



Klimawandel und Epidemiologie systemischer Pilzinfektionen

Hintergrund

Unter den vermuteten 1–5 Mio. Pilzarten werden etwa 150 Arten regelmäßig als Erreger systemischer Mykosen des Menschen beschrieben. Erreger systemischer Mykosen sind charakterisiert durch *Thermotoleranz*, der Fähigkeit, bei menschlicher Körpertemperatur (37 °C) zu wachsen. Häufig verfügen sie über weitere Virulenzfaktoren, um die Wirtsabwehr zu unterlaufen [1]. Viele in der Umwelt vorkommende Pilze können bei diesen Temperaturen nicht wachsen und es wurde argumentiert, dass die Körpertemperatur von Wirbeltieren einen Schutz vor vielen ubiquitär vorkommenden Pilzen darstellt. Die Erhöhung von Umgebungstemperaturen könnte einen Selektionsvorteil für thermotolerante Pilze in der Umwelt bedeuten und dadurch zu einer verstärkten Exposition mit diesen Pilzen führen [2].

Einige der häufigsten Erreger humaner Systemmykosen sind opportunistische Krankheitserreger, die auf Haut und Schleimhäuten von Menschen leben (*Candida*, *Pneumocystis*), von Mensch zu Mensch übertragen werden und nur bedingt externen Umwelteinflüssen ausgesetzt sind. Dagegen existieren sogenannte *Umweltpathogene* (*Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Coccidioides* u. a.) überwiegend in Umweltnischen. Diese Pilze sind damit klimatischen und anderen Umweltfaktoren ausgesetzt und müssen sich deren Änderungen anpassen. Sie verursachen meist nach Inhalation von Sporen Erkrankungen wie die Aspergillose, Kryptokokkose, Histoplasmose und Coccidioidomykose [1].

Um die potenzielle Interaktion von Umweltfaktoren wie dem Klima und der Epidemiologie systemischer Mykosen zu diskutieren, eignen sich die Kryptokokkose und die Gruppe der sogenannten endemischen Systemmykosen in besonderer Weise: Die Epidemiologie der *Kryptokokkose* ist bei Patienten mit Aids weltweit vergleichsweise gut dokumentiert. International durchgeführte molekulare Typisierungen haben zu einem Verständnis der Verteilung dieser Pilze in der Umwelt und bei infizierten Menschen geführt. *Endemische Systemmykosen* wie die Histoplasmose und die Coccidioidomykose sind eine Gruppe von Pilzinfektionen durch obligat pathogene Pilze mit umschriebenen Endemiegebieten und dort erheblicher Public-Health-Relevanz. Für manche dieser Infektionen besteht Meldepflicht in endemischen Regionen, sodass deren Epidemiologie gut dokumentiert ist. Das hat es ermöglicht, Auswirkungen von klimatischen Veränderungen auf Erkrankungshäufigkeiten zu evaluieren.

Im Folgenden werden anhand der Kryptokokkose und der sog. importierten Systemmykosen beispielhaft Hinweise über mögliche Zusammenhänge zwischen Klimawandel und systemischen Mykosen diskutiert.

Die Kryptokokkose – eine weltweit verbreitete Modellmykose

Die Kryptokokkose wird von Hefepilzen der Gattung *Cryptococcus* verursacht. Diese sind weltweit verbreitet und können von Bäumen und anderen Pflanzen, aus Erdproben und insbesondere Taubenkot angezüchtet werden. Seit dem

Aufkommen der Aids-Epidemie ist die Kryptokokkose zu einem globalen Public-Health-Problem geworden [3]. Kryptokokkenantigen als Hinweis auf eine latente Infektion kann weltweit bei 6 % aller HIV-Infizierten mit weniger als 100 CD4-positiven T-Helferzellen pro Mikroliter im Blut nachgewiesen werden. Der Antigennachweis entspricht in der Regel einem frühen Erkrankungsstadium vor der Ausprägung charakteristischer Krankheitserscheinungen. Im Jahr 2014 wurde bei etwa 278.000 Menschen eine Antigenämie vermutet mit 223.100 Fällen von Kryptokokkenmeningitis, davon 181.100 mit Todesfolge. Diese entsprechen 15 % aller aidsassoziierten Todesfälle. Etwa 75 % der Todesfälle durch Kryptokokkenmeningitis traten in Afrika südlich der Sahara auf [4]. Dies dürfte Ausdruck einer starken Exposition mit Kryptokokken in diesen Ländern, einer späten klinischen Diagnosestellung sowie eingeschränkter therapeutischer Möglichkeiten sein.

