschiebung im Blutbild. Röntgenologisch werden miliare Knötchenbildung, Kavernen und Spontanpneumothorax beschrieben (WEGMANN, 1986).

Sepsis: Sie tritt bei Risikopatienten, z. B. mit akuter Leukämie und Vena-cava-Katheter-Trägern, auf. Eine Absiedlung mit Abszeßbildung in der Niere ist bekannt. Auch der histologische Nachweis in Herz, Lunge, Leber, Milz, Lymphknoten und Knochenmark wurde beschrieben (KASSAMALI et al., 1987).

Mykologische Diagnostik: Zur Diagnosesicherung sind mehrfache positive Kulturbefunde und der histologische Nachweis von *Geotrichum*-Pilzelementen erforderlich. Dabei ist eine Verwechslung mit Pilzen aus der Gattung *Trichosporon* auszuschließen.

Therapie: Bei sicherer klinischer Diagnose sollte Amphotericin B empfohlen werden.

2.4. Schimmelpilzmykosen

Schimmelpilze kommen in der Umgebung des Menschen verbreitet vor. Einige wenige Arten, die zwischen 28 °C und 37 °C vermehrungsfähig sind, können unter bestimmten Bedingungen Krankheitserreger sein (s. Kap. 1. 8.). Sie sind typische Vertreter opportunistischer Pilze.

Der kulturelle Nachweis von Schimmelpilzen aus Hautläsionen gibt noch keinen pathogenetischen Hinweis. Diese Pilze gelangen überwiegend als Anflugkeime von der Haut auf den Nährböden zur Anzucht. Trotz der Schwierigkeit bis Unmöglichkeit, einen Saprophyten vom Parasiten unter den von der Haut isolierten Schimmelpilzen unterscheiden zu können, mehren sich Berichte über Schimmelpilzmykosen der Haut und Nägel. Schimmelpilze kommen auch gelegentlich als Nekrobionten auf Nekrosen tiefer Verbrennungswunden vor. Als gesichert wird die Schimmelpilzätiologie für Endomykosen angesehen.

2.4.1. Aspergillose

Definition: lokalisierte (überwiegend in der Lunge) oder disseminierte Infektionskrankheit, hervorgerufen von Schimmelpilzen der Gattung *Aspergillus*.

Erreger: dominierend *Aspergillus fumigatus*, seltener *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *A. restrictus* und *A. terreus*.

Terminologie: Die Aspergillose im eigentlichen Sinne des Wortes ist eine My-

kose mit entsprechenden Gewebsreaktionen als Folge einer Infektion mit einer *Aspergillus* sp. Das **Aspergillom** ist ein **Mykom** (nicht Myzetom!) in präformierten Hohlräumen der Lungen, wie Bronchiektasen, Zysten oder Karvernen. Beim Aspergillom handelt es sich in der Regel nicht um eine invasive Aspergillose, sondern um eine „**Mykotisation**“ ohne Eindringen des Pilzes in das Lungengewebe. Dringen Pilzhypen dennoch in das Gewebe ein und vermehren sich dort, spricht man von einem **aggressiven Aspergillom**, das Ausgangspunkt einer **diffusen Lungenaspergillose** werden kann.

Als **allergische bronchopulmonale Aspergillose** bezeichnet man eine Krankheit, bei der eine intrabronchiale Pilzbesiedelung zu allergischen Reaktionen vom Typ I, III und möglicherweise auch Typ IV führt, die sich klinisch als allergische Alveolitis, oft mit schwerem Asthma bronchiale, manifestiert. Kombinationen mit oder Übergänge in echte Mykosen kommen vor. Hiervon abzugrenzen ist das durch *Aspergillus*-Sporen **inhalativ** induzierte Asthma bronchiale bzw. die allergische Alveolitis, eine **Mykoallergose** im engeren Sinne.

Epidemiologie und Pathogenese: Disseminierte, meist tödlich verlaufende Aspergillusinfektionen werden fast ausschließlich bei Patienten mit schwerwiegenden, die immunologische Abwehr beeinträchtigenden Krankheiten beobachtet. Konkrete Häufigkeitsangaben zur Aspergillose liegen uns nicht vor. Anhaltspunkte hierzu geben STAIB et al. (1978), die von 1968–1977 aus 425 Untersuchungsmaterialien *A. fumigatus* isolierten. 65,1 % der Isolate entstammten den Atemwegen und 58 = 13,6 % dem Venenblut. Letztere Zahl verdient besondere Beachtung. MÜLLER et al., (1987) ermittelten unter 245 gesicherten Endomykosen 15mal (6 %) eine Aspergillose. LIE et al., (1987) stellten aus der Literatur für Transplantatempfänger folgende Aspergillose-Inzidenzraten zusammen: Nieren- 2–3 %, Knochenmark- 18 %, Herz- 7–28 % und Lebertransplantationen 10 %. Bei AIDS-Patienten wurde eine invasive Aspergillose in 0,16 % der Fälle beobachtet.

Viele Schimmelpilze leben saprophytär oder parasitär auf toten oder lebenden Pflanzenteilen und im Erdboden. Für den disponierten Patienten ist, wie STAIB wiederholt belegen konnte, die Erde von in der Wohnung oder auch im Krankenhaus (!) gepflegten Topfblumen die Hauptinfektionsquelle. Daneben können Klimaanlage, Absaug- und Beatmungsgeräte, Infusionslösungen sowie -systeme, aber auch Baustellen im Krankenhausbereich zum Ausgangspunkt einer *Aspergillus*-Infektion werden. Die Übertragung von Mensch zu Mensch ist möglich. STAIB (1974) berichtet über einen Lungenchirurgen, der mit der Ausatemluft in weniger als 5 Sekunden 100 keimungsfähige Konidien von *A. fumigatus* exhalierte! In gleicher Weise streuen Patienten mit einer manifesten Aspergillose.

Die Infektion erfolgt überwiegend über die Atemwege, allerdings sind auch Wundinfektionen, z. B. Nekrosen auf Verbrennungswunden, und die Infektion von Körperhöhlen unter der Operation beschrieben worden. Die Verbreitung von *Aspergillus*-Sporen einerseits, man denke an verschimmelte Lebensmittel, und das seltene Auftreten einer Aspergillose andererseits beweisen die gute Abwehrfähigkeit des gesunden Organismus. Vieles deutet darauf hin, daß für die Abwehr einer *Aspergillus*-Infektion die intakte Granulozytenfunktion notwendig ist. Krankheits- oder therapiebedingte Granulozytopenie kann eine Aspergillose fördern.

● Aspergillus-Pneumonie

Sie tritt ausschließlich bei immunsupprimierten Patienten auf. Kranke mit myeloischer Leukämie haben ein 20mal höheres Risiko für eine invasive pulmonale Aspergillose als Patienten mit malignen Lymphomen oder nach Organtransplantationen. Die **klinischen Erscheinungen** gleichen denen einer akuten bakteriellen Pneumonie. Fieber und Husten, meist ohne Auswurf, sind die wichtigsten Symptome. Die Röntgenbefunde zeigen das Bild einer Bronchopneumonie unterschiedlichster Ausdehnung mit oder ohne Pleurabeteiligung oder miliare Flecken. Sie sind nicht typisch für eine Lungenmykose. Lediglich die sogenannte infarktoide Pneumonie wird von WEGMANN (1986) als wichtiges Hinweiszeichen auf eine Aspergillose, aber auch Mucormykose hervorgehoben. Fieber, Tachykardie, blutiges Sputum sowie Thrombopenie und Blutungsneigung sind neben dem Röntgenbild zu beachtende Symptome bzw. Befunde.

Aspergillusembolien können zu umschriebenen Hautnekrosen, vorzugsweise an den Akren, führen.

Mykologische Diagnostik: Die Diagnose stützt sich auf den Erregernachweis im Sputum bzw. im bronchoskopisch abgesaugten Sekret oder Biopsiematerial. Der Nachweis von Antikörpern gibt wichtige diagnostische Hinweise, kann aber bei immunsupprimierten Patienten negativ verlaufen.

Prognose: sehr schlecht, die Letalität liegt zwischen 60 und 80 %.

Therapie: Amphotericin B als Monotherapie oder in Kombination mit Flucytosin oder mit Rifampicin. Neuerdings erweist sich Itraconazol als wirksam.

● Aspergillom der Lunge

Ein Aspergillom entwickelt sich stets sekundär in einem bestehenden Hohlraum der Lunge (Bronchiektasen, tuberkulöse Kaverne). Der Beginn ist schleichend und verursacht zunächst keine klinischen Symptome. Husten und schließlich Dyspnoe können auf das Aspergillom hinweisen, häufiger wird es bei Routine-Röntgenuntersuchungen zufällig entdeckt. Im Gegensatz zur diffusen Lungenaspergillose bietet das Aspergillom ein recht **typisches Röntgenbild:** Über einem scharf begrenzten, meist runden Verschattungsbezirk sieht man eine sichelförmige Aufhellung. Diese Erscheinung ist allerdings nicht pathognomonisch für das Aspergillom, sollte aber stets eine gezielte mykologische Untersuchung veranlassen. Wird das Cavum in der Lunge von einem Pilzball total ausgefüllt, fehlt die Sichel im Röntgenbild. Aspergillome der Lunge können Ausgangspunkt einer tödlich verlaufenden disseminierten Aspergillose sein.

Mykologische Diagnostik: Die Sputumkultur ist negativ, wenn das Aspergillom keine Verbindung zum Bronchialsystem hat. Präzipitierende Antikörper sind nahezu in 100 % der Fälle nachweisbar.

Therapie: Das Mittel der Wahl ist die chirurgische Resektion des Aspergilloms. Die Chemotherapie mit Amphotericin B ist unbefriedigend, günstiger scheint Itraconazol zu wirken.

● Allergische bronchopulmonale Aspergillose

Klinisch dominiert ein schweres Asthma bronchiale. Röntgenologisch zeigen sich flüchtige (eosinophile) Lungeninfiltrate. Nach SCHÖNHEYDER (1988) ist diese Form der Aspergillose gehäuft mit der Atopie assoziiert, und die Patienten haben in der

akuten Phase erhöhte IgE-Serumspiegel. Weiterhin wurden spezifische IgE-Antikörper im Serum nachgewiesen. Die Diagnose basiert auf dem Nachweis eosinophiler Granulozyten im meist eitrigen Sputum, der Charcot-Leyden-Kristalle und häufig auch von Pilzhyphen. Der i. c. Test mit *Aspergillus*-Antigenen ist positiv (Sofortreaktion). Im Anfall ist eine Bluteosinophilie regelmäßig zu beobachten. Der bronchiale Provokationstest ist positiv.

Mykologische Diagnostik: Nachweis von *Aspergillus* spp. in der Kultur vom Sputum. Antikörper gegen *Aspergillus* sind regelmäßig nachweisbar.

● Asthma bronchiale bei Allergie gegen *Aspergillus* spp.

Hierbei handelt es sich um eine rein allergische Reaktion, die durch Inhalation von Pilzsporen ausgelöst wird. Eine Infektion besteht nicht. Somit zählt diese Krankheit nicht zu den Mykosen, sondern ist ein typischer Vertreter der Mykoallergosen.

● Aspergillose der Nasennebenhöhlen

Aspergillus-Infektionen der Nasennebenhöhlen können zu einer chronischen Sinusitis, häufiger der Sinus maxillares, sehr selten der Sinus frontales, führen.

Die klinischen Symptome einer mykogenen Sinusitis ähneln denen der bakteriell bedingten. Die Rhinoskopie zeigt eine Obstruktion der Nasenhöhlen und graue, fötide Pseudomembranen. Sinuskopisch oder intra operationem sind neben einer stark entzündeten Schleimhaut pilzhaltige polypöse oder tumoröse Massen sichtbar. Schwere Komplikationen in Form einer Sinus-cavernosus-Thrombose oder einer *Aspergillus*-Meningitis und -Enzephalitis sind möglich. Die Diagnose erfolgt durch Pilzkultur des gezielt entnommenen Gewebes und durch die histologische Untersuchung.

● Disseminierte Aspergillose

Die Aussaat von *Aspergillus* in die Blutbahn verursacht zunächst Symptome einer Sepsis. In ihrem Gefolge können Absiedelungen in fast allen Organen auftreten, vor allem in den Nieren, in den Herzkammern, in der Magenschleimhaut unter dem Bild hämorrhagischer Erosionen und schließlich auch im Gehirn. Bei disseminierter Aspergillose wurden Hautveränderungen wie grobfleckige Exantheme, petechiale Blutungen und großflächige Sugillationen beschrieben. Auffallend ist die wiederholt beobachtete Kombination von Leberversagen, Kortikosteroidtherapie und generalisierter Aspergillose. Für das schwere Krankheitsbild und die bisher überwiegend tödlichen Verläufe werden vom Pilz stammende toxische Substanzen mit verantwortlich gemacht.

● Aspergillose des Auges

Sie tritt überwiegend als **exogene Infektion** in Folge einer Verletzung der Hornhaut oder nach Operation am Auge auf. Die Inkubationszeit beträgt in der Regel 2–3 Wochen. Eine **endogene Infektion** durch hämatogene Streuung ist ebenfalls möglich.

Die **klinischen Symptome** entsprechen denen der Candidose des Auges (s. Kap. 2.2.1.2.). Frühzeichen sind eine Einschränkung des Visus, Rötung der Konjunktiva und Schmerzen. Die lokale Anwendung von Kortikosteroiden fördert die Ausbreitung der Mykose mit der Gefahr der Perforation der Kornea bei exogener Infektion.

Die **mykologische Diagnostik** entspricht jener der Candidose des Auges. Eine mykogene Keratitis kann auch von *Fusarium*- und *Cladosporium* spp. verursacht werden. *Jeder Pilznachweis vom Auge muß unbedingt ätiologisch abgeklärt werden!*

Therapie: THOMAS et al. (1988) berichteten über verheißungsvolle Behandlungsergebnisse mit Itraconazol (täglich 200 mg oral bei einer mittleren Behandlungsdauer von 17 Tagen).

● Aspergillose des äußeren Gehörganges (Otomykose)

Unter Otomykose wird eine Schimmelpilz- (überwiegend *A. niger*, *A. fumigatus*, *A. flavus*) oder Candida-Infektion (*C. albicans*, *C. parapsilosis*) des äußeren Gehörganges verstanden. Ob es sich hierbei um eine eigenständige Krankheit oder aber um eine mykogene Superinfektion einer vorbestehenden bakteriellen Entzündung oder eines Gehörgangsekzems handelt, ist noch nicht eindeutig geklärt.

Das klinische Bild entspricht dem einer Otitis externa. Als Krankheitszeichen dominieren Juckreiz, Rötung und Schwellung, oft nur eines Ohres, wobei sich der Prozeß vom Gehörgang auch auf die Ohrmuschel ausdehnen kann. Neben Schuppung besteht im akuten Stadium eine weißliche oder farblose Sekretion. Otoskopisch erscheint die Haut aufgelockert und erinnert an feuchtes Löschpapier mit grünlichen oder schwarzen Punktierungen, die auf eine Schimmelpilzinfektion hinweisen. Das Trommelfell kann mit erkranken (Myringitis granulosa). Im Falle einer Perforation dehnt sich die Mykose auf das Mittelohr aus.

Therapie: Nystatin-Verschreibungen, Azol-Antimykotika zur Lokalbehandlung.

Mykologische Diagnostik: In Quetschpräparaten von Biopтатаen aus verdächtigen Herden oder Sektionsmaterial sowie im Bronchialsekret sind Hyphen und evtl. die Fruktifikationsorgane zu sehen. Der kulturelle Pilznachweis sollte zur Bestätigung des Befundes mehrfach veranlaßt werden. In Fällen von Lungenaspergillom kann es zur Anzucht atypischer *Aspergillus*-Stämme kommen. Weitere Hinweise s. Kap. 5. 3. 2.

Befundinterpretation: Der kulturelle Nachweis von *Aspergillus*-Arten in Sputa, Trachealsekreten und aus Punktaten ist vor allem bei immundefizienten Patienten unbedingt kontroll- und gegebenenfalls behandlungsbedürftig. Aerogene Kontaminationen des Nährbodens müssen weitgehend ausgeschlossen werden. Im Serum können präzipitierende Antikörper nachgewiesen werden, die diagnostisch relevant sind (s. Kap. 5. 5.).

Histologische Untersuchung: Nach Grocott- oder PAS-Färbung erkennt man im Gewebe typische, dichotom verzweigte Pilzhyphen und gelegentlich auch die Fruktifikationsorgane der Aspergillen.

Therapie: Die Therapie der Aspergillose ist auch heute noch problematisch. Viele der in der Literatur veröffentlichten Fälle einer disseminierten Aspergillose endeten letal.

Der Versuch einer Kombinationstherapie mit Amphotericin B und Flucytosin ist angezeigt, wie die erfolgreiche Behandlung einer Aspergillus-Pneumonie mit akutem Nierenversagen zeigt. Bei der Aspergillose des Respirationstraktes kommen Aerosol-Behandlungen mit Nystatin-Reinsubstanz oder Natamycin in Frage; Miconazol versagt und Ketoconazol wirkt unsicher bei der Aspergillose. Über verheißungsvolle Behandlungsergebnisse der Lungenaspergillose, des Aspergilloms und

der Aspergillus-Keratitis mit dem neuen oralen Antimykotikum Itraconazol (Tagesdosis durchschnittlich 200 mg) liegen erste Berichte vor.

Die allergische bronchopulmonale Aspergillose wurde bislang fast ausschließlich mit Antihistaminika und Kortikosteroiden, zum Teil in Form einer Dauermedikation behandelt. BAUR et al. (1988) konnten bei zwei Patienten eine anhaltende Remission durch die intensive antimykotische Therapie mit Amphotericin B und Inhalationen von Nystatin (3mal täglich 100 000 E) erreichen. Sie empfehlen die Gabe von Antimykotika, wenn die Infektion durch mehrfach positive Sputumkulturen nachgewiesen ist und entsprechende Lungenverschattungen sowie Flüssigkeitsspiegel als Zeichen der Einschmelzung im Vordergrund des Krankheitsbildes stehen. Auch hier könnte Itraconazol wirksam sein.

Prävention s. Kapitel 4.2.1.

2.4.2. Mucormykose

Definition: Endomykosen, die von Pilzen der Ordnung Mucorales hervorgerufen werden.

Erreger: *Rhizopus oryzae*, *Absidia corymbifera*, *Rhizopus rhizopodiformis*, *Rhizomucor pusillus*, *Mucor circinelloides* und weitere.

Terminologie: Im Gegensatz zu den bisher besprochenen Mykosen dient hier nicht der Gattungsname der Erreger, sondern die Bezeichnung der Ordnung für die Benennung dieser Krankheitsentität.

Epidemiologie und Pathogenese: Mucorales leben in der Natur auf Lebensmitteln (verschimmelt), Früchten, Stroh und auf anderen vermodernden Pflanzen. Pilze dieser Ordnung gelten als Opportunisten. Voraussetzung für eine Mucormykose ist in jedem Fall das Vorliegen prädisponierender Faktoren. Neben malignen Tumoren sollen auch Urämie oder ein dekompensierter Diabetes mellitus hierzu zählen. Nach chirurgischen Eingriffen am offenen Herzen sind Mucormykosen beschrieben worden. Sie zählen bei uns z. Z. noch zu den seltenen Pilzinfektionen. Die Erreger gelangen aerogen in die Lunge oder mit Nahrung in den Digestionstrakt. Im Falle einer klinisch manifesten Infektion resultieren therapeutisch nur schwer beherrschbare Krankheiten.

Klinik: Die wichtigsten Manifestationsorte sind die Nasennebenhöhlen, die Lungen und der Magen-Darm-Trakt.

Die Pilzhyphen wachsen in die Arterien hinein und verursachen Thrombosen und Infarkte, die ihrerseits entsprechende klinische Symptome hervorrufen.

Im Falle einer Mucor-Sinusitis besteht die Gefahr der Ausbreitung der Infektion auf das Auge einschließlich die Augenhöhlen und auf das Gehirn.

Bei Erregerdissemination können Hautgefäße von Pilzelementen verschlossen werden mit nachfolgenden Ulzerationen.

Mykologische Diagnostik: Die mikroskopische Untersuchung von Abstrichmaterialien oder Biopaten zeigt Pilzfäden unterschiedlichen Durchmessers. Kultur und Differenzierung des Erregers sind erforderlich.

Histologie: Schon in der HE-Färbung sind Nekroseherde mit Pilzelementen durchsetzt erkennbar. Besser sind die Erreger mit PAS- oder Grocott-Färbung zu sehen.

Therapie: Amphotericin B.

2.4.3. Entomophthorose und Basidiobolose

Die Erreger dieser Mykosen gehören zur Ordnung Entomophthorales, die – wie die Ordnung Mucorales – den Zygomyceten untergeordnet ist.

Die **Entomophthorose** ist eine chronische Mykose des subkutanen oder submukösen Gewebes mit vorzugsweisem Befall der Nasenschleimhaut, hervorgerufen durch Vertreter der Gattung *Entomophthora* (Synonym: *Conidiobolus*).

Die **Basidiobolose** ist eine chronische Mykose der Subkutis, die von *Basidiobolus*-Arten verursacht wird.

Beide Mykosen kommen überwiegend in tropischen Gebieten vor und können hier nicht näher beschrieben werden.

2.4.4. Scopulariopsidose

Definition: von *Scopulariopsis* spp. verursachte Mykose, überwiegend der Nägel (**Scopulariopsidosis unguium**).

Erreger: *Scopulariopsis brevicaulis*. Mischinfektionen mit Dermatophyten kommen vor.

Häufigkeit: 1–24 % der Nagelmykosen sollen von *S. brevicaulis* verursacht sein. Wir fanden diesen Schimmelpilz in 6,7 % allein und in 3 % gemeinsam mit einem Dermatophyten.

Klinik: Überwiegend sind die Zehen-, besonders die Großzehennägel betroffen. Die klinischen Erscheinungen sind denen der *Tinea unguium* sehr ähnlich. Lediglich die gelbliche bis bräunliche Verfärbung schmaler Streifen oder bei fortgeschrittener Krankheit der ganzen Nagelplatte gibt einen klinischen Hinweis auf eine *Scopulariopsidosis unguium*.

Verlauf: chronisch, keine Selbstheilungstendenz.

Mykologische Diagnostik: Die Pilzanzucht ist für die Diagnose obligat. Der Nachweis von *S. brevicaulis* aus Nagelmaterial wird als ätiologisch bedeutsam angesehen.

Therapie: Indikation zur Ketoconazol-Behandlung nach Nagelentfernung und zusätzlicher Lokalbehandlung mit einem Azol-Antimykotikum.

2.4.5. Cladosporiose

Oberflächliche Schimmelpilzinfektion der oberen Hornschicht, die mit braunen, grauen bis schwarzen Flecken an Handtellern und/oder Fußsohlen einhergeht. Die Erreger gehören zur Gattung *Cladosporium*, die zu den Schwärzepilzen (*Dematiaceae*) zählen. Sie kommt fast nur in tropischen und subtropischen Ländern vor. Die Bezeichnung *Tinea nigra* sollte nach der ISHAM-Nomenklatur nicht mehr verwendet werden.

2.4.6. Piedra nigra

Haarschaftinfektion durch *Piedraia hortai* (Ascomyzet); vorwiegend in tropischen Regionen vorkommend.

2.5. Mykosen vorwiegend außereuropäischer Gebiete

Um den Rahmen dieses Buches nicht zu sprengen, können diese Mykosen nur kurz, z. T. stichwortartig, abgehandelt werden. Zur Aneignung speziellen Wissens muß auf einschlägige Fachbücher verwiesen werden. Zunächst werden Mykosen besprochen, deren Erreger der dimorphen Pilzgruppe (s. Kap. 2.5.6.) angehören.

2.5.1. Sporotrichose

Erreger: *Sporothrix schenckii*. Der dimorphe Pilz lebt im Erdreich, auf Pflanzen, speziell verrottendem Holz. Die Infektion erfolgt durch traumatische Inokulation in die Haut. Infektionen durch Inhalation und Ingestion sind beschrieben worden.

Verbreitung: Hauptverbreitungsgebiete sind tropische und subtropische Länder, sporadisches Vorkommen der Sporotrichose in allen Ländern der Welt.

Klinik: Die Infektion erfolgt überwiegend an den Extremitäten. Nach einer Inkubationszeit von Tagen bis Monaten entstehen derbe Knötchen, die einschmelzen, oder kutan-subkutane Knoten (Gummata) mit folgender Ulzeration. Entlang der vom Primärherd ausgehenden Lymphgefäße bilden sich aneinandergereiht weitere Knoten und Ulzera. Das Allgemeinbefinden ist kaum gestört. Durch hämatogene Streuung können weitere disseminierte Herde auf der Körperhaut entstehen; eine Ausdehnung der Krankheit auf Knochen, Gelenke, Nieren und Augen ist möglich.

Mykologische Diagnostik: Sie ist durch den kulturellen Erregernachweis aus Eiter und Sekreten möglich. Im histologischen Präparat dominieren tuberkuloide Strukturen, in der PAS- oder Grocott-Färbung sind runde, ovale oder zigarrenförmige Hefezellen zu erkennen.

Differentialdiagnosen: Syphilis III, Hauttuberkulose, Tularämie, Akne tetrade.

Therapie: orale Kaliumiodidgaben in steigender Dosierung auf 3–5 g täglich, Flucytosin, Amphotericin B, gegebenenfalls in Kombination und Itraconazol.

2.5.2. Blastomykose

Erreger: Ursache der Blastomykose (Nordamerikanische Blastomykose, Morbus Gilchrist) ist *Blastomyces dermatitidis*, ein dimorpher Pilz, der in der Natur als Saprophyt lebt (Erdboden, Pflanzen). Die Infektion erfolgt durch Inhalation oder transkutan durch ein Trauma.

Verbreitung: vorwiegend Nordamerika, vereinzelt auch in Afrika.

Klinik: Man unterscheidet verschiedene Verlaufsformen:

- **Pulmonale Form:** Sie führt zu tuberkuloseähnlichen Symptomen. Das klinische Bild entwickelt sich langsam von leichten grippalen Erscheinungen über Thoraxschmerzen mit purulentem oder sanguinolentem Auswurf bis zu schwerem Krankheitsgefühl. Auch nahezu symptomlose Verläufe können vorkommen. Das Röntgenbild zeigt Hilusschwellung und diffuse Verschattungen des Parenchyms.
- **Disseminierte Form:** Bei einer hämatogenen Erregeraussaat werden neben den Lungen das Urogenitalsystem, das Skelett mit Ausbildung von Hautfisteln und das ZNS betroffen.
- **Kutane Form:** Sie ist die häufigste Erscheinungsform der Blastomykose und kann entweder primär durch Erregerinokulation oder sekundär durch Streuung pulmonaler Herde entstehen. Kleine Knötchen werden langsam größer und schmelzen ulzerös ein. Allmählich entstehen konfluierende, bogige, zentral narbig abheilende Herde mit wulstig erhabenen Rändern.

Mykologische Diagnostik: Im Nativpräparat aus Eiter lassen sich dickwandige, rundliche Hefezellen nachweisen. Durch Kultur kann der Erreger gezüchtet und differenziert werden.

Therapie: Amphotericin-B-Infusionen. Miconazol ist wirkungslos. Ketoconazol in hohen Dosen (400–800 mg/die) und nach ersten Berichten auch Itraconazol sind wirksam.

2.5.3. Histoplasmose

Erreger: *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* ist ein dimorpher Pilz, der im Erdreich lebt und überwiegend in Amerika z.T. endemisch zu Erkrankungen führt.

Verbreitung: USA und Lateinamerika. In einigen Staaten der USA sind bis zu 90 % der erwachsenen Bevölkerung im Intrakutantest mit Histoplasmin positiv.

Klinik: Die Infektion erfolgt aerogen über die Lungen, 90–95 % davon bleiben symptomlos. Die akute Lungenhistoplasmose verläuft mit Krankheitsgefühl, Fieber, Husten und Dyspnoe. An der Haut kann ein Erythema exsudativum multiforme oder nodosum auftreten. Fast immer ist der Verlauf gutartig, nur selten kommt es zur Generalisation mit Befall fast aller Organe. An der Haut und Schleimhaut können Ulzera auftreten.

Mykologische Diagnostik: Im Auswurf, gegebenenfalls Eiter, Urin, Blut oder Liquor können in der Giemsa-Färbung Hefezellen nachgewiesen werden. Die Pilzkultur bestätigt die Diagnose. Stumme Infektionen sind durch die positive intrakutane Histoplasminreaktion erkennbar.

Therapie: Amphotericin B, Ketoconazol (400 mg/die), Itraconazol.

2.5.4. Afrohistoplasmose

Erreger: *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*. Dieser dimorphe Pilz ist auf Pflanzen und im Erdreich gefunden worden. Der Infektionsmodus des Menschen ist noch weitgehend unklar, vermutet wird der transkutane Weg.

Verbreitung: afrikanischer Kontinent.

Klinik: An der Haut entwickeln sich einzelne oder multiple Papeln, Knötchen und Knoten, die ulzerieren können (Abb. 44). Subkutane Abszesse entleeren ihren Inhalt über Fisteln. Sehr häufig werden Knochen und Gelenke mitbefallen, ebenso die Lymphknoten. Klinische Erscheinungen an der Lunge sind selten, die Gefahr einer Dissemination ist gering.

Das vielgestaltige Bild erschwert die klinische Verdachtsdiagnose.



Abb. 44. Afrohistoplasmose. 24jährige Patientin mit zahlreichen Papeln und Tumoren. Einzelne Herde sind narbig abgeheilt (Aufnahme: Doz. Dr. KABEN).

Mykologische Diagnostik: Nur die mikroskopische Untersuchung von eitrigen Absonderungen und der kulturelle Erregernachweis sichern die Diagnose.

Therapie: Amphotericin B, Ketoconazol, Itraconazol.

2.5.5. Coccidioidomykose

Erreger: *Coccidioides immitis* ist ein dimorpher Pilz, der als Bodensaprophyt hauptsächlich in heißen Zonen von Nord- und Südamerika vorkommt. Die Infektion erfolgt durch Einatmen von sporenhaltigem Staub.

Klinik: In über der Hälfte der Fälle verläuft die Infektion inapparent.

Nach einer pulmonalen Infektion können sich Symptome einer Grippe bis zur schweren Bronchopneumonie einstellen. An der Haut finden sich multifforme oder nodöse Erytheme. Bei Befall der Lymphknoten können diese, ähnlich einer Etagen-tuberkulose, in die Haut ulzerieren.

Die primäre kutane Coccidioidomykose zeigt flächenhafte, ulzerösverruköse, im Zentrum vernarbende Herde. Bei der disseminierten Form sind vor allem Knochen, Gelenke, die Haut, aber auch das ZNS betroffen.

Mykologische Diagnostik: Sie beruht auf dem Erregernachweis im Direktpräparat. Hier zeigen sich Sphärulen (Sporangien) verschiedener Reifestadien. Bei der kulturellen Anzucht des Erregers ist besondere Vorsicht geboten, da die Sporen hochinfektiös sind! Der Verdacht auf Coccidioidose ist bei der Materialeinsendung mitzuteilen.

Therapie: Amphotericin B, Ketoconazol, Itraconazol.

2.5.6. Paracoccidioidomykose

Erreger: Ursache der Paracoccidioidomykose (Südamerikanische Blastomykose) ist der dimorphe Pilz *Paracoccidioides brasiliensis*. Der Infektionsmodus ist noch nicht sicher aufgeklärt.

Verbreitung: Die Krankheit ist nur in Süd- und Mittelamerika beobachtet worden, dort aber z. T. endemisch.

Klinik: An der Mundschleimhaut und von dort ausgehend an den Lippen und im Gesicht entstehen granulomatöse, ulzerierende Hautveränderungen. Die regionalen Lymphknoten schwellen an und neigen zur Einschmelzung. Eine Ausbreitung in alle inneren Organe ist möglich, wobei die Lungen bevorzugt betroffen sind.

Mykologische Diagnostik: Im Direktpräparat erkennt man doppelkonturierte Hefezellen mit einzelnen oder multiplen Sprossungen, so daß das Bild eines Schiffssteuerrades entsteht. Durch Kultur wird der Erreger endgültig bestimmt.

Therapie: Ketoconazol, Itraconazol, Amphotericin B, evtl. Miconazol.

2.5.7. Chromomykose

Erreger: verschiedene pigmentierte Pilze der Familie *Dematiaceae*, hauptsächlich der Gattungen *Phialophora*, *Fonsecaea* und *Cladosporium*. Die Erreger leben weltweit saprophytär auf verfaulendem Holz und gelangen durch Verletzungen in die Haut, vorzugsweise der Füße und Hände.

Verbreitung: Tropen und Subtropen, vereinzelt auch in Europa, z. B. im Norden der UdSSR.

Klinik: An der Inokulationsstelle entwickeln sich Papeln und Pusteln, im weiteren, sehr chronischen Verlauf ausgedehnte verruköse Knoten, z. T. ulzerierend (Abb. 45). Die Krankheit dehnt sich langsam auf die gesamte Extremität und auch auf andere Körperteile aus. Spontanheilungen unter Narbenbildung sind möglich.



Abb. 45. Chromomykose. Multiple, flächig konfluierende, verruköse Papeln und Tumoren (Aufnahme: Doz. Dr. KABEN).

Mykologische Diagnostik: Sie wird durch den kulturellen Erregernachweis gesichert. Im Nativpräparat von Eiter oder Schuppenkrusten sieht man braune, runde Pilzzellen mit doppelkonturierter Membran, sogenannte *fumagoide Zellen* (Abb. 46).

Differentialdiagnosen: Tuberculosis cutis verrucosa, Syphilis III, Papillomatosis cutis carcinoides (Gottron).

Therapie: Einzelne Herde sollten chirurgisch behandelt werden, Exzision, Elektrodisektion oder Kryotherapie werden empfohlen. Daneben kann die lokale Injektion von Amphotericin B Erfolg bringen. In ausgedehnten Fällen ist die Allgemeinbehandlung mit Amphotericin B und Flucytosin in Kombination indiziert. Ketoconazol wirkt nur unsicher. Itraconazol scheint wirksam zu sein.

2.5.8. Lobomykose (Keloidblastomykose)

Erreger: Der Pilz, nur im Gewebe nachgewiesen, ist bisher nicht anzüchtbar. Daher ist eine exakte Benennung noch nicht möglich gewesen. Der provisorische Terminus lautet *Lobomyces*.

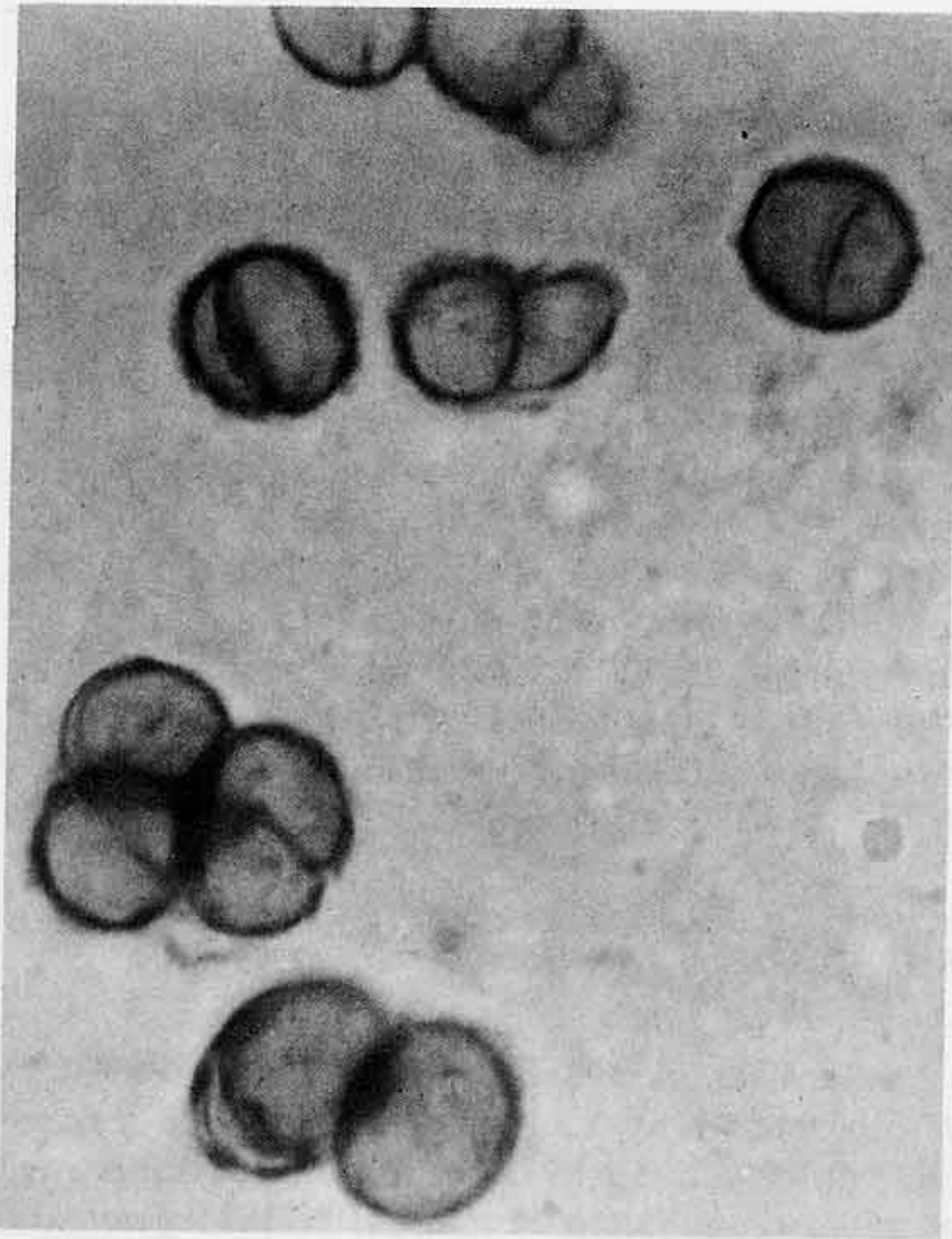


Abb. 46. Chromomykose. Fumagoide Zellen im Nativpräparat aus Schuppen; 300fach vergrößert (Aufnahme: Doz. Dr. KABEN).

Verbreitung: vorwiegend Südamerika und hier hauptsächlich im Amazonasbecken.

Klinik: Von einer Papel ausgehend entwickeln sich multiple knotige oder flächenhafte, wie Keloide aussehende Hautveränderungen. Ulzerationen wurden beobachtet. Vorzugslokalisationen sind Extremitäten, Gesicht und Gesäß.

Mykologische Diagnostik: Im Nativpräparat erkennt man zahlreiche hefeartige Pilzelemente. Sie sind von einer doppelkonturierten Membran umgeben und können sprossen. Die kulturelle Anzucht gelingt nicht.

Therapie: chirurgische Exzision. Antimykotika sind in ihrer Wirkung unsicher.

2.5.9. Myzetom (Maduramykose, Madurafuß)

Erreger: Das Myzetom kann von verschiedenartigen Keimen, von Pilzen (*Eumyzetom*) und von Bakterien hervorgerufen werden. Daher wäre seine Zuordnung zu den Mykosen nur bei nachgewiesener mykogener Ätiologie gerechtfertigt. Da die klinischen Erscheinungen in beiden Fällen etwa gleich sind, wird man zweckmäßigerweise die Krankheit als klinische Einheit besprechen. Die wichtigsten zu den Eumyzeteten zählenden Erreger gehören den Gattungen *Madurella*, *Petriellidium*

(*Pseudoallescheria*), *Leptosphaeria*, aber auch *Aspergillus* und anderen an. Unter den Aktinomyzeten sind es vorwiegend *Streptomyces*- und *Nocardia*-Arten.

Verbreitung: tropische und subtropische Länder, Einzelfälle auch in Europa.

Klinik: Die Vorzugslokalisation sind die Füße. Die Krankheit beginnt mit Papeln, Fisteln, bald entwickeln sich ulzerierende Knoten. Die Füße schwellen monströs an. Weiterhin kann sich eine myzetomatöse, ulzerierende Lymphangitis nodularis entwickeln. An den Knochen zeigt sich eine Myzetom-Osteitis. Abgesehen von oft erheblichen funktionellen Störungen wird das Allgemeinbefinden der Patienten kaum beeinträchtigt.

Mykologische Diagnostik: Aus den Fisteln entleeren sich helle oder schwarze Körner je nach Erreger, die mikroskopisch Myzelien und/oder Hefezellen enthalten. Die endgültige Bestimmung des ursächlichen Keimes erfolgt durch die Kultur.

Therapie: Aktinomyzeten sprechen auf Penicillin (in sehr hoher Dosierung) oder auf Tetracycline, Sulfonamide und Sulfone an. Eine Resistenzbestimmung ist erforderlich. Bei Eumyzeten sind Flucytosin, Amphotericin B oder Ketoconazol indiziert. In ausgedehnten Fällen ist die Amputation die aussichtsreichste Therapie.

2.6. Mykosen als Berufskrankheit

Die Anerkennung einer Mykose als Berufskrankheit (BK) wird in der DDR durch die „Verordnung über die Verhütung, Meldung und Begutachtung von Berufskrankheiten“ vom 26.02.1981 sowie durch die „Erste Durchführungsbestimmung“ zu dieser Verordnung – Liste der Berufskrankheiten – vom 21.04.1981 geregelt.

Die Nr. 60 der Liste der BK beinhaltet solche durch „von Mensch zu Mensch übertragbare Infektionserreger und Parasiten“ und nennt folgende Voraussetzungen für die Anerkennung einer BK: „Tätigkeiten, bei denen die Gefährdung hinsichtlich der Infektionskrankheit oder parasitären Krankheit berufseigentümlich und im einzelnen Erkrankungsfall nachweisbar oder durch epidemiologische Untersuchungsergebnisse belegt ist“.

Von Mensch zu Mensch übertragene Mykosen, vorwiegend der Haut, können nur unter bestimmten Voraussetzungen anerkannt werden:

1. In jedem Fall muß die als BK-Verdacht gemeldete Mykose zweifelsfrei diagnostiziert sein, d. h., es muß der kulturelle Erregernachweis erbracht sein, bei Hefepilzinfektionen möglichst mit Angaben der Quantität gewachsener Pilze.
2. Der Beginn der Mykose muß datierbar sein und zeitlich im Zusammenhang mit einer konkreten Infektionsquelle (überwiegend Patienten) stehen, bei der der gleiche Erreger kulturell nachgewiesen wurde.
3. Ist die konkrete Infektionsquelle nicht namhaft, muß die Mykose berufseigentümlich sein oder, durch epidemiologische Untersuchungen belegt, ein hohes Infektionsrisiko bestehen.

Von Mensch zu Mensch übertragene Mykosen nach Nr. 60 der Liste der BK sind sehr selten. Sie wurden bislang anerkannt bei medizinischem Personal, sofern die Mykose an den Händen lokalisiert war (*Onychia et Paronychia candidosa*, Candidose der Hände) und die Infektionsquelle wahrscheinlich gemacht werden konnte

(Krankenschwestern auf Säuglings- oder Diabetikerstationen mit an nachgewiesener Candidose erkrankten Patienten) oder bei Zahnärzten, für die ein Infektionsrisiko durch vielfache epidemiologische Untersuchungen über die Hefepilzbesiedelung der Mundhöhle überzeugend belegt ist. Trotzdem sind diese Infektionen bei Zahnärzten selten.

Problematisch kann eine solche Fragestellung bei Fußpflegerinnen werden. Hier besteht eine erhöhte Infektionsgefahr, sofern nicht die Bestimmungen der Hygieneordnung eingehalten werden. Hierzu ist aber der Inhaber eines Fußpflegesalons auch nach der „Verordnung über die Verhütung, Meldung und Begutachtung von Berufskrankheiten“ verpflichtet. Die Anerkennung einer Tinea manuum bei einer Fußpflegerin als BK, die nach einer Verletzung während der Behandlung eines Kunden mit einer Onychomykose aufgetreten ist, wäre denkbar.

Verbindliche Richtlinien für die Anerkennung oder Ablehnung als BK einer zur Begutachtung anstehenden Mykose nach der Nr. 60 gibt es nicht. Jeder Einzelfall muß sorgfältig analysiert werden, und der Gutachter hat bei Empfehlung einer Anerkennung die Zusammenhänge mit einem hohen Wahrscheinlichkeitsgrad aufzuzeigen.

Weniger problematisch sind die nach Nr. 61 der Liste der BK aufgeführten „Vom Tier auf den Menschen übertragbare Infektionserreger und Parasiten“. Als Voraussetzung zur Anerkennung werden gefordert: „Tätigkeiten der Tieraufzucht, Tierhaltung und Tierpflege sowie beim Umgang mit tierischen Teilen, Erzeugnissen und Abgängen“. Damit ist der Personenkreis, bei dem eine BK nach Nr. 61 anerkannt werden kann, festgelegt.

Zusätzlich muß auch hier der Erregernachweis aus dem Krankheitsherd der betroffenen Person und wenn möglich, auch vom Tier, das als Infektionsquelle in Frage kommt, gefordert werden.

Mykosen, die durch Berufstätigkeit in tropischen und subtropischen Gebieten akquiriert wurden, werden nach Nr. 62 der Liste der BK begutachtet und anerkannt. Bei einer Infektion mit dimorphen Pilzen, die vorzugsweise in tropischen oder subtropischen Regionen vorkommen, dürfte die Begutachtung keine Schwierigkeiten verursachen. Natürlich ist auch in diesen Fällen, wenn irgend möglich, der Erregernachweis und sei es nur mikroskopisch, zu fordern.

Mit Ausnahme der außereuropäischen Mykosen ist bei sachgerechter Behandlung Heilung und damit kein entschädigungspflichtiger Körperschaden zu erwarten.

Eine Onychia et Paronychia candidosa oder eine Candidose der Interdigitalräume der Hände kann bei folgenden Berufen Anlaß einer BK-Verdachtsmeldung sein: Beschäftigte in Bäckereien, Konditoreien, Brauereien, Wäschereien, in Obst, Zucker, Fleisch und Fisch verarbeitenden Betrieben sowie Büfettiere, Bademeister und Masseure. Bei diesen Berufen ist weniger die direkte Infektionsgefährdung als vielmehr die arbeitsbedingte Disposition zum Angehen einer Infektion berufstypisch.

In solchen Fällen ist die Vermittlung eines trockenen Arbeitsplatzes, zumindest temporär, Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie. Der Arbeitsplatzwechsel ist unter Hinweis auf § 7 der „Verordnung über die Verhütung, Meldung und Begutachtung von Berufskrankheiten“ durch den behandelnden Arzt der zuständigen Arbeitshygieneinspektion vorzuschlagen.

Rezidivierende Hefepilzinfektionen der Hände bei ständiger Nässeexposition haben fast den Charakter einer durch „chemische oder physikalische Einwirkungen“ verursachte Hautkrankheit (Nr. 80 der Liste der BK). Die Sektion Arbeitsdermatologie der Gesellschaft für Dermatologie der DDR hat aus Gründen der Statistik empfohlen, solche Fälle gegebenenfalls nach Nr. 60 der Liste der BK zu melden.

2.7. Meldepflichtige Mykosen

In der DDR muß nach der „1. Durchführungsbestimmung zum Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung übertragbarer Krankheiten beim Menschen“ ab 1. März 1983 die Dermatophytose durch *T. verrucosum*, *T. schoenleinii*, *M. audouinii* und *M. canis* der zuständigen Kreishygieneinspektion gemeldet werden.

Im Bereich des Veterinärwesens besteht keine Meldepflicht für Mykosen bei Tieren.

In der BRD sind Pilzkrankheiten des Menschen seit 1979 nicht mehr meldepflichtig.

3. Therapie der Mykosen

3.1. Allgemeine Grundregeln

- Die Behandlung von Pilzkrankheiten verfolgt stets zwei Zielrichtungen:
 1. die Beseitigung der Krankheitserreger,
 2. die Beseitigung oder zumindest Besserung der mykosedisponierenden Faktoren oder Zustände.
- Vor Beginn einer differentiellen antimykotischen Therapie sollte die Diagnose durch den Erregernachweis gesichert sein. Das gilt vor allem dann, wenn Antimykotika mit schmalen Wirkungsspektrum angewandt werden sollen. Allerdings ersetzen Breitspektrum-Antimykotika keinesfalls die Pilzdiagnostik.

3.1.1. Grundregeln der antimykotischen Lokaltherapie

- Bei Mykosen der Haut ist zunächst durch eine Lokalbehandlung das therapeutische Ziel der Heilung anzustreben. Die innerliche Behandlung steht wegen möglicher Nebenwirkungen erst an zweiter Stelle.
- Das verordnete Antimykotikum ist je nach Präparat ohne Unterbrechung 1- oder 2mal/die auf alle erkrankten Hautpartien aufzutragen.
- 2–3 cm der klinisch gesunden Haut um den Mykoseherd sind in die Lokalbehandlung einzubeziehen, da sich auch hier lebende Pilzelemente befinden.
- Nach der klinischen Heilung muß die Behandlung noch 2–3 Wochen konsequent weitergeführt werden, da zahlreiche Antimykotika nur fungistatisch wirken. Dadurch werden in der Haut ruhende Pilzelemente nicht geschädigt und können nach Absetzen der Behandlung wieder auskeimen. Bei Weiterbehandlung werden sie am Wachstum gehindert und durch den normalen Regenerationsprozeß der Haut schließlich abgestoßen.
- Jede Mykosebehandlung erfordert wirksame Desinfektionsmaßnahmen der Kleidungsstücke, wie z. B. Schuhe und Strümpfe (s. Kap. 4.1.3.).
- Bei Genitalmykosen ist die synchrone Partnerbehandlung unabdingbar.
- Die Patienten sind eingehend über diese Grundregeln aufzuklären und zur Mitarbeit zu motivieren.
- Im Falle des Versagens der Behandlung sollte sich der Arzt folgende Fragen kritisch beantworten:
 - Stimmt die Diagnose? Handelt es sich tatsächlich um eine Mykose?
 - Ist das eingesetzte Antimykotikum dem Erreger adäquat gewählt?
 - Habe ich den Patienten über die Behandlung genau informiert?
 - Hat der Patient alle Grundregeln auch wirklich beachtet?

3.1.2. Grundregeln der Behandlung von Endomykosen

Ungleich schwieriger ist die Behandlung von Endomykosen. Obwohl in den letzten 10 Jahren neue systemisch wirkende Antimykotika entwickelt wurden und weitere sich z. Z. noch in Erprobung befinden, ist die Behandlung von Endomykosen noch mit erheblichen Problemen belastet. Das Hauptproblem ist in der Diagnostik begründet und davon abgeleitet die Frage, wann eine Therapieentscheidung getroffen werden muß. Erst danach kann festgelegt werden, welches Antimykotikum zum Einsatz gelangen soll. Dabei ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abzuwägen. Die Stadieneinteilung der Candidose von J. MÜLLER et al. (1987) kann für das therapeutische Vorgehen eine wichtige Entscheidungshilfe sein (s. Tabelle 23). Trotzdem bleibt die Diagnose einer tieflokalisierten Candidose problematisch (s. Kap. 5.5.).

Folgende Punkte sollten bei der Behandlung von Endomykosen beachtet werden:

- Die antimykotische Behandlung ist eine differente, die einer klaren Indikationsstellung bedarf. Eine unkritische „prophylaktische Abschirmung“ mit Antimykotika muß abgelehnt werden. Dagegen ist eine mykologische Überwachung von Risikopatienten zu fordern (s. Kap. 4.2.2.). Hefepilzinfektionen des Orointestinaltraktes und/oder des Genitale sind bei Vorliegen entsprechender Risikofaktoren auch ohne klinische Manifestation mit Nystatin in ausreichend hoher Dosis zu behandeln (s. Kap. 4.2.3.).
- Die Diagnose muß durch den kulturellen Pilznachweis und/oder serologische Untersuchungsmethoden gesichert, zumindest sehr wahrscheinlich sein.
- Eine Resistenzbestimmung der Erreger bei geplantem Einsatz von Flucytosin ist unabdingbar notwendig, für die übrigen Antimykotika verzichtbar.
- Bei foudroyantem Krankheitsverlauf sollte mit dem Einsatz von Amphotericin B trotz der hohen Nebenwirkungsrate nicht gezögert werden. Es ist das Medikament mit der sichersten antimykotischen Wirkung.
- Kommt ein intravenöser Verweilkatheter als Ausgangspunkt einer Pilzsepsis in Betracht, ist dieser unbedingt zu entfernen oder notfalls zu wechseln. Die Katheterspitze sollte zur mykologischen Untersuchung gegeben werden.
- Endomykosen umschriebener Lokalisation, z. B. in präformierten Hohlräumen oder abgekapselte Prozesse, können oft nur operativ saniert werden, da ein ausreichender Wirkstoffspiegel am Ort der Infektion gewöhnlich nicht erreichbar ist.
- Drainage- und Spülbehandlungen sind bei Lungen- und Pleuramykosen, aber auch bei solchen der Harnblase oder pilzinfizierten Wunden mit Miconazol oder Amphotericin B möglich.
- Die orale Applikation von Nystatin, Natamycin und Amphotericin B entfaltet nur eine Wirkung im Orointestinaltrakt. Eine nennenswerte Resorption der Wirkstoffe erfolgt nicht, daher sind keine systemische Wirkung, aber auch keine Nebenwirkungen zu erwarten. Bei hefebedingten Endomykosen ist eine solche Mitbehandlung des Orointestinaltraktes in jedem Fall erforderlich.
- Im Behandlungsverlauf sind wiederholte Pilzkulturen notwendig, um einen vorzeitigen Therapieabbruch nicht zu riskieren oder gegebenenfalls die Unwirksamkeit der Behandlung rechtzeitig zu erkennen.

3.2. Externe Mykosebehandlung

Die Zahl der auf dem internationalen pharmazeutischen Markt angebotenen Antimykotika ist nicht mehr überschaubar. Eine Übersicht über Mykosen und Antimykotika gibt RIETH (1979, 1980, 1982). Es ist nicht möglich, die verschiedenen chemischen Verbindungen mit antimykotischer Wirkung einzeln aufzuführen oder gar zu besprechen (s. hierzu SEEBACHER, 1987; GEMEINHARDT, 1989). Hier sollen unter Nennung der wichtigsten Antimykotika Richtlinien zur Behandlung gegeben werden. Lediglich die oral oder parenteral applizierbaren Präparate werden ausführlicher dargestellt.

Entzündliche oder exsudative Mykosen der Haut sollten nicht sofort mit einem Antimykotikum, sondern zunächst indifferent behandelt werden. Hierzu eignen sich feuchte Umschläge mit Kaliumpermanganat (1:5 000 verdünnt), 8-Chinolinol-Sulfat (Sulfachin^R, 1:1 000) oder Tosylchloramid-Natrium (Chloramin^R, 0,25 %ig). Eine austrocknende Behandlung mit Lotio Zinci oxydati SR oder Oleum Zinci oxydati SR führt rasch zur Besserung entzündlicher Erscheinungen. Erst dann sollten wirksame Antimykotika zur Anwendung gelangen. Ihre Auswahl muß nach dem Erreger erfolgen, da der überwiegende Teil der in Tabelle 24 aufgeführten Präparate des Arzneimittelerzeichnisses der DDR nur ein schmales Wirkungsspektrum aufweist. Die unter Kap. 3.1.1. aufgeführten Behandlungsgrundsätze sind zu beachten.

Entsteht unter der Lokalbehandlung eine stärkere Entzündung, muß eine Sensibilisierung des Patienten gegen das Antimykotikum erwogen und durch Epikutantestung verifiziert werden. Grundsätzlich können Allergien gegen alle Antimykotika beobachtet werden, am häufigsten sind sie bislang gegen Sulbentin (Afungin^R) und phototoxische Reaktionen gegen 5-Brom-2-hydroxy-N-(1-methylethyl)benzamid (Wirkstoff von Actol^R) beobachtet worden.

Einen bedeutsamen Fortschritt der Therapie von Pilzkrankheiten brachten die *Imidazol-* oder *Azol-Antimykotika*. Sie zeichnen sich durch ein breites Wirkungsspektrum, gutes Penetrationsvermögen in die Haut und große therapeutische Sicherheit aus. Verschiedene Präparate verweilen über lange Zeit in der Haut, so daß sie nur einmal am Tag angewendet werden müssen. Hier seien nur einige Vertreter dieser Stoffklasse aufgeführt: Clotrimazol, Miconazol, Econazol, Isoconazol, Bifonazol, Tioconazol, Oxiconazol, Fenticonazol u. a. (Tabelle 25).

Eine weitere interessante Substanzklasse sind die *Allylamine*. Sie haben ein breites Wirkungsspektrum mit z. T. (Dermatophyten) primär fungizidem Wirkungstyp. In die Therapie eingeführt ist Naftifin; Terbinafin befindet sich noch in klinischer Erprobung und ist als oral anwendbares Antimykotikum vorgesehen.

Ciclopirox olamine ist eine Verbindung mit Wirkung gegen Dermatophyten, Hefen und Schimmelpilze. Die Heilungsquoten werden bei lokaler Anwendung mit 86–100 % angegeben. In den kommenden Jahren sind weitere neue hochwirksame Antimykotika sowohl zur Lokal- als auch zur systemischen Therapie zu erwarten.

Die zur Lokalbehandlung verwendeten antimykotisch wirksamen Antibiotika Nystatin und Griseofulvin werden unter Kap. 3.3. besprochen.

Tabelle 24. Antimykotika zur lokalen Anwendung (DDR-Angebot)

Präparat	Wirkstoffe	Wirkungsspektrum			Bemerkungen
		D	H	S	
Actol-Puder	5-Brom-2-hydroxy-N-(1-methylethyl)benzamid	+	-	-	phototoxische Reaktionen
Afungin ¹⁾ Lösung, Spray, Salbe	Sulbentin Undecanolamid	+	(+)	-	Allergien
Brillantgrünlösung 1 % SR	Brillantgrün	+	+	+	färbend
Canesten Lösung, Salbe, Vaginaltabletten	Clotrimazol	+	+	+	
Castellani Farblösung – ohne Farbstoff	Resorcinol, Phenol, Rosaniliniumchlorid	+	-	(+)	färbend
Chinoderm	Cloxiquin, Salicylsäure, Benzoessäure	+	(+)	(+)	
Ephyt-Lösung	Caproylresorcinol, Salicylsäure, Thymol	+	-	-	
Fesia-sept-Spray	p-Hydroxydiphenylmethan, Clorofen	+	+	+	
Fungicidin-Salbe	Nystatin	-	++	(+)	
Gricin-Salbe	Griseofulvin	++	-	-	
Spiritus Griseofulvini 0,45 % SR	Griseofulvin	++	-	-	
Ungt. Griseofulvini 5 % c. Ac. salicyl. SR	Griseofulvin	++	-	-	
Kristallviolett-Lösung 0,5–1 %	Methylrosaniliniumchlorid	+	+	(+)	färbend
Mykontral Salbe, Lotion	Tioconazol	+	+	+	
Nystatin SR	Nystatin	-	++	(+)	
Mucilago Nystatini 7 SR					
Oleum Zinci oxydati cum Nystatino SR					
Suspensio Nystatini 5 SR					
Unguentum Nystatini L/W SR					nur 3 Monate verwendbar
Nystatini-Ovula G	Nystatin	-	++	(+)	
Tolnaftat Lösung, Puder	Tolnaftat	++	-	-	

D = Dermatophyten, H = Hefen, S = Schimmelpilze

¹⁾ Produktion eingestellt

Tabelle 25. Antimykotika anderer Staaten (Auswahl neuerer Wirkstoffe)¹⁾

Wirkstoffe	Handelsnamen	Wirkungsspektrum			Bemerkungen
		D	H	S	
Azole					
Clotrimazol	Canesten	+	+	+	
	Myko Cordes				
	Fungizid-ratio-pharm				
	Canifug				
	Baycuten				mit Dexamethason
	Mycofug				
Miconazol	Stiemazol				
	Eparol				
Miconazol	Daktar	+	+	+	
	Epi-Monistat				
Econazol	Epi-Pevaryl	+	+	+	
Isoconazol	Travogen	+	+	+	
	Travocort				mit Diflucortolon-21-Valerat
Bifonazol	Mycospor	+	+	+	
Tioconazol	Trosyd	+	+	+	
	Fungibacid				
Oxiconazol	Oceral/Roche	+	+	+	
	Oceral/Sauter				
	Myfungar				
Ketoconazol	Nizoral				Tabletten und Creme
Enilconazol	Clinafarm	+	+	+	wirkt in der Dampfphase
Terconazol	Tercospor	+	+	+	Vaginalia
Naphthalinderivate					
Tolnaftat	Tolnaftal	+	-	(+)	
	Mycotax				
	Tolnaderm				
Tolciclat	Fungifos	+	-	+	
Allylamine					
Naftifin	Exoderil	+	(+)	+	
	Naftifungin				
Terbinafin	Lamisil	+	(+)	+	
Pyridinderivate					
Ciclopirox olamine	Batrafen	+	+	+	
Phenolderivate					
Haloprogin	Mycanden	+	+	+	

¹⁾ Die Auswahl der Präparate-Namen erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Namen sind überwiegend als Warenzeichen geschützt.

3.3. Interne Mykosebehandlung

Im nachfolgenden Kapitel sollen die wichtigsten Antimykotika, die zur oralen oder parenteralen Anwendung dienen, etwas ausführlicher, wenn auch nicht umfassend, beschrieben werden.

3.3.1. Griseofulvin

Griseofulvin wurde 1939 aus *Penicillium griseofulvum* isoliert. Erst 1958 erfolgte die Einführung in die Therapie der Dermatomykosen durch RIEHL. Griseofulvin ist in Wasser sehr schwer, in Dimethylformamid dagegen gut löslich.

Wirkungsmechanismus: Griseofulvin wirkt auch in hohen Konzentrationen nur fungistatisch. Unter seiner Einwirkung kommt es zur Verdickung der Zellwände, zum Verlust normaler Zytoplasmastrukturen und zur Kräuselung der Pilzfäden (**Curling-Faktor**). Höhere Konzentrationen bewirken Zellwandruptur und Austritt von Zytoplasma.

Wirkungsspektrum: Griseofulvin wirkt nur gegen Dermatophyten. Die minimale Hemmkonzentrationen (MHK) liegen zwischen 0,33 und 1 µg/ml.

Klinische Anwendung: Nach oraler Applikation wird Griseofulvin nur z. T. aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Fettreiche Mahlzeiten erhöhen die Resorptionsrate deutlich. Durch Verkleinerung der Teilchengröße in Form des mikronisierten Griseofulvins konnten mit der halben Wirkstoffmenge ausreichend hohe therapeutische Serumspiegel erzielt werden. Die empfohlene tägliche Dosis beträgt 2×250 mg oder 1×500 mg des mikrofeinen Griseofulvins (Gricin^R, Fulcin^R, Likuden^R M, Polygris^R). Griseofulvin reichert sich im Keratin der Haut und der Nägel sowie in den Haaren an.

Indikationen: für die orale Griseofulvin-Behandlung sind alle Dermatophyteninfektionen der Haut und ihrer Anhangsgebilde, die durch alleinige suffiziente Lokalbehandlung nicht abheilen. Eine Hauptindikation stellen Tineaformen des behaarten Kopfes und die Tinea unguium dar; allerdings sind auch bei letzterer mit der Griseofulvin-Behandlung nur Heilungsraten zwischen 50 und 60% bei einer Behandlungsdauer von 6–12 Monaten zu erwarten.

Nebenwirkungen: Kopfschmerzen, Übelkeit, Diarrhoe und Leibschmerzen sind relativ häufige Beschwerden, die sich aber bei Fortsetzen der Behandlung bald wieder verlieren. Griseofulvin sollte bei schweren Leberschäden und bei Störungen des Porphyrinstoffwechsels nicht gegeben werden. Schwangerschaft stellt eine Kontraindikation zur Griseofulvin-Behandlung dar.

3.3.2. Polyen-Antimykotika

3.3.2.1. Nystatin

Nystatin (Fungicidin^R) wurde 1950 aus *Streptomyces noursei* isoliert. Es ist ein gelbliches Pulver, das in Wasser praktisch unlöslich, löslich in Propylenglycol und Dimethylformamid ist.

Wirkungsmechanismus: Nystatin bindet sich zunächst an Sterole der Zytoplasmamembran und verändert so ihre Permeabilität. Im Gefolge davon kommt es zum Verlust von Kalium, Zucker und Phosphationen und nachfolgend zu Störungen in der Glykolyse und Zellatmung. Nystatin wirkt fungistatisch, in höheren Konzentrationen fungizid.

Wirkungsspektrum: Nystatin hemmt in vitro Hefen und einige Schimmelpilzarten. Die MHK liegt zwischen 1,56 und 6,25 µg/ml. Nystatin wird in Einheiten angegeben. 2 500 E entsprechen etwa 1 mg. Zwischen verschiedenen Chargen bestehen Unterschiede. Nystatin wird in wäßrigen Suspensionen langsam inaktiviert. Weiterhin ist es empfindlich gegen Licht, Hitze, Sauerstoff und pH-Werten unter 3 und über 9.

Klinische Anwendung: Nystatin wird bei oraler Applikation nicht resorbiert, und somit sind keine therapeutischen Serumspiegel erreichbar. Ein erheblicher Teil des Wirkstoffes wird bei der Magen-Darm-Passage inaktiviert.

Dosierung: 3 × täglich 1–2 Mega E Nystatin oral. Eine Anwendung als Aerosol ist möglich (Mycostatin^R-Ampullen). Bei Mykosen des oberen Orointestinaltraktes ist eine auf der Oberfläche haftende galenische Zubereitungsform in Form von *Mucilago Nystatini 7 SR* geeignet.

Indikationen: Candidose des Orointestinaltraktes. Zur Prophylaxe einer Systemmykose vor geplanter Immunsuppression oder bei anderen schwerwiegenden Grundkrankheiten, bei nachgewiesener Sproßpilzbesiedelung des Darmes ist Nystatin gut geeignet. Präparate: Fungicidin^R, Moronal^R, Mycostatin^R, Candio-Hermal^R.

Nebenwirkungen: Da Nystatin nicht resorbiert wird, sind Nebenwirkungen kaum zu erwarten. Gegebenenfalls kann es bei sehr hoher Dosierung zu geringfügiger Übelkeit kommen.

3.3.2.2. Amphotericin B

Amphotericin B wurde 1955 aus *Streptomyces nodosus* isoliert. Es ist in Wasser unlöslich und ausgesprochen licht- und sauerstoffempfindlich.

Wirkungsmechanismus: Der Wirkungsmechanismus entspricht im wesentlichen dem des Nystatins, wobei die besondere Affinität des Amphotericin B zu Ergosterol hervorzuheben ist.

Wirkungsspektrum: Amphotericin B wirkt gegen Hefen (MHK 0,1–0,5 µg), gegen dimorphe Pilze (MHK 0,05–0,2 µg/ml), gegen *Aspergillus* spp. (mittlere MHK 0,3 µg/ml). Primär resistente Stämme an sich empfindlicher Pilze werden kaum beobachtet.

Klinische Anwendung: Obwohl Amphotericin B (Fungizone^R) annähernd 30 Jahre im klinischen Gebrauch ist, fehlen noch immer wichtige pharmakokinetische Daten. Amphotericin B hat eine hohe Affinität zu Lipoproteinen und wird im Körper lange Zeit in aktiver Form gespeichert. Die Verteilung im Organismus wird mit einem Drei-Kompartimente-Modell erklärt. Nach intravasaler Applikation (zentrales Kompartiment) verteilt sich die Substanz in zwei periphere (extravasale) Kompartimente, von denen eines rasch, das andere langsam mit dem zentralen Kompartiment äquilibriert. Wo diese Kompartimente anatomisch lokalisiert sind, ist noch unbekannt. Die Halbwertszeit beträgt mehr als 20 h. Im Liquor cerebrospi-

nalis sind weniger als 5 % der Serumkonzentrationen nachweisbar. Trotz z. T. gravierender Nebenwirkungen ist Amphotericin B auch heute noch das am sichersten wirkende Antimykotikum bei Endo- und vielen tropischen Mykosen.

Dosierung: Empfohlen wird eine Initialdosis von 1 mg, nachfolgende Erhöhung täglich um 5–10 mg bis zu einer Maximaldosis von 30 mg/die, in Ausnahmefällen 50 mg/die. Andere Autoren geben Tagesdosen von 0,5–1,0 mg/kg Körpermasse (KM) an. Bei einschleichender Dosierung sind therapeutische Serumkonzentrationen erst nach 3–4 Tagen zu erwarten. Wegen der langsamen Elimination von Amphotericin B aus dem Organismus reichen nach Sättigung Erhaltungsdosen von 0,2–0,5 mg/kg KM täglich, gegebenenfalls auch jeden 2. Tag. Amphotericin B wird als Tropfinfusion intravenös appliziert, wobei die Infusionsdauer 4–6 h beanspruchen sollte. Das Infusionssystem ist unbedingt abzudunkeln. Als Lösungsmittel dient 5 %ige Glucose. Die Gesamtdosis sollte 5 000 mg nicht übersteigen. Eine intrathekale Applikation ist möglich, 0,25 – 0,5 – 1 mg Amphotericin B 2 × wöchentlich.

Nebenwirkungen: Amphotericin B senkt den renalen Blutfluß und die glomeruläre Filtrationsrate. Demzufolge sind Nierenschädigungen, meist reversibler Art, sehr häufig. Weiter werden an Nebenwirkungen beschrieben: Anämie, Leukopenie, Thrombopenie, Leberschäden, pulmonale Toxizität im Sinne eines „acute-respiratory-distress-syndrom“ bei gleichzeitiger Granulozytentransfusion. Neurologische Symptome sind vor allem nach intrathekaler Applikation zu erwarten, wie Kopfschmerzen, Paresen, Parästhesien, Taubheit, Visusverschlechterungen. Allgemeine Nebenwirkungen wie Phlebitis, Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen und Hypokaliämie treten fast regelmäßig auf. Urinsediment, Kreatinin, Blutbild und Thrombozyten sind unter der Therapie fortlaufend zu überwachen. Bei Patienten, die Digitalis erhalten ist besonders auf die Hypokaliämie zu achten.

Neuere Untersuchungen ergaben, daß bei Natriumchloridmangel die renale Durchblutung und die glomeruläre Filtrationsrate abnehmen. Durch Zufuhr von NaCl kann dieser Effekt aufgehoben bzw. unterdrückt werden. Die Verträglichkeit des Amphotericin B kann dadurch erhöht werden, daß dem Patienten pro 24 h 8–10 g Natriumchlorid zugeführt werden. Die Natriumchloridkonzentrationen im 24-Stunden-Urin sollten 200 mmol/die nicht unterschreiten. Bei Erbrechen kann physiologische Kochsalzlösung infundiert werden. Niemals jedoch darf Amphotericin B in physiologischer Kochsalzlösung gelöst werden!

Beachte: Die Na^+ -Konzentration im Serum ist nur ein Maß für die Osmolarität, nicht aber ein Indikator für den Kochsalzmangel! Bei oraler Applikation (Ampho-Moronal[®]) wird der Wirkstoff im Intestinaltrakt nicht resorbiert, d. h., es resultieren keine systemischen Wirkungen, aber auch keine Nebenwirkungen.

Kombination mit anderen Antimykotika: Die Kombination von Amphotericin B und Flucytosin ist bei Cryptococcosis und Candidose zu empfehlen, da in beiden Fällen auch in vivo ein synergistischer Effekt wahrscheinlich ist. Bei der Aspergillose kann die Kombination Amphotericin B und Rifampicin versucht werden. Die gleichzeitige Gabe von Amphotericin B und Miconazol, wahrscheinlich auch Ketoconazol, sollte vermieden werden, da zum Teil antagonistische Effekte experimentell nachgewiesen wurden. Im Falle einer Kombinationsbehandlung mit Flucytosin ist die volle Flucytosindosis entweder oral oder per infusionem, getrennt vom Amphotericin B, zu applizieren.

3.3.2.3. Weitere Polyen-Antibiotika

Natamycin (Pimafulin^R) wurde bis 1955 aus *Streptomyces natalensis* isoliert und erwies sich als gut wirksam gegen Hefepilze, Dermatophyten und gegen verschiedene Schimmelpilzarten. Daneben hat es auch eine Wirkung gegen *Trichomonas vaginalis*. Natamycin wird wie die übrigen Polyen-Antimykotika nicht aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Seine Anwendung erstreckt sich in erster Linie auf die Lokalbehandlung von Haut- und Schleimhautmykosen.

Ein weiteres Polyen-Antimykotikum ist das **Levorin**, das in der Sowjetunion aus *Streptomyces levoris* isoliert wurde. Seine Wirksamkeit erstreckt sich hauptsächlich gegen Hefen und hier vor allem gegen *Candida albicans*. Die MHK wird mit 0,04 mg/ml angegeben. Auch Levorin wirkt bei der Candidose des Gastrointestinaltraktes.

3.3.3. Flucytosin

Flucytosin (5-Fluorcytosin) wird selektiv in der Pilzzelle in 5-Fluoruracil umgewandelt. Dieser Vorgang ist offenbar pilzspezifisch. In die Ribonucleinsäure der Pilzzelle wird anstelle von Uracil 5-Fluoruracil eingebaut. Die fungistatische bzw. fungizide Wirkung ist wahrscheinlich Folge der gestörten Proteinsynthese.

Wirkungsspektrum: Flucytosin wirkt lediglich gegen Hefen, *Aspergillus*-Arten und Erreger der Chromomykose. Die MHK beträgt für *Candida*-Arten und *Cryptococcus neoformans* 0,1 – 5 – 32 µg/ml, für *Aspergillus fumigatus* 1,0 – 12 µg/ml. Unter der Behandlung von Flucytosin entwickeln sich relativ häufig resistente Mutanten. Daneben gibt es primär resistente Pilzstämme (s. Tabelle 37).

Klinische Anwendung: Nach oraler Aufnahme wird Flucytosin fast vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Über 90 % der verabreichten Menge wird als antimikrobiell aktiver Wirkstoff mit dem Harn wieder ausgeschieden. Maximale Serumkonzentrationen werden bei normaler Nierenfunktion 1–2 h nach oraler Gabe erreicht. Die biologische Halbwertszeit beträgt 3–5 h. Bei Niereninsuffizienz ist sie erheblich verlängert. Die therapeutische Breite ist gering, Serumkonzentrationen von 25 µg/ml sollen nicht unter- und 100 µg/ml nicht überschritten werden.

Flucytosin verteilt sich in alle Körperflüssigkeiten und erreicht dort etwa 75–90 % der Plasmakonzentrationen, im Liquor cerebrospinalis durchschnittlich 80 %.

Indikationen: Endomykosen, verursacht von *Candida*-Arten, *Cryptococcus neoformans* und *Aspergillus*-Arten, sowie mit Einschränkungen die Chromomykose. Zur Kombinationsbehandlung mit Amphotericin B s. Kap. 3.3.2.2.

Dosierung: 150–200 mg/kg KM verteilt auf 4 Einzeldosen in 6stündigem Intervall. Das Dosisintervall und damit die Tagesdosis wird von der Kreatinin-Clearance (V_{Cr}) bestimmt: $V_{Cr} > 40$ ml/min Dosisintervall 6 h, Tagesdosis 150–200 mg/kg KM; V_{Cr} 40–20:12 h, 75–100 mg/kg; V_{Cr} 20–10:24 h, 37,5 bis 50 mg/kg KM. Präparate: Ancotil^R, Alcobon^R.

Nebenwirkungen: Nausea, Diarrhoe und Leukozytopenie bis zur Agranulozytose sind möglich, Leberschäden.

Überwachung während der Therapie: Kreatinin-Clearance, Blutbild, Transaminasen, alkalische Phosphatase. Vor und während der Flucytosin-Behandlung muß die Sensibilität der Erreger überprüft werden. Die Kombinationsbehandlung mit Amphotericin B ist zu empfehlen.

3.3.4. Azolderivate

Unter den N-substituierten Imidazolen wurden 1969 gleichzeitig Clotrimazol und Miconazol ausgedehnten Untersuchungen unterzogen. Mit diesen Wirkstoffen wurde ein entscheidender Fortschritt in der Behandlung von Pilzkrankheiten des Menschen, einschließlich der bisher schwer behandelbaren Endomykosen, eingeleitet. Bei der intensiven Untersuchung der Azol-Antimykotika wurden wesentliche neue Erkenntnisse über Wirkungsmechanismen, Pharmakologie, Toxikologie und Abwehrmechanismen des Wirtsorganismus gewonnen.

Folgende Eigenschaften sind den Azol-Antimykotika gemeinsam:

- sie besitzen ein breites Wirkungsspektrum;
- sie wirken partiell fungizid;
- die Wirksamkeit wird maßgeblich von der Keimdichte beeinflusst (Inokulum-Abhängigkeit);
- stoffwechselarme Ruhe- oder Dauerformen der Pilze werden nicht abgetötet;
- einige Azol-Antimykotika eignen sich zur innerlichen Anwendung und sind bei Emdomykosen effektiv;
- durch Induktion von Leberenzymen wird der Abbau im Organismus zunehmend beschleunigt und damit die antimikrobielle Wirksamkeit vermindert. Diese Eigenschaft ist allerdings bei den einzelnen Wirkstoffen unterschiedlich stark ausgeprägt.

Wirkungsmechanismus: Wahrscheinlich haben die Azol-Antimykotika im Prinzip gleichartige Wirkungsmechanismen. Ein wesentlicher Angriffspunkt liegt in der Interaktion mit der Sterol-Synthese. Sterole sind wichtige Komponenten biologischer Membranen, wobei Ergosterol das Hauptsterol der Pilzmembranen ist. Der Angriffspunkt der Azol-Antimykotika liegt in einer konzentrationsabhängigen, partiellen oder totalen Hemmung der enzymatischen Umwandlung von Lanosterol zu Ergosterol. Daraus folgt, daß die Wirkung nur auf wachsende Keime möglich ist, bei denen die Störung der Synthese von Ergosterol zur Zellschädigung führt. Daneben beeinflussen sie die Biosynthese von Triglyceriden und Phospholipiden in der Pilzzelle, aber auch in hohen Konzentrationen die Sterol-Synthese des Menschen mit möglichen, je nach Präparat unterschiedlichen Auswirkungen auf die Testosteron- und Cortisol-Spiegel. Hiermit kann die Wirkung einiger Azole gegen Bakterien erklärt werden, die in ihren Membranen keine Sterole besitzen. In subinhibitorischen Konzentrationen wird die Keimschlauchbildung von *C. albicans* in einem myzelfördernden Medium stark reduziert. Da die Myzelphase für *C. albicans* und andere Hefen Ausdruck des invasiven Wachstums im Wirtsorganismus ist, werden wahrscheinlich durch Azole bereits in sehr niedrigen Dosen die Invasion der Hefezellen erschwert und die körpereigene Abwehr durch Phagozytose erleichtert. Damit findet die im Vergleich zur In-vitro-Empfindlichkeit bessere In-vivo-Wirksamkeit, vor allem des Ketoconazols, ihre Erklärung.

Wirkungsspektrum: Der überwiegende Teil der Azol-Antimykotika besitzt ein breites Wirkungsspektrum gegen Dermatophyten, Hefen, dimorphe und Schimmelpilze. Die in der Literatur mitgeteilten MHK zeigen für die einzelnen Präparate relativ weite Streubreiten. Der überwiegende Teil der weltweit zum klinischen Einsatz gelangten Azol-Antimykotika wurde zur Lokalbehandlung entwickelt. Sie zeichnen sich durch ein ausgezeichnetes Penetrationsvermögen in die Haut aus. Sowohl im Stratum corneum als auch im Stratum spinosum sind Wirkstoffmengen nachweisbar, die deutlich über den MHK der wichtigsten humanpathogenen Pilzarten liegen. Daneben verfügen sie zum großen Teil über eine gute Depotwirkung, so daß für viele neuere Azol-Antimykotika nur noch die einmal tägliche Applikation notwendig ist. Bezüglich der Wirksamkeit gegen die verschiedenen Pilzkrankheiten der Haut und der Heilungsquoten bestehen zwischen den einzelnen Präparaten nur geringfügige Unterschiede.

Nachfolgend sollen ausführlicher nur die Azol-Antimykotika besprochen werden, die zum systemischen Einsatz gelangen.

3.3.4.1. Miconazol

Miconazol (Daktar i. v.^R) ist ein weißes, mikrokristallines Pulver mit einer Molarmasse von 479,2. Es ist praktisch nicht löslich in Wasser und wenig in organischen Lösungsmitteln. Das **Wirkungsspektrum** umfaßt alle humanpathogenen Pilze. Die Blutspiegel erreichen nach i. v. Applikation Werte zwischen 1 und 10 µg/ml, im Liquor 0,1–0,4 µg/ml. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über die Faeces.

