

Empfehlung des Robert Koch-Instituts

# Pathogenetische Bedeutung der intestinalen Candidabesiedelung

## Mitteilung der Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“ des Robert Koch-Instituts

Die vorliegende Kommissionsmitteilung ist in 3 Teile gegliedert. Teil I ist der Einführung in das Thema gewidmet, wobei auf die Auseinandersetzung um das hypothetische „Candidasyndrom“ eingegangen und dessen Bezug zur praktischen Umweltmedizin erörtert wird. Teil II, der Kernteil der Kommissionsmitteilung, enthält die Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche und -analyse in Sachen „intestinale Candidabesiedelung/Candidasyndrom“. Dieser Abschnitt basiert auf den Vorarbeiten einer Freiburger Arbeitsgruppe (M. Lacour, Th. Zunder, F. Daschner). Das von den genannten Sachverständigen erstellte Papier wurde innerhalb der Kommission und unter Hinzuziehung weiterer Sachverständiger eingehend diskutiert und in die hier vorliegende, überarbeitete Form gebracht. Die Schlussfolgerungen und Empfehlungen der Kommission sind in Teil III enthalten.

### Teil I: Einführung

Bei etwa der Hälfte – je nach Studie zwischen 20% und 80% – der gesunden Erwachsenen lassen sich in Proben aus dem Orogastrointestinaltrakt Hefepilze nachweisen, ganz überwiegend *Candida albicans*. Dieses Vorkommen wird von den meisten Experten als kommensale Besiedelung gedeutet. *Candida albicans* ist gleichwohl ein fakultativ pathogener Erreger, der bei lokalen Barrierestörun-

gen und abwehrgeschwächten Patienten („very young, very old, very sick“) zu opportunistischen Infektionen führen kann. Candidainfektionen können unter bestimmten Bedingungen auch bei „Gesunden“ auftreten, etwa in Form der Candidavulvovaginitis [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Darüber hinaus sind Candidainfektionen der Haut und der Schleimhäute sowie tieflokalisierte Candidosen nach hämatogener Ausbreitung (oft in der disseminierten Form) seit langem beschrieben. Zur Hochrisikogruppe zählen Personen mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten (besonders Granulozyten- und T-Zell-Defekte) und Patienten mit malignen Grunderkrankungen, zum Beispiel Leukämiepatienten, die infolge der Chemotherapie eine Schädigung der Mund- und Darmschleimhaut aufweisen und deren Abwehrkräfte durch die Erkrankung, die Chemotherapie und gegebenenfalls durch eine Knochenmarktransplantation und medikamentöse Immunsuppression erheblich reduziert sind. Dagegen sind HIV-infizierte Patienten heutzutage bei adäquater Therapie deutlich seltener betroffen [11]. Eine weitere Risikogruppe sind nicht-neutropenische, „immunkompetente“ Patienten mit Schockzuständen, SIRS und Verbrennungen unter intensivmedizinischer Behandlung [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20]. Außerdem sind Frühgeborene hinsichtlich einer Candidiasis besonders gefährdet [21, 22]. Für

die genannten Risikopatienten bedeutet die intestinale Candidabesiedelung eine potenzielle Gefahrenquelle, da aus ihr lebensbedrohliche tieflokalisierte Candidosen hervorgehen können [11, 23].

Ende der 70er und Anfang der 80er Jahre des vergangenen Jahrhunderts veröffentlichte der amerikanische Arzt C.O. Truss mehrere Arbeiten im „Journal of Orthomolecular Psychiatry“ [24, 25, 26, 27], in denen er die These vertrat, dass die Besiedelung des Intestinaltraktes mit *Candida albicans* bei den betroffenen Personen zu vielfältigen Gesundheitsstörungen, bis hin zu psychischen Symptomen führen könne (s.a. [28]). Durch die weit verbreitete Einnahme von Medikamenten, wie Antibiotika, Corticosteroiden und Ovulationshemmern, sowie durch Nahrungszucker, Alkoholkonsum, Umweltschadstoffe, insbesondere Quecksilber, aber auch Konservierungs- und Lebensmittelfarbstoffe, entstünde eine intestinale Dysbiose mit Fehlbesiedelung oder gar Überwucherung des Darmes durch Candidaspezies. Dies führe schließlich zu einer relevanten Gas-, Alkohol- und Toxinfreisetzung sowie zu Barrierestörungen der Darmwand. *C. albicans* induziere bei anhaltendem Schleimhautkontakt eine immunologische Toleranz und setze damit die lokale Abwehr des Wirtes herab, wo-

durch dem Keim das Eindringen ins Gewebe erleichtert sei und die Abgabe von löslichen Substanzen mit toxischer oder immunogener Wirksamkeit in die Blutbahn ermöglicht würde. Durch die Freisetzung von Candidaantigenen würden gegebenenfalls Immunreaktionen resultieren, wie beispielsweise eine Immunsuppression oder auch Autoimmunreaktionen oder – via Kreuzreaktivität – Nahrungsmittelallergien [28]. Dabei käme es, neben lokalen Effekten am Verdauungstrakt, zu Wirkungen an anderen Organen, etwa dem Gehirn, dem Hormonsystem, der Haut und dem Bewegungsapparat. Nahezu jedes Organsystem könne betroffen sein. Diese Vorstellungen wurden wohl gemerkt in Bezug auf Patienten vertreten, bei denen weder Anhaltspunkte für eine intestinale Candidainfektion noch gar für eine systemische Candidose bestanden.

Truss und andere Protagonisten in Sachen „Candida“ haben somit die Fehlbesiedelung des Darmes als Ausgangspunkt für einen candidaassoziierten Beschwerdenkomplex angesehen. Genannt wurden im gegebenen Zusammenhang unter anderem Verdauungsstörungen, Blähungen, Diarrhöe, Obstipation, Alkohol- und Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Heißhungerattacken, Übergewicht, Überempfindlichkeit gegenüber „chemischen“ Gerüchen, Kurzatmigkeit, Herzbeschwerden, Gelenk- und Muskelschmerzen, Akne, Migräne, chronische Müdigkeit, Depressionen, Ängstlichkeit, vermindertes Selbstvertrauen, beeinträchtigte Bewältigungsstrategien und Lethargie, Libidoverlust und prämenstruelle Beschwerden [26, 28]. Selbst Multiple Sklerose und Schizophrenie wurden von Truss mit einer „Candidiasis“ in Verbindung gebracht [24]. Die so verstandene Candidiasis sei „a chronic systemic condition with multiple manifestations“ [25, S. 288]. Damit war zugleich ein Phänomen postuliert, das in der Folgezeit als „*Candida albicans* hypersensitivity“ bzw. „Candida hypersensitivity syndrome“ oder als „yeast-related-complex“ bezeichnet wurde.

Bereits in seiner 1980 erschienenen, hauptsächlich therapeutischen Aspekten gewidmeten Arbeit betonte Truss, viele Patienten mit „chronic candidiasis“ würden Intoleranzen gegenüber Nahrungsmitteln, Arzneimitteln und Chemikalien entwickeln [25]. Er verwies dabei anerkennend auf die Beiträge Ran-

dolphs, des Begründers der sogenannten Clinical Ecology. So heißt es, die Sensibilisierung könne sich auf „non-food chemicals“ ausdehnen und damit andere Manifestationen einer Umwelterkrankung hervorrufen [25]. Hier zeigen sich also bereits erste Bezüge zur umweltmedizinischen Thematik.

William G. Crook, ein amerikanischer Kinderarzt und „Clinical Ecologist“, förderte mit einem erstmals 1983 und dann in weiteren Auflagen erschienenen Buch, das sich an einen breiteren Leserkreis richtete, die Popularisierung der Candida-Hypersensitivitätshypothese unter der Bezeichnung „yeast connection“ [29]. Crook war bereits in den 1970er Jahren durch klinisch-ökologisch orientierte Publikationen über Nahrungsmittelunverträglichkeiten und das Hyperaktivitätssyndrom in Erscheinung getreten. Andere Klinische Ökologen richteten ebenfalls „ihr Augenmerk besonders auf den Hefepilz *Candida albicans*“ [30, S. 33] (Näheres zur Klinischen Ökologie in [31]). Zum „Candidaproblem“ erschienen auch im deutschen Sprachraum diverse Beiträge in den öffentlichen Medien sowie etliche Laienratgeber, in denen die intestinale Candidabesiedelung zu einer beträchtlichen Gesundheitsgefahr stilisiert worden war. Hefen im Darm wurden als „heimliche Gefahr“ apostrophiert [32], Candida als „entfesselter Hefepilz“ bezeichnet [33], vorgebliche Candidainfektionen als verkannte oder als schleichende Krankheit eingeschätzt, nach der man gezielt suchen müsse [34, 35, 36, 37] und eine „Pilzinvasion“ konstatiert [38]. In naturärztlichen und umweltmedizinischen Praxiszeitschriften wurden teilweise ähnlich weitreichende Thesen vertreten (z. B. [39, 40, 41, 42, 43, 44, 45]). Selbst Protagonisten eines Candidabeschwerdenkomplexes haben die Auswüchse dieser Entwicklung, insbesondere die überzogenen Darstellungen in der Laienpresse und der Ratgeberliteratur kritisiert [46, 47, 48, 49].

Hierzulande wurde und wird die These, dass die intestinale Candidabesiedelung viel häufiger ein gesundheitliches Problem darstelle als gemeinhin angenommen und demzufolge eine größere diagnostische Aufmerksamkeit sowie verstärkte therapeutische Bemühungen erfordere, zum Teil auch in Fachkreisen sehr nachdrücklich vertreten, womit hier ausdrücklich nicht die medizinisch aner-

kannten und intensiv beforschten Candidoseformen gemeint sind. Als Protagonisten der „Candidahypothese“ gelten, neben niedergelassenen Ärzten, mit oft naturheilkundlicher oder umweltmedizinischer Ausrichtung, einige klinische Mykologen und Vertreter kommerzieller Untersuchungseinrichtungen. Man vergleiche dazu beispielsweise die Publikationen [32, 44, 46, 47, 48, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60]. Darüber hinaus wurden von einigen Autoren Interaktionen zwischen der Fremdstoffbelastung des Organismus und der Mikroökologie, wie auch der Immunologie des Darmes respektive der Candidabesiedelung des Darmes oder einem daraus resultierenden Beschwerdenkomplex postuliert oder zumindest für naheliegend erachtet [30, 45, 47, 50, 61, 62, 63]. Muss und Mitarbeiter [64] fanden in einer orientierenden Praxisstudie, dass bei Personen, die goldhaltige Dentallegierungen aufweisen, mit zunehmender Goldkonzentration in den Faeces die Konzentration von sekretorischem IgA in den Stuhlproben signifikant vermindert ist ( $r_0 = -0,23$ ,  $p < 0,05$ ). Personen mit mehr als 3 Goldrestorationen wiesen gegenüber den Personen mit nur 0-3 Goldrestorationen signifikant höhere Candidabesiedelungsdichten in den Stuhlproben auf.

Aufgrund derartiger umweltmedizinischer Implikationen und wegen verbreiteter Candidabefürchtungen bei Patienten mit umweltassoziierten Gesundheitsstörungen finden sich auch in den einschlägigen Lehr- und Handbüchern mehr oder minder ausführliche Beiträge zur intestinalen Candidabesiedelung und zum „Candidasyndrom“ [65, 66, 67, 68, 69]. Wie verbreitet die Thematik bei Patienten umweltmedizinischer Ambulanzen ist, zeigt die unlängst unter Federführung des Robert Koch-Instituts durchgeführte multizentrische MCS-Studie. Danach vermuteten etwa 20% der an der Studie beteiligten Umweltambulanzpatienten eine intestinale Candidabesiedelung als (Teil-)Ursache ihrer Beschwerden [70].