Aufgrund nichtvorhandener Meldepflicht ist die Epidemiologie der Kryptokokkose in Deutschland nur in Ansätzen verstanden. Die Erkrankung wird hier pro Jahr für 50–60 Hospitalisationen verantwortlich gemacht, entsprechend 0,6–0,75 Krankenhausaufnahmen pro 1 Mio. Einwohner [5]. Etwa 40 % der Erkrankungen in Deutschland werden bei Patienten ohne HIV-Infektion diagnostiziert. Empfänger von Organtransplantationen, Krebspatienten, Patienten mit Diabetes, Rheuma sowie chronischen Leber- und Lungenerkrankungen erkranken an der Kryptokokkose [6]. Bei Zunahme dieser Kollektive in einer alternden Gesellschaft ist eine Zunahme

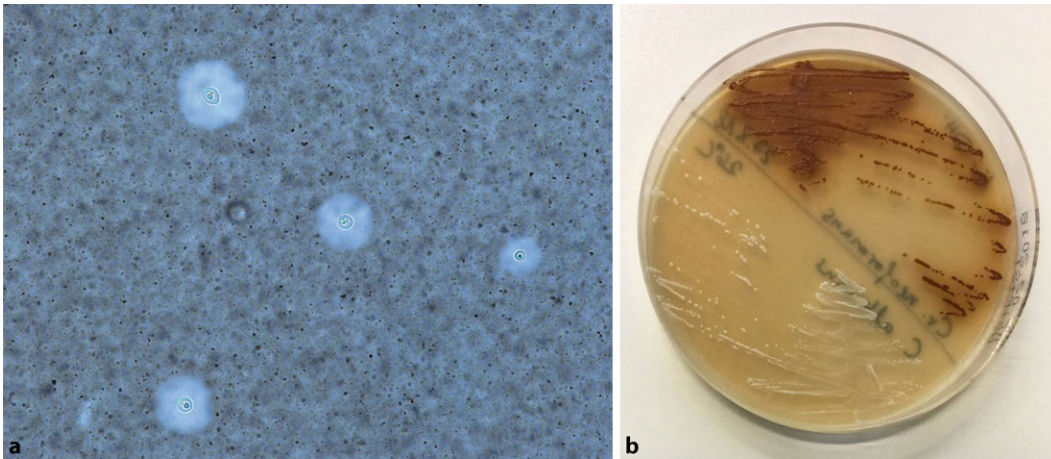


Abb. 1 ▲ Virulenzfaktoren von Kryptokokken. **a** Zellen von *Cryptococcus gattii* mit umgebender Polysaccharidkapsel in Liquor von einem deutschen Patienten mit autochthoner *C. -gattii*-Infektion (Tuschepräparat, 400-fache Vergrößerung). **b** Bildung des braunen Farbstoffes Melanin auf Nährmedien mit Melaninvorstufen (hier Nigersaat-Agar), unterscheidet die in der Umwelt verbreiteten pathogenen Kryptokokken, hier *C. neoformans*, von anderen opportunistisch pathogenen Hefepilzen wie *Candida albicans*, die Teil des menschlichen Microbioms sind

der Kryptokokkose nicht auszuschließen.

Die humanpathogenen Pilze der Gattung *Cryptococcus*, *Cryptococcus neoformans* und *Cryptococcus gattii*, zeichnen sich durch spezifische Eigenschaften, sogenannte Virulenzfaktoren, aus. Dazu gehören Thermotoleranz, eine Polysaccharidkapsel, die die Aufnahme der Hefezellen in Zellen der Körperabwehr und damit ihren Abbau verhindert, sowie die Produktion des Farbstoffes Melanin, der in die Zellwand der Hefezellen eingelagert wird (■ **Abb. 1**) und die Zelle dadurch vor dem Abbau in Immunzellen schützt [7]. Es wird vermutet, dass diese Virulenzfaktoren durch Interaktion mit Umwelteinflüssen selektiert wurden, etwa durch die Interaktion mit mikrobiellen Prädatoren wie Amöben, die im Boden vorkommen und diese als Nahrung aufnehmen. Vor diesen können sich die Kryptokokken durch ihre Kapsel und die Einlagerung von Melanin schützen. Daneben schützt Melanin auch vor Umweltnoxen wie UV-Strahlung. Aufgrund dieser Verknüpfung der Anpassung an Umwelteinflüsse mit Konsequenzen für die Virulenz humanpathogener Pilze können Änderungen in der Umwelt zur Selektion von Stämmen mit unterschiedlicher Ausprägung von Virulenzfaktoren bei Umweltpathogenen bei Änderungen von Umweltbedingungen beitragen (akzidentelle Virulenz). Für humanpathoge-

ne Kryptokokken bereits dokumentierte Einflüsse von Umweltvariablen auf Virulenzfaktoren sind Änderungen in der Größe der Polysaccharidkapsel in Abhängigkeit von der CO₂-Konzentration und der Umgebungstemperatur [7].

Nach dem Einatmen infektiöser Partikel von Kryptokokken kann sich klinisch eine Lungenentzündung manifestieren. Meist jedoch persistieren die Kryptokokken zunächst asymptomatisch im Körper. Im weiteren Verlauf kann es zu einer Dissemination mit dem Blutstrom kommen, z. B. nach Schwächung des Immunsystems bei einem Abfall von CD4-Zellen bei Aids, die sich dann meist als Infektion des zentralen Nervensystems manifestiert und unbehandelt tödlich verläuft [3].

