Die Rolle von *Candida*-Hefen im Darm

Hefepilze der Gattung *Candida* sind opportunistische Erreger

Bei intaktem Immunsystem und einer gesunden Darmmikrobiota gehört die Gattung *Candida* zu den physiologischen Darmsymbionten und hat sogar durchaus positive Effekte. Es wird angenommen, dass die Besiedlung mit *C. albicans* an der Ausbildung des intestinalen Immunsystems beteiligt ist. Insbesondere Th17-Reaktionen, die für die mukosale Immunität wichtig sind, werden durch die Besiedlung mit *C. albicans* induziert und erhöhen auch die Immunabwehr gegen andere Pathogene wie *Clostridioides difficile*, *Staphylococcus aureus* oder *Pseudomonas aeruginosa*.

Die von *C. albicans* induzierte Th17-Polarisierung kann allerdings auch negative Effekte haben und z.B. entzündliche Atemwegserkrankungen verschlimmern. Bei zu starker Vermehrung von *Candida*-Hefen kann durch die gesteigerte Th17-Immunreaktion, die unter anderem bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen eine Rolle spielt, Entzündungszustände verstärkt werden. Einen wesentlichen Anteil hat dabei das von dem Pilz gebildete Toxin Candidalysin.

Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Chron) haben deutlich häufiger höhere Mengen von Candida spp. im Stuhl (Abb. 1). In Tiermodellen ist außerdem vielfach gezeigt worden, dass die Anwesenheit von *C. albicans* im Darm die Heilungsgeschwindigkeit von entzündlichen Läsionen und Ulzerationen verlangsamt.

IMD Labor Berlin

Ärztlicher Befundbericht

Untersuchung	Wert		Referenzbereich	
Mykologie (Kultur)				
Candida spp.	**< 1x10^3**	KBE/g	<= 1x10^3	
Candida albicans	**1x10^5**	KBE/g	<= 1x10^3	
Geotrichum spp.	**2x10^4**	KBE/g	<= 1x10^3	
Schimmelpilze	**< 1x10^3**	KBE/g	<= 1x10^3	

Abb. 1 Mittels Stuhlanalyse können Darmpilze, inkl. *Candida*-Spezies und *C. albicans*, quantifiziert werden

Vom Darm zur systemischen Infektion

Es gibt zahlreiche Belege dafür, dass *Candida* im Gastrointestinaltrakt eine Hauptquelle für systemische Candidosen ist, und dass der Pilz, besonders bei immungeschwächten Patienten, in größerer Zahl die Darmbarriere überwinden und so in das Blut gelangen kann. *Candida*-Infektionen des Blutkreislaufs sind häufig mit einer hohen absoluten *Candida*-Belastung des Darms verbunden. *Candida* konnte bei Neugeborenen, Neutropenie-Patienten und stammzelltransplantierten Patienten vermehrt in Stuhlproben nachgewiesen werden, bevor sich eine Infektion des Blutkreislaufs entwickelte. Als Hauptrisikofaktor für die Candidämie gilt die Anwendung von Breitbandantibiotika, welche die Vielfalt der Darmbakterien dramatisch reduzieren.

Das Verhalten von *Candida*-Pilzen wird durch die Mikrobiota beeinflusst

Nicht allein die Besiedlung mit *Candida*, sondern vor allem das Verhalten des Pilzes entscheidet darüber, ob er als Pathogen zu betrachten ist oder nicht. Ob *Candida* die Epithelschicht durchdringen und dann systemisch wirken kann, hängt vor allem von der Bakteriengemeinschaft im Darm ab. Verschiedene *Lactobacillus*-Stämme können die Anheftung von *C. albicans*, die Biofilmbildung, die Bildung von virulenten Filamenten und die Expression von Virulenzgenen beeinflussen. In einem In-vitro-Darm-Modell konnte allein die Anwesenheit von *L. rhamnosus* die Translokation von *C. albicans* durch die Epithelbarriere unterdrücken. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass anaerobe Bakterien aus der Familie *Lachnospiraceae* und der *Bacteroidaceae* die Anheftung von *C. albicans* verhindern können.

Der pH-Wert im Darm, der maßgeblich von der Zusammensetzung der Mikrobiota beeinflusst wird, hat grundlegende Auswirkungen auf die Morphologie von *C. albicans*. Ein saurer pH-Wert fördert das Wachstum der Hefeform, ein neutraler oder alkalischer pH-Wert fördert das filamentöse Wachstum. Dieser morphologische Übergang von der Hefeform zur filamentösen Hyphenform ist eng mit der Invasion des Pilzes durch die Epithelschicht verbunden und damit ein entscheidendes Virulenzmerkmal von *C. albicans*. Außerdem ändert sich die Zellwandstruktur von *C. albicans* pH-Wertabhängig. In einem sauren Milieu sind immunstimulierende Bestandteile wie ß-Glucane besser zugänglich als bei neutralem oder basischem pH. Das könnte bedeuten, dass *C. albicans* bei basischem pH vom Immunsystem unerkannt bleibt und sich ungehindert ausbreiten kann.