Zur „Candidaproblematik“ haben sich zahlreiche medizinische Fachgesellschaften, Gremien und Experten geäußert. Die American Academy of Allergy and Immunology und das Council of Scientific Affairs der American Medical Association veröffentlichten schon frühzeitig Stellungnahmen zum „candida hypersensitivity syndrome“, worin die-

ses als wissenschaftlich nicht belegt eingestuft worden war [71, 72]. Seither wurden aus dem Blickwinkel verschiedener Fachdisziplinen mehrere Übersichtsartikel zur möglichen pathogenetischen Bedeutung der intestinalen Candidabesiedelungen im Darm verfasst [73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92]. Diese Autoren bezweifeln durchgehend die Existenz eines „Candidasyndroms“ oder „Candida-Hypersensitivitäts-Syndroms“, schließen jedoch zum Teil die Möglichkeit einer candidaassoziierten Diarrhoe sowie in Einzelfällen eine pathogenetische Beteiligung beim Reizdarmsyndrom nicht völlig aus. Eine über den Placeboeffekt hinausgehende Wirksamkeit einer antimykotischen Therapie sei mit Bezug auf das „Candidasyndrom“ ebenfalls nicht zu erkennen. Es entbehre somit einer auf fundierten Studien basierenden diagnostischen wie therapeutischen Grundlage. Bernhardt [73] stellt fest, schon aus pathophysiologischen Gründen – geringer Anteil der Pilze und damit ihres Stoffwechsels im Verhältnis zu den vielfach häufigeren Anaerobiern im Darm – sei künftig auch nicht mit einem wissenschaftlich begründeten Wandel der Ansichten zu rechnen.

Rösch [88] hebt hervor, dass weniger als  $10^6$  Hefen pro g Stuhl bei nicht immungeschwächten Personen keinerlei Krankheitswert hätten und keiner Behandlung bedürftigen. Dagegen könnten bei immungeschwächten Risikopatienten bereits Keimzahlen unter  $10^5$ /g klinisch relevant sein.

Leonhardt und Schmitt [83] geben zu bedenken, dass Keimzahlangaben kritisch zu bewerten seien, „weil die Keimzahl an Candida von der Verweildauer des Stuhls im Darm, von der Probentransportzeit ins Labor, wie auch von der Umgebungstemperatur abhängt.“

Verschiedene Autoren weisen außerdem darauf hin, dass die unkritische Zuordnung von unklaren Beschwerdebildern zu einem Hefepilznachweis im Stuhl nicht nur die Gefahr der Verschleierung behandlungsbedürftiger Grunderkrankungen in sich birgt, sondern auch die Gefahr einer „Mykophobie“ bei einer entsprechend sensibilisierten Patientenklientel [93, 94]. Auch Knoke [80] betont, den diesbezüglichen Ängsten in der Bevölkerung müsse nach wie vor entgegengetreten werden.

Die folgende Literaturübersicht beschreibt den Wissensstand zum Thema intestinale Candidabesiedelung und erörtert strittige Fragen mit Blick auf die Belange der praktischen Umweltmedizin.

## Teil II: Ergebnisse einer systematischen Literaturanalyse

### Vorbemerkungen

Im Folgenden wird über die Ergebnisse einer systematischen Literaturanalyse zum Thema „pathogenetische Bedeutung der intestinalen Candidabesiedelung“ berichtet. Dieser Teil der Kommissionsstellungnahme stützt sich auf Vorarbeiten einer Freiburger Autorengruppe (M. Lacour, Th. Zunder, F. Daschner). Die zugrunde liegende Literatur-Recherche wurde hauptsächlich auf klinisch-epidemiologische Studien mit immunkompetenten Erwachsenen beschränkt. Die Suchbegriffe wurden gemäß der folgenden Fragestellungen ausgewählt (und können in [95] eingesehen werden):

### Ökologie und Epidemiologie der intestinalen Candidabesiedelung

1. Wie häufig finden sich intestinale Candidabesiedelungen beim Menschen?
2. Wird die intestinale Candidabesiedelung durch Antibiotikagabe beeinflusst?
3. Welche sonstigen Faktoren können eine intestinale Candidabesiedelung fördern?
4. Prädisponiert ein Diabetes mellitus zu einer intestinalen Candidabesiedelung?
5. Welche Beschwerden/Erkrankungen werden durch eine intestinale Candidabesiedelung verursacht oder getriggert?

### Infektiologie

1. Gibt es intestinale Candidainfektionen bei immunkompetenten Menschen?
2. Lassen sich bei immunkompetenten Menschen Translokationen von *Candida* spp. aus dem Darm nachweisen?
3. Gibt es bei immunkompetenten Menschen invasive oder systemische Candidainfektionen, für die der Intestinaltrakt das Erregerreservoir darstellt?

### Pathomechanismen und „Candidasyndrom“

1. Kann eine intestinale Candidabesiedelung bei immunkompetenten Menschen eine Barriestörung der Darmwand hervorrufen?
2. Werden durch *Candida* spp. Mykotoxine freigesetzt, die lokale Darmwandreizungen verursachen oder vom Darm resorbiert werden und beim Menschen systemische Beeinträchtigungen hervorrufen können?
3. Kann eine intestinale Candidabesiedelung beim Menschen zu pathogenetisch relevanter intestinaler Gas- und Alkoholbildung führen?
4. Kann eine intestinale Candida-(Fehl)Besiedelung bei immunkompetenten Menschen ein Malassimilationssyndrom verursachen?
5. Kann es durch eine Candidabesiedelung beim Menschen zu einer cholegenen Diarrhoe bzw. Steatorrhoe durch Störungen der Dekonjugation der Gallensäuren kommen?
6. Können durch eine intestinale Candidabesiedelung endokrine Störungen hervorgerufen werden?
7. Kann eine intestinale Candidabesiedelung beim Menschen zu einer klinisch relevanten Immunmodulation oder Allergisierung führen?

### Therapie

1. Ist eine Eradikation von *Candida* spp. mit Antimykotika (z.B. Nystatin) oder alternativen Methoden (z.B. „Anti-Pilz-Diät“) möglich?
2. Bessern sich die mit dem sog. „Candidasyndrom“ bzw. „Candida-Hypersensitivitäts-Syndrom“ in Verbindung gebrachten Symptome unter einer solchen Therapie?

Weitere Einzelheiten zur Methodik der Literaturrecherche und -analyse der Freiburger Arbeitsgruppe sind der Publikation von Lacour et al. [95] zu entnehmen. Die Kommission hat in Ergänzung zu den rund 90 von der Freiburger Arbeitsgruppe einbezogenen Arbeiten noch einmal ebenso viele weitere Literaturquellen, darunter neuere Originalarbeiten, Übersichten und Monographien, bei der Überarbeitung und Fortschreibung des ursprünglichen Papiers berücksichtigt.

### Ökologie und Epidemiologie der intestinalen Candidabesiedelung

#### 1. Häufigkeit der intestinalen Candidabesiedelung beim Menschen

Die unterste Nachweisgrenze für *Candida* spp. im Stuhl liegt bei aufwändigen quantitativ-kulturellen Methoden einschließlich einer Anreicherung in Flüssigmedien bei  $10^2$  KBE/ml [85]. Ohne Berücksichtigung von verschiedenen ethnischen Populationen liegt die Häufigkeit einer orogastrointestinalen Candidabesiedelung ( $\geq 10^2$  KBE/ml) beim Gesunden in Abhängigkeit von der Lokalisation im Orogastrointestinaltrakt, der Abnahmetechnik und den Transportzeiten zwischen 4% und 88% [8, 85].

Bei 20-80% gesunder Erwachsener findet man *Candida* spp. in Stuhlproben, wobei die Keimdichte in der Regel  $10^3$  bis  $10^4$  KBE/g Faeces nicht übersteigt [8, 79, 85, 96, 97].<sup>1</sup> Bei gesunden Mitteleuropäern ist eine intestinale Besiedelungshäufigkeit von rund 50% anzunehmen [85]. Die Kolonisation erfolgt meist während der Geburt oder im Säuglingsalter. *Candida albicans* ist die am häufigsten nachgewiesene Hefe, gefolgt von *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* und *C. parapsilosis* [79, 98]. Der Verdauungstrakt von Warmblütern gilt als das natürliche Habitat von kommensalen Hefen, insbesondere von *C. albicans* [4, 8, 74, 79, 85, 99, 100]. Kolonisierende Stämme von *C. albicans* werden bei gesunden Personen der residenten Darmflora zugerechnet, während Carriage-Stämme zur transienten Flora zählen [79]. Die Zurechnung von *C. albicans* zur residenten Flora des Dickdarmes bedeutet jedoch keineswegs, dass es sich um eine im engeren Sinne wandständige Besiedelung handelt. Vielmehr sind die Darmschleimhaut und die mukosaadhärente Schleimschicht beim Gesunden gar nicht oder nur geringfügig von *Candida* besiedelt [6]. Eine mukosale bakterielle Besiedelung ist dagegen reichlich vorhanden.

Die kommensale Hefeflora des Darmes wird derzeit von den meisten Spezialisten als harmlos eingeschätzt, so-

weit die betroffenen Personen keine intestinale Barrierestörung und keine Immundefizienz oder -suppression aufweisen [58, 74, 76, 78, 79, 80, 85, 101]. Die Vermehrung der Hefen im Darm wird physiologischerweise durch eine Reihe von Faktoren begrenzt, wie z.B. der niedrige pH-Wert im Magen, Verdauungsenzyme, Anaerobiose und die konkurrierende bakterielle Darmflora; die Schleimhautbarriere und das Darmimmunsystem verhindern zudem das weitere Vordringen der Erreger bei Gesunden [3, 6, 50, 58, 101, 102, 103]. Eine Störung des ökologischen Gleichgewichtes im Darm kann durch Verdrängung oder Schädigung der physiologischen bakteriellen Flora zustande kommen, etwa infolge von Infektionen, Antibiotikaaanwendung, Chemotherapie oder Bestrahlung [104, 105]. Die Zunahme der Hefen unter Antibiotika ließ sich auch im Modell der kontinuierlichen Kultur von Darmflora zeigen [106, 107].

Die kommensale Hefeflora ist bezüglich ihres individuellen Vorkommens und ihrer Dichte relativ stabil [85, 96, 108]. Sie gilt als „normale“ Komponente der Darmflora (siehe z. B. [58, 85, 101]). Werte über  $10^5$  ( $10^6$ ) KBE/g Stuhl gelten dagegen als erhöht und sind unter Umständen klinisch bedeutsam [58, 79, 109].

#### 2. Intestinale Candidabesiedelung nach Antibiotikatherapie

Unter oder nach Antibiotikatherapie (besonders Breitspektrum-Antibiotika und Anaerobier-reduzierenden Antibiotika) kann es in vivo und in vitro, bedingt durch den selektiven Wachstumsvorteil von *Candida* spp. gegenüber der bakteriellen Darmflora, zu einer Überwucherung des Darmes mit Hefen kommen, so dass die Candidazahlen über  $10^5$  KBE/g Stuhl ansteigen; außerdem setzt vermehrte Mycelbildung ein [84, 101, 106, 107, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117]. Zur Bedeutung der bakteriellen Flora s. Levy [105].

Krause und Mitarbeiter [112] fanden bei 98 Patienten mit Antibiotika-assoziiertes Diarrhöe (AAD) in 56% der Fälle ein „Candida overgrowth“ ( $\geq 10^5$  cfu/ml Stuhl) sowie ebenfalls bei 56% von 93 antibiotisch behandelten Patienten ohne Diarrhöe (A+D-), während in einer Gruppe von 97 Patienten mit Diarrhöe ohne vorausgegangene Antibiotikabehandlung (A-D+) erhöhte Candidawerte

etwas seltener auftraten (41%), aber immer noch deutlich häufiger waren als in der 107 Personen umfassenden Kontrollgruppe (A-D-), von denen 14% erhöhte Candidazahlen aufwiesen. Die Autoren folgerten daraus, dass erhöhte Candidakonzentrationen im Stuhl sowohl durch Antibiotikatherapie hervorgerufen sein können als auch per se mit einer Diarrhöe assoziiert sein können. Antibiotika können im Übrigen eine Diarrhöe hervorrufen, ohne dass gleichzeitig ein vermehrtes Candidawachstum nachweisbar ist [84, 112, 118, 119].