Weltweit werden die meisten Kryptokokkoseinfektionen durch *C. neoformans* verursacht. Molekulare Typisierungen von klinischen und Umweltsisolaten dieser Pilze deuten darauf hin, dass sie initial aus dem südlichen Afrika stammen. Dort ist eine genetisch heterogene Population von Kryptokokken von Bäumen und aus Erdproben anzüchtbar [8]. Nur wenige, nahe verwandte Genotypen werden weltweit als Infektionserreger nachgewiesen [9]. Bei der weltweiten Verteilung dieser Pilze haben vermutlich anthropogene Faktoren, wie internationaler Handel sowie Vögel, insbesondere Tauben, eine Rolle gespielt. Krypto-

kokken können den Gastrointestinaltrakt von Vögeln kolonisieren, ohne dass diese erkranken [10].

Cryptococcus gattii: Ein tropischer Pilz an der nordamerikanischen Westküste?

Über humane Infektionen durch die Schwesterart *Cryptococcus gattii* wurde seit deren Beschreibung im Jahr 1970 zunächst aus tropischen und subtropischen Regionen in Afrika, Südamerika, Asien und Australien berichtet [11]. Ab 1999 konnte auf Vancouver Island an der Westküste der kanadischen Provinz British Columbia zunächst bei Wild- und Haustieren und im weiteren Verlauf auch bei Menschen ein Anstieg der Inzidenz der Kryptokokkose von 2 auf 9 Fälle pro 1 Mio. Einwohner dokumentiert werden [12]. Von infizierten Menschen und Tieren sowie aus Baum-, Erd-, Wasser- und Luftproben konnte ein bis dahin selten nachgewiesener Genotyp von *C. gattii* (Genotyp VG II) angezüchtet werden. Die Anzüchtung gelang insbesondere in trockenen und warmen Monaten aus Böden mit saurem pH-Wert. Somit scheinen klimatische und Bodeneigenschaften die Kultivierbarkeit dieser Pilze und vermutlich auch ihre Häufigkeit in der Umwelt zu beeinflussen. Infektionen bei Hunden und Katzen waren räumlich und zeitlich mit

Holzfaller- und Erdarbeiten assoziiert – ein Hinweis darauf, dass Eingriffe in die Umweltnischen dieser Pilze mit einer erhöhten Exposition empfänglicher Wirte einhergehen können [13, 14]. Interessanterweise traten humane *C.-gattii*-Infektionen in 60% der Kryptokokkosefälle bei nichtimmunsupprimierten Personen auf und manifestierten sich als ambulant erworbene Pneumonie [12]. Im Gegensatz dazu manifestierte sich die Kryptokokkose bei Immunsupprimierten in derselben Region als Infektionen des Zentralnervensystems (ZNS).

Genombasierte molekulare Typisierungen der verursachenden *C.-gattii*-VG-II-Stämme demonstrierten, dass diese Pilze initial aus Brasilien stammen. Aufgrund phylogenetischer Untersuchung der Genomsequenzen konnte gezeigt werden, dass die *C.-gattii*-VG-II-Ausbruchsstämme vor etwa 60–100 Jahren von ihrer Ursprungspopulation in Südamerika getrennt wurden. Diese zeitliche Schätzung korreliert mit zunehmenden Handelsaktivitäten, der Verschiffung von Hölzern, Kaffee, Gummi und lebenden Pflanzen zwischen Brasilien und der Westküste Nordamerikas infolge der Eröffnung des Panamakanals. Dies kann als Indiz für die Beteiligung anthropogener Aktivitäten an der Verbreitung humanpathogener Pilze aus tropischen Regionen in gemäßigte Regionen angesehen werden [15]. Ebenfalls aus Genomsequenzen werden molekulare Mechanismen abgeleitet, die es diesen Stämmen ermöglicht haben könnten, sich in einer neuen Umgebung anzusiedeln [16]. Die Identifizierung derartiger Mechanismen kann zukünftig helfen die Relevanz neu auftretender Stämme abzuschätzen. Ob klimatische Veränderungen, Änderungen in der Nutzung des Landes oder weitere Faktoren bei der Besiedlung der Nische in einer gemäßigten Region eine entscheidende Rolle gespielt haben, ist unklar.

Inzwischen wird *C. gattii* VG II für weitere Ausbrüche in gemäßigten Regionen, im pazifischen Nordwesten der USA in den Bundesstaaten Oregon und Washington, verantwortlich gemacht [17]. In Europa werden neben reiseassoziierten Infektionen etwa 40% der *C.-gattii*-Infektionen autochthon erworben, v. a. in

Bundesgesundheitsbl 2019 · 62:646–651 <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02931-z>
© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2019

V. Rickerts

Klimawandel und Epidemiologie systemischer Pilzinfektionen

Zusammenfassung

Hintergrund. Dem Klimawandel werden profunde Einflüsse auf die Epidemiologie von Infektionskrankheiten zugeschrieben. Die obligat pathogenen Erreger endemischer Systemmykosen und die Erreger der Kryptokokkose sind Umweltpathogene, die an lokale Umweltnischen adaptiert sind und klimatischen Veränderungen ausgesetzt sind, die Einfluss auf die Epidemiologie dieser Erkrankungen nehmen könnten.

