

Sproßpilze können auch immunpathogen wirken

# Ein schlüssiges Modell

*Candida albicans* als Trigger allergischer und entzündlicher Reaktionen

Ob ein Sproßpilznachweis im Stuhl pathologisch ist oder nicht, darüber wird in letzter Zeit heftig gestritten. „Völlig bedeutungslos“ sagen die einen, „in jedem Fall behandlungsbedürftig“ die anderen. Neuere Untersuchungen zeigen jetzt, daß es dabei wohl gar nicht auf den alleinigen Befund ankommt.

Vielmehr spielen vor allem immunologische Prozesse eine Rolle, die sowohl lokal an der Darmschleimhaut als auch systemisch ablaufen können. Diese Interaktion zwischen Wirt und Mikroorganismus ist hochindividuell und hängt unter anderem von verschiedenen Pathogenitätsparametern ab, die die Hefe unter unterschiedlichen Milieubedingungen ausbilden kann.

Diese besser zu verstehen, ermöglichen verbesserte Labordiagnostiken.

Sie erlauben auch eine neue Betrachtungsweise des Modells der Pathogenese einer Hefeinfektion des Intestinaltraktes.

## Biofilm als erster Schritt zur Infektion

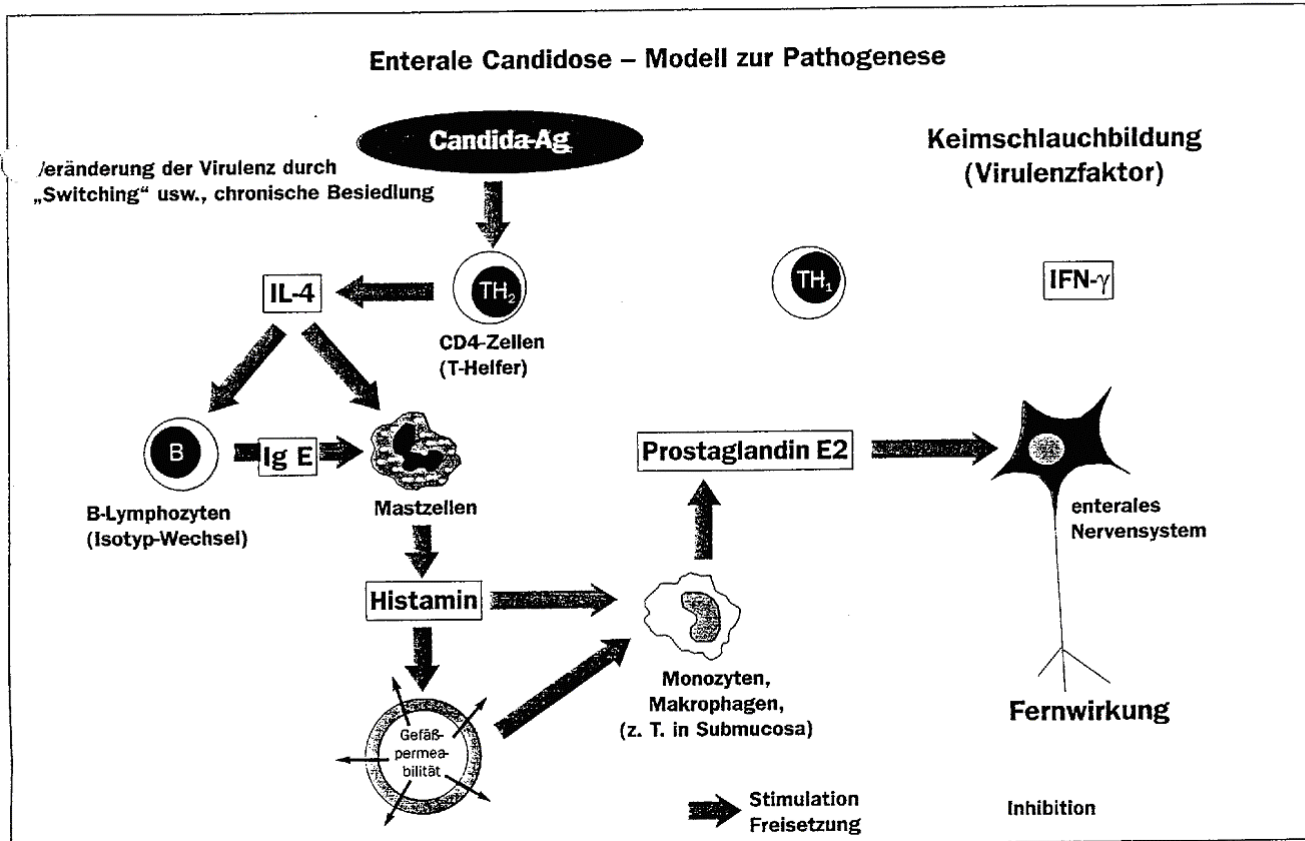
„Der erste Schritt zur Infektion besteht in einer dauerhaften Besiedelung von Oberflächen beispielsweise in Form eines „Biofilms“, berichtete Professor Wolfgang Heizmann von der Universität Tübingen im Vorfeld der „5. Eckernförder Therapietagen“. Dies sei nur möglich, wenn eine Adhäsion an körpereigene Zellen erfolgen könne. Auch Mikroorganismen, die bereits an Zellen hafteten, kämen hierfür in Frage.