Indikationen: bedingt Endomykosen mit Ausnahme der Aspergillose, allerdings mit unterschiedlicher Ansprechrate. Die therapeutische Sicherheit des Präparates ist nicht sehr groß.

Dosierung: 600–1 200 mg täglich in Kochsalz- oder Elektrolytlösung als Kurzzeitinfusion von 20 min–1 h Dauer, verteilt auf 2–3 Gaben/die. Die intrathekale Anwendung von 2 ml = 20 mg unverdünntem Miconazol ist 1mal täglich möglich. Zur lokalen Anwendung wird folgendes empfohlen: Blaseninstillation 2–3mal je Tag 20 ml unverdünntes Miconazol. Nasennebenhöhleninstillation: 2mal täglich 20 ml unverdünntes Miconazol. Aerosolinhalation: 2–4mal täglich 5 ml unverdünntes Miconazol.

Nebenwirkungen: lokale Thrombophlebitis, Pruritus, Übelkeit und Brechreiz (besonders bei hoher Dosis), selten Leuko- und Thrombozytopenie. Eine Erhöhung der Transaminasen und allergische Reaktionen sind möglich. Während der Therapie sind Blutbild, Transaminasen und kardial gefährdete Patienten durch das EKG zu überwachen.

Kombinationen mit anderen Antimykotika sind zu vermeiden.

3.3.4.2. Ketoconazol

Ketoconazol ist das erste oral anwendbare Breitspektrumantimykotikum. Es ist ein weißes, leicht beiges Pulver und löst sich in sauren wäßrigen und lipophilen Medien.

Wirkungsspektrum: Dermatophyten, Hefen, Schimmelpilze und dimorphe Pilze. Die In-vitro-Empfindlichkeit innerhalb einer Pilzart zeigt eine relativ große Streubreite. Die MHK für *C. albicans* wird z. B. zwischen 0,02 und 80,0 µg/ml ange-

geben. Ketoconazol fördert die Immunabwehr des Wirtsorganismus und wirkt dadurch mit dem Organismus synergistisch gegen die Pilzinfektion.

Die Resorption von Ketoconazol aus dem Gastrointestinaltrakt ist pH-Wert-abhängig ($\text{pH} < 3,5$) und wird bei gleichzeitiger Gabe von Antazida, H_2 -Blockern und Anticholinergika deutlich verschlechtert. Nach oraler Applikation beim Menschen wird Ketoconazol rasch resorbiert, maximale Plasmaspiegel werden nach 1–2 h erreicht. Bei täglicher Einnahme von 200 mg Ketoconazol lassen sich über Monate relativ konstante Serumspiegel zwischen 3 und 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ aufrechterhalten, in den Liquor cerebrospinalis gelangen davon etwa 3–7 %. Ketoconazol wird in der Leber metabolisiert und fast ausschließlich mit den Faeces ausgeschieden; die biologische Halbwertszeit beträgt 8–10 h.

Klinische Anwendung: Die übliche Dosis beträgt 200 mg/die evtl. auch 400 mg per os. Ketoconazol reichert sich in der Haut und ihren Anhangsgebilden an. Es wird mit dem Talg über die Talgdrüsen ausgeschieden. Gute Wirksamkeit entfaltet es gegen Pilzkrankheiten der Haut und ihrer Anhangsgebilde, speziell auch gegen die Tinea unguium, die chronische Onychia et Paronychia candidosa sowie gegen die Scopulariopsisidosis unguium. Gegen diese zwei Infektionen der Nägel ist Ketoconazol das erste oral wirksame Medikament, das mit Erfolg eingesetzt werden kann. Ebenso gilt die chronische mucocutane Candidose als eine Indikation für Ketoconazol, wobei hier zwar dramatische Besserungen, aber, bedingt durch die Nichtbeeinflussung des jeweiligen zellulären Immundefekts, keine Dauerheilungen erreicht werden können.

Eine eindeutige Standortbestimmung der Wertigkeit von Ketoconazol zur Behandlung von Endomykosen (einschließlich Candidose) ist z. Z. noch nicht möglich.

Gute Behandlungsergebnisse wurden bei der Amerikanischen und Afrikanischen Histoplasmose, bei der Paracoccidioidomykose sowie bei der Nordamerikanischen Blastomykose erzielt. Bei der Coccidioidomykose ist Ketoconazol wirksam, bei der Cryptococcose und Sporotrichose dagegen unsicher wirksam. Die Chromomykose spricht auf Ketoconazol praktisch nicht an. Ebenso sind die Behandlungsergebnisse bei der Lungenaspergillose und beim Aspergillom unbefriedigend.

Nebenwirkungen: Nausea, Pruritus, Diarrhoe, Kopfschmerzen und Erhöhung der Transaminasen. Gelegentlich sind schwerwiegende Leberfunktionsstörungen beschrieben worden, die allerdings nicht dosisabhängig waren. Hier wird ein idiosynkratischer Wirkungsmechanismus diskutiert. Durch den Einfluß, den Ketoconazol, vor allem in höheren Dosen, auf die Androgenbiosynthese des Menschen hat, sind Libidoverlust sowie Gynäkomastie bei Dosen über 400 mg/die vereinzelt beobachtet worden.

Eine Langzeit-Ketoconazol-Behandlung erfordert in jedem Fall die 3–4wöchentliche Kontrolle der Transaminasen und der Lactatdehydrogenase.

3.3.4.3. Itraconazol

Während die N-substituierten Imidazol-Antimykotika den Fünfring mit zwei Stickstoffatomen und zwei Doppelbindungen (Imidazol) als Struktur für das wirksame Prinzip aufweisen, sind neuerdings Triazol-Antimykotika in der klinischen Erprobung. Sie besitzen den Fünfring mit 3 Stickstoffatomen als Grundstruktur.

Itraconazol ist ein Vertreter dieser neuen Azol-Antimykotika zur oralen Anwendung. Die Halbwertszeit beträgt 20–40 h, die Liquorgängigkeit liegt unter 5 % der aktuellen Serumspiegel. Die Rate der Nebenwirkungen ist deutlich geringer als beim Ketoconazol. Eine umfassende Bewertung dieses Präparates ist noch nicht möglich, doch weisen erste klinische Berichte auf seine gute Wirksamkeit bei der Histoplasmose, Aspergillose, Cryptococcose, Sporotrichose und der chronischen mucocutanen Candidose hin. Die Anfangsdosierung wird mit 200–400 mg/die angegeben, wobei nach Wirkungseintritt die tägliche Dosis auf 150–100 mg reduziert werden kann.

3.3.4.4. Fluconazol

Ein weiteres, z. Z. noch in der klinischen Erprobung befindliches Triazol-Antimykotikum ist Fluconazol. Es ist zur oralen und i.v. Applikation vorgesehen. Wichtige pharmakokinetische Daten sind: Wasserlöslichkeit, geringe Proteinbindung, Ausscheidung in aktiver Form im Urin, eine lange Halbwertszeit (30 h) und die Anreicherung des Wirkstoffs sowohl im Liquor cerebrospinalis als auch im Auge. Im Liquor sind mehr als 70 % der Serumspiegel nachweisbar. Die Dosierung wird mit 50 – 100 – 200 mg/die angegeben. Die Rate der Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Leberenzymwerterhöhung) sei deutlich niedriger als nach Ketoconazol.

Bei Pilzkrankheiten der Haut, der oropharyngealen Candidose, vorwiegend bei HIV-Infizierten geprüft, sowie den candidabedingten Endomykosen erbrachte die Fluconazolbehandlung Remissionsraten von 90–95 %. Von 42 Patienten mit einer Cryptococcose des ZNS wurden 62 % mykologisch saniert. Von 44 AIDS-Patienten, die nach erfolgreicher Behandlung einer Cryptococcus-Meningitis täglich 100–200 mg Fluconazol als Erhaltungstherapie erhielten, bekam lediglich einer einen Rückfall (BRAMMER et al., 1988).

3.4. Adjuvante Maßnahmen

Jeder gezielten externen und systemischen Behandlung von Mykosen bleibt ein dauerhafter Erfolg versagt, wenn nicht die Rezidivprophylaxe konsequent erfolgt. Allgemeines hierzu findet sich in Kap. 4.

- Zur individuellen Prophylaxe muß mit Nachdruck betont werden, daß z. B. zur Behandlung einer Tinea pedum oder T. unguium die Desinfektion der Strümpfe und Schuhe gehört (s. Kap. 4.1.3.). Schuhe müssen vor jedem Tragen sicher ausgetrocknet sein!
- Durch das Einlegen von Mullstreifen in intertriginöse Areale oder in die Interdigitalräume wird durch Austrocknung dem Anwachsen von Pilzen vorgebeugt.
- Durch permanente Hautpflege, vor allem bei hautbelastenden manuellen Tätigkeiten, kann einer Pilzinfektion vorgebeugt werden (z. B. mit Elacutan^R). Ebenso sind Reinigungsmittel, die eine starke Entfettung der Haut bedingen, zu vermeiden.
- Mykosen der Füße und Zehennägel treten nicht selten im Gefolge peripherer

Durchblutungsstörungen auf. In diesen Fällen sollten das Rauchen aufgegeben und zusätzlich physiotherapeutische Maßnahmen wie Wechselfußbäder, Bürstenmassagen sowie fußgymnastische Übungen vom Patienten durchgeführt werden.

- Bei der Candidose ist stets ein Diabetes mellitus auszuschließen bzw. ein bestehender optimal zu behandeln.
- Chronische Mykosen treten oft als Folge einer immunologischen Störung auf. Entsprechende Grundkrankheiten sind zu behandeln und die z. Z. noch sehr beschränkten Möglichkeiten einer Immunstimulation auszuschöpfen.
- Zur adjuvanten Behandlung von Hefemykosen des Orointestinaltraktes empfiehlt RIETH (1985, 1988) eine Anti-Pilz-Diät. Alle für Hefen leicht verwertbaren Kohlenhydrate wie Zucker, Honig, Süßigkeiten aller Art, Obst und Obstsäfte, Mehlspeisen, Reis, feine Backwaren und Marmeladen sollen für etwa 2 Wochen streng gemieden werden. Erlaubt sind Gemüse, Salate, Fleisch, Fisch, Fett, Ei- und Milchprodukte. Besonders wird die Zufuhr von Pflanzenfasern (Rohkostsalate) empfohlen. Neben dieser Diät ist Nystatin oral angezeigt.
- Zahnersatz und Zahnbürsten (!) sind täglich zu desinfizieren, Zahnprothesen nach gründlicher mechanischer Reinigung. Geeignet sind Solutio Chlorhexidini SR oder Solutio Hydroxychinolini 0,1 % SR.

4. Prophylaxe und Bekämpfung der Mykosen

Prophylaktische Maßnahmen sind in Anbetracht der Mykosehäufigkeit unentbehrlich. Sie basieren schwerpunktmäßig auf dem von WEUFFEN (1980) inaugurierten „Protektiven System“ mit den Hauptsäulen

- antimikrobielles System,
- Optimierung der Abwehrlage des Organismus,
- Optimierung der Umweltfaktoren.

Unterschiedliche Anforderungen werden an die Bekämpfung von Dermato- und Endomykosen gestellt. Gemeinsames Ziel ist die Verbesserung der **Dispositions- und Expositionsprophylaxe** der Infektgefährdeten.

4.1. Dermatomykosen

Dermatophyten sind außerhalb des Menschen in keratinhaltigen Partikeln – selbst bei hohen Temperaturen, wie sie in einer Sauna vorherrschen – monatelang lebensfähig. Ihre Abtötung und Beseitigung aus der Wohn-, Freizeit- und Arbeitsumwelt erfordern – neben dem hygienebewußten Verhalten der Erkrankten – wirksame Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen mit Anwendung fungizider Desinfektionsmittel (s. Kap. 5.8.).

4.1.1. Mykoseprophylaxe in gemeinschaftlich genutzten Wasch-, Dusch- und Umkleieräumen, Schwimmbädern und Saunen

Das Hauptanliegen dieser Maßnahmen ist die Verringerung des Infektionsrisikos bei der Berufsarbeit, beim Sport und in Gemeinschaftsunterkünften. Ausgehend davon, daß 30–40 % der erwachsenen Bevölkerung an einer Fuß- und/oder Nagelmykose erkrankt sind. Besonders betroffen sind bestimmte Berufsgruppen. Bei Produktionsarbeitern und Bergleuten wurden Häufigkeiten bis zu 70 % ermittelt (s. Tabelle 21). Dermatophyten konnten in Umkleide-, Dusch- und Baderäumen von Betrieben und Sportstätten in einer zwischen 5 und 50 % liegenden Häufigkeit – bezogen auf die Untersuchungsproben – isoliert werden. Am häufigsten gelang der Pilznachweis von Fußböden. *T. mentagrophytes* dominierte bemerkenswerter Weise

gegenüber *T. rubrum* und *E. floccosum*. Ein hygienisch bedenkliches Vorkommen medizinisch wichtiger Hefen konnte in diesen Bereichen dagegen nicht ermittelt werden.

Folgende Maßnahmen haben sich in der Praxis bewährt:

- Reinigung der Wasch-, Dusch- und Baderäume mit anschließender Desinfektion (Sprüh- oder Scheuerdesinfektion) der Fußböden und Sitzgelegenheiten; Durchführung je nach Benutzerstärke, mindestens jedoch täglich einmal.
- Anwendung von Fußduschen zur Sprühdesinfektion. Geeignete Verbindungen: Dodecyltriphenylphosphoniumbromid (Myxal^R) und Clotrimazol.
- Dusch- und Umkleieräume dürfen nicht barfuß, sondern nur mit Badepantinen betreten werden. Betriebseigene Pantinen sind nach jedem Gebrauch zu desinfizieren.
- Aufklärung über Körperpflege und hygienisches Verhalten sowie ärztliche Behandlung der Fuß- und Nagelmykose.

4.1.2. Mykoseprophylaxe in Fußpflegesalons

Auch die Pediküresalons werden vor die dringende Notwendigkeit gestellt, ein konsequentes Hygieneregime in ihrem Arbeitsbereich durchzuführen. Die Kunden sind vor allem ältere Menschen. Während der Behandlung fallen reichlich pilzhaltige Haut- und Nagelmaterialien an. Daraus ergeben sich spezielle Hygieneprobleme (GROSSMANN et al., 1987), die durch die „**Gemeinsame Anweisung über die Hygieneverordnung für Friseur-, Kosmetik- und Fußpflegesalons vom 27. 10. 1987**“ gesetzlich geregelt sind.

4.1.3. Desinfektion von Kleidungsstücken

Die in den Listen der offiziell für die Wäschedesinfektion zugelassenen Präparate können auch für Strümpfe, Feingewebe und Ledersachen, die mit Dermatophyten und Hefepilzen kontaminiert sind, eingesetzt werden.

Die vorgeschriebenen Konzentrationen und Desinfektionszeiten bieten bei der Bekämpfung von Dermatophyten einen relativ breiten Sicherheitsspielraum, der jedoch gegenüber Hefen deutlich geringer ist (SIMANDJUNTAK und MEINHOF, 1981; OTTEN und MEINHOF, 1981).

Desinfektion von Strümpfen und Schuhen: Effektiv ist folgendes Vorgehen: Ein Wattebausch wird mit einer 3%igen Formaldehyd-Lösung getränkt und gemeinsam mit den zu desinfizierenden Kleidungsstücken in einen dicht verschließbaren Plastikbeutel für 36–48 h gegeben. Danach sind die Gegenstände mindestens 24 h zu lüften, bevor sie angezogen werden. Wegen der Sensibilisierungsgefahr ist der Gebrauch von Formalin auf das unbedingt notwendige Maß einzuschränken. Für waschbare Kleidungsstücke eignen sich zur Desinfektion auch Chloramin sowie Phenolderivate.

Zur Abtötung von Dermatophyten sind geeignet: Erhitzen in Waschlauge auf 90–100 °C (Temperaturen von 40–60 °C sind nicht ausreichend) oder Einweichen

in Desinfektionsmittellösungen (s. Kap. 5.8.). Die chemische Reinigung hat keine ausreichende Desinfektionswirkung.

4.1.4. Bekämpfung von Dermatomykosen bei Tieren

Die Bekämpfung der Dermatophyten bei Tieren stellt zugleich eine prophylaktische Maßnahme für den Menschen dar. Bei den Mehrwirtparasiten unter den Dermatophyten ist eine Heilung der Mykose, jedoch keine Erregereliminierung – im Gegensatz zu den Einwirtparasiten – zu erreichen. Hunde und Katzen mit klinischen Zeichen einer Mykose sind antimykotisch zu behandeln. Gefährlicher als Infektionsquelle sind Tiere mit **asymptomatischem Pilzbefall**, die oft erst durch Mykoseherde beim Menschen entdeckt werden.

Volkswirtschaftlich und gesundheitspolitisch wichtig sind in diesem Zusammenhang die Prophylaxe und Bekämpfung der Dermatophytose profunda durch *T. verrucosum* beim Rind (alte Bezeichnung „Rindertrichophytie“). Folgende Maßnahmen haben einen Rückgang in den letzten Jahren ermöglicht:

- Verbesserung der hygienischen Aufzuchtbedingungen von Rindern.
- Herausbildung einer Bestandsimmunität durch Anwendung der sowjetischen Trichophyton-Lebendvakzine LTF 130 zur Impfung von Kälbern.
- Tilgung des Erregers in Rinderbeständen durch Einsatz von Gricin^R vet. und lokalen Antimykotika.

Der starke Rückgang der Mykosen durch *T. verrucosum* beim Menschen in der DDR ist eindeutig auf die systematische Bekämpfung der Rinderdermatophytose seit Anfang der 70er Jahre zurückzuführen.

4.2. Endomykosen

Die Prävention von Endomykosen ist ein schwerwiegendes Problem der modernen Medizin. Im Vordergrund stehen die invasiven Formen der Candidose und Aspergillose sowie die Cryptococcose.

Früh- und Schnelldiagnostik, frühzeitige Mykotherapie und Maßnahmen zur Verbesserung der Dispositions- und Expositionsprophylaxe sind Ansatzmöglichkeiten für die Prävention dieser Mykosen. Schwerpunkte sind dabei:

- Vermeidung nosokomialer Pilzinfektionen und Beachtung der allgemeinen Krankenhaushygienischen Prinzipien,
- Mykoseprophylaxe mit dem Ziel der Eliminierung bzw. Reduzierung der Hefekolonisation im Darmtrakt durch Behandlung vorzugsweise mit nicht resorbierbaren, lokal wirkenden Antimykotika.

Außerdem sind individuell prädisponierende Faktoren beim Patienten zu berücksichtigen. Therapiemaßnahmen, die die Gefahr einer Granulozytopenie in sich bergen, sollten, wo möglich, vermieden werden. Die unkritische Anwendung von Antibiotika ist abzulehnen.

4.2.1. Hospitalinfektionen durch Hefen und Schimmelpilze

Infektionskrankheiten, die sich im Zusammenhang mit einem Krankenhausaufenthalt entwickeln, werden als *Hospital-* oder *nosokomiale Infektionen* bezeichnet. Die Zunahme medizintechnischer Behandlungsmaßnahmen (künstliche Beatmung, schwierige operative Eingriffe, Venen- und Blasenkateter) hat zugleich zu einer Zunahme dieser Krankheiten geführt. Als Erreger kommen nicht nur Bakterien und Viren, sondern zunehmend auch opportunistische Pilze der Gattungen *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* und der *Mucoraceae* (BÜRGER, 1982) in Betracht.

Krankenhausinfektionen können **endogen** durch Keime der patienteneigenen Flora (*C. albicans*) oder **exogen** durch Keime der Krankenhausumgebung (*Aspergillus fumigatus*) entstehen. Am ehesten lassen sich exogene Infektionen durch die Unterbrechung von Infektketten verhüten.

Weitaus schwieriger ist die Bekämpfung der endogenen Hospitalinfektionen, die auch bei sorgfältigen Maßnahmen nicht immer vermeidbar sind.

Ein prinzipieller Unterschied in der Ätiologie der bakteriell und der pilzbeding-

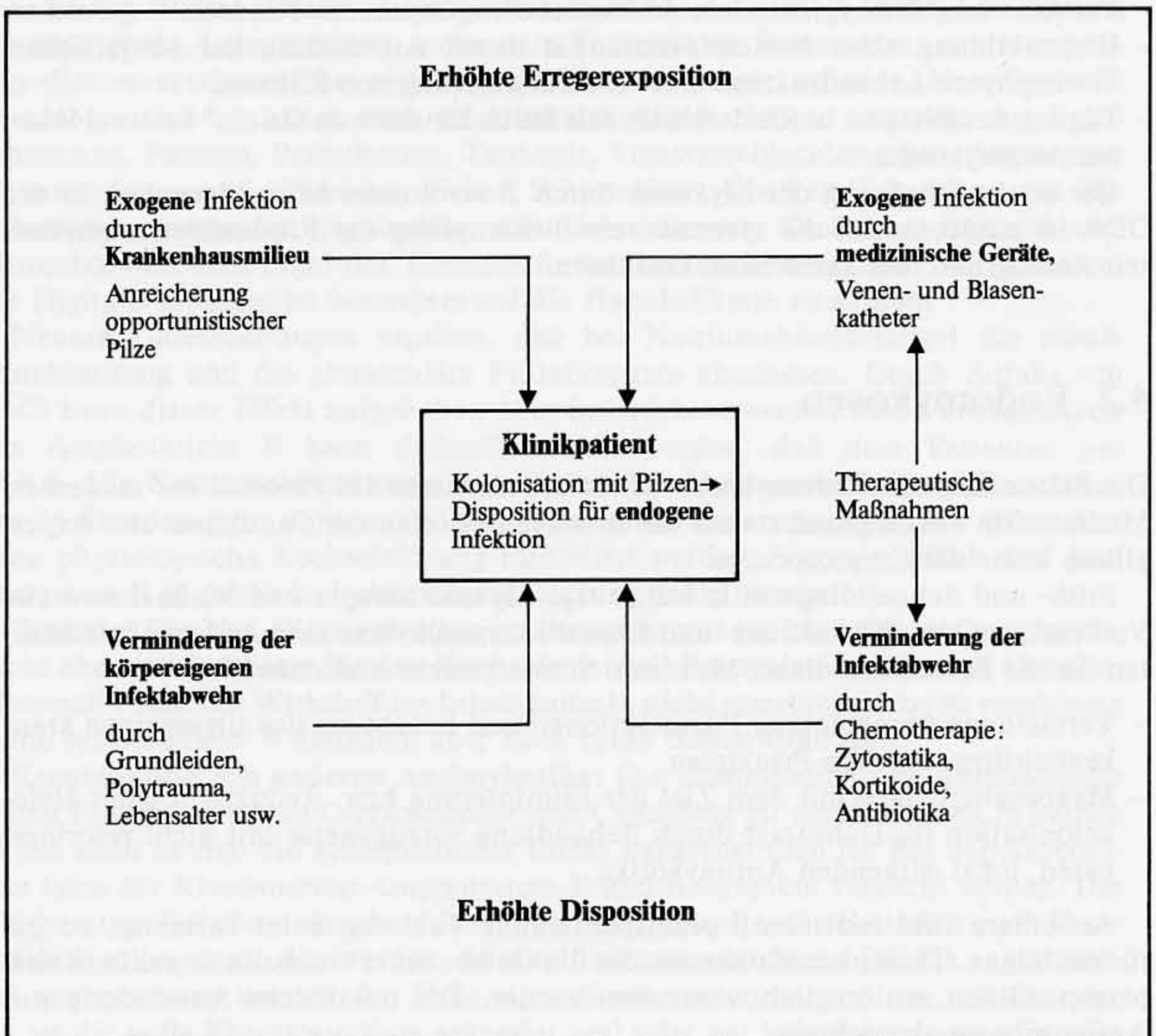


Abb. 47. Ursachen nosokomialer Infektionen durch Pilze.

ten Hospitalinfektionen ist darin zu sehen, daß die Selektion chemotherapieresistenter und hochvirulenter Erregerstämme im Klinikbereich bei Pilzen – im Gegensatz zu Bakterien – keine Rolle spielt, d. h., durch Anwendung von Antimykotika (z. B. prophylaktischer Einsatz von Nystatin) wurden bisher keine resistenten Pilze im Stationsmilieu selektiert. Die ursächliche Mitwirkung von Pilzen bei Hospitalinfektionen wird begünstigt durch:

- häufiges Vorkommen beim Patienten und Pflegepersonal (*C. albicans* und andere *Candida*-Arten),
- häufiges Vorkommen in der Umgebung der Patienten (*Candida*- und *Aspergillus*-Arten sowie *Mucoraceae*),
- lange Überlebensdauer außerhalb des Menschen
(BLASCHKE-HELLMESSEN et al., 1985a).

Für pilzbedingte Hospitalinfektionen ist ein Komplex begünstigender Faktoren verantwortlich zu machen (Abb. 47). Besonders betroffen sind Säuglings-, Intensivtherapie- und Dialysestationen sowie chirurgische und urologische Abteilungen.

4.2.1.1. *Candida*-Hospitalismus

Die wichtigste Infektionsquelle für nosokomiale Infektionen mit *C. albicans* ist der Mensch – sei es als Patient oder als Pflegepersonal. Endogene Infektionen werden durch den hohen Hefebefall unter den Patienten begünstigt. Bei den exogenen Infektionen stehen Schmierinfektionen im Vordergrund.

Besonders deutlich wird die Problematik des *Candida*-Hospitalismus bei **stationär behandelten Risikoneugeborenen**: Mundsoor und candidabedingte Windel dermatitis treten endemisch in Säuglingsstationen auf. Mit der Dauer des Klinikaufenthaltes nimmt die Häufigkeit der *C. albicans*-Infektionen und der oralen und kutanen Candidose-Manifestationen zu (Abb. 48). Durch Verabreichung von Nystatin kann die Erkrankungsrate verringert werden (SCHWARZE et al., 1979).

Weitaus größere Sorgen bereitet jedoch das Auftreten schwerer Candidose-Fälle unter dem Bild einer Sepsis oder Meningitis bei intensivmedizinisch behandelten Risikoneugeborenen (SCHWARZE et al., 1984 a). Die Letalität liegt zwischen 60 und 70 %. Wenn eine systemische antimykotische Therapie nicht frühzeitig möglich war, ist der Ausgang meist letal. Die Übertragung von *C. albicans* und anderen *Candida*-Arten (*C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*) kann **direkt** und **indirekt** auf den Säugling erfolgen (Tabelle 26). Ein Großteil der Neugeborenen kommt bereits mit einer sub partu erworbenen *C. albicans*-Infektion auf Station. Am häufigsten werden Hefen durch die Hände des Pflegepersonals übertragen. Stuhl und alle mit *C. albicans* kontaminierten Ausscheidungen sind wichtige Erregerreservoirs für die Klinik. Durch Bestimmung der stammspezifischen lipolytischen und proteolytischen Aktivität der *C. albicans*-Isolate waren die Infektketten und Infektionsquellen für stationär behandelte Frühgeborene aufklärbar (BLASCHKE-HELLMESSEN et al., 1973). Die Unterbrechung der Infektketten muß durch weitgehende Desinfektionsmaßnahmen (Händedesinfektion!) erreicht werden.

Ähnliche Erfahrungen bei der Bekämpfung nosokomialer Gruppenerkrankungen durch *C. albicans* bei **erwachsenen Patienten einer Intensivtherapiestation** teilte BURNIE (1987) mit: In 18 bzw. 13 Fällen hatte sich eine systemische Candidose ent-

4.2.1.2. *Cryptococcus-neoformans*-Hospitalismus

Bei der Cryptococcose stehen **exogene Infektionen mit aerogener Übertragung** von *Cr. neoformans* im Vordergrund. Obwohl sie in der DDR gegenwärtig zu den seltenen Krankheiten zählt, kann der weltweite Anstieg nicht außer acht gelassen werden. Nach STAIB (1987) sollte zur Verhinderung eines *Cr.-neoformans*-Hospitalismus im Rahmen krankenhaushygienischer Maßnahmen darauf geachtet werden, daß es zu keiner Streuung und Anreicherung von *Cr. neoformans* auf Stationen mit Cryptococcose-Patienten kommt. AIDS-Kranke und HIV-positive Personen sollen mykologisch kontrolliert und vor Kontakt mit Kot gefangener Vögel und wilder Tauben geschützt werden. In diesem Zusammenhang ist auch der Bekämpfung von Tauben im Krankenhausgelände Beachtung zu schenken.

4.2.1.3. *Aspergillus*-Hospitalismus

Nosokomiale Infektionen durch *A. fumigatus* und mit Abstand durch *A. flavus* und *A. niger* sind keine Seltenheit. Betroffen sind vor allem granulozytopenische Patienten sowie solche nach Leber-, Nieren-, Knochenmark- und Herztransplantationen und Patienten nach ausgedehnten Verbrennungen. Die Infektion erfolgt **exogen durch Inhalation oder Sedimentation** von Pilzsporen aus der Umgebung. Gefährliche Reservoirs für *A. fumigatus* sind Topfpflanzen im Krankenzimmer oder Stationsflur (STAIB und RAJENDRAN, 1980; LIE et al., 1987), verschimmelte Luftfilter von Klimaanlage und Bauschutt in und um Krankenhäusern (KEGEL und SCHMIDT, 1987; TINTELNOT und SEELIGER, 1988).

Zur Prävention von Schimmelpilzmykosen bei stationär behandelten Patienten der genannten Risikogruppen sind:

- Pflanzen in Topferde strengstens zu verbieten,
- Klimaanlage, Raumluftbefeuchter, Geräte zur künstlichen Beatmung und zur Saugdrainage auf Pilzkontamination zu überwachen und zu desinfizieren,
- Feuchtstellen an Wänden trocken zu legen, damit eine Ansiedlung von Schimmelpilzen unmöglich ist,
- Krankenzimmer mit gefährdeten Patienten, Intensivtherapie-Einheiten und Op.-Säle mittels Sedimentationsmethode auf Pilzsporen in der Luft zu kontrollieren. Zur Raumdesinfektion ist Formalin geeignet.

4.2.2. Überwachung mykosegefährdeter Patienten

Durch eine mykologische Überwachung besteht die Möglichkeit, Zeichen systemischer Mykosen, wie Fungurie in Verbindung mit erhöhtem Antikörpertiter und pathologischem Gesamtstatus, früh genug zu erkennen, um die bestenfalls noch nicht manifeste Infektion in einer relativ frühen Phase ihrer Entstehung behandeln zu können. Die Patientenüberwachung beginnt mit der Erhebung eines mykologischen Status als Screeningtest und wird mit Wiederholungsuntersuchungen in eng- oder weitmaschiger Folge – je nach klinischem Bild, Krankheitsverlauf und mykologischen Befunden – weitergeführt. Dafür sind spezielle patientenspezifische Überwachungsprogramme erforderlich, an deren Erprobung gegenwärtig gearbeitet

wird. In der einschlägigen Literatur liegen zahlreiche Mitteilungen vor, die die Dringlichkeit dieser Maßnahmen, aber auch die Schwierigkeiten dabei verdeutlichen.

● Rhythmus der mykologischen Überwachung

Zunächst wird der „Pilzstatus“ als **Aufnahmestatus** durch Einsendung entsprechender Untersuchungsmaterialien erhoben (Tabelle 27 I). Je nach dem klinischen Bild und den mykologischen Befunden folgen **Wiederholungsuntersuchungen** (Kontrollstaten):

Dringlichkeitsstufe I : wöchentliche Kontrolle,
 II : monatliche Kontrolle,
 III: viertel- bis halbjährliche Kontrolle.

Wenn die Überwachungsuntersuchungen pathognomonische Pilzbefunde erbringen, tritt das „**Mykologische Diagnostikprogramm**“ an deren Stelle. Danach werden gezielt zusätzliche Untersuchungen veranlaßt (Tabelle 27, II).

Tabelle 27. Programm zur mykologischen Überwachung von Patienten

I. Mykologische Kontrolluntersuchung

Direkter Pilznachweis

Untersuchungsmaterial: – Mund-Rachen-Abstrich oder Mundspülwasser (Gurgelwasser),
 – Sputum oder Bronchialsekret,
 – Stuhl (notfalls Rektalabstrich),
 – Urin (Mittelstrahl-),
 – Vaginalabstrich

Serodiagnostik

Untersuchungsmaterial: 5 ml Blut, besser 2 ml Serum zum Nachweis von

- Antikörpern gegen *C. albicans*:

Zellagglutinations- oder Fluoreszenzantikörpertest, Hämagglutinationstest, Präzipitationstests im Agargel	}	Kontrolle des Titerverlaufs
--	---	--------------------------------
- Antikörpern gegen *Aspergillus*-Arten:

Präzipitationstests im Agargel, ELISA	
--	--
- Antigenen von *C. albicans*, *Cr. neoformans* und *Aspergillus* spp.

II. Mykologisches Diagnostikprogramm

bei klinischem Verdacht einer Endomykose

zusätzliche Einsendung von: Blut für Blutkultur,
 Liquor cerebrospinalis,
 Tubusabstrich und Absaugsekret,
 Wundabstrichen,
 Katheter- oder Blasenpunktionsurin usw.

● **Bei folgenden Patienten ist eine mykologische Überwachung angezeigt:**

- Patienten mit Hämoblastosen und Tumoren in Abhängigkeit vom aktuellen Status ihrer Krankheit und parallel zur Anwendung der Polychemo- und Strahlentherapie,
- Patienten auf Intensivtherapiestationen (ITS), die länger als eine Woche auf einer ITS betreut werden, insbesondere mit Polytrauma, trachealer Intubation, maschineller Beatmung, Verweilkathetern, totaler parenteraler Ernährung oder schweren Verbrennungen. Die mykologischen Kontrollen sollten auch nach Verlegung fortgesetzt werden.
- Patienten mit großen chirurgischen Eingriffen, Organtransplantierte und Patienten in Vorbereitung zur Organtransplantation.
- Patienten mit angeborener, erworbener oder therapiebedingter Immunabwehrschwäche.
- Frühgeborene sowie hypotrophe und kranke Neugeborene. Folgende Faktoren erhöhen ihre Disposition für eine Candidose:

Geburtsgewicht \leq 1 500 g,	} Zeichen der Unreife
Schwangerschaftsdauer \leq 32 Wochen,	
Antibiotikatherapie (länger als 5 Tage),	
Kortikosteroidtherapie,	

 schwere Grundleiden mit Einsatz intensivtherapeutischer Maßnahmen (Venenkatheter!),
 massiver *C.-albicans*-Befall im Orointestinaltrakt.

Jede Candida-Infektion der Mundhöhle und Haut ist zu behandeln.

● **Überwachung von Risikopatienten zur Frühdiagnostik von *Cryptococcus-neoformans*-Infektionen**

Eine gezielte mykologische Kontrolle des Vorkommens von *Cr. neoformans* bei bestimmten Risikopatienten (immungeschwächte Patienten, besonders AIDS-Kranke) wird von STAIB et al. (1986, 1987) sowie BOHLE et al. (1986) für notwendig erachtet. Sie empfehlen die Untersuchung von Trachealsekret oder Sputum mit Hilfe des Guizotia-abyssinica-Kreatinin-Agars nach STAIB. Nur der frühzeitige Nachweis des Erregers in diesen Materialien und/oder von spezifischem Antigen im Serum ermöglicht die Frühdiagnose und Therapie einer Cryptococcose.

4.2.3. Medikamentöse Mykoseprophylaxe

Das Ziel der medikamentösen Mykoseprophylaxe besteht darin, den Orointestinaltrakt pilzfrei zu modulieren, um lebensgefährliche Endomykosen bei abwehrgeschwächten Patienten zu verhüten. Dabei sollen einerseits Ansiedlungen von Hefen verhindert, andererseits Hefen bei einer bereits bestehenden Besiedlung aus dem Orointestinaltrakt eliminiert werden. Die prophylaktische Verabreichung der Antimykotika muß bereits einsetzen, bevor ein invasives Wachstum der Pilze im Orointestinaltrakt und in inneren Organen erfolgt ist. Zweifellos gibt es hierbei fließende Übergänge zwischen der vorwiegend prophylaktischen und der (früh)therapeutischen Wirkung der Medikamente. Für rein prophylaktische Zwecke sollten

prinzipiell nebenwirkungsfreie, nicht resorbierbare, lokal wirkende und gegen die natürliche Bakterienflora indifferente Präparate, z. B. Nystatin, eingesetzt werden. Prophylaktische Antimykotikagaben sind heute ein wichtiger Bestandteil des infektiionsverhütenden Regimes stationärer Einrichtungen und in diesem Sinne auch integriert in die Strategie der „*selektiven Dekontamination*“ oder „*selektiven antimikrobiellen Modulation*“ in der Medizinischen Gnotobiologie zum Schutz immunsupprimierter Patienten. Die medikamentöse Mykoseprophylaxe ist dringend bei den im Rahmen der Überwachung nachgewiesenen Pilzinfektionen angezeigt.

4.2.3.1. Prophylaktische Verabreichung von Nystatin

Die **Dosierung** richtet sich nach dem Alter der Patienten:

Säuglinge im 1. Lebensjahr: 450 000 E/die,

Kinder: 500 000–2 Millionen E/die,

Erwachsene: 1,5–4,5 Millionen E/die und darüber.

Die Verabreichung erfolgt als Dragée (Fungicidin^R, Moronal^R, Candio-Hermal^R) nach den Mahlzeiten in 3 oder 4 Einzeldosen. Zur Behandlung der *Candida*-Infektion der Mundhöhle, des Pharynx und Ösophagus eignet sich ein nystatinhaltiger Schleim (Mucilago Nystatini 7 SR), da Nystatin-Dragees oder -Kapseln dort keine Wirkung entfalten können. Nystatin sollte langfristig während der besonderen Gefährdung des Patienten appliziert werden. Nebenwirkungen sind nicht zu erwarten.

Eine generelle Mykoseprophylaxe ist bei **Neugeborenen** nach heutiger Erfahrung nicht erforderlich. Für unreife, untergewichtige oder kranke Neugeborene in stationärer Behandlung ist dagegen die Applikation von Nystatin zu empfehlen. SCHWARZE et al. (1984) verabreichten Nystatin, wenn 3 der auf S. 147 genannten Risikofaktoren vorliegen. Bewährt hat sich eine tägliche Dosis von $3 \times 150\,000$ E Nystatin als Nystatin-Glycerol-Suspension, die nach den Mahlzeiten mit einer Pipette verabreicht wird. Zusätzliche Pinselungen der Mundhöhle mit der gleichen Suspension sind zu empfehlen.

Durch orale Nystatin-Gaben gelingt jedoch selten eine völlige Eliminierung der Hefen aus dem Darmtrakt, da in Krypten und Zellschichten der Schleimhaut verborgene Hefezellen von Nystatin kaum erreicht werden. Eigene Untersuchungen führten in diesem Zusammenhang zu folgenden Beobachtungen (BLASCHKE-HELLMESSEN et al., 1987): Nystatin hemmt nach oraler Applikation äußerst rasch die Vermehrung von *C. albicans* und anderen Hefen im Darmtrakt. Nach einer 1–3tägigen Nystatin-Gabe von $3 \times 500\,000$ E/die bei Erwachsenen und $3 \times 150\,000$ E/die bei Risikoneugeborenen sind keine Pilze mehr im Stuhl kulturell nachweisbar. Diese treten jedoch in den meisten Fällen wieder auf, sobald der Stuhl keine ausreichende Nystatinmenge enthält (2–14 Tage nach Absetzen von Nystatin).

Der Wirkungsmechanismus der Nystatinprophylaxe besteht einzig und allein in der drastischen Reduktion der Hefekeimzahl unter die Toleranzgrenze im Orointestinaltrakt, der erwiesenermaßen häufiger Ausgangspunkt für Endomykosen ist. Vor Infektionen, die nicht vom Orointestinaltrakt ausgehen, besteht kein Schutz. In gleicher Weise wie Nystatin wirken auch oral appliziertes Amphotericin B (Ampho-Moronal^R) und Natamycin (Pimafucin^R), die ebenfalls nicht aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert werden und somit auch keine Nebenwirkungen hervorrufen.

4.2.3.2. Prophylaktische Verabreichung von Ketoconazol

Auch Ketoconazol wird zur Prophylaxe appliziert (Dosierung: 200-400-600 mg/die). Seine prophylaktische Wirkung im Hinblick auf die Verhütung von Endomykosen wird jedoch kontrovers diskutiert, zumal wiederholt das Auftreten von candidabedingten Endomykosen, invasiver Aspergillose und disseminierter Cryptococose während der Ketoconazolprophylaxe beobachtet wurde. KAUFFMAN et al. (1984) untersuchten die prophylaktische Wirkung von Ketoconazol und Nystatin auf die oropharyngeale und nasale Pilzflora bei Patienten mit anhaltender Neutropenie. Zwischen beiden Gruppen konnten sowohl bezüglich der Nachweishäufigkeit als auch der Menge nachgewiesener Hefen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. KÖNIG et al. (1988) behandelten 361 Tumorpatienten prophylaktisch mit 200 mg/die Ketoconazol; 28 (= 7,7 %) entwickelten unter der Ketoconazol-Prophylaxe eine manifeste Mykose, 16 (= 4,4 %) eine Candida-Endophthalmitis, 5 eine Pilzpneumonie und 4 eine Pilzsepsis. In 6 Fällen wurde die Mykose erst durch die Autopsie gesichert. Weiterhin muß berücksichtigt werden, daß die Langzeitanwendung von Ketoconazol – noch dazu mit Dosen von 400–600 mg/die – zu bedeutsamen Nebenwirkungen führen kann. Im Einzelfall, bei dem eine Mykoseprophylaxe mit Ketoconazol erwogen wird, ist unbedingt das Nutzen-Risiko-Verhältnis sehr kritisch abzuwägen.

Ob Fluconazol eine grundsätzlich günstigere Bewertung im Rahmen der Prophylaxe von Endomykosen erfahren wird, kann noch nicht eingeschätzt werden.

4.2.3.3. Mykoseprophylaxe in der Schwangerschaft

Mit der antimykotischen Behandlung des vaginalen Hefebefalls am Ende der Schwangerschaft wird primär eine Mykoseprophylaxe für das Neugeborene angestrebt. Über die Notwendigkeit ihrer generellen Anwendung bestehen noch unterschiedliche Ansichten. Eindeutig bewiesen ist die Reduktion des *C.-albicans*-Befalls ante partum bei systematischer Applikation hefewirksamer Antimykotika (SCHNELL, 1986). Nicht vertretbar erscheint einerseits die Anwendung derartiger Präparate ohne mykologische Diagnostik bei allen Schwangeren (bei ca. 70 % ohne Indikation). Andererseits ist die mykologische Untersuchung aller Schwangeren in der 32.–34. Schwangerschaftswoche nur schwer oder nicht realisierbar. Trotzdem sollte bei Schwangeren mit klinischen Symptomen einer Vaginalmykose eine mykologische Untersuchung vorgenommen und, wenn positiv, eine antimykotische Behandlung eingeleitet werden. Bei Risikoschwangerschaft darf auf die mykologische Untersuchung ab der 26. Woche und – bei Nachweis von Pilzen – auf die zielgerichtete Therapie nicht verzichtet werden. Wenn sich auch die Anzahl von schwerer lebensbedrohender Candidose bei Risikoneugeborenen, die durch diese Prophylaxe abgewendet werden kann, nicht abschätzen läßt, sollten auf jeden Fall erkennbare Gefahren minimiert werden.

5. Mykologische Laboratoriumsdiagnostik

Die mykologische Laboratoriumsdiagnostik verfügt über ein breites Spektrum mikroskopischer, kultureller und serologischer Untersuchungsmethoden, die je nach Lokalisation der Mykose und der zu erwartenden Erreger eingesetzt werden. Sie entsprechen z. T. bakteriologischen Verfahren, benötigen jedoch beim kulturellen Nachweis von Pilzen wesentlich längere Zeitspannen bis zur Fertigstellung der Befunde (Tabelle 28). Die diagnostischen Verfahren erbringen folgende Leistungen:

Tabelle 28. Dauer der Erstellung mykologischer Laboratoriumsbefunde

Untersuchungsverfahren	Klinischer Verdacht	Untersuchungsdauer (Tage)	
		Befund:	
		positiv	negativ
Mikroskopie			
KOH-Präparat	Dermatomykose	≤ 1	≤ 1
Gram-Präparat, Nativpräparat	Endomykose	≤ 1	≤ 1
Kulturansatz			
(qualitativer bzw. quantitativer Pilznachweis und Differenzierung der Pilze)	Dermatomykose:		
	Dermatophyten	14–21	28
	Hefen	2– 5	14
	Schimmelpilze	5–14	28
	Endomykose:		
	<i>Candida</i> spp.	2– 5	7–10
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	2– 5	10–14
<i>Aspergillus</i> spp.	2– 5	7–10	
Dimorphe Pilze	7–28	50	
Nachweis von Antikörpern und Antigenen	Je nach Methode	1– 4	1– 4

- **Direkte mikroskopische Untersuchung klinischer Materialien (Primärpräparate)**

- Rascher Nachweis von Pilzelementen (Schnelldiagnostik!),
- Unterstützung der pathogenetischen Beurteilung angezüchteter opportunistischer Pilze (reichliches Pilzvorkommen im Primärpräparat muß beachtet werden!),
- Aussagen über die Vitalität der Pilze sind nicht möglich.

- **Kulturelle Untersuchung klinischer Materialien**

Ziel ist die Anzucht von Pilzen als Voraussetzung für:

- Identifizierung der Arten,
- Prüfung pathogener Potenzen (z. B. Wachstumsfähigkeit bei 37° C),
- Einleitung einer spezifischen antimykotischen Therapie,
- Resistenztestung gegenüber Antimykotika (z. B. Flucytosin),
- Ermittlung von Infektionsquellen.

- **Nachweis von Antikörpern**

- Screeningtests als Such- und Ausschlußreaktionen beim indirekten Nachweis einer Mykose,
- Unterstützung der Bewertung kultureller Pilzbefunde.

- **Nachweis von Antigenen**

- Frühdiagnostik von Endomykosen (Candidose, Cryptococcosis, Aspergillose).

5.1. Auswahl, Gewinnung und Transport von Untersuchungsmaterial

Entscheidend für diagnostisch verwertbare Befunde ist die fachgerechte Gewinnung von geeignetem klinischem Untersuchungsmaterial zum richtigen Zeitpunkt. Die Erfüllung dieser Voraussetzung liegt in der Verantwortung des behandelnden Arztes.

Die entnommenen Proben werden in sterilisierten Gefäßen transportiert. Dermatologische Materialien sind relativ beständig. Sie sollten in 1–3 Tagen das Labor erreichen. Für alle übrigen Materialien ist ein rascher und kühler Transport notwendig. Für quantitative Keimgehaltsbestimmungen (Urin, Stuhl u. a.) ist eine Frist von 5 h – maximal 24 h bei kühler Lagerung – einzuhalten. Als günstig hat sich auch die Beimpfung von Kulturmedien in der Klinik mit anschließender Bebrütung und Auswertung im mykologischen Labor bewährt.

Die Auswahl des Untersuchungsmaterials richtet sich nach der Lokalisation der klinischen Beschwerden (Tabellen 29 und 30).

Tabelle 29. Auswahl des Untersuchungsmaterials

Lokalisation	Untersuchungsmaterial
Haut und Anhangsgebilde	Hautschuppen, Exzisionsmaterial vom Rande der Läsion; Pustelsekret, Eiter; an der Basis ausgezupfte Haare; Nagelpartikel
Wunden	Eiter, Sekret, Exzisionsmaterial
Ohr, Auge	Watteträgerabstrich, Eiter, Sekret
Nase, Nebenhöhlen	Sekret, Spülflüssigkeit, Biopsiematerial
Mund-Rachen-Raum	Watteträgerabstrich, Gurgelwasser
Tiefer Respirations-trakt	Sputum, Bronchialsekret, Bronchialspülflüssigkeit, Biopsiematerial
Pleurahöhle	Pleurapunktat
Ösophagus	Gezielte Bürstenabstriche bei Endoskopie, Biopsiematerial
Magen	Magensaft, Erbrochenes
Intestinaltrakt	Stuhl
Perianalbereich	Watteträgerabstrich
Milz, Leber, Knochenmark, Lymphknoten	Punktate
Gallenwege	Gallensaft (chirurgisch gewonnen)
Niere, Ureter, Blase	Mittelstrahl-, Katheter-, Punktions-, Fistelurin, Abstrich vom Genitale
Urethra	Eiter, Sekret, Watteträgerabstrich
Weibliches Genitale	Watteträgerabstrich von Vulva und Vagina, Zervix; Biopsiematerial
Männliches Genitale	Watteträgerabstrich, Ejakulat, Exprimat
Sepsis und Endokarditis	Venenblut, arterielles Blut (nicht gewonnen!), Urin, Katheterspitzen
Zerebrale Mykosen	Liquor cerebrospinalis, Op.-Material

5.1.1. Gewinnung von Untersuchungsmaterial bei Dermatomykosen und Mykosen des Ohres

Grundsätzlich ist reichlich Material (20–30 Hautschuppen, Nagelpartikel, Haarstümpfe) für die mykologische Untersuchung abzunehmen.

Haut: Grobe Auflagerungen, Krusten und lockere Hautschuppen werden abgelöst und verworfen. Nach Reinigung mit 70%igem Alkohol werden mit sterilem Skalpell, Pinzette oder scharfem Löffel die festsitzenden Hautschuppen vom Rand der verdächtigen Pilzherde durch Kratzen in Richtung auf das gesunde Gewebe entnommen und in geeigneten Behältern (sterile Petrischale, kurze Glas- oder Kunststoffröhrchen, Papier- oder Leichtmetallfolie-Tütchen) ins Labor transportiert.

Nägel: Zunächst werden offensichtlich krankhaft veränderte Teile der Nagelplatte mit Fräse, Skalpell oder Nagelzange entfernt. Nach Reinigung mit 70%igem

Tabelle 30. Einsendung klinischer Untersuchungsproben bei Mykose-Verdacht

Anlaß der Untersuchung	Erreger-(Pilz-)Nachweis					Nachweis von: Antikörpern und Antigenen	
	Mund- abstrich	Bronchial- sekret Sputum	Stuhl	Urin	Blut für Kultur	<i>Candida</i>	<i>Aspergillus</i>
Mykologischer Status bei Risikosituation ohne klini- sche Symptome einer Mykose	+	+	+	+		Ak	Ak
Sepsis oder Endokarditis Infektion der Harnwege	+		+	+	+	Ak, Ag	Ak
Infektion der Atemwege	Genitalabstrich zum Aus- schluß einer Mykose		+			Ak, Ag	
Infektion des Verdauungs- traktes	+					Ak, Ag	Ak
Meningitis, Enzephalitis	+		+		Liquor: +	Ak, Ag	<i>Cryptococcus</i> : Ag
Häufigkeit der Einsendung Kontrolle engmaschig:	2mal wöchentlich	1mal täglich	2mal wöchent- lich	1mal täglich	1mal täglich	1mal wöchentlich	1mal wöchentlich
Kontrolle weitmaschig:	1mal wöchentlich	2mal wöchentlich	1mal wöchent- lich	2mal wöchent- lich	2mal wöchent- lich	2mal monatlich	1mal monatlich

+ = Einsendung erforderlich, Ak = Antikörper, Ag = Antigen

Alkohol wird unter dem stehengebliebenen Rest der Nagelplatte reichlich Material herausgekratzt oder mit der Fräse abgeschliffen. Völlig falsch sind das Einsenden und Untersuchen abgeschnittener Nagelteile!

Haare: Nach Reinigung des verdächtigen Herdes mit 70 %igem Alkohol werden mit steriler Epilationspinzette nur Haarstümpfe, die von einer Kruste aus Pilzsporen umgeben sein können, herausgezupft. Bei Verdacht auf eine Infektion mit *Microsporum*-Arten ist die Verwendung einer Wood-Lampe (UV-Lampe mit Wood-Filter) bei der Entnahme zu empfehlen. Im abgedunkelten Raum fluoreszieren die pilzbefallenen Haarstümpfe grünlich. Falsch ist die Einsendung mit der Schere abgeschnittener Haare!

Materialtransport wie bei Hautproben.

Abstriche: Abstriche mit Watteträgern sollten nicht bei schuppenden Herden zur Materialgewinnung angefertigt werden, sondern nur in Ausnahmefällen, z. B. bei Verdacht einer Hefemykose (Windeldermatitis bei Säuglingen, Interdigitalmykose der Finger, intertriginöse Körperbereiche, Paronychie, Gehörgangsmykose). Trockene Hautareale werden mit angefeuchteten Watteträgern sorgfältig abgestrichen (Anfeuchtung mit sterilem Aqua dest. oder PBS). Materialtransport: Watteträgerabstriche in sterilem Röhrchen einsenden oder sofort auf Pilznährböden ausstreichen bzw. in Sabouraud-Bouillon überführen und danach dem Pilzlabor zustellen.

5.1.2. Gewinnung von Untersuchungsmaterial bei Endomykosen

Bei der Abnahme klinischer Materialien sind spezielle Hinweise zu beachten.

Blut zur Blutkultur (Nachweis von Pilzen):

- Arteriell Blut ist besser geeignet als venöses, da Pilzzellen in der Leber durch die Kupfferschen Sternzellen herausgefiltert werden.
- Geronnenes Blut ist unbrauchbar. Entweder wird das entnommene Blut sofort in Nährlösung gegeben oder mit Liquoid (Natriumpolyanetholsulfonat) in einer Endkonzentration von 0,03–0,05 % versetzt und danach ins Labor transportiert.
- Die Blutentnahme (5–10 ml) soll bei Fieberanstieg (3mal mit 30 min Abstand) erfolgen und mehrfach wiederholt werden. Je öfter und je mehr Blut auf Pilze untersucht wird, umso sicherer ist der mykologische Befund.

Blut zum Antikörper- und Antigennachweis: 5 ml Blut ohne Zusatz, besser 2 ml Serum, in sterilisiertem Röhrchen einsenden. Bis zum Transport bei Zimmertemperatur aufbewahren.

Sputum: nach Zähneputzen und gründlichem Spülen der Mundhöhle (1 min mit Solutio Hydroxychinolini 0,1 % SR gurgeln) das erste Morgensputum möglichst ohne Speichel gewinnen, in sterilisiertem Gefäß sammeln und umgehend dem Labor zustellen. Kühlung erforderlich, falls Proben länger als 5 h transportiert werden müssen. Gleichzeitig Mundabstrich einsenden.

Bronchialsekret: Gezielt gewonnenes Bronchialsekret ist besonders geeignet, da die normale Mundhöhlenflora ausgeschaltet ist. Bronchoalveoläre Lavage.

Mundabstrich: Rachen, Zungenoberfläche und Zungengrund mit sterilem Watteträger abstreichen.

Rachengurgelwasser: mit 10 ml sterilem Wasser 1 min gurgeln. Wasser in sterilisiertes Weithalsgefäß mit Verschuß speien.

Vaginal-, Rektal-, Augen- und sonstige Abstriche: mit sterilem Watteträger oder speziellem Instrument Abstrich anfertigen. Direktes Beimpfen von Kulturmedien in der Klinik ist günstig.

Stuhl: mindestens walnußgroße Stuhlprobe am Entnahmetag einsenden. Bis zum Transport im Kühlschrank aufbewahren. Bei Kindern kann ein sicheres quantitatives Ergebnis nur erwartet werden, wenn der Stuhl möglichst sofort nach dem Absetzen auf 4° C abgekühlt wird.

Urin: Mittelstrahlurin (erster Morgenurin) ist für die orientierende Untersuchung geeignet. Einsendung von ca. 10–15 ml innerhalb von 5 h. Bis zum Transport im Kühlschrank aufbewahren. Spätere Untersuchungen können Katheter- oder Blasenpunktionsurin zur Klärung einer Uromykose erforderlich machen. Bei Frauen gleichzeitig Vaginalabstrich einsenden. Günstig ist das Anlegen von Urinkulturen bereits in der Klinik.

Liquor cerebrospinalis: reichlich Material (2–5 ml) gewinnen. Zum Schnellnachweis von Pilzzellen in der Klinik Sediment mikroskopisch untersuchen (Tusche-, Grampräparat).

Knochenmark: Markproben (etwa 0,3 ml) werden mit einer heparinisierten Spritze aspiriert.

Punktate (Pleura-, Peritoneal- und Gelenkpunktate): Diese Flüssigkeiten müssen u. U. mit Heparinzusatz entnommen werden, um eine Gerinnung zu verhindern.

Exsudate, Eiter und Drainageflüssigkeit: Materialien steril entnehmen und in sterilisierten Transportgefäßen einsenden.

Die mykologische Diagnostik erfordert häufig die gleichzeitige und wiederholte Einsendung mehrerer Untersuchungsmaterialien eines Patienten (s. Tabelle 30).

5.2. Untersuchung von Haut-, Haar- und Nagelproben

Die dermatologischen Untersuchungsmaterialien müssen sowohl mikroskopisch als auch kulturell auf Pilze untersucht werden! Nach eigenen Erfahrungen wurden etwa 76 % der mykologisch positiven Hautbefunde ($n = 1000$) durch das KOH-Präparat und 83 % durch den Kulturansatz erfaßt. Bei mykologisch positiven Nagelproben ($n = 2000$) lagen die Anteile dagegen bei 86 % bzw. 62 %.

5.2.1. Mikroskopische Verfahren

● Deckglaspräparat mit Kaliumhydroxid (KOH)

Kalilauge erweicht Haut-, Haar- und Nagelpartikel und macht sie transparent, so daß in ihnen eingeschlossene Pilzelemente als stärker lichtbrechende Strukturen mikroskopisch sichtbar werden.

Folgende **KOH-Präparationen** sind geeignet (Vorschrift 28):

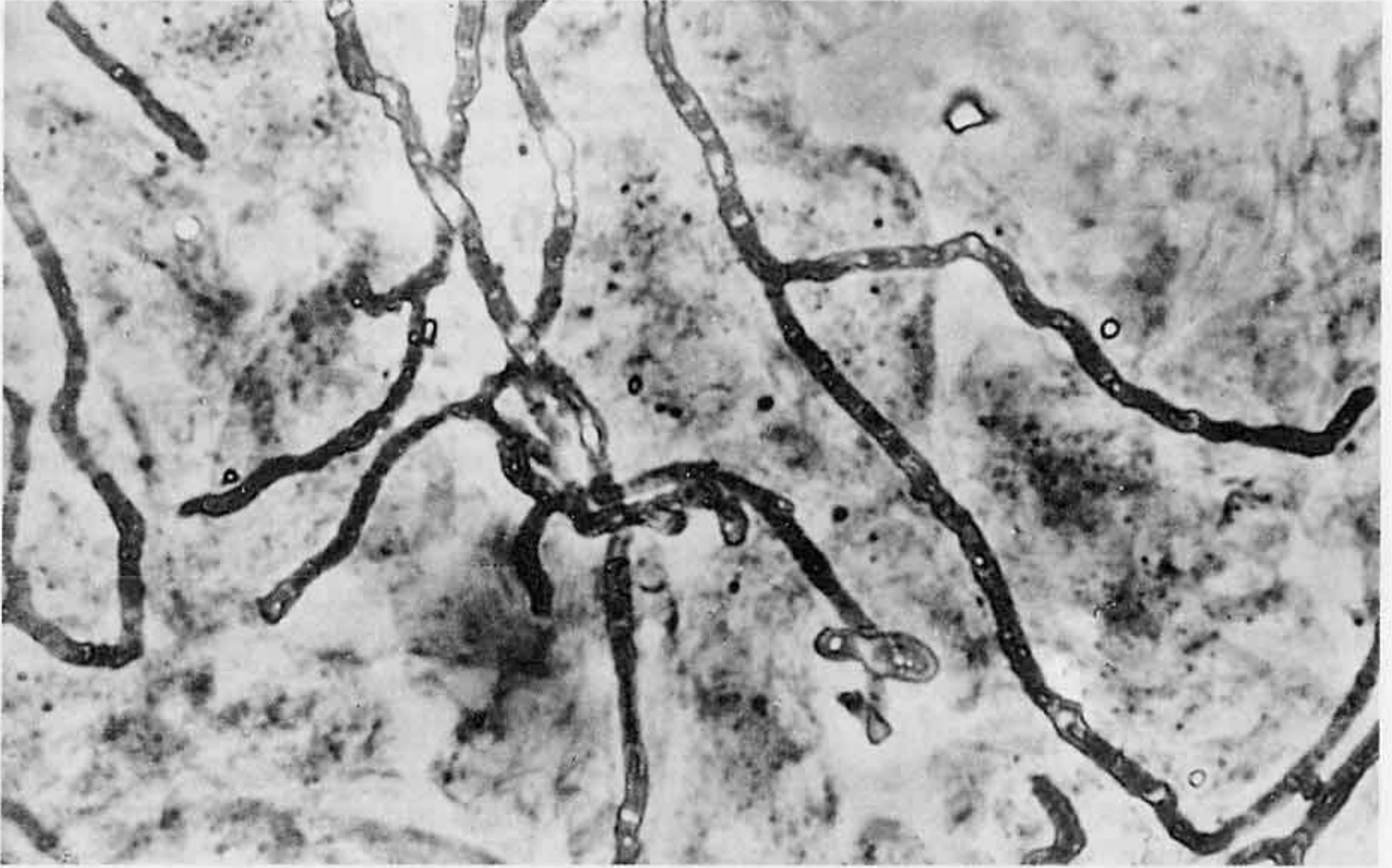


Abb. 49. Positives KOH-Deckglaspräparat. Hautschuppen mit verzweigten, septierten Pilzfäden.

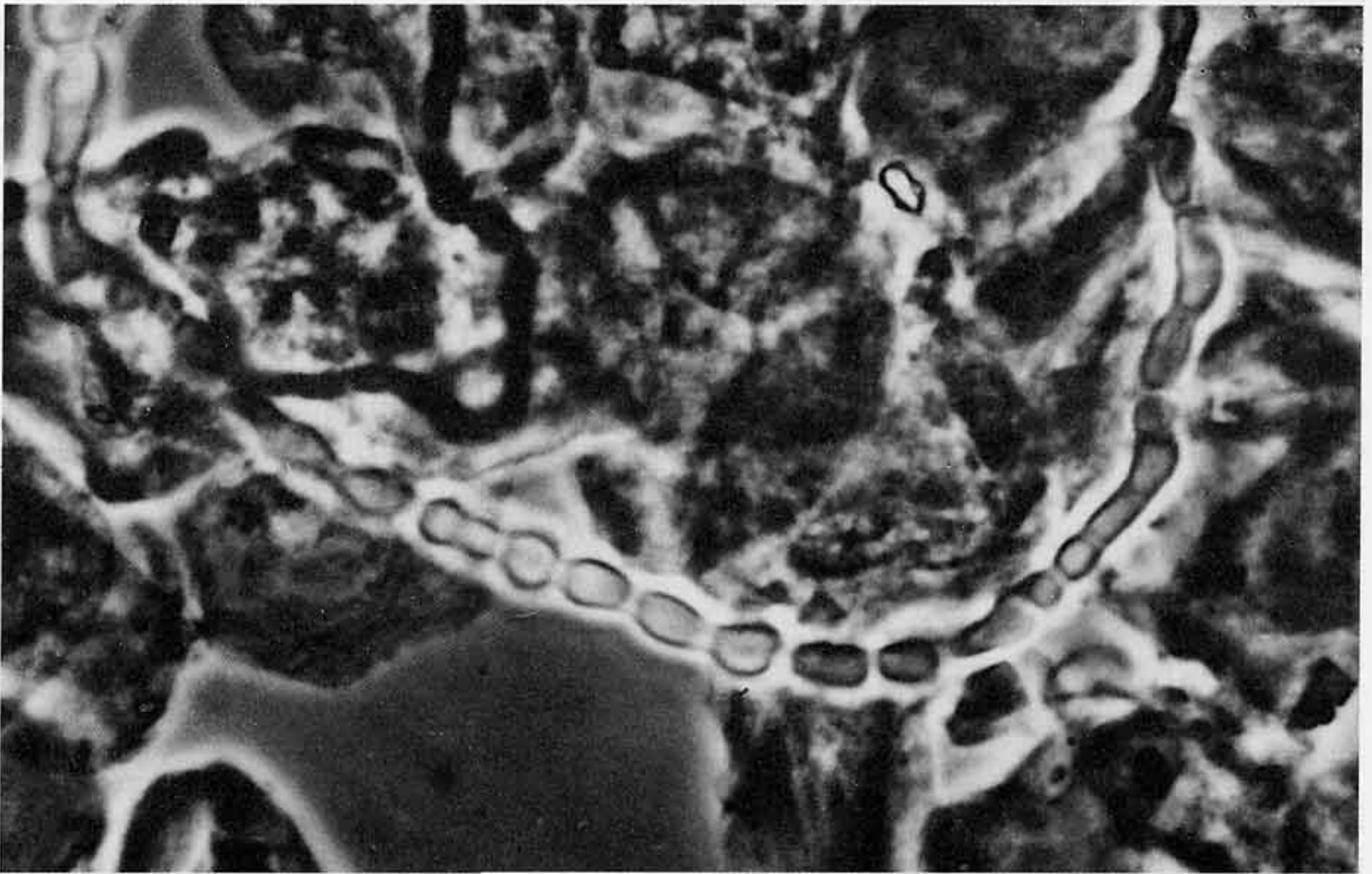


Abb. 50. Positives KOH-Deckglaspräparat. Nagelmaterial mit Pilzfäden, die z. T. in Arthrosporen zerfallen sind. Phasenkontrastaufnahme.

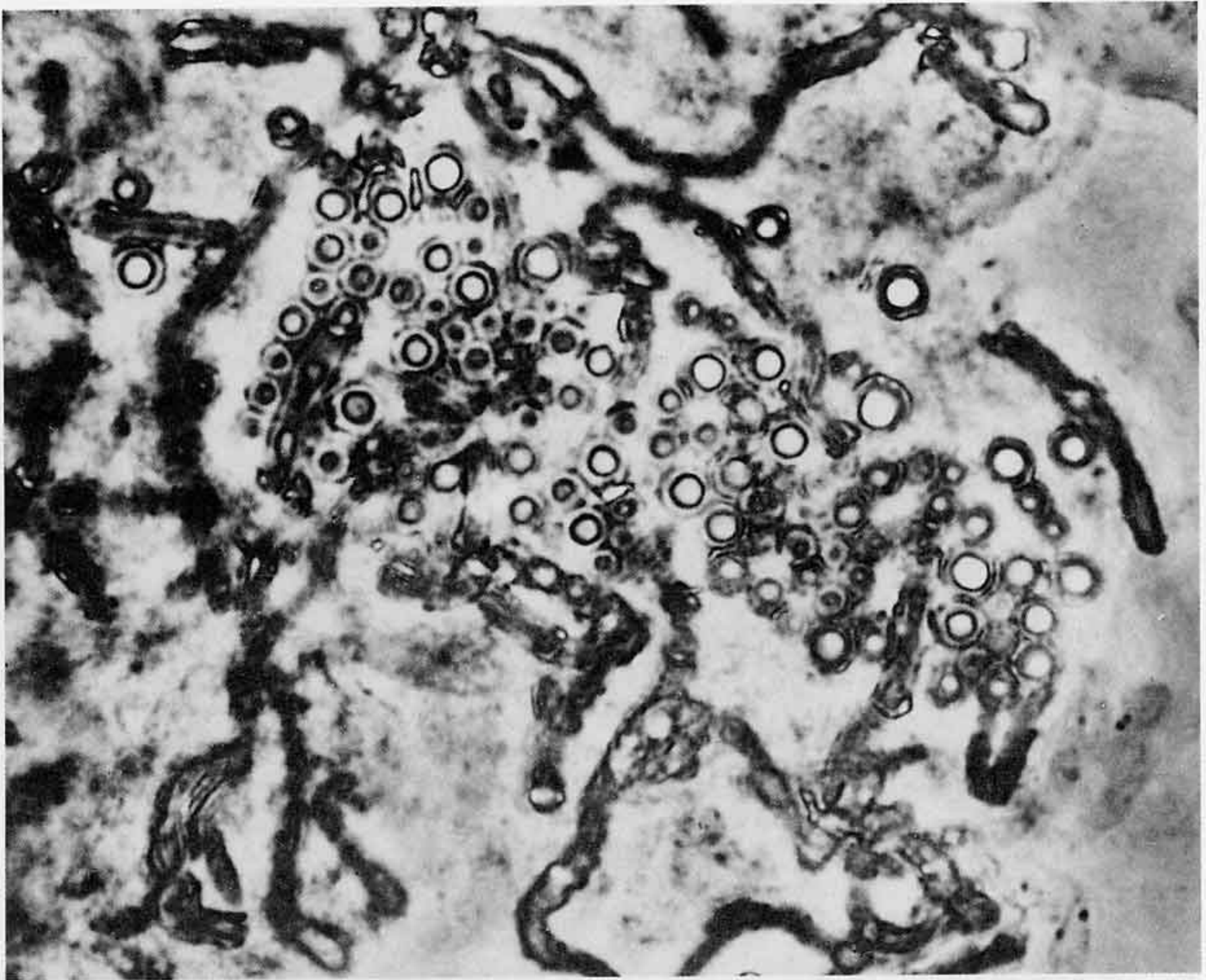


Abb. 51. Positives KOH-Deckglaspräparat. Hautschuppen vom Oberkörper mit *Malassezia furfur* (runde, in Haufen gelagerte Pilzelemente und kurze, wenig septierte Hyphenstücke). Damit wird die Diagnose Pityriasis versicolor mikroskopisch bestätigt.

- KOH 15–30 %ig
- KOH 20 %ig mit Glycerol
- KOH 30 %ig mit Dimethylsulfoxid (DMSO)
- KOH 10 %ig mit Parker-Tinte
- KOH 20 %ig mit Acridinorange

Anlegen der Deckglaspräparate

- Mehrere Partikel des zuvor zerkleinerten Untersuchungsmaterials in einen KOH-Tropfen auf einem Objektträger einbringen und mit Deckgläschen abdecken.
- Das so hergestellte Deckglaspräparat in einer feuchten Kammer (geschlossene Schale mit feuchtem Zellstoff) bis zur mikroskopischen Durchsicht nach ca. 2 h oder nach Verweilen über Nacht aufbewahren.
- Verkürzung der Mazerationszeit ist durch vorsichtiges Erwärmen über einer Bunsenflamme möglich. Jedoch nicht bis zum Kochen erhitzen!
- Durch leichten Druck auf das Deckglas wird das erweichte Untersuchungsmate-

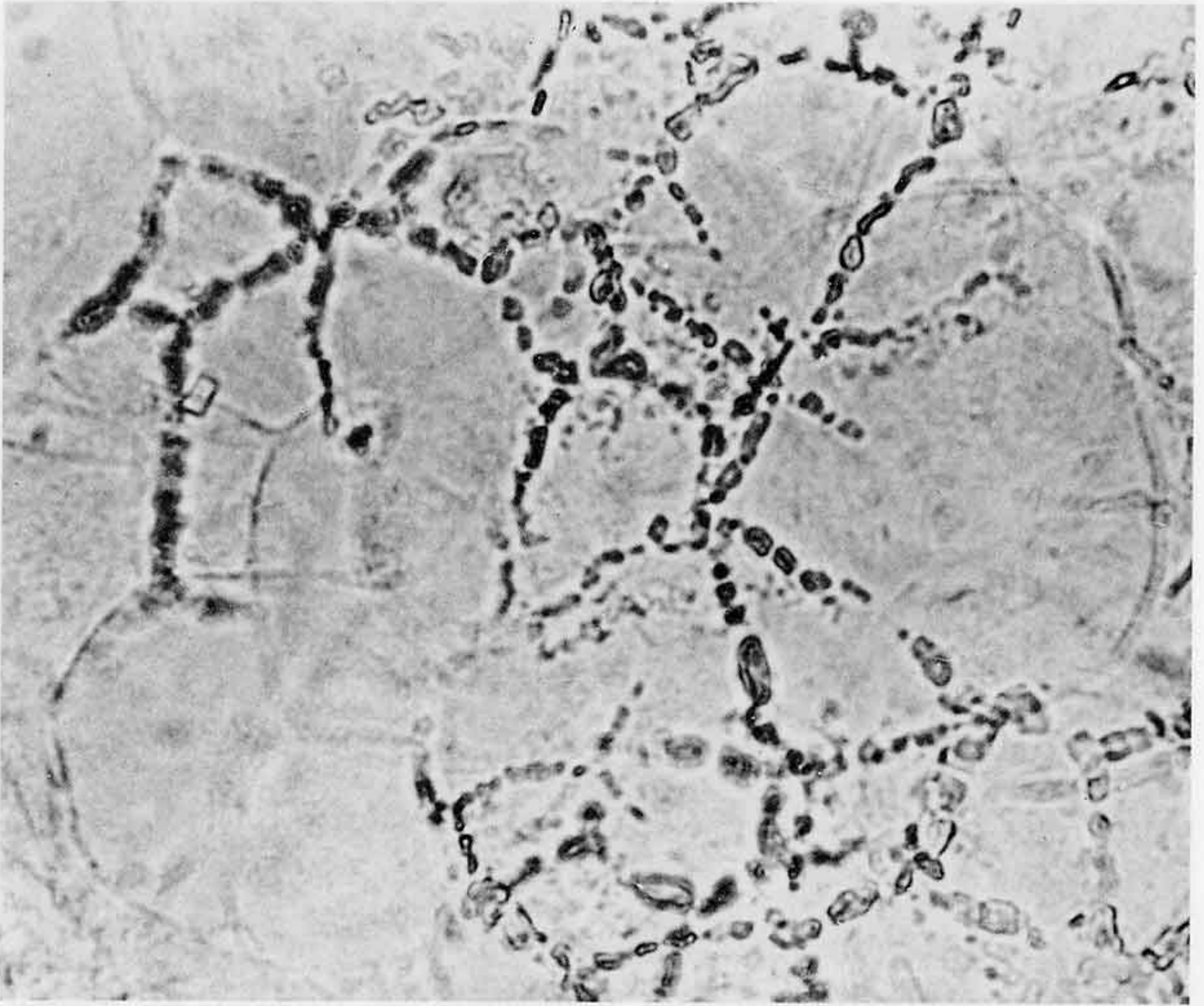


Abb. 52. KOH-Deckglaspräparat mit „Mosaikfungi“ (unregelmäßig geformte Kristalle, die als Artefakte aus Lipiden und Cholesterin nach Zugabe von KOH in Hautschuppen von Fußsohle und Handteller entstehen können). Vorsicht vor Verwechslung mit Pilzelementen!

rial wie ein zarter Film ausgebreitet und die heraustretende überschüssige Feuchtigkeit vorsichtig entfernt. Dabei nicht über das Deckglas wischen!

Mikroskopie der Deckglaspräparate: KOH-Präparate sind zunächst bei schwacher (100–150x) und zur Bestätigung verdächtiger Pilzelemente bei mittlerer (400–600x) Mikroskopvergrößerung mit abgeblendetem Licht oder mit Phasenkontrast unter ständigem Nachfokussieren sorgfältig nach deutlich strukturierten Hyphen (meist septiert; Abb. 49), nach Arthrosporen (Abb. 50), Sproßzellen, Sphäruhlen und fumagoiden Zellen bei Chromomykose (s. Abb. 46) durchzumustern. Mikroskopisch sichtbare Pilzfäden können nicht mit ausreichender Sicherheit Dermatophyten, Schimmelpilzen oder Hefen zugeordnet werden.

Makro- und Mikrokonidien werden von Dermatophyten *in vivo* nicht gebildet! Einzelne Sproßzellen von Hefen sind nicht oder nur schwer im Nativpräparat zu erkennen. Dagegen treten bei Pityriasis versicolor charakteristische kurze, gebogene Hyphenstücke und stark konturierte, runde Hefezellen in Häufchen in den Hautschuppen auf (Abb. 51). Verwechslungen mit „Mosaikfungi“ (Abb. 52), elastischen Fasern, Watte- und Textilfasern, stark lichtbrechenden Kanten von Hornhaut- und Nagelzellen sowie Artefakten durch Einwirkung der Kalilauge sind auszuschließen.

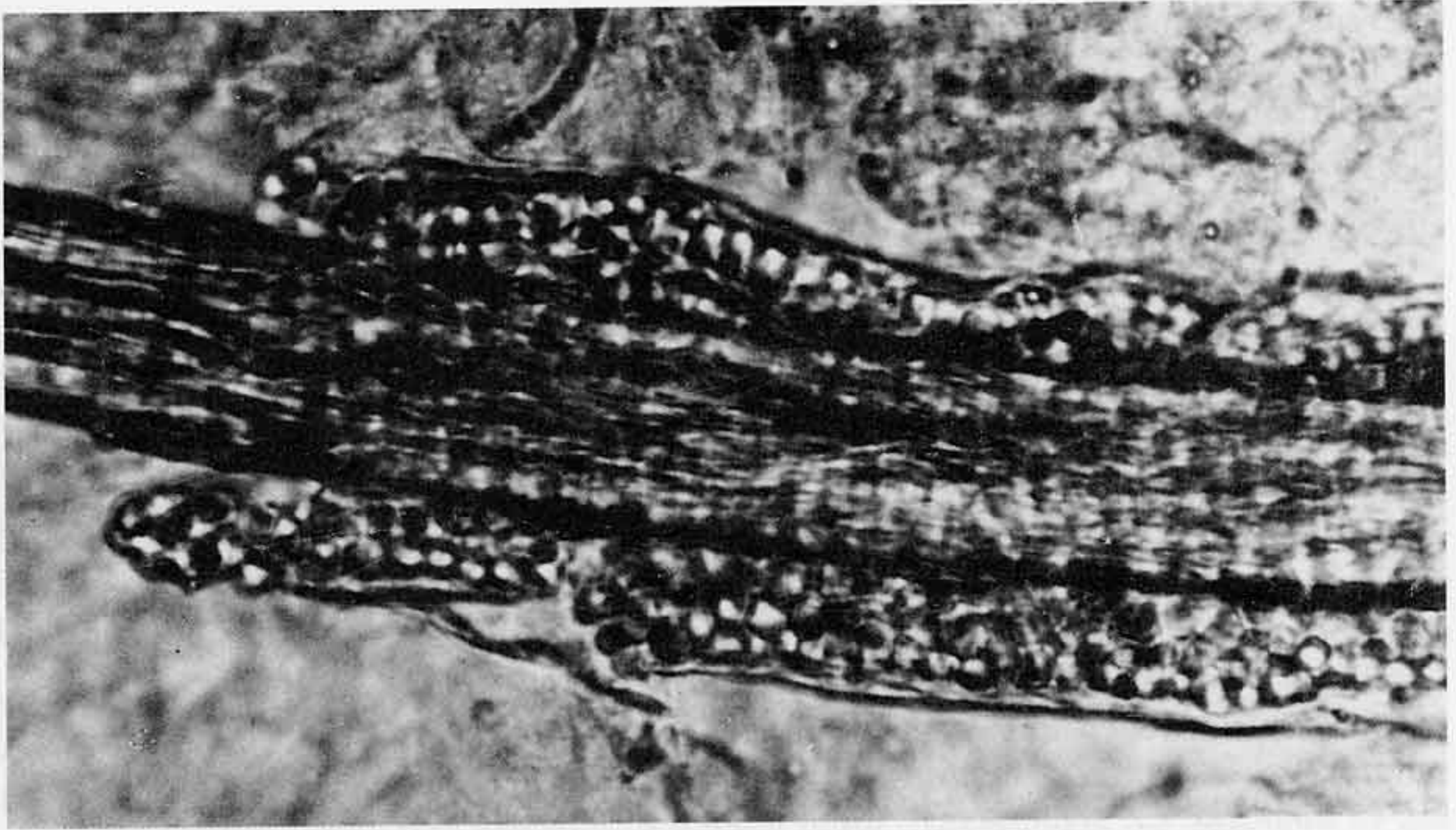


Abb. 53. Ektotricher Pilzbefall eines Haares. Pilzelemente liegen als Arthrosporen vor. Lactophenolpräparat.

KOH-Acridinorange-Präparate liefern im Gegensatz zum einfachen KOH-Präparat im UV-Licht sehr kontrastreiche Bilder: Vom dunklen Untergrund heben sich schwach grünlich die Haut- und Nagelpartikel und stark hervortretend die grün fluoreszierenden Pilzelemente ab. Selbst bei schwächerer Vergrößerung als beim einfachen KOH-Präparat sind sowohl Pilzhyphen als auch einzelne Sporen und Hefezellen gut zu erkennen.