Fragestellung. Gibt es Hinweise für Änderungen in der Epidemiologie endemischer Systemmykosen? Gibt es Hinweise, dass Änderungen klimatischer Faktoren als zugrunde liegende Mechanismen infrage kommen?

Methode. Selektives Literaturreview zum Einfluss klimatischer Faktoren auf die Epidemiologie von endemischen Systemmykosen und die Kryptokokkose.

Ergebnisse. Änderungen von Endemiegebieten endemischer Mykosen und der Kryptokokkose durch *Cryptococcus gattii* sind gut belegt. Für einige endemische Mykosen sind deutliche Zunahmen der

Inzidenz der Infektionen belegt. Klimatische Faktoren (Temperatur, Niederschlagsmengen, extreme Wetterereignisse), Änderungen in Landnutzung, Verteilung von Wirtstieren und globale Handelswege werden als beteiligte Faktoren diskutiert. Sie verändern Umweltnischen oder führen zu verstärkter Exposition von pathogenen Pilzen.

Diskussion. Eine verbesserte Surveillance von Systemmykosen bei Menschen und Tieren einschließlich molekularer Typisierung ist notwendig, um Lücken im Verständnis der Epidemiologie systemischer Mykosen zu schließen. Die Charakterisierung von Umweltnischen pathogener Pilze, möglicher Verbreitungs- und Anpassungsmechanismen ist notwendige Voraussetzung, um rationale Interventionsstrategien gegen die Verbreitung dieser Pilze zu entwickeln.

Schlüsselwörter

Klimawandel · Histoplasmose · Coccidioidomykose · Pilzinfektionen · Kryptokokkose · Endemische Mykosen · *Cryptococcus gattii*

Climate change and systemic fungal infections

Abstract

Background. Climate change may cause profound and complex changes in the prevalence of infectious diseases. Obligate pathogenic fungi causing endemic mycoses and the agents of cryptococcosis are environmental pathogens adapted to environmental niches. They may be exposed to changing climatic conditions, which may change the epidemiology of human infections.

Objectives. To review documented changes in the epidemiology of endemic fungal infections and cryptococcosis. To review evidence that changing climate is a potential mechanism for changes in the epidemiology of these infections.

Methods. A selective literature review focusing on endemic mycoses and cryptococcosis.

Results. Changes in endemic regions of infections caused by *C. gattii* and selected endemic mycoses have been well documented.

Significant increases in the incidence of infections have been demonstrated for some areas. Climatic factors (temperature, precipitation, and extreme weather events), changes in land use, distribution of potential host animals, and global trade routes are discussed as contributory factors.

Conclusions. Improved surveillance of fungal infections of humans and animals including molecular typing of clinical and environmental isolates is necessary to understand the epidemiology of these infections. The characterization of environmental niches, mechanisms of distribution of fungi, and fungal adaptation mechanisms are needed to guide prevention strategies.

Keywords

Climate change · Histoplasmosis · Coccidioidomycosis · Fungal infection · Cryptococcosis · Endemic mycoses · *Cryptococcus gattii*

Tab. 1 Beispielhafte Änderungen in der Epidemiologie endemischer Mykosen mit möglichem Bezug zu Klimaveränderungen

Erkrankung	Lokalisation	Veränderungen der Epidemiologie und diskutierte Assoziation mit Klimawandel	Zitat
Kryptokokkose	USA, Westküste	Auftreten des an wärmeres Klima adaptierten <i>C. gattii</i> als Kryptokokkoseerreger	[12]
Histoplasmose	USA	Erweiterung von Endemiegebieten	[22]
Blastomykose	USA, Illinois	Anstieg der Inzidenz bei Menschen und Hunden durch Selektion thermotoleranter Pilze in Umwelt	[26]
Coccidioidomykose	USA, Südwesten	Anstieg humaner Erkrankungen nach extremen Wetterbedingungen wie Sandstürmen mit vermehrter Freisetzung infektiöser Partikel aus der Erde	[29]
Coccidioidomykose	USA, Washington	Erweiterung von Endemiegebieten	[31]
Coccidioidomykose	USA, Südwesten	Klimatische Variabilität korreliert mit Erkrankungshäufigkeit	[30]
Paracoccidioidomykose	Brasilien	Klimatische Variabilität korreliert mit Erkrankungshäufigkeit	[33]