*Candida albicans* besitzt im Gegensatz zu den meisten anderen *Candida*-Arten sogenannten Integrine, welche

über den Komplementrezeptor iC3b eine Adhäsion an Wirtszellen vermitteln. Die Bindungsaktivität wird durch eine erhöhte Konzentration von Glukose gefördert.

Ein zweiter Virulenzfaktor der Hefen sind nach Heizmans Aussage Polysaccharid-Protein-Komplexe der Zellwand von *C. albicans*, die als saure Proteasen fungieren. Diese entfalten ihre größte enzymatische Aktivität in einer sauren Umgebung, wie sie beispielsweise bei einer erhöhten Zufuhr von Kohlenhydraten im Colon ascendens entstehen kann.

Auch das „phenotype switching“, zu dem *C. albicans* in der Lage ist, trägt zur unterschiedlichen Pathogenität von Sproßpilzen bei. Beeinflusst werde von diesem switching-Prozeß unter anderem die Koloniemorphologie, die Zellgröße, die Zellform, die



### Modell der Pathogenese

Eine vermehrte Kohlenhydratzufuhr führt bei Personen mit *C. albicans* mit Darm

- 1) zu einer erhöhten Expression von Integrinen und damit zu einer Zunahme der *C. albicans*-Zellen an der Schleimhaut und
- 2) fördert durch ein saures Milieu die Aktivität saurer Proteinasen
- 3) Gleichzeitig steigt durch die zunehmende Zellzahl die Wahrscheinlichkeit eines „switching“. Virulenzfaktoren (z.B. Proteinase, Hyphenform, Keimschlauch) werden exprimiert, lokal kann es zur Auflockerung des Epithelverbandes kommen. Hefezellen dringen in das Epithel ein.

Bildung von Blastosporen, die Sekretion der Aspartyl-Proteinase, die Adhäsion an buccale Epithelzellen sowie die Assimilation von zusätzlichen Zuckern und die Empfindlichkeit gegenüber antifungal wirksamen Substanzen.

Das „phenotype switching“ stehe auch in engem Zusammenhang mit dem sogenannten Thigmotropismus. Dieser Begriff beschreibt die Tendenz der Hyphen, an vorgegebenen Strukturen wie Zellgrenzen oder mikroskopisch kleinen Diskontinuitäten des Epithels entlangzuwachsen.

### Antigene gelangen an Basalmembran

Ist das Epithel durch lytische Enzyme wie Candida-Proteinase aufgelockert, könne dies bedeuten, daß Hyphen bis an die Basalmembran heranwachsen könnten. Auch sei es denkbar, daß dann wasserlösliche Antigene der Hefen über M-Zellen an diesen immunologisch wichtigen Ort gelangen.