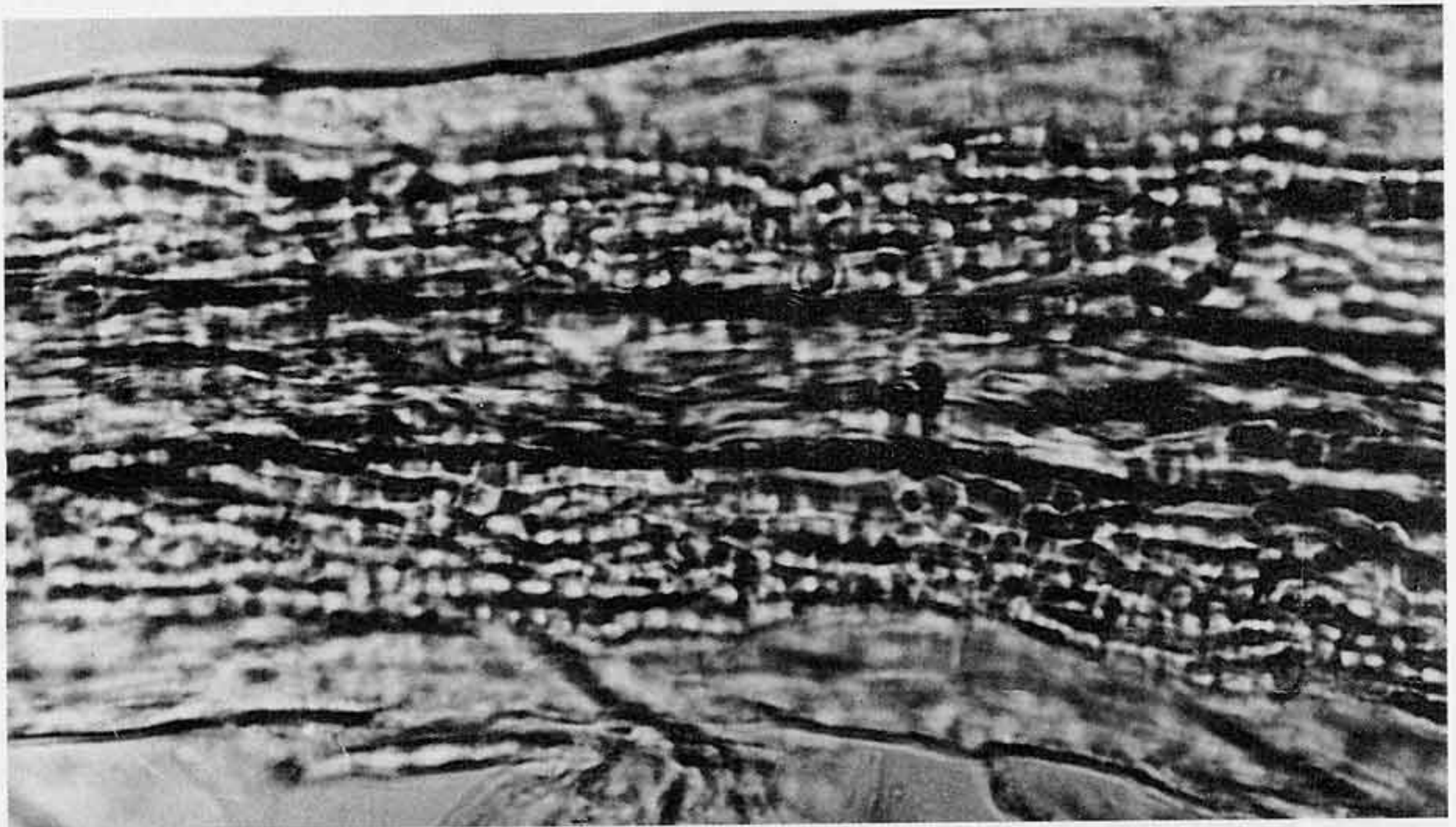


Abb. 54. Endotricher Pilzbefall eines Haares. Pilzelemente liegen als Arthrosporen vor. Lactophenolpräparat.

● Deckglaspräparat mit Lactophenol

Für die mikroskopische Untersuchung von Haaren auf Pilze (ektotricher und endotricher Haarbefall) ist die Einbettung der Haarstümpfe in Lactophenol (Vorschrift 27) an Stelle von KOH besser geeignet. Die Anordnung der Sporen im oder auf dem Haar bleibt erhalten (Abb. 53 und 54).

5.2.2. Kulturelle Verfahren

Haut- und Nagelproben werden mit sterilen Instrumenten (Skalpell, Schere, Pinzette) zerkleinert. Von jedem Untersuchungsmaterial sollten mindestens 3 Schrägagarröhrchen mit jeweils 3–4 Partikeln parallel beimpft werden. Günstig ist die Kombination von

- einem Agarröhrchen mit antibakteriellen Zusätzen (Chloramphenicol oder Penicillin + Streptomycin), jedoch ohne Actidion, und
- zwei Agarröhrchen mit antibakteriellen Zusätzen und Actidion (s. Tabelle 56).

Der **Actidion-Zusatz** hemmt Schimmelpilze und einige Hefearten (*C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *Cr. neoformans*), nicht jedoch *C. albicans* und gewährleistet eine höhere Anzuchttrate von Dermatophyten (Abb. 55). Als Grundmedien für Primärkulturen der dermatologischen Materialien sind Sabouraud-Glucose-Agar (Vorschrift

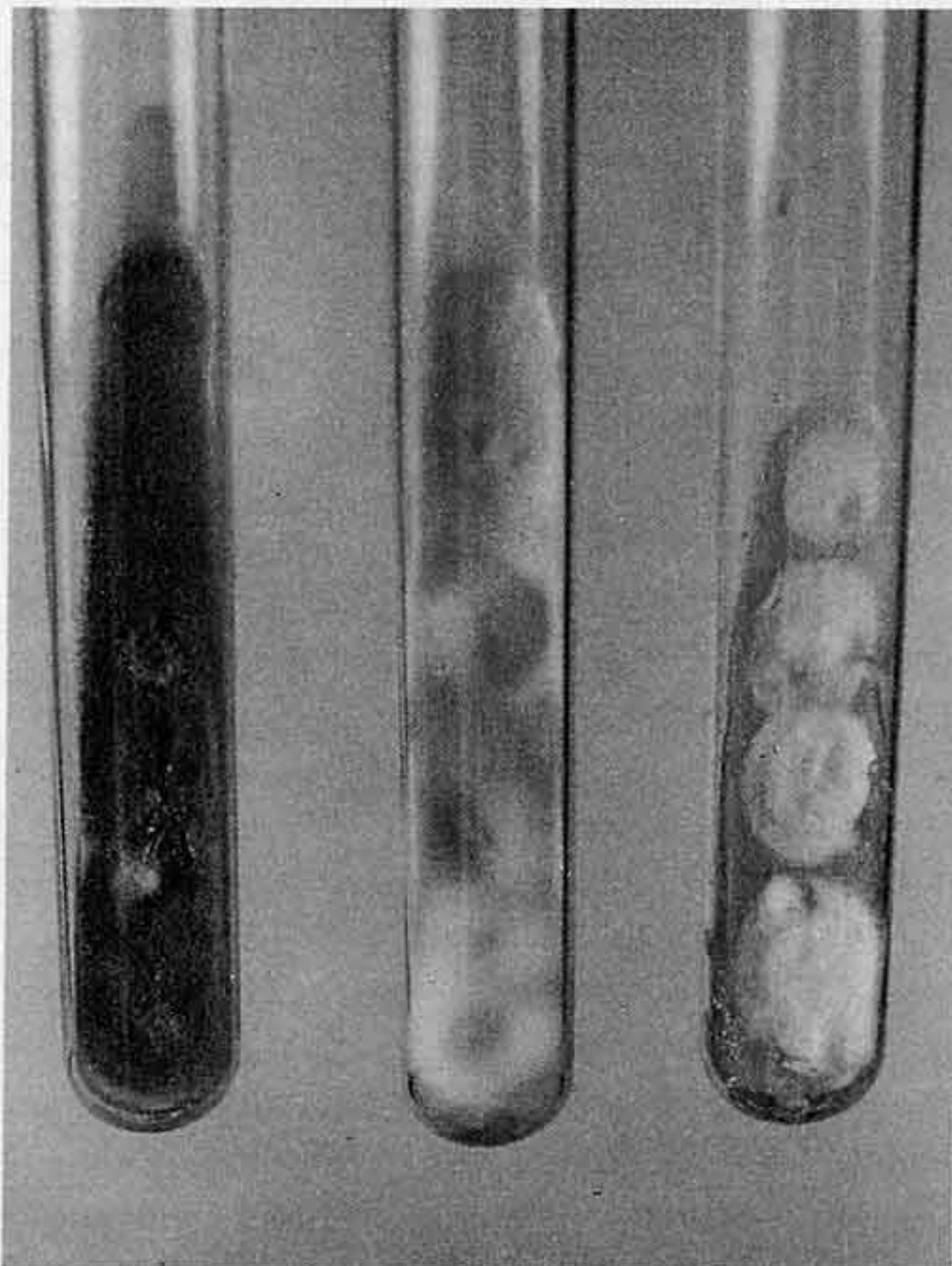


Abb. 55. Kulturansatz von dermatologischem Untersuchungsmaterial. Röhrchen links: Agar ohne Zusatz von Actidion. Wachstum von Schimmelpilzen. Röhrchen Mitte und rechts: Agar mit Zusatz von Actidion. Wachstum von *Trichophyton mentagrophytes* in Reinkultur.

1) und Kimmig-Agar (Vorschrift 4) mit den o. g. antimikrobiellen Zusätzen sowie Mycosel-Agar (Vorschrift 5) geeignet. Die Röhren sind so zu verschließen, daß Luftzutritt möglich ist, aber die Nährböden nicht austrocknen.

Bei **Anzüchtung von *Malassezia furfur*** (Erreger der Pityriasis versicolor) aus Hautschuppen muß Olivenöl dem Agar zugesetzt oder auf der Nährbodenfläche vor dem Beimpfen ausgebreitet werden. Ohne Olivenöl wächst nur *Malassezia pachydermatis* an. Bebrütung bei 25–30° C über 7–14 Tage.

Bebrütungsbedingungen für Primärkulturen dermatologischer Proben

– Bei Zimmertemperatur (22–25° C): 4 Wochen bis zum Absetzen negativ gebliebener Kulturansätze.

– Bei 30° bis maximal 32° C: 3 Wochen.

Die Bebrütung bei 35–37° C bringt keine Vorteile.

Lediglich *T. verrucosum* wächst gut bei dieser Temperatur.

Anlegen von Subkulturen zur Reinzüchtung und Differenzierung der Pilze aus dermatologischen Proben.

Die Primärkulturen werden mindestens einmal wöchentlich auf das Anwachsen medizinisch wichtiger Pilze durchgesehen. Pilzkolonien, die anhand ihrer Farbe und Form sowie ihres mikroskopischen Bildes (Lactophenolblau-Deckglaspräparat) nicht identifiziert werden können, müssen zur weiteren Differenzierung auf spezielle Nährböden abgeimpft werden:

- Dermatophyten auf Sabouraud- oder Malzagar sowie Kartoffel-Glucose- und Harnstoff-Glucose-Agar,
- Hefen auf Sabouraud- und Reis-Agarplatte,
- Schimmelpilze auf Sabouraud- oder Czapek-Dox-Agar.

Angaben der Nährbodenrezepturen s. Kap. 7.

5.3. Untersuchung von Abstrichen, Sputum, Stuhl, Urin, Blut, Sekreten, Punktaten, Liquor und Gewebe

5.3.1. Mikroskopische Verfahren

Beim mikroskopischen Nachweis von Pilzelementen im Patientenmaterial lassen die Zellformen Rückschlüsse auf eine mögliche Zugehörigkeit zu Hefen, Schimmelpilzen oder dimorphen Pilzen in vielen Fällen zu. Maßgebend ist dabei auch die Größe der Pilzstrukturen.

- **Nativpräparat:** Vom Untersuchungsmaterial oder Sediment wird ohne Färbeprozedur ein Deckglaspräparat angefertigt.
- **Tuschepräparat nach Burri:** Nachweis von *Cryptococcus neoformans* anhand der Kapselbildung. Das Liquorsediment wird mit Tusche 1 : 1 auf dem Objektträger vermischt und wie ein Blutausschlag ausgebreitet (Abb. 56; Vorschrift 29).
- **Gramfärbung:** Pilzzellen reagieren grampositiv, d. h., sie färben sich dunkelblauviolett an. Fädige Pilzelemente und Hefezellen können auf diese Weise in Objektträgerausstrichen von Sputum, Punktaten, Stuhl, Abstrichen, Urin- und Li-

quorsedimenten sowie in Objektträgerquetschpräparaten von abgezogenen Pilzbelägen dargestellt werden. Mikromorphologische Besonderheiten lassen sich an den Pilzen allerdings schwer erkennen (Abb. 57).

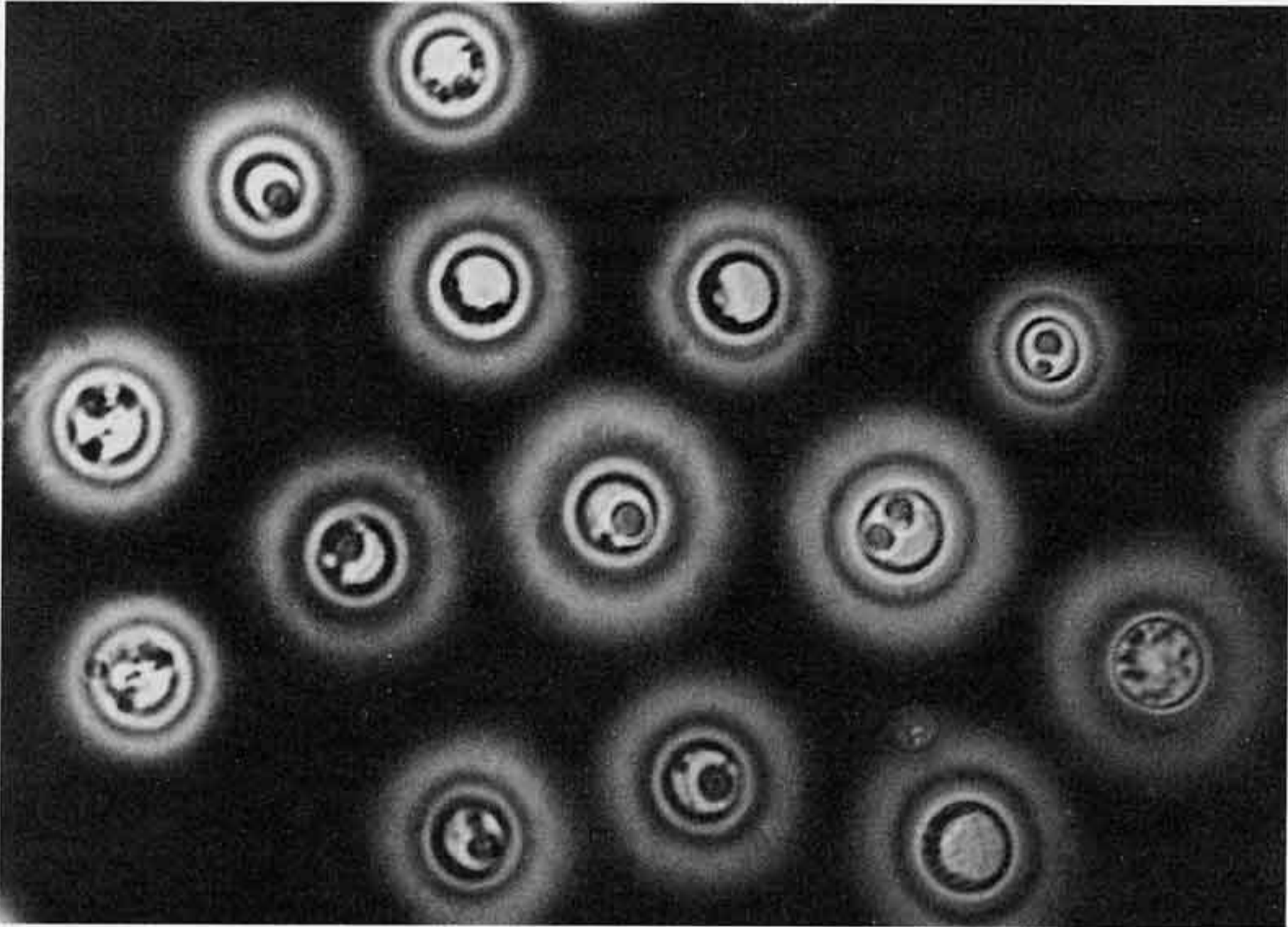


Abb. 56. *Cryptococcus neoformans*. Nachweis der Schleimkapsel im Tuschepräparat.

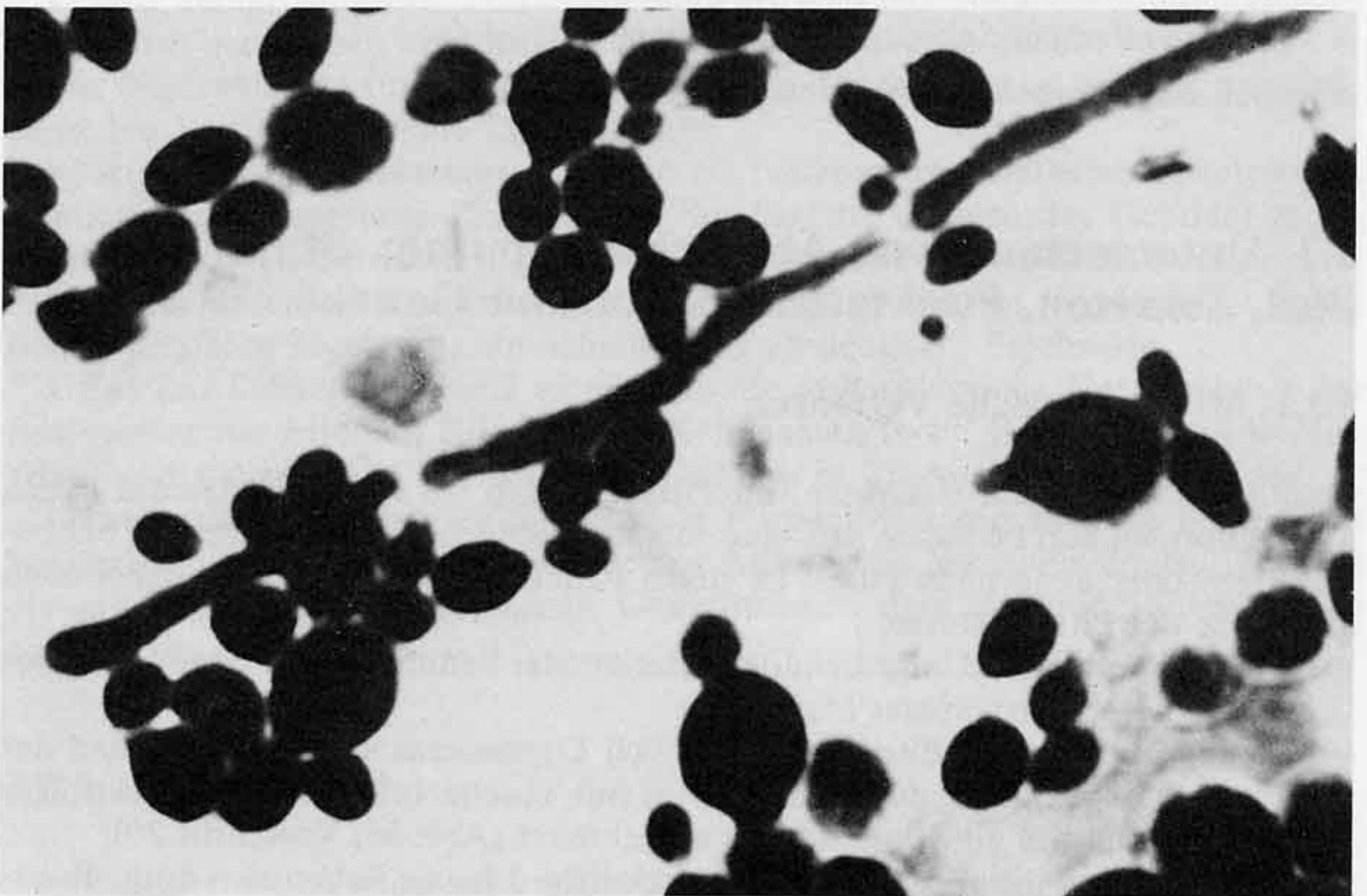


Abb. 57. Vaginalabstrich. Nachweis von sprossenden Hefezellen und Pilzfäden bei Vaginalmykose im Ausstrichpräparat. Gramfärbung.

- **Giemsafärbung und Hämatoxylin-Eosin-Färbung:** Die Färbung wird zum Nachweis von intrazellulär parasitierenden Pilzen, z. B. Hefeformen von *Histoplasma capsulatum*, im Blut, Knochenmark und in abgezogenen Pilzbelägen verwendet.
- **Periodsäure-Schiff (PAS)-Färbung und Methenamin-Silbernitrat-Färbung nach Grocott-Gomori:** Diese Färbeverfahren sind zum Nachweis von Pilzen im Gewebe (Biopsie- und Autopsiematerial) ausgezeichnet geeignet. Bei der PAS-Färbung stellen sich Pilze rot dar, bei der Grocott-Gomori-Färbung grauschwarz auf grünlichem Untergrund (Abb. 58).

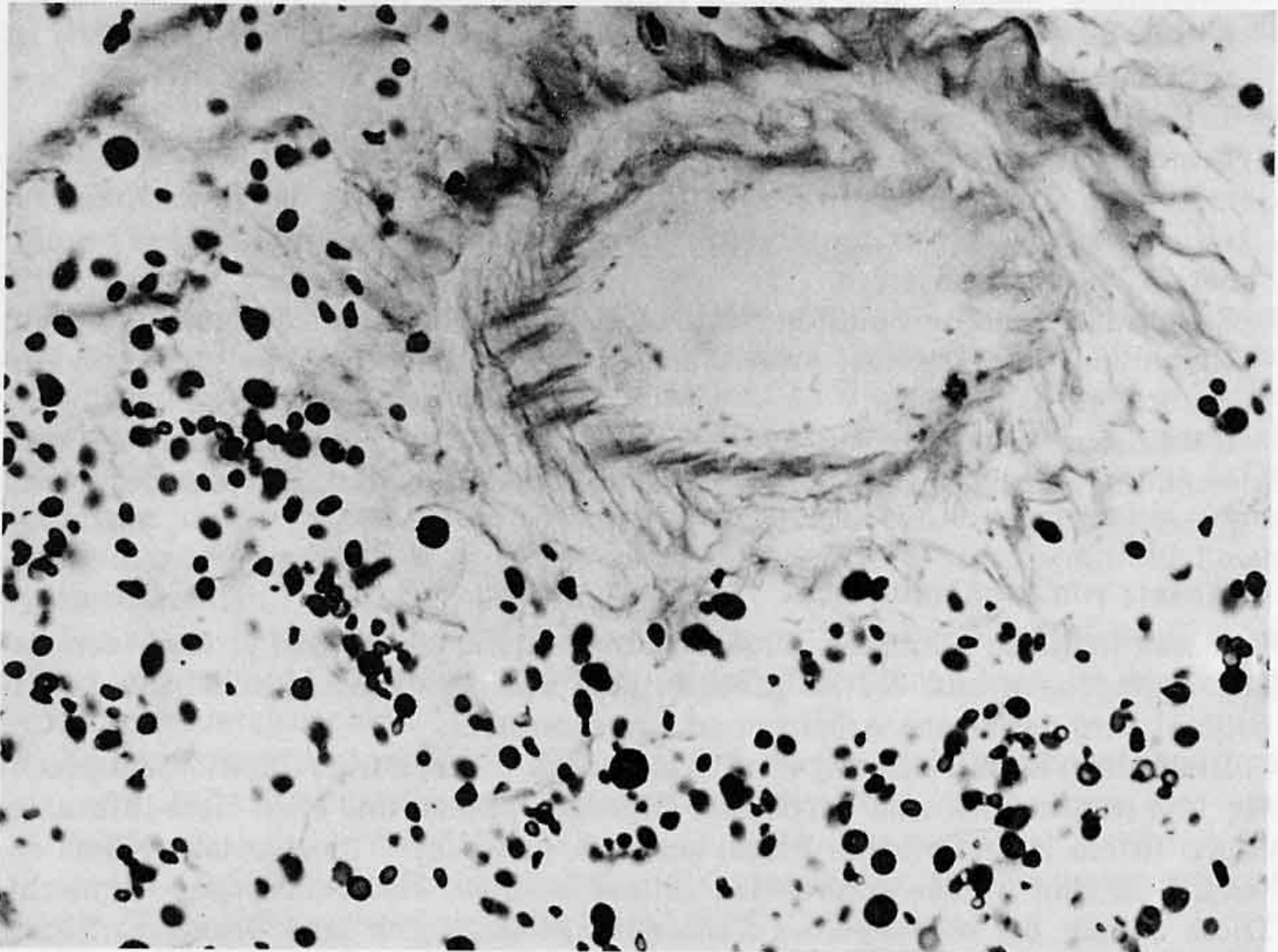


Abb. 58. *Cryptococcus neoformans* in Autopsiematerial (Leptomeninges). Perivascular gelagerte, sprossende Pilzzellen. Färbung nach GROCCOTT-GOMORI.

5.3.2. Kulturelle Verfahren

● Vorbereitung des Untersuchungsmaterials

- **Urin-, Magen-, Duodenal- und Gallensaft sowie Liquor cerebrospinalis** zentrifugieren (10 min bei 3000 U/min). Sediment auf Nährboden ausstreichen und gegebenenfalls flüssige Anreicherungskultur beimpfen.
- **Sputum und Stuhl** in ausgewählten Fällen mit Trypsin vorbehandeln: Sputum (ein Teil) wird mit 0,25 %iger Trypsinlösung (zwei Teile) versetzt, 30–45 min bei 37 °C inkubiert und dabei mehrmals mit einem Glasstab durchgerührt. Zähes

Sputum wird dadurch verflüssigt und homogenisiert, wodurch Pilze dem Nachweis zugänglicher gemacht werden. Stuhl (1 Gramm) wird mit 9 ml Trypsinlösung (0,25 %ig) in einem sterilisierten Kölbchen mit Glasperlen vermischt, 15 min bei 37 °C inkubiert und währenddessen zur Homogenisierung öfter geschüttelt. Die homogenisierten Untersuchungsproben werden auf Nährböden verimpft.

- **Blut für Blutkultur** ungerinnbar machen, z. B. mit Liquoid-Zusatz, Endkonzentration 0,03–0,05 % (s. Kap. 5.1.2.).

● Nährmedien für Primärkulturen

- **Sabouraud-Glucose- und Kimmig-Agar:** Wachstum von Hefen und Schimmelpilzen. Zusatz von Chloramphenicol ist günstig. Neomycin (Mycerinsulfat) ist zur Unterdrückung von Klebsiellen besonders geeignet (Vorschriften 1 und 5; s. Tabelle 56).
- **Brain Heart Infusion Agar (Hirn-Herz-Infusions-Agar);** Vorschrift 6: für Primärkultur Zusatz von 5–10 % Schafblut, dadurch Förderung des Anwachsens anspruchsvoller Vertreter der dimorphen Pilzgruppe. Nährmedium nur bei begründetem Verdacht einsetzen.
- **Sabouraud-Glucose-Bouillon mit Chloramphenicol:** Anreicherung von Hefen, Hemmung von Bakterien. Anwendung günstig für langfristig transportierte, ausgetrocknete Watteträger.
- **Raulinsche Lösung:** Anreicherung von Hefen, Beseitigung von Bakterien. Anwendung günstig für stark bakterienhaltige Materialien, z. B. Stuhl, Rohmilch (Vorschrift 16).

● Ansatz von Primärkulturen

Die Kulturansätze klinischer Untersuchungsmaterialien werden je nach den Arbeitsbedingungen und der Aufgabenstellung unterschiedlich gehandhabt. In Tabelle 31 wird das eigene Arbeitsprogramm dargestellt.

Blutkultur: Beim Nachweis von Pilzen mittels Blutkultur ist folgendes zu beachten: Als Nährmedien sind Sabouraud-Glucose-Bouillon und Hirn-Herz-Infusions-Brühe (Brain Heart Infusion Broth) geeignet, nicht aber Thioglycolatbouillon. Jeweils 5 ml Blut werden sofort nach Entnahme mit 50 ml Nährlösung vermischt. Diese enthält bei sog. *Biphasen-Kultursystemen* zusätzlich eine Schrägagarfläche. Der Verdünnungsfaktor des Blutes von etwa 1 : 10 ist zur Aufhebung der natürlichen Blutfungizidie einzuhalten. Das Blut kann mit einem speziellen Entnahmesystem, das Nährlösung und -agar enthält, entnommen und in dieser Form dem Labor zugestellt werden (z. B. Vakuum-Blutkultur-Entnahmesystem Neuhaus¹⁾).

Darüber hinaus sind die vor der Kultur durchgeführte Membranfiltration (8 ml Blut werden in Liquoid aufgenommen und sofort durch ein Membranfilter mit 0,45 µm Porengröße filtriert) und die Lysis-Zentrifugation für den Nachweis von Hefen im Blut besonders geeignet (FLEMING et al., 1984).

● Beimpfung der Kulturmedien

- **Qualitativer Pilznachweis:** Die Nährböden müssen reichlich mit Untersuchungsmaterial beimpft werden (ca. 0,1 ml pro Nährboden). Agarmedien können

¹⁾ Hersteller: VEB Pharmaglaswerk Neuhaus, DDR

Tabelle 31. Kulturansatz bei Verdacht auf Endomykose bzw. Pilzbefall

Untersuchungsmaterial	Feste Nährmedien		Flüssige Nährmedien	
	Sabouraud-Agar 25–30 °C	37 °C	Sabouraud- Bouillon	Raulinsche Lösung
Abstriche:				
Mundhöhle	+		+	
Vagina	+		+	
Rektum	+		+	
Auge	+	+	+	
Ohr	+	+	+	
Sputum, Bronchialsekret	+	+	(+)	(+)
	} zusätzlich GAKA			
Stuhl	+	+	(+)	(+)
Urin	+	+	+	+ ¹⁾
Liquor cerebrospinalis, Knochenmark	+	+	+	
Magen-, Gallen- und Duodenalsaft	+	+	+	
Biopsie-, Op.- und Autopsiematerial	+	+	+	
Rohmilch gespendete Frauenmilch			+	+ ¹⁾

+ Ansatz von Kulturen, (+) Ansatz nur bei besonderer Fragestellung, ¹⁾ doppelt konzentrierte Raulinsche Lösung,

GAKA *Guizotia-abyssinica*-Kreatinin-Agar nach STAIB (Vorschrift 19) zum selektiven Nachweis von *Cryptococcus neoformans*

in Petrischalen (bei langer Bebrütungsdauer höhere Agarschicht vorsehen) oder in Röhren als Schrägagar eingesetzt werden (Abb. 59 und 60). Schrägagarkulturen verringern die Austrocknung des Mediums und erhöhen den Arbeitsschutz. – Von Sektionsmaterial oder Biopaten wird ein Stück Gewebe in den Nährboden gedrückt, da die fraktionierte Ausimpfung mit der Impföse oft nicht zum diagnostischen Ziel führt. Agarplatten dürfen keinesfalls verwendet werden, wenn *Coccidioides immitis* im Untersuchungsmaterial zu erwarten ist!

– **Quantitativer Pilznachweis:** Neben der semiquantitativen Erfassung von Pilzen auf festen Kulturmedien durch spezielle Ausstrichtechniken oder die Verwendung kalibrierter Impfösen (Fassungsvermögen 1 µl) für flüssiges Untersuchungsmaterial gibt es verschiedene quantitative Nachweismethoden. Sie beruhen darauf, daß das Untersuchungsgut – nach eventueller Vorbehandlung mit Trypsin (z. B. Sputum und Stuhl) – zunächst mehrstufig verdünnt wird und danach diese Suspensionen auf oder in Agarmedien zur Anzucht von Pilzen verimpft werden. Aus der Anzahl der anwachsenden Kolonien läßt sich unter Berücksichtigung des Verdünnungsfaktors der Pilzgehalt berechnen.

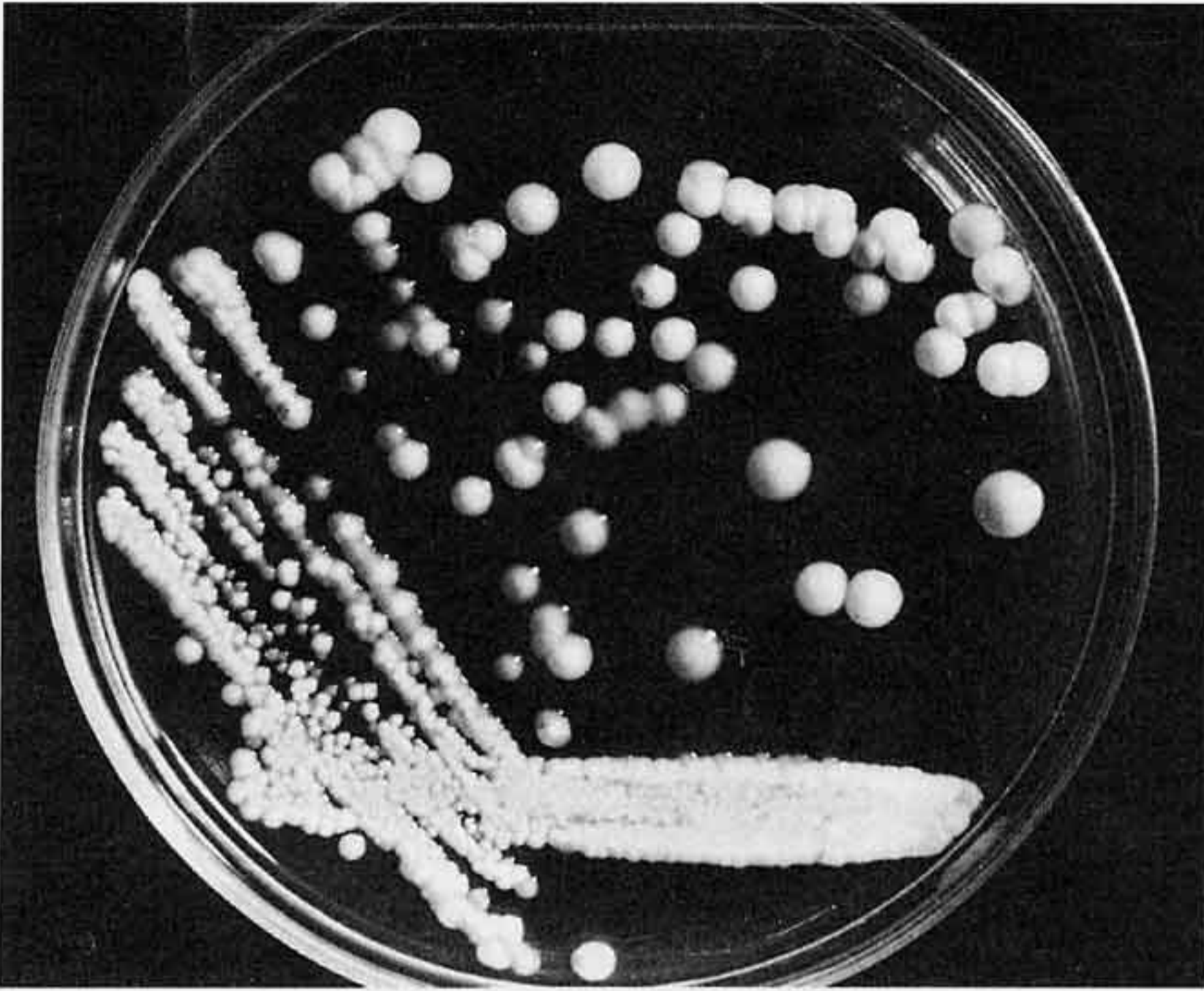


Abb. 59. Anzucht verschiedenartiger Hefekolonien aus Sputum auf Sabouraud-Agar.

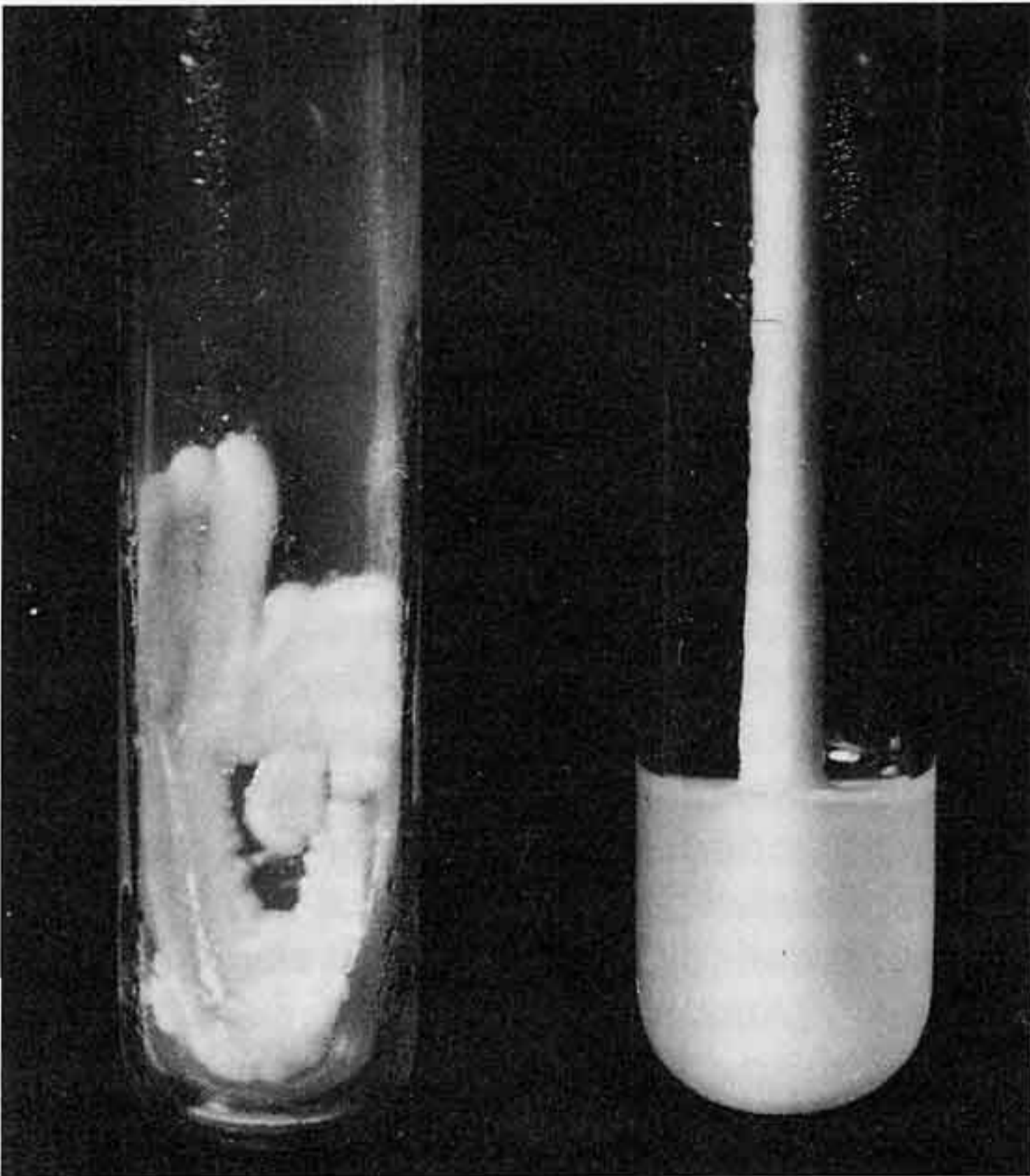


Abb. 60. Anzucht von Hefen aus einem Wundabstrich auf Sabouraud-Schrägagar und in Sabouraud-Bouillon.

Nachfolgend soll die **aerobe Tropfplattenmethode** von HAENEL (1960) und BERNHARDT (1973) erläutert werden, die sich für mykologische Keimgehaltsbestimmungen bewährt hat (Abb. 61).

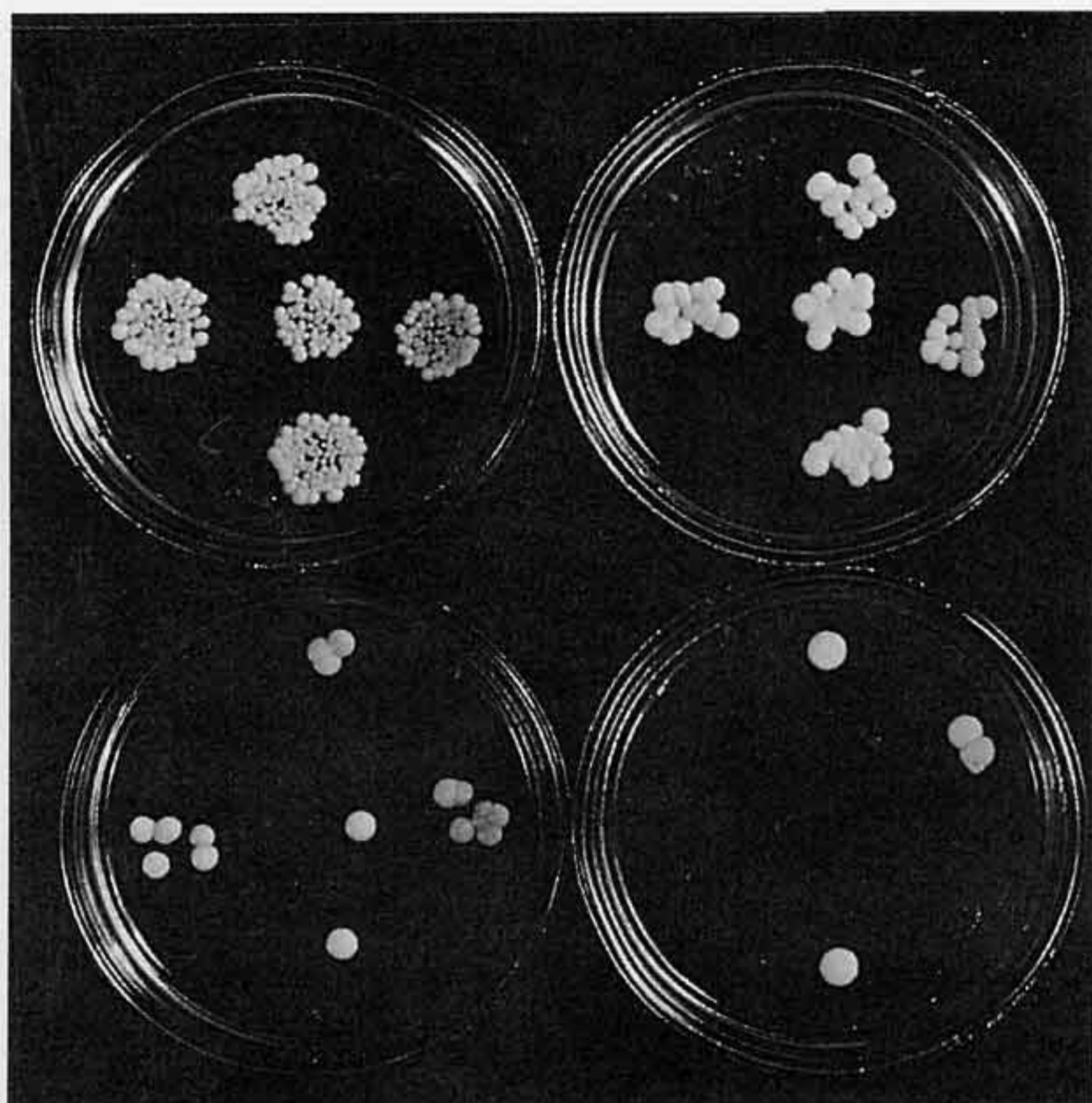


Abb. 61. Tropfplattenmethode zum quantitativen kulturellen Nachweis von Hefen. Vorverdünnung des Untersuchungsmaterials: 1 : 10, 1 : 100, 1 : 1000 und 1 : 10 000.

Das Untersuchungsgut wird gründlich durchmischt und mit sterilem Natriumchlorid-Phosphatpuffer I (2. AB DDR) im Verhältnis 1 : 10, 1 : 100, 1 : 1000, 1 : 10 000 verdünnt. Von jeder Verdünnungsstufe werden 0,25 ml auf eine vorge-trocknete Sabouraud-Glucose-Agarplatte mit Chloramphenicol oder Neomycinsulfat in 5 Tropfen getrennt voneinander aufgetropft. Nach 2–3tägiger Bebrütung bei 30–37° C werden die Kolonien derjenigen Verdünnungsstufe ausgezählt, die 10–30 je Tropfen enthält, und der Pilzgehalt für ein g oder kg bzw. ml oder l Untersuchungsmaterial berechnet. Angabe als *koloniebildende Einheiten (KBE)* je Maßeinheit.

● Bebrütungsbedingungen für Primärkulturen

Die meisten medizinisch wichtigen Pilze wachsen optimal bei 30° C. Wenn eine Bebrütung der Kulturansätze in dieser Weise nicht möglich ist, sind Temperaturen von ca. 25° C ausreichend. Zur schnellen Anzucht von *Aspergillus*-Arten aus Bronchialsekret sowie Ohren-, Augen- und Kieferhöhlenabstrichen ist ein paralleler Ansatz bei 37° C zu empfehlen. Die Bebrütungs-dauer von Primärkulturen bis zur Beendigung mit negativem Befund ist aus Tabelle 28 zu ersehen. Blutkulturen 10–14 Tage und die Kulturansätze bei allen unklaren Fällen wenigstens 28 Tage beobachten!

Die Agarmedien werden aller 2–3 Tage auf Wachstum von Pilzen abgelesen.

● **Anlegen von Subkulturen zur Isolierung, Reinzüchtung und Differenzierung der Pilze**

Die flüssigen Anreicherungskulturen des Ansatzes werden nach 3tägiger Bebrütung bei 25–30° C auf Sabouraud-Glucose-Agar- und Reisagarplatten parallel ausgestrichen, anschließend 2–3 Tage bei 22–25° C bebrütet und danach makroskopisch (Sabouraud-Agar) und mikroskopisch (Reisagar) abgelesen (Abb. 62).

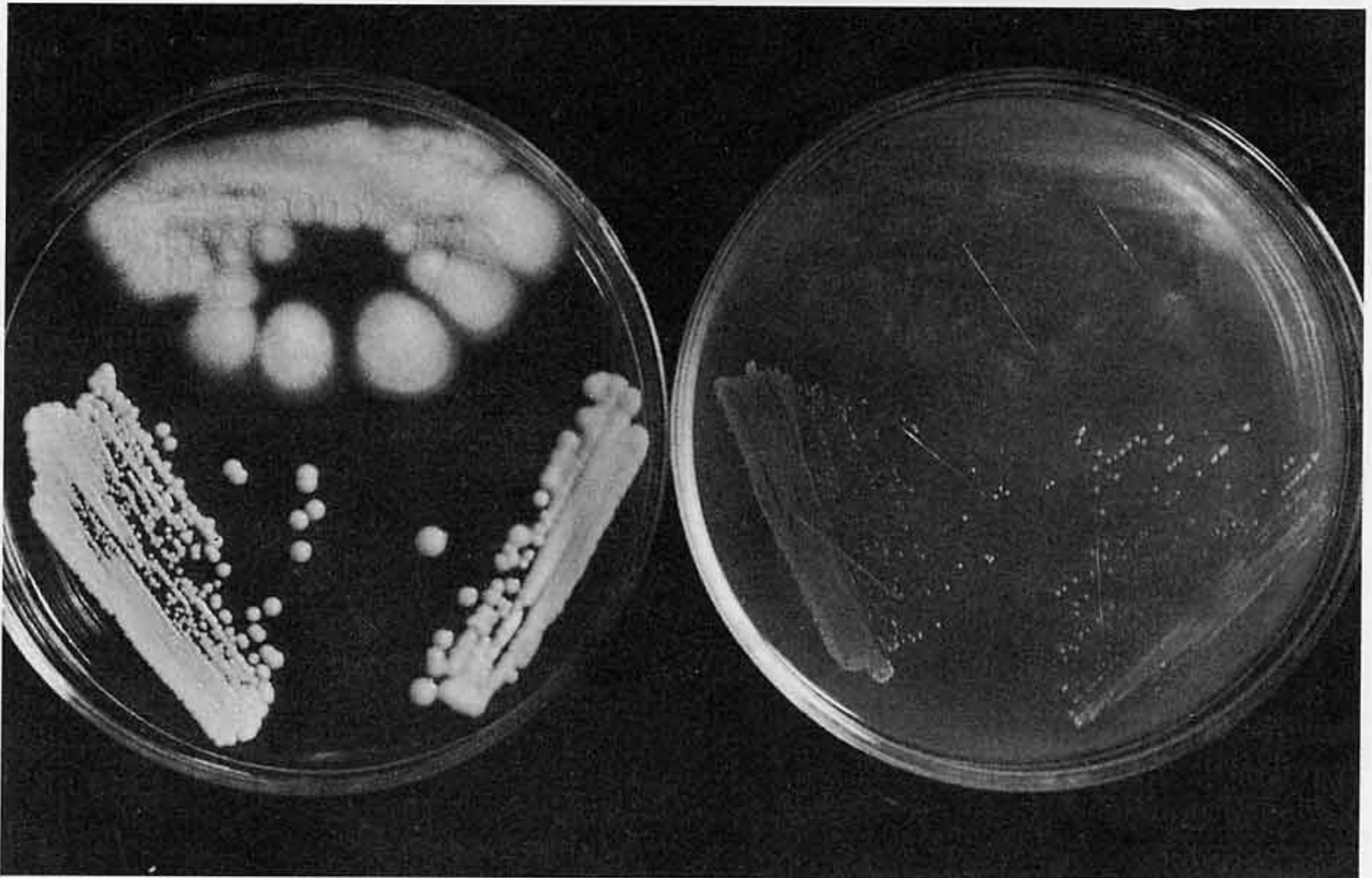


Abb. 62. Plattensatz zur Differenzierung von Hefen und verwandten Pilzen. Links: Sabouraud-Agar. Rechts: Reisagar mit aufgelegten Deckgläschen. Beimpfung beider Agarplatten in gleicher Anordnung: oben *Geotrichum candidum*, links *Candida albicans* und rechts *Cryptococcus* sp.

Auf den Primärkulturen angewachsene Pilze, die anhand der Kolonieforn und des mikroskopischen Bildes nicht identifiziert werden können, oder Pilze in Mischkulturen werden auf spezielle Nährböden abgeimpft:

- **Hefen** auf Sabouraud- und Reisagarplatte. Zur Beseitigung von Bakterien Raulinsche Lösung mit dem verunreinigten Pilzstamm versetzen und nach 3–7tägiger Bebrütung erneut auf Sabouraud- und Reisagarplatten austreichen.
- **Schimmelpilze** auf Sabouraud- oder Czapek-Dox-Agar. Wachstumsfähigkeit bei 37° und 45° C prüfen.
- **Dimorphe Pilzgruppe** auf Hirn-Herz-Infusions-Agar ohne Zusatz von Schafblut.

5.4. Serodiagnostische Verfahren

Die Serodiagnostik von Mykosen schließt den Nachweis spezifischer Antikörper sowie gelöster, frei zirkulierender Pilzantigene und Antigen-Antikörper-Komplexe in Blutserum, Liquor, Urin und anderen Körperflüssigkeiten ein. Dem allgemeinen Trend der immunologischen Forschung folgend, befindet sich die Serodiagnostik der Mykosen in einem Stadium intensiver Entwicklung. Im Rahmen dieser Darlegung muß auf detaillierte Angaben zur Untersuchungstechnik verzichtet und auf Fachliteratur verwiesen werden. Standardisierte Methoden gibt es bisher nur wenige.

5.4.1. Nachweis spezifischer Antikörper

Grundsätzlich sind die allgemein bekannten und in der Praxis erprobten Nachweisverfahren für antimikrobielle Antikörper auch in der Mykosendiagnostik anwendbar (Tabelle 32). Es wurden moderne Methoden mit hoher Sensitivität und Spezifität entwickelt. Ihre weitere Verbesserung ist an die Verfügbarkeit definierter und

Tabelle 32. Einsatz serodiagnostischer Methoden zum Nachweis spezifischer Antikörper

Mykose	Methoden
Candidose	IHAT, IFAT, DID, GE, ELISA, RIA
Cryptococcose	Zellagglutination, IFAT
Aspergillose	IFAT, IHAT, DID, GE, ELISA
Mucormykose	noch kein Test in die Diagnostik eingeführt
Dermatophytose	Ohne diagnostische Bedeutung
Blastomykose	DID, KBR
Histoplasmose	DID, KBR, IHAT, Latex-Agglutination
Coccidioidomykose	DID, KBR
Paracoccidioidomykose	DID, KBR
Sporotrichose	Latex-Agglutination
Chromomykose	ohne diagnostische Bedeutung
Lobomykose	ohne diagnostische Bedeutung
Rhinosporidiose	ohne diagnostische Bedeutung

IHAT Indirekter Hämagglutinationstest

IFAT Indirekter Fluoreszenzantikörpertest

DID Doppelte radiale Immundiffusion nach OUCHTERLONY

GE Gegenstromelektrophorese

KBR Komplementbindungsreaktion

ELISA Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay

RIA Radioimmunoassay

standardisierter Antigene geknüpft. Künftig kann auf eine breite Anwendung dieser Methoden in der mykologischen Laboratoriumsdiagnostik nicht verzichtet werden.

Der Nachweis von Antikörpern gegen Pilzantigene kann die Diagnostik von Mykosen unterstützen, wenn folgende **Voraussetzungen** beachtet werden:

- paralleler Einsatz mehrerer empfindlicher Methoden, die sich im Spektrum der erfaßbaren Antikörper (Antikörper der IgG- und IgM- Klasse, Antikörper gegen Zellwand- und Zellinhalt-Antigene) ergänzen.
- Quantitative Bestimmung des Antikörpergehaltes im Untersuchungsmaterial, z. B. als **Titer** (= höchste Verdünnungsstufe des Serums mit positiver Reaktion).
- Serienweise Einsendung von Serumproben eines Patienten, um die **Titerdynamik** erfassen zu können. Die zeitlichen Abstände für die Antikörperbestimmung richten sich nach dem klinischen Bild: Patienten mit Mykoserisiko ohne bereits vorliegenden Mykoseverdacht sollten im Abstand von 1–2 Wochen serologisch überwacht werden, Patienten mit Mykoseverdacht dagegen in kürzeren Intervallen (aller 3–5 Tage). Als signifikant wird eine 4fache Titeränderung (Anstieg oder Abfall um 2 Titerstufen) gewertet.

Einzelbefunde haben eine geringere Bedeutung für die Diagnostik. Lediglich sehr hohe Titer zeigen eine aktuelle immunologische Auseinandersetzung mit Pilzantigenen an und müssen beachtet werden, sind aber für sich allein nicht beweisend für eine Mykose.

5.4.1.1. Nachweis von Antikörpern gegen *Candida albicans* und verwandte Arten

Bei der Auswahl einer geeigneten Kombination von Antikörpertestverfahren kommen intakte Hefezellen, Zellwand-Polysaccharid, Zellinhalt-Protein sowie Metabolite (z. B. Proteinase) als Antigene in Betracht.

- **Zellagglutinationstest (ZAT)**, Zentrifugiermethode: Nachweis agglutinierender Antikörper (vor allem IgG, aber auch IgM und IgA), die der Makroorganismus gegen Zellwand-Mannane von Hefezellen bildet. Als Antigen wird eine Hefezell-(Blastosporen)-Suspension von *C. albicans* oder von homologen Hefestämmen des Patienten verwendet. Der Methode liegt die Widal-Technik zugrunde. Bewährt hat sich das Zentrifugieren der Ansatzröhrchen vor dem Ablesen der Agglutination (Zentrifugiermethode von GAETHGENS, 1906). Der Test ist relativ unempfindlich, jedoch als Screeningtest geeignet. Aussagen können nur über die Titerdynamik getroffen werden.

Angaben zur Methode: Standardvorschrift: AB (D. L.)-DDR 85 sowie FRIEDRICH et. al. (1981).

- **Indirekter Fluoreszenzantikörpertest (IFAT)**: Der Test beruht auf dem Prinzip der indirekten Immunfluoreszenztechnik. Die im Patientenserum vorhandenen spezifischen Antikörper gegen *C. albicans* werden an das Antigen (Zellen von *C. albicans*) gebunden und durch Zugabe von FITC¹⁾-markiertem Anti-Human-Globulin im Fluoreszenzmikroskop sichtbar gemacht. Der Test erfaßt vorwiegend IgG-Antikörper, wenn als markiertes Anti-Globulin ein Anti-Human-IgG verwendet wird. Bei Einsatz von markiertem Anti-Human-IgA können Antikör-

¹⁾ Fluoresceinisothiocyanat

per vom IgA-Typ gegen *C. albicans* erfaßt werden. IgM-Antikörper sind in der Gegenwart von IgG und IgA nicht zuverlässig zu erfassen.

Die IFAT-Titer korrelieren mit den ZAT-Titern, werden aber später positiv als der Hämagglutinationstest. Angaben zur Methode: Allgemeine Standardvorschrift: AB (D.L.) – DDR 85 sowie FRIEDRICH et al. (1981).

Der Test ist kommerziell konfektioniert als Candida-IFT Roche (Hersteller: Firma Hoffmann – La Roche AG, Basel, Schweiz).

– **Indirekter Hämagglutinationstest (IHAT):** Agglutination von Schaferythrozyten, die mit Candida-Antigen beladen sind. Als Antigene werden Polysaccharide der Zellwand von *C. albicans*, Serotyp A, verwendet. Erfasst werden Antikörper der Klassen IgM, IgG und IgA, die gegen die Zellwand-Antigene von Hefezellen (*C. albicans*, außerdem gegen *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* und *C. glabrata*) gerichtet sind.

Der Test verfügt über eine hohe Empfindlichkeit und ist wegen der bevorzugten Erfassung von IgM-Antikörpern zur Überwachung mykosegefährdeter Patienten sowie zur Frühdiagnostik der Candidose geeignet (s. Tabelle 35).

Angaben zur Methode: FRIEDRICH et al. (1981).

Der Test ist kommerziell konfektioniert als Candida-HAT Roche. (Hersteller: Firma Hoffmann – La Roche AG, Basel, Schweiz).

– **Präzipitationsteste mittels Immundiffusion im Agargel:** Nachweis präzipitierender Antikörper gegen gelöste Antigene von *C. albicans* (Zellwand-Polysaccharid- und Zellinhalt-Protein-Antigene). Im Äquivalenzbereich der Konzentrationen der aufeinander zu diffundierenden Antigene und Antikörper werden bei positiven Reaktionen Präzipitationsbanden gebildet. Als Polysaccharid-Antigen eignet sich Candidin (Hersteller: Zentralinstitut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie, Jena, DDR). Zellinhalt-Protein-Antigene werden als zytoplasmatische (somatische) Antigene gewonnen. Der Nachweis von Antikörpern gegen diese Antigene ist für die Diagnose einer tieflokalisierten Candidose wertvoll, da sie sich im allgemeinen nicht bei Personen bilden, bei denen lediglich eine Kolonisation mit *C. albicans* vorliegt. Die Seren werden unverdünnt im Test untersucht. Eine Titerbestimmung ist bei Präzipitationsreaktionen wenig ergebnisreich.

Doppelte radiale Immundiffusion (DID) – Verfahren nach Ouchterlony: Angaben zur Methode: standardisierte Methode: AB (D.L.) – DDR 85 sowie FRIEDRICH et al. (1981).

Gegenstromelektrophorese (GE) oder Überwanderungselektrophorese (ÜE): In diesem Testsystem wandern die Reaktionspartner im elektrischen Spannungsfeld, wodurch häufiger positive Reaktionen als bei der DID auftreten. Es zeigt im Verlauf einer Candidose die Bildung präzipitierender Antikörper früher und schneller als die DID an.

Angaben zur Methode: KABEN und WESTPHAL (1975).

Positive Befunde beim Nachweis von Antikörpern gegen *C. albicans* und verwandte Arten mittels DID und GE korrelieren mit hohen Antikörpertitern im ZAT, IHAT und IFAT.

– **Enzymimmunoassay (ELISA und ähnliche Systeme) sowie Radioimmunoassay (RIA):** Diese hochempfindlichen Testsysteme verwenden enzym- bzw. radioaktiv-markierte Reaktionspartner zur Anzeige serodiagnostischer Ergebnisse. In

jüngster Zeit wurden zahlreiche technische Varianten entwickelt. Damit lassen sich spezifische Antikörper bei nahezu allen von *Candida*-Arten besiedelten Personen nachweisen. Als Antigene werden Mannane und Proteine der Zellwand bzw. des Zellinhalts von Hefezellen eingesetzt. Vorteilhaft ist die getrennte Erfassung der Antikörper vom IgM-, IgG- und IgA-Typ. Angaben zur Methode: Enzymimmunoassay: KOSTIALA und KOSTIALA (1981), RICHARDSON und WARNOCK (1983); Radioimmunoassay: MAUCH et al. (1980).

Abschließend sei hervorgehoben, daß Antikörper gegen Polysaccharidantigen von *C. albicans* vermehrt sowohl bei oberflächlicher als auch bei tieflokalisierter Candidose gebildet werden. Antikörper gegen Proteinantigene des Zellinhalts treten dagegen vorwiegend bei tieflokalisierten Mykosen auf. Danach wird für die Serodiagnostik der Candidose eine Testkombination empfohlen, bei der Antikörper vom IgM- und IgG-Typ sowohl gegen Zellwand-Polysaccharid- als auch gegen Zellinhalt-Protein-Antigene erfaßt werden (H.-L. MÜLLER, 1978; Tabelle 35). Als Screeningtests und zur laufenden Titerüberwachung eignen sich der ZAT und IFAT, die bevorzugt IgG-Antikörper nachweisen, und der IHAT durch seine besondere Erfassung von IgM-Antikörpern gegen *C. albicans*. Zur Klärung des Verdachtes einer tieflokalisierten Candidose haben sich die DID und GE mit Zellinhalt-Protein-Antigenen bewährt.

5.4.1.2. Nachweis von Antikörpern gegen Aspergillus-Arten

Hauptanliegen der Serodiagnostik bei Verdacht auf Aspergillose ist der Nachweis spezifischer Antikörper vom IgG- und IgM-Typ gegen *A. fumigatus*, in Einzelfällen auch gegen *A. niger*, *A. flavus*, *A. nidulans* und andere Arten. Für den Antikörpernachweis werden Konidien, gereinigte Kulturfiltratantigene (metabolische Antigene) und Myzelantigene dieser *Aspergillus*-Arten verwendet (BERGMANN et al., 1979). Ein standardisiertes Aspergillus-Antigen steht in der DDR noch nicht zur Verfügung.

- **Präzipitationsteste mittels Immundiffusion im Agargel:** Nachweis von IgG-Antikörpern gegen gelöste Antigene. *Doppelte radiale Immundiffusion (DID)* – Verfahren nach Ouchterlony: Angaben zur Methode: KURUP und FINK (1978).
Gegenstromelektrophorese (GE): Dieser Test eignet sich besonders für die Aspergillose-Diagnostik. Er ist sensitiver als die DID und beansprucht weniger Untersuchungszeit. Es treten bis zu 5 und mehr scharfe Präzipitationsbanden auf. Unspezifische Präzipitate durch C-reaktives Protein im Patientenserum lassen sich durch Elution der Agargele in 0,5 %iger Natriumcitratlösung ausschließen. Angaben zur Methode: KURUP und FINK (1978); HELBIG und BLASCHKE-HELLMESSEN (1985).
- **Indirekter Hämagglutinationstest (IHAT):** Der Aspergillus-HAT ist hochspezifisch, jedoch nur mäßig sensitiv. Erfasst werden hauptsächlich Antikörper der IgM-Klasse gegen Polysaccharide der Zellwand. Angaben zur Methode: KURUP und FINK (1978).
Das Testverfahren ist kommerziell konfektioniert als Aspergillus-HAT Roche (Hersteller: Firma Hoffmann – La Roche AG, Basel, Schweiz).

- **Indirekter Fluoreszenzantikörpertest (IFAT):** Als Antigen werden Konidien der interessierenden *Aspergillus*-Arten verwendet.
Angaben zur Methode: KURUP und FINK (1978).
- **Enzymimmunoassay (ELISA):** Nachgewiesen werden spezifische Antikörper der IgG-Klasse. Als Antigen wird gereinigtes metabolisches Antigen von *A. fumigatus* und anderen *Aspergillus*-Arten eingesetzt. Das Testsystem ist hochempfindlich. Die Ergebnisse korrelieren mit den in der DID erzielten positiven Befunden. Darüber hinaus können positive ELISA-Resultate bei negativen GE-Befunden auftreten, die durch weitere klinische und mykologische Untersuchungen abgeklärt werden müssen. Eine direkte Korrelation besteht ebenfalls zwischen den Ergebnissen des ELISA und IFAT. Der ELISA eignet sich als Screeningtest.
Angaben zur Methode: RICHARDSON und WARNOCK (1983); HELBIG und BLASCHKE-HELLMESSEN (1985).

5.4.1.3. Nachweis von Antikörpern gegen *Cryptococcus neoformans*

Antikörper gegen *Cr. neoformans* können bei den meisten Patienten mit lokalisierter Infektion nachgewiesen werden, nicht jedoch im Anfangsstadium bei Befall der Meningen oder einer disseminierten Infektion. In diesen Fällen wird zunächst reichlich Polysaccharid-Antigen aus den Schleimkapseln der Hefezellen freigesetzt, das die Antikörper in den Körperflüssigkeiten über längere Zeit neutralisiert. Infolgedessen ist die Cryptococcose anfänglich nur über den Antigennachweis serologisch diagnostizierbar. Der Antikörpernachweis kann zur Therapiekontrolle herangezogen werden.

Die antimykotische Behandlung führt zu einem Verlust von zirkulierendem Antigen im Serum, so daß freie Antikörper im fortgeschrittenen Stadium der Cryptococcose nachweisbar sind.

- **Zellagglutinationstest (ZAT):** Mit dem Test werden agglutinierende Antikörper gegen Zellwand-Polysaccharid-Antigene nachgewiesen. Als Antigen wird eine Zellsuspension (2×10^7 Zellen/ml) von *Cr. neoformans* verwendet, die durch Zusatz von 0,05 % Formalin inaktiviert und konserviert ist. Der Testansatz wird 2 h bei 37° C und anschließend über Nacht bei 4° C inkubiert.
Die Röhrchen werden zum Ablesen 10 min bei 2000 U/min zentrifugiert und danach leicht aufgeschüttelt.
Angaben zur Methode: GORDON und VEDDER (1966).
- **Indirekter Fluoreszenzantikörpertest (IFAT):** Als Antigen werden Hefezellen von *Cr. neoformans* verwendet. Angaben zur Methode: VOGEL (1966).
- **Enzymimmunoassay:** Angaben zur Methode: NAN SCOTT et al. (1980).

5.4.2. Nachweis zirkulierender Antigene

Zirkulierende Pilzantigene können als freie oder als gebundene Antigene in Immunkomplexen aus Blutserum, Liquor, Urin und Vaginalsekret mit hochempfindlichen Methoden erfaßt werden. Spezifität und Sensitivität der Antigen-Nachweisverfahren sind von hochtitrigen Antiseren gegen Pilzantigene abhängig. Für die

Immunisierung der Tiere müssen antigenetisch definierte und reine Antigene ausgewählt werden.

5.4.2.1. Nachweis von *Candida*-Antigen

Zirkulierende Glycoprotein- und Mannan-Antigene von *C. albicans* können bei experimentell infizierten Mäusen und Kaninchen mittels Radio- und Enzymimmunoassay p. i. nachgewiesen werden. Für Patienten mit tieflokalisierter Candidose liegen ebenfalls positive Befunde vor. Beim Nachweis von Mannan-Antigen ist eine Vorbehandlung des Untersuchungsmaterials mit einem proteolytischen Enzym (z. B. Pronase) zu empfehlen. Dadurch wird das bereits in Immunkomplexen gebundene Antigen freigesetzt und zusätzlich erfaßt. Darüber hinaus werden durch die Pronase-Vorbehandlung falsch-positive Reaktionen mit Serumproteinen, wie z. B. dem Rheumafaktor, ausgeschlossen. Freies, ungebundenes Antigen ist seltener nachweisbar als das an Antikörper gekoppelte, da die Periode der Antigenämie bei den meisten Patienten sehr kurz bemessen ist.

Deshalb ist der Zeitpunkt der Antigenbestimmung entscheidend für das Testergebnis. Mehrfache Materialabnahmen sind während der frühen floriden Phase der Candidose für den erfolgreichen Nachweis von Antigenen notwendig.

Angaben zu den Methoden:

- **Passiver Hämagglutinationshemmtest:** MEUNIER-CARPENTIER und ARMSTRONG (1981).
- **Radioimmunoassay (RIA):** STEVENS et al. (1980).
- **Enzymimmunoassay (ELISA):** LEHMANN und REISS (1980); HELBIG et al. (1988).
- **Latex-Agglutinationstest:** BAILEY et al. (1985); dieser Test ist kommerziell konfektioniert als CAND-TECRamco (Hersteller: Ramco Laboratories, INC., Houston, Texas, USA).

5.4.2.2. Nachweis von *Cryptococcus-neoformans*-Antigen

Frei zirkulierendes Polysaccharid-Antigen aus der Schleimkapsel von *Cr. neoformans* läßt sich im Serum bei 85–90 % der Patienten mit einer Cryptococcose des ZNS, bei 30 % mit einer Cryptococcose der Lunge und selten bei Patienten mit lokalisierten Infektionen nachweisen. Antigen im Liquor ist als eindeutiger Beweis für eine Infektion der Meningen anzusehen. Ansteigende Antigentiter zeigen eine Progression, abfallende eine Regression und den Erfolg einer antimykotischen Therapie an. Falsch-positive Reaktionen durch hohen Gehalt an Rheumafaktor werden durch Vorbehandlung der Seren mit Dithiothreitol oder Pronase ausgeschaltet (STOCKMAN und ROBERTS, 1983).

Latex-Agglutinationstest zum Nachweis von *Cr.-neoformans*-Kapselantigen: Dieser Test hat sich in der Praxis bewährt. Er ist kommerziell konfektioniert als

- Cryptococcal-Antigen-Latex-Agglutination-System (Hersteller: M. A. Bioproducts api-bio Mérieux, Nürtingen, BRD).
- Latexagglutinations-Kit für *Cryptococcus neoformans* (Hersteller: Immuno-Mycologics, Norman, Oklahoma, USA).

Angaben zur Methode: STOCKMAN und ROBERTS (1983).

5.4.2.3. Nachweis von *Aspergillus*-Antigenen

Zirkulierende Polysaccharid-Antigene (Galactomannane) der Zellwand von *A. fumigatus* ließen sich sowohl bei experimentell infizierten Mäusen und Kaninchen als auch bei immunsupprimierten Patienten mit gesicherter invasiver Aspergillose in 50% der Fälle nachweisen (REISS und LEHMANN, 1979; WEINER et al., 1986). Nach den bisherigen Erfahrungen fällt der positive Antigennachweis zeitlich mit dem Beginn klinischer Zeichen einer *Aspergillus*-Infektion zusammen (REISS und LEHMANN, 1979). Danach müßte der Nachweis von zirkulierendem *Aspergillus*-Antigen als Indikation für eine sofortige antimykotische Behandlung angesehen werden (RICHARDSON und WARNOCK, 1982).

- **Enzymimmunoassay (ELISA):** Angaben zur Methode: SABETTA et al. (1985); WILSON et al. (1987).
- **Radioimmunoassay (RIA):** Angaben zur Methode: WEINER et al. (1986).

5.5. Interpretation mykologischer Laborbefunde

Wie bereits in den klinischen Kapiteln verschiedentlich hervorgehoben wurde, gibt es derzeit keinen Laborbefund, der mit hinreichender Spezifität und Empfindlichkeit für sich allein das Vorliegen einer Mykose beweisen kann. Der Nachweis eines primär pathogenen Pilzes (Dermatophyten, *Cryptococcus neoformans*, dimorphe Pilzgruppe) läßt im Zusammenhang mit dem klinischen Bild die Beurteilung der ätiologischen Bedeutung des aus Krankheitsherden isolierten Erregers mit hoher Wahrscheinlichkeit zu. Aber auch hier ist die Synopsis der klinischen Erscheinungen (Arzt) und Laborbefunde (Mikrobiologe) zwingend erforderlich. Selbst eine positive Blutkultur beweist z. B. nicht das Vorliegen einer invasiven Mykose, wie noch später gezeigt wird.

Einen Test, der ausschließlich *nicht* spontan heilende, therapiewürdige Endomykosen erfaßt, kann es nicht geben (KAPPE et al., 1987). Die Entscheidung, ob im konkreten Fall eine Lokalprophylaxe, z. B. bei Risikopatienten, keine oder gar eine mit erheblichen Nebenwirkungen behaftete systemische Therapie eingeleitet werden muß, kann nur auf der Basis einer Synopsis der klinischen und ggf. endoskopischen Befunde, der mykologischen, einschließlich serologischer Untersuchungsergebnisse sowie, wenn möglich, der immunologischen Parameter gefällt werden. Hierzu sind Erfahrungen nötig und das kollegiale Konsilium von Klinikern und Mykologen immer anzustreben.

KAPPE et al. (1987) schätzen die Leistungsfähigkeit serologischer *Candida*-Teste wie folgt ein: „Gibt es antigene Pilzbestandteile, die nur dann immunbiologisch wirksam werden, wenn der Wirtsorganismus nicht mehr aus eigener Kraft mit der Pilzinfektion fertig wird? Wohl kaum. Gibt es Antikörper, deren Produktion nur in dieser Situation stimuliert wird? Sehr wahrscheinlich auch nicht. Nur Wirtsfaktoren oder allenfalls durch Wirtsfaktoren modulierte Pilzparameter könnten theoretisch für diese Situation spezifisch sein. Es erscheint demnach äußerst fraglich, ob es neben der klinischen Verlaufsbeobachtung überhaupt einen labordiagnostischen Parameter geben kann, der, qualitativ gesehen, diese Information liefert. Nur die Kinetik von Immunparametern, die durchaus auch bei spontan abklingenden tiefen Candido-

sen auftreten können, vermag Hinweise zu geben auf Persistenz und möglicherweise Therapiebedürfnis.“

Dieses Zitat verdeutlicht treffend die Situation der Diagnostik von Endomykosen und damit die Schwierigkeiten, die die Interpretation mykologischer Untersuchungsbefunde bereitet.

5.5.1. Mikroskopie-Befunde

Grundsätzlich ist bei der mikroskopischen Untersuchung von Patientenmaterial nur der positive Pilznachweis relevant. Negative Befunde schließen eine Mykose nicht aus.

Mikroskopische Nachweisverfahren sind für die mykologische Überwachung von Patienten nicht ausreichend.

● Dermatologische Proben

Der Nachweis von Pilzhyphen und Arthrosporen in Haut-, Haar- und Nagelmaterial bestätigt im allgemeinen das Vorliegen einer Dermatomykose, ohne daß auf die Art des Erregers geschlossen werden kann. Eine Ausnahme macht lediglich *Malassezia furfur*. Ihr mikroskopischer Nachweis läßt sofort die Diagnose Pityriasis versicolor zu (s. Abb. 51).

● Untersuchungsmaterialien bei Verdacht auf Schleimhaut- und Organmykosen

Liquor cerebrospinalis: Prinzipiell muß jeder Hefebefund im Liquor diagnostisch ernst genommen und durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

Der Nachweis von runden Hefezellen mittels Tuschepräparat erhärtet entscheidend den Verdacht auf eine Cryptococcosis.

Sputum und Bronchialsekret: Die in Nativpräparaten sichtbaren Pilzelemente (septierte und unseptierte Pilzgeflechte, Sproßzellen, drusenartige Gebilde) geben wichtige Hinweise auf einen in Erwägung zu ziehenden Pilzbefall des Respirationstraktes, der durch weitere Untersuchungen zu klären ist. Im Vergleich zu Sputa liefern sorgfältig abgesaugte Bronchialsekrete eindeutiger Ergebnisse.

Urin: Zur Schnelldiagnostik eignet sich die mikroskopische Untersuchung des Sedimentes von frischem Urin. Höhere Keimzahlen ($>10^5$ Hefezellen/ml) werden erfaßt und stellen einen mit Hilfe von Kulturen zu überprüfenden Befund dar.

Gewebe: Dem histologisch-färberischen Pilznachweis kommt hohe Beweiskraft bei der Bestätigung einer Mykose zu. Die Aussage ist besonders eindeutig, wenn die mikroskopisch nachgewiesenen Gewebsformen dem kulturell isolierten Pilz entsprechen (s. Abb. 58).

5.5.2. Kultur-Befunde

Generell interessiert beim kulturellen Nachweis von Pilzen die Spezies – also der **qualitative Pilzbefund**. Dieser reicht bei primär pathogenen Pilzen (Dermatophyten, *Cr. neoformans* sowie dimorphe Erreger von Systemmykosen) zur Bestätigung

der klinischen Verdachtsdiagnose einer Mykose aus. Beim Nachweis opportunistischer Erreger ist zusätzlich ein **quantitativer Pilzbefund** (bei Hefen) oder der wiederholte Nachweis der gleichen Spezies (bei Schimmelpilzen) für die pathogenetische Bewertung angezüchteter Pilze wichtig.

Bezogen auf die klinischen Untersuchungsmaterialien muß unterschieden werden, ob es sich um Proben aus primär sterilen Kompartimenten handelt oder um solche aus Körperbereichen mit einer häufigen Pilzkolonisation (Mundhöhle, Darmtrakt; s. Tabelle 20).

Der Nachweis von *C. albicans* in und auf mehreren Körperbereichen zugleich kann ein Prädiktor für eine disseminierte Candidose sein.

Bei dringendem klinischem Verdacht einer Endomykose darf eine negative Pilzkultur kein Anlaß für Therapieverzicht oder Therapieabbruch sein.

● Bewertung der Kultur-Befunde

Dermatologische Proben: Der kulturelle Nachweis von **Dermatophyten** bestätigt das Vorliegen einer Dermatophytose (Tinea). Von der Körperoberfläche isolierte **Hefen** können Krankheitserreger oder sekundäre Verunreiniger sein. Ihre zumindest grob-quantitative Erfassung ist anzustreben. Der Nachweis von *C. albicans* aus Haut- und Nagelmaterial hat bei entsprechenden klinischen Veränderungen diagnostische Bedeutung. Einige **Schimmelpilze** können im Bereich der Haut und Nägel pathogene Eigenschaften entfalten (z. B. *Scopulariopsis brevicaulis*); die Mehrzahl muß als Kontaminanten angesehen werden.

Aus dem Gehörgang isolierte *Aspergillus*-Arten sind zu beachten und Wiederholungsuntersuchungen zu veranlassen.

Untersuchungsmaterialien bei Verdacht auf Schleimhaut- und Organmykosen: Die diagnostische Wertigkeit der Quantität nachgewiesener *Candida*-Arten ist in Tabelle 33 angegeben. Diese Richtwerte gelten nur für immunkompetente Patienten! Bei immungeschädigten können auch in geringer Menge nachgewiesene Hefepilze zu tödlichen Komplikationen führen.

Abstriche: Die pathogenetische Beurteilung von Hefen aus Abstrichproben ist differenziert in Übereinstimmung mit dem klinischen Bild und in Abhängigkeit von der erfaßten Menge und Art der Pilze vorzunehmen. Jeder Hefenachweis in der Vagina ist pathogenetisch bedeutsam.

Sputum, Bronchial- und Nasensekret, Magen-, Gallen- und Duodenalsaft: Die Interpretation von **Hefebefunden** erfolgt ebenfalls in Übereinstimmung mit der klinischen Symptomatik und dem immunologischen Status des Patienten sowie in Abhängigkeit von der erfaßten Menge und Art der Pilze (Tabelle 33). Nach semi-quantitativer Anzucht auf Agarmedien sind die Befunde „viele bis sehr viele Hefekolonien“ kontrollbedürftig, wobei auch die Kontaminationsmöglichkeit des Sputums während der Rachen-Mund-Passage zu überprüfen ist.

Der wiederholte Nachweis opportunistischer **Schimmelpilze**, die bei 37° C bzw. 45° C (*A. fumigatus*) vermehrungsfähig sind, kann auf eine Beteiligung am Krankheitsgeschehen hinweisen.

Stuhl: Konzentrationen von *C. albicans* und anderen *Candida*-Arten von $\geq 10^6$ /g Stuhl bzw. die Anzucht von „vielen bis sehr vielen Kolonien“ auf Agarmedien sind in Abhängigkeit vom klinischen Bild zu beurteilen und zu behandeln.