Griechenland, Spanien und Italien, wo der Pilz auch aus Umweltproben angezüchtet werden kann [18]. Ein Anstieg von *C. gattii*-Infektionen in Europa seit den 1990er-Jahren wird angenommen [19, 20]. Kürzlich konnte zum ersten Mal *C. gattii* VG II in Deutschland isoliert werden [21]. *C. gattii* scheint demnach nun global verbreitet zu sein. Anthropogene Tätigkeiten könnten entscheidend an seiner Verbreitung mitgewirkt haben. Basierend auf dem kulturellen Nachweis von *C. neoformans* und *C. gattii* aus Umweltproben in Europa konnten Hypothesen über Unterschiede in Umweltnischen zwischen den beiden Schwesterarten entwickelt werden. Demnach scheint *C. gattii* wärmere Winter und geringere Niederschlagsmengen im Sommer zu benötigen, um in der Umwelt zu überleben [18]. Damit könnten klimatische Veränderungen seine Ansiedlung in gemäßigten Regionen begünstigt haben. In den vom Ausbruch des *C. gattii* VG II betroffenen nordamerikanischen Regionen wurde inzwischen eine Meldepflicht für Infektionen durch *C. gattii* eingeführt, da die Infektion auch bei Patienten ohne Immundefekt diagnostiziert werden kann und ihnen damit ein deutliches Public-Health-Potenzial zukommt.

Klimawandel und endemische Mykosen: Erweiterung endemischer Regionen und Mechanismen für vermehrte Exposition mit pathogenen Pilzen

Unter endemischen Mykosen werden Pilzinfektionen verstanden, deren Verbreitung auf umschriebene geografische Gebiete und ökologische Nischen beschränkt ist. Diese Infektionen wie die Histoplasmose, Blastomykose und Coccidioidomykose werden durch obligat pathogene Pilze verursacht [22]. Diese verhalten sich thermal dimorph, d. h., sie wachsen als Schimmelpilz in der Umwelt bei 25 °C. Nach Aufnahme in Menschen, meist durch Inhalation, wandeln die Pilze sich bei 37 °C in Gewebsformen (meist Hefezellen) um, die darauf spezialisiert sind, sich vor der Körperabwehr zu verbergen. Dadurch kann es zu einer Persistenz im Körper kommen, die potenziell zu letalen Erkrankungen führt [23]. Das klinische Spektrum dieser Infektionen reicht von spontan ausheilenden, grippeartigen Erkrankungen, die in der Regel nicht diagnostiziert werden, bis hin zu lebensbedrohlichen disseminierten Infektionen, die auch bei nichtimmunsupprimierten Personen auftreten.

Die Epidemiologie dieser Erkrankungen ist am besten in Nordameri-

ka verstanden, wo diesen Infektionen eine große Public-Health-Relevanz zukommt. Demgegenüber ist die Epidemiologie endemischer Mykosen in Afrika und Zentral- und Südamerika sowie Südostasien weniger gut verstanden. Für einige endemische Systemmykosen konnten in den letzten Jahren Änderungen in ihrer Epidemiologie dokumentiert werden (■ Tab. 1). Diese betreffen Ausweitungen der endemischen Regionen und Erkrankungsausbrüche nach extremen Wetterbedingungen. Daneben wurde ein Zusammenhang zwischen klimatischen Faktoren und Schwankungen in der Erkrankungshäufigkeit in verschiedenen Gebieten dokumentiert.

Die *Histoplasmose* ist die am weitesten verbreitete endemische Mykose [24]. Die Erkrankung wird meist in großen Flusstälern in Nordamerika vor allem des Ohio und Mississippi diagnostiziert. In diesen hoch endemischen Regionen zeigen 60–90 % der untersuchten Einwohner eine positive Hautreaktion auf Antigene von *Histoplasma capsulatum*, was auf die weite Verbreitung der Pilze und eine regelmäßige Exposition von Menschen hinweist. Über Histoplasmoseausbrüche in endemischen Regionen wurde vor allem in Verbindung mit Besuchen von Höhlen, die von Fledermäusen bewohnt sind, berichtet. Auch die Entfernung von Vogelkot sowie Bodenarbeiten in vogelkotkontaminierten Böden wurden als Risikofaktoren für Krankheitsausbrüche beschrieben. Das deutet darauf hin, dass diese Pilze in Verbindung mit Vögeln und Fledermäusen existieren, was zu ihrer Verbreitung beitragen könnte. Fäkalien in der Umwelt, insbesondere im Boden, können von Pilzen als Nährstoffquelle genutzt werden. Damit kommt eine vermehrte Exposition mit Fäkalien als Infektionsquelle infrage. Über Infektionen durch *H. capsulatum* weit außerhalb klassischer endemischer Regionen wird in Wild- und Haustieren berichtet [17]. Auch in Deutschland wurden Infektionen bei Hauskatzen und Wildtieren dokumentiert, die darauf hinweisen, dass die Erreger offenbar auch hier in der Umwelt vorhanden sind. Dass humane Infektionen in Deutschland bislang nicht nachgewiesen wurden, könnte darauf hindeuten, dass Menschen hier