Antibiotika können sowohl bakterielle Fehlbesiedelungen als auch eine supprimierte bakterielle Colonflora fördern, die, wie auch direkte Arzneimittelnebenwirkungen, eine Diarrhöe bzw. gastrointestinale Beschwerden bedingen können.

#### 3. Welche Faktoren können eine intestinale Candidabesiedelung fördern?

Im Gegensatz zur Antibiotikatherapie scheinen andere in der Diskussion befindliche prädisponierende Faktoren wie Ernährungsgewohnheiten, Lebensmitteladditiva, Umweltschadstoffe, Ovulationshemmer oder andere Medikamente (möglicherweise mit Ausnahme von Antazida und Steroiden) keinen nachweisbaren Einfluss auf die intestinale Candidabesiedelung zu haben.

In einer Studie von Weig et al. [92] erhielten 28 gesunde Freiwillige eine Supplementierung mit raffinierten Zuckern. Es zeigte sich kein erkennbarer Zusammenhang zwischen Zuckereinnahme und der Häufigkeit von *C. albicans*-positiven Stuhlproben oder der *C. albicans*-Konzentrationen in Stuhlproben. Da Monosaccharide sowie die der Verdauung unterliegenden Oligo- und Polysaccharide bereits im Dünndarm resorbiert werden, ist eine direkte alimentäre Beeinflussung der Candidapopulation im Dickdarm auch nicht anzunehmen. Allerdings könnte eine Zuckerezufuhr die Candidabesiedelung im oberen Verdauungstrakt fördern oder unterhalten. Tatsächlich fanden die Untersucher bei Personen mit primär hoher Kolonisationsdichte im Mundraum einen moderaten, aber statistisch signifikanten Anstieg der Candidazahlen im Stuhl wie auch eine Erhöhung der Zahl candidapositiver Stuhlproben. Die Au-

<sup>1</sup> Die Laborergebnisse werden entweder meist als KBE/g bzw. cfu/g Frischgewicht Stuhl oder einfach als Zahl der Candidakeime pro g Frischgewicht Stuhl angegeben. Ungewöhnlich für Stuhl ist der Bezug auf ml.

toren sehen damit die Hypothese bestätigt, „that excessive dietary glucose leads to a multiplication of *C. albicans* proximal to the small intestine and that replicated yeasts reach the large intestine with the feces.“ (a.a.O, S. 1173) Bedacht werden muss außerdem, dass die Ergebnisse dieser Studie bei gesunden Personen erzielt wurden, bei denen von wirksamen Kontrollmechanismen gegenüber einer Candidavermehrung ausgegangen werden kann. Über die Bedeutung einer zuckerreichen Ernährung bei bezüglich einer verstärkten Candidakolonisation disponierten Personen oder abwehrgeschwächten Patienten ist damit noch keine Aussage getroffen. Hierzu wären weitere sorgfältig kontrollierte Verlaufsstudien erforderlich, ebenso zu der Frage, ob bei bestimmten Patientengruppen mittels einer zuckerreduzierten Diät die intestinale Candidabesiedelungsdichte reduziert werden kann.

Im Modell der kontinuierlichen Kultur wiesen Bernhardt und Mitarbeiter [103] ein exzessives Wachstum von *C. albicans* unter aeroben Bedingungen nach, wobei eine rasche Keimschlauchbildung und starke Pseudomyzelentwicklung zu sehen waren. Dieses Ergebnis lässt von der immer wieder zur Beeinflussung der Darmbesiedelung geübten Kolonlavage mit Sauerstoffinsufflation dringend abraten.

Anmerkungen zu prädisponierenden Faktoren der vaginalen Candidakolonisation und Candidavulvovaginitis: Eine Studie von Schmidt et al. [120] an 2 Gruppen von gesunden weiblichen Freiwilligen mit jeweils 60 Teilnehmerinnen untersuchte die vaginale Candidakolonisationsrate in Abhängigkeit von der Einnahme von Ovulationshemmern. Frauen, die Ovulationshemmer einnahmen, hatten keine erhöhte vaginale Kolonisationsrate an *Candida* spp.. In einer Studie von de Oliveira und Mitarbeitern [121] war das Vorkommen von *Candida albicans* im Vaginalsekret von 1004 asymptomatischen portugiesischen Frauen sogar geringer in der Gruppe, die orale Kontrazeptiva einnahmen. Demgegenüber zeigten Fall-Kontroll-Studien, dass orale Kontrazeptiva und das Ernährungsverhalten (wenig Milch, jedoch nicht größere Mengen an diätetischen Kohlenhydraten) als unabhängige Risikofaktoren für eine Vulvovaginitis durch *Candida* spp. gelten können [122, 123, 124]. Leider wurde bei keiner dieser Stu-

dien die intestinale Kolonisationsrate untersucht.

#### **4. Prädisponiert ein Diabetes mellitus zu einer intestinalen Candidabesiedelung?**

Die gesichteten Studien geben keinen Hinweis darauf, dass ein Diabetes mellitus einen signifikanten Risikofaktor für eine intestinale oder oropharyngeale Kolonisation mit *Candida* spp. in vivo darstellt [125, 126, 127, 128].

#### **5. Welche Beschwerden/Erkrankungen werden durch eine intestinale Candidabesiedelung verursacht oder getriggert?**

Der mögliche Zusammenhang zwischen einer intestinalen Candidabesiedelung und gastrointestinalen Beschwerden (z.B. Diarrhöe, Obstipation, abdominale Schmerzen) oder anderen Beschwerden, wie sie beispielsweise von Seiten der Protagonisten eines „Candidasyndroms“ postuliert wurden, ist bisher wissenschaftlich nicht belegt. Seebacher [94] untersuchte 13 Patienten wegen einer angeblich therapieresistenten Darmcandidose mit typischen Beschwerdeangaben. Bei keinem bestanden Anhaltspunkte für eine behandlungsbedürftige Mykose. Bei 4 Patienten konnten *Candida albicans*, bei 3 weiteren andere Pilze nachgewiesen werden. Serologische Untersuchungen ergaben Normalbefunde. Neuerdings wird angenommen, dass *Candida albicans* möglicherweise ein Trigger in der Immunpathogenese der glutensensitiven Sprue/Zöliakie bildet [129]. Die meisten Studien beschäftigen sich mit der Fragestellung der antibiotika- und/oder candidaassoziierten Diarrhöe (Über-sichten bei [84, 105, 130]).

**Candidaassoziierte Diarrhöe.** Es finden sich allerdings nur wenige Untersuchungen zur Häufigkeit der intestinalen Candidabesiedelung bei Patienten mit Diarrhöe, die keine prädisponierenden Faktoren aufwiesen. In der Arbeit von Hazra et al. [131] wurde die Prävalenz von „Candida overgrowth“ in der Fallgruppe mit 6% vs. 2% in der Kontrollgruppe angegeben. Die Untersuchung betraf indische Kinder im Alter von unter einem Jahr, die angeblich keine weiteren Risikofaktoren aufwiesen. Talwar und Mitarbeiter [132] gaben in ihrer Ar-

beit die Prävalenz von *Candida* spp. mit 54,8% an. Bei 6% der Fälle waren allerdings Antibiotika angewandt worden. Außerdem fehlt der für eine Interpretation erforderliche Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe. Auch eine Studie von Chaudhury et al. [133], bei der von 978 Stuhlproben in 15,3% als einziges Pathogen *Candida* spp. gefunden wurde, beweist nicht die pathogenetische Rolle der Hefen im Darm, denn wiederum fehlt die Kontrollgruppe zur Einschätzung des Ergebnisses. In der bereits erwähnten Untersuchung von Krause und Mitarbeitern [112] wurde eine Gruppe von 97 Diarrhöepatienten (ohne Antibiotikabehandlung) mitgeführt, die mit 41% deutlich häufiger „Candida overgrowth“ aufwiesen als die Kontrollpatienten (14%).

Es fand sich keine statistisch gesicherte Assoziation zwischen epigastrischen Beschwerden und einer Candidakolonisation des Gastrointestinaltraktes.

**Reizdarmsyndrom.** Eine Studie beschäftigte sich mit dem möglichen Zusammenhang zwischen Candidabesiedelung und Colon irritabile [134]. Da nur bei 3 der 38 Patienten mit Colon irritabile, die zudem vorangehend Antibiotika erhalten hatten, und bei keiner der 20 gesunden Kontrollpersonen *Candida albicans* nachgewiesen wurde, konnte kein epidemiologischer Zusammenhang zwischen diesen funktionellen Störungen des Intestinaltraktes und *Candida albicans* hergestellt werden. Patienten mit Meteorismus und „Trommelbauch“ wiesen keine vermehrte Candidabesiedelung des GI-Traktes auf.

**Intestinale Candidabesiedelung, perianales Ekzem und Vulvovaginitis.** Es besteht kein Zweifel, dass perianale Ekzeme, Vulvovaginitiden oder andere Genitalinfektionen durch *Candida* spp. bedingt sein können [135, 136]. Nicht gesichert ist hingegen der Zusammenhang zwischen diesen Candidainfektionen und einer intestinalen Candidabesiedelung. Eine Arbeit von Silverman et al. [137] mit matched-pair-Design zeigte keinen Unterschied in der fäkalen Mikroflora bei 20 Patienten mit Pruritus ani und 20 symptomlosen Kontrollen, wobei allerdings keine sichere Zuordnung des Pruritus zu einer Candidainfektion erfolgte. In 2 weiteren Studien fanden sich nur teilweise phänoty-

pische bzw. genotypische Übereinstimmungen zwischen intestinaler *Candida* spp. und vaginaler Candidose/Vulvovaginitis [138, 139].

In einer weiteren Studie konnte weder phäno- noch genotypisch ein Zusammenhang zwischen einer Vaginitis und der Besiedelung mit *Candida* spp. am Gebärmutterhals, Anus oder Rachen hergestellt werden [140].

In einer weiteren Studie fand sich eine erhöhte Prävalenz für eine rektale Candidabesiedelung bei mehreren hundert Patientinnen mit Candidavaginitis im Vergleich zu gesunden Kontrollen [141]. Die Prävalenz der rektalen Candidabesiedelung bei den Patientinnen mit Candidavaginitis war jedoch nicht signifikant unterschiedlich im symptomatischen und asymptomatischen Intervall und Ergebnisse aus dem Exsudat von cervikalen Abstrichen differierten, jedoch nicht signifikant, bei Frauen mit und ohne entzündlichen Veränderungen [141, 142]. Besondere Probleme treten auf bei einer Besiedelung mit *Candida glabrata*, die oft sehr hartnäckig und schwer zu behandeln ist. Zum Teil bestehen dabei keine klinischen Erscheinungen.

**Intestinale Candidabesiedelung und Chronic-Fatigue-Syndrom (CFS).** Eine häufig zitierte Arbeit hatte zum Ziel, die mögliche Assoziation des Chronic-Fatigue-Syndroms mit Candidabesiedelungen im Darm zu klären [143]. Von 100 untersuchten Patienten glaubten 8 Patienten an das Vorliegen eines „Candida-Hypersensitivitäts-Syndroms“ (sog. „yeast-connection“). Diese Patienten unterschieden sich bezüglich der Krankheitsgeschichte, der körperlichen Untersuchung und Laboruntersuchungen nicht von den verbleibenden 92 Patienten ohne „yeast-connection“. Bei 7 Patienten entwickelte sich innerhalb eines Jahres ein psychiatrisches Krankheitsbild. Die Studie ist allerdings nicht geeignet, die pathogenetische Bedeutung von intestinalen Candidabesiedelungen zu klären, da die Gruppeneinteilung (bestehende oder fehlende „yeast-connection“) durch die Krankheitstheorie der Patienten und nicht durch ärztliche Einschätzung und medizinische Befunde determiniert wurde. Aufschlussreicher ist in diesem Zusammenhang die Studie von Mawle et al. [144] an 26 CFS-Patienten und 50 gesunden Kontrollpersonen.