Hat ein erster Kontakt der Hefezelle mit dem Immunsystem stattgefunden, tritt nach der Phase der Epithelinvasion die Phase komplexer immunologischer Veränderungen ein, sagte Heizmann. Dies betreffe unter anderem einen Shift in der T-Zellpopulation, der Inhibition bestimmter Zytokine, Stimulation von B-Zellen mit vermehrter Produktion von IgE, Aktivierung von Mastzellen, Freisetzung von Histamin und 5-Hydroxy-Tryptamin (5-HT).

Über verschiedenste immunologische Zwischenschritte (unter anderem über 5-Hydroxy-Tryptamin) kann so

eine Aktivierung der Rezeptoren afferenter Neuronen des Nervus vagus entstehen, die wiederum mit dem Hirnstamm in Verbindung stehen.

Intestinale Candida-albicans-Infektionen können also über die Stimulation des Immunsystems mit der Induktion einer Hypersensitivität vom Soforttyp sowie über den Einfluß des enteralen Nervensystems und seiner vielfältigen Verknüpfungen mit dem Großhirn, dem Sympathikus und dem Parasympathicus, Fernwirkungen entfalten.

Unter Berücksichtigung anerkannter wissenschaftlicher Untersuchungen sei es gerechtfertigt, die pauschale Ablehnung der Bedeutung einer intestinalen Candida-Infektion des Intestinums durch die verschiedenen prominenten Vertreter des Faches Gastroenterologie neu zu überdenken.

Bei einem Teil der Patienten sei der Hefe-Nachweis durchaus als Normalbefund zu beurteilen, für einen anderen müsse dies jedoch nicht zutreffen.

### Hefenachweis nicht immer Normalbefund

Gestützt auf Vorstellungen zur Pathogenese der vulvovaginalen Candidose unter Berücksichtigung des Einflusses von *C. albicans*-Virulenzfaktoren, immunologischen und neuronalen Gesichtspunkten lasse sich nach dem heutigen Kenntnisstand ein schlüssiges Modell zur Pathogenese enteraler Candida-Infektionen herleiten, welches beispielsweise auch den Einfluß der Ernährung auf den Krankheitsverlauf erkläre.

Eine Schleimhaut-Infektion mit Sproßpilzen geht möglicherweise auch mit einer lokalen Entzündungs-

reaktion an der Darmschleimhaut einher. Der Berliner Biologe Dr. Rudolf Kunze hat ein Diagnosesystem entwickelt, mit dem er C-reaktive Proteine in Stuhlproben nachweist. Diese Entzündungsmarker waren bislang nur im Blut nachweisbar.

### C-reaktive Proteine in der Stuhlprobe

Nach seinen Untersuchungen korrelieren erhöhte Entzündungsparameter mit einer erhöhten Candida-Keimzahl in der Probe. „In solchen Fällen ist eine diagnostische Verlaufskontrolle und Therapie angezeigt“, unterstrich Kunze. „Eine antimykotische Therapie sollte nicht nur zu einer Reduktion der Keimlast, sondern auch zu einer Reduktion des lokalen Entzündungsgeschehens führen. Diese immunpathologischen Zusammenhänge sollten mit Blick auf die Patienten ernst genommen werden“, forderte Kunze.

Dies forderte er auch unter dem Gesichtspunkt, daß mikrobielle Antigene zu den stärksten Induktoren immunologischer Entzündungsprodukte gehörten. Kunze wies in eigenen Untersuchungen nach, daß auch *C. albicans* in der Lage ist, Zytokine zu bilden.

Er testete dahingehend verschiedene Isolate, die er vom Lehrstuhl von Frau Professor Bernhard, Universität Greifswald, erhalten hatte. Seine Ergebnisse:

- *Candida albicans* induziert proinflammatorische und regulatorische Zytokine.
- Unterschiedliche *Candida*-Isolate habe ein unterschiedliches Induktionsprofil.
- Die Zellen der einzelnen Spender reagieren individuell auf die Isolate.
- Der Threshold-value, d. h. ein festgelegter Schwellenwert eines Zytokinsignals, ist abhängig sowohl vom Isolat als auch vom individuellen Potential der Spenderzellen.

EGZ ■