Infobox 1 Strategien zur Verbesserung von Surveillance und Prävention bei Systemmykosen

- Verbesserung ubiquitär durchführbarer diagnostischer Tests (z. B. Antigennachweise mit Lateral Flow Test)
- Molekulare Surveillance von Erregern humaner Systemmykosen
- Molekulare Surveillance von Erregern von Veterinärmykosen
- Verbessertes Nachweis pathogener Pilze in der Umwelt mit molekularen Tests
- Modellierung von Umweltnischen auf Basis systematischer Beprobung
- Untersuchung der Reaktion von Erregern systemischer Mykosen auf Klimaänderungen

bisher weniger exponiert waren als Tiere [25]. Generell können Pilzinfektionen bei Tieren ein wichtiger Indikator für das Vorkommen humanpathogener Pilze in der Umwelt sein.

Die *Blastomykose* ist eine mit der Histoplasmose verwandte Infektion, die insbesondere im Bereich der großen Seen in den USA und Kanada endemisch ist. Für den Bundesstaat Illinois konnte zwischen 1993 und 2007 ein Anstieg humaner Blastomykoseinfektionen von 2 auf 11 Fälle pro 1 Mio. Einwohner dokumentiert werden. Auf jede humane Infektion kamen hier 8 Infektionen bei Hunden [26]. Ähnlich wie für die Histoplasmose wurden auch für die Blastomykose sowohl ein Anstieg an Fällen als auch Erkrankungen außerhalb der bekannten endemischen Regionen innerhalb Nordamerikas als auch darüber hinaus in Afrika und Indien dokumentiert [27, 28].

Die *Coccidioidomykose* ist in den Wüstenregionen im Südwesten der USA, vor allem in Arizona und Kalifornien endemisch. Zwischen 1998 und 2012 zeigte sich in beiden Staaten ein deutlicher Anstieg humaner Erkrankungsfälle, die in diesen Bundesstaaten meldepflichtig sind. In verschiedenen Bezirken dieser Bundesstaaten liegt die Inzidenz bei 200 Fällen pro 1 Mio. Einwohner. Mathematische Modellierungen deuten darauf hin, dass saisonale Unterschiede im Niederschlag sowie das Vorkommen von Sandstürmen Determinanten für Unterschiede in der Erkrankungshäufigkeit sind [29, 30].

Fälle von *Coccidioidomykose* konnten weit entfernt von den genannten Endemiegebieten dokumentiert werden. In der Folge humaner Erkrankungsfälle konnte *Coccidioides immitis* im Ostteil des Bundesstaates Washington aus Erdproben angezüchtet werden. Es ist unklar, ob diese Pilze bereits früher in der Region vorhanden waren und Menschen nur nicht exponiert waren oder ob die Pilze neu in der Region sind. Es wird spekuliert, dass Perioden andauernder Trockenheit in den Bundesstaaten der Westküste zur Erweiterung der endemischen Region beigetragen haben könnten [31].

Die *Paracoccidioidomykose* ist die häufigste endemische Mykose in Lateinamerika. Die Pilze wurden aus Erdproben sowie von diversen Tierarten, insbesondere Gürteltieren angezüchtet [32]. Nach Inhalation von Konidien können sich Lungentzündungen und disseminierte Infektionen entwickeln. In betroffenen Regionen wird die Inzidenz der Erkrankung mit 10–30 Fällen pro 1 Mio. Einwohner angegeben. Für den brasilianischen Bundesstaat Sao Paulo konnte in mathematischen Modellen ein Zusammenhang zwischen diagnostizierten Erkrankungen und klimatischen Einflüssen festgestellt werden. Regressionsmodelle, welche die Parameter Luftfeuchtigkeit, Wassergehalt des Bodens sowie Klimaeffekte wie die Aktivität des „El Niño“ enthielten, konnten die Hälfte der jährlichen Varianz der *Paracoccidioidomykose*inzidenz erklären [33].

Fazit

In den letzten 20 Jahren wurden deutliche Änderungen in der Epidemiologie systemischer Mykosen durch in der Umwelt verbreitete Pilze beschrieben. Für die Kryptokokkose konnten große Unterschiede in der Seroprävalenz zwischen tropischen und subtropischen Ländern sowie gemäßigten Klimazonen dokumentiert werden. Der zunehmende Nachweis des an wärmere Klimazonen adaptierten *C. gattii* zeigt, dass auch bei nichtimmunsupprimierten Menschen mit Änderungen der Ätiologie von Systemmykosen gerechnet werden muss. Gleichzeitig können anhand dieses

Ausbruchs die Möglichkeiten genom-basierter Untersuchungen dokumentiert werden. Mit dem Verständnis der Verbreitung virulenter Stämme und ihrer Verbreitungsmechanismen können präventive Maßnahmen entwickelt werden. Die zunehmende Verbreitung von Erregern endemischer Systemmykosen bedeutet, dass Menschen und Tiere in größeren Gebieten mit diesen obligat pathogenen Pilzen konfrontiert werden. Die Untersuchung von Veterinärmykosen könnte wichtige Erkenntnisse zur Epidemiologie dieser Erkrankungen beitragen. Bislang ist unverständlich, ob Erreger bereits länger in den neu erkannten Endemiegebieten vorhanden waren oder sich über Tierwirte, durch anthropogene Tätigkeiten oder durch Wetterextreme ausgebreitet haben. Die systematische Sammlung von Umweltproben, sensitive Pilznachweise mit molekularen Methoden und die Beschreibung von Umweltnischen könnten helfen, diese Fragen zu beantworten und zukünftige Entwicklungen zu überwachen.