Die Untersucher konnten, bezogen auf *Candida* spp., keine serologischen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nachweisen.

### Infektiologie

#### 1. Intestinale Candidainfektion

Bei immunkompetenten Personen mit intakter enteraler Barriere sind intestinale Candidainfektionen nicht beschrieben. Ein besonderes Problem bieten aber die intensivmedizinisch betreuten Patienten, bei denen eine besondere Risikosituation mit oft gestörter intestinaler Barriere besteht. Hier ist die Möglichkeit einer Infektion bzw. Translokation durch *Candida* spp. gegeben. Die Diagnose einer intestinalen Candidainfektion erfordert im Prinzip eine endoskopische Untersuchung mit Entnahme einer Gewebsbiopsie oder/und eines Abstrichs, zumal die Stuhluntersuchung auf Hefen selbst ausgeprägte histologische Befunde nicht widerspiegelt [77, 90, 91]. Oft wird die intestinale Candidainfektion auch erst autopsisch gefunden. Entsprechende Studien oder Einzelfallberichte liegen vornehmlich für hämato-onkologische oder pädiatrische Patienten vor [145, 146, 147, 148]. Weiterhin ist nicht einmal für immunsupprimierte Patienten mit invasiver Candidainfektion eine Assoziation mit Diarrhöe bekannt.

#### 2. Translokation von *Candida* spp. vom Darmlumen durch die Darmmukosa ins umgebende Gewebe, Lymphsystem und Blut

Der Nachweis einer „intestinalen Translokation“ von *Candida* spp. bzw. von invasiven Candidainfektionen konnte bei immunkompetenten, gesunden Erwachsenen bisher unter normalen Bedingungen nicht erbracht werden. Klassisch ist jedoch der gelungene Selbstversuch von Krause mit großen *C. albicans*-Mengen [149]. Bei Intensivmedizin-Patienten unter parenteraler Ernährung ist eine Schädigung der Darmschleimhaut mit nachfolgender mikrobieller Translokation ebenfalls beschrieben worden. In einer prospektiven Studie von MacFie et al. [150] wurden bei 279 erwachsenen Patienten, die sich einer Laparotomie unterziehen mussten, mikrobiologische Untersuchungen des Magensekrets sowie mesenterialer

Lymphknoten durchgeführt und nachfolgend mit Kulturen von septischen Foci verglichen. Bakterielle Translokationen konnten bei 21% der Patienten nachgewiesen werden. Translokationen von Hefen wurden dagegen in keinem Fall nachgewiesen. Eine Studie von Piarro et al. an Neugeborenen und Kindern, die wegen vorangehender Operationen über einen längeren Zeitraum parenteral ernährt werden mussten, ergab hingegen in Einzelfällen Hinweise auf eine Translokation von *Candida* spp. mit nachfolgender Pilzsepsis nach 32 bis 286 Tagen [151]. In Tierexperimenten und Enterozytenkulturen ergaben sich vor allem bei genereller oder villöser Hypoxie Hinweise auf eine unterschiedliche Adhärenz- und Translokationsrate von bestimmten *C. albicans*-Stämmen [152, 153, 154]. Pappo und Mitarbeiter [155] fanden im Experiment mit Mäusen bei vollständiger parenteraler Ernährung eine erhöhte Translokation von *C. albicans* und schlossen auf eine geänderte Darmbarrierefunktion mit nachfolgender Möglichkeit einer Candidasepsis. Insgesamt gibt es kaum belastbare Hinweise für die Annahme, dass bei immunkompetenten, gesunden Personen mit intakter enteraler Barriere eine relevante Translokation von Candidakeimen vorkommt.

#### 3. Invasive Candidainfektionen

In einem Fallbericht von Calvo et al. [156] wird über eine candidaassoziierte septische Arthritis bei einem immunkompetenten Patienten ohne prädisponierende Risikofaktoren berichtet. Die Durchführung einer vorangehenden Gelenkpunktion wurde bei diesem Patienten nicht beschrieben, so dass pathogenetisch eine hämatogene Streuung bei passagerer Fungämie angenommen werden muss [157]. In einer epidemiologischen Untersuchung über invasive Pilzinfektionen von Rees et al. [158], bei der 1619 Patienten aus der San Francisco Bay Area berücksichtigt wurden, wurden bei 2 bis 8% der Patienten mit invasiven Candidainfektionen keine prädisponierenden Risikofaktoren genannt oder dokumentiert. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass invasive oder systemische Candidainfektionen auch bei vordergründig immunkompetenten Menschen vorkommen können. Inwieweit hier Barrierestörungen oder

(lokale) Immuninsuffizienz zugrunde liegen, lässt sich aufgrund der vorliegenden Informationen noch nicht entscheiden.

## **Pathomechanismen und „Candidasyndrom“**

### **1. Kann eine intestinale Candida-besiedelung bei immunkompetenten Menschen eine Barriestörung der Darmwand hervorrufen?**

Reid und Mitarbeiter [159] zeigten in einem In-vitro-Versuch, dass Lactobacillen die Adhärenz von *Candida albicans* an Fasern und Epithelzellen hemmen können, was auch im Mausmodell mit hitzgetöteten Lactobacillen bestätigt wurde [160]. Diebel und Mitarbeiter [161] fanden in einem In-vitro-Versuch Hinweise für eine erhöhte Translokationsrate von *E. coli* in Anwesenheit von Epithel-adhärenter *Candida albicans*. Bisher liegen in der Literatur aber keine Hinweise für eine erhöhte Translokations- oder Sepsisrate für *E. coli* bei Patienten mit intestinaler Candidabesiedelung vor. Auch sonst gibt es beim Menschen keine Hinweise auf eine durch *Candida* spp. hervorgerufene Barriestörung der Darmwand.

### **2. Intestinale Candidabesiedelung und Mykotoxine**

Die Frage lautet hier, ob durch *Candida* spp. Mykotoxine freigesetzt werden, die lokale Darmwandreizungen verursachen oder vom Darm resorbiert werden und beim Menschen systemische Beeinträchtigungen hervorrufen können. Eine ausführliche Literaturübersicht bei Odds [8] weist keine gesicherte Toxinproduktion durch *Candida* aus. Mykotoxine spielen in der Pathogenese von Candidainfektionen nach bisheriger Kenntnis keine bedeutende Rolle [162]. In jüngster Zeit wurde das immunsuppressiv wirkende Gliotoxin auch bei *Candida albicans* identifiziert [163]. Gliotoxin reduziert in vitro die Makrophagen-Funktionen gegenüber *Candida albicans*, *Aspergillus* spp. und *E. coli*. Hinweise für lokale, die Darmwand reizende oder systemische toxische Effekte durch Gliotoxin oder andere, nicht näher charakterisierte Mykotoxine wurden beim Menschen aber bisher nicht beschrieben.

### **3. Kann eine intestinale Candida-besiedelung beim Menschen zu pathogenetisch relevanter intestinaler Gas- und Alkoholbildung führen?**

Es gibt bislang keinen Nachweis für eine relevante Gasbildung oder Alkoholproduktion durch intestinale Hefen. Die wesentliche Gasbildung im Dickdarm erfolgt durch den Abbau von polymeren Kohlenhydraten aus Pflanzenfasern und anderen Ballaststoffen durch die mit  $10^{12}$ ... $10^{14}$ /g deutlich überwiegenden Anaerobier (*Candida* maximal  $10^6$ /g Stuhl). Nach einer Abschätzung von Bernhardt [73] haben *Candida* spp. lediglich einen Anteil von 0,005% an der intestinalen Gasproduktion.

Ähnliches gilt für eine endogene Alkoholproduktion durch *Candida* spp. im Darm. Über die intestinale Ethanolbildung sind als „autobrewery syndrome“ nur Einzelfallberichte ausschließlich aus der japanischen Bevölkerung veröffentlicht worden [164]. Sie halten einer kritischen Beurteilung auch aus theoretischen Gründen in keiner Weise stand [8, 73, 165]. In der Untersuchung von Geertinger et al. [165] wird die maximale endogene Alkoholproduktion von Hefen im Darm auf 1 mg pro Gramm Stuhl geschätzt, die die normale Entgiftungskapazität der Leber nicht überschreiten würde. Diese Angaben beziehen sich aber auf In-vitro-Untersuchungen von Darmkulturen in 2%-Glucose-haltiger Nährlösung, eine optimale Situation, die im menschlichen Darm aus physiologischen Gründen nicht gegeben ist.

### **4. Intestinale Candidabesiedelung und Malabsorptionssyndrom?**

Aus der Literatur sind keine Studien bekannt, die einen Zusammenhang zwischen intestinaler Candidabesiedelung und einem Malabsorptions- bzw. Malabsorptionssyndrom zeigen [118].

### **5. Kann es durch eine Candida-besiedelung beim Menschen zu einer chologischen Diarrhöe bzw. Steatorrhöe durch Störungen der Dekonjugation von Gallensäuren kommen?**

Bisher gibt es keine Hinweise darauf, dass *Candida* spp. im Darm beim Menschen Gallensäuren dekonjugieren können [104, 118].

### **6. Können durch eine intestinale Candidabesiedelung endokrine Störungen hervorgerufen werden?**

Ein Zusammenhang zwischen einer intestinalen Candidabesiedelung und endokrinologischen Störungen wurde bisher nicht beschrieben, wenngleich das parallele Auftreten eines Hypoparathyreoidismus, einer Hypothyreose oder einer Nebennierenrindeninsuffizienz mit einer chronischen mukokutanen, jedoch nicht auf den Darm bezogenen Candidose dokumentiert ist und auf einen autosomal rezessiven oder autosomal dominanten Vererbungsgang mit unterschiedlicher Penetranz zurückgeführt wurde [166].

### **7. Kann eine intestinale Candidabesiedelung beim Menschen zu einer klinisch relevanten Immunmodulation oder Allergisierung führen?**

Einige tierexperimentelle und In-vitro-Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Funktionen von T-Zellen, NK-Zellen und Monozyten/Makrophagen durch *Candida* spp. beeinträchtigt werden können [163, 167, 168]. Da die zelluläre Immunität bei der Bekämpfung von Candidainfektionen eine übergeordnete Rolle spielt, können diese Befunde als natürliche Abwehrmechanismen interpretiert werden, die es *Candida* spp. ermöglichen, der zellulären Immunität des Wirtsorganismus zu entgehen [169]. In einer Studie von Nawrot et al. [170] zeigten sich Hinweise einer ausgeprägten Suppression der zellvermittelten Immunreaktion bei Patienten mit wiederkehrenden vulvovaginalen Candidosen, aber ob diese Ergebnisse die Ursache oder die Folge einer Vulvovaginitis sind, bleibt offen [169, 170]. In einer Studie von Talluri und Mitarbeitern [171] konnte gezeigt werden, dass hospitalisierte Patienten mit persistierender Candidurie und occulter Candidämie höhere Serumspiegel von Th-2-Zytokinen aufweisen als gemachte Patienten ohne klinische oder labortechnische Hinweise auf eine die ableitenden Harnwege betreffende oder hämatogene Pilzinfektion. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht repräsentativ für immunkompetente erwachsene Patienten, da sie alle bedeutende Risikofaktoren für die Entwicklung einer Candidurie aufwiesen. Andere Untersuchungen zeigen hingegen, dass die Zellwand von *Candida* spp. immunstimulieren

de Effekte auslösen kann [172]. Systemische Wirkungen einer intestinalen Candidabesiedelung auf das Immunsystem wurden hingegen bisher nicht beschrieben [167]. Humorale Faktoren wie die Produktion candidaspezifischer IgA-bzw. von Antikörpern der IgA-Subklassen IgA1 und IgA2, sind selbst bei HIV-infizierten Patienten nicht beeinträchtigt [173].