Urin: Eine Fungurie mit Keimzahlen von $\geq 10^3$ Hefezellen/ml ist nach den bis-

herigen Erfahrungen bei entsprechender klinischer Symptomatik (überwiegend bei Candida-Sepsis) mit einer systemischen Mykose assoziiert, während Keimzahlen $< 10^2/\text{ml}$ auch als Verunreinigung vom Genitale herrühren können (Tabelle 33). Der Nachweis auch vereinzelter Hefepilzzellen im Urin bei Ausschluß einer Genitalmykose sollte kontrolliert werden. Jedem Pilznachweis im Blasenpunktionsurin ist nachzugehen.

Tabelle 33. Diagnostische Wertigkeit der Quantität von *Candida* spp. in klinischen Untersuchungsmaterialien bei Patienten mit normaler Abwehrlage

Material	Bewertung		
	Normalbereich	Kontrollbereich	Hinweis auf Endomykose
Mundhöhlenabstrich	vereinzelt	mäßig	stark
Sputum	$< 10^4$	10^4 bis $< 10^6$	$\geq 10^6$
Magensaft	$< 10^2$	10^2 bis $< 10^4$	$\geq 10^4$
Dünndarmsaft	$< 10^2$	10^2 bis $< 10^4$	$\geq 10^4$
Stuhl	$< 10^4$	10^4 bis $< 10^6$	$\geq 10^6$
Urin { Katheter- Mittelstrahl- Blasenpunktions- }	$< 10^2$	10^2 bis $< 10^3$	$\geq 10^3$
Blut			jeder positive Befund
Liquor			jeder positive Befund
Punktate			jeder positive Befund
Endoskopischer Abstrich	Ausdehnung des Befalls muß der Endoskopiker einschätzen.		

Mengenangaben als koloniebildende Einheiten (KBE) je ml bzw. g

Blutkultur: Bei entsprechender klinischer Symptomatik spricht der Nachweis der gleichen Pilzart in parallel oder wiederholt angesetzten Kulturen für deren pathogenetische Bedeutung. Mehrere Interpretationsmöglichkeiten läßt der Nachweis von *Candida*-Arten im Blut zu: Er kann einerseits Ausdruck einer inapparenten Fungämie sein, z. B. bei Venen-Verweilkathetern, die ohne Folgen nach Entfernung des Katheters wieder verschwindet und keiner Behandlung bedarf, andererseits vermag bei klinisch manifester Septikämie die positive Blutkultur die Pilzgenese zu erhärten. Es kann jedoch auch bei Candida-Sepsis die Blutkultur wiederholt negativ bleiben. In diesen Fällen können aber der Antigennachweis positiv sein und/oder erhöhte Antikörpertiter gefunden werden.

Liquor cerebrospinalis: Positive Kulturbefunde sind bei Ausschluß einer Kontamination für eine Pilzinfektion beweisend.

Gewebe: Der am Biopsie- und Autopsiematerial erhobene kulturelle Befund muß stets in Verbindung mit dem Ergebnis der histologischen Untersuchung bewertet werden. Der alleinige kulturelle Nachweis von Pilzen in Organmaterial ist nicht ausreichend, um die Diagnose einer Mykose zu sichern.

5.5.3. Serologie-Befunde

Serodiagnostische Befunde müssen in ihrem Verlauf und in Verbindung mit dem klinischen Bild des Patienten interpretiert werden.

5.5.3.1. Serodiagnostik bei Candidose

Bei der serologischen Diagnostik der Candidose ist zu berücksichtigen, daß:

1. durch den ständigen Kontakt mit Hefen der Gattung *Candida*, besonders bei Besiedlung des Orointestinaltraktes, auch bei Gesunden ein niedriger Antikörpertiter vorliegt. Die Kontrolle des Titerverlaufs ist daher zur Unterscheidung von Kolonisation und Infektion von Bedeutung;
2. häufig zwischen der Schwere der Krankheit und der Titerhöhe keine Parallelität besteht und es noch keine gesicherte Methode zur Unterscheidung zwischen oberflächlicher und tieflokalisierter Candidose gibt;
3. gerade bei dem in Frage kommenden Patientenkreis Störungen des Immunsystems zu erwarten sind.

Der überwiegende Teil der serologischen Untersuchungsmethoden ist auf den Nachweis von Antikörpern gegen *C. albicans* ausgerichtet. Anhaltspunkte für die Bewertung der serologischen Befunde gibt Tabelle 34. Im 1. Lebensjahr sind Normalwerte der Agglutinationstiter $\leq 1:8$. Zwischen dem 11. und 16. Lebensjahr erreichen die Titer Erwachsenenwerte (Normaltiter $\leq 1:64$ bzw. $\leq 1:80$).

Zur Früherkennung einer candidabedingten Endomykose ist besonderer Wert auf den Nachweis spezifischer IgM-Antikörper zu legen, die durch den indirekten Hämagglutinationstest oder einen Enzymimmunoassay erfaßt werden können (Tabelle 35).

Weitere Hinweise zur Leistungsfähigkeit der verschiedenen serodiagnostischen Methoden enthält Kap. 5.4.1.1.

5.5.3.2. Serodiagnostik bei Aspergillose

Serologische Untersuchungen sind für die Diagnose einer Aspergillose, besonders der Lunge, unentbehrlich. Nach den bisherigen Erfahrungen ist der Nachweis spezifischer präzipitierender Antikörper von hohem diagnostischem Wert (Tabelle 36). Dabei sind spezifische Antigene für die verschiedenen *Aspergillus*-Arten beim Nachweis von Antikörpern einzusetzen.

Aspergillom-Patienten weisen im allgemeinen einen hohen IgG-Antikörperspiegel auf, so daß der Präzipitationstest in den meisten Fällen positiv ausfällt. Der Antikörpernachweis versagt zur schnellen Diagnostik einer **invasiven Aspergillus-Infektion**. Von Patienten mit Atopie und **allergischer bronchopulmonaler Aspergillose** zeigen 60–65% eine schwache Präzipitationsreaktion mit spezifischen IgG-Antikörpern.

Weitere Hinweise zur Leistungsfähigkeit der verschiedenen serodiagnostischen Methoden s. Kap. 5.4.1.2.

Tabelle 34. Diagnostische Wertigkeit serologischer Befunde beim Nachweis von Antikörpern gegen *Candida* spp. im Serum bei normaler Abwehrlage

Methode	Normaltiter		Grenztiter, Kontrolle notwendig		Deutlich erhöhte Titer	
	Erwachsene	Kinder	Erwachsene	Kinder	Erwachsene	Kinder
Zellagglutination (Zentrifugiermethode)	Erwachsene	Kinder	Erwachsene	Kinder	Erwachsene	Kinder
	0-1 Jahre	1-3 Jahre	0-1 Jahre	1-3 Jahre	0-1 Jahre	1-3 Jahre
	$\leq 1:80$	$\leq 1:8$	$\leq 1:16$	1:16	$\geq 1:320$	$\geq 1:32$
Indirekte Immunfluoreszenz	(IgG) $\leq 1:80$			1:32	$\geq 1:320$	$\geq 1:64$
Indirekte Hämagglutination	(IgG) $\leq 1:80$		1:160	1:16	$\geq 1:320$	$\geq 1:32$
Doppelte radiale Immun-diffusion (Präzipitation gegen Candidin)	(IgM) $< 1:40$ negativ		1:40 schwach positiv	1:32	$> 1:40$ positiv	$\geq 1:64$

Jeder Nachweis von Antikörpern im Liquor cerebrospinalis ist zu beachten!

Tabelle 35. Antikörperbildung bei Candidose (nach H.-L. MÜLLER, 1986)

Klinisches Bild	Antikörpernachweis gegen		
	<i>Candida</i> -Mannane		<i>Candida</i> -Proteine
	signifikanter Titeranstieg		
	IgM (3–10 Tage nach Infek- tion)	IgG (8 Tage nach Infek- tion)	
Flüchtige Schleimhaut-Candidose	+	–	–
Massive Schleimhaut-Candidose	+	+	–
Chronische Schleimhaut-Candidose	(+)	+	(+)
Systemische Candidose	+	+	+

Nachweis: + positiv, (+) schwach positiv, – negativ

Tabelle 36. Bewertung von Präzipitationslinien in Immunpräzipitationstechniken zum Nachweis präzipitierender Antikörper (nach BERGMANN et. al., 1978)

Bewertung	Präzipitationsergebnis	
Stark positiv	mindestens 3 deutliche Linien	} gegen ein Antigen
Positiv	2 deutliche Linien	
Schwach positiv	eine deutliche Linie	
Negativ	keine oder nur eine schwache Linie	

Anforderung an ein Referenzserum mit Antikörpern gegen *Aspergillus fumigatus*: 3 oder mehr Präzipitationslinien.

5.5.3.3. Serodiagnostik bei Cryptococcose

Die wichtigste serologische Methode für die Diagnosesicherung und Prognose einer Cryptococcose ist der Antigennachweis im Serum und Liquor. Freie Antikörper gegen *Cr. neoformans* werden in den meisten Fällen erst im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit nachweisbar.

Einzelheiten werden im Kap. 5.4.1.3. dargelegt.

5.6. Testung der Antimykotika-Sensibilität von Pilzen

Immer häufiger wird eine Resistenz- bzw. Sensibilitätsbestimmung auch bei Pilzstämmen gefordert, die potentielle Erreger von Mykosen sind. Im Gegensatz zu der weit entwickelten Standardisierung der Testmethoden für Bakterien steht die

Resistenztestung von Pilzen noch vor erheblichen Problemen. Vom Verhalten eines Pilzes gegenüber Antimykotika in vitro kann nur bedingt auf seine Empfindlichkeit in vivo geschlossen werden, was besonders für Azol-Präparate zutrifft. Eine Standardisierung der Testmethodik gelang im wesentlichen bisher nur für Flucytosin.

Auch bei Pilzen gibt es das Phänomen der **primären Resistenz** – der vom Patienten isolierte Pilzstamm ist von vornherein resistent – und der **sekundären Resistenz** – der Pilzstamm entwickelt unter dem Einfluß des Medikamentes infolge Adaptation oder Selektion eine Unempfindlichkeit. Dieser Tatbestand ist besonders beim Einsatz von Flucytosin zu beachten.

Die Bewertung der antimyketischen Wirkung eines Antimykotikums ist durch die Bestimmung der *Minimalen Hemmkonzentration (MHK)* und *Minimalen fungiziden Konzentration (MFK)* für Pilzstämme möglich (methodische Angaben für Amphotericin B, Flucytosin und Miconazol bei MCGINNIS, 1980; POLAK, 1987).

Zur Sensibilitätsprüfung von Pilzen kommen folgende Methoden in Betracht:

- **Dilutionstest** (Reihenverdünnungstest) mit flüssigen oder festen Nährmedien zur Bestimmung der MHK und MFK.
- **Diffusionstest** (Agardiffusionsmethode): Der Wirkstoff wird in Form von Testblättchen (Disks)¹⁾ oder als Granulat mittels Granulatdispenser (GEMEINHARDT et al., 1978) auf Agarmedien aufgebracht, die mit dem zu prüfenden Pilzstamm

Tabelle 37. Sensibilitätsprüfung bei Pilzen (nach BURNENS et al., 1988)

Antimykotikum	Spektrum	Resistenz		Sensibilitätsprüfung
		primär	sekundär	
Flucytosin	<i>Candida</i> spp. <i>Cryptococcus neoformans</i>	10–23 % 2 %	5–50 % bis zu 30 %	Bei klinischer Relevanz Indikation gegeben , da Sensibilität nicht voraus-sagbar.
Imidazole	breit	sehr selten	selten	Keine Sensibilitätsprüfung , da keine Korrelation zwischen In-vitro- und In-vivo-Wirksamkeit nachweisbar.
Amphotericin B	sehr breit	sehr selten	sehr selten	Nicht routinemäßig . Bei Therapieresistenz oder Vorliegen einer Pilzart mit bekannt hoher Resistenzquote (z. B. <i>Candida lusitaniae</i>) MHK bestimmen.

¹⁾ Testblättchen werden kommerziell konfektioniert angeboten:

- Flucytosin (Ancotil 1 µg), Fa. Hoffmann-La Roche AG, Schweiz;
- Amphotericin B (50 µg), Fa. Squibb, England;
- Miconazol (50 µg), Fa. Janssen Pharmaceutica, Belgien.

inokuliert wurden. Die nach Bebrütung der Agarplatten ablesbaren Hemmhofdurchmesser sind ein Maß für die antimyzetische Wirkung des Medikamentes. Nach den heutigen Kenntnissen und Erfahrungen sind Resistenzbestimmungen routinemäßig nur gegenüber Flucytosin vor und während der Therapie begründet und notwendig, bei den übrigen Präparaten nur in Ausnahmefällen (Tabelle 37).

Prüfung der Flucytosin(5-FC)-Empfindlichkeit von Hefen mit der Agardiffusionsmethode

Dieser Test führt zu klinisch verwertbaren Aussagen, da eine lineare Korrelation zwischen dem Hemmhofdurchmesser und der MHK besteht. Eine detaillierte Beschreibung des Tests liegt als Standardisierungsvorschlag zum Arzneibuch der DDR (AB – D.L. – DDR 89) vor (BERNHARDT et al., 1988). Verwendet werden Antocil-Testblättchen (1 µg 5-FC pro Disk) und spezielle (pepton- und hefeextraktfreie) Nährböden. Geeignet ist Bacto-Yeast-Morphology Agar, der als Kulturmedium 72 im AB (D.L.)-DDR geführt wird (Abb. 63).

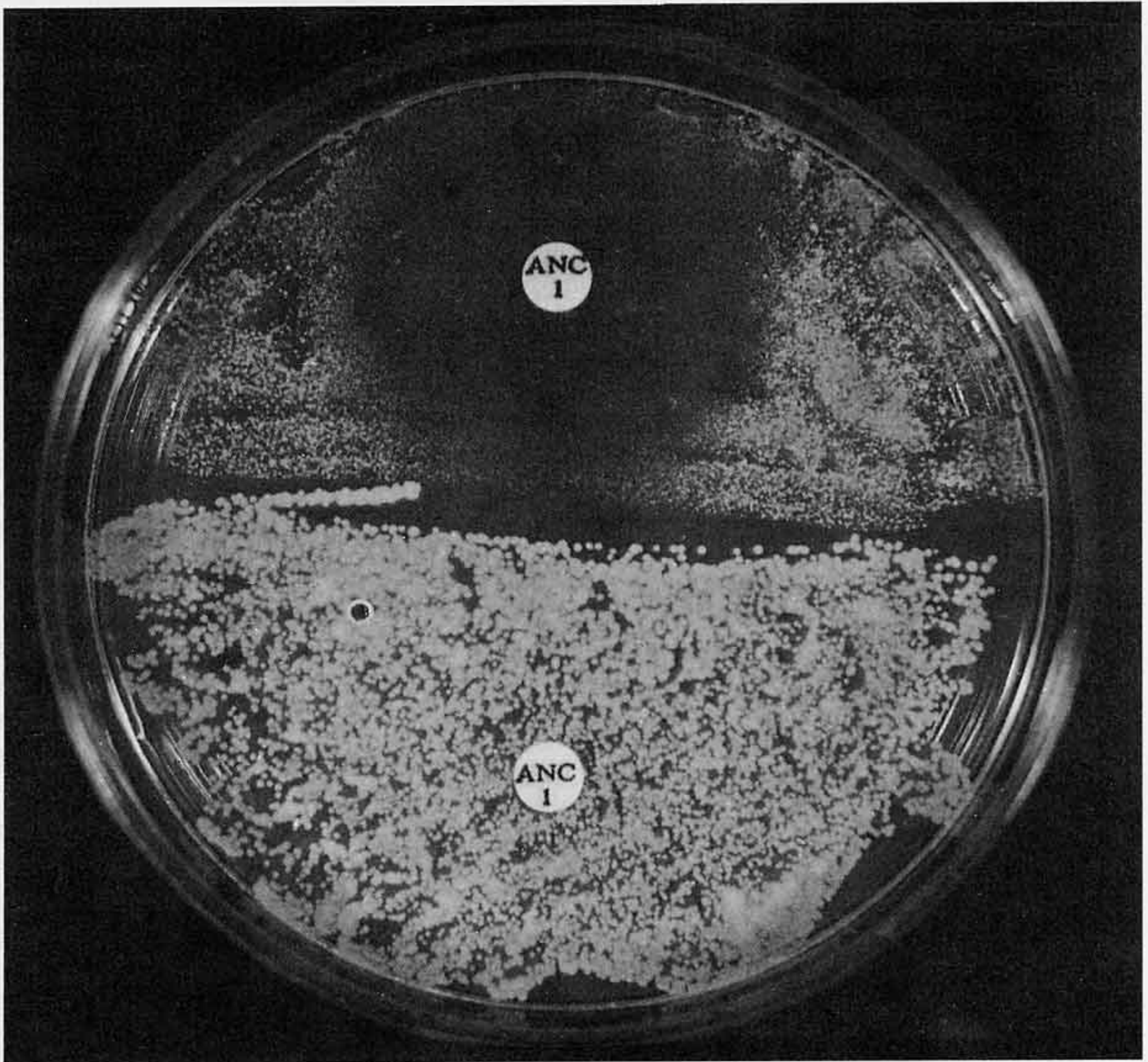


Abb. 63. Empfindlichkeitstestung gegen Flucytosin.

Oben: Empfindlicher Hefestamm (*C. albicans*), Hemmhofdurchmesser > 30 mm, Unten: resistenter Hefestamm (*C. tropicalis*).

Bewertung der Hemmhofdurchmesser von Pilzstämmen:

resistent: ≤ 20 mm, mäßig empfindlich: 21–29 mm, empfindlich: ≥ 30 mm.

Nach unseren Erfahrungen ist ein Teil der Stämme von *C. tropicalis* (84 %, n = 40) und *C. glabrata* (24 %, n = 20) primär resistent gegen 5-FC. Unter der Therapie traten bei *C. glabrata* und *C. albicans* sekundäre Resistenzen auf. Insgesamt liegt jedoch die Resistenzquote für *C. albicans* relativ niedrig (2,5 %, n = 80), was den Angaben anderer Autoren entspricht (DERMOUMI, 1982; J. MÜLLER et al., 1987).

Gegen Nystatin und Amphotericin B wurden bisher äußerst selten resistente Hefestämme beobachtet. Auch gegenüber Azol-Derivaten scheint eine primäre Resistenz kaum vorzukommen, wohl aber ein Wirkungsabfall bei i. v. Applikation durch Metabolisierung des Wirkstoffes infolge Induktion von Leberenzymen. Ob sich eine sekundäre Resistenz entwickeln kann, ist noch unbekannt. Bei Dermato-phyten gibt es keine Resistenzen gegen Griseofulvin, so daß Empfindlichkeitstestungen entfallen können.

Zur Sensibilitätsprüfung von *C. albicans* sind die Isolate sämtlicher Lokalisationen geeignet, so z. B. auch der *C.-albicans*-Stamm aus der Mundhöhle bei Sepsis-Verdacht, da es als erwiesen gilt, daß in den meisten Fällen gleiche Stämme auf und in mehreren Körperbereichen zugleich vorkommen.

5.7. Bestimmung der Antimykotika-Spiegel in Körperflüssigkeiten

Die Überwachung der in Körperflüssigkeiten unter der Therapie tatsächlich erreichten Antimykotika-Konzentrationen kann erforderlich werden

- zur Vermeidung einer Überdosierung von Flucytosin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min),
- zur Überprüfung der Liquorwirksamkeit des Präparates beim Patienten und gegebenenfalls
- beim Versagen der systemischen antimykotischen Therapie.

Für die Konzentrationsbestimmungen von Antimykotika im Serum und Liquor cerebrospinalis stehen biologische, radiometrische und chromatographische Methoden zur Verfügung. Auf folgende sei besonders hingewiesen:

Bioassay: Agardiffusionsmethode als Lochtest. Die Antimykotikum-Konzentration der Patientenprobe wird anhand mitgetesteter Standardkonzentrationen der Reinsubstanz des Medikamentes bestimmt. Als Indikatorkeime werden spezielle Hefe- und Schimmelpilzstämmen verwendet.

- *Nachweis von Flucytosin:* Angaben zur Methode: MCGINNIS (1980), BODET et al. (1985). Bestimmung von 5-FC in Gegenwart von Amphotericin B (KASPAR und DRUTZ, 1975; MCGINNIS, 1980).
- *Nachweis von Amphotericin B:* Angaben zur Methode: MCGINNIS (1980). Bestimmung von Amphotericin B in Gegenwart von 5-FC: MCGINNIS (1980).
- *Nachweis von Miconazol:* Angaben zur Methode: MCGINNIS (1980),
- *Nachweis von Ketoconazol:* Angaben zur Methode: BODET et al. (1985).

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC): Dieses Verfahren ist den biologischen Methoden hinsichtlich Empfindlichkeit, Reproduzierbarkeit und Schnelligkeit überlegen (ESSERS et al., 1982).

– *Nachweis von Flucytosin:* Angaben zur Methode: WARNOCK und TURNER (1981), ESSERS et al. (1982).

5.8. Arbeitsschutz und Desinfektionsverfahren beim Umgang mit Pilzen

Das Arbeiten mit Pilzen und pilzhaltigen Untersuchungsmaterialien erfordert prinzipiell die Einhaltung aller Schutzmaßnahmen, die in einem mikrobiologischen Laboratorium beim Umgang mit Krankheitserregern notwendig und gesetzlich vorgeschrieben sind. Eine besondere Erlaubnis und strengste Anforderungen an den Arbeitsschutz werden beim Arbeiten mit *Coccidioides immitis* (Risikogruppe III der WHO, Gefahrengruppe II nach Vorschrift der DDR) zusätzlich geltend gemacht. Mit diesem Pilz darf wegen der hohen Infektiosität des Arthrosporenstadiums auf Kulturen nur unter einer Sicherheitshaube hantiert werden und die mikroskopische Untersuchung der Kolonien nur nach Abtötung durch Autoklavieren oder Formalin vorgenommen werden.

Weitere wichtige Hinweise geben SEELIGER und HEYMER (1981) in ihrer Monographie. *Histoplasma capsulatum* und *Cryptococcus neoformans* gehören ebenfalls der Gefahrengruppe II an.

Von den auf Nährböden angewachsenen einheimischen Pilzen sind vor allem die stark versporteten *Dermatophyten-* und *Schimmelpilzkolonien* zu beachten, deren Konidien beim Öffnen der Kulturgefäße leicht in die Umgebung verstreut oder inhaliert werden können. Entsprechende Desinfektionsmaßnahmen (Händedesinfektion, Desinfektion der Arbeitsflächen, Fußböden, gelegentlich der Raumluft) sind durchzuführen. Topfpflanzen mit Erde gehören nicht ins Labor!

Hefekulturen sind im allgemeinen wie Bakterienkulturen einzuschätzen und zu handhaben. Hefezellen werden kaum auf aerogenem Wege verstreut. Eine Ausnahme macht jedoch *Filobasidiella neoformans*, die perfekte Form von *Cr. neoformans*. Nach den bisherigen Erfahrungen kam sie jedoch nicht in Untersuchungsmaterialien vom Menschen vor.

Alle kontaminierten Materialien, Glasgeräte, Kulturen in Röhrchen oder Petrischalen sollten bei Vorhandensein von Dermatophyten, Schimmelpilzen und dimorphen Pilzen autoklaviert und bei Vorhandensein von Hefen oder Bakterien in Desinfektionsmittellösung mindestens 4 h eingeweicht werden, bevor sie gewaschen und wieder aufbereitet oder entsorgt werden dürfen.

● Chemische Desinfektionsverfahren

Für den Bereich des Gesundheitswesens der DDR sind die in der „Liste der Desinfektionsmittel“ angeführten Präparate, Konzentrationen und Einwirkungszeiten verbindlich. Für die BRD liegen ebenfalls Listen geprüfter und anerkannter Desinfektionsmittel und -verfahren vor.

Wirkstoffe mit fungizider Wirkung in Desinfektionsmitteln sind: *Formaldehyd*, *Phenolderivate*, *Peressigsäure* und *chlorabspaltende Verbindungen* (z. B. Chloramin = Tosylchloramid-Natrium, roh, 96 %, AB-DDR). Zur Pilzbekämpfung ungeeignet sind quartäre Ammoniumverbindungen. Wofasteril (Peressigsäure) ist für sämtliche Desinfektionsmaßnahmen im Pilzlabor sowie in Einrichtungen des ambulanten und stationären Gesundheitswesens – bei vorschriftsmäßiger Anwendung – zur Abtötung von Pilzen einsetzbar.

Zur *Händedesinfektion* sind pilzwirksame Mittel nach der „Liste der Desinfektionsmittel“ zu verwenden, z. B. für die hygienische Händedesinfektion 0,3 % Wofasteril oder 40 % Propanol (Optal) und für die chirurgische Händedesinfektion 0,5 % Wofasteril oder 60 % Propanol (Optal).

● Physikalische Desinfektionsverfahren

Die Thermoresistenz der Pilze ist unterschiedlich (Tabelle 38). Gegenüber Hitze sind Pilzsporen (Konidien) weniger resistent als Bakteriensporen. Hefen sind empfindlicher als Schimmelpilze. Von UV-Strahlen werden Pilze wesentlich langsamer abgetötet als Bakterien. Sie reduzieren den Pilzgehalt erst nach langer Einwirkungszeit und ersetzen nicht die laufende Scheuerdesinfektion.

Tabelle 38. Physikalische Verfahren zur Abtötung von Pilzen

Verfahren	Pilze	Einwirkungszeit bis zur Abtötung
Strömender Dampf: 100 °C	Hefen Schimmelpilze (Konidien)	sofortige Abtötung 60–90 min
Feuchte Hitze: 70–80 °C 50–60 °C	Dermatophyten (Konidien) Hefen Schimmelpilze (Konidien) (<i>Aspergillus</i> - und <i>Penicillium</i> -Arten)	10 min 5–20 min 20–30 min
Trockene Hitze: 100–115 °C 80 °C 50– 60 °C	Schimmelpilze (Konidien) Dermatophyten (Konidien) Dermatophyten (Hyphen) Hefen	90 min 10 min 30 min 30 min

6. Differenzierung von Pilzen

Aus klinischen Untersuchungsmaterialien können mehrere Pilze zugleich anwachsen, aus denen die medizinisch wichtigen mit möglichst einfachen Methoden isoliert und identifiziert werden müssen. Dieses kann mit vertretbarem Aufwand durch makroskopische und mikroskopische Betrachtung der Pilze auf den Primär- oder Originalkulturen und durch Einbeziehung von Subkulturen auf Spezialnährböden auch in kleineren Laboratorien durchgeführt werden.

Die Differenzierung eines Pilzstammes kann mehrere Wochen in Anspruch nehmen, da sich die morphologischen Merkmale erst nach und nach herausbilden bzw. die StoffwechsellLeistungen längere Zeit beobachtet werden müssen. Eine exakte Bestimmung selten vorkommender Arten ist relativ arbeitsaufwendig und oft schwierig. Sie setzt eine breite Formenkenntnis, Vergleichsstämme und taxonomische Fachliteratur voraus und sollte in mykologischen Speziallaboratorien vorgenommen werden. In den vorliegenden Ausführungen können lediglich Hinweise für die Differenzierung von Pilzen im Rahmen der medizinischen Praxis gegeben werden.

Das erste wichtige Differenzierungsmerkmal ist das Aussehen der Pilzkolonie. Makroskopisch entscheidend sind die Struktur (Textur) und Farbe der Kolonieoberseite bzw. -unterseite (Abb. 64). Die mikroskopische Betrachtung gibt weitere Aufschlüsse darüber, ob ein filamentöser oder hefeartiger Pilz vorliegt und schließt Verwechslungen mit chlorphyllfreien Algen der Gattung *Prototheca* (Abb. 65) oder Bakterien aus (BLASCHKE-HELLMESSEN et al., 1985b). Auf diese Weise kann der zu bestimmende Pilz einer der großen Pilzgruppen (D-H-S und dimorphe Pilzgruppe) grob zugeordnet werden. Die weitere Feindifferenzierung bis zur Spezies erfolgt dann innerhalb der Gruppen nach spezifischen Unterscheidungsmerkmalen (Abb. 66).

Dazu gehören die vegetativen Organe (Abb. 67) und die Fortpflanzungszellen (Abb. 68), die in den einzelnen Pilzgruppen unterschiedlich ausgebildet werden (Tabelle 39). Es ist bemerkenswert, daß nicht nur bei der ‚dimorphen Pilzgruppe‘ sprossende und filamentöse Zellen auftreten, sondern auch bei Hefen, wie z. B. *C. albicans* und *C. tropicalis*, die deshalb als „dimorphe Hefen“ im weiteren Sinne bezeichnet werden.

Für die mikroskopische Untersuchung von Dermatophyten- und Schimmelpilzkolonien eignen sich folgende Präparationen:

1. **Deckglaspräparat mit Lactophenolblau (Zupfpräparat):** von geeigneten Stel-

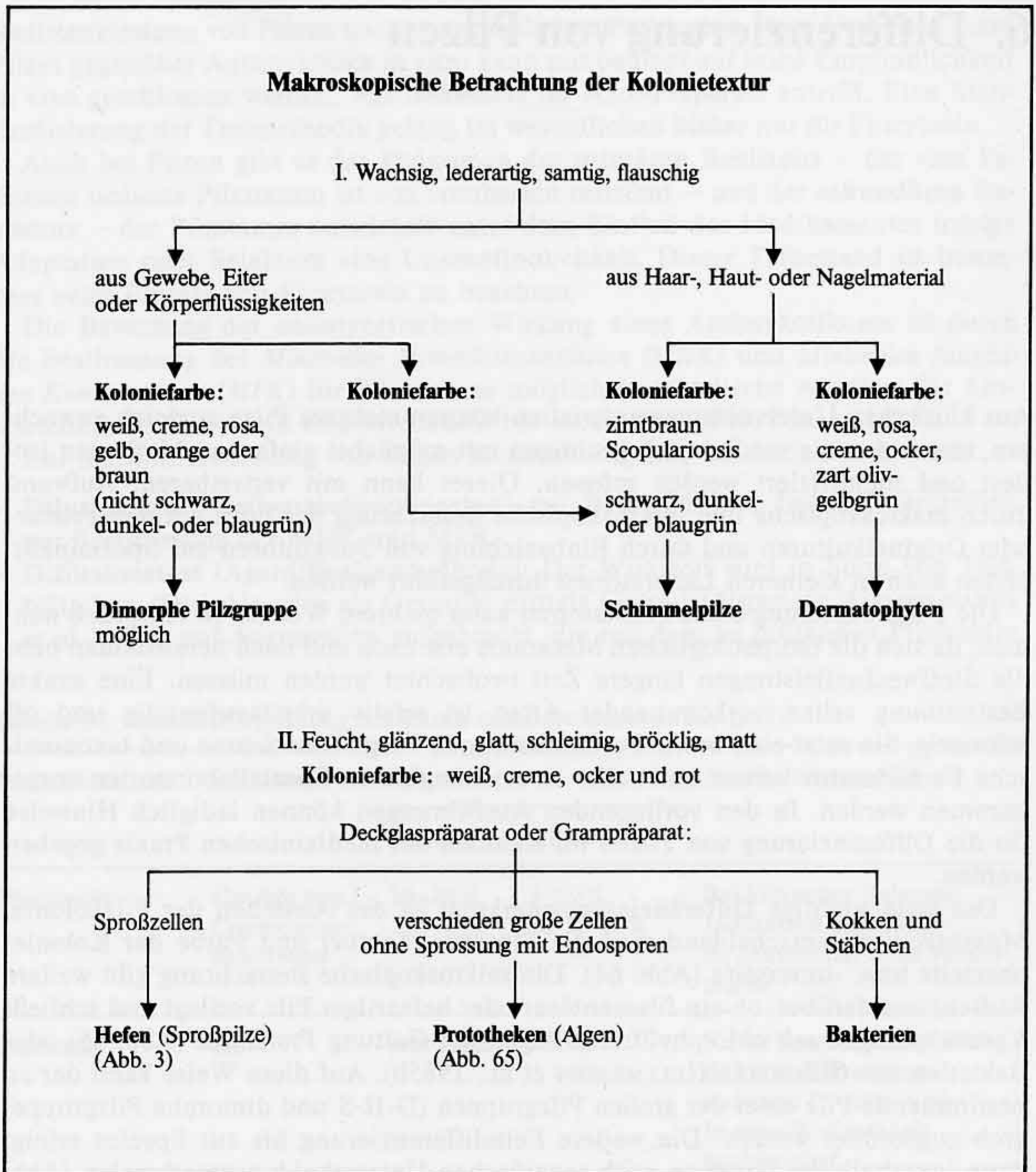


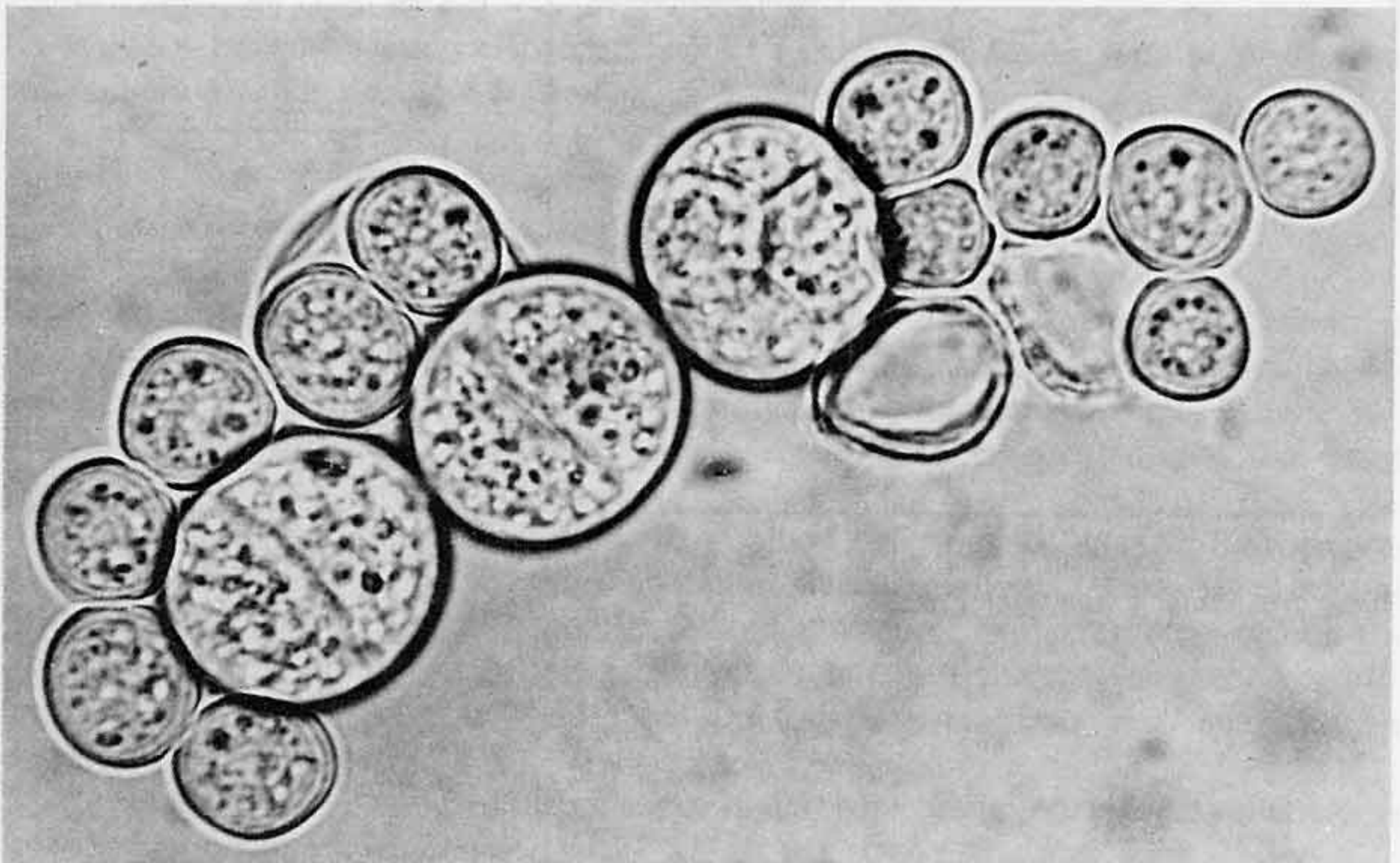
Abb. 64. Klassifizierung von Pilzgruppen.

Abb. 65. *Prototheca zopfii* (chlorophyllose Alge) isoliert aus Nagelmaterial. Kleine, junge Zellen und großzellige Sporangien mit einer oder mehreren Septen bzw. mit reifen Endosporen, die durch Platzen freigesetzt werden. Keine Sprossung!

Tabelle 39. Mikromorphologische Formen bei medizinisch wichtigen Pilzen

Mikromorphe	D	H	S	Dimorphe Pilzgruppe
Sprossende Zellen:				
Blastosporen	-	+	-	+
Pseudomyzel	-	+	-	-
Filamentöse Zellen:				
echtes Myzel:				
Hyphen unseptiert	-	-	+	-
			Zygomyzeten	
Hyphen septiert	+	+	+	+
		<i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i>		
Asexuelle Sporen:				
Konidien	+	-	+	+
Endosporen im Sporangium	-	-	+	+
				Sphärulen von <i>Coccidioides immitis</i> im Gewebe
Sexuelle Sporen:				
Zygosporien	-	-	+	-
			Zygomyzeten	
Ascosporen	+	+	+	+
Basidiosporen	-	+	-	-
		perfekte Form von <i>Cr. neoformans</i>		

+ = vorhanden, - = nicht vorhanden D = Dermatophyten, H = Hefen, S = Schimmelpilze



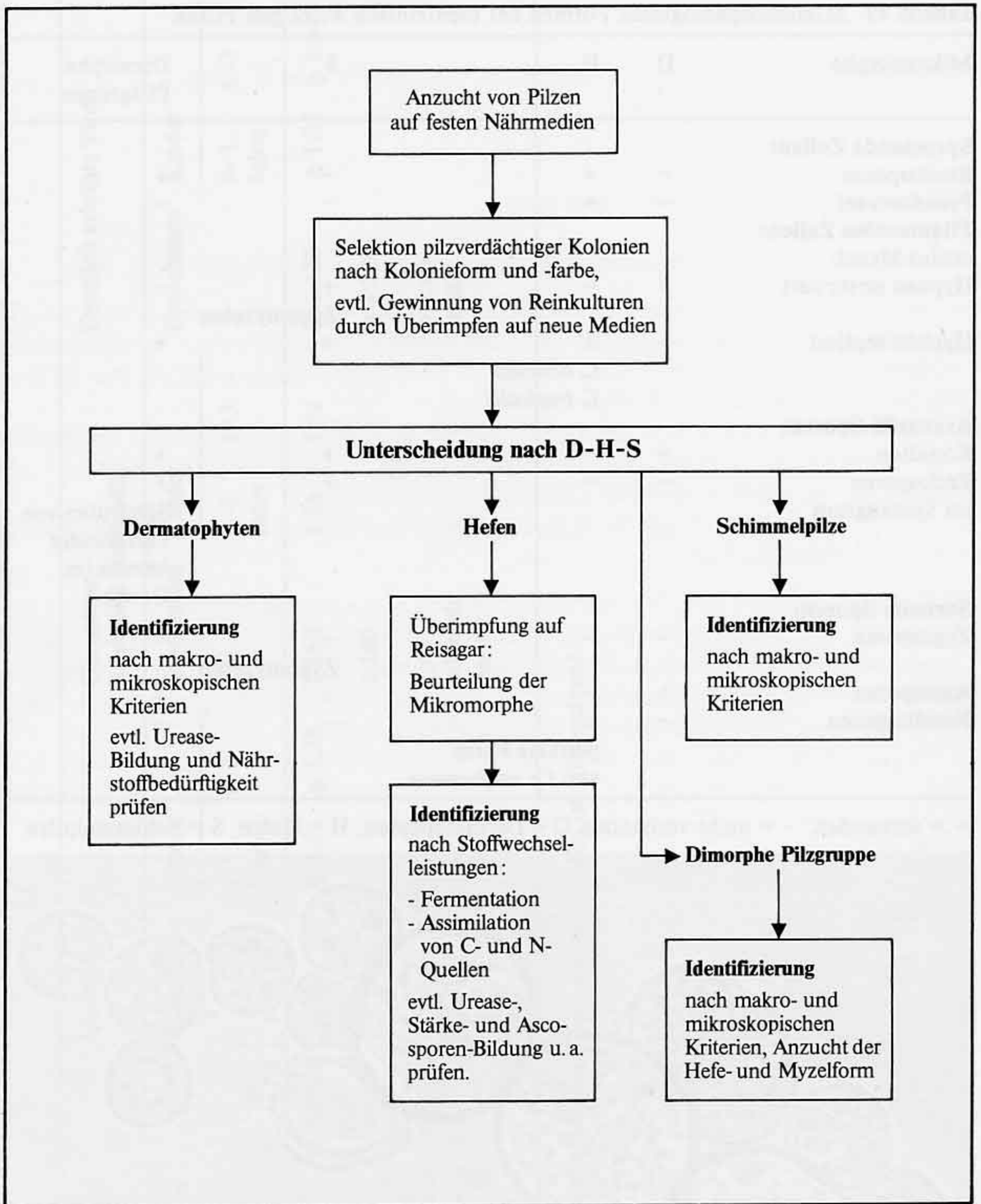
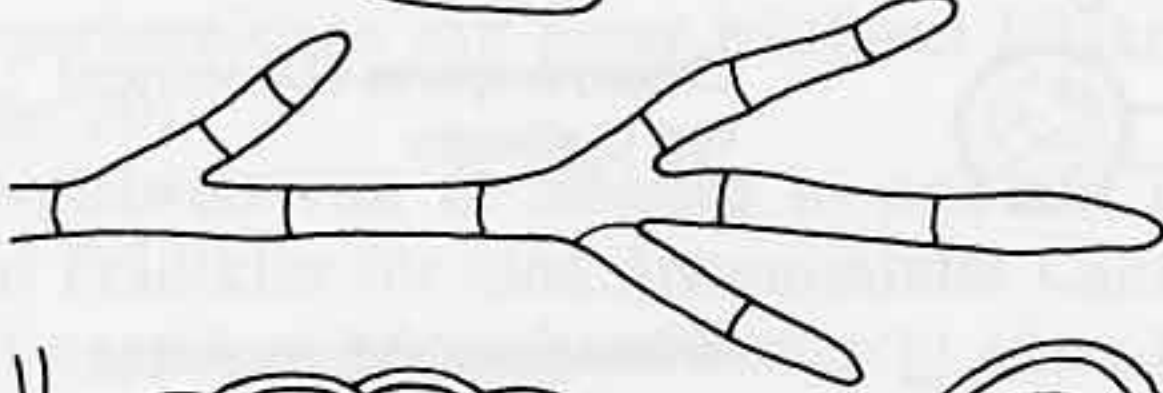


Abb. 66. Schematische Übersicht über den Arbeitsablauf bei der Anzucht und Differenzierung medizinisch wichtiger Pilze.

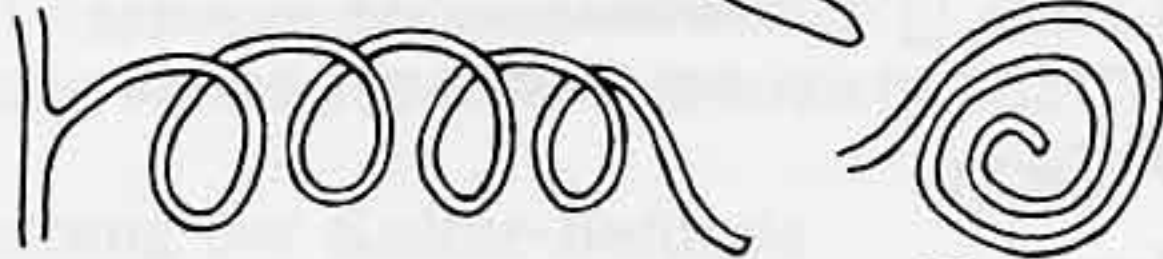
I. Fadenartige Zellen

Hyphe unseptiert

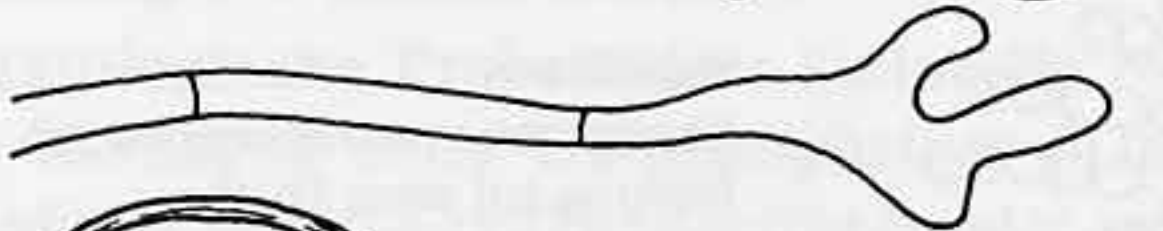
Myzel zönozytisch



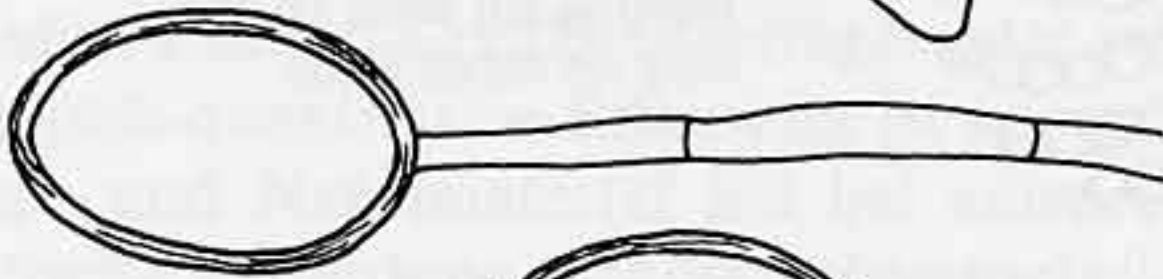
Hyphe septiert

Myzel aus septierten Hyphen
(echtes Myzel)

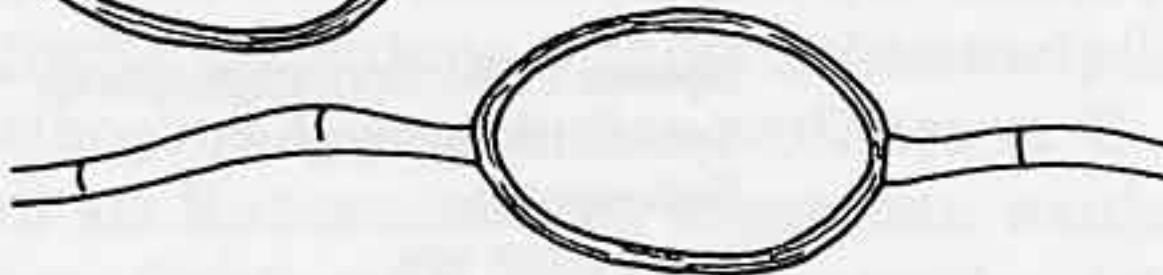
Spiral- oder Weinrankenhyphen



Hyphenende geweihartig



Chlamydosporen terminal



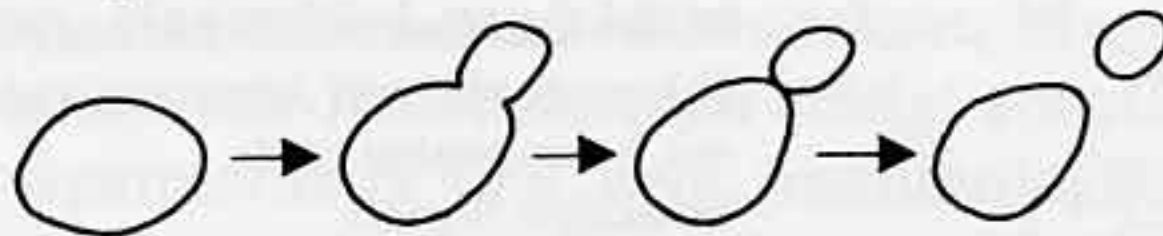
Chlamydosporen interkalar



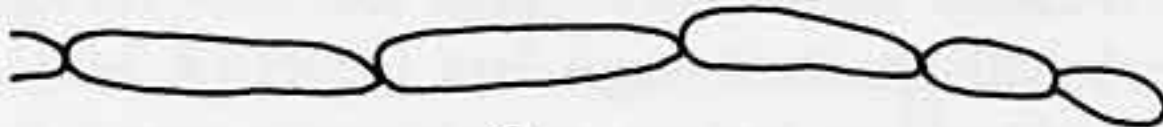
Raquettehyphen



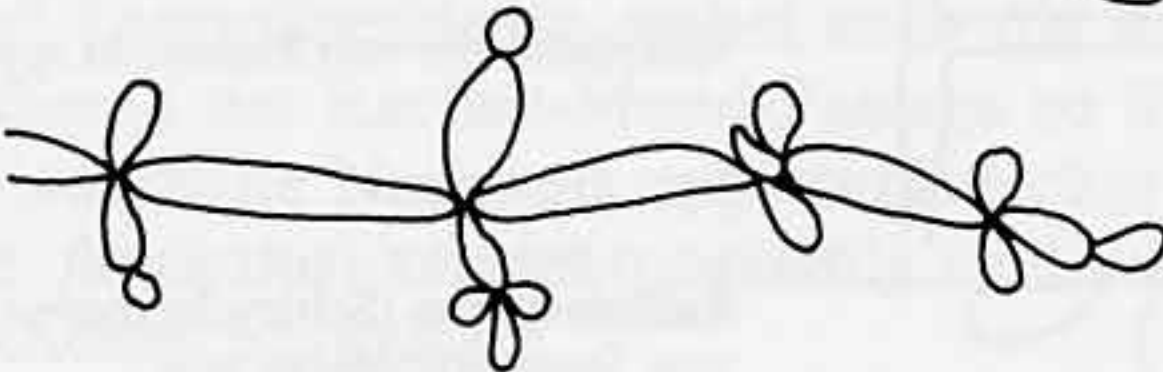
Kammzinkenhyphen

Keimschläuche von *C. albicans*
nach 3stündiger Inkubation
bei 37 °C in Serum
(Keimschlauchtest)**II. Sprossende Zellen**

Blastosporen



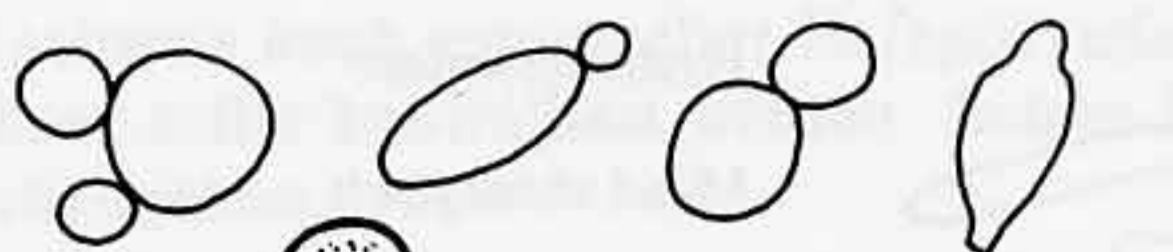
Pseudohyphe



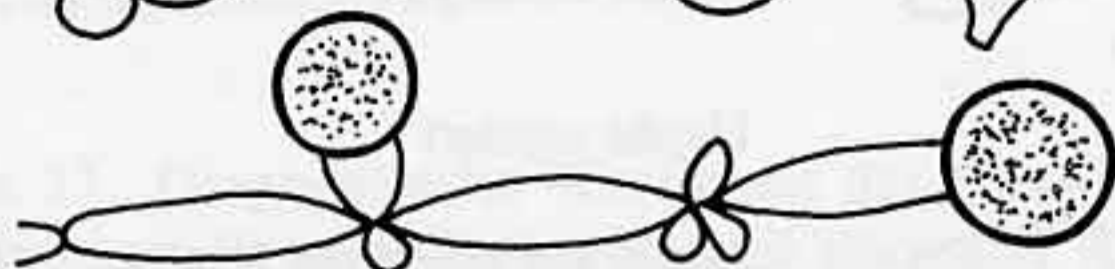
Pseudomyzel

Abb. 67. Schematische Darstellung der vegetativen Organe bei Pilzen.

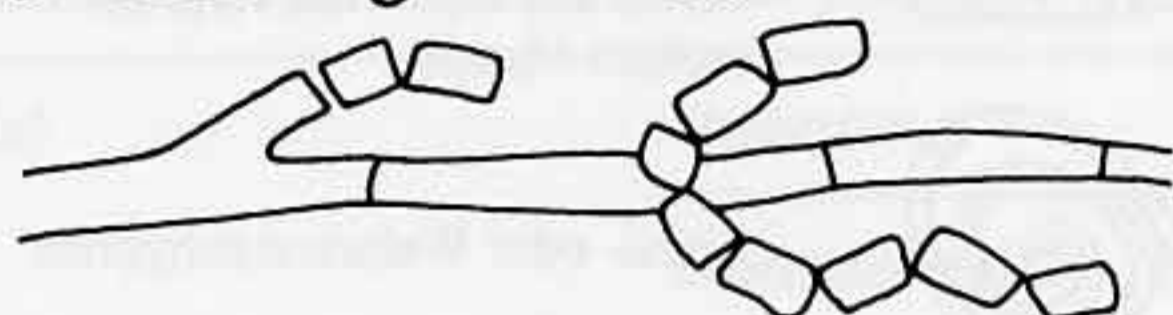
Asexuelle (ungeschlechtliche, vegetative) Fortpflanzungszellen:



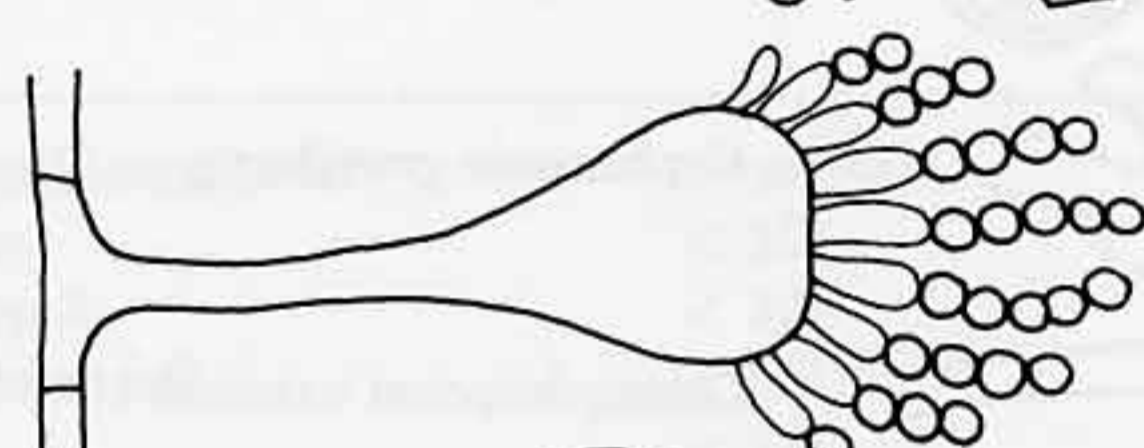
Blastosporen von Hefen



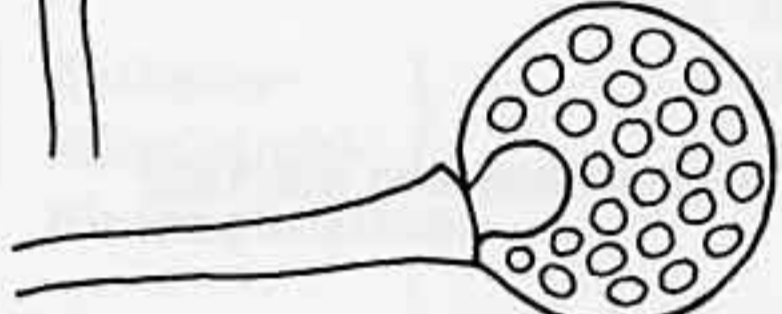
Chlamydosporen (Dauerform) von *C. albicans*



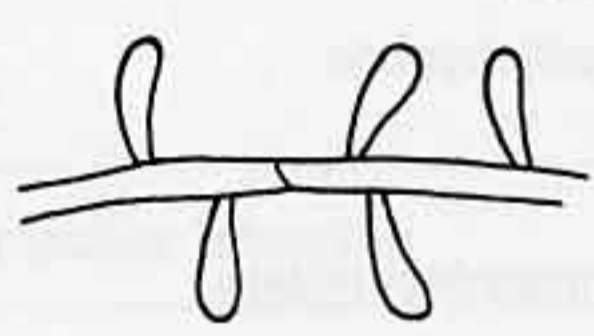
Arthrosporen (Myzelsporen) von *Geotrichum candidum*



Konidien = Ektosporen von *Aspergillus* spp. Bildung auf einer Hyphe oder an deren Ende



Sporen i.e.S., Sporangiosporen = Sporen im Sporangium = Endosporen von *Mucor* spp.

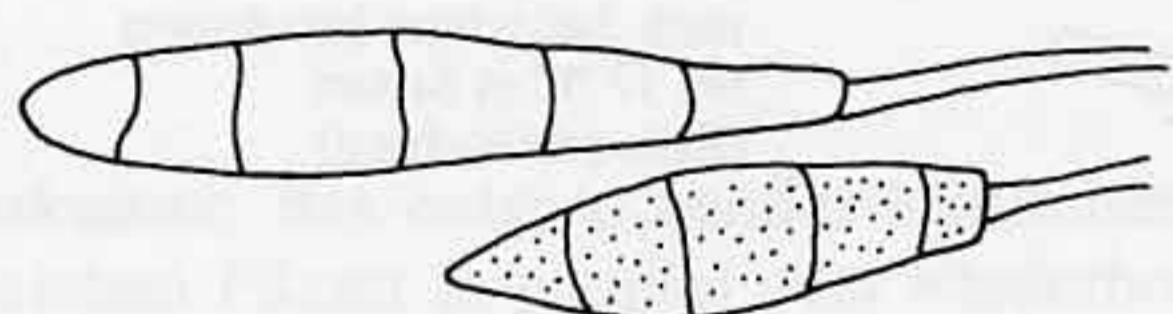


Ährenform

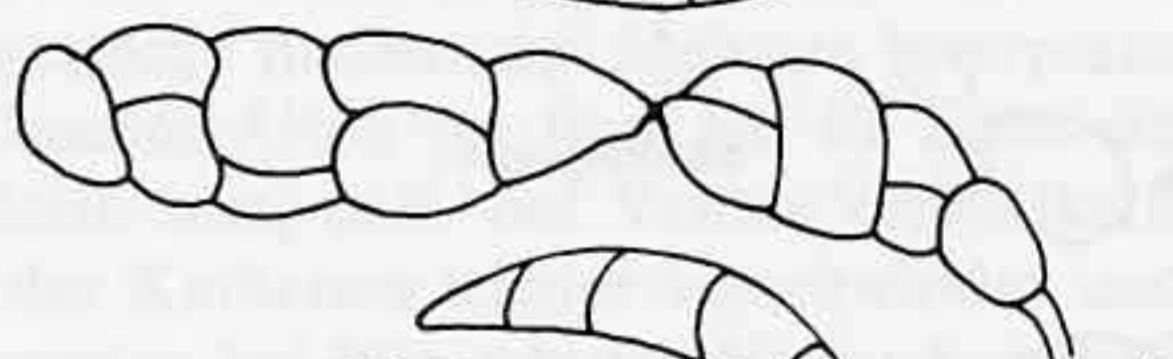


Traubenform

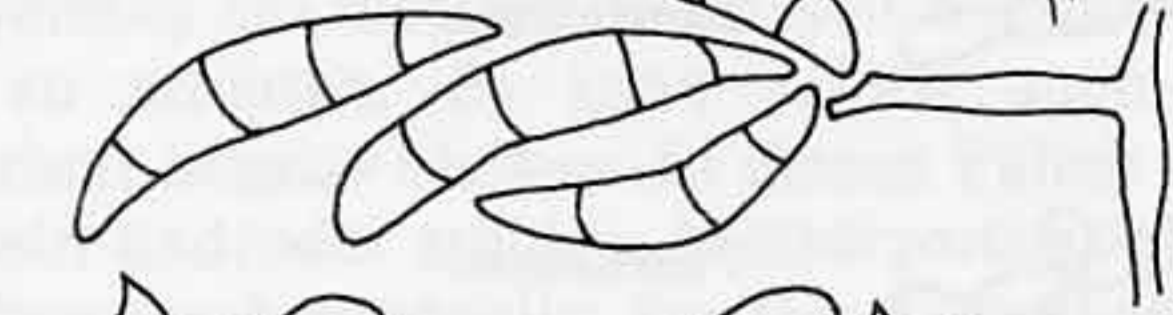
Mikrokonidien von Dermatophyten



Makrokonidien von Dermatophyten mit parallelen Septen



Makrokonidien von Schimmelpilzen Diktyosporien von *Alternaria* spp. mit horizontalen und vertikalen Septen



Makrokonidie von *Fusarium* spp.



Ballistosporen (Schleudersporen) von *Sporobolomyces* spp.

Abb. 68. Schematische Darstellung der reproduktiven Organe bei Pilzen.

len der Pilzkolonie (bei Dermatophyten versporter Bereich im Zentrum der Kolonie; bei Schimmelpilzen periphere Randzone, wo die Pigmentierung beginnt) eine kleine Menge Myzel vorsichtig mit Präpariernadeln in einem Tropfen Lactophenolblau auf einem Objektträger ausbreiten, mit einem Deckglas versehen und bei schwacher ($100\times$) und mittlerer ($400-600\times$) Vergrößerung mikroskopieren. Bei dieser Präparation wird die Anordnung der Sporen an den Hyphen leicht zerstört.

2. **Abdruckpräparat mit Lactophenolblau:** ein Stück Zellophan-Klebeband (ca. 4 cm) wird mit der Klebseite nach unten auf die Pilzkolonie gelegt, vorsichtig angedrückt, danach abgezogen und auf einem Objektträger fixiert, der mit einem Tropfen Lactophenolblau versehen ist. Diese Präparation gibt die charakteristische Pilzstrukturen in der ursprünglichen Lagerung relativ gut wieder.
3. **Deckglaskultur (Mikrokultur):** beste Methode, um den mikromorphologischen Aufbau der Pilze bewahren und fortlaufend mikroskopisch beobachten zu können, jedoch keine Schnellpräparation. Sie darf nicht mit Stämmen bei Verdacht auf *Histoplasma*, *Blastomyces* oder *Coccidioides immitis* angelegt werden.

Die Deckglaskultur kann entweder mit einem seitlich beimpften Agarblöckchen auf einem Objektträger mit sterilem Deckglas bedeckt in einer feuchten Kammer (Abb. 69) oder auf einer U-förmig ausgeschnittenen und an den Kanten beimpften

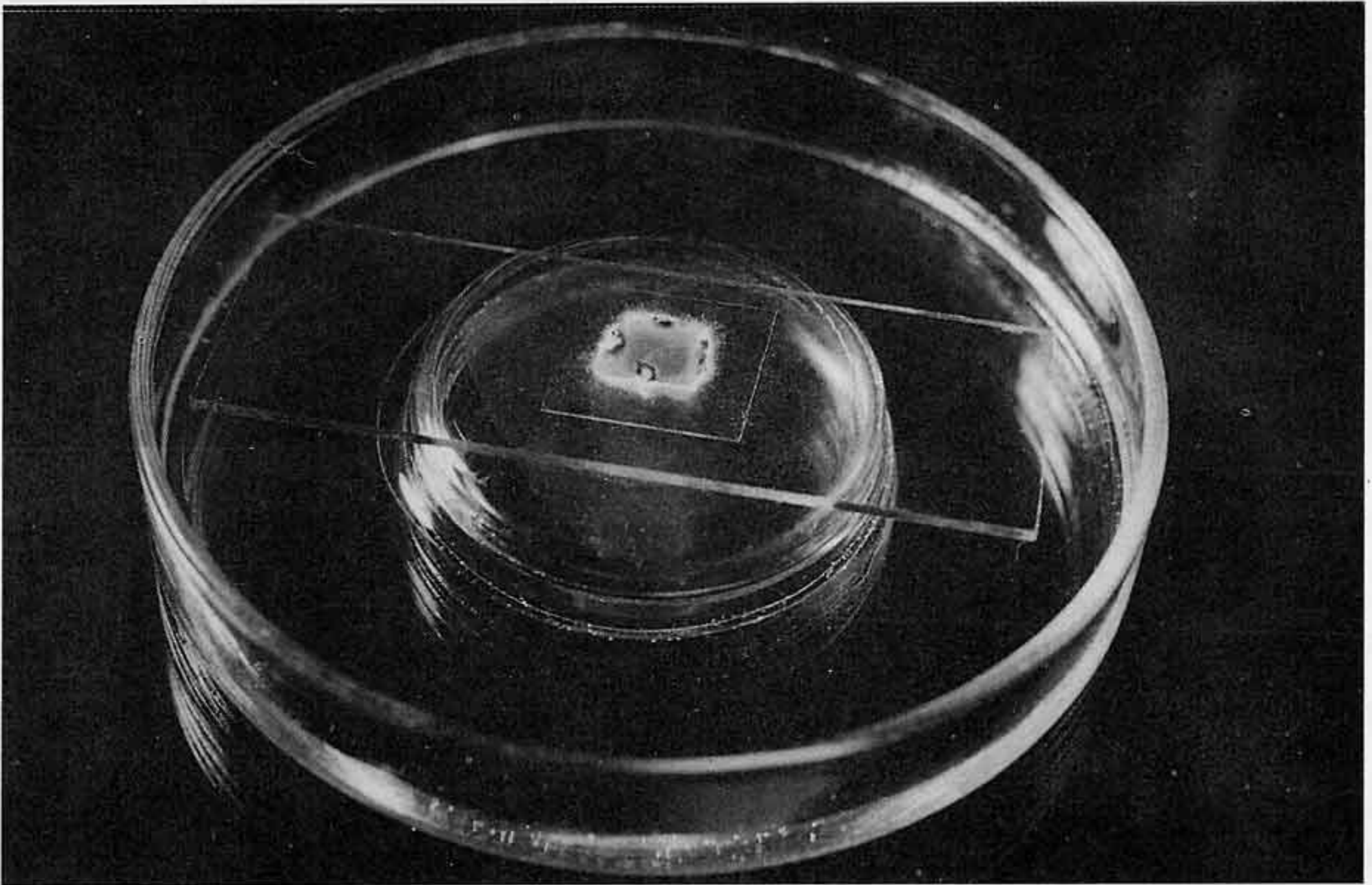


Abb. 69. Deckglaskultur für Dermatophyten und Schimmelpilze (Agarblockmethode).

Agarplatte mit aufgelegten sterilen Deckgläschen (Abb. 70) angefertigt werden. Bebrütung bei Zimmertemperatur. Die mit Pilzmyzel bewachsenen Deckgläschen werden abgenommen, auf einen mit einem Tropfen Lactophenolblau versehenen Objektträger aufgelegt und mikroskopiert. Deckglasrand mit Nagellack bestrichen ergibt Dauerpräparate, die waagrecht gelagert aufbewahrt werden.

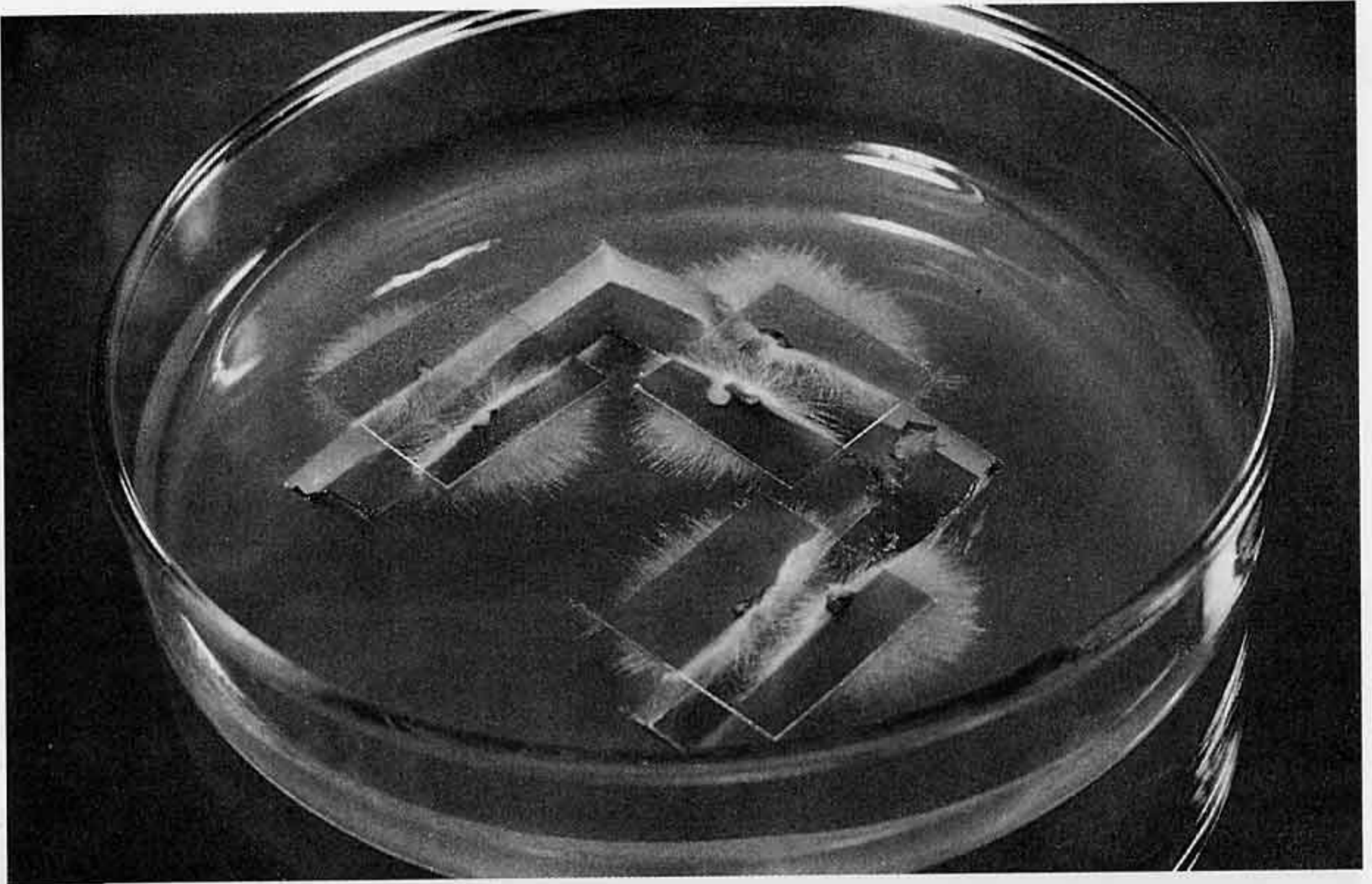


Abb. 70. Deckglaskultur für Dermatophyten und Schimmelpilze (U-förmig ausgeschnittene Agarplatte).

6.1. Dermatophyten

6.1.1. Allgemeine Hinweise zur Differenzierung von Gattungen und Arten

Die Gestalt der mehrzelligen Makrokonidien ist das wichtigste Merkmal zur Unterscheidung von Gattungen (Abb. 71; s. Tabelle 5). Für die Charakterisierung der Arten sind weitere Kriterien von Bedeutung:

Makroskopische Merkmale (nach 5–20tägiger Inkubation bei 22–30 °C auf Sabouraud-Glucose- oder Malzagar:

- Kolonieform und -oberflächenstruktur,
- Koloniefarbe auf der Ober- und Unterseite.

Mikroskopische Merkmale (nach 5–20tägiger Inkubation bei 22–30 °C):

- Makrokonidien: Form und Zellwandstruktur, Anzahl der Kammern (s. Abb. 71).
- Mikrokonidien: Form und Anordnung an der Hyphe (Ähren- und Traubenform), nie in Ketten angeordnet (s. Abb. 68). Menge der Konidien.
- Spezielle Hyphenformen: Spiralhyphen, geweihartig am Ende aufgezwigte Hyphen, Rakett- und Kammzinkenhyphen, terminale und interkalare Chlamydo-sporen (s. Abb. 67).

Gattung**Trichophyton**

Makrokonidien zylindrisch, zigarren- oder bleistiftförmig, mit 2–8 Kammern, glattwandig

Mikrokonidien im allgemeinen zahlreich, einzeln an den Hyphen (Ährenform) oder in Traubenform

Microsporum

Makrokonidien spindelförmig, an den Enden zugespitzt, mit 2–10 Kammern, glatt- und rauhwandig sowie dünn- und dickwandig

Mikrokonidien vereinzelt bis mäßig viel, rund bis tropfenförmig, einzeln an den Hyphen

Epidermophyton

Makrokonidien keulenförmig, mit 2–8 Kammern, glattwandig, einzeln oder in Büscheln zu zwei oder drei Stück, an kurzen Konidiophoren

Mikrokonidien werden nicht gebildet

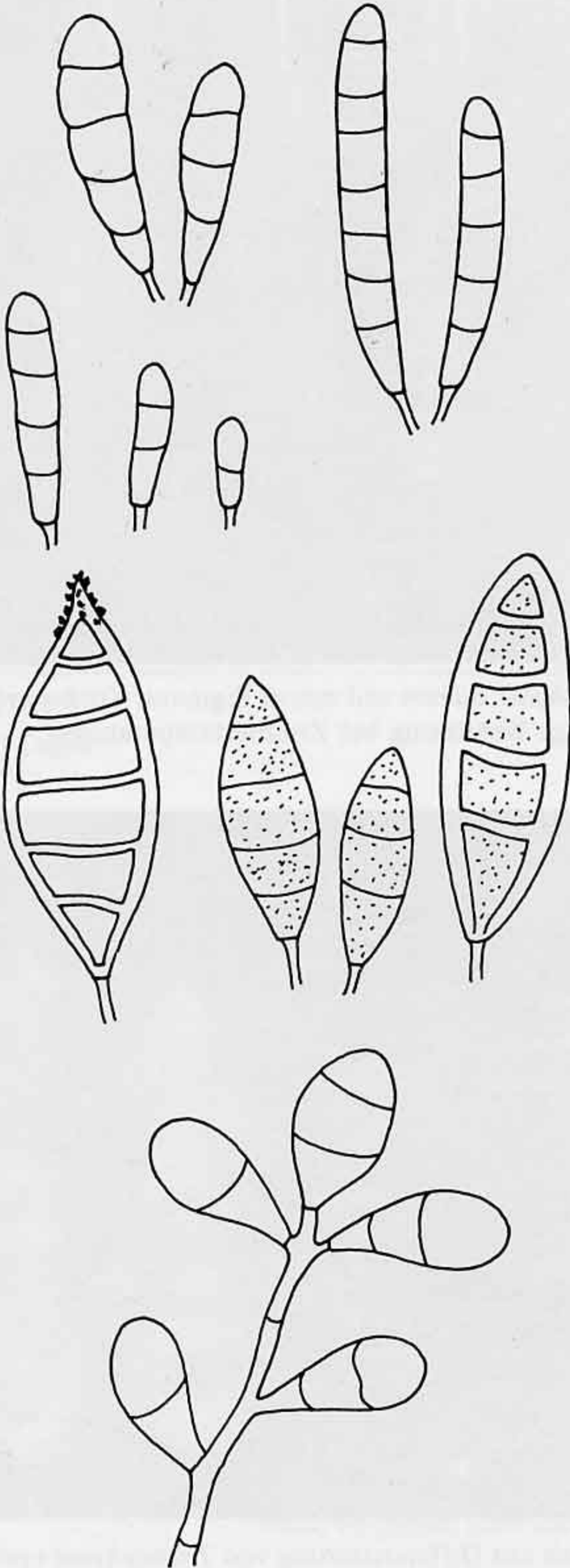


Abb. 71. Differenzierung von Gattungen der Dermatophyten.

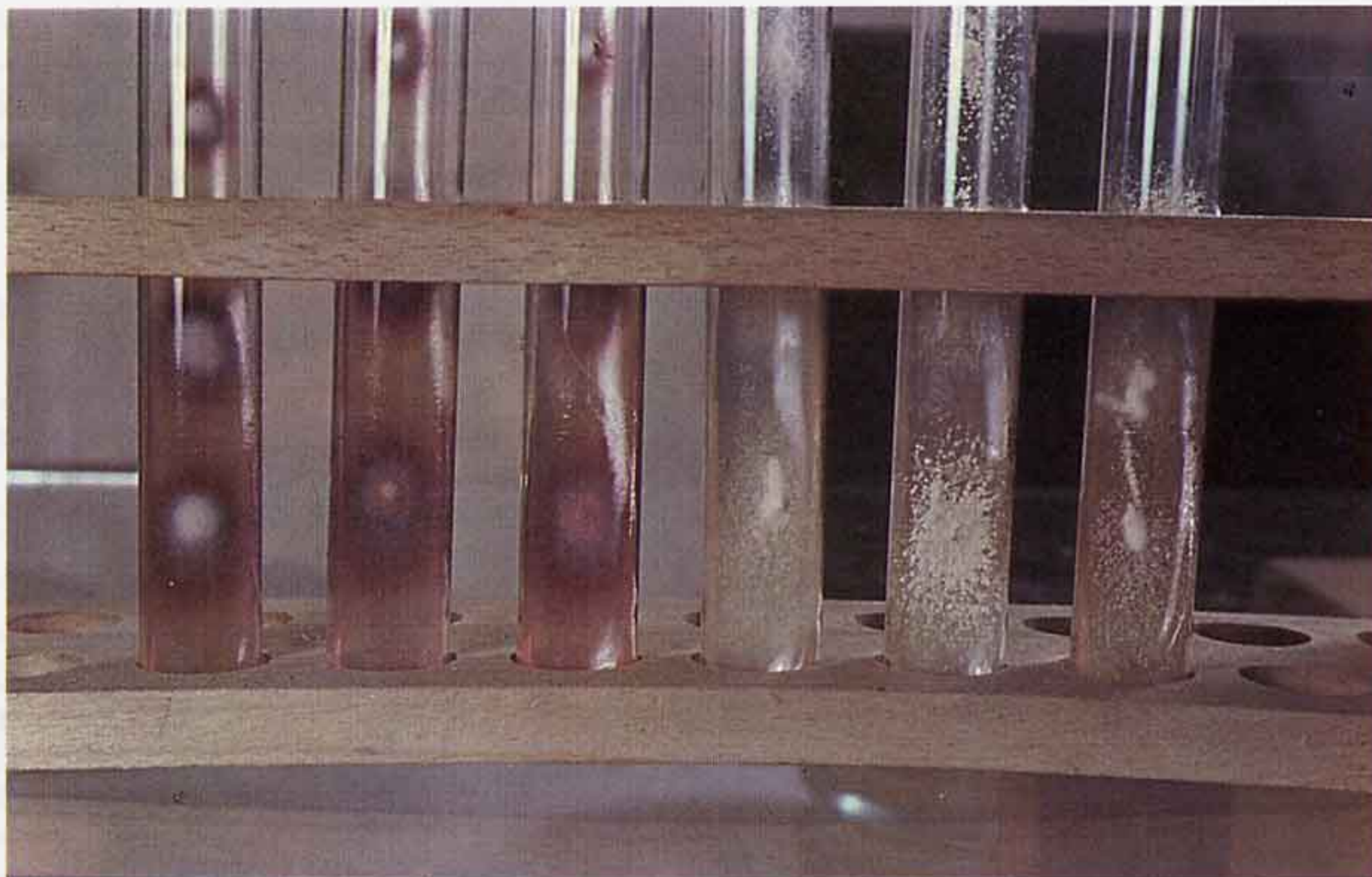


Abb. 72. Maismehl-Glucose-Agar. *Trichophyton rubrum* mit rotem Pigment, *Trichophyton mentagrophytes* mit farblosen Kolonien, 14tägige Bebrütung bei Zimmertemperaturen.