Sowohl der Anstieg endemischer Systemmykosen und die Erweiterung ihrer endemischen Gebiete als auch die größere Verbreitung von Pilzen wie *C. gattii*, die an wärmere Habitate adaptiert sind, weisen darauf hin, dass ein Anstieg der Umgebungstemperaturen zu einer vermehrten Exposition mit thermotoleranten, humanpathogenen Pilzen und damit verstärkt zu Mykosen führen könnte [34]. Allerdings ist der Einfluss von Klimafaktoren häufig schwer zu trennen von weiteren Mechanismen wie der Globalisierung, einer veränderten Landnutzung oder Veränderungen in der Verbreitung von Tieren, die als Wirte dieser Pilze eine Rolle spielen [35]. Die hier diskutierten Mykoseerreger stellen bislang in Deutschland für Menschen mit intaktem Immunsystem kein Risiko dar. Eine Ausbreitung obligat pathogener Pilze, die zu Lungentzündungen und disseminierten Infektionen wie Histoplasmose und Kryptokokkose durch *C. gattii* führen, die bei disseminierten Infektionen mit Mortalitätsraten von 20–50% einhergehen, hätten jedoch deutliche Public-Health-Konsequenzen. Die in **Infobox 1** genannten Maßnahmen können helfen, die Epidemiologie

systemischer Mykosen besser zu verstehen, um ggf. rationale präventive Maßnahmen zu ergreifen.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Volker Rickerts

FG 16, Erreger von Mykosen, Mykobakterien und Parasitosen, Konsiliarlabor für Kryptokokkose und seltene Systemmykosen, Robert Koch-Institut
Seestraße 10, 13353 Berlin, Deutschland
RickertsV@rki.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. V. Rickerts gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