Nicht auszuschließen ist jedoch ein Zusammenhang zwischen intestinaler Candidabesiedelung und verschiedenen chronischen Beschwerden bei gleichzeitig bestehender IgE-vermittelter Typ I-Sensibilisierung gegen *Candida* spp.. So fanden sich in einer älteren Studie von Petitpierre et al. bei 9 von 12 untersuchten Atopikern (versus 12 Nichtatopikern) Hinweise für einen Zusammenhang zwischen chronischen abdominellen Beschwerden und IgE-vermittelten Nahrungsmittelunverträglichkeiten [174]. Dieser mögliche Zusammenhang ist insofern wichtig, als IgE-vermittelte Typ I-Sensibilisierungen gegenüber *Candida albicans* bei Patienten mit chronischer Urticaria, atopischer Dermatitis, Asthma bronchiale und Rhinitis allergica diskutiert werden und sich allergische Symptome durch conjunctivale und inhalative Provokation mit Aspartat-Proteasen<sup>2</sup> von *Candida albicans* unverzüglich auslösen lassen [175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182]. Einschränkend muss auf andere Studien hingewiesen werden, die den Zusammenhang zwischen IgE-vermittelter Typ I-Sensibilisierung gegenüber *Candida albicans* und atopischer Dermatitis bzw. Urticaria nicht bestätigen konnten oder eine Kreuzreaktivität zwischen *Candida albicans* und *Pityrosporum ovale* bzw. *orbiculare* sowie *Saccharomyces cerevisiae* zeigten [183, 184, 185, 186]. Leider wurde in einer Studie von Middleton et al. [134] zur Frage des möglichen Zusammenhangs zwischen Colon irritabile und der Besiedelungen des Darmes mit *Candida albicans* das Vorliegen *Candida albicans*-spezifischer IgE-Antikörper nicht untersucht. Auch wurde die Untersuchung auf *Candida al-*

*bicans* und nicht auf alle Hefen im Intestinaltrakt bezogen. Unbekannt ist weiterhin, ob allergische Erkrankungen wie Konjunktivitis/Rhinitis allergica, Asthma bronchiale, atopische Dermatitis und Urticaria bei bestehender IgE-vermittelter Sensibilisierung gegenüber *Candida* spp. durch intestinale Candidabesiedelungen getriggert werden können. Beispielsweise konnte der direkte Nachweis einer Korrelation zwischen Hefen im Stuhl und einer atopischen Dermatitis gegenüber gesunden Kontrollpersonen bisher nicht überzeugend erbracht werden [187, 188]. Immerhin bestehen nach Moraes [189] aber bei Frauen Hinweise für eine Korrelation zwischen Candidavaginitis und allergischer Rhinitis und nach Henseler u. Tausch [188] bei dermatologischen Patienten Hinweise für eine Korrelation zwischen Candidabesiedelungen der Haut und atopischer Dermatitis bzw. Urticaria, so dass ein solcher Zusammenhang theoretisch auch für intestinale Candidabesiedelungen bestehen könnte. Heizmann [53] vertrat die Hypothese, dass *C. albicans*-Antigene über den Kontakt mit M-Zellen bei besonders disponiblen (atopischen) Personen zu einer Sensibilisierung führen könnten.

### Therapie

#### 1. Therapeutische Eradikation einer intestinalen Candidabesiedelung?

Eine komplette und anhaltende Eradikation von Hefen im Darm ist nicht möglich [85, 86, 87, 94]. Unter Gabe von Antimykotika (Nystatin, Amphotericin B, Fluconazol) kann die Konzentration an Hefen im Stuhl zwar unter die Nachweisgrenze von  $10^2$  KBE/ml sinken, 4 bis 5 Tage nach Absetzen der Medikamente sind in aller Regel Hefen im Stuhl aber wieder nachweisbar.

Die kohlenhydratarme oder -freie sogenannte „Anti-Pilz-Diät“ erscheint schon konzeptionell fragwürdig, da Mono-, Di- und Oligosaccharide in den proximalen Dünndarmabschnitten vollständig resorbiert werden und für *Candida* spp. im Colon nicht zur Verfügung stehen [73, 81]. Erwartungsgemäß ließ sich in einer Studie von Weig et al. [92] an 28 gesunden Freiwilligen kein Effekt einer zuckerreichen Kost auf die intestinale *Candida albicans*-Besiedelung nachweisen.

#### 2. Bessern sich candidaassoziierte Beschwerden unter antimykotischer Therapie?

In mehreren Untersuchungen wurde versucht, den Effekt einer antimykotischen Therapie auf Beschwerden, die dem „Candidasyndrom“ zugeordnet werden, zu evaluieren. Die meisten Untersuchungen beschäftigten sich mit der Behandlung der sog. „candidainduzierten Diarrhöe“. Das Thema wurde von Levine et al. [84] in einem Review umfassend behandelt. Von 1957 bis 1991 wurden 7 Therapiestudien (Fallzahl: 5-50) mit Nystatin als Verlaufsbeobachtung (keine Kontrollgruppe) durchgeführt und durch 3 Einzelfallberichte ergänzt. Eine Studie hatte ein matched-pair-Design [190]. Bei den meisten Studien und allen Einzelfallberichten werden Antibiotikagaben als prädisponierende Faktoren genannt. Nur eine Studie untersuchte erwachsene Patienten, die offensichtlich keine prädisponierenden Risikofaktoren hatten [191]. Bis auf 2 Studien zeigten alle Behandlungen einen 100%-igen Erfolg (symptomatische und mykologische Response). Bei der Beurteilung dieser Therapiestudien muss allerdings berücksichtigt werden, dass der Wirksamkeitsnachweis der Behandlung bei fehlender Kontrollgruppe nicht erbracht werden kann. So könnte bereits das Absetzen einer Antibiotikatherapie zum Sistieren einer Diarrhöe beitragen oder die Diarrhöe könnte durch direkte Nebenwirkung von Antibiotika bedingt sein [105, 118, 119, 190]. Eine vorausgehende Antibiotikatherapie kann außerdem sowohl bakterielle Fehlbesiedelungen als auch eine supprimierte bakterielle Colonflora fördern, die eine Diarrhöe bzw. gastrointestinale Beschwerden unter Antibiotikatherapie wesentlich plausibler erklären würden als eine mögliche Candidakolonisation des Darmes. Hinzu kommt, dass sich eine infekassozierte Diarrhöe z. B. durch enteropathogene Viren, die in den Studien nicht (vollständig) ausgeschlossen wurden, meist spontan zurückbildet. Interessant ist jedoch eine Studie von Sappington und Mitarbeitern [192] an 25 Patienten mit prolongierter, möglicherweise candidainduzierter Diarrhöe mit einer mittleren Beschwerdedauer von 15,5 Monaten. Bei 6 dieser Patienten ging eine Antibiotikabehandlung voraus. Ansonsten wurden keine weiteren prädis-

<sup>2</sup> Früher auch als saure Protease („acid protease“) bezeichnet. Die etwa zehn bei *C. albicans* nachgewiesenen „secreted aspartyl proteinases“ (SAPs) gelten als pathogenetisch besonders relevante Virulenzfaktoren.



ponierenden Risikofaktoren angegeben. 18 von 25 Patienten reagierten nach 2 bis 3 Tagen prompt auf eine Therapie mit Nystatin. Da bei dieser Studie die spontane Ausheilung der Diarrhöe unwahrscheinlich war und die Patienten aktuell keine Antibiotikatherapie erhielten, die abgesetzt wurde, ist ein Therapieerfolg von Nystatin naheliegend. In der Studie fehlte jedoch eine Kontrollgruppe und die Behandlungsergebnisse wurden bisher noch nicht durch eine weitere Studie bestätigt. Ebenfalls mit großer Vorsicht muss eine Multicenter-Praxis-Studie beurteilt werden, bei der sich 94% der 1325 untersuchten Patienten mit Blähbauch unter einer oralen antimykotischen Therapie (Amphotericin B) symptomatisch besserten [51]. Zwar wurde eine große Fallzahl untersucht und 53,3% der Patienten hatten länger als 4 Wochen Beschwerden. Es fehlt jedoch eine Kontrollgruppe und die mittlere Behandlungsdauer betrug 18 Tage, so dass eine Besserung der Beschwerden auch den Spontanverlauf widerspiegeln könnte. Der Therapieerfolg wurde nicht standardisiert, z.B. mit einer visuellen Analogskala, sondern nach dem klinischen Urteil der behandelnden Ärzte eingeschätzt.

In einer weiteren multizentrischen Therapievergleichsstudie wurden 258 Patientinnen mit candidabedingter Vulvovaginitis entweder mit Vaginaltabletten (Nystatin oder Clotrimazol) alleine oder mit einer Kombination aus Vaginaltabletten und oral verabreichtem Nystatin zur „Darmsanierung“ behandelt [193]. Die Kombinationstherapie zeigte sich bezüglich der symptomatischen und mykologischen Responstrate gegenüber der alleinigen Behandlung mit Vaginaltabletten überlegen. In einer Studie von Spinillo et al. [194] an 125 Frauen mit Candidavaginitis ließ sich hingegen die Relaps-Rate durch Behandlung einer rektalen Candidaesiedelung nicht senken. Dieses Ergebnis wurde durch einen Literaturreview bestätigt [75].

In einer Studie an 42 prämenopausalen Patientinnen mit persistierender oder rezidivierender Candidavaginitis, die gleichzeitig Symptome, die dem sog. „Candida-Hypersensitivitäts-Syndrom“ zugeordnet werden (wie Müdigkeit, prämenstruelles Spannungsgefühl, gastrointestinale Beschwerden und depressive Verstimmungen) aufwiesen, wurde mit 3 aktiven Behandlungen (oral und vagi-

nal Nystatin, oral Nystatin und vaginal Plazebo, oral Plazebo und vaginal Nystatin) therapiert oder oral und vaginal ein Plazebo verabreicht [195]. Die 3 aktiven Behandlungen reduzierten die vaginalen Symptome besser als Plazebo. Nystatin reduzierte im Vergleich zu Plazebo jedoch nicht die Symptome, die dem sog. „Candida-Hypersensitivitäts-Syndrom“ zugeordnet werden.

In 2 dermatologischen Studien wurde bei Patienten mit atopischer Dermatitis oder Urticaria und Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung gegenüber *Candida albicans*, der klinische Verlauf, IgE-Gesamt und die Konzentration an spezifischen *Candida albicans*-IgE-Antikörper unter einer antimykotischen Therapie (z.B. mit Ketoconazol) untersucht [196, 197]. Unter der Therapie besserte sich der klinische Aktivitätsscore und die Konzentration an IgE-Antikörpern sank. Da es sich bei den Studien um einfache Verlaufsbeobachtungen ohne Kontrollgruppe handelte, sind Rückschlüsse auf einen Therapieerfolg durch eine antimykotische Therapie nicht möglich. Derzeit gibt keine überprüfte therapeutische Indikation für eine antimykotische Darmdekontamination.

### Teil III: Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Eine intestinale Candidabesiedelung wird bei gesunden, immunkompetenten Erwachsenen in Abhängigkeit von der Lokalisation im Gastrointestinaltrakt, der Abnahmetechnik und den Transportzeiten häufig nachgewiesen (ca. 20-80%). Maßgebliche Studien haben gezeigt, dass bei rund der Hälfte der erwachsenen Mitteleuropäer *Candida* spp., vorwiegend *C. albicans*, im Stuhl in Mengen von  $10^2$  bis  $10^4$  KBE/g nachweisbar sind. Kolonisierende Stämme von *C. albicans* werden bei gesunden Personen der residenten Darmflora zugerechnet, während Carriagestämme zur transienten Flora zählen.