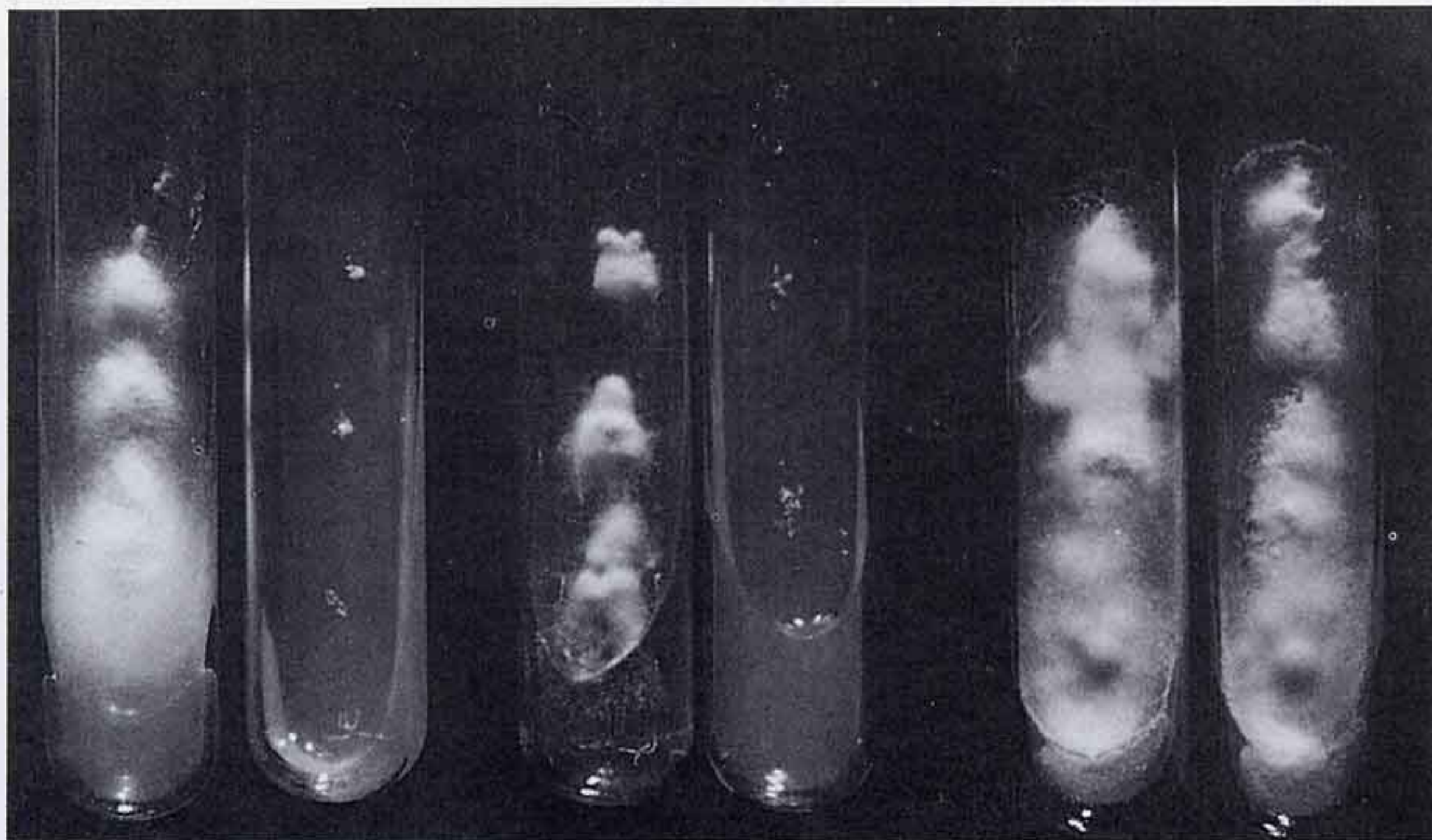


Abb. 73. Prüfung der Nährstoffbedürftigkeit zur Differenzierung von *Trichophyton equinum*: *T. equinum* (linkes und mittleres Röhrchenpaar) wächst nur bei Zusatz von Nicotinsäure (jeweils linkes Kulturröhrchen); auf Casein-Agar ohne Zusatz kein Wachstum (jeweils rechte Kultur). *Trichophyton mentagrophytes* (rechtes Röhrchenpaar) wächst dagegen auch ohne Nicotinsäure auf Casein-Agar üppig.

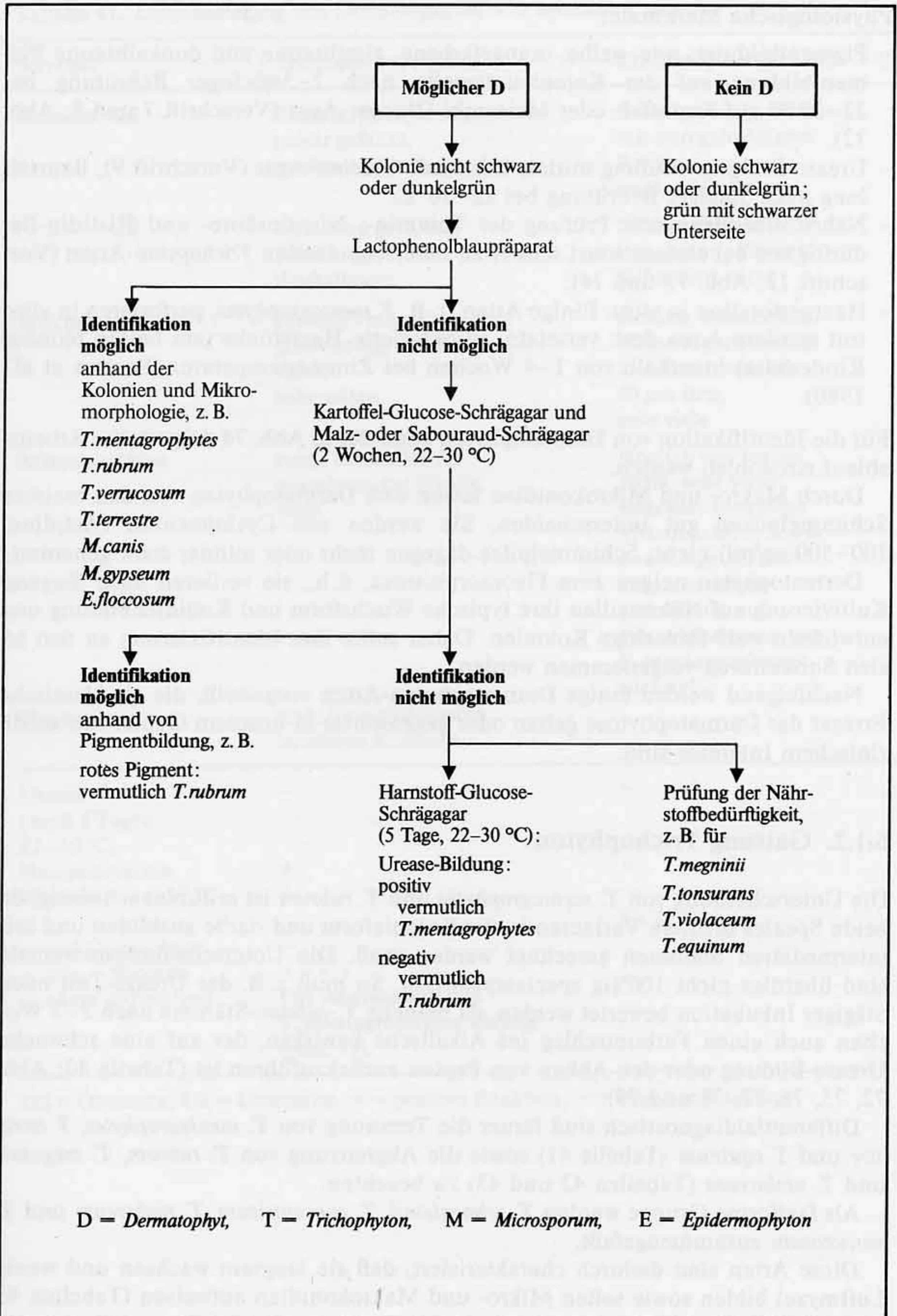


Abb. 74. Arbeitsablauf bei der Identifikation von Dermatophyten.

Physiologische Merkmale:

- Pigmentbildung: rote, gelbe, orangefarbene, zimtbraune und dunkelbraune Pigmentbildung auf der Kolonieunterseite nach 2–3wöchiger Bebrütung bei 22–30 °C auf Kartoffel- oder Maismehl-Glucose-Agar (Vorschrift 7 und 8; Abb. 72).
- Urease-Bildung: Prüfung mittels Harnstoff-Glucose-Agar (Vorschrift 9), Beurteilung nach 5tägiger Bebrütung bei 22–30 °C.
- Nährstoffbedürftigkeit: Prüfung der Thiamin-, Nicotinsäure- und Histidin-Bedürftigkeit bei einigen sonst schwer zu unterscheidenden *Trichopyton*-Arten (Vorschrift 12; Abb. 73 und 74).
- Haarperforation in vitro: Einige Arten, z. B. *T. mentagrophytes*, perforieren in vitro mit sterilem Aqua dest. versetzte, autoklavierte Haarstücke (am besten blondes Kinderhaar) innerhalb von 1–4 Wochen bei Zimmertemperatur (PADHYE et al., 1980).

Für die Identifikation von Dermatophyten kann der in Abb. 74 dargestellte Arbeitsablauf empfohlen werden.

Durch Makro- und Mikrokonidien lassen sich Dermatophyten von den meisten Schimmelpilzen gut unterscheiden. Sie werden von Cycloheximid (Actidion: 300–500 µg/ml) nicht, Schimmelpilze dagegen mehr oder minder stark gehemmt.

Dermatophyten neigen zum Pleomorphismus, d. h., sie verlieren nach längerer Kultivierung auf Nährmedien ihre typische Wuchsform und Konidienbildung und entwickeln weiß-flauschige Kolonien. Daher sollte ihre Identifizierung an den ersten Subkulturen vorgenommen werden.

Nachfolgend werden einige Dermatophyten-Arten vorgestellt, die als klassische Erreger der Dermatophytose gelten oder gegenwärtig in unserem Gebiet von medizinischem Interesse sind.

6.1.2. Gattung *Trichophyton*

Die Unterscheidung von *T. mentagrophytes* und *T. rubrum* ist mitunter schwierig, da beide Spezies mehrere Varianten in der Koloniefarbe ausbilden und mit intermediären Stämmen gerechnet werden muß. Die Unterscheidungsmerkmale sind überdies nicht 100%ig speziesspezifisch. So muß z. B. der Urease-Test nach 5tägiger Inkubation bewertet werden, da manche *T. rubrum*-Stämme nach 2–3 Wochen auch einen Farbumschlag ins Alkalische bewirken, der auf eine schwache Urease-Bildung oder den Abbau von Pepton zurückzuführen ist (Tabelle 40; Abb. 72, 75, 76, 77, 78 und 79).

Differentialdiagnostisch sind ferner die Trennung von *T. mentagrophytes*, *T. terrestre* und *T. equinum* (Tabelle 41) sowie die Abgrenzung von *T. rubrum*, *T. megninii* und *T. violaceum* (Tabellen 42 und 43) zu beachten.

Als faviforme Gruppe werden *T. schoenleinii*, *T. concentricum*, *T. violaceum* und *T. verrucosum* zusammengefaßt.

Diese Arten sind dadurch charakterisiert, daß sie langsam wachsen und wenig Luftmyzel bilden sowie selten Mikro- und Makrokonidien aufweisen (Tabellen 43 und 44; Abb. 80 und 81).

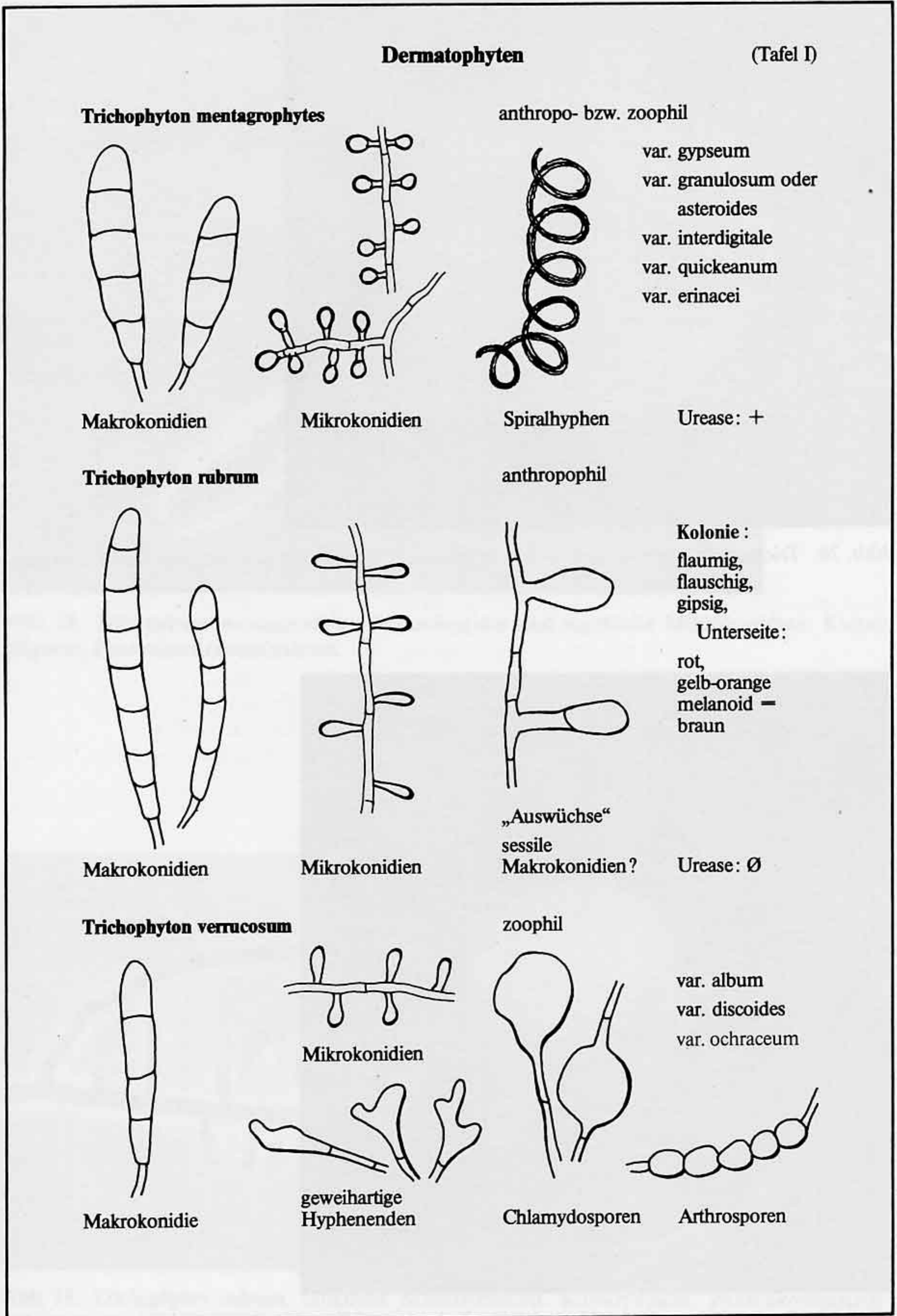


Abb. 75. Schematische Darstellung von Dermatophyten (Tafel I).



Abb. 76. *Trichophyton mentagrophytes* var. *gypseum*. Vierwöchige Kolonie auf Kimmig-Agar.

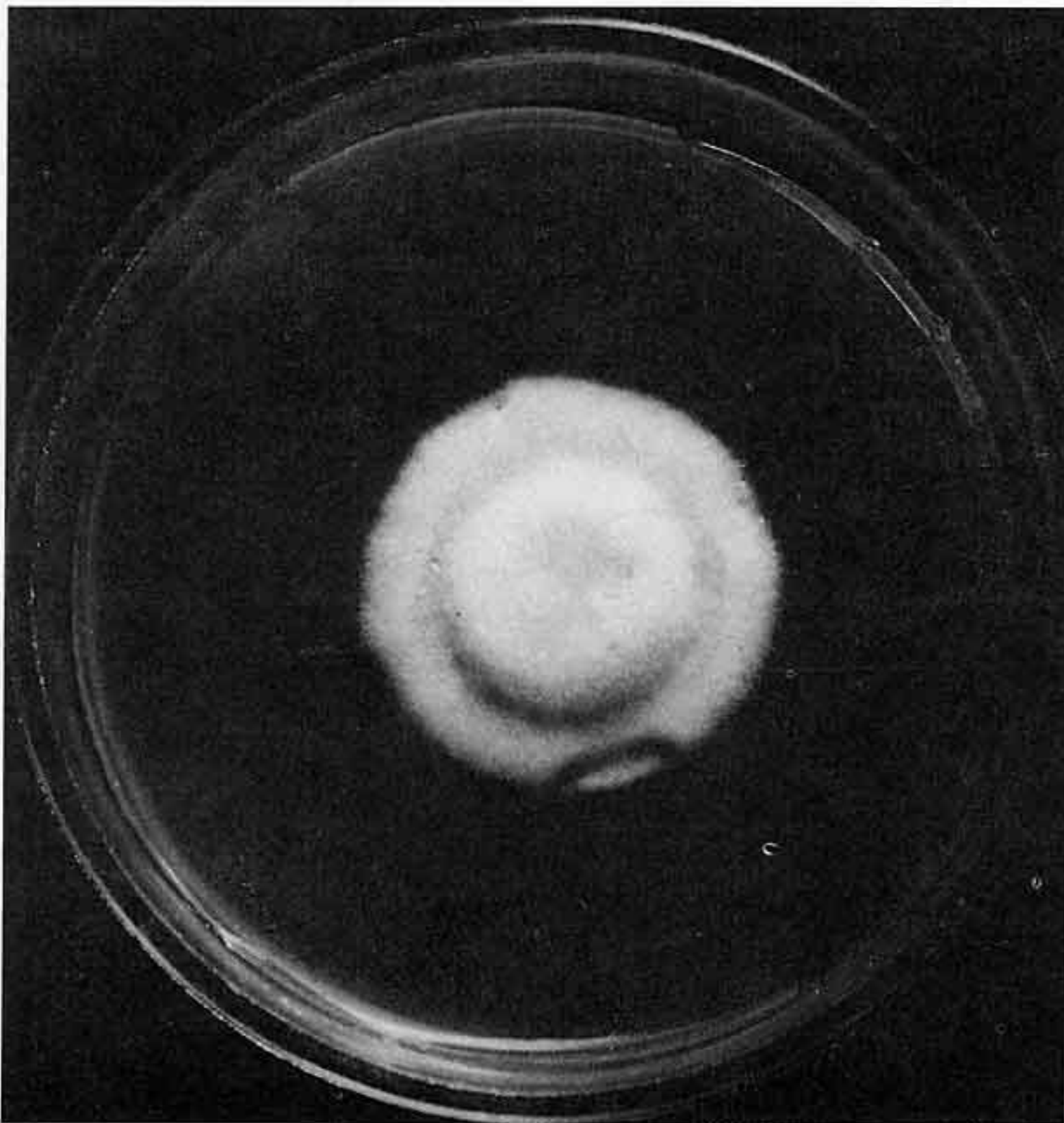


Abb. 77. *Trichophyton rubrum*. Vierwöchige Kolonie auf Kimmig-Agar.

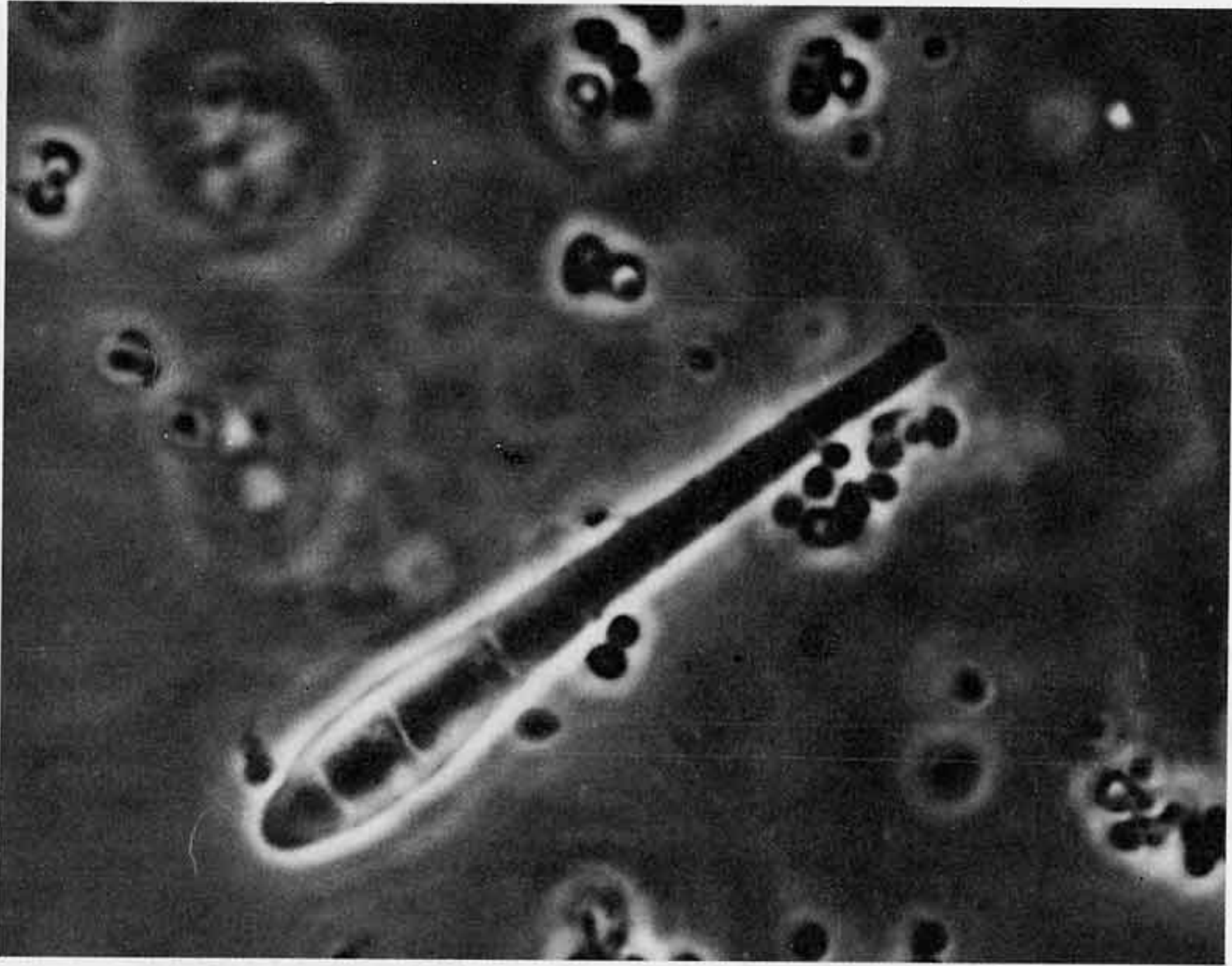


Abb. 78. *Trichophyton mentagrophytes*. Makrokonidie und rundliche Mikrokonidien. Kulturpräparat, Phasenkontrastaufnahme.

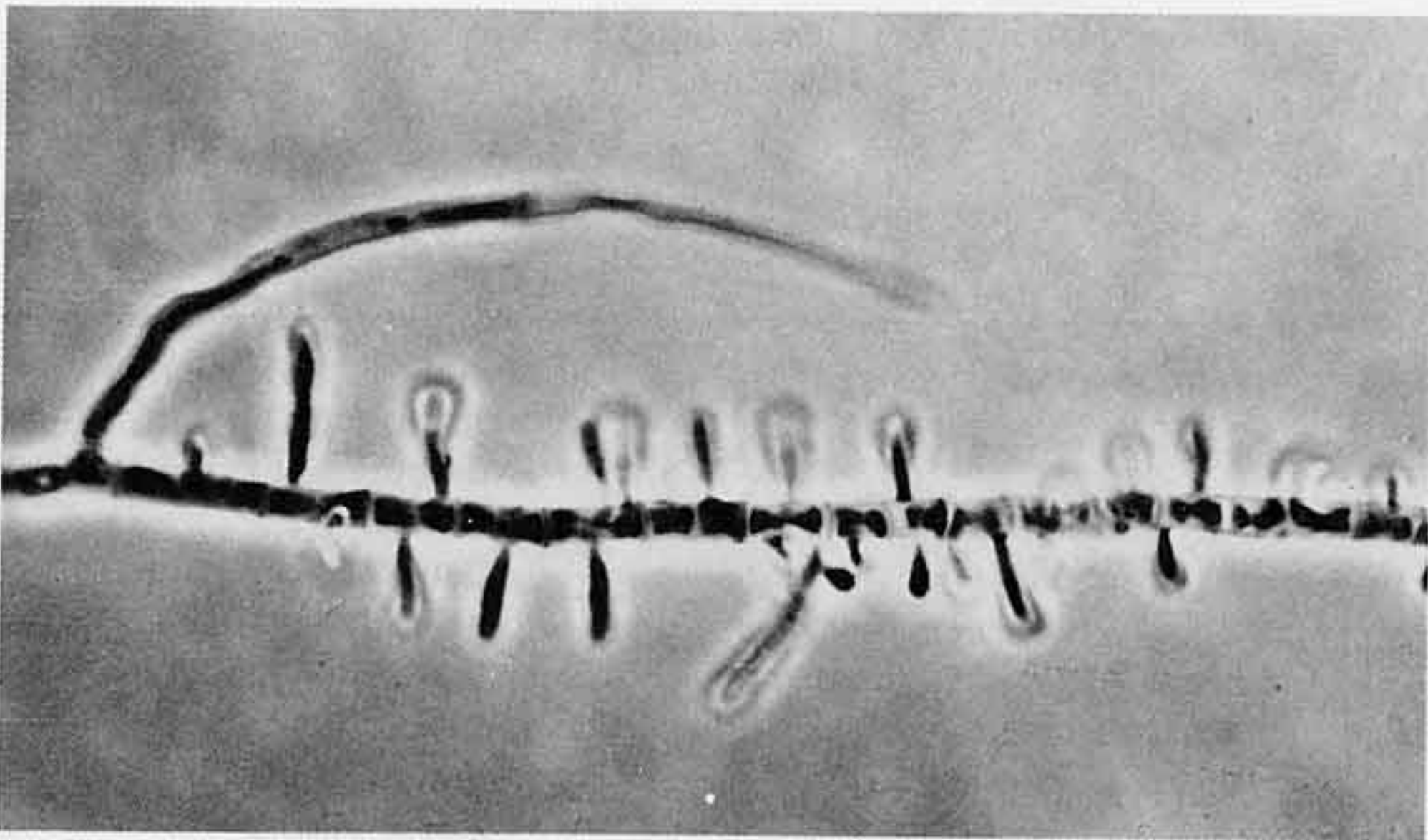


Abb. 79. *Trichophyton rubrum*, längliche Mikrokonidien. Kulturpräparat, Phasenkontrastaufnahme.

Tabelle 40. Differenzierung von Dermatophyten – *T. mentagrophytes*/*T. rubrum*

Merkmals	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	<i>Trichophyton rubrum</i>
Kolonie -OS	pudrig, granulär, selten flaumig oder flauschig; weiß, creme, selten bräunlich-rot	flauschig, flaumig, selten pudrig
-US	farblos, gelb bis braun, selten rot	hellrot bis tief dunkel- rot oder rotbraun, anfangs mitunter gelb und orange
Kartoffel- Glucose-Agar:	ohne Pigment, selten rot	tief dunkelrot
Makrokonidien	gedrungen oder lang, zigarrenförmig, dünn- und glattwandig, 2–8 Kammern, bis 50 µm lang, häufig vorhanden	schlank und lang, bleistiftförmig, dünn- und glattwandig, 3–8 Kammern, bis 30 µm lang, sehr selten, oft fehlend
Mikrokonidien	überwiegend rund , selten birnenförmig, oft in Traubenform angeordnet, viele bis sehr viele. Schmal und weniger bei flauschigen Stämmen.	überwiegend schlank , länglich, birnenförmig, einzeln an den Hyphen, wenige bis viele, flauschige Stämme oft ohne Konidien
Hyphen	Spiralhyphen meist vor- handen	keine Spiralhyphen
Urease (nach 5 Tagen 22–30 °C)	+	–
Haarperforation	+	meist–
Wachstum bei 37 °C	+	+
– auf Casein-Agar	++++	++++
– auf NH ₄ NO ₃ -Agar	++++	+++
Varietäten und Wuchsformen	var. <i>gypseum</i> , <i>granulosum</i> oder <i>asteroides</i> , <i>interdigitale</i> , <i>erinacei</i> , <i>quinckeanum</i> braun mit melanoidem diffundierenden Pigment	Kolonie- Wuchsformen: – flaumig mit zentralem Knopf, – flauschig, halbkugelig, – gelb-orange, – braun mit melanoidem diffundierenden Pigment var. <i>nigricans</i> – gipsig-pudrig

OS = Oberseite, US = Unterseite, + = positiver Befund, – = negativer Befund

Tabelle 41. Differenzierung von Dermatophyten – *T. equinum*/*T. terrestre*

<i>Merkmal</i>	<i>Trichophyton equinum</i>	<i>Trichophyton terrestre</i>
Kolonie -OS	flaumig, flach, leicht radiär gefaltet, weiß mit gelbem Rand	flaumig-pudrig, locker mit unregelmäßigem Rand, weiß, cremefarben
-US	leuchtend gelb, im Alter kupfer- bis dunkelbraun	farblos, gelb, rötlich, braun; Pigment diffundiert nicht
Makrokonidien	keulenförmig, dünn- und glattwandig, 3–4 Kammern, sehr selten	schlank, wurstförmig, dünn- u. glattwandig, 2–6 Kammern, bis 40 µm lang, sehr viele
Mikrokonidien	rund, birnenförmig, einzeln an der Hyphe, viele	länglich mit breiter Basis, sehr viele Beachte: Einzellige Mikrokonidien sowie 2–6zellige Makrokonidien treten gleichzeitig auf. Für Abgrenzung von <i>T. mentagrophytes</i> wichtig!
Hyphen	viele Chlamydosporen in älteren Kulturen	
Urease (nach 5 Tagen 22–30 °C)	–	+
Haarperforation	+	+
Wachstum bei 37 °C	+	– bis 27 °C +
– auf Casein-Agar	–	
– dito + Nicotinsäure (20 µm/ml)	++++ Für Abgrenzung von <i>T. mentagrophytes</i> wichtig (Abb. 73).	

OS = Oberseite, US = Unterseite, + = positive Reaktion, – = negative Reaktion

Tabelle 42. Differenzierung von Dermatophyten – *T. megninii*/*T. tonsurans*

<i>Merkmal</i>	<i>Trichophyton megninii</i>	<i>Trichophyton tonsurans</i>
Kolonie -OS	lederartig, anfangs weiß, nach 2–3 Wochen rosa bis violett mit radialen Furchen, flaumig	sehr variabel: weiß, grau, gelb, rötlich, bräunlich, lederartig, samtig, flaumig; radiär und konzentrisch gefaltet, Zentrum kraterartig
-US	rot	rosa, braun, rotbraun, selten gelb oder farblos
	Pigment diffundiert nicht in den Nährboden.	Pigment kann in den Nährboden diffundieren.
Makrokonidien	bleistiftförmig, glatt, 2–8 Kammern, bis 35 µm lang, nicht häufig	unregelmäßig, wurstförmig, glattwandig, selten
Mikrokonidien	birnenförmig, meist kurzgestielt	unterschiedlich, rundlich und birnenförmig, mitunter gestielt
Hyphen		Spiralhyphen selten, Chlamydosporen in älteren Kulturen
Urease (nach 5 Tagen)	variabel, oft + in 7 Tagen	+
Haarperforation	–	variabel
Wachstum bei 37 °C	+	+
– auf Casein-Agar	++++	± oder +
– dito + Thiamin	++	++++
– NH ₄ NO ₃ -Agar	–	±
– dito + Histidin (30 µg/ml)	++++	±
	Cave: Abgrenzung von <i>T. rubrum</i> !	
	<i>T. megninii</i> ist histidinbedürftig, <i>T. rubrum</i> nicht.	<i>T. tonsurans</i> ist thiaminbedürftig.

OS = Oberseite, US = Unterseite, + = positiver Befund, – = negativer Befund, ± = schwach positiv

Tabelle 43. Differenzierung von Dermatophyten – *T. violaceum*/*T. rubrum*

<i>Merkmal</i>	<i>Trichophyton violaceum</i>	<i>Trichophyton rubrum</i>
Kolonie -OS	Primärkultur: wachsig, cerebriform, gefältelt, kahl, tief rotviolett Subkulturen: flaumig und blasser gefärbt	flauschig, flaumig, selten pudrig weiß , selten rot
-US	violett	hellrot bis tief dunkelrot Pigment diffundiert nicht oder nur geringfügig in den Agar.
Makrokonidien	nur vereinzelt auf thiamin-angereicherten Medien	sehr selten, oft fehlend
Mikrokonidien	nur vereinzelt auf thiamin-angereicherten Medien	schlank, länglich, wenige bis viele
Hyphen	Chlamydosporen terminal und interkalar	
Urease (nach 8 Tagen 22–30 °C)	+	–
Wachstum – auf Casein-Agar – dito + Thiamin	± oder + ++++ (in 3 Wochen) für Abgrenzung von T. rubrum wichtig	++++ ++++

OS = Oberseite, US = Unterseite, + = positiver Befund, – = negativer Befund, ± = schwach positiv

Tabelle 44. Differenzierung von Dermatophyten – *T. schoenleinii*/*T. verrucosum*

<i>Merkmal</i>	<i>Trichophyton schoenleinii</i>	<i>Trichophyton verrucosum</i>
Kolonie -OS	feucht, wachsig, unregelmäßig gefaltet, ältere Kulturen leicht flaumig	wachsig bis samtig, unregelmäßig cerebriform, submerses Wachstum an Peripherie
-US	weiß, weißgrau, gelblich	weißlich-grau, gelblich
Makrokonidien	graugelb meist keine vorhanden	farblos extrem selten; eher bei Zusatz von Hefeextrakt: Form wie bei

Fortsetzung Tabelle 44.

<i>Merkmal</i>	<i>Trichophyton schoenleinii</i>	<i>Trichophyton verrucosum</i>
Mikrokonidien	meist keine vorhanden	<i>T. mentagrophytes</i> , 3–7 Kammern, bis 25 µm lang schlank und spitz, einzeln an Hyphe, selten oder fehlend
Hyphen	Kronleuchter- oder Rentiergeweih-Hyphen! Chlamydosporen in älteren Kulturen	zahlreiche Chlamydo- sporen terminal und interkalar, einzeln und in Ketten (Abb. 81) keine Spiralhyphen
Urease (nach 8 Tagen 22–30 °C)	+	variabel
Wachstum bei 37 °C	+	+
– auf Casein-Agar	+++	–
– dito + Thiamin und Inosit	+++	+++

OS = Oberseite, US = Unterseite, + = positiver Befund, – = negativer Befund

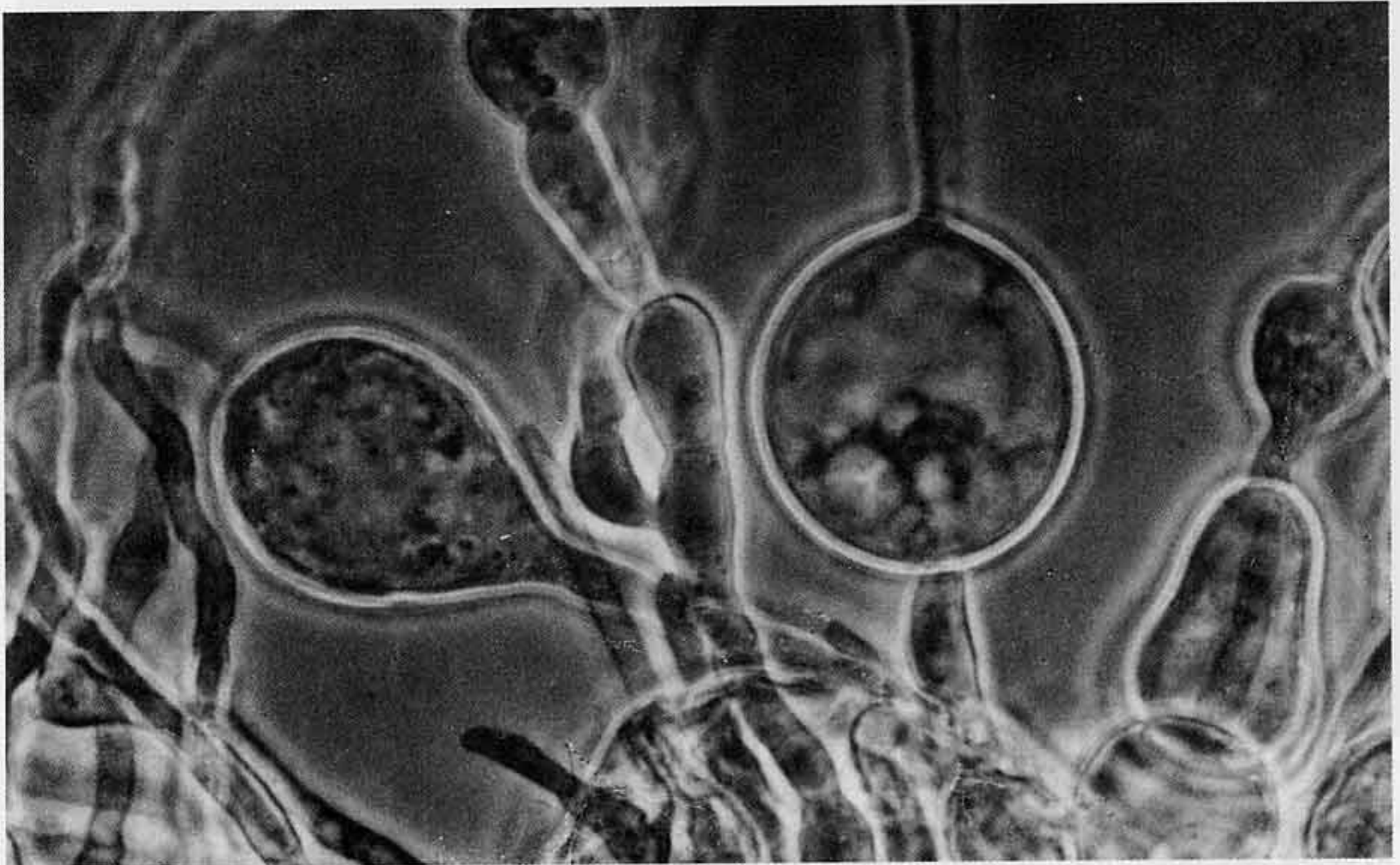
Abb. 81. *Trichophyton verrucosum*. Terminale und interkalare Chlamydosporen. Kulturpräparat, Phasenkontrastaufnahme.



Abb. 80. *Trichophyton verrucosum*.
Vierwöchige Kolonien auf Kimmig-Agar.

6.1.3. Gattung *Microsporum*

Aus dieser Gattung ist mit den Arten *M. canis*, *M. gypseum* und *M. audouinii* in unserem Gebiet zu rechnen. Wichtigste Unterscheidungsmerkmale sind das Aussehen der Kolonien und die Form sowie Zellwandbeschaffenheit der Makrokoniden (Tabelle 45; Abb. 82–85).

Tabelle 45: Differenzierung von Dermatophyten – *Microsporum* spp.

Merkmal	<i>Microsporum canis</i>	<i>Microsporum gypseum</i>	<i>Microsporum audouinii</i>
Kolonie	wächst schnell	wächst schnell	wächst langsam
-OS	wollig bis flaumig, auch pudrig, flach oder gefaltet, Rand ausgefranst, weiß, gelb	gipsig-pudrig, flach ocker bis hellbraun	samtig, flach, radiär gefurcht, weiß, rosa, nach 3 Wochen im Zentrum bräunlich
-US	zart gelb bis tief zitronen- oder goldgelb , gelbbraun	bräunlich	gelb, rosa, braun
Makrokonidien	spindelförmig, dickwandig , rauh (besonders an der Spitze), 2–10 Kammern, bis 90 µm lang, vereinzelt bis viele	spindelförmig, dünnwandig , rauh, 4–7 Kammern, bis 42 µm lang, sehr viele!	oft deformiert, fehlen auf Routinenährböden selten
Mikrokonidien	birnenförmig, oval, einzeln an Hyphe, mäßig viele	birnenförmig, rundlich, mäßig viele	birnenförmig, rundlich, sehr selten.
Hyphen	Chlamydosporen vereinzelt	Chlamydosporen und Spiralhyphen	Chlamydosporen
Urease (nach 8 Tagen 22–30 °C)	+	+	+
Reiskörner (autoklaviert)	üppiges Wachstum Reis gelborange gefärbt	üppiges Wachstum	spärliches Wachstum Reis rotbraun gefärbt

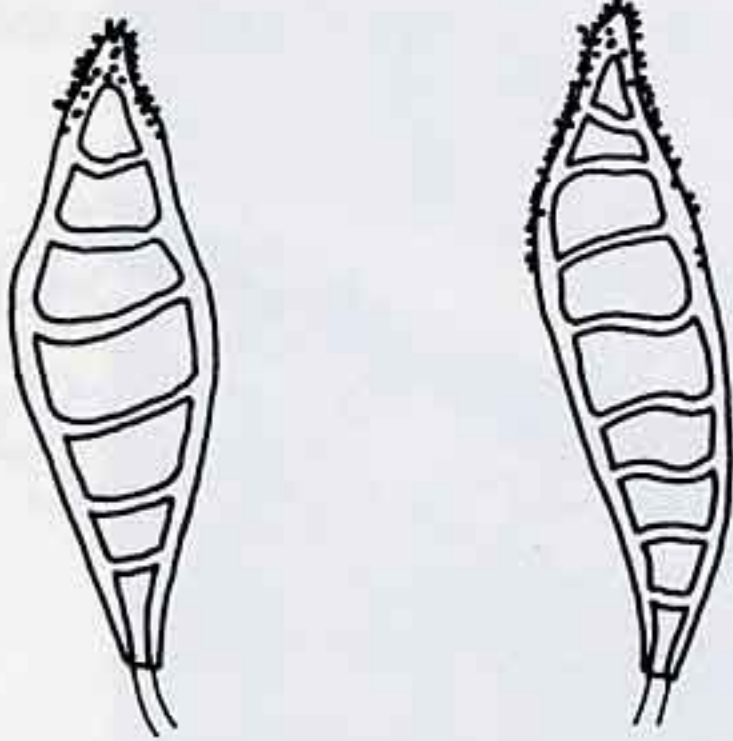
OS = Oberseite, US = Unterseite, + = positiver Befund

Dermatophyten

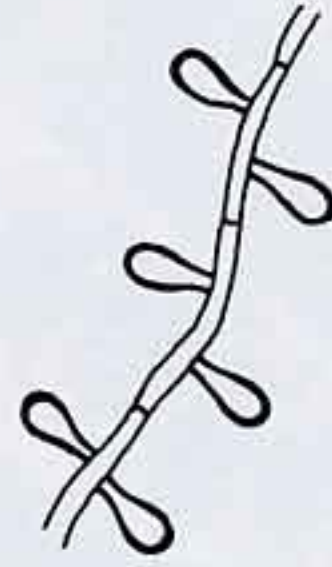
(Tafel II)

Microsporum canis

zoophil



Makrokonidien (zahlreich)

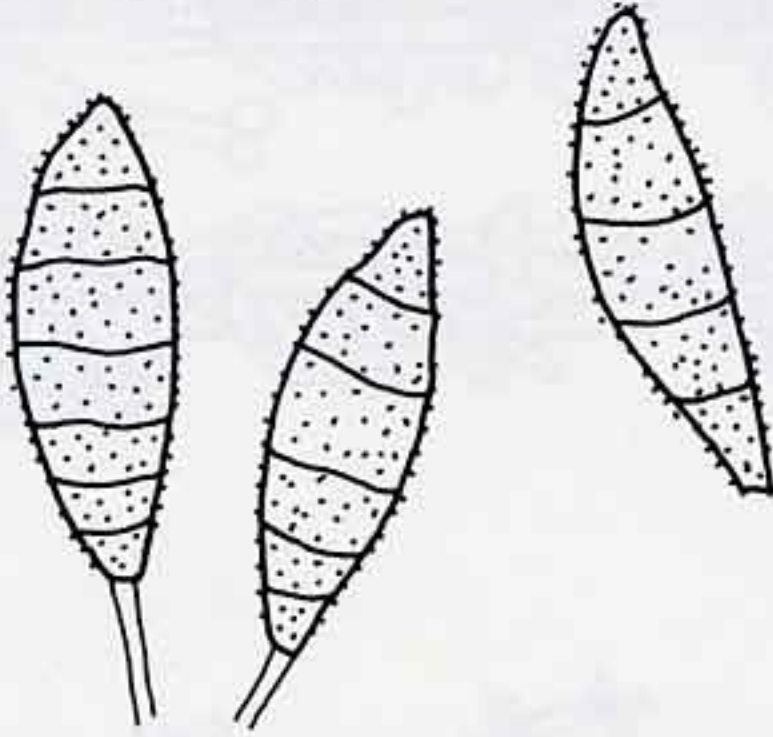


Mikrokonidien

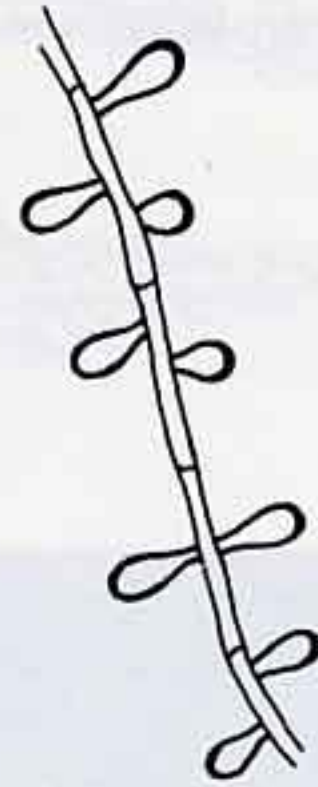
Wirtstiere:
Katzen,
Hunde,
Großkatzen
(Tiger)

Microsporum gypseum

geophil



Makrokonidien (zahlreich)

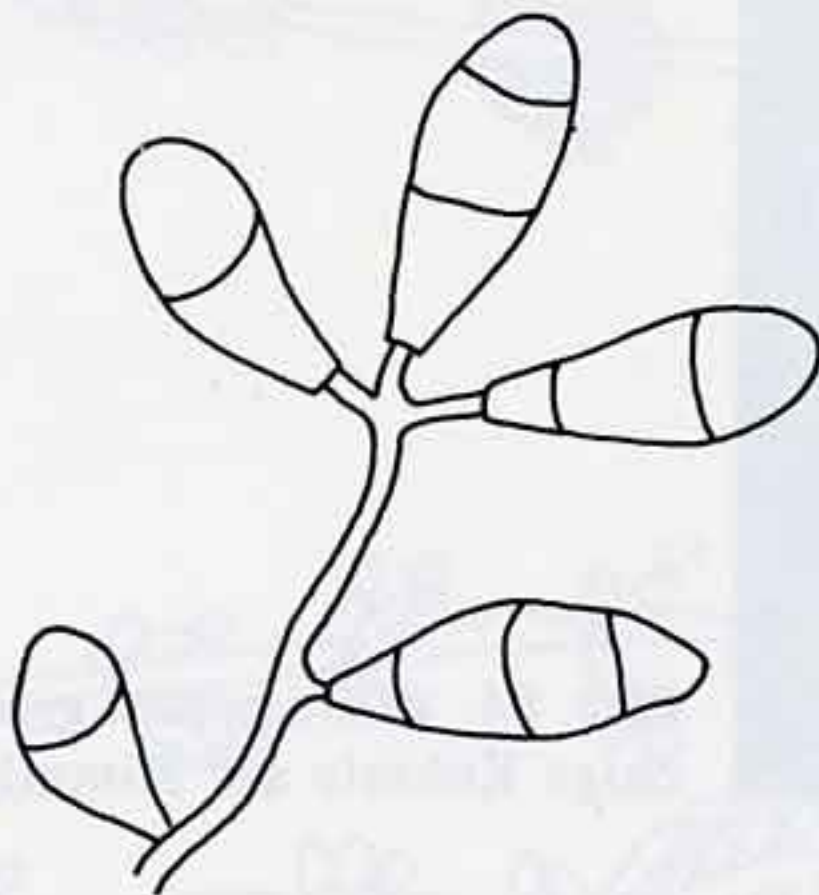


Mikrokonidien

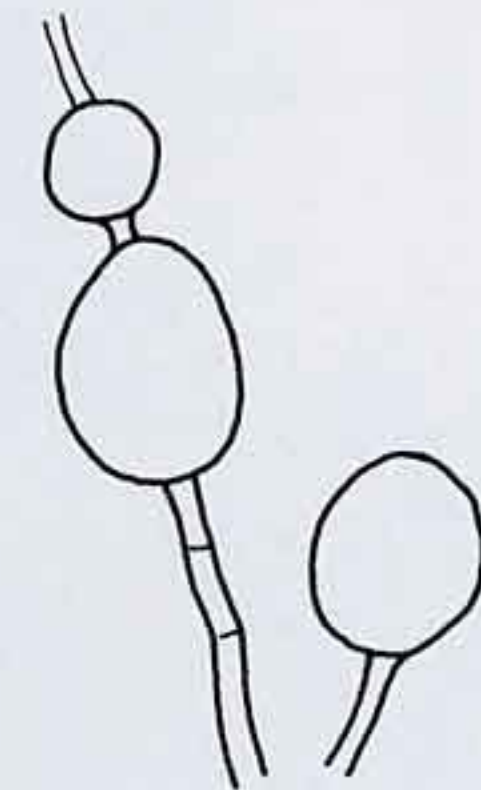
Reservoir:
Gartenerde

Epidermophyton floccosum

anthropophil



Makrokonidien keine Mikrokonidien!



Chlamydosporen

Abb. 82. Schematische Darstellung von Dermatophyten (Tafel II).

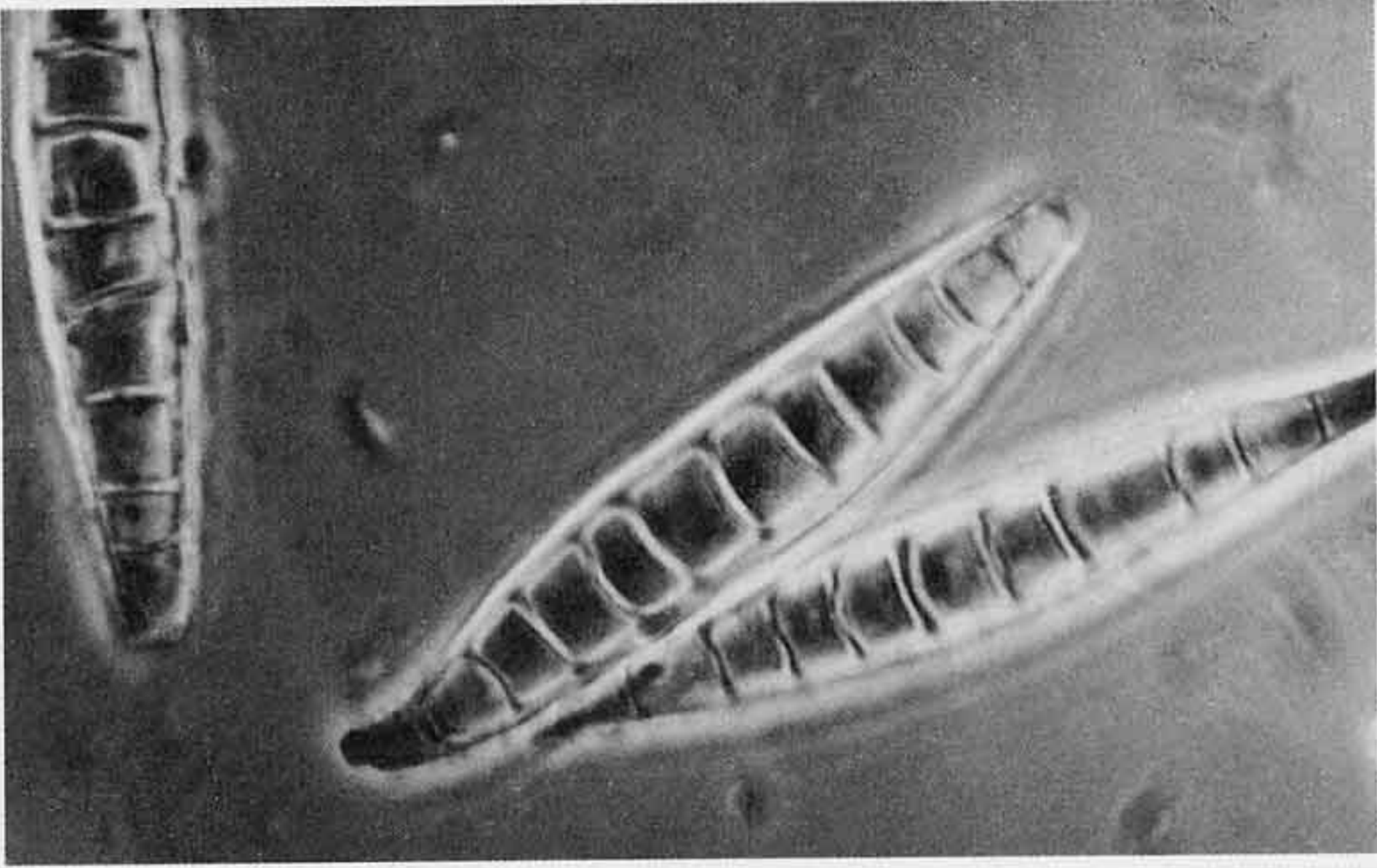


Abb. 83. *Microsporium canis*. Makrokonidien. Kulturpräparat, Phasenkontrastaufnahme.

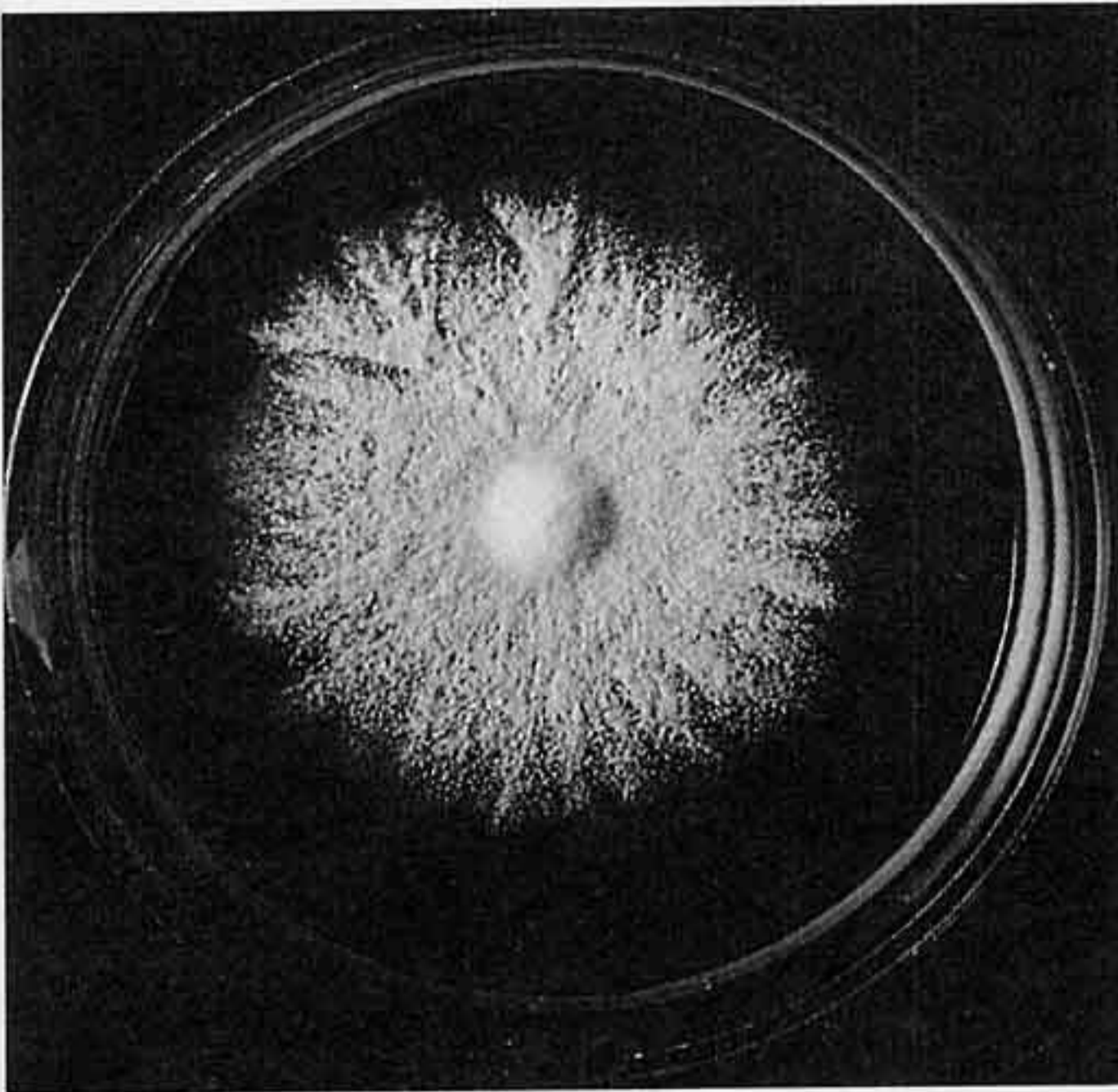


Abb. 84. *Microsporium gypseum*. Vierwöchige Kolonie auf Kimmig-Agar.

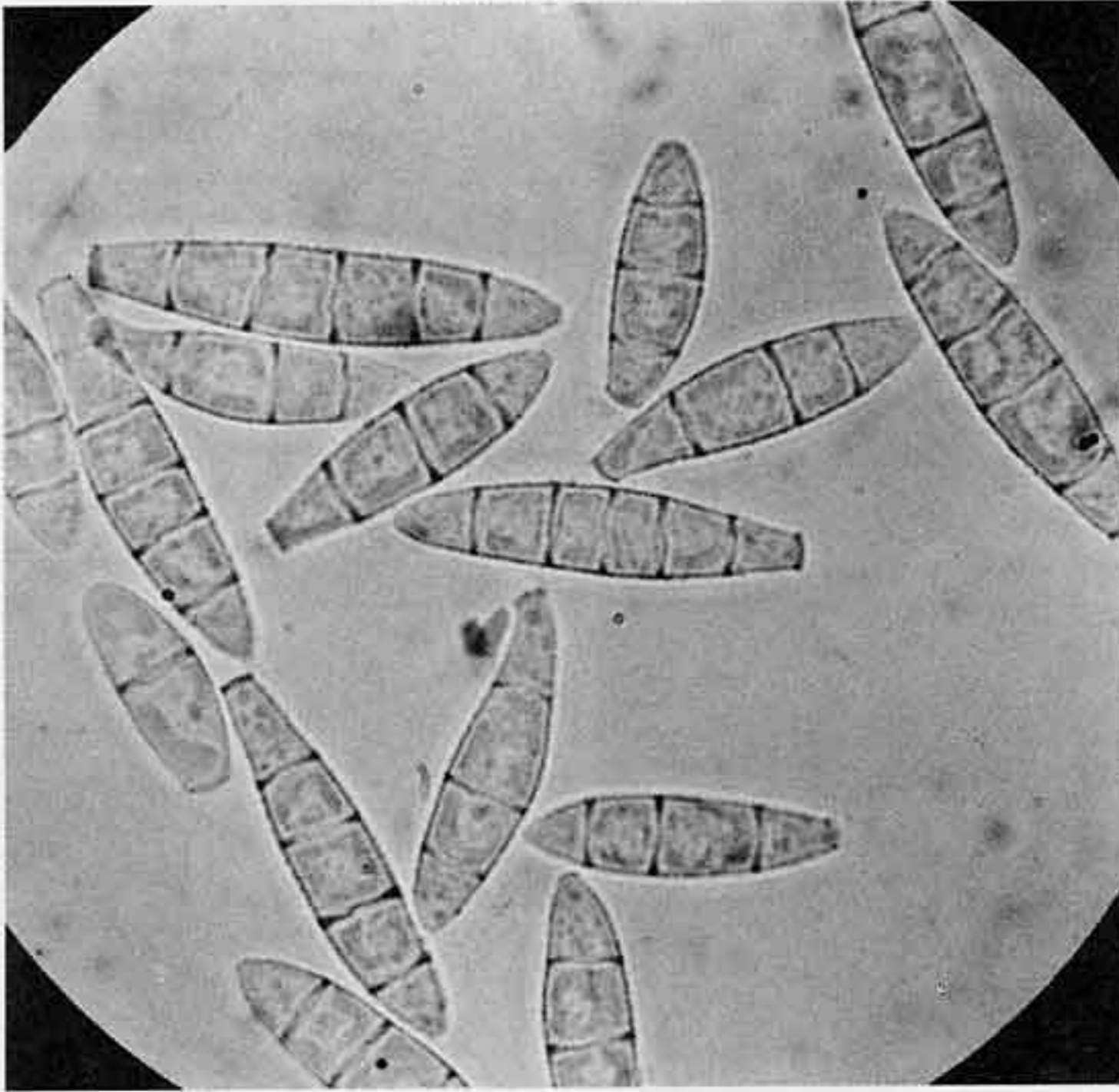


Abb. 85. *Microsporum gypseum*. Makrokonidien. Kulturpräparat.

6.1.4. Gattung Epidermophyton

Die pathogene Art dieser Gattung ist *E. floccosum*. Sie wächst rasch in charakteristischen grünlich-gelben, zarten Kolonien auf Sabouraud-Glucose-Agar an und läßt sich durch ihre keulenförmigen Makrokonidien und das Fehlen von Mikrokonidien leicht von den übrigen Dermatophyten-Arten unterscheiden (Tabelle 46; Abb. 82, 86 und 87).

Tabelle 46. Differenzierung von Dermatophyten – *Epidermophyton floccosum*

Merkmal	<i>Epidermophyton floccosum</i>
Kolonie -OS	samtig-pudrig, Zentrum unregelmäßig gefaltet, sehr früh bilden sich weiß-wollige Luftmyzelbüschel (pleomorphe Sektoren) auf der Oberfläche, grünlich-gelb, olivgrün (Abb. 87)
-US	farblos oder gelb-bräunlich
Makrokonidien	keulenförmig , glattwandig, 2–8 Kammern, bis 40 µm lang, einzeln lateral an den Hyphen oder terminal in Büscheln zu 2 oder 3
Mikrokonidien	fehlen
Hyphen	viele terminale und interkalare Chlamydosporen in älteren Kulturen

OS = Oberseite, US = Unterseite

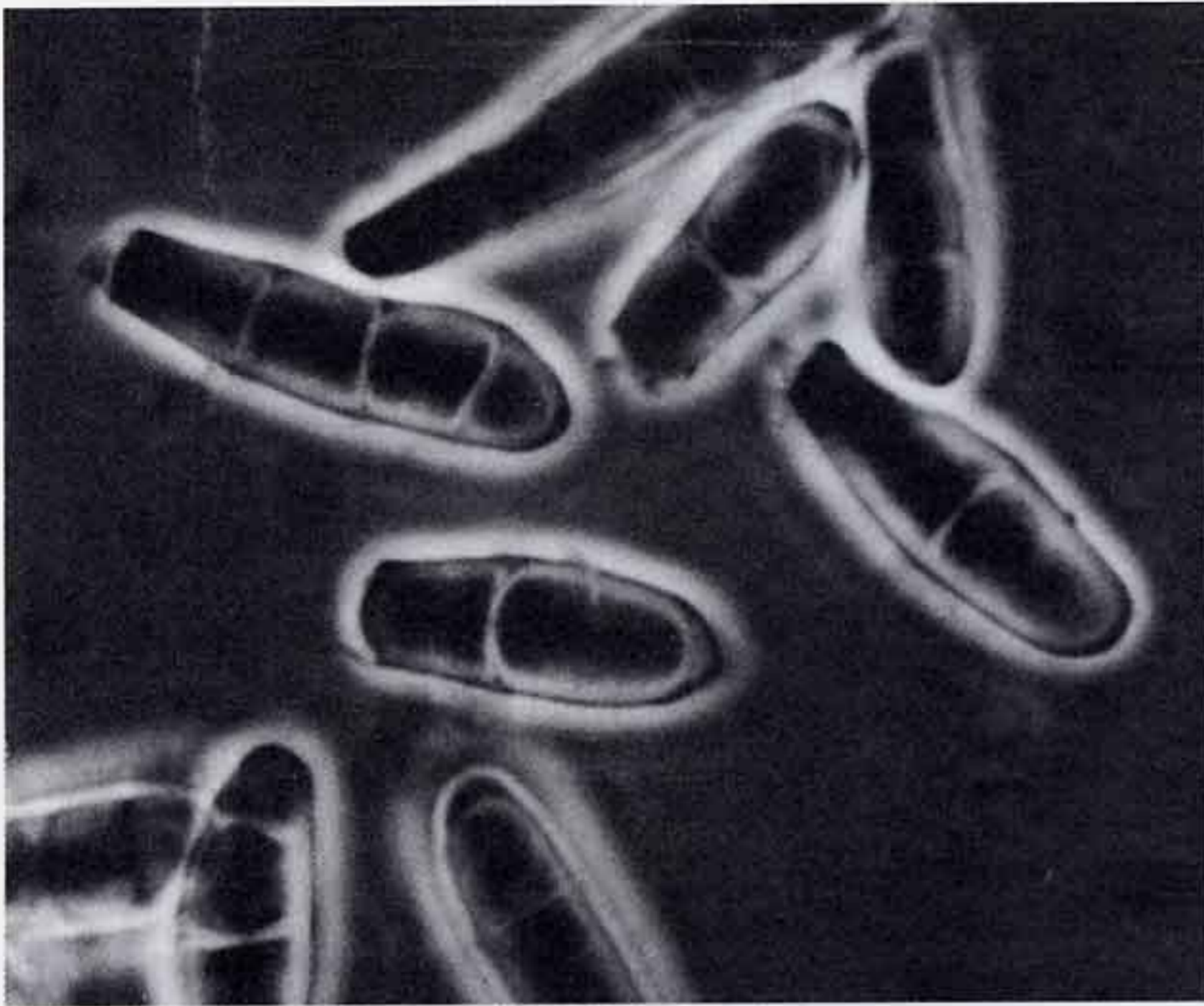


Abb. 86. *Epidermophyton floccosum*. Makrokonidien. Kulturpräparat, Phasenkontrastaufnahme.

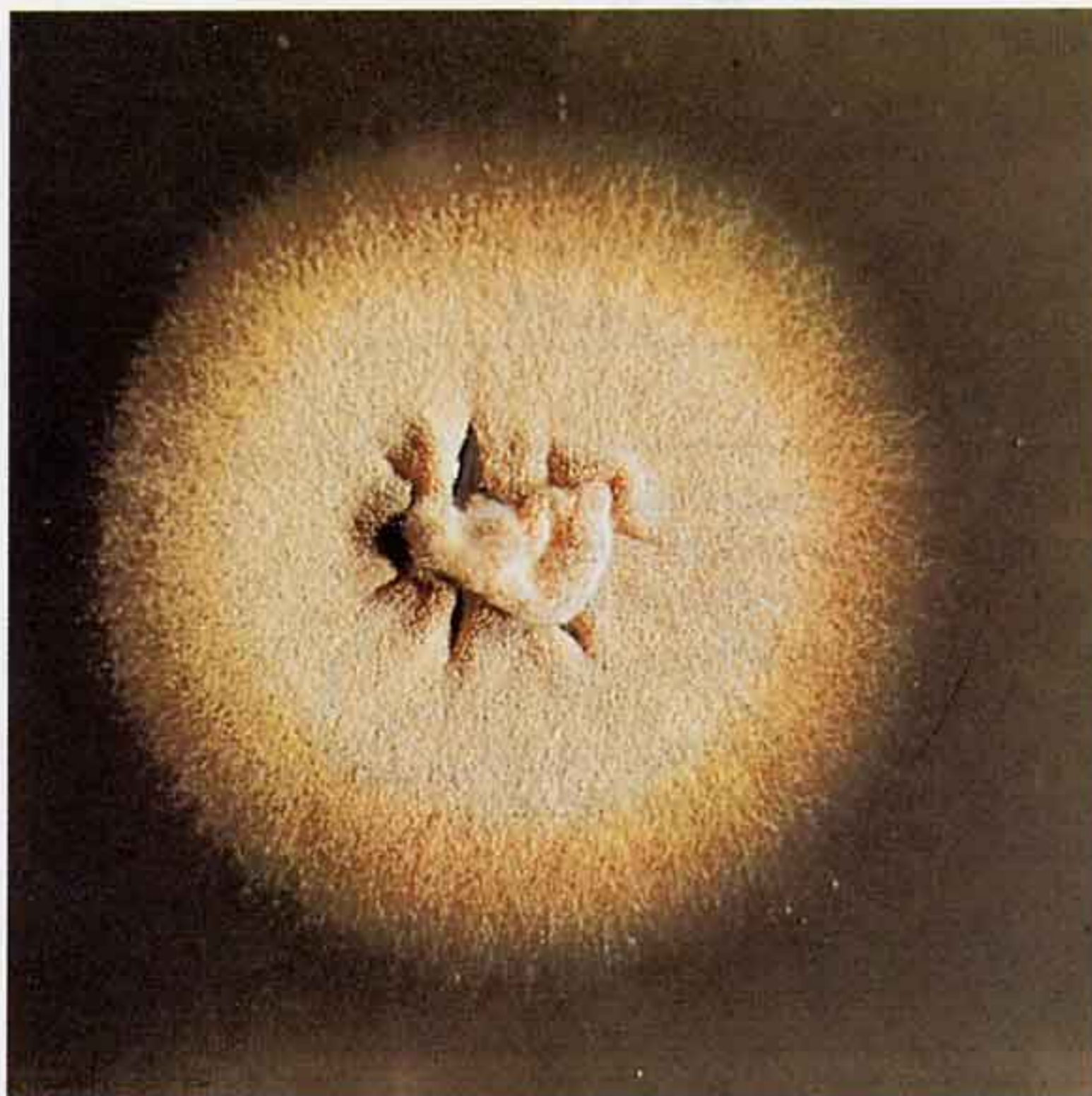


Abb. 87. *Epidermophyton floccosum*. Vierwöchige Kolonie auf Kimmig-Agar.

6.2. Hefen (Sproßpilze) und verwandte Pilze

6.2.1. Allgemeine Hinweise zur Differenzierung von Gattungen und Arten

Das Standardwerk „The Yeasts“ (KREGER-VAN RIJ, 1984) ist für die Identifizierung von Hefen maßgebend. Da die zugrunde liegenden Bestimmungsmethoden relativ aufwendig sind, strebt man für die medizinische Praxis vereinfachte, aber dennoch exakte Methoden an.

Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich vorwiegend auf imperfekte Hefen, da Hefen als Krankheitserreger beim Menschen bisher ausschließlich in der anamorphen Form angetroffen wurden. Medizinisch wichtige Hefen sind von den apathogenen abzugrenzen.

Man sollte sich zunächst um die Erkennung der Gattung des unbekanntes Hefestammes bemühen. Die Unterscheidung von Gattungen basiert auf der Bildung sexueller und asexueller Fortpflanzungsformen (s. Abb. 3), auf mikromorphologischen Strukturen, die auf Reisagarplatten besonders gut ausgebildet sind, auf dem Aussehen der Kolonien und einzelnen Stoffwechsellleistungen (Tabelle 47; Abb. 88–91). Für die Differenzierung der Arten ist eine Reihe von Merkmalen zu ermitteln, die in dem Arbeitsbogen (Tabelle 48) einschließlich der Vorschriften für die Handhabung von Nährmedien (s. Kap. 7) sowie in den Tabellen zur Differenzierung wichtiger Vertreter der Gattungen *Candida*, *Cryptococcus*, *Rhodotorula*, *Trichosporon* und *Geotrichum* angegeben werden.

Da mehr als 75 % aller Hefen aus klinischen Untersuchungsmaterialien auf die Spezies *C. albicans* entfallen und diese mit Schnelltests (Keimschlauchtest in 3 h) relativ problemlos identifiziert werden kann, ist die Durchführung eines kompletten Bestimmungsprogramms – wie es der Arbeitsbogen ausweist (s. Abb. 48) – seltener erforderlich. Hinzu kommt die schnelle und sichere Erkennung von *Cr. neoformans* (Phenoloxydase-Test/Braunfarbefeekt, Urease-Test, Kapselbildung). Für den Kliniker ist zunächst die Mitteilung wichtig, ob *Candida*-Arten und *Cr. neoformans* nachgewiesen wurden oder nicht oder ob eine bei Verdacht auf Endomykose angewachsene Hefe bei 37 °C wachstumsfähig und empfindlich für Antimykotika (z. B. Flucytosin) ist, selbst wenn der Hefestamm nicht sogleich bis zur Spezies bestimmt werden konnte.

6.2.2. Gattung *Candida*

Die Gattung *Candida* umfaßt nach der 3. Auflage des Standardwerks „The Yeasts“ (KREGER-VAN RIJ, 1984) insgesamt 196 Spezies. Ihre Differenzierung basiert im wesentlichen auf Merkmalen der

- Mikromorphologie (Abb. 92, 93, 95, 96, 97),
- Makromorphologie (Aussehen der Kolonien auf Sabouraud-Glucose-Agar),
- Fermentation (Tabelle 49),
- Assimilation von C- und N-Quellen (Tabelle 49; Abb. 91),
- Wachstumsfähigkeit bei 37 °C (Tabelle 49).

Tabelle 47. Gattungsmerkmale von Hefen und verwandten Pilzen

Gattung	Sabouraud-Glucose-Agar	Reisagarplatte		Kapselbildung	Urease-test	Wachstum bei 400 µg/ml Cycloheximid (Mycosel-Agar)	Kahmhaut
		Blastosporen	Echtes Myzel				
Kolonie		Arthrosporen	Ascosporen				
Hefen:							
<i>Candida</i>	weiß-beige	+	+/-	-	V	V	V
<i>Cryptococcus</i>	ocker, glänzend	+	- ^R	-	+	-	-
<i>Malassezia</i>	ocker, matt	+	- ^R	-	+	+	-
<i>Rhodotorula</i>	rot	+	- ^R	-	+	V	-
<i>Sporobolomyces</i>	rot, Ballistosporen	+	+	-	+	+	+
<i>Kloeckera</i>	grau-beige	+	-	-	-	-	-
<i>Debaryomyces</i>	weißlich	+	-	-	-	-	V
<i>Saccharomyces</i>	weiß-beige	+	-/+	-	-	-	-
<i>Hansenula</i>	weißlich	+	-/+	-	-	-	-
<i>Trichosporon</i>	beige, gefaltet	+	+	+	+ ^v	+	+
Verwandte Pilze:							
<i>Geotrichum</i>	weiß-beige, filzig	-	-	+	-	-	+
<i>Aureobasidium</i>	rosé, später schwarz	+	-	+	-	-	-

+ = positiver Befund, - = negativer Befund, R = selten rudimentäre Hyphen bzw. Pseudohyphen, V = Spezies- oder Stammvariation, ¹⁾ Ascosporen rund, ²⁾ Ascosporen hut- oder saturnförmig (Abb. 3)

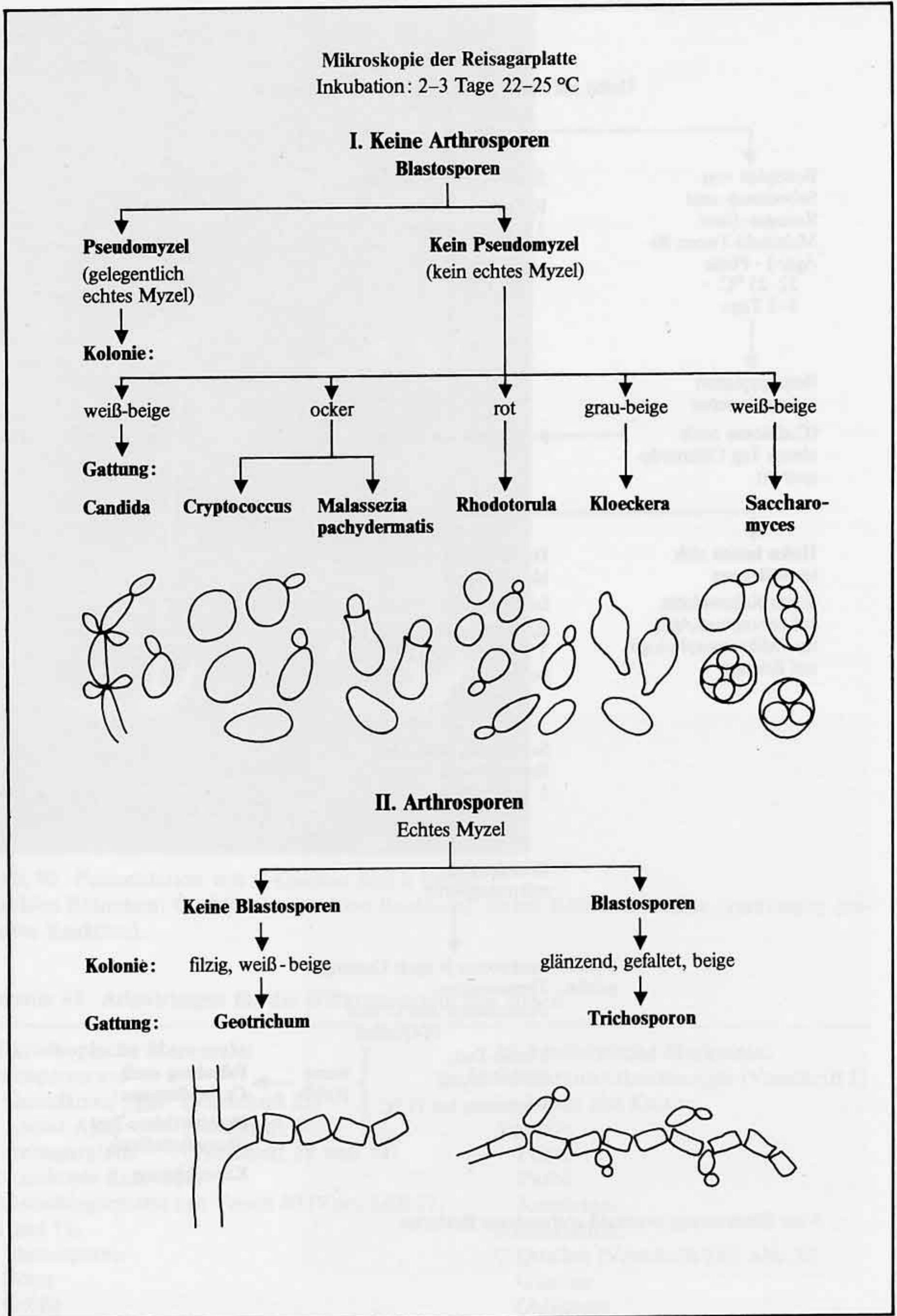


Abb. 88. Differenzierung von Hefe-Gattungen und Geotrichum.