Bakterielle Metabolite, wie sekundäre Gallensäuren, haben eine direkte antimykotische Wirkung, indem sie das Wachstum, die Filamentbildung und die Anheftung an die Epithelzellen inhibieren. Auch kurzkettige Fettsäuren wie Butyrat, die von bestimmten anaeroben Darmbakterien gebildet werden, hemmen das filamentöse Wachstum von *C. albicans*. Eine bakterielle Dysbiose, vor allem mit einer Verminderung von milchsäurebildenden (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) und butyratbildenden Bakterien kann einen Überwuchs von *Candida* also begünstigen. Diagnostisch kann das mit einer Mikrobiomanalyse (Molekulargenetisches Mikrobiotaprofil) abgeklärt werden.

C. albicans als Mineralstofffänger

C. albicans assimiliert Eisen in Form des Eisenspeicherproteins Ferritin. Das Toxin Candidalysin erzeugt Poren in den Wirtsmembranen und trägt damit vermutlich dazu bei, Ferritin aus den Epithelzellen für den Pilz leichter zugänglich zu machen. Darüber hinaus wird Zink während der Hyphenentwicklung des Pilzes vermehrt aufgenommen. Das lässt den Schluss zu, dass eine Überbesiedlung mit *Candida* auch mit einem Mikronährstoffmangel einhergehen kann (Diagnostik: Vollblutmineralanalyse).

Haben Sie Fragen? Unser Service Team beantwortet sie gerne unter +49 (0)30 770 01-220.

IMD Berlin MVZ

Nicolaistraße 22
12247 Berlin (Steglitz)

Tel. +49 30 77001-220
Fax +49 30 77001-236

info@imd-berlin.de
IMD-Berlin.de

DAkkS Deutsche Akkreditierungsstelle D-ML-13142-01-00

inflammatio Akademie ONLINEFORTBILDUNG
www.inflammatio.de

C. albicans als Schwermetallfänger

Candida-Hefen können auch dazu beitragen, toxische Schwermetalle unschädlich zu machen. Die Pilze sind offenbar in der Lage, Metallionen zu reduzieren und so in ihre weniger reaktive, elementare Form zu überführen. Es ist außerdem gezeigt worden, dass *Candida*-Biofilme eine extrazelluläre Matrix (bestehend aus Proteinen, Kohlenhydraten, Lipiden und Nukleinsäuren) bilden, die Metallionen binden und damit sowohl den Pilz selbst, als auch den Wirt vor ihrer toxischen Wirkung schützen kann.

Therapeutische Aspekte

Ein Überwuchs von *Candida*-Pilzen im Darm geht häufig mit einer bakteriellen Dysbiose, insbesondere mit verminderten säurebildenden Bakterien und Butyratbildnern einher. Auch nach Antibiosen (insbesondere mit Breitbandantibiotika) kann sich *Candida* durch einen selektiven Wachstumsvorteil gegenüber den Darmbakterien stark vermehren.

Da die Pilze in geringer Menge Teil der physiologischen Mikrobiota sind und auch positive Wirkungen (z.B. Stimulation des Immunsystems) haben, sollte keine Eradikation der *Candida*-Hefen durch Gabe von Antimykotika erfolgen. Stattdessen sollte eine Behandlung der bakteriellen Dysbiose vorgezogen werden. Das kann z.B. durch Anpassung der Ernährung mit reduzierter Zuckerzufuhr und einem erhöhten Anteil an Ballaststoffen erreicht werden. Viele anaerobe Bakterien, darunter auch die Butyratbildner, können durch die vielseitigen Ballaststoffe, die in Gemüse und Vollkornprodukten enthalten sind, in ihrem Wachstum gefördert werden. Auch Probiotika können helfen, das Wachstum von *Candida* im Darm zu unterdrücken. Dabei scheinen verschiedene *Lactobacillus*-Stämme sowie *Saccharomyces boulardii* effektiv zu sein.

Im Fall einer Antibiotika-Behandlung empfiehlt sich die parallele Einnahme eines Probiotikums, um die negativen Auswirkungen auf die Darmbakterien und damit den Wachstumsvorteil der *Candida*-Pilze abzuschwächen.