Die intestinale Candidabesiedelung wird normalerweise durch Wirtsfaktoren und Wechselwirkungen mit anderen Komponenten der orogastrointestinalen Mikroflora begrenzt. Endogene und exogene Faktoren können die Besiedelungsdichte beeinflussen. Bisher gibt es jedoch keine durch sorgfältige klinische Studien belegte Hinweise, dass Ernährungsfaktoren, Lebensmitteladditiva, Umweltschadstoffe,

Ovulationshemmer oder ein Diabetes mellitus eine intestinale Candidabesiedelung fördern können. Die erhöhte Prävalenz einer intestinalen Candidabesiedelung sowie erhöhte Keimgehalte unter Antibiotikatherapie spiegeln den, unter diesen Bedingungen vorhandenen, selektiven Wachstumsvorteil von Hefen gegenüber der bakteriellen Darmflora wieder.

Die kommensale Hefeflora des abwehrkompetenten Menschen ist in der Regel gesundheitlich unbedenklich. Im Unterschied zu zahlreichen Komponenten der residenten bakteriellen Darmflora ist eine Candidabesiedelung jedoch keineswegs bei allen Menschen vorhanden (nachweisbar) und *C. albicans* ist überdies ein fakultativ pathogener Erreger. Über die pathogenetische Bedeutung einer verstärkten intestinalen Candidabesiedelung bei immunkompetent erscheinenden Personen bestehen immer noch kontroverse Auffassungen:

- Die durch *Candida* gebildeten Gas- und Alkoholmengen sind nach bisheriger Kenntnis zu gering, um pathogenetische Bedeutung zu erlangen.
- *C. albicans* bildet keine Mykotoxine.
- Diarrhöen können durch eine Antibiotikabehandlung und möglicherweise durch die damit assoziierte Candidavermehrung sowie eventuell auch durch „Candida overgrowth“ (ohne Antibiotikaanwendung) bedingt sein. Gesichert ist der Zusammenhang zwischen *Candida albicans* und Diarrhöe aber nicht. Behandlungsstudien weisen zwar auf die Möglichkeit einer *Candida*-assoziierten Diarrhöe (ohne Antibiotikatherapie) hin, methodisch einwandfreie placebokontrollierte Therapiestudien liegen bislang aber nicht vor.
- Zusammenhänge zwischen einer intestinalen Candidabesiedelung und epigastrischen Beschwerden sind nicht gesichert.
- Zusammenhänge zwischen einer intestinalen Candidabesiedelung und extraintestinalen Beschwerden/Erkrankungen sind nicht gesichert. Es ist jedoch nicht ganz ausgeschlossen, dass unter bestimmten Umständen eine durch Candidakolonisation bedingte allergische Sensibilisierung auftritt.
- Ob eine intestinale Candidabesiedelung die Entstehung und Erhaltung einer candidabedingten Vulvovagini-

tis fördern kann, wird bisher widersprüchlich beurteilt.

- Weder klinisch-epidemiologische Untersuchungen noch Behandlungsstudien geben bisher Hinweise für die Existenz des „Candida-Hypersensitivitäts-Syndroms“ bzw. „Candida-syndroms“ mit den damit von seinen Befürwortern in Verbindung gebrachten vielfältigen Symptomen und Erkrankungen.

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass die Ökologie der Darmflora respektive die Wechselwirkung ihrer Komponenten (darunter *C. albicans* mit diversen Stämmen) sowie die Beziehungen zwischen Mikroorganismen und Darmmucosa noch unzureichend verstanden sind. Die Bestimmung von Keimzahlen im Stuhl liefert nur sehr grobe Anhaltspunkte über die im Verlauf des Darmlumens lokal sehr verschiedenen Besiedelungsverhältnisse. Des Weiteren unterscheiden sich Candidaarten und selbst die verschiedenen *C. albicans*-Stämme in ihrem Adhärenzvermögen und damit in ihrer pathogenetischen Relevanz.

Die intestinale Candidabesiedelung oder -kolonisation darf keinesfalls mit einer intestinalen Mykose gleichgesetzt werden. Eine Infektion kann sich erst bei Risikopatienten mit Barrierestörungen und oft herabgesetzter Immunabwehr entwickeln. Die zuweilen behauptete Assoziation zwischen einer intestinalen *Candida albicans*-Besiedelung und auch bei Gesunden häufig auftretenden Darmbeschwerden (z.B. Blähungen und Durchfälle) oder Beschwerden, wie sie beim Reizdarmsyndrom auftreten, ist durch Studien nicht ausreichend belegt. Dies gilt mehr noch für unspezifische Befindlichkeitsstörungen und Allgemeinsymptome, die mit hoher Inzidenz in der Bevölkerung auftreten, so dass zwischen positiven Candidabefunden und diversen Beschwerden häufig Koinzidenzen bestehen können, denen keine kausalen Ursache-Wirkungsbeziehungen zugrunde liegen. Andererseits ist es bei der gegebenen noch lückenhaften Datenlage nicht völlig ausgeschlossen, dass bei Personen ohne erkennbare Immundefizienz kausale Zusammenhänge zwischen intestinaler Candidabesiedelung und Darmbeschwerden oder (immunologisch vermittelten?) sonstigen Beschwerden/Erkrankungen bestehen können. Denn obwohl hierfür keine klaren Anhaltspunkte vorliegen, ist es aufgrund methodischer

Probleme doch außerordentlich schwierig, derartige Zusammenhänge empirisch in befriedigender Weise auszuschließen. Wie immer, wenn die Datenlage unbefriedigend ist, entsteht Raum für Spekulationen. Eine solche für Patienten wie für die behandelnden Ärzte unbefriedigende Situation lässt sich nur durch sorgfältige Studien und den damit verbundenen Erkenntniszuwachs entschärfen.

### Empfehlung für die praktische Umweltmedizin

Da

- für die „Candidabestimmung in Stuhlproben“ keine spezifische umweltmedizinische Indikation belegt ist,
- das Bestimmungsverfahren lediglich grobe Abschätzungen über die Candidadichten im intestinalen Lumen gestattet und
- Zusammenhänge zwischen der intestinalen Candidabesiedelung und extraintestinalen Beschwerden/Erkrankungen im umweltmedizinischen Kontext nicht gesichert sind,

kann das Verfahren für die praktische Umweltmedizin nicht empfohlen werden. Entsprechend der von der Kommission verabschiedeten Bewertungskriterien [198] wird die Methode unter umweltmedizinischen Gesichtspunkten der Kategorie III zugeordnet. Maßnahmen dieser Kategorie werden aufgrund mangelnden Erkenntnismaterials unter umweltmedizinischen Aspekten nicht empfohlen. Sie können aber auch nicht abschließend bewertet werden, weil die Datenlage eine solche Bewertung nicht in allen zur Diskussion stehenden Punkten zulässt.

### Anlage

#### Von der Kommission benannte externe Sachverständige

Prof. Dr. Hannelore Bernhardt und Prof. Dr. Manfred Knoke, Klinik für Innere Medizin A, Klinikum der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

PD Dr. Bernhard Hube, Robert Koch-Institut, NG 4 Pathogenitätsfaktoren bei Pilzinfektionen

### RKI-Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“

#### Mitglieder

Dr. A. Beyer (Umweltmed. Ambulanz Berlin-Steglitz/Zehlendorf), Prof. Dr. F. Daschner (Universitätsklinikum Freiburg, Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene), Prof. Dr. W. Dott (Universitätsklinikum Aachen, Institut für Hygiene und Umweltmedizin), Prof. Dr. H. Drexler (Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin), Prof. Dr. H. Dunkelberg (Universität Göttingen, Abt. Allg. Hygiene u. Umweltmedizin), Prof. Dr. H. Eckel (Präsident der Ärztekammer Niedersachsen, Vorsitzender des Ausschusses Gesundheit und Umwelt der Bundesärztekammer), Prof. Dr. Th. Eikmann (Universität Gießen, Institut f. Hygiene u. Umweltmedizin), Prof. Dr. A. D. Kappos (Behörde für Umwelt und Gesundheit Hamburg), Prof. Dr. V. Mersch-Sundermann (Universität Gießen, Institut für Innenraum- und Umwelttoxikologie), Prof. Dr. K. E. von Mühlendahl (Kinderhospital Osnabrück, Gemeinnützige Kinderumwelt GmbH), Prof. Dr. D. Nowak (LMU München, Klinikum Innenstadt, Institut u. Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin), Dr. F.-A. Pitten (Klinikum der Universität Würzburg, Institut für Hygiene u. Mikrobiologie), Dr. W. Stück, Koblenz – Ökologischer Ärztbund/ISDE), Prof. Dr. M. Schwenk (Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg, Abt. Umwelthygiene, Toxikologie, Stuttgart), Dr. R. Suchenwirth (Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Abt. Umweltmedizin/Epidemiologie, Hannover), Prof. Dr. M. Wilhelm (Universität Bochum, Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin).

#### Ständige Gäste

S. Strecker, (Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung, Bonn), Dr. med. N. Englert (Umweltbundesamt, Berlin), Dr. med. A. Hahn (Bundesinstitut für Risikobewertung).

#### Geschäftsstelle im RKI

Dr. med. D. Eis (Geschäftsführer), Dr. med. U. Wolf.