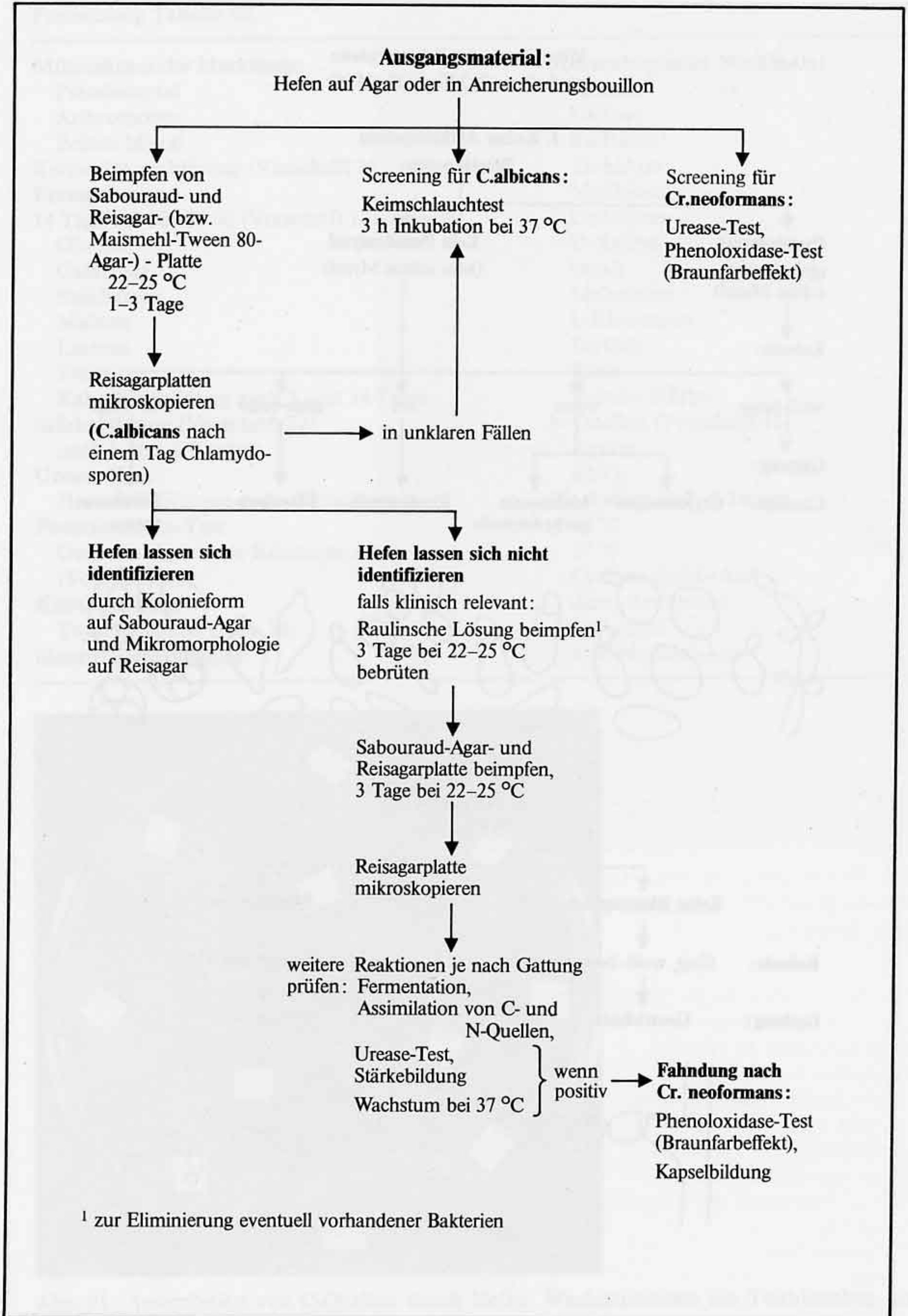


Abb. 89. Arbeitsablauf bei der Identifikation medizinisch wichtiger Hefen.

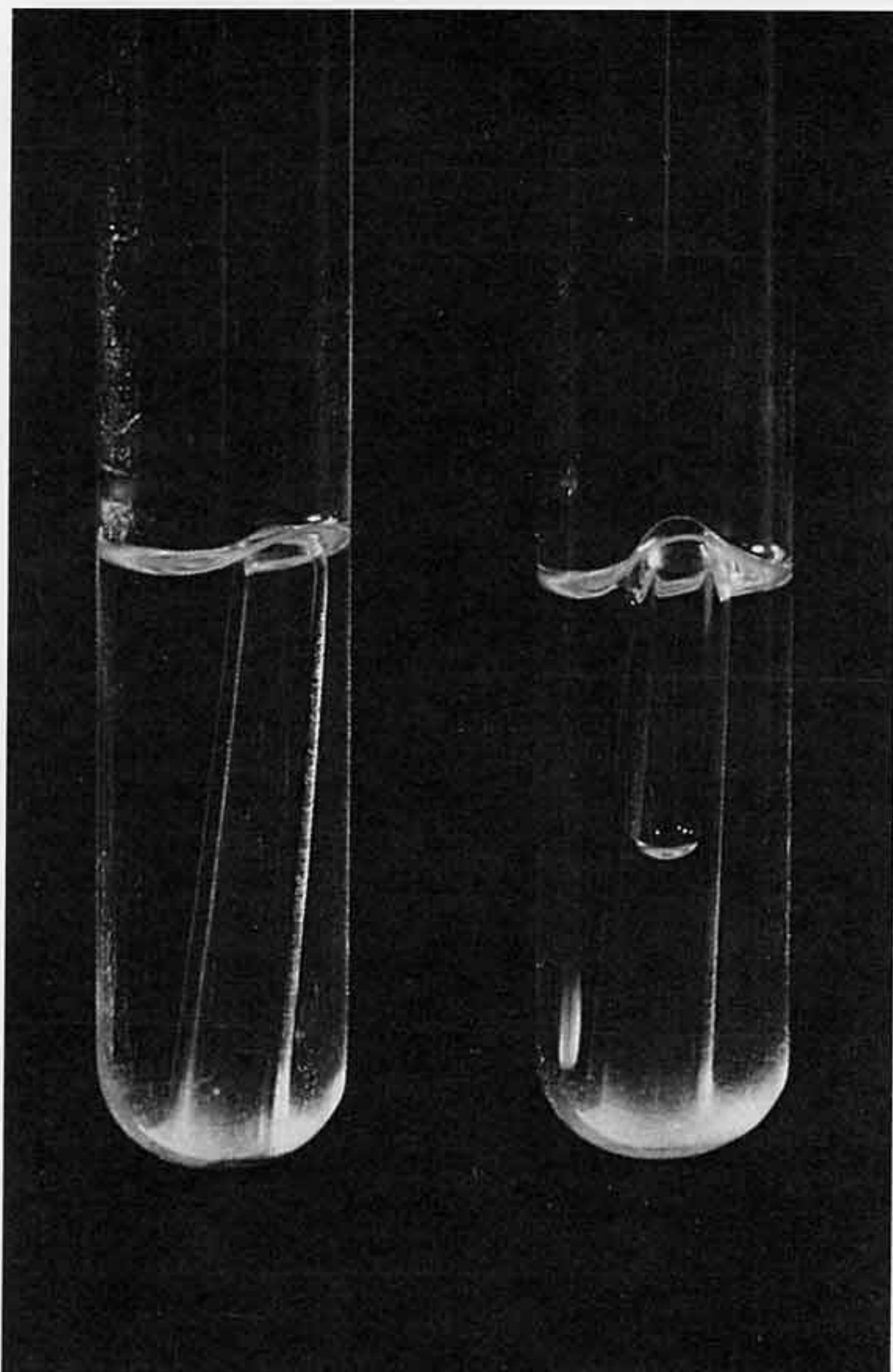


Abb. 90. Fermentation von C-Quellen durch Hefen.
Rechtes Röhrchen: Gasbildung (positive Reaktion), linkes Röhrchen: keine Gasbildung (negative Reaktion).

Tabelle 48. Arbeitsbogen für die Differenzierung von Hefen

Mikroskopische Merkmale:

Ascosporen auf

Gorodkowa-Agar (Vorschrift 23)

Acetat-Agar (Vorschrift 24)

Reisagarplatte (Vorschrift 13 und 14)

Mikroskopie Reis- oder

Maismehlagarplatte mit Tween 80 (Vorschrift 13, 14 und 15)

Blastosporen

Form

Größe

Chlamydosporen

Makroskopische Merkmale:

Sabouraud-Glucose-Agar (Vorschrift 1)

3–7 Tage alte Kultur:

Kolonie:

Form

Farbe

Konsistenz

Assimilation:

C-Quellen (Vorschrift 18), Abb. 91

Glucose

Galactose

Saccharose

Fortsetzung Tabelle 48.

Mikroskopische Merkmale:

Pseudomyzel

Arthrosporen

Echtes Myzel

Keimschlauchbildung (Vorschrift 26), Abb. 98

Fermentation:

14 Tage bei 22–25 °C (Vorschrift 17), Abb. 90

Glucose

Galactose

Saccharose

Maltose

Lactose

Trehalose

Kahmhautbildung nach 3 und 14 Tagen

Stärkebildung (Vorschrift 22)

nach 1 und 2 Wochen

Urease-Test

Harnstoff-Glucose-Agar (Vorschrift 21)

Phenoloxidase-Test

Guizotia abyssinica-Kreatinin-Agar

(Vorschrift 19)

Kapselbildung

Tuschepräparat (Abb. 56)

Identifizierte Spezies:**Makroskopische Merkmale:**

Maltose

Lactose

Raffinose

Trehalose

Melibiose

Cellobiose

D-Xylose

Inosit

Melezitose

L-Rhamnose

Erythrit

Ribit

lösliche Stärke

N-Quellen (Vorschrift 18)

Pepton

KNO₃**Wachstum in 3–5 Tagen**

25 °C

37 °C

Cycloheximid-(Acti-
dion) Resistenz:

400 µg/ml

z. B. Mycosel-Agar

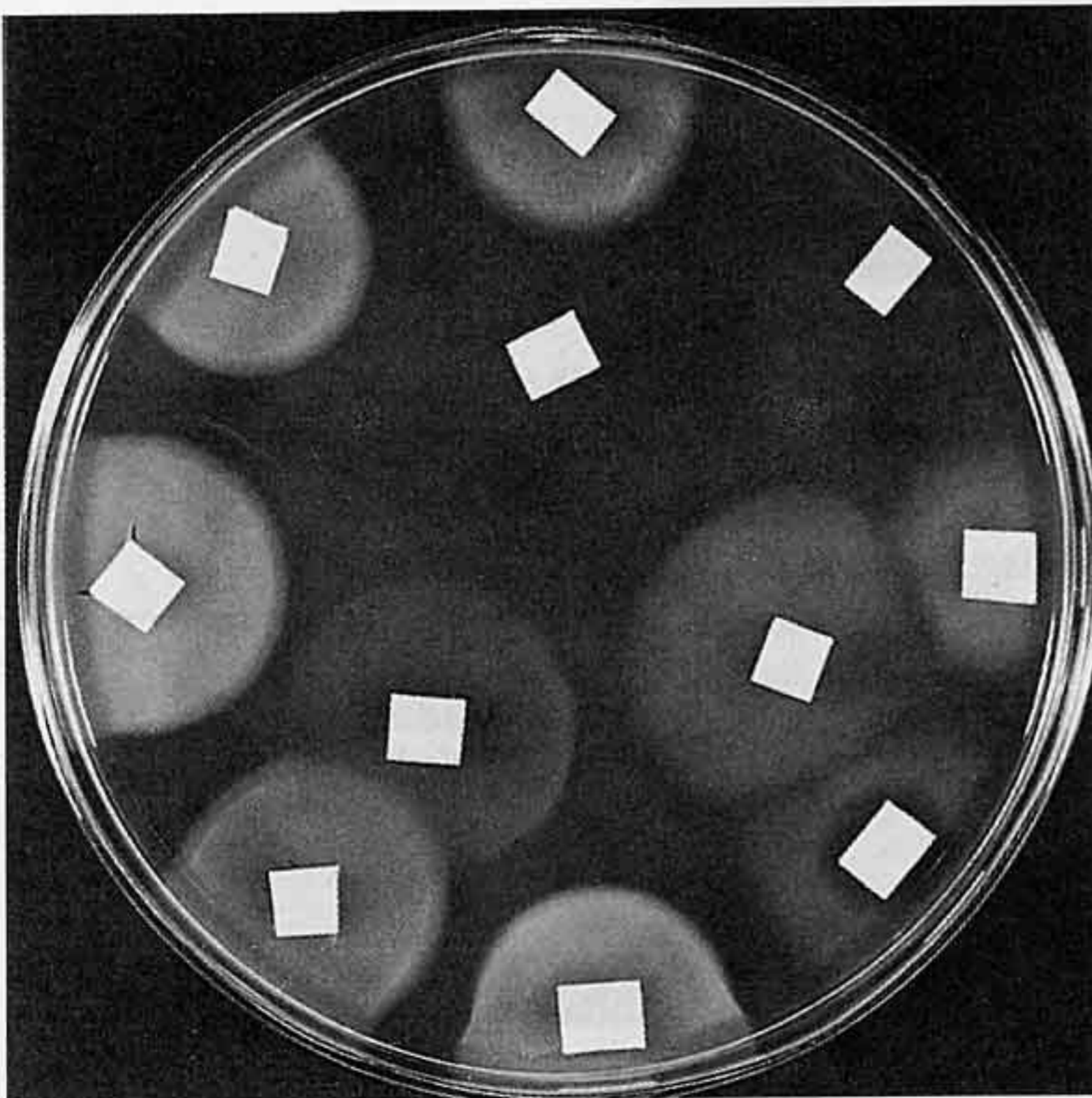


Abb. 91. Assimilation von C-Quellen durch Hefen. Wachstumszone um Testblättchen wird als positive Reaktion bewertet.

Für *C. albicans* ist die Bildung von Chlamydosporen (Abb. 97) und Keimschläuchen (Vorschrift 26; Abb. 98) artspezifisch und für die Schnelldiagnostik geeignet. Nach dem Antigenmuster dieser Spezies werden die Serotypen (Serovare) A, B und C unterschieden.

Die Arten *C. stellatoidea*, *C. clausenii* und *C. langeronii* werden als Synonyme von *C. albicans* aufgefaßt (KREGER-VAN RIJ, 1984).

Relativ große, oval bis langovale Sproßzellen ($3-5 \times 6-20 \mu\text{m}$) bilden *C. krusei* und *C. kefyr* (*C. pseudotropicalis*). Mittelgroße, runde bis ovale Sproßzellen ($3-6 \times 6-10 \mu\text{m}$) weisen *C. albicans*, *C. tropicalis* und *C. parapsilosis* auf.

Relativ kleine, ovale Sproßzellen ($2-4,5 \times 3-7 \mu\text{m}$) sind für *C. glabrata* und *C. guilliermondii* charakteristisch.

6.2.3. Gattung *Cryptococcus*

Das Genus *Cryptococcus* umfaßt nach KREGER-VAN RIJ (1984) 19 Spezies und 2 Varietäten. Gemeinsam sind ihnen folgende Merkmale (Tabellen 47 und 50):

- Kolonien ockerfarben, oft glänzend-schleimig, Zellen groß (bis $20 \mu\text{m}$), Kolonierand zeigt auf Reisagarplatte lockere Zellagerung infolge Kapselbildung;
- keine oder höchstens rudimentäre Pseudomyzelbildung;
- keine Fermentation von C-Quellen;
- Assimilation von Inosit;
- Bildung von Urease (Harnstoffspaltung positiv);
- Bildung einer Polysaccharidkapsel (s. Abb. 56). Sie kann unterschiedlich stark entwickelt sein ($1-4 \mu\text{m}$ breit).

Für *Cr. neoformans*, der von den übrigen Spezies abzugrenzen ist, sind folgende Merkmale zusätzlich charakteristisch:

- Braunfarbefeekt auf Guizotia-abyssinica-Kreatinin-Agar (Vorschrift 19; Abb. 99) und auf Kaffeesäure-Agar (Vorschrift 20);
- Wachstum bei 37°C möglich; optimale Entwicklung bei $26-30^\circ\text{C}$. Die apathogenen *Cryptococcus*-Arten vermögen sich nicht oder selten bei 37°C zu vermehren (s. Tabelle 50).

Zur Prüfung fraglicher *Cr.-neoformans*-Stämme eignet sich der Tierversuch: weiße Maus oder Ratte, i. p. oder i. v. Injektion der Hefezellen. Bekapselte Hefezellen lassen sich im Peritonealexsudat bzw. im ZNS und in anderen Organen nach 1 bzw. 2-3 Wochen nachweisen.

Von *Cr. neoformans* sind 2 Varietäten und die dazugehörigen perfekten Formen bekannt (KREGER-VAN RIJ, 1984; Tabelle 51).

Tabelle 49. Differenzierung von *Candida*-Arten

Fermentation						Spezies	Assimilation					
Gl	Ga	Sa	Ma	La	Tr		Gl	Ga	Sa	Ma	La	Ra
-	-	-	-	-	-	<i>C. rugosa</i>	+	+	-	-	-	-
-/+	-	-	-	-	+/-	<i>C. zeylanoides</i>	+	V	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	<i>C. lipolytica</i>	+	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	<i>C. curvata</i>	+	+	+	+	+	+
+	-	-	-	-	-	<i>C. krusei</i>	+	-	-	-	-	-
+	+/-	-	-	-	-	<i>C. pulcherrima</i>	+	+	+	+	-	-
+	V	-/+	-/+	-	+	<i>C. parapsilosis</i>	+	+	+	+	-	-
+	V	+	-	-	+	<i>C. guilliermondii</i>	+	+	+	+	-	+
+	+	+	-	-	-	<i>C. lusitaniae</i>	+	V	+	+	-	-
+	(+)	+/-	+	-	+	<i>C. viswanathii</i>	+	+	+	+	-	-
+	V	-	+	-	+	<i>C. albicans</i>	+	+	+	+	-	-
+	+	V	+	-	+	<i>C. tropicalis</i>	+	+	V	+	-	-
+	+	+	+	-	-	<i>C. intermedia</i>	+	+	+	+	+	+
+	+	+	-	+	+	<i>C. kefyr</i> (<i>pseudotropicalis</i>)	+	+	+	-	+	+
						früher <i>Torulopsis</i> :						
-	-	-	-	-	-	<i>C. inconspicua</i>	+	-	-	-	-	-
V	-	V	-	-	V	<i>C. famata</i>	+	+	+	+	V	+
+	-	-	-	-	+	<i>C. glabrata</i>	+	-	-	-	-	-
+	V	+	V	-	-	<i>C. dattila</i>	+	+	+	+	-	+

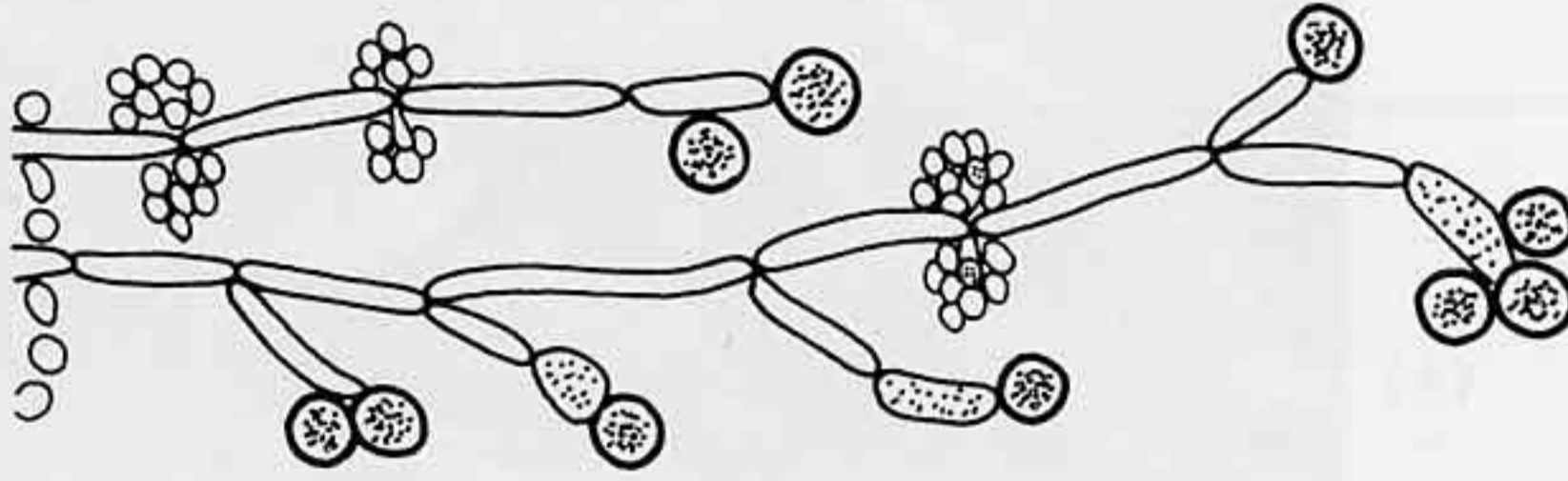
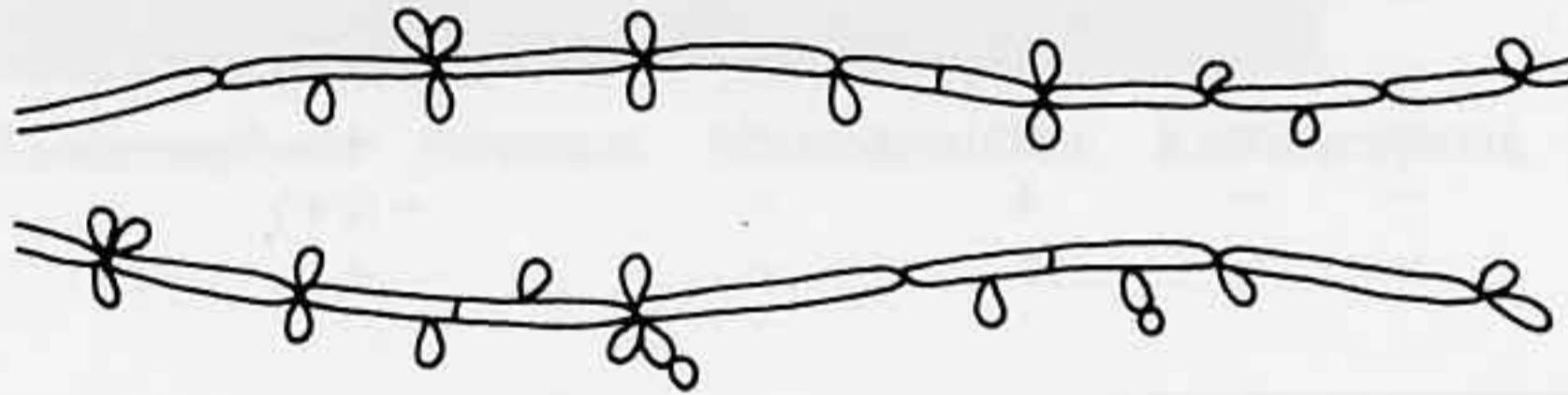
+ = positiver Befund,
 - = negativer Befund,
 (+) = schwache Reaktion,
 V = variabel

Gl = Glucose,
 Ga = Galactose,
 Sa = Saccharose,
 Ma = Maltose,
 La = Lactose,
 Ra = Raffinose,
 Tr = Trehalose,
 Me = Melibiose,
 Ce = Cellobiose,
 Xy = D-Xylose,
 In = Inosit

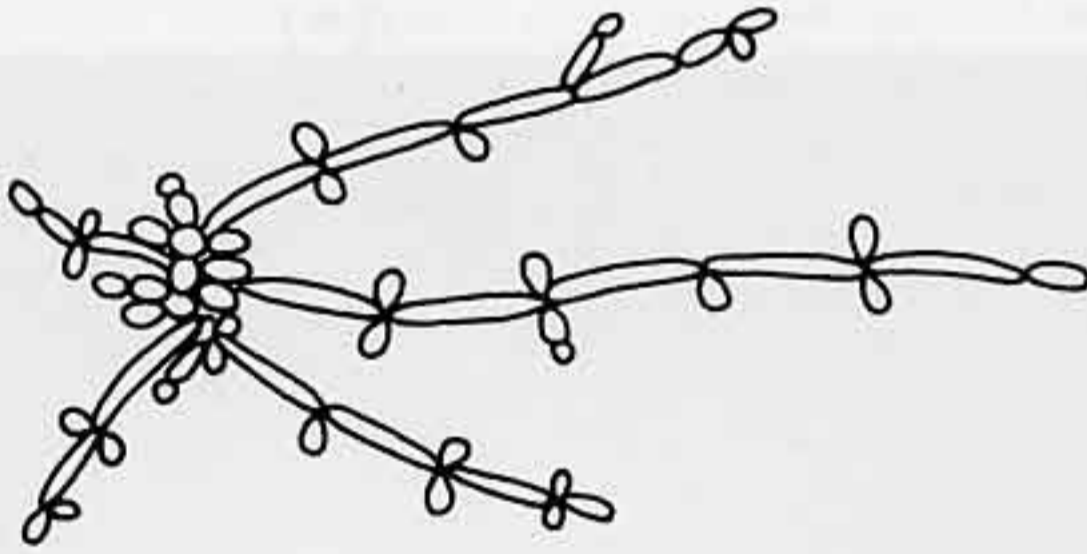
¹⁾ = Bildung von Chlamydosporen

Mikromorphologie auf Reisagar
nach 3 tägiger Bebrütung bei 22–25 °C

(Tafel III)

Candida albicans*Candida tropicalis*

Candida parapsilosis
Glatt-Form



Candida parapsilosis
Rauh-Form

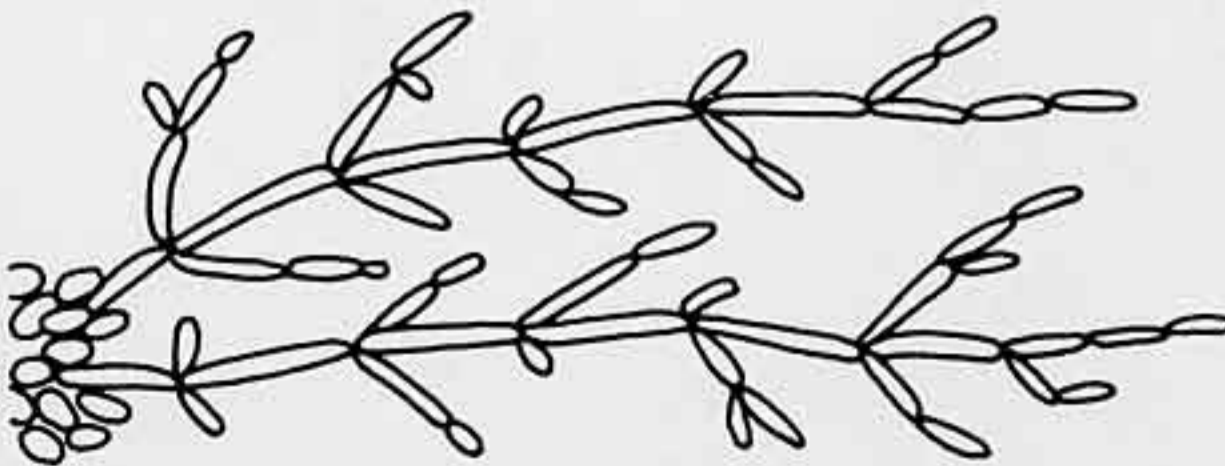


Abb. 92. Schematische Darstellung von Hefen. Mikromorphologie auf Reisagar (Tafel III).

Mikromorphologie auf Reisagar
nach 3 tägiger Bebrütung bei 22–25 °C

(Tafel IV)

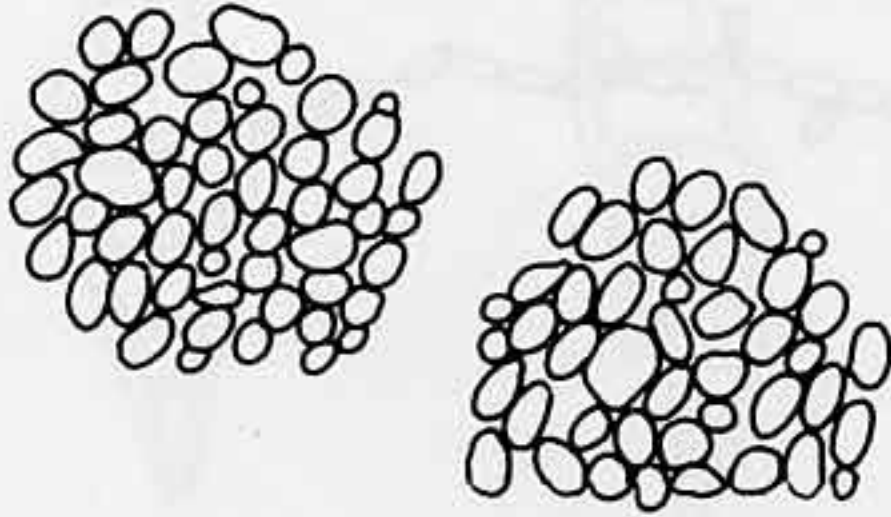
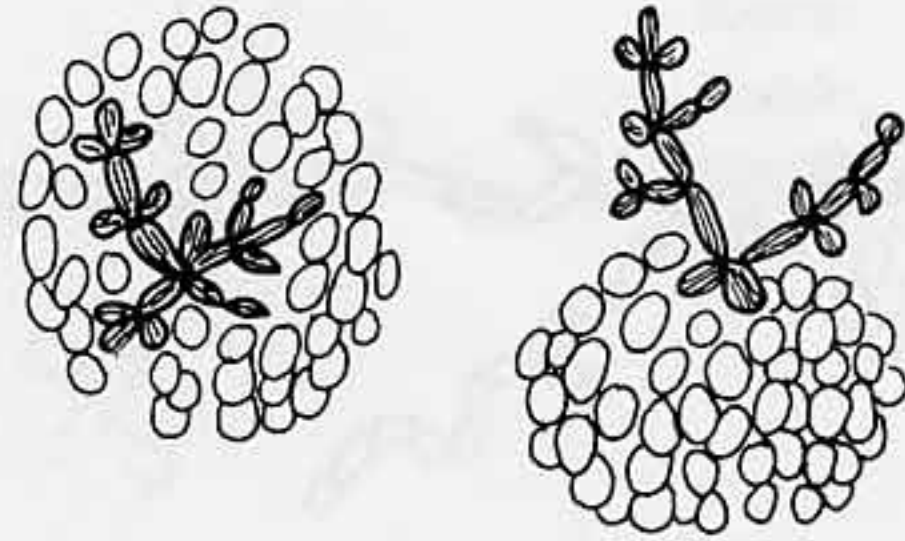
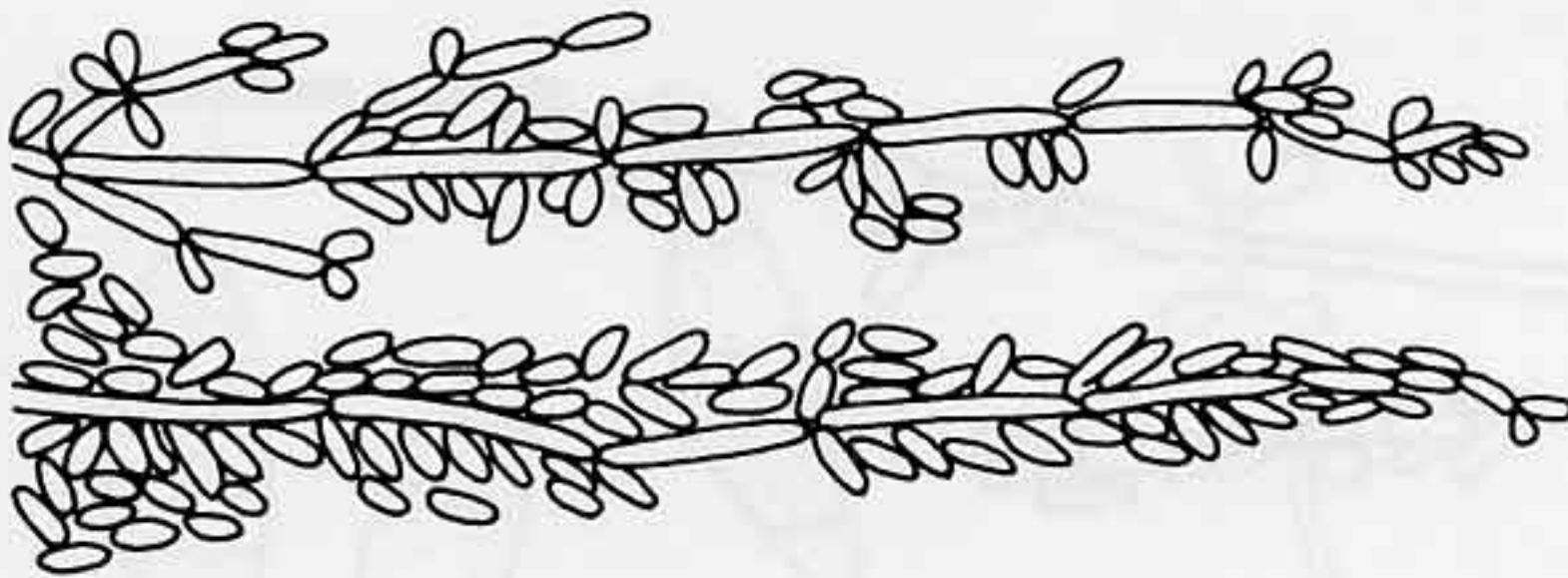
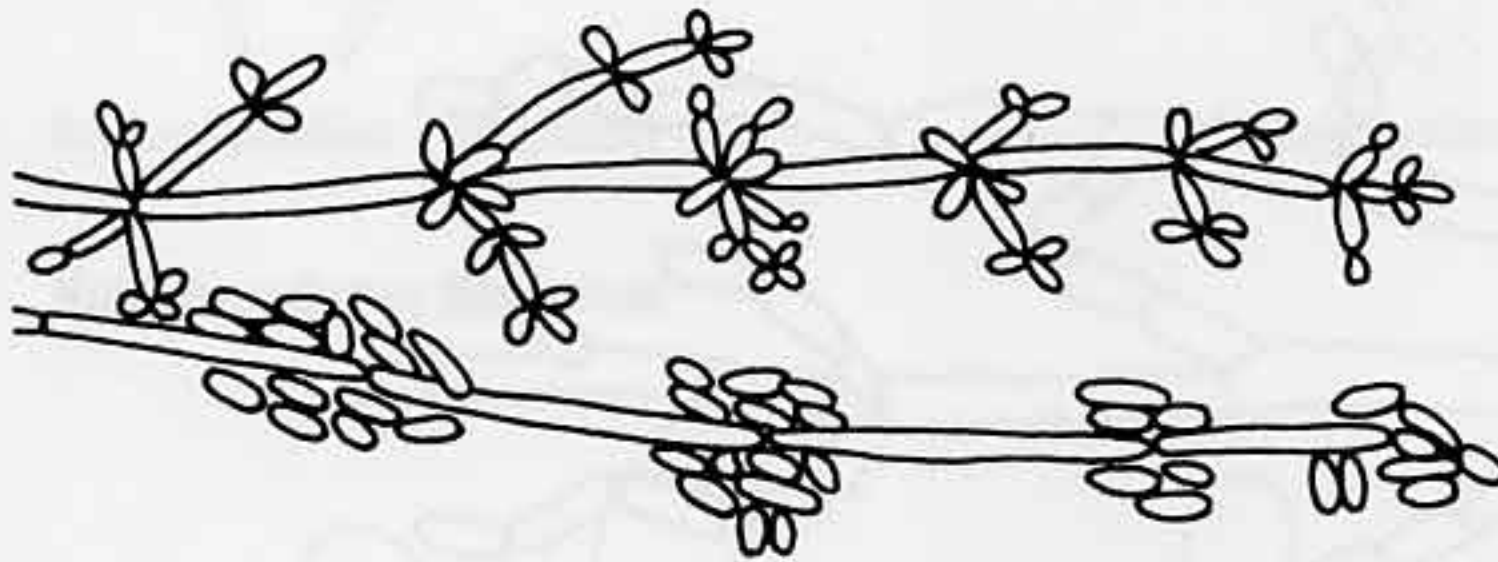
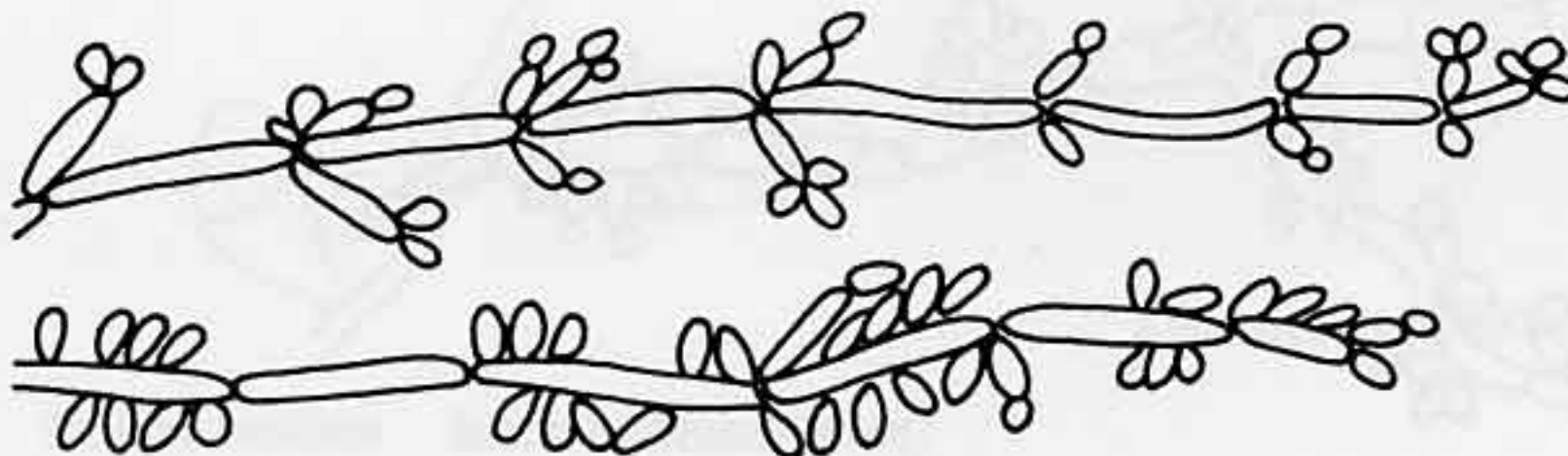
Candida glabrata*Candida guilliermondii**Candida pseudotropicalis*
= *Candida kefyr**Candida krusei**Candida lipolytica*

Abb. 93. Schematische Darstellung von Hefen. Mikromorphologie auf Reisagar. (Tafel IV).

Mikromorphologie auf Reisagar
nach 3tägiger Bebrütung bei 22–25 °C

(Tafel V)

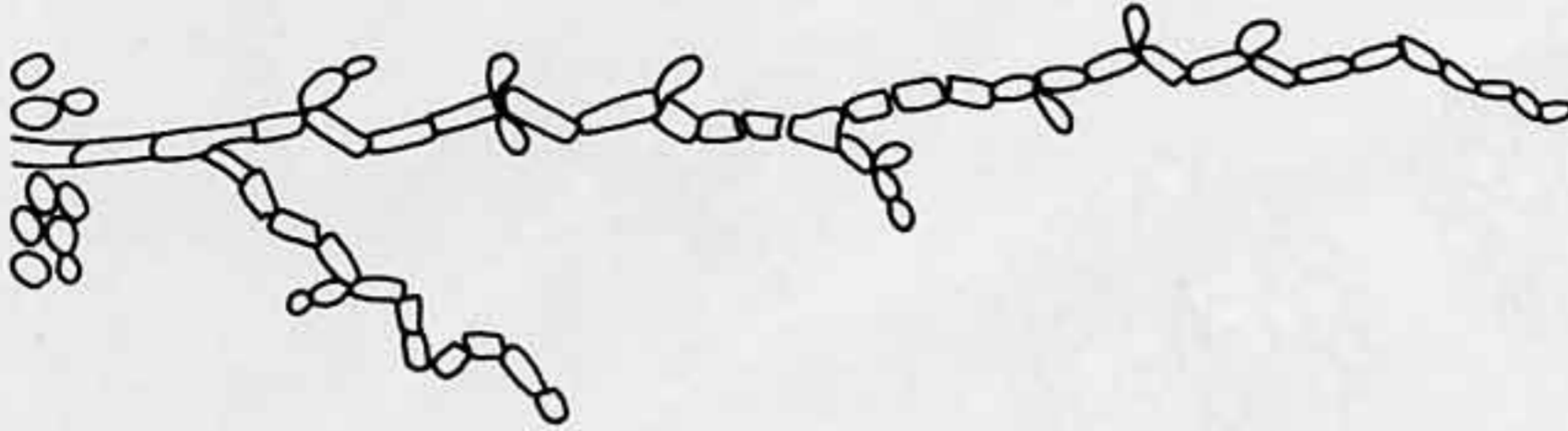
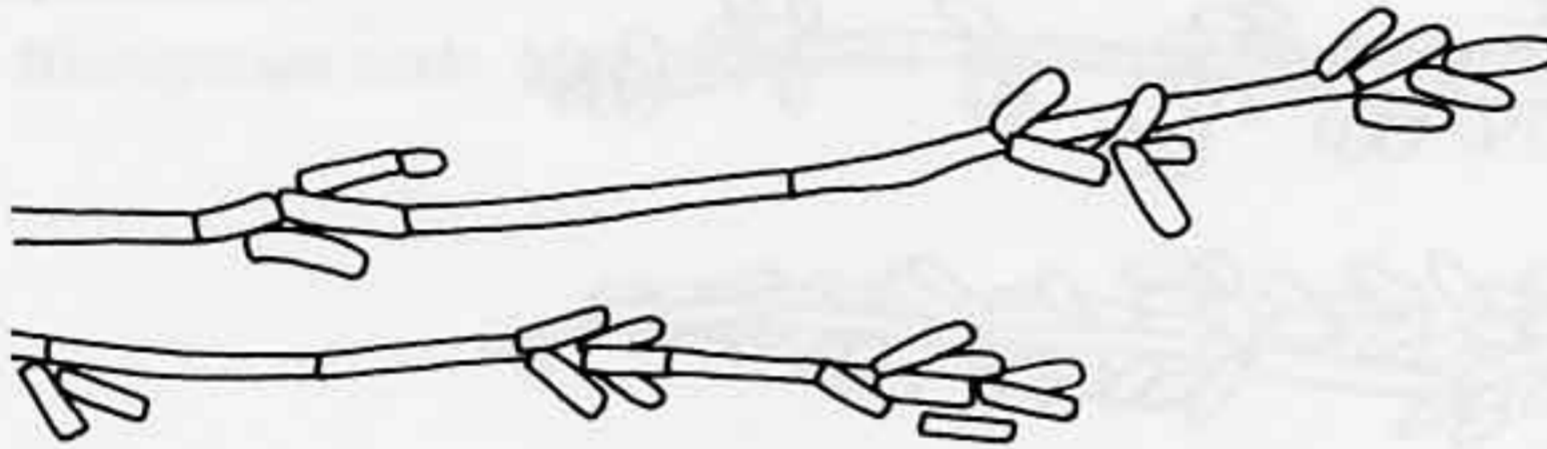
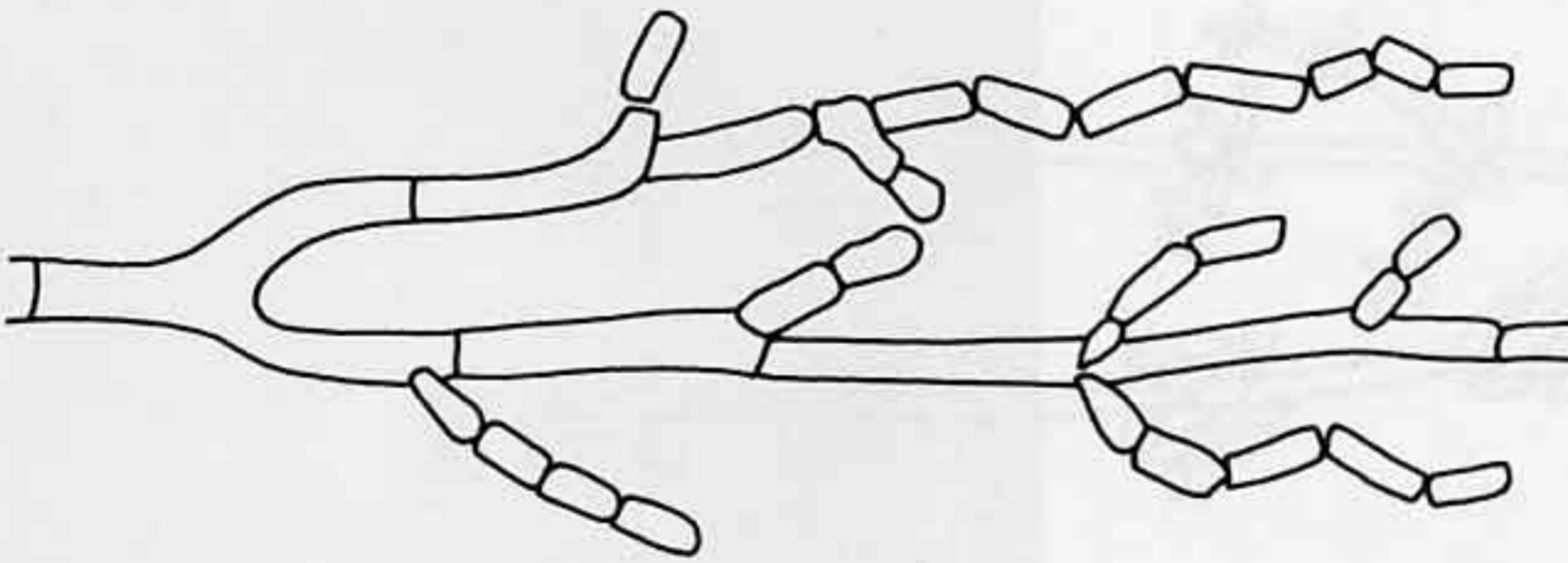
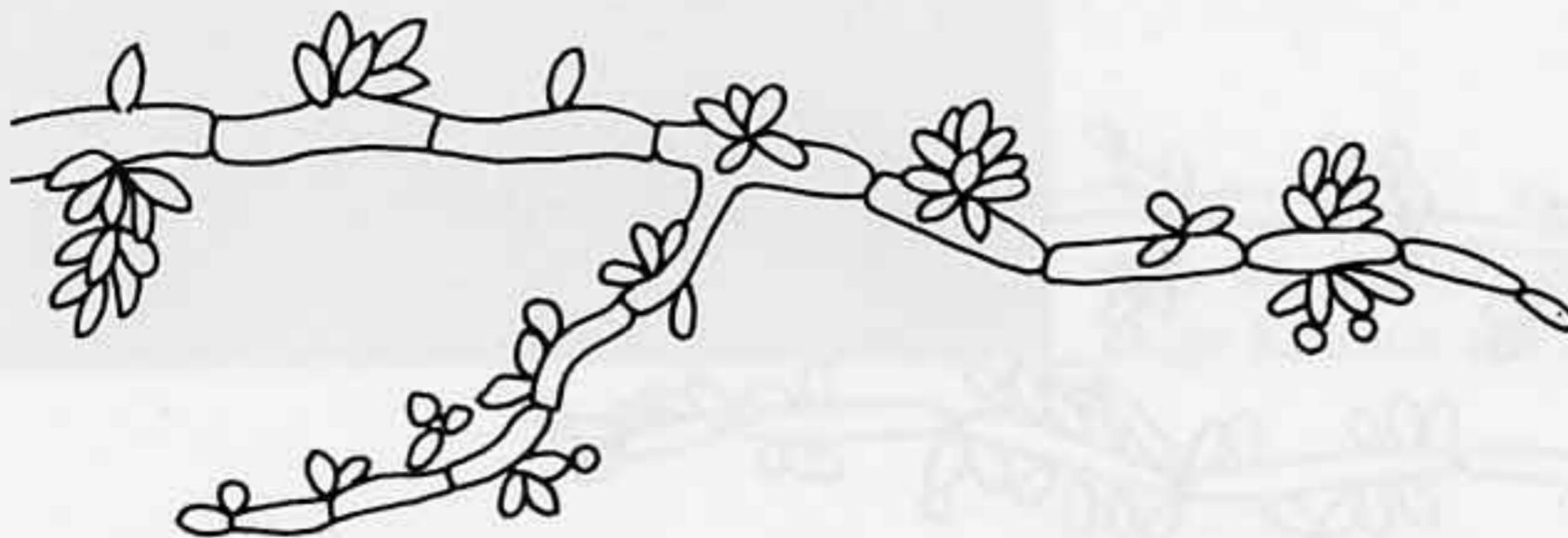
Trichosporon cutaneum*Trichosporon capitatum**Geotrichum candidum**Aureobasidium pullulans*

Abb. 94. Schematische Darstellung von Hefen. Mikromorphologie auf Reisagar (Tafel V).

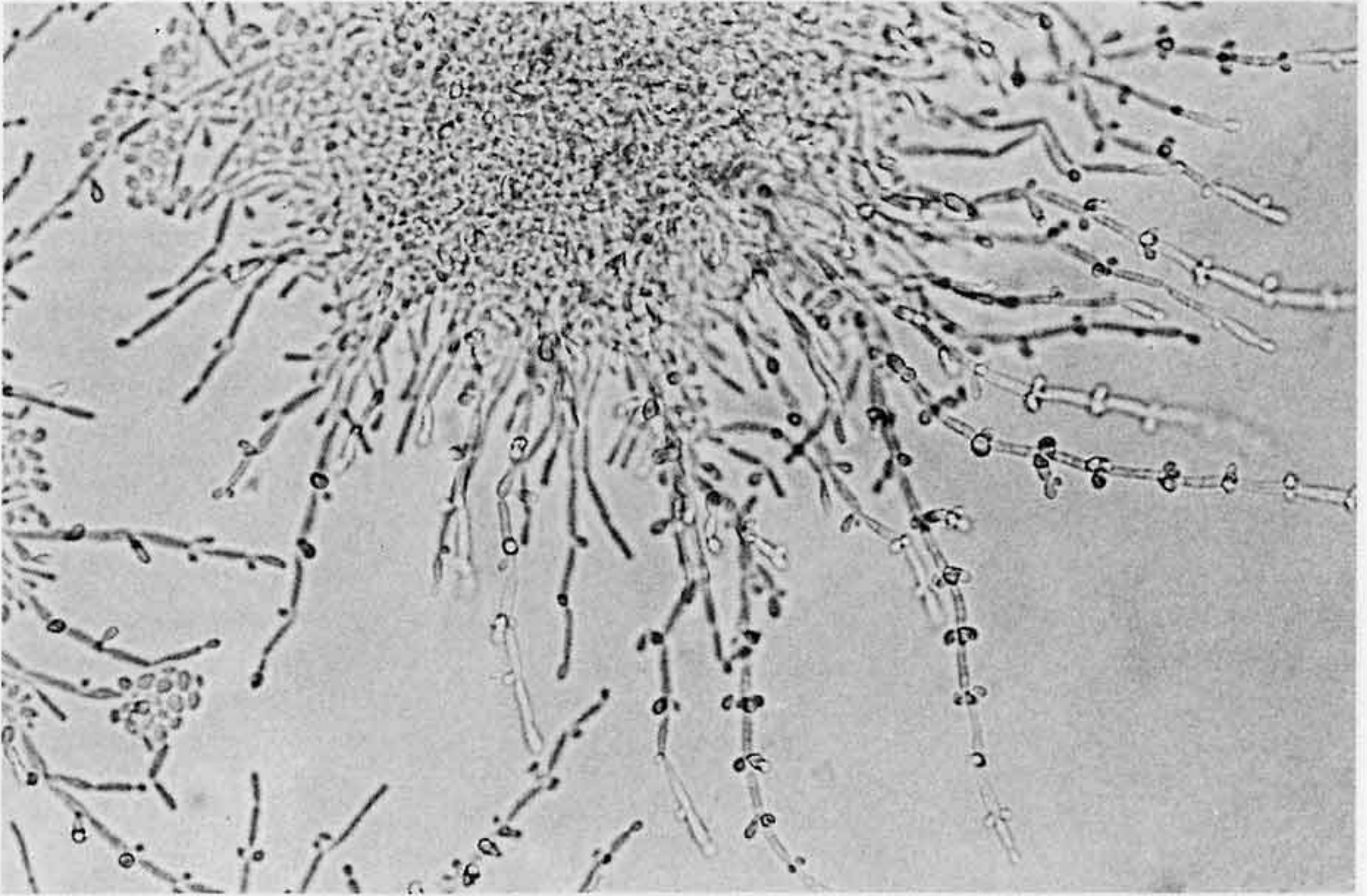


Abb. 95. *Candida parapsilosis*. Wachstum auf Reisagarplatte nach 3 Tagen bei 22 °C.

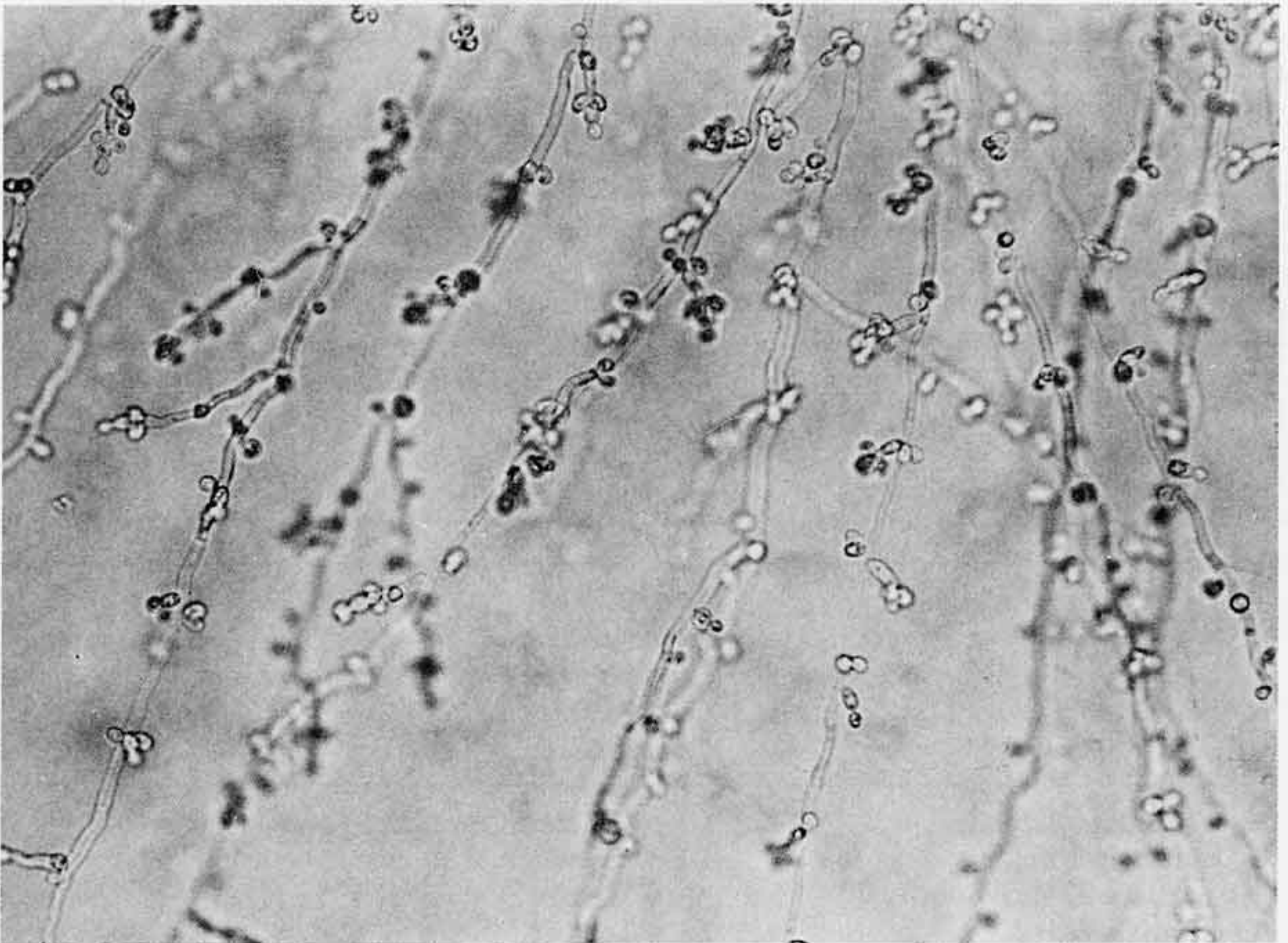


Abb. 96. *Candida tropicalis*. Wachstum auf Reisagarplatte nach 3 Tagen bei 22 °C.

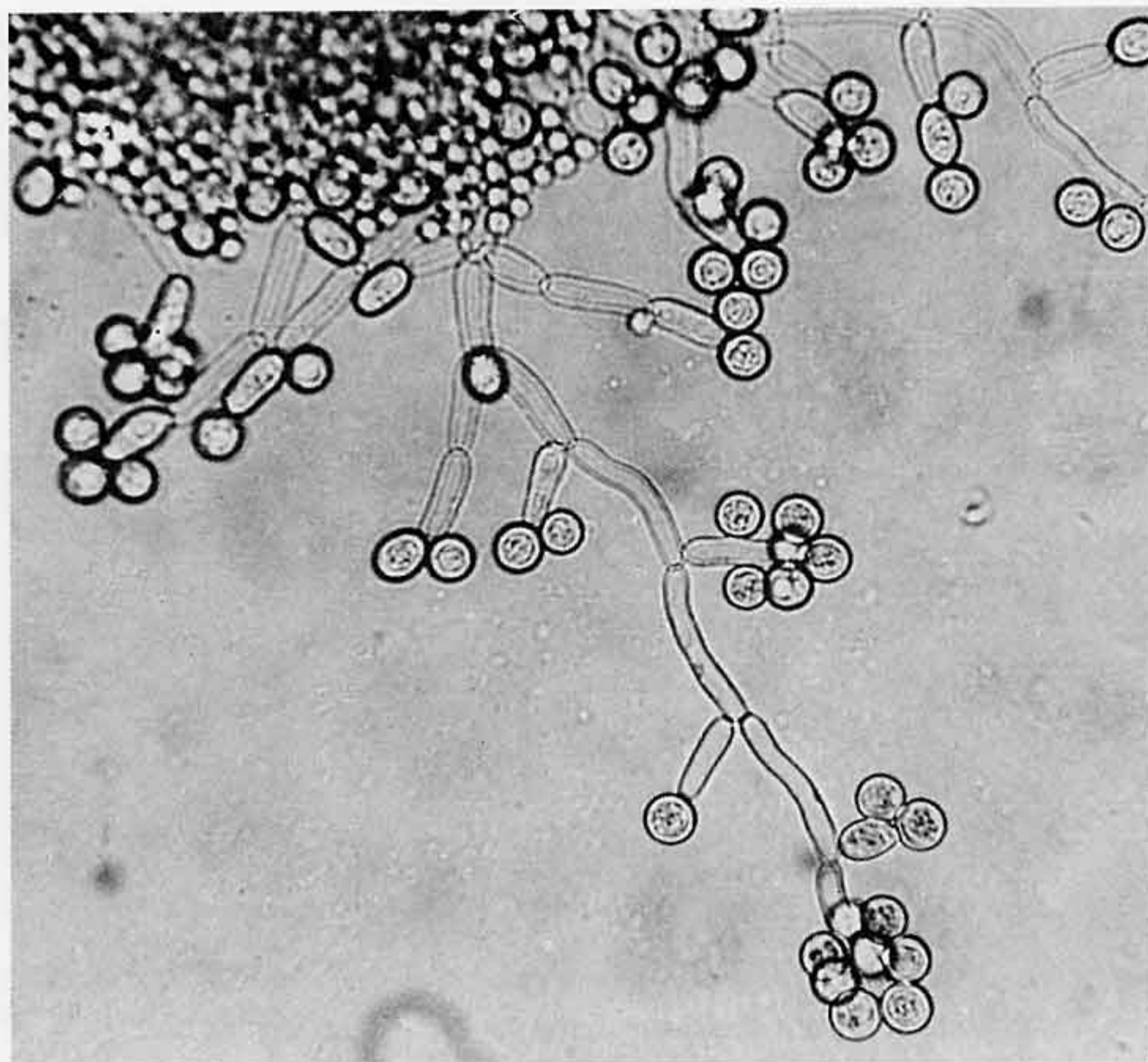


Abb. 97. *Candida albicans* mit Chlamydosporen. Wachstum auf Reisagarplatte nach 1–3 Tagen bei 22 °C.

Tabelle 50. Differenzierung von *Cryptococcus*-Arten

Fermentation						Spezies	Assimilation					
Gl	Ga	Sa	Ma	La	Tr		Gl	Sa	Ma	La	Me	Ce
-	-	-	-	-	-	<i>Cr. terreus</i>	+	-	+	+	-	+
-	-	-	-	-	-	<i>Cr. albidus</i> var. <i>albidus</i>	+	+	+	V	V	+
-	-	-	-	-	-	<i>Cr. albidus</i> var. <i>aerius</i>	+	+	+	+	+	+
-	-	-	-	-	-	<i>Cr. gastricus</i>	+	-	+	+	-	+
-	-	-	-	-	-	<i>Cr. uniguttulatus</i>	+	+	+	-	-	-
-	-	-	-	-	-	<i>Cr. neoformans</i>	+	+	+	-	-	(+)
-	-	-	-	-	-	<i>Cr. luteolus</i>	+	+	+	-	+	+
-	-	-	-	-	-	<i>Cr. laurentii</i>	+	+	+	+	+	+

+ = positiver Befund,
 - = negativer Befund,
 (+) = schwache Reaktion,
 V = variabel

Gl = Glucose,
 Ga = Galactose,
 Ma = Maltose,
 La = Lactose,
 Me = Melibiose

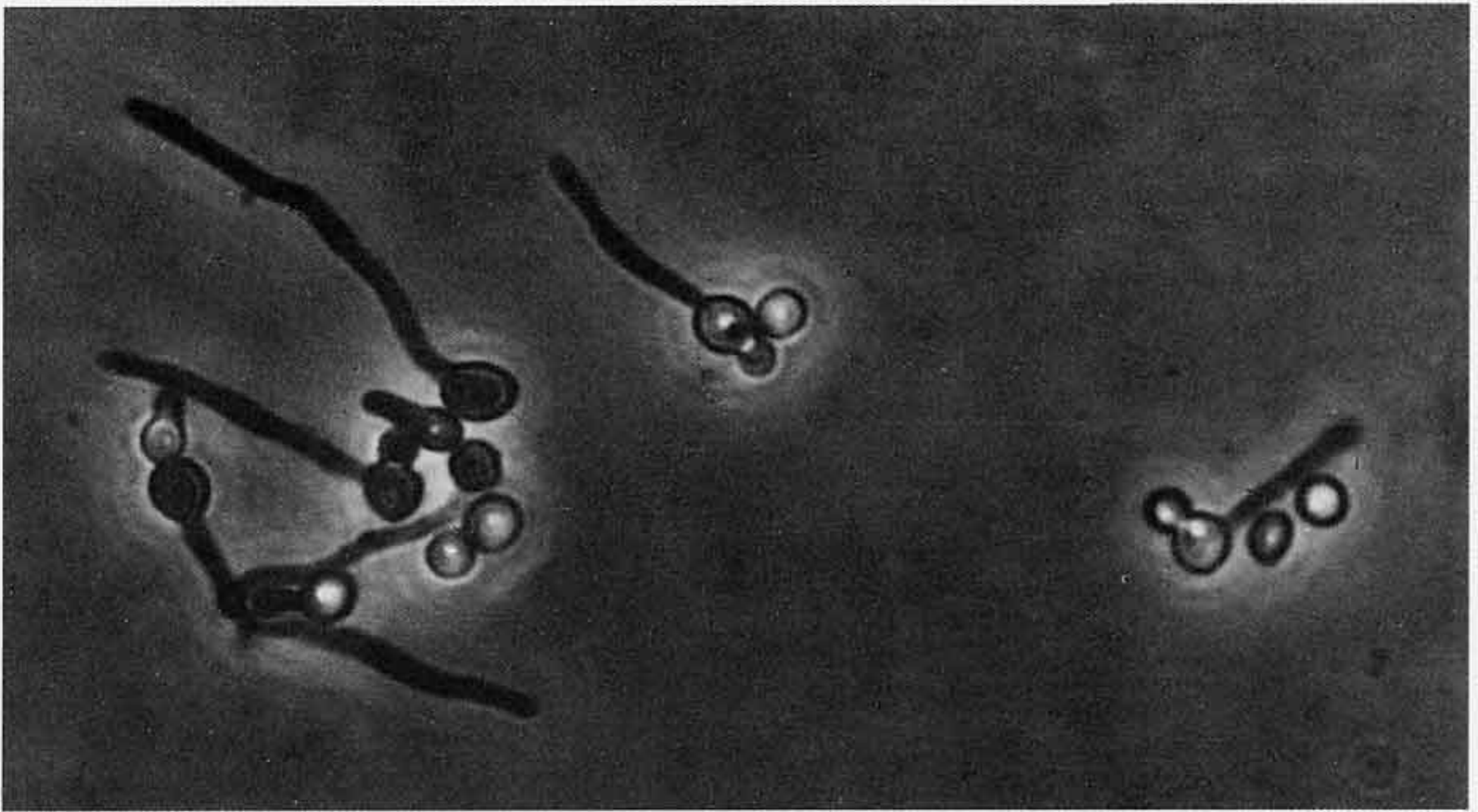


Abb. 98. Keimschlauchtest. Positive Reaktion bei *Candida albicans*. Entwicklung von Keimschläuchen ohne Einschnürung an der Hefezelle.

Assimilation					Stärke- bildung	Urease- test	Kapsel	Wachs- tum bei 37 °C	Braun- farbeffekt
Rh	Er	Stärke	In	KNO ₃					
+	-	+	+	+	+	+	+	-	-
V	-	V	+	+	+	+	+	-(+)	-
V	-	V	+	+	-	+	+	-	-
+	-	+	+	-	+	+	+	-	-
+	-	+	+	-	+	+	+	-	-
+	V	V	+	-	+	+	+	+!	+!)
+	+	+	+	-	+	+	-	-	-
+	+	+	+	-	+	+	+	V	-

Ce = Cellobiose,
 Rh = L-Rhamnose,
 Er = Erythrit,
 In = Inosit,
 Tr = Trehalose

1) Braune Kolonien (Phenoloxidase-Test)



Abb. 99. Braunfarbefeekt auf *Guizotia-abyssinica*-Kreatinin-Agar nach STAIB. *Cryptococcus neoformans* bildet braune Kolonien (positive Reaktion), *Candida albicans* wächst in weißlichen Kolonien (negative Reaktion).

Tabelle 51. Perfekte und imperfekte Formen der Gattung *Cryptococcus*

Imperfekte Form (Anamorph)	Perfekte Form (Teleomorph)
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>neoformans</i>	<i>Filobasidiella neoformans</i> var. <i>neoformans</i> (Serotyp A und D)
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>gattii</i>	<i>Filobasidiella neoformans</i> var. <i>bacillispora</i> (Serotyp B und C)
Apathogene Spezies: <i>Cryptococcus uniguttulatus</i> <i>Cryptococcus albidus</i>	<i>Filobasidium uniguttulatum</i> <i>Filobasidium floriforme</i>

Die Varietäten von *Cr. neoformans* werden mit Hilfe des Canavanin-Glycin-Bromthymolblau-Agars (CGB-Agar) differenziert (MIN und KWON-CHUNG, 1986).

Varietät *neoformans*: negativ

Varietät *gattii*: positiv (Blaufärbung des CGB-Agars)

6.2.4. Gattung *Rhodotorula*

Die Gattung *Rhodotorula* umfaßt nach KREGER-VAN RIJ (1984) 8 Spezies. Charakteristisch für diese Gattung sind

- korallenrote Kolonien, die – im Gegensatz zu den rötlichen Kolonien der Gattung *Sporobolomyces* – keine Schleudersporen (Ballistosporen) entwickeln,
- keine Pseudomyzelbildung,
- keine Fermentation von C-Quellen und keine Assimilation von Inosit.

Die Unterscheidung der Arten basiert im wesentlichen auf den C- und N-Assimilationsergebnissen (Tabelle 52).

6.2.5. Gattung *Trichosporon*

Charakteristisch ist die Bildung von Arthrosporen und Sproßzellen (Abb. 94 und 100). Nach KREGER-VAN RIJ (1984) werden 15 Spezies anerkannt, von denen *Tr. cutaneum* und *Tr. capitatum* medizinisch wichtig sind. Sie bilden beigefarbene, feuchte oder matte gefurchte Kolonien und werden nach den in Tabelle 53 zusammengefaßten Kriterien differenziert.

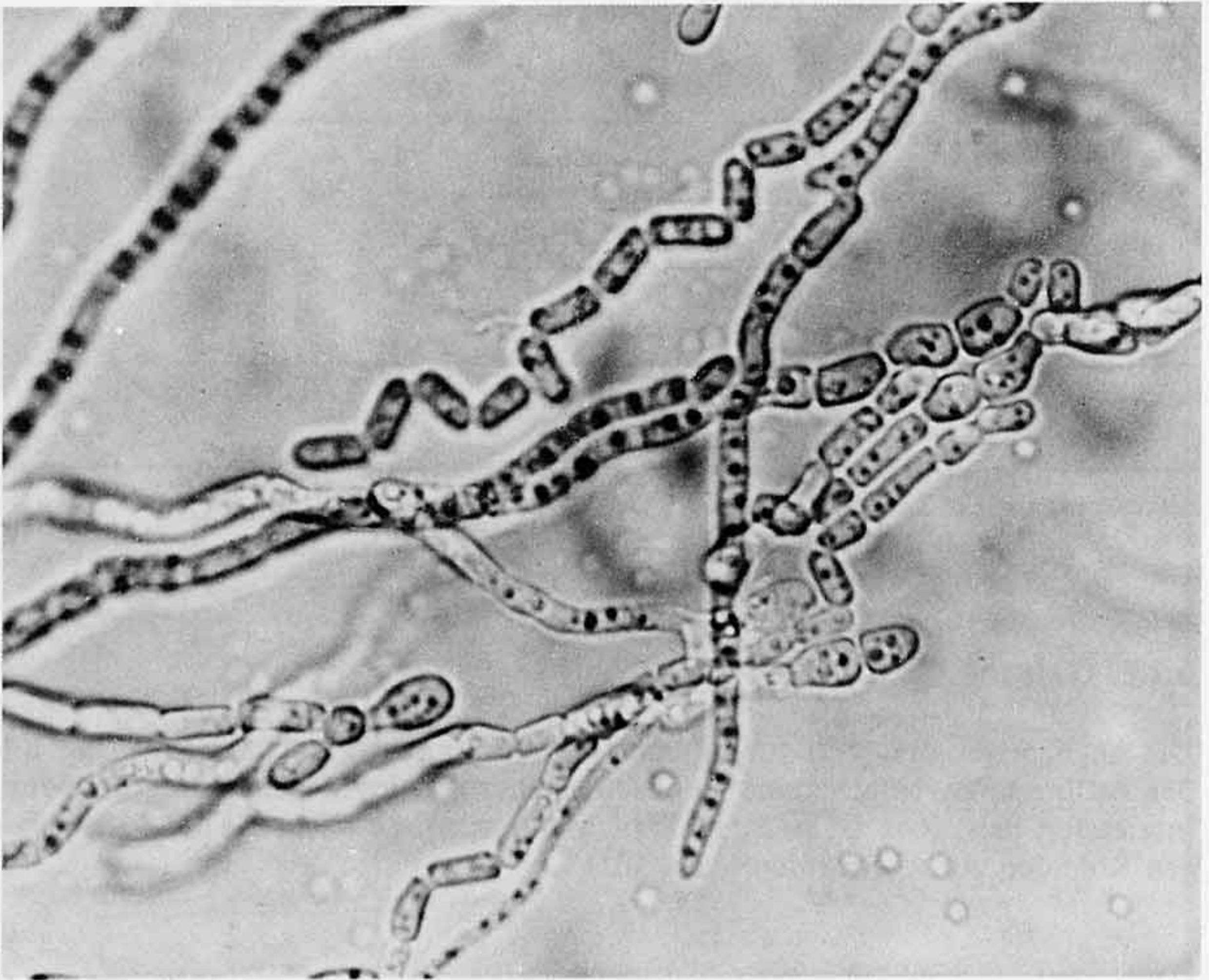


Abb. 100. *Trichosporon cutaneum*.

Wachstum auf Reisagarplatte nach 3 Tagen bei 22 °C. Bildung von Arthrosporen.

Tabelle 52. Differenzierung von *Rhodotorula*-Arten

Fermentation						Spezies	Assimilation			
Gl	Ga	Sa	Ma	La	Tr		Gl	Ma	Me	Ra
-	-	-	-	-	-	<i>Rh. glutinis</i>	+	+	-	+
-	-	-	-	-	-	<i>Rh. minuta</i>	+	V	-	-
-	-	-	-	-	-	<i>Rh. rubra</i>	+	V	-	+

Abkürzungen wie in Tabelle 50;

Ra = Raffinose,
Mz = MelezitoseTabelle 53. Differenzierung von *Trichosporon*-Arten und *Geotrichum candidum*

Fermentation						Spezies	Assimilation				
Gl	Ga	Sa	Ma	La	Tr		Gl	Ga	Ma	La	Ce
-	-	-	-	-	-	<i>Tr. capitatum</i>	+	+	-	-	-
+	+	-	-	-	-	<i>Tr. fermentans</i>	+	+	-	-	+
-	-	-	-	-	-	<i>Tr. cutaneum</i> (<i>beigelii</i>)	+	+	+/-	+	+/-
-	-	-	-	-	-	<i>Tr. inkin</i>	+	+	+	+	+
-	-	-	-	-	-	<i>Tr. pullulans</i>	+	+	+	+	+
-	-	-	-	-	-	<i>Geotrichum candidum</i>	+	+	-	-	-

Abkürzungen wie in Tabellen 49 und 50,

Rib = Ribit

6.2.6. Gattung *Geotrichum*

Die Angehörigen dieser Gattung werden als hefeähnliche Pilze bezeichnet. Sie bilden Arthrosporen, jedoch keine Sproßzellen. Häufig beim Menschen vorkommend, interessiert besonders *G. candidum* (Milchsimmel). Er wächst in weißlich-pelzigen Kolonien auf Agarmedien (Abb. 101).

Assimilation				Urease- test	Wachstum bei 37 °C	Wachstum bei 400 µg/ml Cycloheximid (Mycose-Agar)
Er	Mz	In	KNO ₃			
-	+	-	+	+	V	-
V	V	-	-	+	maximal 28 °C bis 38 °C	
-	V	-	-	+	V	+/-

Assimilation					Urease- test	Kahm- haut	Wachs- tum bei 37 °C	Wachstum bei 400 µg/ml Cycloheximid (Mycosel-Agar)
Xy	Er	Rib	In	KNO ₃				
-	-	-	-	-	-	+	+	+
+	-	+	-	-	-	+	V	
+	V	V	+	-	+	+	V	+
+	+	-	+	-	+	+	+	
V	+	V	V	+	+	+	-	
+			-	-	-	+	-/+	-

Typisch sind breite, septierte Hyphen mit dichotomen Verzweigungen und kettenartig angeordneten Arthrosporen (s. Abb. 1 und 94). Weitere Merkmale enthält Tabelle 53. *Geotrichum candidum* wird als imperfekte Form von *Endomyces geotrichum* (BUTLER und PETERSEN, 1970, 1972) und *Dipodascus geotrichus* (ARX, 1977) angesehen.



Abb. 101. Stuhlausstrich auf Sabouraud-Agar mit *Geotrichum candidum* (strahlige, große Kolonien) und *Candida albicans* (kompakte, kleine Kolonien).

6.3. Schimmelpilze

6.3.1. Allgemeine Hinweise zur Differenzierung von Gattungen und Arten

Unter dem Begriff „Schimmelpilze“ werden hyphenbildende Pilze aus verschiedenen taxonomischen Gruppen zusammengefaßt (s. Tabelle 7). Ihre Differenzierung ist ein besonderes Spezialgebiet der Mykologie. Sie kann im klinisch-mykologischen Laboratorium nur begrenzt durchgeführt werden und sollte sich vor allem auf die als Krankheitserreger interessierenden Arten konzentrieren. Beim Umgang mit Schimmelpilzkulturen ist vorsichtiges Handhaben wegen der Infektionsgefahr für das Laborpersonal und des Kontaminationsrisikos für die Arbeitsräume geboten.

Die vorliegenden Ausführungen beschränken sich auf praktische Hinweise für die Unterscheidung von Schimmelpilzen. Zur Vertiefung stehen Monographien für einzelne Gattungen zur Verfügung.

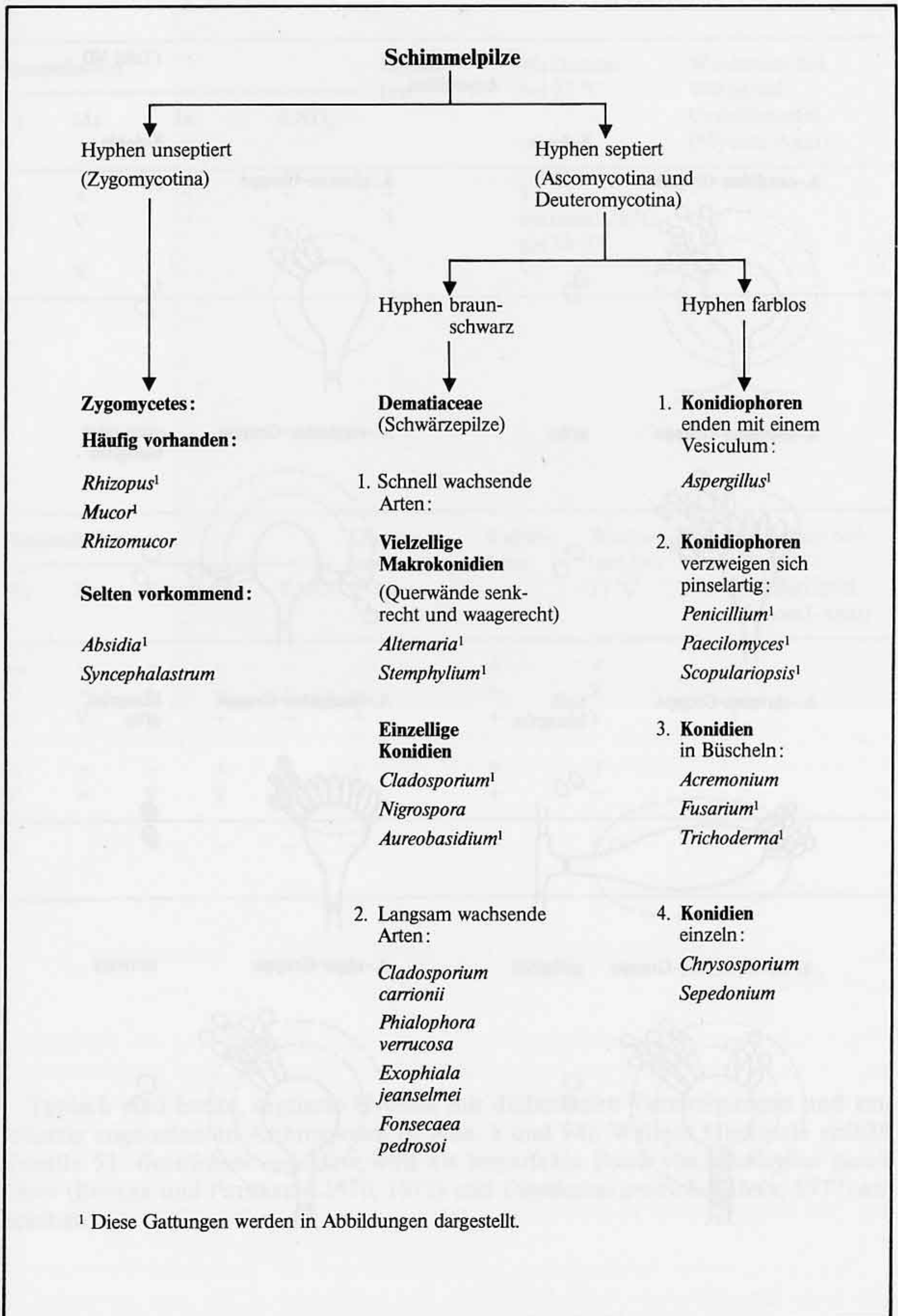


Abb. 102. Anleitung zur groben Unterscheidung von Gattungen einiger im medizinischen Bereich vorkommender Schimmelpilze (modifiziert nach KONEMAN und ROBERTS, 1985).