Da *Candida* spp. robuster als viele Bakterien gegenüber einer Exposition mit toxischen Metallen zu sein scheinen, sollte als Ursache einer Dysbiose mit einem *Candida*-Überwuchs auch eine Metallbelastung (z.B. durch metallischen Zahnersatz oder belastetes Trinkwasser) diagnostisch ausgeschlossen werden (Diagnostik: Multielementanalyse) und ggfls. die Quelle der Metallbelastung eliminiert werden.

Bei immunschwachen Patienten mit einer Prädisposition für invasive *Candida*-Infektionen (z.B. Neutropenie-Patienten) ist die Behandlung eines Überwuchses von *Candida* im Darm mit einem Antimykotikum angezeigt. Diese Behandlung sollte aber, ähnlich wie bei Antibiotika-Behandlungen, durch ein Probiotikum begleitet werden.

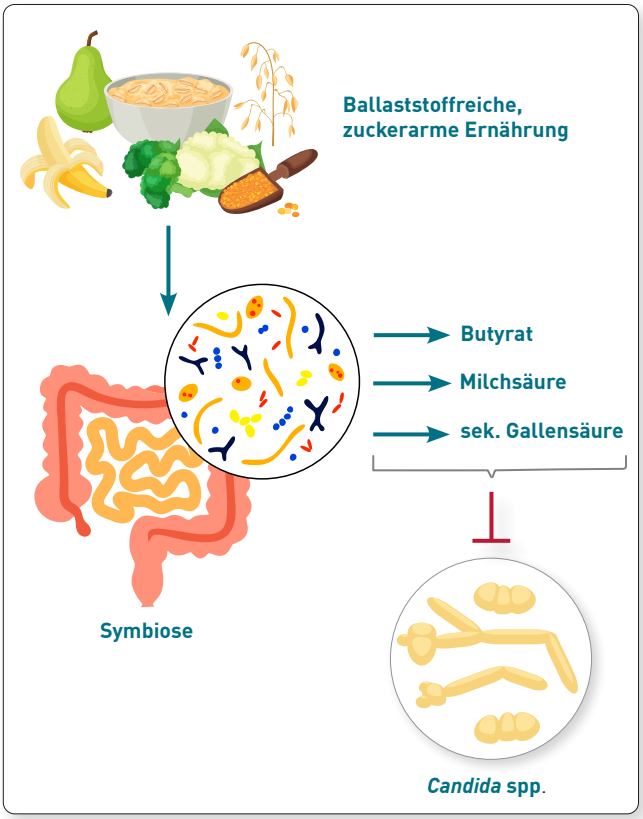

Abb. 2 Die übermäßige Vermehrung von Candida spp. kann durch Ernährung beeinflusst werden

Material

Wir benötigen zwei zu je 2/3 befüllte Stuhlröhrchen. Um lagerungsbedingte Veränderungen zu vermeiden, sollte der Transport der Stuhlröhrchen ins Labor zeitnah und per Kurier erfolgen. Bitte ordern Sie unseren kostenfreien Kurier unter +49 30 77001-450.

Abrechnung

Die Untersuchung auf Pilze im Stuhl (Mykologie) kann sowohl über die gesetzliche Krankenkasse als auch über Privatkassen abgerechnet werden. Für Selbstzahler kostet die Analyse 13,98 €.

Literatur

- Alonso-Monge, Rebeca, et al. „Candida albicans colonization of the gastrointestinal tract: A double-edged sword." PLoS Pathogens 17.7 (2021).
- Bacher, Petra, et al. „Human anti-fungal Th17 immunity and pathology rely on cross-reactivity against Candida albicans." Cell 176.6 (2019).
- Davis, Dana A. „How human pathogenic fungi sense and adapt to pH: the link to virulence." Current opinion in microbiology 12.4 (2009).
- Harrison, Joe J., et al. „Metal resistance in Candida biofilms." FEMS micro-biology ecology 55.3 (2006).
- Kumamoto, Carol A., Mark S. Gresnigt, and Bernhard Hube. „The gut, the bad and the harmless: Candida albicans as a commensal and opportunistic pathogen in the intestine." Current opinion in microbiology 56 (2020).
- Lam, Siu, et al. „Fungal alterations in inflammatory bowel diseases." Alimentary Pharmacology & Therapeutics 50.11-12 (2019).
- Moreno, Abel, et al. „Bioreduction of precious and heavy metals by Candida species under oxidative stress conditions." Microbial Biotechnology 12.6 (2019).
- Robert Koch-Institut, Empfehlung. „Pathogenetische Bedeutung der intestinalen Candidabesiedelung." (2004).
- Sherrington, Sarah L., et al. „Adaptation of Candida albicans to environmental pH induces cell wall remodelling and enhances innate immune recognition." PLoS pathogens 13.5 (2017).