## Literatur

1. Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA et al. (2003) *Clinical Mycology*. Churchill Livingstone/Elsevier Science, New York, Edinburg, London, Philadelphia
2. Bodey GP (Hrsg) (1993) *Candidiasis: pathogenesis, diagnosis, and treatment*. Raven Press, New York
3. Calderone RA (Hrsg) (2002) *Candida und Candidiasis*. ASM Press, Washington, D.C
4. Edwards JE (2000) *Candida species*. In: Mandell D, Bennett JE, Dolin R (Hrsg) *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone, New York, S 2656
5. Gemeinhardt H (Hrsg) (1989) *Endomykosen*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York
6. Hof H (2003) *Mykologie für Mediziner*. Thieme, Stuttgart, New York
7. Müller J (1978) *Mikroökologisch-quantitative Studien über die Sproßpilzflora des Menschen*. Habilitationsschrift. Med. Fakultät, Universität Freiburg i. Br.
8. Odds FC (1988) *Candida and candidosis. A review and bibliography*. Baillière Tindall, London, Philadelphia, Toronto
9. Rippon JW (1988) *Medical mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes*. W.B. Saunders, Philadelphia, London
10. Rupec J, Korting HC (2003) *Candida-Infektion*. In: Plettenberg A, Meigel W (Hrsg) *Dermatologische Infektiologie*. Blackwell, Berlin – Wien, S 222-232
11. Ruhnke M (Hrsg) (2003) *Pilzinfektionen bei immunsupprimierten Patienten*. UNI-MED, Bremen, London, Boston
12. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H et al. (2002) *Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study*. *Intensive Care Med* 28:108-121
13. British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party (1994) *Management of deep Candida infection in surgical and intensive care unit patients*. *Intensive Care Med* 20:522-528
14. Dean DA, Burchard KW (1996) *Fungal infection in surgical patients*. *Am J Surg* 171:374-382
15. Eggimann P, Garbino J, Pittet D (2003) *Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients*. *Lancet Infect Dis* 3:685-702
16. Hedderwick SA, Lyons MJ, Liu M et al. (2000) *Epidemiology of yeast colonization in the intensive care unit*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 19:663-70
17. Ibàñez-Nolla J, Nolla-Salas M, León MA et al. (2004) *Early diagnosis of candidiasis in non-neutropenic critically ill patients*. *J Infect* 48:181-192
18. Pfaller MA, Messer SA, Houston A et al. (1998) *National epidemiology of mycoses survey: a multicenter study of strain variation and antifungal susceptibility among isolates of Candida species*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 31:289-296
19. Pfaller MA, Jones RN, Messer SA et al. (1998) *National surveillance of nosocomial blood stream infection due to species of Candida other than Candida albicans: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE Program*. SCOPE Participant Group. *Surveillance and Control of Pathogens of -Epidemiologic. Diagn Microbiol Infect Dis* 30:121-129
20. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV et al. (2000) *Bloodstream infections due to Candida species: SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latin America, 1997-1998*. *Antimicrob Agents Chemother* 44:747-751
21. Benjamin DK, Jr., DeLong ER, Steinbach WJ et al. (2003) *Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants*. *Pediatrics* 112:543-547
22. Saiman L, Ludington E, Dawson JD et al. (2001) *Risk factors for Candida species colonization of neonatal intensive care unit patients*. *Pediatr Infect Dis J* 20:1119-1124
23. Bernhardt H, Knoke M (2003) *Fakultativ pathogen: Sprosspilze im Gastrointestinaltrakt*. *Kliniker* 32:48-52
24. Truss CO (1978) *Tissue injury induced by Candida albicans: mental and neurologic manifestations*. *J Orthomol Psychiatry* 7:17-37
25. Truss CO (1980) *Restoration of immunologic competence to Candida albicans*. *J Orthomol Psychiatry* 9:287-301
26. Truss CO (1981) *The role of Candida albicans in human illness*. *J Orthomol Psychiatry* 10:228-238
27. Truss CO (1984) *Metabolic abnormalities in patients with chronic candidiasis: the acetaldehyde hypothesis*. *J Orthomol Psychiatry* 13:66-93
28. Truss CO (1983) *The Missing Diagnosis*. The Missing Diagnosis, Inc., Birmingham, Alabama
29. Crook WG (1986) *The yeast connection: a medical breakthrough*. Professional Books, Jackson, Tennessee
30. Runow KD (1994) *Klinische Ökologie*. Hippokrates Verlag, Stuttgart
31. Eis D (2003) *Klinische Ökologie*. In: Beyer A, Eis D (Hrsg) *Praktische Umweltmedizin*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, S 1-35
32. Hauss H, Hauss R (1993) *Hefen im Darm – die heimliche Gefahr*. *Hautnah Mykologie* 3:116-117(2-3)
33. Markus HH, Finck H (1995) *Candida, der entfesselte Hefepilz. Die versteckte Massenkrankheit und ihre Heilung*. Ehrenwirth, München
34. Deutsche Candida-Hilfe e.V., Guzek G, editors (1995) *„Am schlimmsten war, daß mich alle für einen Spinner hielten“: Pilzinfektionen - Betroffene berichten über eine verkannte Krankheit*. medi Verlagsgesellschaft (inzwischen: Promedico), Hamburg
35. Guzek G, Lange E (2002) *Pilze im Körper – krank ohne Grund?* Econ Ullstein List, München
36. Kraske EM (2001) *Candida – natürliche Hilfe bei Darmpilzen*. Gräfe & Unzer, München
37. Mohr P (2001) *Mykosen, die schleichende Krankheit*. Oesch, Zürich
38. Kuhlmann D (1991) *Die Pilz-Invasion. Gefährliche Hefepilze greifen unser Immunsystem und unsere Gesundheit an*. Bio-Medoc-Verlag, Lürschau
39. Costantini AV (1993) *Mykotoxine sind die Ursache der Arteriosklerose*. *Ztg Umweltmed* 1:7-8
40. Ionescu G (2001) *Langfristige Sanierung der Darmflora*. *Z Umweltmed* 9:340
41. Matejka R (2002) *Darmpilze: Tödliche Parasiten oder harmlose Schmarotzer?* *Naturarzt* 142:17/20
42. Sarkisyanz-Heuer H (1996) *Candida – Mykose aus der Sicht der Elektroakupunktur nach Voll (EAV)*. In: Behrendt W, Gerhard I (Hrsg) *Naturheilkunde und Umweltmedizin in der Frauenheilkunde*. Hippokrates Verlag, Stuttgart, S 33-42
43. Schirmer S (1997) *Darmpilze und ihre schweren Folgen*. *Naturarzt [Heft 7]:6-10*
44. Siedentopp U (1993) *Candidosen – ignorierte Infektionen*. *Ztg Umweltmed* 1:8-11
45. Steneberg A (1995) *Candida albicans-Infektionen – keine Modekrankheit*. *Umwelt und Gesundheit* 5:56-60
46. Hauss R (1996) *Hefen im Verdauungstrakt. Ein mikrobiologischer Störfall?* In: Behrendt W, Gerhard I (Hrsg) *NATUM. Naturheilkunde und Umweltmedizin in der Frauenheilkunde*. Hippokrates, Stuttgart, S 49-52
47. Peters U, Zimmermann K (1996) *Umweltschadstoffe, Immunsystem und intestinale Sproßpilzbesiedlung*. *Ztg Umweltmed* 4:169-172
48. Sonnenborn U (1998) *Die „Pilztherapie“ im Widerstreit der Meinungen*. *Ztg Umweltmed* 6:199
49. Weiss T (1996) *Candida - Bedrohung oder Marginalie?* In: Behrendt W, Gerhard I (Hrsg) *NATUM, Naturheilkunde und Umweltmedizin in der Frauenheilkunde*. Hippokrates Verlag, Stuttgart, S 43-48
50. Beckmann G, Ruffer A (2000) *Mikroökologie des Darms. Grundlagen, Diagnostik, Therapie*. Schlütersche GmbH & Co. KG, Hannover
51. Friedel M, Kohler M (1988) *Blähbauch durch Hefen*. *Therapiewoche* 38:3706-3709
52. Hauss R (1990) *Intestinalmykose – Provokationsfaktor bei der Nahrungsmittelallergie*. In: Ottenjann (Hrsg) *Ökosystem Darm II: Mikrobiologie, Immunologie, Morphologie. Klinik und Therapie akuter und chronischer entzündlicher Darmerkrankungen. Ökosystem Darm. Band 2*. Springer, Berlin, S 257-261
53. Heizmann WR (2001) *Pilze suchen im Intestinum: Das lohnt sich manchmal doch!* *Münch med Wschr* 143:32-33
54. Heizmann WR, Nolting S (1999) *Candida – Intestinaltrakt – Immunsystem – Allergie*. Pro-medico, Hamburg
55. Menzel I (1989) *Intestinaler Candidabefall als Provokationsfaktor für Neurodermitis. Candida albicans in den Fäzes/candidaspezifische IgE im Serum*. In: Müller J, Ottenjann R, Seifert J (Hrsg) *Ökosystem Darm*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, S 125-131
56. Menzel I (1991) *Hauterkrankungen und Störungen der Darmökologie*. *Notabene Medici* 21:332-336

57. Nolting S (Hrsg) (1995) Mykosen des Verdauungstraktes. Medi Verlag, Hamburg
58. Nolting VS, Stanescu-Siegmund A, Schwantes PA (1998) Candida und der Intestinaltrakt. Fortschr Med 116:22-28
59. Rieth H (1991) Gefährliche Irrlehre: Pathogene Hefen seien „normale“ Darmbewohner. Pilzdialog [Heft 3]:37
60. Rieth H (1991) Mykosen als Massenerkrankungen. Pilzdialog [Heft 4]:53
61. Schulte-Uebbing C (1996) Angewandte Umweltmedizin. Sonntag Verlag, Stuttgart
62. Sonnenborn U (1993) Auswirkungen von Umweltgiften und anderen exogenen Noxen auf Mikroökologie und Immunologie des Gastrointestinaltraktes. Erfahrungsheilkunde 45:46-49
63. Steneberg A (1996) Umweltmedizin. Wissenschaftliche Buchgesellschaft, Darmstadt
64. Muss C, Drasch G, Roeder G et al. (2000) Fördern Edelmetalle aus zahnärztlichen Legierungen den intestinalen Candida-Befall durch suppressive Wirkung auf das darmassoziierte Immunsystem? Z Umweltmed 8:173-175
65. Eis D (2003) Candidabesiedlung, Candidiasis und „Candida-Syndrom“. In: Beyer A, Eis D (Hrsg) Praktische Umweltmedizin. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Sektion 03.22, S 1-35
66. Fenner T (2001) Mykose-Therapie. In: Böse-O'Reilly, Kammerer S, Mersch-Sundermann V et al. (Hrsg) Leitfaden Umweltmedizin. Urban & Fischer, München-Jena, Kap. 3.4, S 100-103
67. Reichl FX (2000) Taschenatlas der Umweltmedizin. Thieme, Stuttgart
68. Seidel HJ (1998) Praxis der Umweltmedizin. Thieme, Stuttgart
69. Wiesmüller GA, Hornberg C (2002) Candida-Syndrom (CS). In: Dott W, Merk H, Neuser J et al. (Hrsg) Lehrbuch der Umweltmedizin. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, Kap. 14.6., S 519-520
70. Eis D, Beckel T, Birkner N et al. (2003) Multizentrische MCS-Studie: Untersuchungen zur Aufklärung der Ursachen des MCS-Syndroms (Multiple Chemikalienüberempfindlichkeit) bzw. der IEI (idiopathische umweltbezogene Unverträglichkeiten) unter besonderer Berücksichtigung des Beitrages von Umweltchemikalien. In: Umweltbundesamt (Hrsg) WaBoLu-Hefte. Heft 02/03. Umweltbundesamt, Berlin
71. American Academy of Allergy and Immunology – Executive committee [position statements] (1986) Candidiasis hypersensitivity syndrome. J Allergy Clin Immunol 78:271-273
72. Council NR (Hrsg) (1992) Multiple Chemical Sensitivities: Addendum to Biologic Markers in Immunotoxicology. National Academy Press, Washington, D.C.
73. Bernhardt H (1996) Candida im Ökosystem des Orointestinaltraktes. Mycoses 39 [Suppl 1]:44-47
74. Bernhardt H (1998) Pilze im Darm – Normalflora oder Erreger? Z Ärztl Fortb Qualitätssich 92:154-156
75. Denning DW (1995) Fortnightly review: Management of genital candidiasis. BMJ 310:1241-1244
76. Eckhardt VF, Rösch W (1995) Pilze im Darm – Krankheitserreger oder Kommensale. Dtsch Ärztebl 92:1552-1553 (auch: A 2324 - A 2326)
77. Knoke M (1996) Klinische Bilder der Candidose im Orointestinaltrakt. Fiktion oder Realität? Mycoses 39 [Suppl 1]:40-43
78. Knoke M (1998) Pilze im Orointestinaltrakt und ihre wissenschaftlich begründete Stellung. Z Ärztl Fortb Qualitätssich 92:157-162
79. Knoke M (1999) Gastrointestinale Mikroökologie des Menschen und Candida. Mycoses 42 [Suppl 1]:30-34
80. Knoke M (2001) Pilze im Darm. Internist Prax 41:163-164
81. Kreisel W (1999) Pilze im Darm – Klinische Bedeutung. Praxis 88:5-10
82. Lembcke B (1999) Pilze im Darm – Gefahr oder Mythos? Eine Herausforderung ärztlicher Redlichkeit. In: Kirchner T, Lembcke B, Kist M (Hrsg) Ökosystem Darm VIII. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, S 53-63
83. Leonhardt I, Schmitt HJ (1997) Pilze im Darm. Tägk Prax 38:495-496
84. Levine J, Dykoski RK, Janoff EN (1995) Candida-associated diarrhea: a syndrome in search of credibility. Clin Infect Dis 21:881-886
85. Müller J (1993) Besonderheiten von Pilz-Keimträgern als Dauerausscheider. Zbl Hyg 194:162-172
86. Rösch W (1996) Pilze im Darm aus Sicht des Gastroenterologen. Ärztezeitschrift für Naturheilverfahren 37:824-828
87. Rösch W (1996) Pilze im Stuhl, Pilze im Darm – therapeutische Konsequenzen? Versicherungsmedizin 48:215-217
88. Rösch WW (2003) Pilze im Darm (Vortrag), Internistenkongress Wiesbaden 2003 (MMW 145, Nr. 27/28, S. 10)
89. Sander, A., Kist M (1997) Pilze im Stuhl – Mythen und Fakten. Aus labordiagnostischer Sicht. Kas-senarzt 37:36-38
90. Wedding U, Geiss HK, Theilmann I et al. (1995) Candida-Besiedlung und Befall des Gastrointestinaltrakts. Dt Ärzteblatt 92:A-3470-A-3478
91. Wedding U, Geiss HK, Theilmann I et al. (1995) Candida species: im Stuhl und im Kolon? Kas-senarzt 36:40-42
92. Weig M, Karch H, Mühlshlegel F (1999) Pilze im Darm – Fakten, Fragen, Forschungsbedarf. In: Kirchner T, Lembcke B, Kist M (Hrsg) Ökosystem Darm VIII. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S 65-74
93. Fegeler W (1995) Hefepilznachweis im Stuhl – Aspekte zur Bewertung. Pilzdialog 10 [Heft 3/4]:7-8
94. Seebacher C (1996) Mykophobie – eine neue Krankheit? Mycoses 39 [Suppl 1]:30-32
95. Lacour M, Zunder T, Huber R et al. (2002) The pathogenic significance of intestinal Candida colonization – A systematic review from an interdisciplinary and environmental medical point of view. Int J Hyg Environ Health 205:257-268
96. Cohen R, Roth FJ, Delgado E et al. (1969) Fungal flora of the normal human small and large intestine. New Engl J Med 280:638-641
97. Gorbach SL, Nahas L, Lerner PI et al. (1967) Studies of intestinal microflora. I. Effects of diet, age, and periodic sampling on numbers of fecal microorganisms in man. Gastroenterology 53:845-855
98. Haynes K (2001) Virulence in Candida species. Trends Microbiol 9:591-596
99. Dignani MC, Solomkin JS, Anaissie EJ (2003) Candida. In: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (Hrsg) Clinical Mycology. Churchill Livingstone/Elsevier Science, New York, Edinburgh, London, Philadelphia, S 195-239
100. Schauer F, Hanschke R (1999) Zur Taxonomie und Ökologie der Gattung Candida. Mycoses 42 [Suppl 1]:12-21
101. Kennedy MJ (1989) Regulation of Candida albicans populations in the gastrointestinal tract: mechanisms and significance in GI and systemic candidiasis. Curr Top Med Mycol 3:315-402
102. Bernhardt H, Knoke M (1997) Mycological aspects of gastrointestinal microflora. Scand J Gastroenterol 32 [Suppl 222]:102-106
103. Bernhardt H, Zimmermann K, Knoke M (1994) Dimorphismus von Candida albicans im Modell der kontinuierlichen Kultur. Mycoses 37 [Suppl 1]:50-56
104. Knoke M, Bernhardt H (1986) Mikroökologie des Menschen. Mikroflora bei Gesunden und Kranken. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim
105. Levy J (2000) The effects of antibiotic use on gastrointestinal function. Am J Gastroenterol 95 [Suppl 1]:8-10
106. Bernhardt H, Wellmer A, Zimmermann K et al. (1995) Wachstum von Candida albicans in normaler und veränderter Fäkalflora im Modell der kontinuierlichen Kultur. Mycoses 38 [Suppl 1]:22-27
107. Bernhardt H, Zimmermann K, Knoke M (1999) The continuous flow culture as an in vitro model in experimental mycology. Mycoses 42 [Suppl 2]:29-32
108. Müller J, Kappe R, Kubitzka D et al. (1987) Endomykosen im Raum Freiburg. Mykosen 30 [Suppl 2]:9-28
109. Höchter W, Seeliger HPR, Keilig W et al. (1983) Pilzbesiedlung bei Kolitiden. Dtsch Med Wschr 108:416-418
110. Vollaard EJ, Clasener HA, Janssen AJ (1992) Cotrimoxazole impairs colonization resistance in healthy volunteers. J Antimicrob Chemother 30:685-691
111. Giuliano M, Barza M, Jacobus NV et al. (1987) Effect of broad-spectrum parenteral antibiotics on composition of intestinal microflora of humans. Antimicrob Agents Chemother 31:202-206
112. Krause R, Schwab E, Bachhiesl D et al. (2001) Role of Candida in antibiotic-associated diarrhea. J Infect Dis 184:1065-1069
113. Leigh DA, Walsh BT, Leung A et al. (1990) The effect of cefuroxime axetil on the faecal flora of healthy volunteers. J Antimicrob Chemother 26:261-268