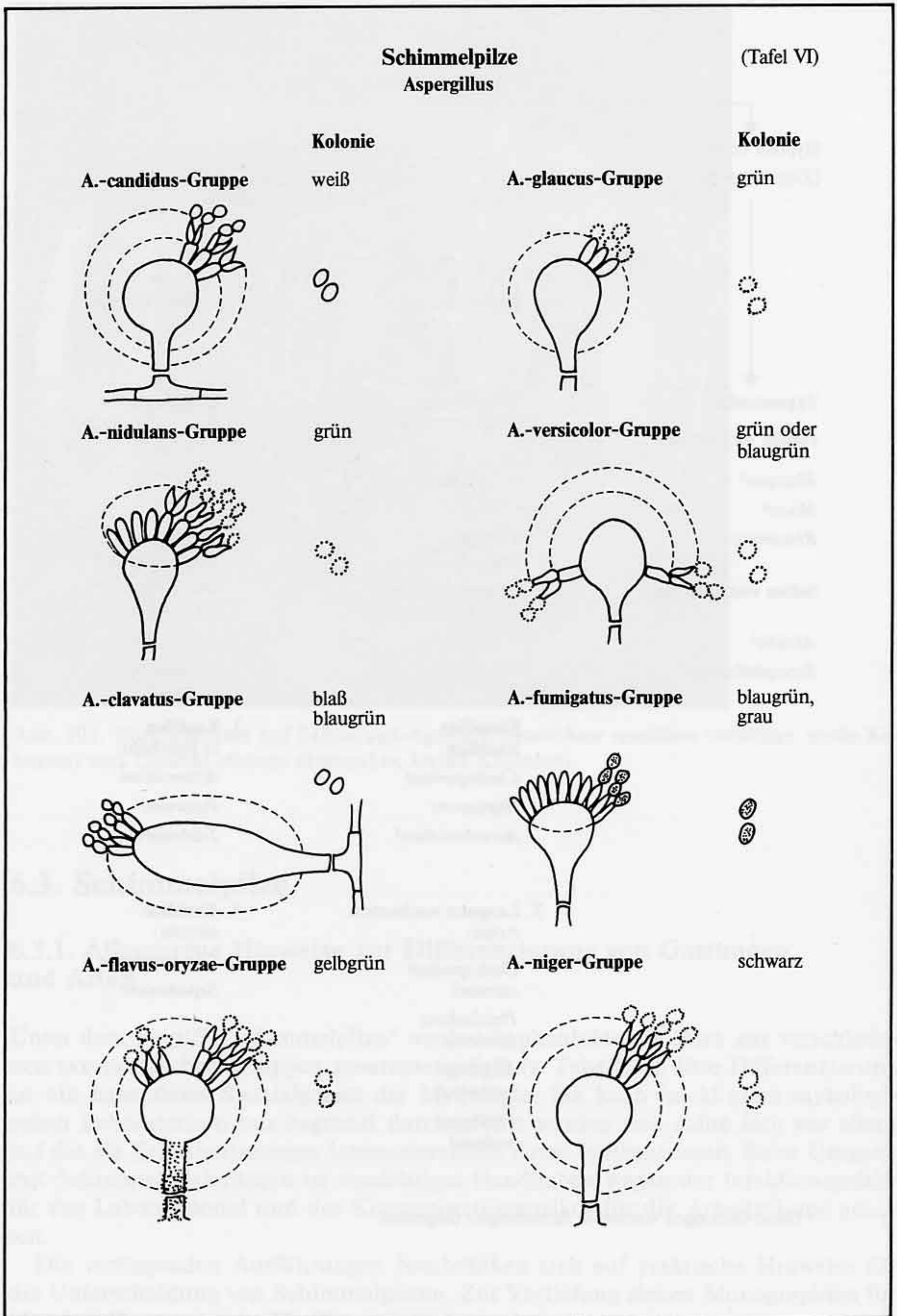


Abb. 103. Schematische Darstellung von Schimmelpilzen (Tafel VI).

Schimmelpilze
Aspergillus

(Tafel VII)

Kolonie

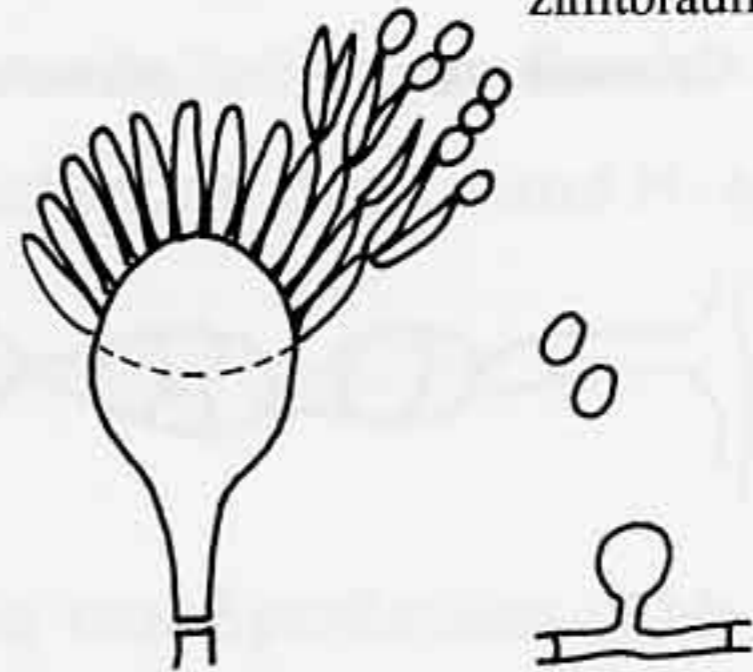
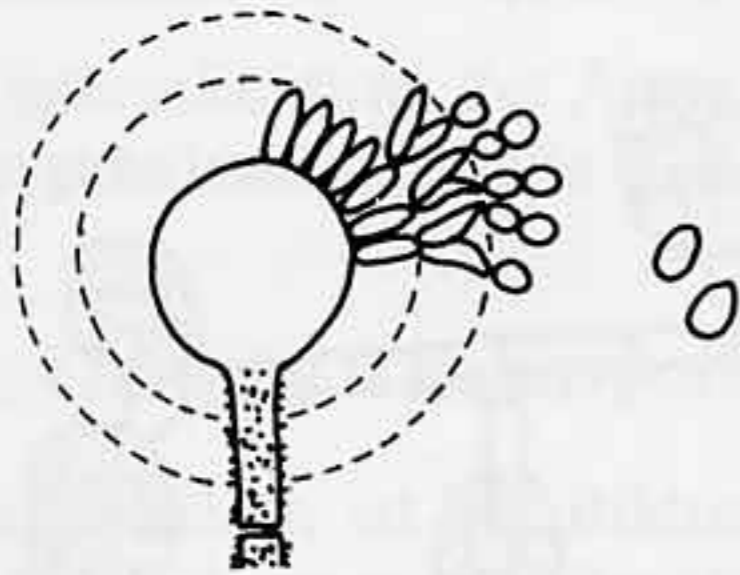
Kolonie

A.-ochraceus-Gruppe
Serie sulphureus

A.-terreus-Gruppe

ocker, gelb

zimtbraun



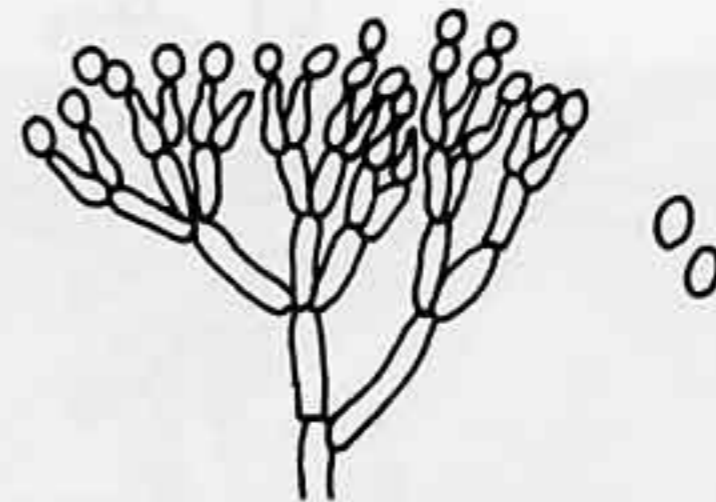
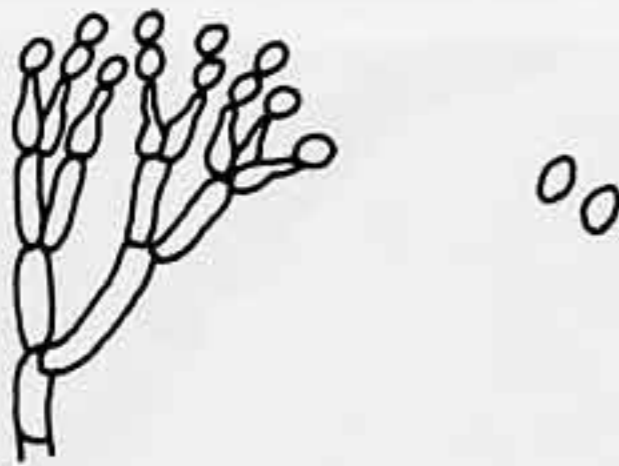
Penicillium

P.-expansum-Serie
Asymmetrica

P.-urticae-Serie
Asymmetrica

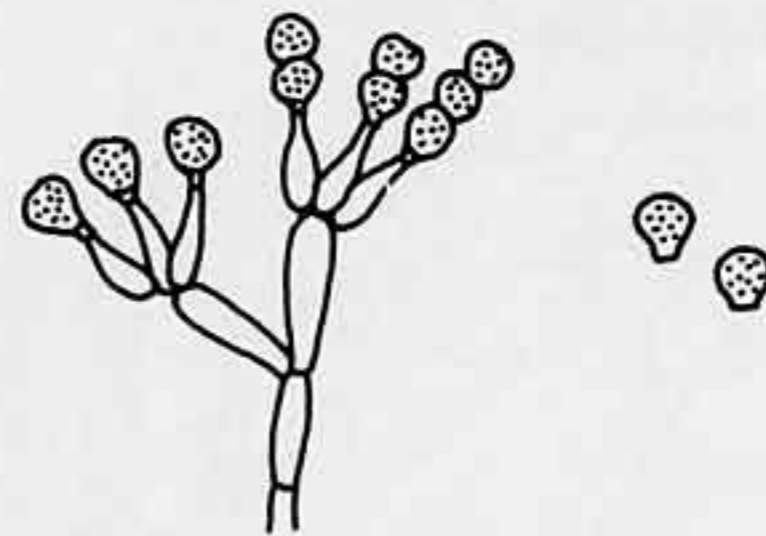
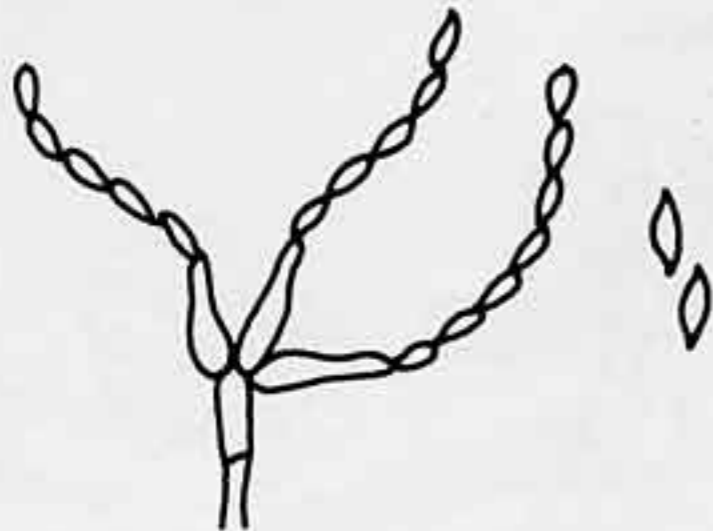
graugrün

graugrün



Paecilomyces spp.

Scopulariopsis brevicaulis rehbraun



Fusarium spp.

Trichoderma viride

grün
abgestuft

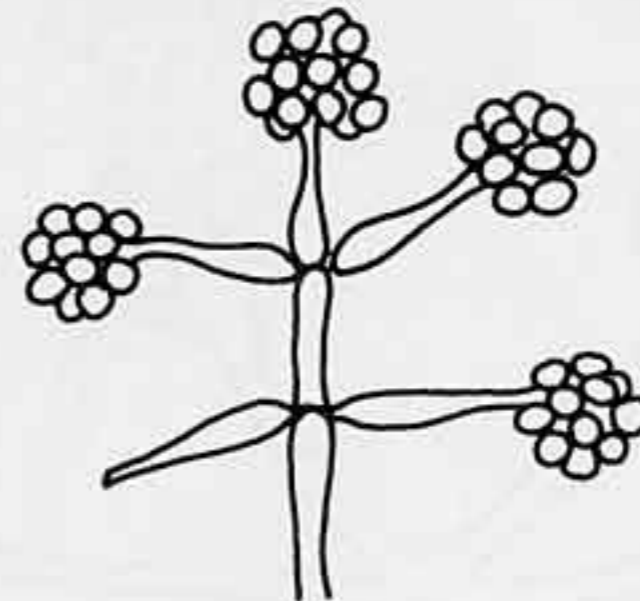
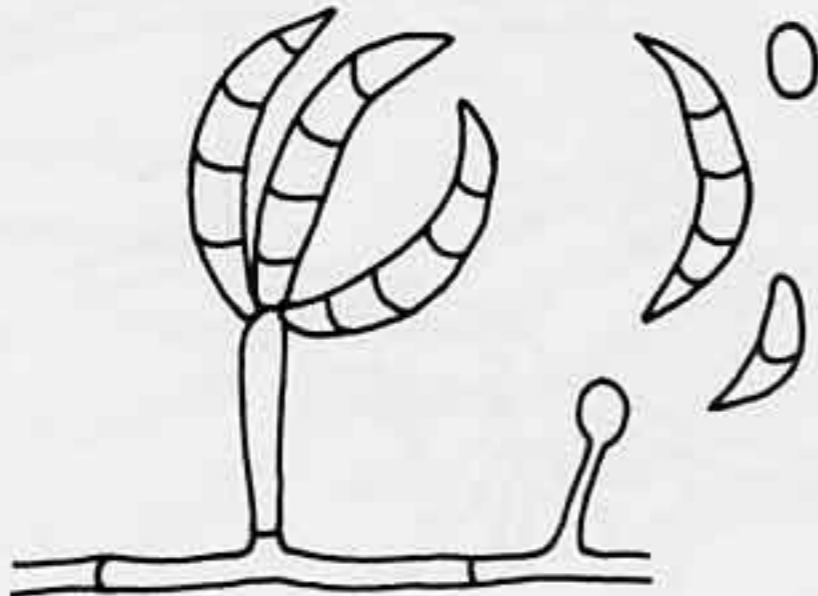


Abb. 104. Schematische Darstellung von Schimmelpilzen (Tafel VII).

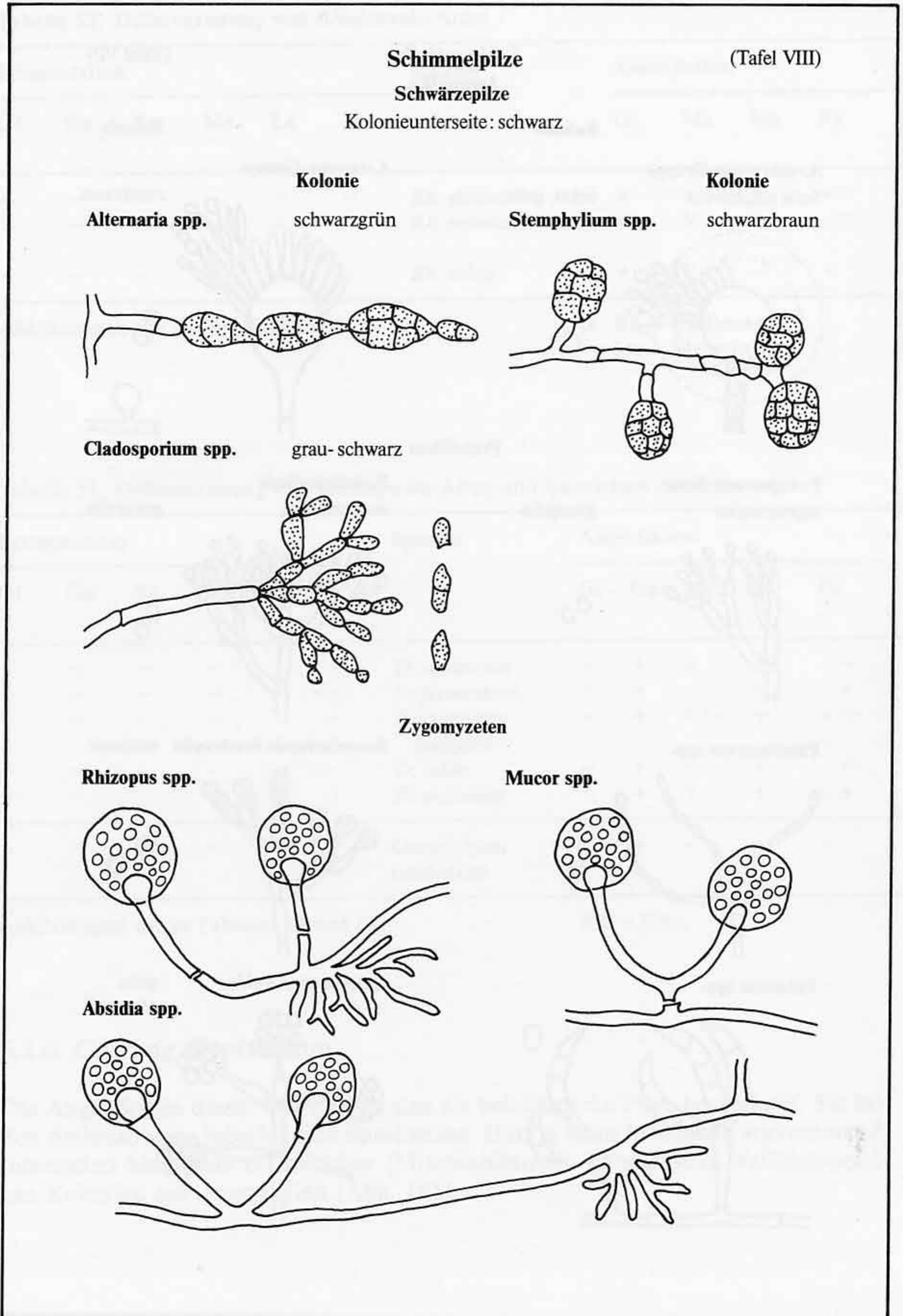


Abb. 105. Schematische Darstellung von Schimmelpilzen (Tafel VIII).

● Mikroskopische Merkmale

Die Differenzierung der Schimmelpilze basiert auf der Bildung sexueller und asexueller Sporen, septierter und nicht septierter, braun-schwarzer oder farbloser Hyphen. Für die Abgrenzung von Gattungen und Arten sind der Aufbau der ungeschlechtlichen Sporulationsorgane und das Aussehen der Konidien entscheidend (Abb. 102–105). Es gibt ein- oder mehrzellige Konidien in Ketten, an besonderen Konidienträgern oder in Köpfchen angeordnet, selten direkt an den Hyphen sitzend.

Die mikroskopische Betrachtung eines Schimmelpilzstammes sollte mit einer jungen, gerade mit der Sporenbildung beginnenden Kultur vorgenommen werden.

● Makroskopische Merkmale

Schimmelpilze sind meist raschwüchsig und können in wenigen Tagen die Nährbodenfläche überwuchern. Für die Differenzierung sind die Farbe der Über- und Unterseite sowie die Textur der Pilzkolonie wichtige Kriterien. Sie bilden zunächst weiße Luftmyzelrasen, an denen die Konidienbildung vom Zentrum zur Peripherie fortschreitend einsetzt. Damit verbunden ist die Pigmentierung der Kolonien in grünen, grauen, schwarzen, braunen oder rötlichen Farbtönen.

● Physiologische Merkmale

Physiologische Leistungen sind begrenzt zur Identifizierung von Schimmelpilzen geeignet. Bei Pilzen aus klinischen Untersuchungsproben wird die Wachstumsfähigkeit bei 37 °C, für *Aspergillus fumigatus* sogar bei 45 °C, geprüft. Solche, die nur bei Zimmertemperatur und nicht bei 37 °C wachsen, kommen als Erreger von Endomykosen beim Menschen nicht in Betracht und können als Kontaminanten angesehen werden. Ihre Bedeutung als potentielle Allergene läßt sich über den kulturellen Nachweis jedoch nicht klären.

6.3.2. Klasse Zygomycetes, Ordnung Mucorales, Familie Mucoraceae

Charakteristisch ist die Bildung flauschig-wolliger, weißer, grauer oder bräunlicher Kolonien ohne Randbegrenzung, die in 1–2 Tagen die Agarfläche überwuchern. An dem meist hohen Luftmyzel entstehen mit bloßem Auge sichtbare, schwarze Sporenkapseln (Sporangien). Typisch sind ferner die im allgemeinen septenlosen, unterschiedlich breiten Hyphen. In älteren Kulturen können Septen innerhalb der Hyphen und Sporangiphoren auftreten.

Die Unterscheidung der Gattungen *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Mucor* und *Absidia* richtet sich nach dem Aufbau des Sporangiums (s. Abb. 6 und 106), nach dem Sporangiphor (verzweigt oder unverzweigt, dunkelbraun oder farblos) und nach dem Vorhandensein oder Fehlen von wurzelförmigen Ausläufern (*Rhizoid*; Abb. 105 und 107).

Jedes Sporangiphor endet in einer Verdickung (Columella), die vom Sporangium umgeben wird und von der aus die rundlichen, gelben oder braunen, asexuellen Endosporen (Sporangiosporen) gebildet werden. Durch Platzen der Sporangiumwand werden die Sporen freigesetzt (Abb. 108). Die Differenzierung der *Mucoraceae* erfolgt nach SCHOLER et al. (1981; Tabelle 54).

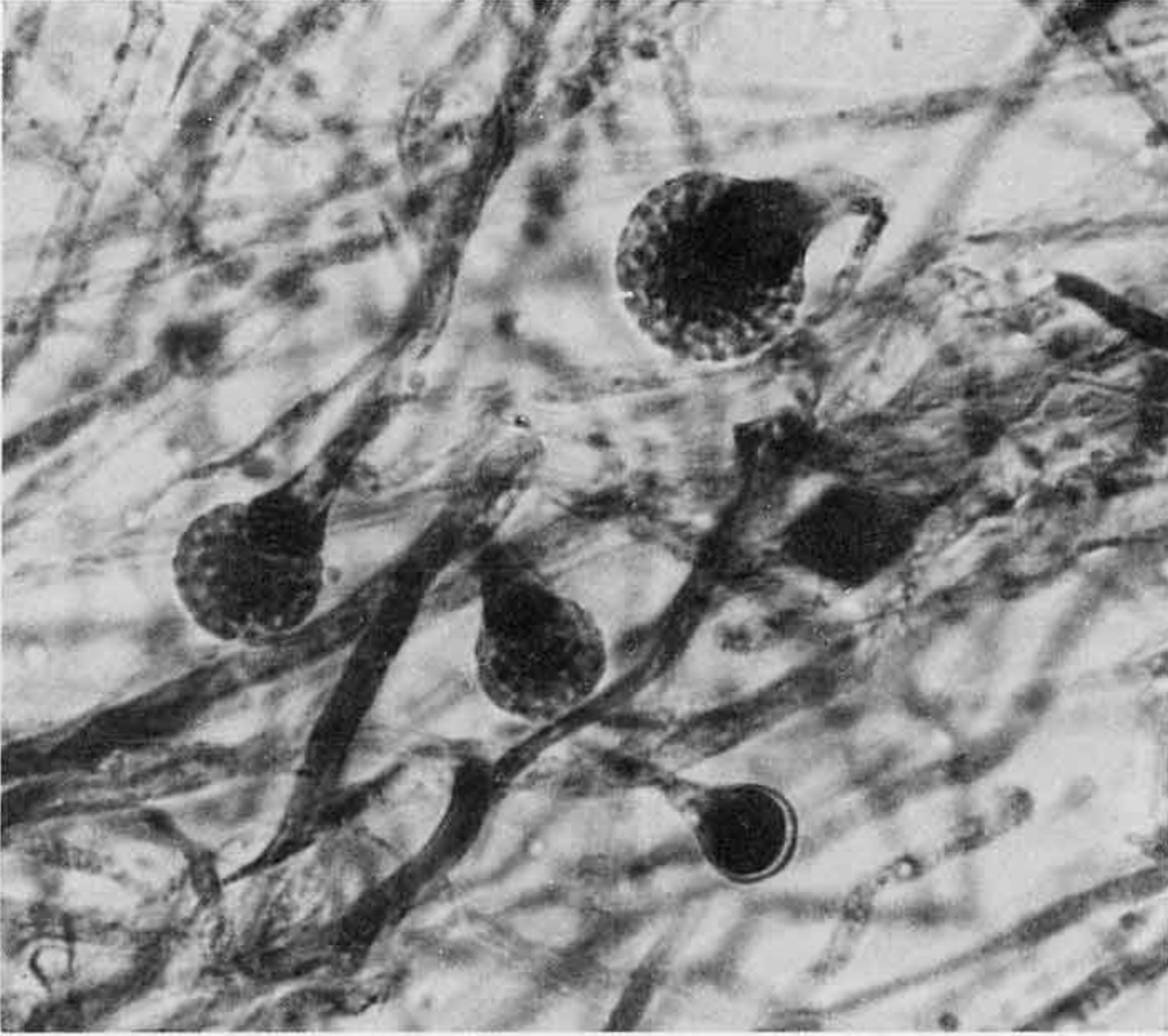


Abb. 106. *Absidia* sp. Sporenbehälter (Sporangien) mit asexuellen Sporen. Kulturpräparat.

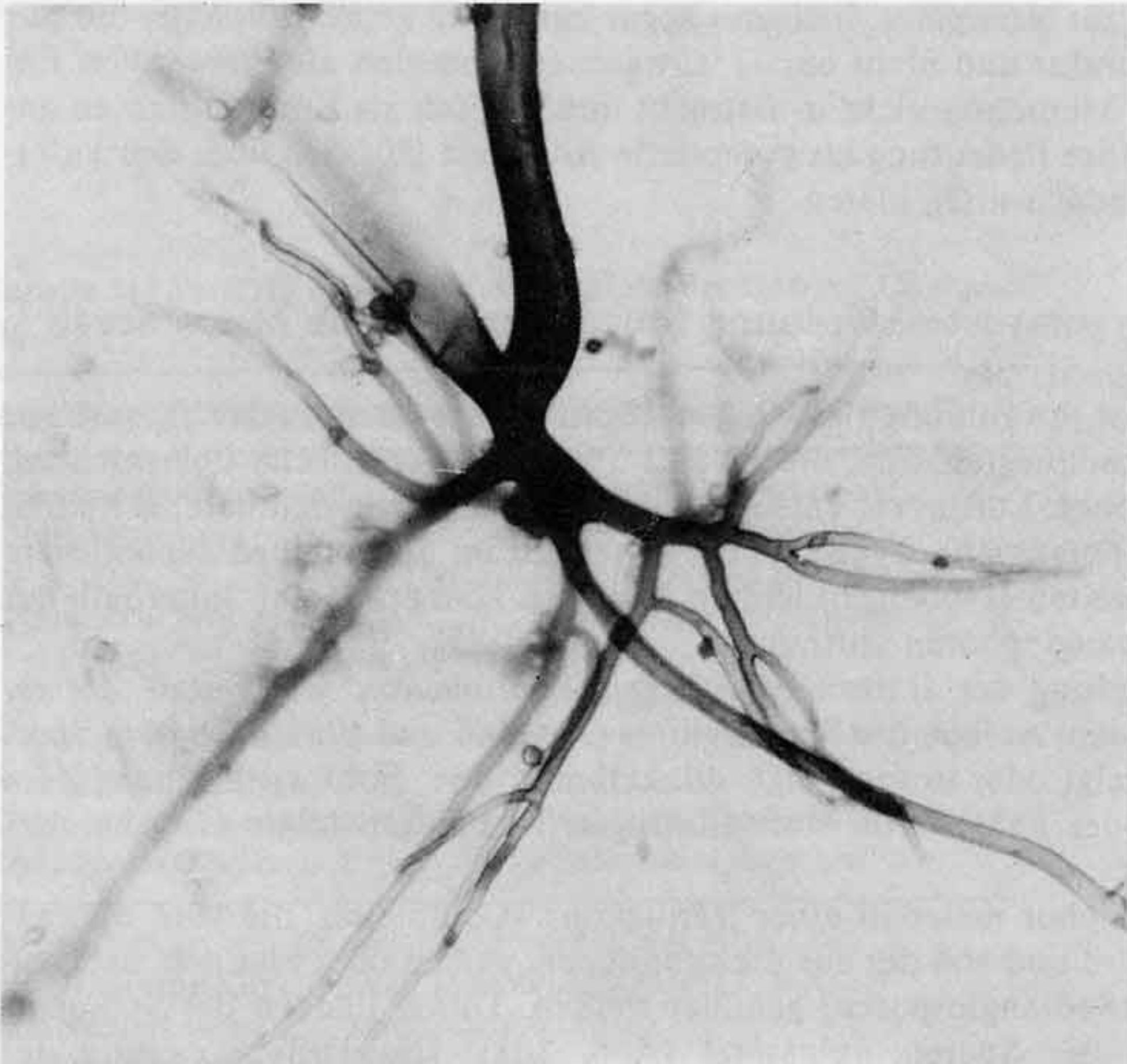


Abb. 107. *Rhizopus* sp. Sporangiophor mit Rhizoid (Wurzelgeflecht). Ungefärbtes Kulturpräparat.

Tabelle 54. Merkmale zur Unterscheidung von Gattungen innerhalb der *Mucoraceae* (nach SCHOLER et al., 1981)

Gattung/ medizinisch wichtige Arten	Rhizoide	Sporangio- phor	Sporangium	Apophyse	Columella
Rhizopus – <i>oryzae</i> – <i>rhizopodi-</i> <i>formis</i>	vorhanden	einzel oder in Bü- scheln den Rhizoiden entspringend, meist unver- zweigt, braun	kugelig Sporangio- sporen: oft ge- furcht und gewinkelt	kurz, meist unschein- bar	rund oder etwas länglich
Rhizomucor – <i>pusillus</i> Wachstum bei 50 °C	vorhanden	verzweigt, dunkel- braun	kugelig Sporangio- sporen: nie ge- furcht oder gewinkelt	fehlt	rund, dunkel- braun
Mucor Gruppe: – <i>circinelloi-</i> <i>des</i> Wachstum unterhalb 40 °C	fehlen	verzweigt oder unverzweigt, meist farblos	kugelig Sporangio- sporen: nie ge- furcht oder gewinkelt	fehlt	verschie- den geformt, meist farblos
Absidia – <i>corymbifera</i>	vorhanden	fein ver- zweigt, nicht den Rhizoi- den ent- springend, beinahe farblos	birnen- förmig	lang, kegel- förmig	halbrund mit langer, kegel- förmiger Apophyse

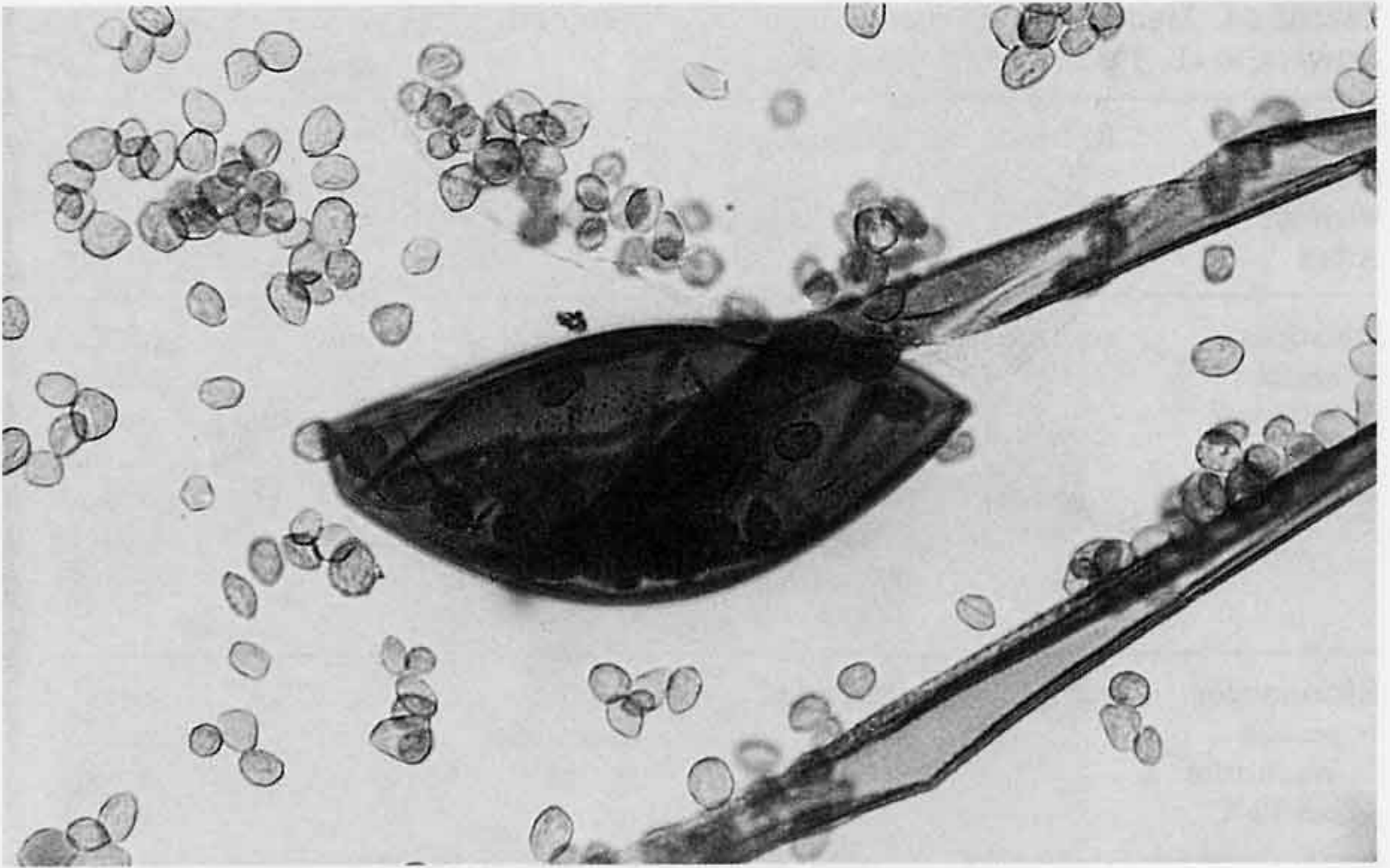


Abb. 108. *Rhizopus* sp. Geplatztes Sporangium und freigesetzte Sporangiosporen. Ungefärbtes Kulturpräparat.

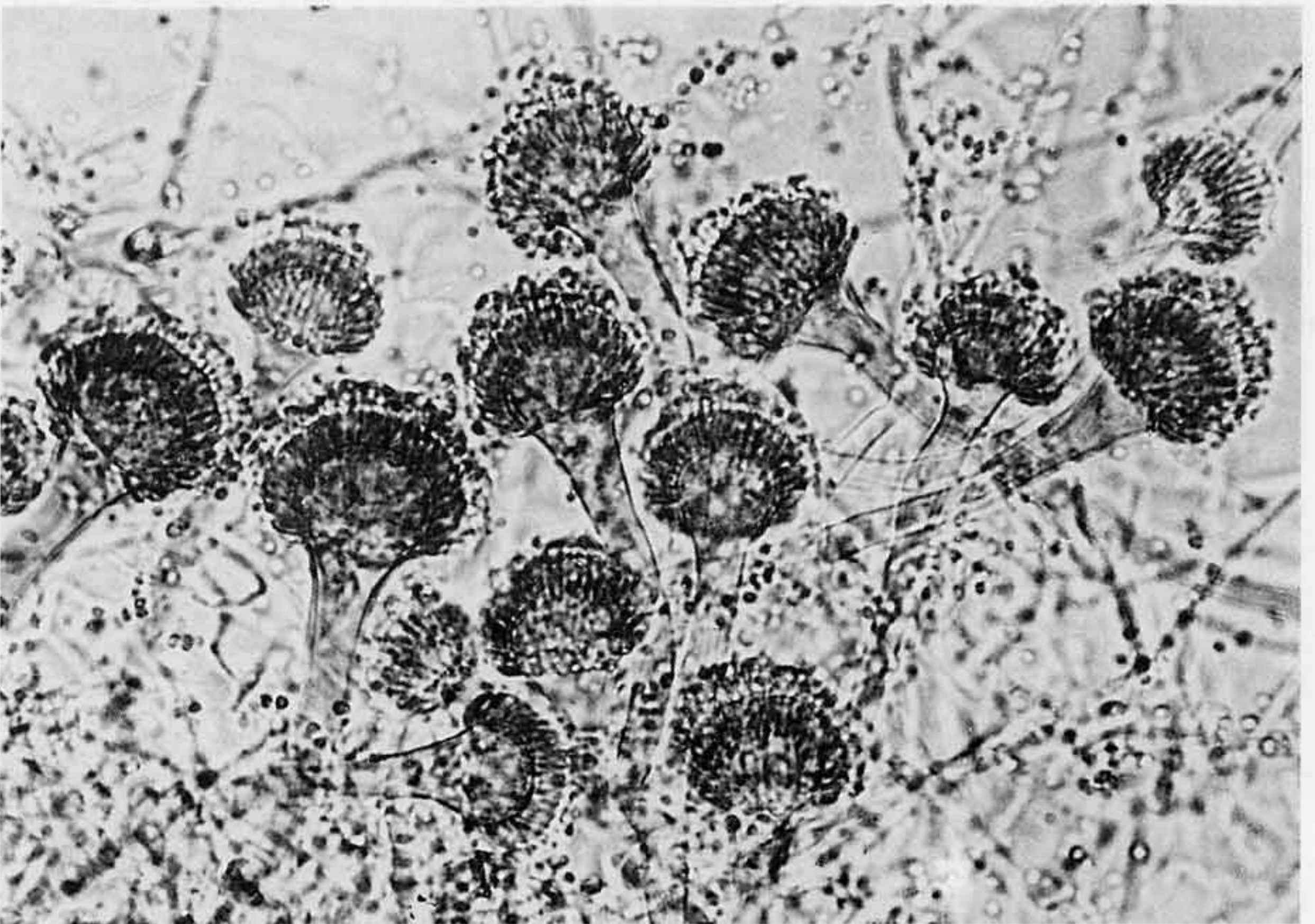


Abb. 109. *Aspergillus fumigatus*. Konidienköpfchen. Kulturpräparat.

6.3.3. Gattung *Aspergillus*

Die Gattung *Aspergillus* ist sehr artenreich. Sie umfaßt imperfekte Formen mehrerer Askomyzeten-Gattungen. Für die Differenzierung liegt eine Monographie von RAPER und FENNELL (1977) vor. Maßgebend sind die Form der Konidienköpfchen (säulenförmig, rund, kugel- oder strahlenförmig), der Aufbau der Konidienköpfchen (Phialiden uni- oder biserial, d. h. ein- oder zweireihig), ihre Anordnung am Vesiculum, die Form des Vesiculums, die Struktur der Sporenträger (Conidiophoren glatt- oder rauhwandig) sowie die Farbgebung und Textur der Kolonien auf Czapek-Dox-Agar und Sabouraud-Glucose-Agar (Tabelle 55; Abb. 103 und 104).

Von medizinischer Bedeutung sind vor allem Vertreter folgender Gruppen: *A. fumigatus* (Abb. 109), *A. niger*, *A. flavus*, *A. glaucus* und *A. terreus*.

Tabelle 55. Merkmale zur Unterscheidung medizinisch wichtiger *Aspergillus*-Arten bzw. -Gruppen (nach RAPER und FENNELL, 1977)

Merkmal	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Aspergillus flavus</i>
Kolonie:			
Oberseite	samtig oder pudrig, zuerst weiß, dann blaugrün bis grau	wollig bis pudrig, gelb, dann schwarz	wollig bis pudrig, gelbgrün
Unterseite	farblos bis lohfarben	farblos bis gelb	goldgelb bis rotbraun
Konidienköpfchen:			
Form	kompakt säulenförmig	strahlig , in mehrere Richtungen gehende Säulchen	strahlig
Vesiculum	rund, verlaufend	rund, abgesetzt	rund, abgesetzt
Phialiden	einreihig , gewöhnlich nur auf den oberen 2/3 des Vesiculums	(ein- und) zweireihig über dem gesamten Vesiculum	ein- und zweireihig über dem gesamten Vesiculum
Konidien	rund, rauhwandig	rund, rauhwandig	rund, rauhwandig, stachelig
Konidienträger:			
	kurz (<300 µm), glattwandig	lang, glattwandig	unterschiedlich lang, rauhwandig

Merkmal	<i>Aspergillus glaucus</i>	<i>Aspergillus terreus</i>	<i>Aspergillus clavatus</i>
Kolonie: Oberseite	filzig, grüne bis gelbe Areale , gelegent- lich braun	samtig, zimtbraun	filzig blaugrün
Unterseite	gelblich bis kastanienbraun (bestes Wachstum bei 20 % Saccharose im Medium)	farblos bis braun	farblos, später braun
Konidienköpfchen: Form	strahlig bis kompakt säulenförmig	kompakt säulen- förmig	
Vesiculum	rund	rund	keulenförmig , abgesetzt
Phialiden	einreihig über dem gesamten Vesiculum	zweireihig über der oberen Hälfte des Vesiculums	einreihig über dem gesamten Vesiculum
Konidien	rund, rauhwandig	rund, glattwandig	rund, glattwandig
Konidienträger:	unterschiedliche Länge, glattwandig	kurz (<250 µm) glattwandig	lang glattwandig
Sonstiges:	Bildung von gelben Cleistothechien sowie gelben oder roten Hyphen	Bildung runder, farbloser Zellen an den im Agar submers wachsen- den Hyphen	

6.3.4. Gattung *Penicillium*

Die Gattung *Penicillium* ist sehr artenreich und umfaßt imperfekte Formen mehrerer Askomyzeten-Gattungen. Die Differenzierung erfolgt nach der Monographie von RAPER et al. (1968) und nach PITT (1979). Maßgebend sind der Aufbau der Konidienträger und die Koloniefarbe (s. Abb. 7 und 104).

Penicillien lassen sich durch ihre pinselartigen Konidienträger und die mehr samtige Kolonieoberfläche leicht von den Aspergillen unterscheiden.

Penicillium-Arten, die aus klinischen Untersuchungsmaterialien anwachsen, vermögen meistens nicht bei 37 °C zu wachsen und müssen als Kontaminanten angesehen werden. Nur selten kommen sie als Erreger von Mykosen in Betracht. Einige Arten bilden Mykotoxine (s. Tabelle 11).

6.3.5. Gattung *Scopulariopsis*

Die Arten der Gattung *Scopulariopsis* stellen imperfekte Formen der Askomyzeten-Gattung *Microascus* dar. Ihre Differenzierung erfolgt nach MORTON und SMITH (1963). Für die Unterscheidung der Spezies sind die Form der Konidienträger, die Oberfläche der Konidien (glatt- oder rauhwandig) und die Koloniefarbe maßgebend.

Medizinisch interessiert besonders *Scopulariopsis brevicaulis*, die häufig bei Nagelmykosen isoliert wird. Sie weist folgende Merkmale auf:

- Kolonieoberseite: gipsig, samtig, rehbraun;
- Konidien: rundlich mit gerader Basis, rauhwandig, in langen Ketten an Phialiden (s. Abb. 104 und 110).

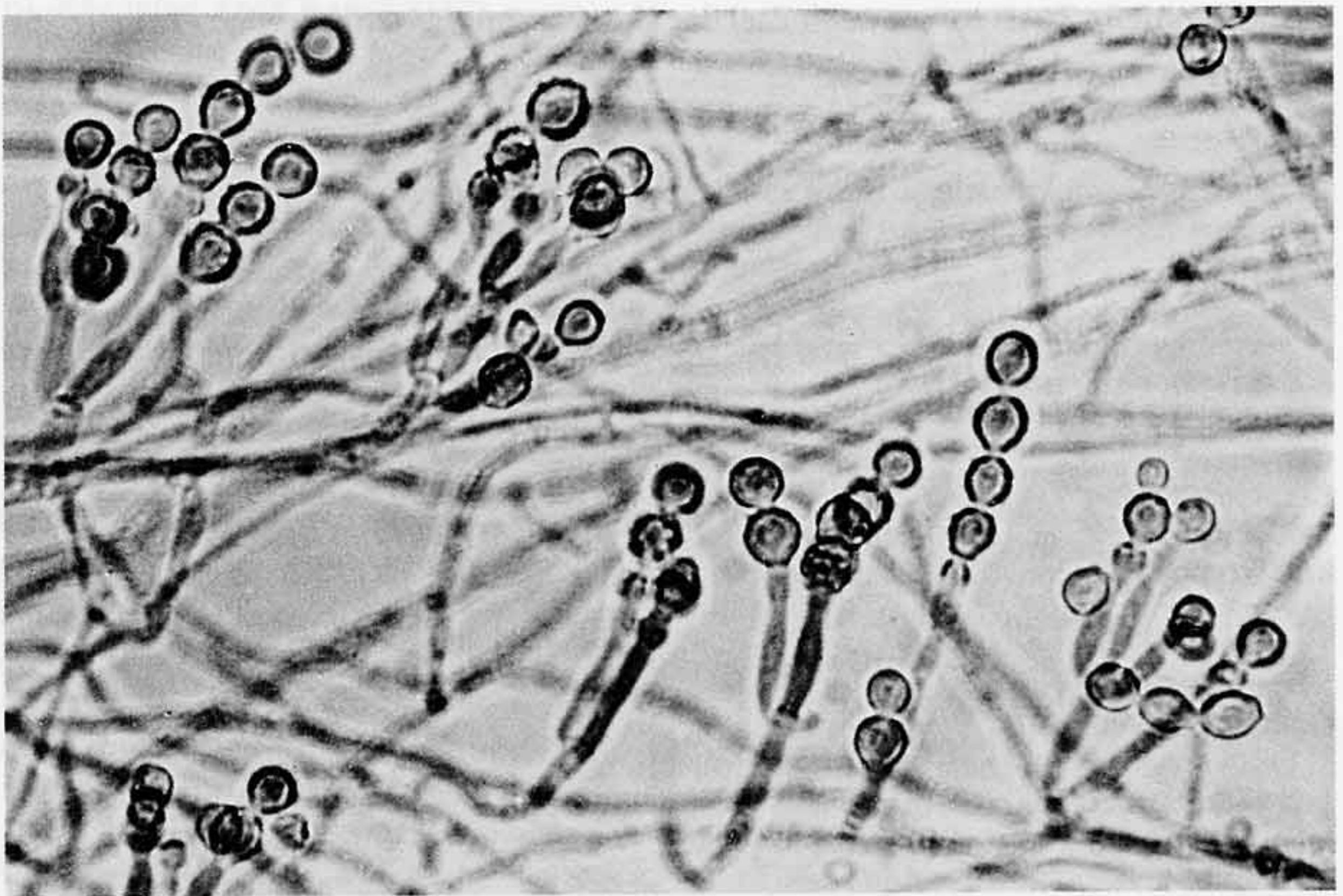


Abb. 110. *Scopulariopsis brevicaulis*. Konidienträger mit Konidien. Kulturpräparat.

7. Nährbodenrezepturen und Arbeitsanweisungen

7.1. Selektiv hemmende Zusätze für feste und flüssige Nährmedien

Zur primären Anzucht von Pilzen aus klinischen Untersuchungsmaterialien sind antimikrobielle Zusätze – je nach Ziel der Untersuchung – erforderlich (Tabelle 56).

Tabelle 56. Antimikrobielle Zusätze zu Nährmedien für Pilze

Präparat	Lösungsmittel	Konzentration pro ml Medium	Zugabe zum Medium
I. Zur Hemmung von Bakterien			
Chloramphenicol (Berlicetin ^R)	Ethanol (95 %) (50 mg in 10 ml)	50–100 µg	vor dem Sterilisieren
Kombination von: Penicillin G und Streptomycin	Aqua dest. Aqua dest.	20–200 IE 40–200 IE oder 40–200 µg	nach dem Sterilisieren unter sterilen Bedingungen
Kombination von: Gentamicin-Sulfat und Chlortetracyclin-HCL	Aqua dest. (100 mg in 2 ml) Aqua dest. (100 mg in 25 ml)	100 µg 100 µg	vor dem Sterilisieren nach dem Sterilisieren
Neomycin (Mycerinsulfat ^R) zur Hemmung von <i>Klebsiella</i> spp.	Aqua dest.	500 µg	nach dem Sterilisieren
II. Zur Hemmung von Schimmelpilzen			
Cycloheximid (Actidion ^R)	Ethanol (95 %) (500 mg in 10 ml) oder Aceton (500 mg in 2 ml)	300–500 µg	vor dem Sterilisieren

7.2. Nährmedien zur primären Anzucht, weiteren Kultivierung und Stammhaltung von Pilzen

Vorschrift 1 Sabouraud-Glucose-Agar

zur Anzucht und Stammhaltung von Pilzen*

a) Rezeptur nach EMMONS

D-Glucose	20 g	Im Autoklaven
Pepton	10 g	15 min bei 121 °C
Agar	20 g	sterilisieren.
Aqua dest.	1 000 ml	pH-Wert 6,8–7,0
Als Trockenmedium im Handel ¹⁾		

b) Rezeptur nach SABOURAUD

D-Glucose	40 g	Im Autoklaven
Pepton	10 g	15 min bei 121 °C
Agar	20 g	sterilisieren.
Aqua dest.	1 000 ml	pH-Wert 5,6

Für primäre Anzucht von Pilzen Zugabe von antimikrobiellen Zusätzen nach Tabelle 56.

Zur Anzüchtung von *Malassezia furfur* wird Schrägagar nach Rezeptur von SABOURAUD hauchdünn mit Olivenöl überschichtet und bei 30 °C bebrütet.

Vorschrift 2 Sabouraud-Glucose-Bouillon

als Anreicherungsmedium zur Anzucht von Hefen

D-Glucose	20 g	Im Autoklaven
Pepton	10 g	10 min bei 121 °C
Agar	0,75 g	sterilisieren.
Aqua dest.	1 000 ml	pH-Wert 5,7 ± 0,2

Als Trockenmedium „Sabouraud-Nährmedium“ im Handel.¹⁾

Zugabe von antimikrobiellen Zusätzen nach Tabelle 56.

Vorschrift 3 Malz-Agar

zur Anzucht und Stammhaltung von Pilzen

Malzextraktpulver	60 g	Im Autoklaven
oder		15 min bei 121 °C
Malzextraktpulver	20 g	sterilisieren.
und D-Glucose	20 g	
Pepton	10 g	
Agar	20 g	
Aqua dest.	1 000 ml	pH-Wert 6,8–7,0

* Die auf den folgenden Seiten hochgestellten Ziffern haben folgende Bedeutung:

¹⁾ Hersteller: Staatliches Institut für Immunpräparate und Nährmedien, Berlin-Weißensee, 1120, DDR,

Vorschrift 4 Mycosel^R-Agar²⁾ oder Mycobiotic^R-Agar³⁾

Selektivmedien zum Nachweis von Dermatophyten, als Trockennährböden im Handel.

D-Glucose	10 g	Im Autoklaven
Phyton (Pepton)	10 g	15 min bei 118 °C
Agar	15 g	sterilisieren.
Cycloheximid (Actidion)	0,40 g	
Chloramphenicol	0,05 g	
Aqua dest.	1 000 ml	pH-Wert 6,5 ± 0,2

Nährboden hemmt Wachstum von Schimmelpilzen und Bakterien, aber auch von *Cr. neoformans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* und *A. fumigatus*. Dermatophyten und *C. albicans* werden nicht gehemmt.

Vorschrift 5 Kimmig-Testagar

zur Anzucht und Stammhaltung von Pilzen

NaCl	5 g	Im Autoklaven
D-Glucose	10 g	15 min bei 121 °C
Pepton	5 g	sterilisieren.
Glycerol	5 ml	
Nährbouillon II DDR ¹⁾ oder Merck)	15 g	
Agar	20 g	
Aqua dest	1 000 ml	pH-Wert 6,0

Nach Bedarf Zugabe antimikrobieller Zusätze nach Tabelle 56.

Vorschrift 6 Hirn-Herz-Infusions-Agar (Brain Heart Infusion Agar)

zur Anzucht anspruchsvoller Pilze, z. B. dimorpher Pilze

Kalbshirn, Infus von	200 g	Im Autoklaven
Rinderherz, Infus von	250 g	15 min bei 121 °C
D-Glucose	2 g	sterilisieren.
Pepton	10 g	
NaCl	5 g	
Na ₂ HPO ₄	2,5 g	Als Trockenmedium
Agar	15 g	im Handel. ³⁾
Aqua dest.	1 000 ml	pH-Wert 7,2

Für Isolierung von *Blastomyces dermatitidis* und *Histoplasma capsulatum* Zusatz von Chloramphenicol und Cycloheximid (s. Tabelle 56). Nährboden ist auch für die Umzüchtung dimorpher Pilze in die Hefephase bei 37 °C und zur Stammhaltung dieser Hefephase geeignet.

Ohne Agarzusatz als Hirn-Herz-Infusions-Brühe (Brain Heart Infusion Broth) einsetzbar.

²⁾ Hersteller: BBL (Baltimore Bacteriological Laboratory INC.), Baltimore, USA,

³⁾ Hersteller: Difco Laboratories, Detroit, Michigan, USA.

7.3. Spezialmedien für Dermatophyten und Schimmelpilze

Vorschrift 7 Kartoffel-Glucose-Agar

zur Prüfung der Pigmentbildung bei Dermatophyten (rote Kolonieunterseite bei *T. rubrum* nach 2–3 Wochen bei Zimmertemperatur)

Kartoffeln (Spätsorte)	200 g	Im Autoklaven 15 min bei 121 °C sterilisieren.
roh, gerieben		
D-Glucose	10 g	
Agar	15 g	
Aqua dest.	1 000 ml	pH-Wert 5,6

Geriebene Kartoffeln mit 500 ml Aqua dest. über Nacht bei 4 °C zum Extrahieren stehenlassen, danach durch dicke Lagen Mull filtrieren, das Filtrat auf 1000 ml auffüllen, die weiteren Zutaten hinzufügen und sterilisieren.

Vorschrift 8 Maismehl-Glucose-Agar

zur Prüfung der Pigmentbildung bei Dermatophyten (rote Kolonieunterseite bei *T. rubrum* nach 2–3 Wochen bei Zimmertemperatur)

Maismehl (nicht Maizena)	40 g	Im Autoklaven 15 min bei 121 °C sterilisieren.
D-Glucose	10 g	
Agar	20 g	
Aqua dest.	1 000 ml	pH-Wert 6,6–6,8

Vorschrift 9 Harnstoff-Glucose-Agar (nach PHILPOT, 1967)

zum Urease-Nachweis bei Dermatophyten

D-Glucose	5 g	Substanzen heiß lösen. Dazu 6 ml Phenolrotlösung (0,2 % in 50%igem Alkohol). Im Autoklaven 15 min bei 121 °C sterilisieren, auf 50 °C abkühlen und 100 ml einer 20%igen, steril filtrierten Harnstofflösung zugeben. pH-Wert des Mediums so einstellen, daß eine gelbliche Färbung des Agars entsteht. pH-Wert 6,7–6,9
Pepton	1 g	
NaCl	5 g	
KH ₂ PO ₄	2 g	
Agar	20 g	
Aqua dest.	1 000 ml	

Positive Reaktion: Harnstoffspaltung durch Urease wird durch Rotviolett-färbung angezeigt (Alkalisierung durch Bildung von Ammoniak).

Bewertung nach 5-tägiger Inkubation bei Zimmertemperatur.

Vorschrift 10 Reiskörner (ausgequollen)

zur Differenzierung von *Microsporum*-Arten

Reiskörner	8 g	In einem Kölbchen über Nacht
------------	-----	------------------------------

Aqua dest.	25 ml	quellen lassen, danach 20 min bei 121 °C im Autoklaven sterilisieren.
------------	-------	---

Die Oberfläche der Reiskörner wird mit Myzel beimpft. Ablesung des Wachstums und der Pigmentbildung nach 2–3wöchiger Inkubation bei Zimmertemperatur.

Vorschrift 11 Czapek-Dox-Agar

chemisch definierter Nährboden zur Bestimmung von Schimmelpilzen, insbesondere der Gattungen *Aspergillus* und *Penicillium*

D-Glucose	30,0 g	Im Autoklaven 15 min bei 121 °C sterilisieren.
NaNO ₃	3,0 g	
K ₂ HPO ₄	1,0 g	
MgSO ₄ · 7H ₂ O	0,5 g	
KCl	0,5 g	
FeSO ₄ · 7H ₂ O	0,01 g	
Agar	20,0 g	
Aqua dest.	1 000,0 ml	pH-Wert 7,3

Vorschrift 12 „Trichophyton-Nährboden“ (nach GEORG, 1957)

zur Prüfung des Nährstoffbedarfs von *Trichophyton*-Arten, als Trockenmedien (Trichophyton-Agar Nr. 1–7) im Handel³⁾

Casein-Agar

Caseinhydrolysat, vitaminfrei (oder 2,5 g Trockensubstanz)	25,0 ml	Der Nährboden wird zu je 100 ml in Kölbchen abgefüllt und im Autoklaven 15 min bei 121 °C sterilisiert. Anschließend Zusatz von je 2 ml Vitamin-Stammlösung und Herstellung von Schrägagarröhrchen.
D-Glucose	40,0 g	
MgSO ₄	0,1 g	
KH ₂ PO ₄	1,8 g	
Agar	20,0 g	
Aqua dest.	1000,0 ml	

Ammoniumnitrat-Agar

Das Casein wird durch 1,5 g NH₄NO₃ ersetzt. Die anderen Bestandteile des Nährbodens bleiben unverändert.

Vitamin-Stammlösungen: Angaben für jeweils 100 ml Aqua dest.:

Thiamin	1,0 mg	Alle Stammlösungen werden 10 min bei 121 °C im Autoklaven sterilisiert und im Kühlschrank aufbewahrt.
Inosit	250,0 mg	
1-Histidin	150,0 mg	
Nicotinsäure	10,0 mg	

7.4. Spezialmedien für Hefen (Sproßpilze)

Vorschrift 13 Reis-Agar (nach TASCHDJIAN [1953] sowie RIETH et al., [1958])

zur Untersuchung der Mikromorphologie von Hefen, insbesondere der Chlamydosporen von *Candida albicans*.

Reiskörner (Nurreis oder Reis für „Brühreis“)	20 g	
Agar	20 g	
Leitungswasser	1 000 ml	pH-Wert 5,8–6,0

Herstellung von Reisagar: Reiskörner (nicht waschen) im Leitungswasser über Nacht (18 h) bei Zimmertemperatur quellen lassen oder aufkochen und bei bedecktem Gefäß 45 min auf kleiner Flamme weiterkochen lassen. Ansatz durch Mull filtrieren, Reiskörner verwerfen. Filtrat auf pH-Wert 7,2–7,4 einstellen, mit Agar versetzen, auf 1000 ml auffüllen und im Autoklaven erhitzen (15 min bei 121 °C). Danach Ansatz mit einem weichen Filter filtrieren, pH-Wert mit Milchsäure auf 5,8–6,0 einstellen, in Kolben abfüllen und 12 min bei 110 °C autoklavieren. Nach Bedarf Reisagarplatten mit dünner Schicht (2 mm) gießen.

Beimpfung und Mikroskopie von Reisagarplatten: Agaroberfläche dünn mit Hefestämmen (in Sektoren) beimpfen, auf Impflinien pro Stamm ein sterilisiertes Deckgläschen (etwa 18 × 18 mm) dicht auflegen und Platte 2–3 Tage bei Zimmertemperatur (nicht höher als 25 °C!) bebrüten. Für *C. albicans* reichen meist 24 h aus.

Mikroskopische Betrachtung der offenen Reisagarplatte mit schwacher (Objektiv 10x) und mittlerer Vergrößerung (Objektiv 40x). Die charakteristische Mikromorphologie der Hefen wird besonders in der Nähe des Deckglasrandes gefunden, u. a. auch die Chlamydosporen von *C. albicans*.

Jede neue Reisagarcharge sollte mit einem typischen *C.-albicans*-Stamm kontrolliert werden.

Vorschrift 14 Reis-Tween-Agar

zur Stimulierung der Bildung von Chlamydosporen bei *C. albicans*

Reisagar	1 000 ml
Tween 80	8–10 ml

Reisagar (Vorschrift 13) wird entweder vorm Autoklavieren oder danach unter Abkühlung auf 50 °C mit Tween 80 versetzt. Nach gründlichem Durchmischen Agarplatten mit dünner Schicht gießen.

Vorschrift 15 Maismehl-Agar bzw. Maismehl-Tween-Agar

zur Untersuchung der Mikromorphologie von Hefen, insbesondere der Chlamydosporen von *Candida albicans*

Maismehl (nicht Maizena)	40 g	Im Autoklaven 15 min bei 121 °C sterilisieren.
Agar	20 g	
Aqua dest.	1 000 ml	pH-Wert 6,6–6,8

Maismehl in 500 ml Aqua dest. 1 h auf 65 °C erhitzen, filtrieren und auf 1 000 ml auffüllen. Vor dem Sterilisieren können 10 ml Tween 80 zugegeben werden.

Vorschrift 16 Raulinsche Lösung (RAULIN, 1870)

zur Entfernung von Bakterien aus Hefekulturen und zum Nachweis von Hefen in bakterienhaltigen Untersuchungsmaterialien

Stammlösung I

Kandiszucker oder Saccharose	70 g
Aqua dest.	400 ml

Stammlösungen I und II getrennt im Autoklaven sterilisieren. Vor Gebrauch vereinigen und in Röhrchen zu 3–5 ml abfüllen.

Stammlösung II

Weinsäure	4,0 g
NH ₄ NO ₃	4,0 g
(NH ₄) ₂ HPO ₄	0,6 g
K ₂ CO ₃	0,6 g
MgCO ₃	0,4 g
(NH ₄) ₂ SO ₄	0,25 g
ZnSO ₄ · 7 H ₂ O	0,07 g
K ₂ SiO ₃	0,07 g
FeSO ₄ · 7 H ₂ O	0,07 g
Aqua dest.	1 100 ml

Mit Bakterien kontaminierte Hefen in dieser Lösung 3–10 Tage bei 22–37 °C inkubieren, danach zur erneuten Anzucht auf Sabouraud- und Reisagarplatten abimpfen.

Für den Hefenachweis in flüssigen Materialien eignet sich eine doppelkonzentrierte Raulinsche Lösung, die zu gleichen Teilen mit den Untersuchungsproben versetzt wird.

Vorschrift 17 Zuckernährlösungen zum Nachweis der Fermentationsleistungen von Hefen⁴⁾

Grundsubstrate:

Nach SEELIGER und HEYMER (1981):

Pepton	10 g
Fleischextrakt	3 g
NaCl	5 g
Aqua dest.	1 000 ml

Nach VAN DER WALT und YARROW (1984):

Hefeextraktpulver	5 g
Aqua dest.	1 000 ml

pH-Wert 7,1

Im Autoklaven 15 min bei 110 °C sterilisieren.

Zuckerzusätze:

2 % (w/v); Raffinose 4 % (w/v)

Monosaccharide (D-Glucose, D-Galactose): 20 g auf 1000 ml Grundsubstrat zusetzen, in Röhrchen mit kleinen, nach unten offenen Gasfangröhrchen zu 5–10 ml abfüllen und sterilisieren (s. Abb. 90).

⁴⁾ Konfektioniert als System „Mycotube“ Roche. Hersteller: Fa. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Schweiz.

Disaccharide (Lactose, Maltose, Saccharose) **und Pentosen**: als 20 %ige Lösungen steril filtrieren und dem bereits in Reagenzröhrchen mit Gasfangröhrchen abgefüllten und sterilisierten Grundsubstrat 1 : 10 zusetzen.

Bewertung der Fermentationsleistung: Fermentationsröhrchen mit dem zu prüfenden Hefestamm beimpfen, 14 Tage bei 25–28 °C inkubieren, während dieser Zeit aller 2–3 Tage auf Gasbildung ablesen.

Bewertung der Säurebildung: Als Indikator können 2 ml einer 1,6 %igen Bromthymolblau-Lösung auf 1 000 ml Fermentationslösung zugesetzt werden. Säurebildung wird durch Umschlag von Blaugrün nach Gelb angezeigt. Sie ist das Ergebnis der Assimilation des vorhandenen Kohlenhydrats.

Vorschrift 18 Assimilationsmedien für Hefen

I. Assimilationsprüfung mit festen Medien

(auxanographische Methode nach BEIJERINCK, 1889)

● Basisagar zur Prüfung der Kohlenstoff-Assimilation (VAN DER WALT und YARROW, 1984)

(NH ₄) ₂ SO ₄	5,0 g	Medium zu 12–18 ml in Röhrchen abfüllen. Im Autoklaven 15 min bei 121 °C sterilisieren.
KH ₂ PO ₄	1,0 g	
MgSO ₄ · 7 H ₂ O	0,5 g	
Bacto-Agar oder gewaschener Agar	20,0 g	
Aqua dest.	1 000,0 ml	

etwas Hefeextrakt

Als Trockenmedium im Angebot: Bacto Yeast Nitrogen Base (Difco). Bei Zusatz von Agar (s. oben) als Basisagar zu verwenden.

● Basisagar zur Prüfung der Stickstoff-Assimilation (VAN DER WALT und YARROW, 1984)

D-Glucose	20,0 g	Im Autoklaven 15 min bei 121 °C sterilisieren, abgefüllt in Röhrchen zu 12–18 ml.
KH ₂ PO ₄	1,0 g	
MgSO ₄ · 7 H ₂ O	0,5 g	
Bacto-Agar oder gewaschener Agar	20,0 g	
Aqua dest.	1 000 ml	

Als Trockenmedium im Angebot: Bacto Yeast Carbon Base (Difco). Bei Zusatz von Agar (s. oben) als Basisagar zu verwenden.

Ansatz der Assimilationsplatten: Den in Röhrchen abgefüllten Basisagar im Wasserbad verflüssigen und auf 40 °C abkühlen. Danach pro Röhrchen 2 ml einer wäßrigen Aufschwemmung der zu prüfenden und vorher durch Zentrifugation dreimal gewaschenen Hefezellen zugeben, gut mischen und in sterilisierte Petrischalen ausgießen. Nach dem Erstarren des Agars Platten ca. 30 min bei 37 °C mit etwas geöffnetem Deckel trocknen lassen. Danach Testblättchen mit den zu prüfenden C- und N-Quellen auf die trockene Nährbodenoberfläche legen.

Ablesen der Auxanogramme nach 24, 48 und 72 h, Bebrütung bei 22–28 °C.

Positives Ergebnis: Wachstumszone um Testblättchen sichtbar (s. Abb. 91).

Herstellung der Testblättchen:

C-Quellen: Jeweils 3 g der C-Quellen in 100 ml Aqua dest. lösen und steril filtrieren.

N-Quellen: 3 g Pepton bzw. 3 g KNO₃ in 100 ml Aqua dest. lösen und 15 min bei 121 °C sterilisieren.

Sterile Filterpapierblättchen (Durchmesser 6 mm) werden mit den Lösungen gesättigt, in steriler Petrischale getrocknet und bei 4 °C aufbewahrt.

Verwendbarkeit: 6 Monate.

Weitere Angaben zur Methode: KREISEL und SCHAUER (1987).

II. Assimilationsprüfung mit flüssigen Medien

(nach WICKERHAM und BURTON, 1948)

Angaben zur Methode: VAN DER WALT und YARROW (1984), KREISEL und SCHAUER (1987).

Nährlösungen als Trockenmedien im Angebot:

Bacto Yeast Nitrogen Base (Difco),

Bacto Yeast Carbon Base (Difco).

Kommerziell konfektioniertes Angebot für die Assimilationsprüfung bei Hefen:

– Uni-Yeast-Tek-Platte (Flow Laboratories, Inc. McLean, Va., USA)

– API 20 C Auxanogramm (Analytab Products, Plainview, N. Y., USA)

Vorschrift 19 Guizotia-abyssinica-Kreatinin-Agar (GAKA) (nach STAIB 1987)

Selektiv- und Differentialnährboden für *Cryptococcus neoformans*

Das Medium wird zur Schnelldiagnostik eingesetzt. Die Kolonien färben sich durch Melaninbildung über die Wirkung von Phenoloxydase dunkelbraun bis schwarz nach 3–5tägiger Bebrütung bei 26 °C (sog. Braunfarbefeekt, BFE).

Guizotia-abyssinica-Saat (Samen einer Komposite, als Bestandteil von Vogel- futter erhältlich)	50 g	Mit elektrischem Mixgerät feinst zerkleinern und weitere 900 ml Aqua dest. hinzufügen.
---	------	---

Aqua dest.	100 ml	
------------	--------	--

Ansatz 30 min kochen oder auf 110 °C erhitzen, durch ein Papier- oder Tuchfilter filtrieren, Filtrat mit Aqua dest. auf 1000 ml auffüllen und folgende Substanzen zugeben:

Filtrat	1 000 ml	Im Autoklaven
KH ₂ PO ₄	1 g	20 min bei 110 °C
D-Glucose	1 g	sterilisieren.
Kreatinin	1 g	
Agar	15 g	

Zusatz von Antibiotika (s. Tabelle 56).

Bewertung des BFE: Wachstum frischer Isolate nach maximal 7tägiger Inkubation bei 26 °C beurteilen. Nur *Cr. neoformans* bildet Phenoloxydase, d. h. dunkelbraune bis schwarze Kolonien. Kolonien anderer Hefearten sehen cremefarben bis beige aus.

Vorschrift 20 Kaffeesäure-Agar (Caffeic Acid Agar)

(nach McGINNIS, 1980)

Selektiv- und Differentialnährboden für *Cryptococcus neoformans*, Einsatz wie GAKA (Vorschrift 19)

D-Glucose	5,0 g	Im Autoklaven
(NH ₄) ₂ SO ₄	5,0 g	12 min bei 121 °C
KH ₂ PO ₄	0,8 g	sterilisieren.
MgSO ₄ · 7 H ₂ O	0,7 g	Kaffeesäure-Agar
Kaffeesäure (Caffeic acid)	0,18 g	vor Licht schützen.
Hefeextraktpulver	2,0 g	
Eisencitrat-Lösung*	4,0 ml	
Agar	20,0 g	
Aqua dest.	1 000,0 ml	

* 10,0 mg Eisencitrat in 20,0 ml Aqua dest. lösen.

Vorschrift 21 Harnstoff-Glucose-Agar

zum Nachweis von Urease bei Hefen (nach CHRISTENSEN, 1946; SEELIGER und HEYMER, 1981)

Zusammensetzung und Herstellung des Mediums entspricht den Angaben in Vorschrift 9. Lediglich der Glucose-Gehalt wird auf 1 g pro 1000 ml reduziert. Die mit 5 ml Medium gefüllten Röhrchen mit 1/3 Schrägeil und 2/3 Hochschichtteil erstarren lassen. Nur Oberfläche des Schrägeils mit reichlichem Inokulum beimpfen. Urease-Bildung wird durch Rotfärbung des bei pH 6,8 farblosen Mediums angezeigt.

Positive Reaktion ist für die Gattung *Cryptococcus* und einige *Candida*- und *Trichosporon*-Arten zu erwarten.

Vorschrift 22 Stärkebildungsagar (nach ASCHNER et al., 1945)

zum Nachweis der Stärkebildung bei Hefen (*Cryptococcus*-Arten, *C. curvata*, *C. humicola*, *Rhod. glutinis*, *Tr. cutaneum*)

D-Glucose	10 g	Im Autoklaven
(NH ₄) ₂ SO ₄	1 g	15 min bei 110 °C
KH ₂ PO ₄	1 g	sterilisieren.
MgSO ₄ · 7 H ₂ O	0,5 g	
Agar	25 g	
Aqua dest.	1 000 ml	

pH-Wert auf 4,5 mit verdünnter HCl einstellen.

Die mit Hefekolonien bewachsenen Schrägagarröhrchen werden nach ein- oder zweiwöchiger Bebrütung bei 22–26 °C mit Lugolscher Iodiodkali-Lösung überflutet. Blauschwarze Färbung der Kolonien zeigt Stärkebildung an.

Vorschrift 23 Gorodkowa-Agar zur Ascosporenbildung bei Hefen (nach GORODKOWA, 1908)

D-Glucose	1 g oder 10 g	Im Autoklaven
Pepton	10 g	15 min bei 121 °C
NaCl	5 g	sterilisieren.
Agar	20–30 g	

Medium als Schrägagar verwenden. Kulturen bis zu 4 Wochen bei 22–26 °C bebrüten. Von den Hefekolonien ab 5. Tag Deckglaspräparat mit PBS anfertigen, bei mittlerer und starker Mikroskopvergrößerung (900x) auf Ascosporen prüfen.

Vorschrift 24 Acetat-Agar zur Ascosporenbildung bei Hefen

(nach FOWELL, 1952)

D-Glucose	0,4 g	Im Autoklaven 15 min bei 121 °C sterilisieren.
Natriumacetat (wasserfrei)	5,0 g	
Agar	20,0 g	
Aqua dest.	1 000,0 ml	

Verarbeitung und Anwendung des Mediums s. Vorschrift 23.

Vorschrift 25 Yeast-Morphology-Agar

zur Untersuchung der Mikromorphologie von Hefen und zur Resistenztestung von Flucytosin, da frei von Antagonisten (kein Pepton und Hefeextrakt)

Als Trockenmedium von Difco im Angebot.

Bacto-Glucose	10,0 g
Bacto-Asparargin	1,5 g
(NH ₄) ₂ SO ₄	3,5 g
KH ₂ PO ₄	1,0 g
MgSO ₄ · 7 H ₂ O	0,5 g
NaCl	0,1 g
CaCl ₂	0,1 g
Bacto-Agar	18,0 g
Aqua dest.	1 000,0 ml

Außerdem Aminosäuren, Vitamine und Spurenelemente.

Vorschrift 26 Keimschlauchtest

als Schnelltest zur Identifizierung von *Candida albicans*

Durchführung:

- In 0,5–1,0 ml Serum (menschliches oder tierisches Serum, auch gepoolt verwendbar) eine Suspension (10⁵–10⁶ Hefezellen pro ml Serum) des zu prüfenden Hefestammes herstellen. Junge Kulturen verwenden.
- 2 h (maximal 3 h) bei 35–37 °C inkubieren.
- Deckglaspräparat der Serum-Hefesuspension anfertigen und bei mittlerer Mikroskopvergrößerung auf Keimschlauchbildung prüfen.

Bewertung: Keimschläuche entstehen als Filamente, die nicht eingeschnürt sind an der Stelle, an der sie aus der Hefezelle austreten. *C. albicans* ist die einzige Spezies, die innerhalb von 3 h im Serum Keimschläuche bildet.

8. Farblösungen und Reagenzien

Vorschrift 27 Lactophenol und Lactophenolblau (nach AMANN)

als Einschlußmittel für Deckglaspräparate

Phenol-Kristalle	20,0 g	Phenol in Aqua dest.
Milchsäure	20,0 ml	durch leichtes Anwärmen lösen.
Glycerol	40,0 ml	
Aqua dest.	20,0 ml	

Durch Zusatz von 0,1 g Wasserblau oder 0,05–0,1 g Baumwollblau zu 100 ml Lactophenol entsteht Lactophenolblau.

Geeignet für die Mikroskopie von Pilzen – besonders Dermatophyten und Schimmelpilzen – sowie von Haaren mit Pilzbefall. Lactophenol hellt die Präparate auf, Lactophenolblau färbt sie kontrastreich an.

Vorschrift 28 Kalilauge (verschiedene Modifikationen)

zum Aufweichen von Haut-, Nagel- und Haarmaterial vor der mikroskopischen Untersuchung im Deckglaspräparat

- KOH 15–30 %:**
15–30 g KOH, kristallin
100 ml Aqua dest.
- KOH mit Glycerol:**
20 g KOH, kristallin
10–20 ml Glycerol
80 ml Aqua dest.
Glycerol verzögert das Auskristallisieren von KOH und verbessert die Haltbarkeit der Präparate.
- KOH mit Dimethylsulfoxid (DMSO):**
30 g KOH, kristallin
40 ml DMSO
60 ml Aqua dest.
- KOH mit Parker-Tinte:**
5 g KOH, kristallin
50 ml Tinte (Parkers Super Quink Permanent Blue Black Ink oder Parkers Superchrome Blue Black Ink 51)

KOH-Tinten-Lösung 10 min zentrifugieren, Überstand in ein steriles Plastikgefäß – nicht in ein Glasgefäß gießen.

- KOH mit Acridinorange**
(nach JANKE, 1951; CHICK und BEHAR, 1961)
Ein Teil AcridinorangeLösung (1 : 1000) wird kurz vor der Verwendung mit 9 Teilen 20%iger KOH vermischt.

Deckglaspräparate in feuchter Kammer im Dunkeln aufbewahren und möglichst innerhalb von 2 h mikroskopieren. Ebenso gute Resultate, wenn ein Tropfen Acridin-orangelösung (1 : 1000) unter das Deckglas eines KOH-Präparates gesaugt wird (s. Kap. 5.2.1.). Darstellung von Pilzelementen durch Fluoreszenz unter Verwendung von ultraviolettem Licht im Fluoreszenzmikroskop.

Vorschrift 29 Tuschepräparat nach Burri

zum Nachweis der Kapselbildung bei *Cryptococcus*-Arten

Drei Teile Tusche nach BURRI oder einer anderen geeigneten Fabrikation mit einem Teil Formalin (40%ig) versetzen. Damit Deckglaspräparate oder Ausstriche von Hefekulturen anfertigen.

Vorschrift 30 Rakette-Färbung zur Darstellung von Ascosporen

Farblösungen: Malachitgrün – gesättigte wäßrige Lösung

Safranin – 0,25%ige wäßrige Lösung

Fixiertes Präparat mit Malachitgrünlösung bedecken, 5 min unter dreimaligem Aufkochen stehenlassen, danach gründlich mit Wasser abspülen und mit Safraninlösung gegenfärben.

Ergebnis: Ascosporen grün, vegetative Zellen gelbbraun.

Glossar

- Anamorph:** asexuelle oder vegetativ-reproduktive Form eines Pilzes.
- Apophyse:** Anschwellung eines Sporangiphors unmittelbar unter der Columella bei Mucorales.
- Arthrosporen:** asexuelle Sporen, die durch Teilung einer Hyphe oder einer einzelnen Zelle durch Spaltung (Fission) entstehen. Synonym: Arthrokonidie.
- Ascosporen:** sexuelle Sporen, die in einem Ascus gebildet werden.
- Ascus:** runde oder längliche, sackartige Zelle, in der Ascosporen gebildet werden.
- Asexuelle Sporen:** Keimzellen von Pilzen, die ohne Vereinigung geschlechtlich differenzierter Zellkerne entstehen.
- Ballistosporen:** asexuelle, stets einzeln gebildete Sporen, die aktiv abgeschleudert werden (bei Sporobolomycetaceae).
- Basidiosporen:** sexuelle Sporen, die nach Vereinigung zweier Zellkerne an einem Basidium in einzelnen Ausstülpungen gebildet werden.
- Basidium:** keulenartige, spezialisierte Zelle, an der die exogenen Basidiosporen entstehen.
- Blastosporen (Sproßzellen):** asexuelle (vegetative) Sporen, die durch Sprossung als einzelne Zellen oder im Verband an Pseudohyphen oder echten Hyphen gebildet werden. Synonym: Blastokonidie.
- Chlamydosporen:** asexuelle, dickwandige, terminal oder lateral angeordnete Sporen bei *Candida albicans*.
- Chlamydokonidien** oder Chlamydosporen: Dieser Begriff wird auch bei Dermatophyten und anderen Pilzen für dickwandige, kugelförmige, asexuelle Sporen verwendet, die Nährstoffe enthalten und als Dauerzellen dienen können. Sie entstehen terminal oder interkalar, einzeln oder in Ketten an Hyphen (z. B. bei *Trichophyton verrucosum*).
- Columella:** steriles, kuppelförmiges Ende eines Sporangiphors, das in das Innere des Sporangiums hineinragt (z. B. bei Mucorales).
- Cleistothecium:** sexueller, kugelförmiger, vielzelliger Fruchtkörper ohne Öffnung, in dem Ascii enthalten sind.
- Conidiophor:** spezialisierte Lufthyphe, die als Träger dient, an dem Konidien gebildet werden.
- Conidium** (Plur. Conidia, Konidien): asexuelle Sporen, die an der Seite oder am Ende von Hyphen oder Conidiophoren auf verschiedene Weise abgeschnürt werden. Sie können ein- oder mehrzellig sein. Konidien werden stets exogen gebildet.
- ektothrix** oder **ektotrich:** Wachstum von Pilzen außen am Haarschaft.
- endothrix** oder **endotrich:** Wachstum von Pilzen im Inneren des Haarschaftes.
- Eukaryonten:** Organismen mit echtem Zellkern, der von einer Kernmembran umgeben ist (Pilze, Pflanzen, Tiere).
- Fission:** Teilung einer Zelle in zwei Zellen durch Spaltung.
- Freie Zellbildung:** Entstehungsweise von asexuellen Sporen in einem Sporangium. Plasmaanteile werden Zellkernen zugeordnet.

Fragmentation: Zerfall von septierten Hyphen in Stücke (Arthrosporen).

Hauptfruchtform: das sexuelle Sporen bildende Entwicklungsstadium von echten Pilzen (Eumycota).

Heterotrophe Lebensweise: Organische Stoffe werden als Energiequelle benötigt.

Hospitalinfektion: Krankenhausinfektion, nosokomiale Infektion: jede in Gesundheitseinrichtungen erworbene exogene oder endogene Infektion. Sie kann sporadisch, endemisch oder epidemisch auftreten.