- Heitman J (2011) Microbial pathogens in the fungal kingdom. *Fungal Biol Rev* 25:48–60
- Casadevall A (2012) Fungi and the rise of mammals. *Plos Pathog* 8(8):e1002808. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002808>
- May RC, Stone NR, Wiesner DL, Bicanic T, Nielsen K (2016) Cryptococcus: From environmental saprophyte to global pathogen. *Nat Rev Microbiol* 14:106–117
- Rajasingham R, Smith RM, Park BJ et al (2017) Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: An updated analysis. *Lancet Infect Dis* 17:873–881
- Smith IM, Stephan C, Hogardt M, Klawe C, Tintelnot K, Rickerts V (2015) Cryptococcosis due to *Cryptococcus gattii* in Germany from 2004–2013. *Int J Med Microbiol* 305:719–723
- Sanchini A, Smith IM, Sedlacek L, Schwarz R, Tintelnot K, Rickerts V (2014) Molecular typing of clinical *Cryptococcus neoformans* isolates collected in Germany from 2004 to 2010. *Med Microbiol Immunol* 203:333–340
- Kwon-Chung KJ, Fraser JA, Doering TL et al (2014) *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*, the etiologic agents of cryptococcosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 4(7):a19760. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019760>
- Litvintseva AP, Carbone I, Rossouw J, Thakur R, Govender NP, Mitchell TG (2011) Evidence that the human pathogenic fungus *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* may have evolved in Africa. *PLoS ONE* 6:e19688. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019688>
- Ferreira-Paim K, Andrade-Silva L, Fonseca FM et al (2017) MLST-based population genetic analysis in a global context reveals clonality amongst *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* VNI isolates from HIV patients in southeastern Brazil. *Plos Negl Trop Dis* 11:e5223. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005223>
- Litvintseva AP, Lin X, Templeton I, Heitman J, Mitchell TG (2007) Many globally isolated AD hybrid strains of *Cryptococcus neoformans* originated in Africa. *Plos Pathog* 3:e114. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0030114>
- Acheson ES, Galanis E, Bartlett K, Mak S, Klinkenberg B (2018) Searching for clues for eighteen years: Deciphering the ecological determinants of *Cryptococcus gattii* on Vancouver Island, British Columbia. *Med Mycol* 56:129–144
- Galanis E, Macdougall L, Kidd S, Morshed M, British Columbia *Cryptococcus gattii* Working Group (2010) Epidemiology of *Cryptococcus gattii*, British Columbia, Canada, 1999–2007. *Emerg Infect Dis* 16:251–257
- Kidd SE, Chow Y, Mak S et al (2007) Characterization of environmental sources of the human and animal pathogen *Cryptococcus gattii* in British Columbia, Canada, and the Pacific Northwest of the United States. *Appl Environ Microbiol* 73:1433–1443
- Byrnes EJ 3rd, Bartlett KH, Perfect JR, Heitman J (2011) *Cryptococcus gattii*: An emerging fungal pathogen infecting humans and animals. *Microbes Infect* 13:895–907
- Roe CC, Bowers J, Oltean H et al (2018) Dating the *Cryptococcus gattii* dispersal to the North American Pacific Northwest. *mSphere* 17(2018):e00499-17. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00499-17>
- Billmyre RB, Clancey SA, Heitman J (2017) Natural mismatch repair mutations mediate phenotypic diversity and drug resistance in *Cryptococcus deuterogattii*. *eLife* 6:e28802. <https://doi.org/10.7554/eLife.28802>
- Benedict K, Richardson M, Vallabhaneni S, Jackson BR, Chiller T (2017) Emerging issues, challenges, and changing epidemiology of fungal disease outbreaks. *Lancet Infect Dis* 17:e403–e411. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30443-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30443-7)
- Cogliati M, Puccianti E, Montagna MT et al (2017) Fundamental niche prediction of the pathogenic yeasts *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* in Europe. *Environ Microbiol* 19:4318–4325
- Hagen F, Colom MF, Swinne D et al (2012) Autochthonous and dormant *Cryptococcus gattii* infections in Europe. *Emerg Infect Dis* 18:1618–1624
- Smith IM, Stephan C, Hogardt M, Klawe C, Tintelnot K, Rickerts V (2015) Cryptococcosis due to *Cryptococcus gattii* in Germany from 2004–2013. *Int J Med Microbiol* 305:719–723
- Tintelnot K, McCormick Smith I, Pack A, Rickerts V (2016) Autochthone Infektion durch *Cryptococcus deuterogattii* (*C. gattii* VGII) in Deutschland. *Mycoses* 59(52):9–10
- Benedict K, Thompson GR 3rd, Deresinski S, Chiller T (2015) Mycotic infections acquired outside areas of known endemicity, United States. *Emerg Infect Dis* 21:1935–1941
- Sil A, Andrianopoulos A (2014) Thermally dimorphic human fungal pathogens-polyphyletic pathogens with a convergent pathogenicity trait. *Cold Spring Harb Perspect Med* 5:a19794. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019794>
- Bahr NC, Antinori S, Wheat LJ, Sarosi GA (2015) Histoplasmosis infections worldwide: Thinking outside of the Ohio River valley. *Curr Trop Med Rep* 2:70–80
- Bernhardt A, von Bomhard W, Antweiler E, Tintelnot K (2015) Molecular identification of fungal pathogens in nodular skin lesions of cats. *Med Mycol* 53:132–144
- Herrmann JA, Kostiuik SL, Dworkin MS, Johnson YJ (2011) Temporal and spatial distribution of blastomycosis cases among humans and dogs in Illinois (2001–2007). *J Am Vet Med Assoc* 239:335–343
- Schwartz IS, Wiederhold NP, Hanson KE, Patterson TF, Sigler L (2019) Blastomycosis *helicis*, a new dimorphic fungus causing fatal pulmonary and systemic disease in humans and animals in Western Canada and United States. *Clin Infect Dis* 68:188–195
- McBride JA, Gauthier GM, Klein BS (2017) Clinical manifestations and treatment of blastomycosis. *Clin Chest Med* 38:435–449
- Nguyen C, Barker BM, Hoover S et al (2013) Recent advances in our understanding of the environmental, epidemiological, immunological, and clinical dimensions of coccidioidomycosis. *Clin Microbiol Rev* 26:505–525
- Tong DQ, Wang JXL, Gill TE, Lei H, Wang B (2017) Intensified dust storm activity and valley fever infection in the southwestern United States. *Geophys Res Lett* 44:4304–4312
- Litvintseva AP, Marsden-Haug N, Hurst Setal (2015) Valley fever: Finding new places for an old disease: *Coccidioides immitis* found in Washington State soil associated with recent human infection. *Clin Infect Dis* 60(1):e1–e3. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu681>
- Gonzalez A, Hernandez O (2016) New insights into a complex fungal pathogen: The case of *Paracoccidioides* spp. *Yeast* 33:113–128
- Barrozo LV, Mendes RP, Marques SA, Benard G, Silva ME, Bagagli E (2009) Climate and acute/subacute paracoccidioidomycosis in a hyper-endemic area in Brazil. *Int J Epidemiol* 38:1642–1649
- Garcia-Solache MA, Casadevall A (2010) Global warming will bring new fungal diseases for mammals. *mBio* 1(1):e00061-10. <https://doi.org/10.1128/mBio.00061-10>
- Benedict K, Park BJ (2014) Invasive fungal infections after natural disasters. *Emerg Infect Dis* 20:349–355