Hyphe (Pilzfaden, Filament): fadenartige Struktur eines Pilzes mit oder ohne Septen. Viele Hyphen bilden das Myzel.

Infektion: Vorgang des Eindringens und der Vermehrung von Mikroben im Gewebe oder in den Körperflüssigkeiten des Wirtsorganismus.

Kommensalen: Mikroben, die den Wirt weder schädigen noch ihm nützen. Sie bilden die Standortflora der Haut sowie der Schleimhäute.

Kolonisation: Besiedlung mit Mikroben, d.h. bloße Anwesenheit von Mikroben auf Haut und Schleimhäuten ohne Eindringen ins Gewebe und ohne klinische Krankheitszeichen.

Konidie: s. Conidium

Konidiophor: s. Conidiophor

Luftmyzel: Gesamtheit der Hyphen eines Pilzes, die sich an der Oberfläche von Nährsubstraten entwickeln und die Fruktifikationsorgane tragen.

Makrokonidien: asexuelle Sporen. Es sind die größeren Konidien bei Pilzen, die zwei Formen (große und kleine) bilden. Sie sind meist durch Septen in mehrere Kammern (Zellen) unterteilt.

Mikrokonidien: asexuelle, einzellige Sporen. Es sind die kleineren Konidien bei Pilzen, die zwei Formen bilden.

Mosaikfungi: myzelähnliche Strukturen aus unregelmäßig geformten Kristallen, die als Artefakte aus Lipiden und Cholesterol nach Zugabe von Lauge (KOH) in Hautschuppen von Fußsohle und Handteller entstehen können und nicht mit echten Pilzelementen verwechselt werden dürfen.

Myzel: Geflecht von verzweigten echten Hyphen.

Nebenfruchtform: das asexuelle Sporen bildende Entwicklungsstadium von echten Pilzen (Eumycota).

Perithecium: kugelig oder flaschenförmiger Fruchtkörper mit kleiner Öffnung, der Ascii mit Ascosporen umschließt.

Phialiden: spezialisierter Teil des Conidiophors; gewöhnlich flaschenförmige Zellen, von denen aus die Konidien gebildet werden (Phialosporen oder Phialokonidien).

Pleomorphismus: degenerative Veränderung eines Pilzstammes, die meist irreversibel ist. Die charakteristische Sporenbildung geht verloren. Es entstehen auf Nährmedien weiße, flauschige Kolonien aus sterilem Myzel.

Pseudomyzel: aus Pseudohyphen bestehendes Myzel, das durch Sprossung entsteht. Dadurch Unterscheidung vom echten Myzel.

Rhizoid: wurzelartig verzweigte, spitz auslaufende Hyphen (z.B. bei *Rhizopus*- und *Absidia*-Arten).

Saprophyt: Organismus, der seine Nährstoffe aus totem organischem Material bezieht.

Sexuelle Sporen: Keimzellen von Pilzen, die nach Vereinigung geschlechtlich differenzierter Zellkerne und anschließender Reduktionsteilung (Meiosis) entstehen.

Sphärulen: große, runde Strukturen, die Sporen enthalten, als charakteristische Gewebsform von *Coccidioides immitis* im infizierten Wirtsorganismus. Mikroskopisch nachweisbar. Kein Auswachsen auf Pilznährmedien.

Sporangium: geschlossene, sackartige Struktur, in der asexuelle Sporen (Sporangiosporen) durch freie Zellbildung entstehen. Es entsteht an einem Träger (Sporangiophor).

Sporangiophor: spezialisierte, als Stengel aufgerichtete Hyphe, die ein Sporangium trägt (Sporangienträger).

Spore: allgemeine Bezeichnung für Keimzelle, die der sexuellen oder asexuellen Fortpflanzung von Pilzen dient.

Sporophor: spezialisierte, als Stengel aufgerichtete sporentragende Hyphe.

Sproßzellen: durch Sprossung entstehende asexuelle Sporen (Blastosporen).

Teleomorph: sexuell-reproduktive Form eines Pilzes.

Thallus: Vegetationskörper eines Pilzes.

ubiquitär: Überall vorkommend, weit verbreitet.

Vesiculum: blasenartig erweitertes Ende eines Konidiophors (z.B. bei *Aspergillus* spp.). Es trägt die konidienbildenden Phialiden.

zönozytisches Myzel: Myzel aus nicht oder selten septierten Hyphen mit vielkernigem Zytoplasma, z.B. bei Zygomyceten.

Zygosporen: dickwandige, sexuelle Sporen, die durch Vereinigung von zwei ähnlichen Gametangien gebildet werden. Sie entstehen nach der Befruchtung aus der Zygote und sind für Zygomycotina charakteristisch.

Literatur

● Originalarbeiten

- ASCHNER, M., MAGER, J., and LEIBOWITZ, J.: Production of extracellular starch in cultures of capsulated yeasts. *Nature (London)* **156** (1945), 295.
- BAILEY, I. W., SADE, E., BRASS, C., and BENNETT, I. E.: Diagnosis of systemic candidiasis by latex agglutination for serum antigen. *J. Clin. Microbiol.* **21** (1985), 749–752.
- BAKER, J. G., NADLER, H. L., FORGACS, P., and KURTZ, S. R.: *Candida lusitanae*: A new opportunistic pathogen of the urinary tract. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **2** (1984), 145–149.
- BAUR, X., HAHN, D., und WEISS, W.: Allergische bronchopulmonale Aspergillose mit heustaubinduzierter Alveolitis und Asthma bronchiale. *Dtsch. med. Wschr.* **113** (1988), 1105–1108.
- BERGMANN, K.-CH., BRANSKI, H., GÖTZ, M., KURZAWA, R., LUTHER, P., und MOLINA, C.: Empfehlung zur Definition des Krankheitsbildes allergische Alveolitis. *Z. Erkrank. Atm.org.* **151** (1978), 167–171.
- BERGMANN, I., BERGMANN, K.-Ch., GEMEINHARDT, H., VOIGT, U., und WALLENSTEIN, G.: Nachweis von Antikörpern gegen *Aspergillus fumigatus*. – Herstellung von Antigenen. *Z. Erkrank. Atm.org.* **152** (1979), 146–152.
- BERNHARDT, H., und KNOKE, M.: Diagnostik und Therapie der Endomykosen. *Z. ges. inn. Med.* **35** (1980), 522–529.
- BERNHARDT, H., BLASCHKE-HELLMESSEN, R., und RACKOW, S.: Resistenzbestimmung von Hefen (Sproßpilzen) – (Agar-Diffusionsmethode). *Zbl. Pharm. Pharmakother. Lab. diagn.* **127** (1988), 7–12.
- BLASCHKE-HELLMESSEN, R.: Epidemiologische Untersuchungen zum Vorkommen von Hefepilzen bei Kindern und deren Müttern. *Mykosen* **11** (1968), 611–616.
- BLASCHKE-HELLMESSEN, R.: Experimentelle Untersuchungen zur Epidemiologie der Hefepilzerkrankungen bei Säuglingen und Kleinkindern. *Habilitationsschrift, Medizinische Akademie Dresden*, 1969.
- BLASCHKE-HELLMESSEN, R., HINKEL, G. K., und KINTZEL, H.-W.: Zum Problem des Candida-Hospitalismus bei Frühgeborenen. *Dermatol. Mschr.* **159** (1973), 403–409.
- BLASCHKE-HELLMESSEN, R., HAUFE, U., und SEEBACHER, C.: Statistischer Bericht über die Dermatophytenflora bei Dermatomykosen in der DDR von 1967 bis 1971. *Dermatol. Mschr.* **161** (1975), 433–449.
- BLASCHKE-HELLMESSEN, R., KREUZ, M., und SPRUNG, M.: Umweltresistenz und natürliche Keimreservoirie medizinisch bedeutsamer Sproßpilze. *Z. gesamte Hyg.* **31** (1985 a), 712–715.
- BLASCHKE-HELLMESSEN, R., SCHUSTER, H., und SCHUSTER, K.: Chlorophyllose Algen der Gattung *Prototheca* (Krüger) – Saprophyten und Krankheitserreger bei Mensch und Tier. *Z. gesamte Hyg.* **31** (1985 b), 561–564.

- BLASCHKE-HELLMESSEN, R., SCHWARZE, R., und PANNWITZ, U.: Antimykotikum-Nachweis im Stuhl von Risikoneugeborenen bei oraler Verabreichung von Nystatin. In: Humane und animale Mykosen. Schriftenreihe der Wilh.-Pieck-Universität Rostock, S. 27–34, 1987.
- BODET, C.A., JORGENSEN, J.H., and DRUTZ, D.J.: Simplified bioassay method for measurement of Flucytosine or Ketoconazole. *J. Clin. Microbiol.* 22 (1985), 157–160.
- BOHLE, Ch., SINN, M., WERNER, E., und STAIB, F.: Cryptococcus neoformans-Meningoencephalitis bei AIDS. *Klin. Wschr.* 64 (1986), 165–172.
- BRAMMER, K.W., FARROW, P.R., FECZKO, J.M., KNIRSCH, A., LEEMING, M.R.G., and ROBINSON, P.: Fluconazole in the treatment of systemic mycoses. Vortrag auf der Tagung: Diagnosis and therapy of systemic mycoses. Stockholm (Schweden), 17.–18. Juni 1988.
- BRASCH, J., und KIETZMANN, H.: Allergene Pilzsporen in der Luft. Epidemiologie und klinische Bedeutung. *GIT Suppl.* 6 (1987), 50–52.
- BÜRGER, H.: Die Bedeutung der Hefen und Schimmelpilze bei nosokomialen Infektionen. *Hyg. + Med.* 7 (1982), 344–353.
- BURNENS, A., SCHÄR, G., und WÜST, J.: Empfindlichkeitsbestimmungen für Mykobakterien, Pilze, Anaerobier und andere anspruchsvolle Bakterien. *Schweiz. med. Wschr.* 118 (1988), 257–263.
- BURNIE, J. P., MATTHEWS, R., LEE, W., PHILPOTT-HOWARD, J., BROWN, R., DAMANI, N., BREUER, J., HONEYWELL, K., and JORDANS, Z.: Four outbreaks of nosocomial systemic candidiasis. *Epidem. Inf.* 99 (1987), 201–211.
- CHICK, E. W., and BEHAR, V. S.: A simple fluorescent method for the detection of superficial fungi in skin and hair. *J. Invest. Dermatol.* 37 (1961), 103–105.
- CHRISTENSEN, W.B.: Urea decomposition as a means of differentiating Proteus and Paracolon from each other and from Salmonella and Shigella types. *J. Bacteriol.* 52 (1946), 461–466.
- CURRAH, R. S.: Taxonomy of Onygenales, Arthrodermataceae, Gymnoascaceae, Myxotrichaceae, and Onygenaceae. *Mycotaxon* 24 (1985), 1–216.
- DASCHNER, F.: Epidemiologie krankenhauserworbener Sepsis. *Münch. med. Wschr.* 123 (1981), 658–662.
- DERMOUMI, H.: Antimykotika-Empfindlichkeit bei klinisch bedeutsamen Hefen und Schimmelpilzen im Hemmhoftest. *Mykosen* 25 (1982), 109–117.
- DERMOUMI, H.: Pilze als Sepsiserreger – Ergebnisse einer multizentrischen Studie. *Mykosen* 30 (1987), 349–354.
- ESSERS, L., HANTSCHKE, D., und LEISSE, K.-H.: Serumspiegelüberwachung von 5-Fluorocytosin durch Hochleistungsflüssigkeits-Chromatographie. *Mykosen* 25 (1982), 183–188.
- FOWELL, R. R.: Sodium acetate agar as a sporulation medium for yeasts. *Nature (London)* 170 (1952), 578–580.
- FRIEDRICH, E., BÖHME, H., BERNHARDT, H., und KABEN, U.: Bewährte medizinisch mykologische Untersuchungsmethoden. III. Mitt.: Immunserologische Methoden zum Nachweis von Sproßpilz- (Hefe-)Infektionen und hefebedingten allergischen Erkrankungen. *Z. ärztl. Fortbild.* 75 (1981), 132–138.
- FROMTLING, R. A., and SHADOMY, H. J.: An overview of macrophage-fungal interactions. *Mycopathologia* 93 (1986), 77–93.
- GAETHGENS, W.: Beitrag zur Agglutinationstechnik. *Münch. med. Wschr.* 53 (1906), 1351–1359.
- GEMEINHARDT, H., und WALLENSTEIN, G.: Die Bedeutung der Schimmelpilz-Exposition in der Arbeitsumwelt im Hinblick auf die Entstehung pilzallergischer Erkrankungen des Respirationstraktes. *Z. gesamte Hyg.* 32 (1986), 138–141.
- GENTLES, J. C., and HOLMES, J. G.: Foot ringworm in coal-miners. *Brit. J. Ind. Med.* 14 (1957), 22–27.
- GEORG, L. K., and CAMP, L. B.: Routine nutritional tests for the identification of dermatophytes. *J. Bacteriol.* 74 (1957), 113–121.

- GÖPFERT, U.: Zur Mykosehäufigkeit in einem Schlacht- und Verarbeitungsbetrieb. Dissertation A, Akademie für Ärztliche Fortbildung der DDR, 1988.
- GORDON, M. A., and VEDDER, D. K.: Serologic tests in diagnosis and prognosis of cryptococcosis. *J. Am. Med. Assoc.* **197** (1966), 961–967.
- GÖTZ, H., und HANTSCHKE, D.: Einblicke in die Epidemiologie der Dermatomykosen im Kohlenbergbau. *Hautarzt* **16** (1965), 543–548.
- GROSSMANN, G., SCHULZE, B., und ULLMANN, R.: Hygieneprobleme in Kosmetik-, Fußpflege- und Frisiersalons. *Z. gesamte Hyg.* **33** (1987), 52–54.
- HELBIG, J. H., und BLASCHKE-HELLMESSEN, R.: Untersuchungen zum Nachweis von Antikörpern gegen *Aspergillus fumigatus* mittels Enzymimmunoassay und Überwanderungselektrophorese. *Z. med. Lab. diagn.* **26** (1985), 331–336.
- HELBIG, J. H., BLASCHKE-HELLMESSEN, R., und LÜCK, P. Ch.: Enzymimmunoassay zum Nachweis von *Candida albicans*-Antigen im Serum. *Z. klin. Med.* **44** (1989), 319–320.
- HIGGS, J. M., und WELLS, S. R.: Klassifizierung der chronischen mucocutanen Candidiasis mit Betrachtungen zum klinischen Bild und zur Therapie. *Hautarzt* **25** (1974), 159–165.
- HOLMBERG, K., and MEYER, R. D.: Fungal infections in patients with AIDS and AIDS-related complex. *Scand. J. Infect. Dis.* **18** (1986), 179–192.
- HOLTORFF, J., BLASCHKE-HELLMESSEN, R., und BÖTTGER, D.: Zur Problematik der Vaginalmykosen in der Schwangerschaft unter besonderer Berücksichtigung der Gefährdung des Neugeborenen. *Dtsch. Gesundh.wes.* **31** (1976), 973–975.
- ISHAM – Standing Committee for nomenclature of mycoses: Nomenclature of mycoses. *Sa-bouraudia* **18** (1980), 78–84.
- KABEN, U., und WESTPHAL, H.-J.: Elektroimmunpräzipitation zum Nachweis präzipitierender Antikörper bei Candida-Mykosen – ein Vergleich mit anderen serologischen Untersuchungsverfahren. *Mykosen* **18** (1975), 367–373.
- KAPPE, R., SCHÖN, K., BRUMMERT, M., JÜNEMANN, A., und MÜLLER, J.: Serologischer Nachweis einer passageren tieflokalisierten Candidose. *Mykosen* **30** (Suppl. 2) (1987), 63–68.
- KASPAR, R. L., and DRUTZ, D. J.: Rapid, simple bioassay for 5-Fluorocytosine in the presence of Amphotericin B. *Antimicrob. Agents Chemother.* **7** (1975), 462–465.
- KASSAMALI, H., ANAISSIE, E., RO, J., ROLSTON, K., KANTARJIAN, H., FAINSTEIN, V., and BODEY, G. P.: Disseminated *Geotrichum candidum* infection. *J. Clin. Microbiol.* **25** (1987), 1782–1783.
- KAUFFMANN, C. A., JONES, P. G., BERGMAN, A. G., MCAULIFFE, L. S., and LIEPMAN, M. K.: Effect of prophylactic Ketoconazole and Nystatin on fungal flora. *Mykosen* **27** (1984), 165–172.
- KEGEL, M., und SCHMIDT, G.: Bericht über eine Häufung von Infektionen mit *Aspergillus fumigatus* auf einer chirurgischen Intensivstation. *Hyg. + Med.* **12** (1987), 327–331.
- KIELSTEIN, P., TAUSCH, I., BLASCHKE-HELLMESSEN, R., HÜBNER, U., SEEBACHER, C., und ZIEGLER-BÖHME, H.: Zur Terminologie animaler Mykosen. *Mh. Vet.-Med.* **42** (1987), 176–178.
- KNOKE, M., BERNHARDT, H., SCHWESINGER, G., und WURSTER, U.: Klinisch-histopathologische Studie des Sproßpilzbefalls bei inneren Erkrankungen. *Dermatol. Mschr.* **162** (1976), 146–147.
- KNOKE, M., and BERNHARDT, H.: Endoscopic aspects of mycosis in the upper digestive tract. *Endoscopy* **12** (1980), 295–298.
- KNOKE, M., BERNHARDT, H., und HESSE, R.: Candida-Zellagglutinationstest bei Patienten mit Mykose im Ösophagus und Magen. *Mykosen* **24** (1981 a), 747–751.
- KNOKE, M., BERNHARDT, H., und SCHWESINGER, G.: Darmmykosen. *Dtsch. med. Wschr.* **106** (1981 b), 1238–1239.
- KODSI, B. E., WICKREMESINGHE, U. P. C., KOZINN, P. J., ISAWA, K., and GOLDBERG, C. P. K.: Candida oesophagitis. A prospective study of 27 cases. *Gastroenterology* **71** (1976), 715–719.
- KÖNIG, H. J., GEORGIU, A., KRAFT, P., und MAYER, U.: Mykoseprophylaxe mit Ketoconazol bei Tumorpatienten unter zytostatischer Therapie. *Mykosen* **31** (1988), 324–329.

- KOSTIALA, A. A. I., and KOSTIALA, I.: Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for IgM, IgG and IgA class antibodies against *Candida albicans* antigens: Development and comparison with other methods. *Sabouraudia* 19 (1981), 123–134.
- KRAATZ, G., und BERNHARDT, H.: Zur Diagnostik und Therapie von Pilzinfektionen der Harnwege. *Dtsch-Gesundh.wes.* 39 (1984), 1607–1609.
- KURUP, V. P., and FINK, J. N.: Evaluation of methods to detect antibodies against *Aspergillus fumigatus*. *Am. J. Clin. Pathol.* 69 (1978), 414–417.
- LEHMANN, P. F., and REISS, E.: Detection of *Candida albicans* mannan by immunodiffusion, counterimmunoelectrophoresis and enzyme-linked immunoassay. *Mycopathologia* 70 (1980), 83–88.
- LIE, T. S., HÖFER, M., und HÖHNKE, Ch.: Aspergillose nach Lebertransplantation als Hospitalismusinfektion. *Dtsch. med. Wschr.* 112 (1987), 297–301.
- LOEFFLER, W.: Terminologie der Humanmykosen. *Mykosen* 26 (1983), 346–384.
- MALE, O.: AIDS-assoziierte Mykosen. *Pilzdialog* 3 (1988), 35–36.
- MARCHLEWITZ, B., und ZUCKER, G.: Ein Beitrag zur Verbreitung der Dermatomykosen in der Nationalen Volksarmee. *Z. Milit. med.* 6 (1965), 351–360.
- MATSUMOTO, T., and AJELLO, L.: Current taxonomic concepts pertaining to the dermatophytes and related fungi. *Int. J. Dermatol.* 26 (1987), 491–499.
- MAUCH, H., HAMMER, H. J., KÜMEL, G., und BROMBACH, J.: Die Überwachung mykosegefährdeter Patienten mit einem Träger-Radioimmuntest zum Nachweis von anti-Candida-Antikörpern. *Mykosen* 23 (1980), 564–571.
- MERZ, W. G.: *Candida lusitanae*: Frequency of recovery, colonization, infection and Amphotericin B resistance. *J. Clin. Microbiol.* 20 (1984), 1194–1195.
- MERZ, W. G., KARP, G. E., SCHRON, D., and SARAL, R.: Increased incidence of fungemia caused bei *Candida krusei*. *J. Clin. Microbiol.* 24 (1986), 581–584.
- MEUNIER-CARPENTIER, F., and ARMSTRONG, D.: *Candida antigenemia*, as detected by passive haemagglutination inhibition in patients with disseminated candidiasis or *Candida* colonization. *J. Clin. Microbiol.* 13 (1981), 10–14.
- MEUNIER-CARPENTIER, F., KIEHN, T. E., and ARMSTRONG, D.: Fungemia in the immunocompromised host. *Am. J. Med.* 71 (1981), 363–370.
- MIN, K. H., and KWON-CHUNG, K. J.: The biochemical basis for the distinction between the two *Cryptococcus neoformans* varieties with CGB medium. *Zbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. A* 261 (1986), 471–480.
- MÜLLER, H.-L.: Antikörpernachweis bei Sproßpilzinfektionen. *Hautarzt* 29 (1978), 27–30.
- MÜLLER, H.-L.: Serologische Candida-Diagnostik. Symposium. Organmykosen, Erlangen 1986. *Medizin aktuell, Reihe Organmykosen*, SMV-Verlagsgesellschaft Gräfeling, 1986.
- MÜLLER, J., KAPPE, R., KUBITZA, D., FESSLER, R., und SCHEIDECKER, I.: Endomykosen im Raum Freiburg. *Mykosen* 30 (Suppl. 2) (1987), 9–28.
- NAN SCOTT, E., FELTON, F. G., and MUCHMORE, H. G.: Development of an enzyme immunoassay for cryptococcal antibody. *Mycopathologia* 70 (1980), 55–59.
- OTTEN, R.-D. und MEINHOF, W.: Zur Desinfektion von Strumpfgeweben und Ledersorten nach Kontamination mit *Trichophyton rubrum* und anderen Dermatophyten. *Mykosen* 24 (1981), 278–287.
- PHILPOT, Ch.: The differentiation of *Trichophyton mentagrophytes* from *Trichophyton rubrum* by a simple urease test. *Sabouraudia* 5 (1967), 189–193.
- PHILPOT, C. M.: Geographic distribution of the dermatophytes: a review. *J. Hyg.* 80 (1978), 301–313.
- PIZZO, Ph. A., and WALSH, Th. J.: Fungal infections in granulocytopenic patients. Vortrag auf der Tagung: Diagnosis and therapy of systemic mycoses. Stockholm (Schweden), 17.–18. Juni 1988.
- PODMORE, P., BURROWS, D., EEDY, D. J., and STANFORD, C. F.: Seborrhoeic eczema – a disease entity or a clinical variant of atopic eczema? *Br. J. Dermatol.* 115 (1986), 341–350.

- POLAK, A.: Multicenter-Studie zur Standardisierung der Empfindlichkeitsbestimmung von Pilzen gegen 5-Fluorcytosin und Amphotericin B. *Mykosen* 30 (1987), 306–314.
- PRINZ, L.: Die Epidemiologie und Prophylaxe der Tinea pedis im Chemiefaserwerk „Friedrich Engels“, Premnitz. Dissertation A, Humboldt-Universität zu Berlin, 1980.
- REISS, E., and LEHMANN, P. F.: Galactomannan antigenemia in invasive aspergillosis. *Infect. Immun.* 25 (1979), 357–365.
- RICHARDSON, M. D., and WARNOCK, D. W.: Enzyme-linked immunosorbent assay and its application to the serological diagnosis of fungal infection. *Sabouraudia* 21 (1983), 1–14.
- RIETH, H.: Mykosen und Antimykotika. *Pharmazie in unserer Zeit: Teil I: 8* (1979), 161–178. Teil II: 9 (1980), 1–20. Teil III: 11 (1982), 1–12.
- RIETH, H.: Anti-Pilz-Diät gegen pathogene Hefen im Intestinaltrakt. *Pilzdialog* 3 (1985), 47–48.
- ROSENTHAL, E. J. K.: Septikämie-Erreger. *Dtsch. med. Wschr.* 111 (1986), 1874–1879.
- SABETTA, J. R., MINITER, P., and ANDRIOLE, V. T.: The diagnosis of invasive aspergillosis by an enzyme-linked immunosorbent assay for circulating antigen. *J. Infect. Dis.* 152 (1985), 946–953.
- SALM, R., GOTH, D., KAPPE, R., und MÜLLER, J.: Primäre kutane Cryptococcosis nach Bagatellverletzung am rechten Zeigefinger. *Mykosen* 30 (Suppl. 2) (1987), 88–92.
- SCHMIDT, H., FISCHEDICK, A.-R., PETERS, P. E., und VON LANGERKE, H.-J.: Candida-Abszesse in Leber und Milz. Sonographische und computertomographische Morphologie. *Dtsch. med. Wschr.* 111 (1986), 816–820.
- SCHNELL, J. D.: „Soorprophylaxe“ in der Schwangerschaft. *Frauenarzt* 5 (1986), 19–26.
- SCHOLER, H. J.: Diagnosis of Cryptococcosis and monitoring of chemotherapy. *Mykosen* 28 (1985), 5–16.
- SCHØNHEYDER, H.: Pathogenetic and serological aspects of pulmonary aspergillosis. *Scand. J. Infect. Dis., Suppl.* 51 (1988).
- SCHWARZE, R., BLASCHKE-HELLMESSEN, R., HINKEL, G. H., WEIGL, I., und HOFFMANN, H.: Wirksamkeit einer generellen Fungicidin-(Nystatin-)Prophylaxe bei Frühgeborenen und hypotrophen Neugeborenen auf einer neonatalen Intensivtherapiestation. *Kinderärztl. Prax.* 47 (1979), 135–142.
- SCHWARZE, R., BLASCHKE-HELLMESSEN, R., und GMYREK, D.: Generalisierte Candidamykosen bei Risiko-Neugeborenen. *Zbl. Gynäkol.* 106 (1984 a), 790–794.
- SCHWARZE, R., BLASCHKE-HELLMESSEN, R., HOFFMANN, H., und WEIGL, I.: Unter welchen Voraussetzungen ist eine Soorprophylaxe bei Risikoneugeborenen zu empfehlen? *Kinderärztl. Prax.* 52 (1984 b), 100.
- SEEBACHER, C.: Untersuchungen über die Pilzflora kranker und gesunder Zehennägel. *Mykosen* 11 (1968), 893–902.
- SEEBACHER, C., KLEINE-NATROP, H. E., und KAFKA, G.: Die atraumatische Entfernung pilzinfizierter Nägel durch örtliche Anwendung von Kalium jodatum. *Dermatol. Mschr.* 159 (1973), 631–636.
- SEEBACHER, C.: Zur Ätiologie und Pathogenese der Dermatitis seborrhoides infantum. *Mykosen* 24 (1981), 209–215.
- SEEBACHER, C., und BLASCHKE-HELLMESSEN, R.: Zur Kryptokokkose der Haut. *Dermatol. Mschr.* 168 (1982), 96–104.
- SHEPHERD, M. G., POULTER, R. T. M., and SULLIVAN, P. A.: *Candida albicans*: Biology, genetics, and pathogenicity. *Annu. Rev. Microbiol.* 39 (1985), 579–614.
- SIMANDJUNTAK, W., und MEINHOF, W.: Zur Desinfektion von Strumpfgeweben und Ledersorten nach Kontamination mit *Candida albicans* und anderen Hefepilzen. *Mykosen* 24 (1981), 289–294.
- STAIB, F.: *Cryptococcus neoformans* und *Guizotia abyssinica* (syn. *G. oleifera* D.C.). Farbreaktion für *Cr. neoformans*. *Z. Hyg.* 148 (1962), 466–475.

- STAIB, F., und BETHÄUSER, G.: Zum Nachweis von *Cryptococcus neoformans* im Staub von einem Taubenschlag. *Mykosen* 11 (1968), 619–624.
- STAIB, F.: *Aspergillus fumigatus* in der Ausatemluft eines Arztes. *Dtsch. med. Wschr.* 99 (1974), 1804–1807.
- STAIB, F., ABEL, Th., MISHRA, S. K., GROSSE, G., FOCKING, M., und BLISSE, A.: Zum Vorkommen von *Aspergillus fumigatus* in Berlin (West) – Ein Beitrag zur Epidemiologie der Aspergillose des Menschen. *Zbl. Bakteriologie, Mikrobiologie, Hygiene, A* 241 (1978), 337–357.
- STAIB, F., und RAJENDRAN, C.: Untersuchung von Hydrokultur-Zimmerpflanzen auf menschenpathogene *Aspergillus*-Arten. *Hyg. + Med.* 5 (1980), 575–577.
- STAIB, F., RÖGLER, G., PRÜFER-KRÄMER, L., SEIBOLD, M., EICHENLAUB, D., und POHLE, H. D.: Disseminierte Kryptokokkose bei zwei AIDS-Patienten. *Dtsch. med. Wschr.* 111 (1986), 1061–1065.
- STAIB, F.: Kryptokokkose bei AIDS aus mykologisch-diagnostischer und epidemiologischer Sicht. *AIDS-Forschung* 2 (1987), 363–382.
- STEVENS, P., HUANG, S., YOUNG, L. S., and BERDISCHEWSKY, M.: Detection of *Candida* antigenemia in human invasive candidiasis by a new solid phase radio-immunoassay. *Infection* 8 (Suppl. 3) (1980), 5334–5338.
- STOCKMAN, L., and ROBERTS, G. D.: Specificity of the latex test for cryptococcal antigen: a rapid, simple method for eliminating interference factors. *J. Clin. Microbiol.* 17 (1983), 945–947.
- STURDE, H. C., und MEIER, H.: Untersuchungsbericht über die Morbidität an Tinea pedis (Epidermophytie) bei Soldaten der Bundeswehr. *Z. Hautkrankh.* 31 (1961), 345–351.
- TAUSCH, I., ZIEGLER-BÖHME, H., BLASCHKE-HELLMESSEN, R., HÜBNER, U., KIELSTEIN, P., und SEEBACHER, C.: Zur Terminologie der humanen Mykosen. *Dermatol. Mschr.* 172 (1986), 718–721.
- THOMAS, P. A., ABRAHAM, D. J., KALAVATHY, C. M., and RAJASEKARAN, J.: Oral Itraconazole therapy for mycotic keratitis. *Mycoses* 31 (1988), 271–279.
- TINTELNOT, K., und SEELIGER, H. P. R.: Aktuelle Gesichtspunkte zur Epidemiologie der Aspergillose. *Mycoses* 31 (1988), 245–254.
- VALDIMARSSON, H., HIGGS, J. M., WELLS, R. S., YAMAMURA, M., HOBBS, J. R., and HOLT, P. J. L.: Immune abnormalities associated with chronic mucocutaneous candidiasis. *Cell. Immunol.* 6 (1973), 348–361.
- VOGEL, R. A.: The indirect fluorescent antibody test for the detection of antibody in human cryptococcal disease. *J. Infect. Dis.* 116 (1966), 573–580.
- WARNOCK, D. W., and TURNER, A.: High performance liquid chromatographic determination of 5-Fluorocytosine in human serum. *Antimicrob. Agents Chemother.* 7 (1981), 363–369.
- WEINER, M. H., TALBOT, G. H., GERSON, S. L., FETCHICK, R., and ANDREWS, C.: Detection of fungal antigen in body fluids for diagnosis of invasive aspergillosis. *Zbl. Bakteriologie, Mikrobiologie, Hygiene, A* 261 (1986), 517–522.
- WEITZMAN, I., MCGINNIS, M. R., and PADHYE, A. A.: The genus *Arthroderma* and its later synonym *Nannizzia*. *Mycotaxon.* 25 (1986), 505–518.
- WILSON, E. V., HEARN, V. M., and MACKENZIE, D. W. R.: Evaluation of a test to detect circulating *Aspergillus fumigatus* antigen in a survey of immunocompromised patients with proven or suspected invasive disease. *J. Medical and Veterinary Mycology* 25 (1987), 365–374.
- ZIEGLER, H.: Die Ekto-Enzyme der Dermatocyeten. *Dermatol. Wschr.* 151 (1965), 577–593. I. Mitt.: Hemmungsanalysen.
- ZIEGLER, H.: Die Ektoenzyme der Dermatophyten. *Arch. klin. exp. Dermatol.* 226 (1966), 282–299. II. Mitt.: pH-Abhängigkeit.

● Übersichtsarbeiten und Monographien

AINSWORTH, G. C., SPARROW, F. K., and SUSSMAN, A. S. (Eds.): *The fungi, an advanced treatise.*

- Vol. IV A: Ascomycetes and Fungi Imperfecti. Vol. IV B: Basidiomycetes and Lower Fungi. Academic Press, New York 1973.
- AB (D. L.) – DDR: Arzneibuch der DDR, Diagnostische Laboratoriumsmethoden.
- BADER, G.: Die viszerale Mykosen. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1965.
- BARNETT, H. L., and HUNTER, B. B.: Illustrated genera of imperfect fungi. Burgess Publishing Company, Minneapolis, Minnesota 1972.
- BODEY, G. P., and FAINSTEIN, V. (Eds.): Candidiasis. Raven Press, New York 1985.
- CAMPBELL, M. C., and STEWART, J. L.: The Medical Mycology Handbook. John Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto 1980.
- CHANDLER, F. W., KAPLAN, W., and AJELLO, L.: Color Atlas and Text of Histopathology of Mycotic Diseases. Wolfe Medical Publications Ltd., London 1980.
- DI SALVO, A. F.: Occupational Mycoses. Lea & Febiger, Philadelphia 1983.
- DVOŘÁK, J., and OTČENÁŠEK, M.: Mycological Diagnosis of Animal Dermatophytoses. Academia Publishing House of the Czechoslovak Academy of Sciences, Prag 1969.
- FEGELER, F.: Medizinische Mykologie in Praxis und Klinik. Springer 1967.
- GEMEINHARDT, H. (Hrsg.): Endomykosen. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1989.
- GRIGORIU, D., DELACRÉTAZ, J., and BORELLI, D.: Lehrbuch der medizinischen Mykologie. Hans Huber, Bern 1984.
- KREGER-VAN RIJ, N. J. W. (Ed.): The Yeasts – a taxonomic study. 3rd Ed. Elsevier Science Publishers B. V., Amsterdam 1984.
- KREISEL, H.: Grundzüge eines natürlichen Systems der Pilze. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1969.
- KREISEL, H., und SCHAUER, F.: Methoden des mykologischen Laboratoriums. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1987.
- KONEMAN, E. W., and ROBERTS, G. D.: Practical Laboratory Mycology. 3rd Ed. Williams and Wilkins, Baltimore, London, Los Angeles, Sydney 1985.
- LARONE, D. H.: Medically Important Fungi. A Guide to Identification. 2nd Ed. Elsevier Science Publishing Co., Inc., New York, Amsterdam, London 1987.
- MALE, O.: Medizinische Mykologie für die Praxis. Georg Thieme, Stuttgart, New York 1981.
- MCGINNIS, M. R.: Laboratory Handbook of Medical Mycology. Academic Press, New York, London, Toronto, Sydney, San Francisco 1980.
- MENDLING, W.: Die Vulvovaginalkandidose. Theorie und Praxis. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo 1987.
- MORTON, F. J., and SMITH, G.: The Genera *Scopulariopsis* Bainier, *Microascus* Zuck., and *Doratomyces* Corda. Mycological Papers, Nr. 86, Commonwealth Mycol. Institute Kew, Surrey 1963.
- NOLTING, S., und K. FEGELER: Klinische Mykologie. Münch. med. Wschr. 120 (1978), 1383–1385.
- ODDS, F. C.: Candida and Candidosis. A review and bibliography. 2nd Ed. Baillière Tindall, London 1988.
- OTČENÁŠEK, M., and DVOŘÁK, J.: Pictorial Dictionary of Medical Mycology. Junk, Den Haag 1973.
- PITT, J. I.: The Genus *Penicillium* and its Teleomorphic States *Eupenicillium* and *Talaromyces*. Academic Press, London 1979.
- RAPER, K. B., THOM, C., and FENNEL, D. I.: A Manual of the Penicillia. Hafner Publishing Comp., New York, London 1968.
- RAPER, K. B., and FENNEL, D. I.: The Genus *Aspergillus*. R. E. Krieger, Huntington New York 1977.
- REBELL, G., and TAPLIN, D.: Dermatophytes, their recognition and identification. 2nd Ed. University of Miami Press, Coral Gables, Florida 1974.
- REISS, E.: Molecular immunology of mycotic and actinomycotic infections. Elsevier, New York, Amsterdam, London 1986,

- REISS, J.: Schimmelpilze – Lebensweise, Nutzen, Schaden, Bekämpfung. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 1986.
- RICHARDSON, M. D., and WARNOCK, D. W.: Serological tests in the diagnosis and prognosis of fungal infection in the compromised patient. In: WARNOCK, D. W., und RICHARDSON, M. D., siehe dort.
- RIETH, H.: Mykosen – Diagnostik und Therapie. Programmed, Med.pharm. Verlags GmbH, Frankfurt/Main 1978.
- RIETH, H.: Hefe-Mykosen. Erreger – Diagnostik – Therapie. Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Baltimore 1979.
- SALFELDER, K., SCHWARZ, J., und SAUERTEIG, E.: Farbatlas tiefer Mykosen beim Menschen. Schattauer, Stuttgart 1979.
- SCHNELL, J. D.: Vaginalmykose und perinatale Pilzinfektion. S. Karger, Basel, München, Paris, London, New York, Tokyo, Sydney 1982.
- SCHOLER, H. J., MÜLLER, E., and SCHIPPER, M. A. A.: Mucorales. In: The Pathogenic Fungi (Hrsg. HOWARD, D.). Marcel Dekker, New York 1981.
- SCHOLER, H. J., and POLAK, A.: Resistance to systemic antifungal agents. In: Antimicrobial Drug Resistance. Chapter 14, S. 394–460, Academic Press, Inc., New York 1984.
- SCHÖNBORN, Ch.: Spezielle Pilzdiagnostik. In: Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Epidemiologie. Band IV/2. Hrsg. von WILLDFÜHR, G., und WILDFÜHR, W. 2. Aufl. Georg Thieme, Leipzig 1982.
- SEEBACHER, C.: Antimykotika. In: Handbuch der Antiseptik (Hrsg. WEUFFEN, W., BERENCSI, G., GRÖSCHEL, D., KEMTER, B., KRAMER, A., KRASILNIKOW, A. P.). Band II, Teil 3, S. 25–97. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1987.
- SEELIGER, H. P. R., und HEYMER, Th.: Diagnostik pathogener Pilze des Menschen und seiner Umwelt. Georg Thieme, Stuttgart, New York 1981.
- VAN DER WALT, J. P., und YARROW, D.: Methods for the isolation, maintenance, classification and identification of yeasts. In: The Yeasts. (Hrsg. KREGER-VAN RIJ, N. J. W.) 3rd Ed. Elsevier Science Publishers B. V, Amsterdam 1984.
- WARNOCK, D. W., and RICHARDSON, M. D. (Eds.): Fungal Infection in the Compromised Patient. John Wiley & Sons Ltd., Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore 1982.
- WEGMANN, T.: Medizinische Mykologie – ein praktischer Leitfaden. 3. Aufl. Editiones „Rösch“, Basel 1986.
- WEUFFEN, W., KRAMER, A., und KRASILNIKOW, A. P.: Handbuch der Antiseptik. Band I, Teil 1. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1980.

● Gesetzliche Bestimmungen

- Arbeitsschutzanordnung Nr. 445: Arbeit im mikrobiologischen Laboratorium.
- Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung übertragbarer Krankheiten beim Menschen. 3. 12. 1982. GBl. I Nr. 40. – 1. DB: Meldepflichtige übertragbare Krankheiten und spezielle Schutzmaßnahmen. 20. 1. 1983. GBl. I Nr. 4. – 3. DB: Arbeit mit Krankheitserregern. 15. 11. 1985. GBl. I Nr. 1 (1986).
- Verordnung über die Verhütung, Meldung und Begutachtung von Berufskrankheiten. 26. 2. 1981. – 1. DB: Liste der Berufskrankheiten. 21. 4. 1981. GBl. I Nr. 12.
- Richtlinie über die Desinfektion auf dem Gebiet der Humanmedizin. 30. 10. 1968. Verfüg. Mitt. Minist. Gesundh.wes. Nr. 24, 1968. Abschnitt III, Teil A: Hinweis auf Liste der Desinfektionsmittel.
- Gemeinsame Anweisungen über die Hygieneordnung für Friseur-, Kosmetik- und Fußpflegesalons. 27. 10. 1987. Verfüg. Mitt. Minist. Gesundh.wes. Nr. 9, 1987.
- Richtlinie für den Arbeitsschutz beim chemisch-analytischen Arbeiten mit Mykotoxinen. 14. 2. 89. Verfüg. Mitt. Minist. Gesundh.wes. Nr. 2, 1989.

Sachregister

Die hervorgehobenen Seitenzahlen weisen auf Abbildungen und Schemata, (T) auf Tabellen hin.

A

- Absidia corymbifera* 114
- spp. 19, 20, 233, 236, 237
- , Differenzierung 239 (T)
- , Sporangien 238
- Abstriche 154f.
- Abtötung von Pilzen, Hitze- 186 (T)
- Abwehr von Sproßpilzinfektionen 33
- Acetat-Agar 254
- Acremonium* spp. 233
- Acridinorange, KOH-Präparat 255
- Actidion (Cycloheximid) 160, 244 (T)
- Actol 127, 128 (T)
- aeroallergene Pilze 28 (T)
- Aerosol-Behandlung 113
- Aflatoxine 29 (T), 30
- Afrikanische Histoplasmose 117f., 118
- Afrohistoplasmose 117f., 118
- Afungin 127, 128 (T)
- AIDS-assoziierte Mykosen 39 (T), 39
- , Candidose 82
- , Cryptococcose 104
- , Aspergillose 110
- Ajellomyces dermatitidis* 21 (T)
- Aktinomyzeton 37
- Allergie, myzetische 27f., 65f., 69, 71
- Allylamine 127, 129 (T)
- Alternaria* spp. 20 (T), 25, 28 (T), 233, 236
- Alveolitis 110
- Amanitin 29
- Ammoniumnitrat-Agar 248
- Amphotericin B 100, 131f., 182 (T)
- , Kombinationsbehandlung 101, 103, 106
- , prophylaktische Anwendung 148
- , Resistenztestung 182 (T), 184
- anamorphe Form 15, 257
- Angulus infectiosus 86, 88
- Antigene, Pilz- 27
- , Nachweis zirkulierender 173
- Antigenämie 174
- Antikörper bei Aspergillose 172
- – Candidose 170, 181 (T)
- – Cryptococcose 173
- Antikörpertiter, Bewertung 180 (T)
- , Dynamik 170
- antimikrobielle Zusätze, Nährmedien 244 (T)
- Antimykotika 127 ff.
- , Empfindlichkeit 181
- , Serumspiegel 130 ff., 184
- Anti-Pilz-Diät 138
- Apophyse 257
- Arbeitsablauf, Differenzierung von Pilzen 190
- , – – Dermatophyten 197
- , – – Hefen 216
- Arbeitsschutz, Pilze 185
- Arthroderma* spp. 16 (T), 17
- Arthrosporen 257
- , *Coccidioides immitis* 185
- , *Geotrichum candidum* 22
- im Nagelmaterial 156
- , *Trichosporon cutaneum* 229
- Ascomycotina 13 (T), 18
- Ascosporen 257
- , hutförmige 23
- Ascus 24, 257
- asexuelle Sporen 257
- Aspergillose 109 ff.
- und AIDS 39
- , allergische bronchopulmonale 110, 111f.
- , Auge 112
- , disseminierte 112
- , Gehörgang 113
- , Nasennebenhöhlen 112
- , Pneumonie 111
- , Serodiagnostik 179
- Aspergillom 110, 111

- Aspergillus* spp. 241
 –, Differenzierung von Arten 241
 –, Hospitalismus 145
 –, Nachweis von Antigenen 175
 –, taxonomischer Standort 20 (T), 233
Aspergillus candidus 234
 – *clavatus* 234, 241 (T)
 – *flavus* 19, 109, 234, 241 (T)
 – *fumigatus* 19, 28 (T), 109, 234, 240, 241 (T)
 – *glaucus* 234, 241 (T)
 – *nidulans* 109, 234
 – *niger* 19, 28 (T), 109, 234, 241
 – *ochraceus* 235
 – *restrictus* 109
 – *terreus* 28 (T), 109, 235, 241
 – *versicolor* 234
 Assimilation, Hefen 251
 –, Nährbodenrezepturen 251
 –, Ansatz mit festen Medien 218, 251
 –, – mit flüssigen Medien 252
 Asthma bronchiale 34, 112
 Athlete's foot 49
 Atopie 71, 111
 atraumatische Nagelablösung 54, 55, 56
 Augenhintergrundspiegelung 96, 97, 100, 101
Aureobasidium pullulans 20 (T), 28 (T), 214 (T), 224, 233
 Auxanogramm 218, 251
 Azol-Antimykotika 127, 128 (T), 129 (T), 134 ff., 182 (T), 184
- B**
- Bäckerhefe 30
 Ballistosporen 229, 257
 Basidiobolose 115
Basidiobolus 20 (T)
 Basidiomycotina 13, 13 (T), 18
 Basidiosporen 257
 Basidium 257
 Befundbewertung, Candidose 102
 Bekämpfung von Mykosen 139 ff.
 Berufskrankheit, Mykosen als – 122
 Besiedlung mit Pilzen 30
 Bifonazol 129 (T)
 Blasenpunktion, suprapubische 101
Blastomyces dermatitidis 21 (T), 116, 246
 Blastomykose 35, 116 ff.
 –, disseminierte 117
 –, kutane 117
 –, Nordamerikanische 116 f.
- , pulmonale 117
 –, Südamerikanische 119
 Blastosporen 257
 Blut, Antikörper-, Antigennachweis 154
 – Kultur 102, 154, 164
 – – Systeme 102
Botrytis cinerea 20 (T), 28 (T)
 Brain Heart Infusion Agar 246
 Braunfarbeffekt, *Cryptococcus neoformans* 219, 228, 252
 Brillantgrün 128 (T)
 5-Brom-2-hydroxy-N-(1-methylethyl)-benzamid 127, 128 (T)
 Bronchialsekret, Abnahme 154
 Bronchoskopie 97
 Bürstenabstrich 90
- C**
- Candida*-
 – Balanitis 77
 – Balanoposthitis 77
 – Clearance 83
 – Endokarditis 96
 – Endokrinopathie-Syndrom 79
 – Endophthalmitis 100
 – Granulom 81
 – Infektion, intrauterine 71
 – Kolpitis 75
 – Meningitis 97
 – Peritonitis 94
 – Sepsis 95
 – Stomatitis 86
 – Urethritis 76
Candida albicans 19, 67 ff., 222
 – –, Chlamydosporen 24, 226
 – –, Hospitalinfektionen 45
 – –, Keimschlauchtest 227, 254
 – –, Morphologie auf Reisagar 222, 226
 – –, Pseudohyphen 24
 – –, Pseudomyzel 24
 – –, Übertragung 41 (T), 44
 – –, Vorkommen 44 f., 45 (T)
 – *clausenii* 219
 – *glabrata* 19, 74, 82, 233
 – *guilliermondii* 19, 67, 82, 223
 – *kefyr* 19, 82, 223
 – *krusei* 19, 82, 84, 223
 – *langeronii* 219
 – *lusitaniae* 19, 82
 – *parapsilosis* 19, 71, 74, 81, 222, 225
 – *pseudotropicalis* (s. *C. kefyr*)
 – *stellatoidea* 219

- *tropicalis* 19, 67, 81, 84, 222, 225
- *viswanathii* 19
- Candida* spp. 18 (T), 214 (T)
- , Differenzierung 220 (T)
- , Hospitalismus 143f.
- , Mikromorphologie auf Reisagar 222, 223
- , Antigen in Körperflüssigkeiten 174
- bei Risikoneugeborenen 143
- Candidid 71
- Candidin 171
- Candidose 35, 66ff.
- und AIDS 39
- des Auges 100
- , chronische mucocutane 78f., 80, 81
- des Dün- und Dickdarmes 92f.
- der Gallenwege 94
- der Genitalschleimhaut 74f.
- des Harntraktes 97f.
- , Häufigkeit bei Früh- und Neugeborenen 144
- , Infektbahnung 32
- innerer Organe 81f.
- , interlabiale 88
- , intrauterin erworbene 71, 72
- der Leber 94
- der Lunge 96f., 98
- der Muskulatur 101f.
- , Pathogenese 82
- des Peritoneums 94
- des Respirationstraktes 96f.
- , Serodiagnostik 179, 180 (T)
- des Skelettes 101f.
- , Stadieneinteilung 84, 85 (T)
- des ZNS 97f.
- Candidosis genito-glutealis infantum 68f., 70
- interdigitalis 71f., 73
- intertriginosa 67f., 67
- mucosae oris 86f., 87
- Canavanin-Glycin-Bromthymolblau-Agar 228 (T)
- Canesten 128 (T)
- Caprylresorcinol 128 (T)
- Casein-Agar 248
- Castellani-Farblösung 128 (T)
- Lösung ohne Farbstoff 128 (T)
- Ceratocystis stenoceras* 21 (T)
- Chaetomium* spp. 20 (T)
- Charcot-Leyden-Kristalle 112
- Chinoderm 128 (T)
- 8-Chinolinol-Sulfat 127
- Chlamydokonidien 257
- Chlamydosporen von *Candida albicans* 24, 222, 226
- , Definition 257
- von Dermatophyten 191, 194
- von *Trichophyton verrucosum* 207
- Chloramin 127
- Chlorhexidin, Solutio- 138
- Chromomykose 119f., 120
- , fumagoide Zellen 121
- chronische mucocutane Candidose 78f., 80, 81
- – –, diffuse 79
- – –, Endokrinopathie-Syndrom 79
- – –, familiäre 79
- – –, Spätmanifestation 79
- Chrysosporium* spp. 20 (T), 233
- Ciclopirox olamine* 127, 129 (T)
- Citrinin 29 (T)
- Cladosporiose 115f.
- Cladosporium* spp. 20 (T), 115, 119, 233, 236
- *carrionii* 233
- *fulvum* 28 (T)
- *herbarum* 28 (T)
- Cleistothecium 257
- Clorofen 128 (T)
- Clotrimazol 128 (T), 129 (T)
- Cloxiquin 128 (T)
- Coccidioides immitis* 21, 21 (T), 119
- Coccidioidomykose 119f.
- , kutane 119
- , pulmonale 119
- Colitis candidosa 93
- Columella 237, 257
- Computertomogramm bei ZNS-Mykose 97
- Conidiobolus* sp. 20 (T), 115
- Conidiophor 257
- Conidium 257
- Corynebacterium minutissimum* 62
- Coxitis, mykogene 101
- Cryptococcaceae 18 (T)
- Cryptococcose 103ff.
- und AIDS 39, 104
- , disseminierte 105
- der Haut 105, 106
- der Lunge 104
- , Prävention 145
- , Serodiagnostik 181
- des ZNS 104
- Cryptococcus neoformans* 103f., 219
- –, Antigennachweis 106, 174
- –, Braunfarbeffekt 228
- –, Hospitalismus 145

- -, Schleimkapsel 162
- - im histologischen Präparat 163
- -, Vorkommen 45 f.
- Cryptococcus* spp.
- -, apathogene Arten 18, 18 (T), 19
- -, Differenzierung der Arten 214 (T), 226 (T)
- -, imperfekte und perfekte Arten 228 (T)
- Curling-Faktor 130
- Cycloheximid (Actidion) 198, 244 (T)
- Czapek-Dox-Agar 248

- D**
- Darmmykose 92
- Debaryomyces* spp. 18 (T), 214 (T)
- Deckglaskultur, Agarblockmethode 193, **193**, **194**
- Dematiaceae* 20 (T), 115, 119, **233**
- Deratitis seborrhoides infantum 69 ff., **69**, **70**
- Dermatomykose 35
- Dermatophyten 15
- -, anthropophile Arten 16, 16 (T), **43**
- -, Differenzierung 194, **195**, **197**
- -, Erregerreservoir 40 (T)
- -, geophile Arten 16, 16 (T), 44
- -, Infektionstyp 43 (T)
- -, Infektketten 42 (T)
- -, Taxonomie 16 (T)
- -, Übertragung 41 (T), 43
- -, Vorkommen 43
- -, zoophile Arten 16, 16 (T), 43
- Dermatophytid 65 f.
- Dermatophytose 36, 47 ff.
- -, granulomatöse 64
- Desinfektionsverfahren gegen Pilze 137, 140, 185
- -, chemische 185
- -, physikalische 186
- Deuteromycotina 13, 13 (T), 18, 19, 20, 21
- D-H-S-System 14, **190**
- Di-George-Syndrom 79
- Diät, Anti-Pilz- 138
- Dictyosporen 25
- Differenzierung von Pilzen 187, **190**
- Diffusionstest zur Resistenzbestimmung 182
- Dilutionstest zur Resistenzbestimmung 182
- dimorphe Pilze 21
- dimorphe Pilzgruppe 14, 20, 116 ff.
- -, Anzucht 246
- -, Erregerreservoir 40 (T)
- -, imperfekte, perfekte Formen 21 (T)
- -, Infektionstyp 43 (T)
- -, Infektketten 42 (T)
- -, Übertragung 41 (T)
- Dimorphismus 21
- -, temperaturabhängiger 21 (T)
- -, Gewebs- 21 (T)
- disponierende Faktoren 84
- -, Endomykosen 38 (T)
- -, Dermatomykosen 38 (T)
- Dispositionsprophylaxe 139
- Disposition des Wirtsorganismus 31
- Doppelinfectionen mit Pilzen 36
- Duodenalsaft 94

- E**
- Echokardiogramm 96
- Econazol 129 (T)
- Eczema marginatum (HEBRA) 60
- Einwirtparasitismus 43
- Eiter-Einsendung 155
- ektothrix 257
- ektotricher Haarbefall 69, **159**, **257**
- Ekzemnagel 54
- ELISA 171, 173
- Emmonsia capsulata* var. *capsulata* 21 (T)
- - var. *duboisii* 21 (T)
- endemische Verbreitung 41
- Endomyces* spp. 18 (T)
- Endomycetales 18 (T)
- Endomykose 36
- -, candidabedingte 81 ff.
- -, Hinweiszeichen 84 (T)
- -, prädisponierende Faktoren 37
- -, Prävention 141
- Endoskopie 90
- endothrix 257
- endotricher Haarbefall 64, **159**, **257**
- Enilconazol 129 (T)
- Enterokolitis 93
- Entomophthora* spp. 20 (T), 115
- Entomophthorose 115
- Enzymimmunoassay 171, 173
- Ephyt 128 (T)
- Epidemiologie der Mykosen 40,41
- Epidermophytie s. Tinea
- Epidermophyton* 195
- *floccosum* 17, 17 (T), **209**, 211, 211 (T), **212**
- *stockdaleae* 17 (T)
- Erosio interdigitalis candidosa 71
- Erregerreservoir für Pilze 40 (T)
- Erreger-Wirt-Beziehungen 31 f.

- Erysipel 52
 Erythema mycoticum infantile 68
 Erythrasma 62
 Eukaryoten 257
 Eumycota 13, 13 (T)
 Eumyzetom 37, 121
Exophiala jeanselmei 233
 Expositionsprophylaxe 139
- F**
- Farblösungen 255
 Faulecke 86
 faviforme Gruppe der Dermatophyten 198
 Favus s. Tinea
 Fermentation von Hefen 218, 250, 251
 Fesiasept-Spray 128 (T)
Filobasidiella neoformans 18 (T)
Filobasidium spp. 18 (T)
 Fission 257
 Fluconazol 137f.
 Flucytosin 100, 133, 182 (T)
 –, Kombinationsbehandlung 101, 103, 106
 –, Resistenztestung 182 (T), 183
 Fluoreszenzantikörpertest, indirekter 170, 173
 Folliculitis candidosa 68
Fonsecaea pedrosoi 119, 233
 Fortpflanzungszellen der Pilze 187, 192
 Fragmentation septierter Hyphen 257
 freie Zellbildung 257
 Fruchtformen 13
 Frühdiagnostik, *Cryptococcus neoformans* 147
 fumagoide Zellen 120, 121
 Fungämie 83, 95
 –, inapparente 95
 –, transitorische 83
 Fungi 13
 – imperfecti 13, 13 (T)
 – perfecti 13, 13 (T)
 Fungicidin 128 (T)
 Fusarenon 29 (T)
Fusarium spp. 20 (T), 28 (T), 233, 235
 Fußduschen zur Sprühdésinfektion 140
 Fußmykose 49ff.
- G**
- Gastroduodenalulzera 91
 Gegenstromelektrophorese 171, 172
 Gehörgangaspergillose 113
 Geotrichose 108f.
 –, Orointestinaltrakt 109
 –, Pathogenese 109
 –, Sepsis 109
Geotrichum spp. 20 (T), 214 (T), 215
Geotrichum candidum 22, 108, 203 (T), 224, 230, 232
 Gewebeformen der Pilze 31
 Giemsa-Färbung 163
 Glaskörperabszeß 100
 Gorodkowa-Agar 253
 Gramfärbung bei Pilzen 161
Granuloma trichophyticum MAJOCCHI 65
 Granulomatose, familiäre infantile septische 79
 Granulozyten 110
 Gricin 128 (T)
 Griseofulvin 54, 128 (T), 130, 184
 Grocott-Gomori-Färbung 163
 Gruppenerkrankungen durch Pilze 41
Guizotia-abyssinica-Kreatinin-Agar 105, 252
- H**
- Haarbefall durch Pilze
 –, ektotricher 64, 159, 257
 –, endotricher 64, 159, 257
 Haare, Materialentnahme 154
 Haarperforation in vitro von Dermatophyten 198
 Haloprogin 129 (T)
 Hämagglutinationstest, indirekter 171, 172
 Hämatoxylin-Eosin-Färbung 163
 Händedesinfektion 186
 Handmykose 47ff.
Hansenula spp. 18 (T), 214 (T)
Hansenula anomala, hutförmige Ascosporen 23
 Harnstoff-Glucose-Agar nach CHRISTENSEN für Hefen 253
 – – – PHILPOT für Dermatophyten 247
 Harnstoffspaltung 247
 Hauptfruchtform 257
 Hautpilze i. e. S. (s. Dermatophyten) 15f.
 Hautschuppen, Materialentnahme 152
 Hefen, Differenzierung 213, 214 (T), 215, 217 (T)
 –, Erregerreservoir 40 (T)
 –, Infektionstyp 43 (T)
 –, Infektketten 42 (T)
 –, Taxonomie 18 (T)
 –, Vorkommen und Übertragung 41 (T), 44
 Hemmstoffzusätze für Nährmedien 244 (T)
 heterotrophe Lebensweise 30, 258
 Herzklappenersatz 84
 Hirn-Herz-Infusions-Agar 246

- – – Brühe 246
- Histoplasma capsulatum* 246
- – var. *capsulatum* 21 (T), 117
- – var. *duboisii* 21 (T), 117
- Histoplasminreaktion 117
- Histoplasmose 117
- , Haut 117
- , Lunge 117
- HIV-Infektion 39, 82
- –, Candidose 82
- –, Cryptococcose 104
- Hospitalinfektionen 258
- durch Hefen 45, 142
- durch Schimmelpilze 142
- , endogene 142
- , exogene 142
- Hospitalismus
- durch *Aspergillus*-Arten 145
- durch *Candida albicans* 143
- durch *Cryptococcus neoformans* 145
- Hydroxychinolin, Solutio 138, 154
- p-Hydroxydiphenylmethan 128 (T)
- Hyphen 258
- , dichotom verzweigt 22
- in Hautschuppen 156
- , septiert 22
- , unseptiert 22
- Hyphomycetes 16 (T), 20 (T)

- I
- Id-Reaktion 65, 69, 71
- Infektbahnung bei Candidose 32
- Infektion 258
- , endogene 43 (T)
- , exogene 43 (T), 46
- Infektionsmodus 40
- Infektionsquellen 40
- Infektketten 40, 42 (T)
- Interdigitalmazeration 35, 49
- Interlabialcandidose 86
- Intertrigo 67
- Intrakutantest 65, 103, 112
- intrathekale Therapie 132, 135
- Immunabwehr, herabgesetzte 103
- Immundefekt 79
- , zellulärer 79
- Syndrom 79
- Immundiffusionstest nach OUCHTERLONY 171, 172
- Imidazol-Antimykotika 127, 128 (T), 129 (T), 134ff., 182 (T)
- imperfekte Hefen 213
- Isoconazol 129 (T)
- Itraconazol 101, 113 114, 136

- K
- Kaffeesäure-Agar 253
- Kalilauge (KOH), Rezepturen 255
- Kaliumpermanganat 127
- Kammzinkenhyphen 191, 194
- Kapselbildung bei *Cryptococcus* spp. 162, 219
- Kartoffel-Glucose-Agar 247
- Keimschlauchtest 227, 254
- Keloidblastomykose 120
- Keratinasen 31
- Keratomykose 36, 100, 112
- Kerion Celsi 62
- Ketoconazol 56, 74, 78, 115, 128 (T), 135ff.
- , prophylaktische Applikation 149
- Kimmig-Testagar 246
- Klassifizierung von Pilzen 188
- Kloeckera* spp. 18 (T), 214 (T)
- Kluyveromyces* spp. 18 (T)
- Knochenmark 155
- Knollenblätterpilz 35
- KOH-Deckglaspräparat 155, 157, 158, 255
- –, *Malassezia furfur* 157
- –, Mosaikfungi 158
- –, Pilzfäden 156
- –, Nagelmaterial mit Pilzfäden und Arthrosporen 156
- KOH-Akridinorange-Präparat 159
- Kohlenstoff-Assimilation von Hefen 251
- Kolonisation mit Pilzen 30, 258
- Kolpitis mycotica 76
- papillaris 76
- Kommensalen 258
- Konidien 257
- Konidiophor 258
- Körperoberfläche, Resistenz gegen Pilzinfektionen 31
- Kristallviolett 128 (T)
- Kultur, Befundinterpretation 176f.
- kultureller Pilznachweis bei Dermatomykosen 160, 160
- – – Endomykosen 163, 165 (T)
- Kulturformen der Pilze 31

- L
- Laboratoriumsdiagnostik, mykologische 150
- Laborbefunde, mykologische, Interpretation 175
- Lactophenolblau 255

- Abdruckpräparat 193
- Deckglaspräparat 160, 187
- Latex-Agglutinationstest 174
- Leber, Sproßpilzbefall 95
- Levorin 133
- Levurid 71
- Levurose 66 ff.
- Liquor cerebrospinalis, Anti-Candida-Antikörper 97
 - – , Einsendung 155
 - – , Eiweiß 97
 - – , Zellzahl 97
 - – , Zucker 97
- Lobomyces* 120
- Lobomykose 120 f.
- Lokaltherapie 125 f., 127
 - , Grundregeln 125
- Luftmyzel 258
- Lunge, Apergillom 111
 - , Aspergillose 111
 - , Candidose 96, 98
- Lungeninfiltrate, flüchtige, eosinophile 111

- M**
- Madurafuß 121
- Maduramykose 121
- Magen-Candidose 91
 - – Ätiologie 91
- Magensaft 91
- Maismehl-Glucose-Agar 247, 249
- Makrokonidien 194, 195, 258
 - von *Alternaria* sp. 25
 - – *Epidermophyton floccosum* 212
 - – *Microsporum canis* 210
 - – – *gypseum* 211
 - – *Trichophyton mentagrophytes* 201
- Malassezia* 18 (T), 214 (T)
 - , Follikulitis 108
 - *furfur* 45, 106, 157, 161, 245
 - *pachydermatis* 45
- Malz-Agar 245
- Mastigomycotina 13 (T)
- Material bei Candidose-Verdacht
 - Entnahme 102
 - Transport 102
- medizinisch wichtige Hefen, Differenzierung 216
 - – – , Einteilung 14 (T)
 - – – , Fortpflanzung 21
 - – – , Lebensbedingungen 30
 - – – , Lebensweise 30
 - – – , Morphologie 21

- Mehrwirtparasitismus 43
- meldepflichtige Mykosen 64, 124
- Meningitis, *Cryptococcus neoformans* 104
- Meningoenzephalitis, *Cryptococcus neoformans* 104
- Methenamin-Silbernitrat-Färbung nach GROCOTT-GOMORI 163
- Methylrosaniliniumchlorid 128 (T)
- Miconazol 129 (T), 135 f.
- Microsporum* spp. 17 (T), 195, 207
 - *audouinii* 17 (T), 62, 208 (T)
 - *canis* 17 (T), 62, 208 (T), 209, 210
 - *cookei* 17 (T)
 - *ferrugineum* 17 (T)
 - *fulvum* 17 (T)
 - *gypseum* 17 (T), 208 (T), 209, 210, 211
 - *nanum* 17 (T)
 - *persicolor* 17 (T)
 - *vanbreuseghemii* 17 (T)
- Mikrokonidien 192, 194, 201, 258
- Mikrokultur
 - , Agarblockmethode 193
 - , U-förmig ausgeschnittene Agarplatte 194
- Mikroskopie-Befunde, Interpretation 176
- mikroskopische Untersuchungsverfahren 161 f.
- mikroskopische Untersuchung von Haut, Haaren, Nägeln 155
- Mikrosporidie s. Tinea
- Mikromorphologie von Hefen auf Reisagar 222 f.
 - medizinisch wichtiger Pilze 189 (T)
- Milchsimmel (*Geotrichum candidum*) 230
- Monilia* spp. 20 (T)
 - *sitophila* 28 (T)
- Moniliales 20 (T)
- Morbus BUSSE-BUSCHKE 104
- Morbus GILCHRIST 116
- Mortierella* sp. 20 (T)
- Mosaikfungi 158, 158, 258
- Mucilago Nystatini SR 87, 90, 128 (T)
- Mucor* spp. 19, 20 (T), 25, 28 (T), 114, 233, 236, 237, 239 (T)
 - *circinelloides* 114
- Mucoraceae* 237, 239 (T)
- Mucorales 19, 20 (T), 114, 237
- Mucormykose 114
 - , Nasennebenhöhlen 114
- Muscarin 29
- Mycetes 13
- Mycobiotic-Agar 246
- Mycosel-Agar 246

- Mycota 13
 Mykid 27, 65
 Mykoallergose 27, 34, 110, 112
 Mykom 110
 Mykontral 128 (T)
 Mykopathien 33
 mykologische Kontrolluntersuchung 146 (T),
 153 (T)
 – Laboratoriumsdiagnostik 150
 – Überwachung 145, 146 (T), 147, 153 (T)
 mykologischer Status 101, 145, 146 (T),
 153 (T)
 mykologisches Diagnostikprogramm 146,
 146 (T), 153 (T), 165 (T)
 Mykosen, AIDS-assoziierte 39 f.
 –, außereuropäische 116 ff.
 –, Berufskrankheiten 122
 –, Epidemiologie 40 ff.
 –, primäre 34
 –, sekundäre 34
 Mykoseprophylaxe in Duschräumen und
 Schwimmbädern 139
 – in Fußpflegesalons 140
 – in der Schwangerschaft 149
 –, Verabreichung von Nystatin 147, 148
 –, – – Ketoconazol 149
 Mykotisation 34, 110
 Mykotoxikosen, *Alternaria* 34
 –, *Aspergillus* 34
 –, *Fusarium* 34
 –, *Penicillium* 34
 Mykotoxine 29
 –, Produzenten 19, 29 (T)
 –, Vorkommen 29
 –, Wirkung 29
 Myringitis granulosa 113
 Myxomycota (Schleimpilze) 13 (T)
 Myzel 258
 –, echtes 22
 –, Pseudo- 22
 Myzetismus 35
 Myzetom 37, 121
- N**
 Naftifin 129 (T)
 Nagelentfernung, atraumatische 54, 55, 56
 Nagelmaterial, Abnahme 152
 Nagelmykose 19, 53 ff., 73 f., 115
 Nagelpsoriasis 54
 Nährbodenrezepturen 244 ff.
 Nährstoffbedürftigkeit von Dermatophyten
 196, 197, 198
- Nannizzia* 17
 Natamycin 133 f.
 –, prophylaktische Anwendung 148
 Nativpräparat 161
 Nebenfruchtform 258
 Nekrobionten 109
 Nomenklatur der Mykosen 35 ff., 66
 – der Pilze 14 (T)
 Nordamerikanische Blastomykose 116 f.
 nosokomiale Infektionen 258
 – – durch Pilze 142
 Nystatin 71, 78, 128 (T), 130
 – Prophylaxe 148
 – Resistenztestung 184
- O**
 Ochratoxin A 29 (T)
 Okulomykose 37
 Oleum Zinci oxydati cum Nystatino SR 71,
 128 (T)
 Onychia candidosa 73 f., 75, 79
 – et paronychia candidosa 73 f., 79
 Onychomykose 53 ff., 73 f., 115
 opportunistische Pilze 15 (T)
 Ösophagus-Candidose 88
 – –, Stadieneinteilung 90
 – –, Histologie 90
 – –, Therapie 90
 Ösophagusmykose 89
 Osteomyelitis 101
 Otitis externa 113
 Otomykose 36, 113 f.
 Oxiconazol 129 (T)
- P**
Paecilomyces spp. 20 (T), 233, 235
 – *marquardei* 28 (T)
 Pantherpilz 35
Paracoccidioides brasiliensis 21 (T), 119
 Paracoccidioidomykose 119 f.
 Paraphimose bei *Candida*-Balanoposthitis 77
 Paronychia candidosa 73, 75
 pathogene Pilze 15
 Pathogenese der Candidose 32
 Pathogenitätsfaktoren 26 (T)
 Patulin 29 (T)
 Penicillinsäure 29 (T)
Penicillium spp. 20 (T), 26, 28 (T), 233, 242
 – *expansum* 235
 – *urticae* 235
 perfekte Pilze 13
 Perithecium 258

- Periodsäure-Schiff (PAS)-Färbung 163
 Perlèche 86
 Persorption 32, 69, 83
Petriellidium boydii 20 (T)
 Phalloidin 29
 Phenoloxidase bei *Cryptococcus neoformans* 252
 Phialiden 24, 241, 258
Phialophora spp. 20 (T), 119
 – *verrucosa* 233
 Phimose bei *Candida*-Balanoposthitis 78
Pichia spp. 18 (T)
 Piedra alba 108
 – nigra 116
Piedraia hortai 116
 Pigmentbildung bei Dermatophyten 196, 198
 Pilze, Adhärenz 30
 –, Adhäsionsvermögen 30
 –, biologische Eigenschaften 26 ff.
 –, – Leistungen 26
 –, Einteilung 13 (T), 14 ff., 187, 188
 –, Fortpflanzung 19, 21 ff.
 –, Klassifikation 13 f.
 –, Lebensbedingungen 30 ff.
 –, Lebensweise 30 ff.
 –, Morphologie 21 ff.
 –, Nomenklatur 13 f.
 –, opportunistische 15 (T)
 –, Taxonomie 14, 16 (T), 18 (T), 20 (T)
 –, Züchtungsmethoden 160, 163 ff.
 Pilzbefall von Haaren 62 ff.
 –, ektotrich 159
 –, endotrich 159
 Pilznachweis mittels Kulturmedien, qualitativ 164
 – – –, quantitativ 165
 Pilzpneumonie 96
 Pilzsepsis 95 f., 105, 112, 117
 Pilzzylinder 100
 Pilzzystitis 100
 Ping-Pong-Infektion 78
 Pityriasis versicolor 106 f., 107
 – – alba 107
 – –, mikroskopischer Erregernachweis 157, 158, 176
 Pleomorphismus 198, 258
 Pneumonie, infarktoide 111
 prädisponierende Faktoren für Mykosen 37
 – – – Endomykosen 38 (T)
 – – – Dermatomykosen 38 (T)
 Prävention von Endomykosen 141
 Präzipitationslinien, Bewertung 181 (T)
- Primärkulturen 163
 –, Nährmedien 164
 –, Bebrütungsbedingungen 167
 prophylaktische Abschirmung 126
 Prophylaxe von Mykosen 139
 Prothesenstomatitis 86
Prototheca spp. 187, 188
 – *zopfii* 189
Pseudoallescheria boydii 20 (T)
 Pseudohyphen 22, 24
 Pseudomyzel 24, 258
 Punktate, Abnahme 155
- Q**
 Quantitativer Hefenachweis, Bewertung 178 (T)
 – –, Tropfplattenmethode 167
- R**
 Rachengurgelwasser 155
 Radioimmunoassay 171
 Rakette-Färbung für Ascosporen 256
 Raketthyphen 191, 194
 Raulinsche Lösung 250
 Recall-Antigene 103
 Reisagar, Herstellung 249
 –, Beimpfung und Mikroskopie 168, 249
 Reis-Tween-Agar 249
 reproduktive Organe von Pilzen 192
 Resistenztestung von Pilzen 181, 182 (T)
 – gegen Flucytosin 183, 183
 Rhinoskopie 112
 Rhizoid 238, 258
Rhizopus spp. 19, 20 (T), 233, 236, 237, 238, 239 (T), 240
 – *nigricans* 28 (T)
 – *oryzae* 114
 – *rhizopodiformis* 114
Rhizomucor spp. 19, 20 (T), 233, 237, 239 (T)
 – *pusillus* 114
Rhodotorula spp. 18 (T), 214 (T), 229, 230 (T)
 Rindertrichophytie (Dermatophytosis profunda) 141
 Ringworm 49
 Risikofaktoren 84
 Risikopatienten 147
- S**
 Sabouraud-Glucose-Agar 245
 – Bouillon 245
Saccharomyces spp. 18 (T), 214 (T)
 – *cerevisiae* 30

- Säureresistenz von
Candida spp. 92
 Schimmelpilze 14, 19, 20 (T), 232, 233, 234, 235, 236
 –, allergene Potenzen 28 (T)
 –, Erregerreservoir 40 (T)
 –, Infektionstyp 43 (T)
 –, Infektketten 42 (T)
 –, Übertragung 41 (T), 45
 –, Vorkommen 45
 Schimmelpilzmykosen 109 ff.
 Schwangerschaft, Mykoseprophylaxe 149 f.
 Schwärzepilze 115, 233, 236
 Scopulariopsidose 115 f.
 Scopulariopsidosis unguium 115
Scopulariopsis spp. 20 (T), 233, 243
 – *brevicaulis* 19, 115, 235, 243, 243
 Selektive Dekontamination 148
Sepedonium spp. 20 (T), 233
 Sepsis 95
 –, nosokomiale 82
 Serodiagnostik bei Aspergillose 179
 – – Candidose 103, 170, 179
 – – Cryptococcose 181
 serodiagnostische Verfahren 169, 169 (T)
 Serologie-Befunde 179, 180 (T)
 Serovare (-typen) von *Candida albicans* 219
 sexuelle Sporen 258
 Sinusitis 112, 114
 Skutula 63
 Soor 86
 Sphärulen 21, 31, 258
 Spiralhyphen 191, 194
 Sporangiothor 258
 Sporangiosporen von *Rhizopus* sp. 240
 Sporangium 24, 25, 238, 258
 Spore 24, 258
Sporobolomyces spp. 18 (T), 214 (T), 229
 – *roseus* 28 (T)
 Sporothor 24, 259
Sporothrix schenckii 21 (T), 116
 Sporotrichose 116
 Sproßpilz 18
 Sprossung 18, 22
 Sproßzelle 23, 259
 Sputum, Gewinnung zur Untersuchung 154
 Stadieneinteilung der Candidose 85 (T)
 Stärkebildungsagar 253
 Status, mykologischer 101, 145, 146 (T), 153 (T)
Stemphylium spp. 20 (T), 233, 236
 Sterigmatocystin 29 (T)
 Stickstoff-Assimilation von Hefen 251
 Stuhl, Gewinnung 155
 Südamerikanische Blastomykose 119
 Sulbentin 127, 128 (T)
 Sulfachin 127
 Suspensio Nystatini SR 87, 128 (T)
Syncephalastrum spp. 20 (T), 233
 systemische Mykose 36
 Systemmykose 36
- T**
 Taxonomie 13 ff.
 teleomorphe Form 17, 259
 Terbinafin 127, 129 (T)
 Terconazol 129 (T)
 Terminologie der Mykosen 35 f.
 Testblättchen für Assimilation, Herstellung 252
 Thallus 259
 Therapie 125 ff.
 –, adjuvante 137
 –, allgemeine Grundregeln 125
 –, Endomykosen 126
 – –, Grundregeln 126
 Thymusdysplasie, hereditäre 79
 Tinea 36, 47 ff.
 – capitis 60 ff.
 – – favosa 63
 – – microsporica 62
 – – profunda 63, 64
 – – superficialis trichophytica 63
 – circinata tropicalis 59
 – corporis 56 ff., 57, 58
 – – profunda 57
 – – superficialis 57
 – cruris 60
 – faciei 69
 – follicularis cruris 64
 – granulomatosa 65
 – imbricata 59
 – inguinalis 60, 61
 – manuum 47 ff., 48
 – nigra 116
 – pedum 49 ff., 50 (T), 50, 51
 – unguium 53, 54
 – –, Behandlung 55 ff.
 Tioconazol 128 (T), 129 (T)
 Titerdynamik 103
 Tokelau 59
 Tolciclat 129 (T)
 Toleranzgrenze bei Hefen 83
 Tolnaftat 128 (T), 129 (T)

- Tosychloramid-Natrium 127
Torulopsis glabrata s. *Candida* 19
 Transferfaktor 81
 Triazol-Antimykotika 136
Trichoderma spp. 20 (T), 233
 – *viride* 235
Trichomyces nodosa 108
 Trichophytie s. *Tinea*
 Trichophytin 65
Trichophyton spp. 16 (T), 195, 198
 – *ajelloi* 16 (T), 23
 – *concentricum* 16 (T), 59
 – *equinum* 16 (T), 196, 203 (T)
 – *megrinii* 16 (T), 204 (T)
 – *mentagrophytes* 16 (T), 196, 198, 199, 200, 202 (T)
 – *rubrum* 16 (T), 196, 199, 200, 201, 202 (T), 203 (T)
 – *schoenleinii* 16 (T), 206 (T)
 – *soudanense* 16 (T), 63
 – *terrestre* 16 (T), 203 (T)
 – *tonsurans* 16 (T), 204 (T)
 – *vanbreuseghemii* 16 (T)
 – *verrucosum* 16 (T), 199, 206 (T), 207
 – *violaceum* 16 (T), 205 (T)
Trichophyton, Lebendvakzine 141
 – Nährböden nach GEORG 248
 Trichosan 65
Trichosporon spp. 18 (T), 214 (T), 224, 229, 230 (T)
 – *cutaneum* 108, 224, 229, 229, 230 (T)
 – *capitatum* 224, 229, 230 (T)
 Trichosporose 108 f.
Trichothecium 20 (T)
 Tropfplattenmethode 166, 167
 Tuschepräparat nach BURRI 105, 161, 162, 256
 T-2-Toxin 29 (T)
- U**
 Übertragung von Pilzen 40
 – – Hefen 44, 144 (T)
 – – Schimmelpilzen 45
 Überwanderungselektrophorese 171
 ubiquitär 259
- Unguentum Kalii iodati SR 55
 – Nystatini SR 128 (T)
 Untersuchungsmaterial bei Mykosen 151
 –, Auswahl 151, 152 (T), 153 (T)
 –, Gewinnung 151
 –, Transport 151
 Urin, Einsendung 155
 Urease-Bildung 197, 198
 UV-Licht 63
- V**
 Vaginalabstrich, Pilznachweis 162
 Vaginalmykose, tiefe 76
 Vaginose 76
 Vegetative Organe von Pilzen 191
 Venenverweilkatheter 83
 Verbreitung von Dermatophyten 43 f.
Verticillium spp. 20 (T)
 Vesiculum 241, 259
 Vitamin-Stammlösungen 248
 Vorkommen von Dermatophyten 43
 – – Hefen 44
 – – Schimmelpilzen 45
 Vulvovaginitis candidosa 75, 77
- W**
 Weiße Piedra 108
 Windeldermatitis 68
 Wirt-Parasit-Beziehungen bei Candidose 33
 Wirtsabwehr 31
 Wood-Licht 63
- Y**
 Yeast 18
 – Morphology-Agar 254
- Z**
 Zearalenon 29 (T)
 Zellagglutinationstest 170, 173
 zönozytisches Myzel 259
 zoophile Dermatophyten 16 (T)
Zygomycetes 20 (T), 236, 237
Zygomycotina 13 (T), 20
 Zygosporien 259