114. Mavromanolakis E, Maraki S, Cranidis A et al. (2001) The impact of norfloxacin, ciprofloxacin and ofloxacin on human gut colonization by *Candida albicans*. *Scand J Infect Dis* 33:477-8
115. Ponnuvel KM, Rajkumar R, Menon T et al. (1996) Role of *Candida* in indirect pathogenesis of antibiotic associated diarrhoea in infants. *Mycopathologia* 135:145-147
116. Thomakos N, Maraki S, Liakakos T et al. (1998) Effects of cefamandole, cefuroxime and cefoxitin on yeast fecal flora of surgical patients. *Chemotherapy* 44:324-327
117. Samonis G, Gikas A, Toloudis P et al. (1994) Prospective study of the impact of broad-spectrum antibiotics on the yeast flora of the human gut. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13:665-667
118. Högenauer C, Hammer HF, Krejs GJ et al. (1998) Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 27:702-710
119. Martinez E, Marcos A (1991) Antibiotic-associated diarrhoea. *Lancet* 337:911
120. Schmidt A, Nöldechen CF, Mendling W et al. (1997) Einnahme oraler Kontrazeptiva und vaginale Kandidabesiedlung. *Zentralbl Gynäkol* 119:545-549
121. de Oliveira JM, Cruz AS, Fonseca AF et al. (1993) Prevalence of *Candida albicans* in vaginal fluid of asymptomatic Portuguese women. *J Reprod Med* 38:41-42
122. Spinillo A, Pizzoli G, Colonna L et al. (1993) Epidemiologic characteristics of women with idiopathic recurrent vulvovaginal candidiasis. *Obstet Gynecol* 81:721-727
123. Geiger AM, Foxman B (1996) Risk factors for vulvovaginal candidiasis: a case-control study among university students. *Epidemiology* 7:182-187
124. Reed BD, Gorenflo DW, Gillespie BW et al. (2000) Sexual behaviors and other risk factors for *Candida* vulvovaginitis. *J Womens Health Gen Based Med* 9:645-655
125. Darwazeh AM, MacFarlane TW, McCuish A et al. (1991) Mixed salivary glucose levels and candidal carriage in patients with diabetes mellitus. *J Oral Pathol Med* 20:280-283
126. Dorocka-Bobkowska B, Budtz-Jørgensen E, Wloch S (1996) Non-insulin-dependent diabetes mellitus as a risk factor for denture stomatitis. *J Oral Pathol Med* 25:411-415
127. Hedderwick SA, Wan JY, Bradley SF et al. (1998) Risk factors for colonization with yeast species in a Veterans Affairs long-term care facility. *J Am Geriatr Soc* 46:849-953
128. Willis AM, Coulter WA, Fulton CR et al. (1999) Oral candidal carriage and infection in insulin-treated diabetic patients. *Diabet Med* 16:675-679
129. Nieuwenhuizen WF, Pieters RH, Knippels LM et al. (2003) Is *Candida albicans* a trigger in the onset of coeliac disease? *Lancet* 361:2152-2154
130. Jonkers D, Stockbrügger R (2003) Unexplained Diarrhoea, *Candida* in the Faeces. *Aktuel Ernähr Med* 28:87-92
131. Hazra PR, Mohanty GP, Gupta JC (1975) Infantile diarrhoea: a bacteriological and mycological study. *Indian Pediatr* 12:983-985
132. Talwar P, Chakrabarti A, Chawla A et al. (1990) Fungal diarrhoea: association of different fungi and seasonal variation in their incidence. *Mycopathologia* 110:101-105
133. Chaudhury A, Nath G, Shukla B et al. (1996) Diarrhoea associated with *Candida* spp.: incidence and seasonal variation. *J Diarrhoeal Dis Res* 14:110-112
134. Middleton SJ, Coley A, Hunter JO (1992) The role of faecal *Candida albicans* in the pathogenesis of food-intolerant irritable bowel syndrome. *Postgrad Med J* 68:453-454
135. Pirone E, Infantino A, Masin A et al. (1992) Can proctological procedures resolve perianal pruritus and mycosis? A prospective study of 23 cases. *Int J Colorectal Dis* 7:18-20
136. David LM, Walzman M, Rajamanoharan S (1997) Genital colonisation and infection with *Candida* in heterosexual and homosexual males. *Genitourin Med* 73:394-396
137. Silverman SH, Youngs DJ, Allan A et al. (1989) The fecal microflora in pruritus ani. *Dis Colon Rectum* 32:466-468
138. Poirier S, Auger P, Joly J et al. (1990) Interest of biotyping *Candida albicans* in chronic vulvovaginitis. *Mycoses* 33:24-28
139. Mendling W, Gutschmidt J, Gantenberg R et al. (1998) Vergleich der Stammspezifität von Hefepilzen verschiedener Lokalisation bei Frauen mit Vaginalcandidosen. *Mycoses* 41 [Suppl 2]:23-25
140. Mercure S, Poirier S, Lemay G et al. (1993) Application of biotyping and DNA typing of *Candida albicans* to the epidemiology of recurrent vulvovaginal candidiasis. *J Infect Dis* 168:502-507
141. Fong IW (1994) The rectal carriage of yeast in patients with vaginal candidiasis. *Clin Invest Med* 17:426-431
142. Parsons WL, Godwin M, Robbins C et al. (1993) Prevalence of cervical pathogens in women with and without inflammatory changes on smear testing. *BMJ* 306:1173-1174
143. Renfro L, Feder HM, Lane TJ et al. (1989) Yeast connection among 100 patients with chronic fatigue. *Am J Med* 86:165-168
144. Mawle AC, Nisenbaum R, Dobbins JG et al. (1995) Seroepidemiology of chronic fatigue syndrome: a case-control study. *Clin Infect Dis* 21:1386-1389
145. Kozinn PJ, Taschdjian CL (1962) Enteric candidiasis. *Pediatrics* 30:71-85
146. Knöke M, Bernhardt H, Schwesinger G (1981) Darmmykosen. *Dtsch Med Wochenschr* 106:1238-1239
147. Prescott RJ, Harris M, Banerjee SS (1992) Fungal infections of the small and large intestine. *J Clin Pathol* 45:806-811
148. Bond S, Stewart DL, Bendon RW (2000) Invasive *Candida* enteritis of the newborn. *J Pediatr Surg* 35:1496-1498
149. Krause W, Matheis H, Wulf K (1969) Experimentelle Fungämie und Fungurie durch orale Verabreichung großer Mengen von *Candida albicans* beim gesunden Menschen (Selbstversuch). *Arzneimittelforschung* 19:85-91
150. MacFie J, O'Boyle C, Mitchell CJ et al. (1999) Gut origin of sepsis: a prospective study investigating associations between bacterial translocation, gastric microflora, and septic morbidity. *Gut* 45:223-228
151. Pierro A, van Saene HKF, Donnell SC et al. (1996) Microbial translocation in neonates and infants receiving long-term parenteral nutrition. *Arch Surg* 131:176-179
152. Eaves-Pyles T, Alexander JW (2001) Comparison of translocation of different types of microorganisms from the intestinal tract of burned mice. *Shock* 16:148-152
153. Gianotti L, Alexander JW, Fukushima R et al. (1993) Translocation of *Candida albicans* is related to the blood flow of individual intestinal villi. *Circ Shock* 40:250-257
154. Kim AS, Garni RM, Henry-Stanley MJ et al. (2003) Hypoxia and extraintestinal dissemination of *Candida albicans* yeast forms. *Shock* 19:257-262
155. Pappo I, Polacheck I, Zmora O et al. (1994) Altered gut barrier function to *Candida* during parenteral nutrition. *Nutrition* 10:151-154
156. Calvo Romero JM, Álvarez Vega JL, Salazar Vallinas JM et al. (1998) *Candida* arthritis in an immunocompetent patient without predisposing factors. *Clin Rheumatol* 17:393-394
157. Silveira LH, Cuellar ML, Citera G et al. (1993) *Candida* arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 19:427-437
158. Rees JR, Pinner RW, Haijeh RA et al. (1998) The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Francisco Bay area, 1992-1993: results of population-based laboratory active surveillance. *Clin Infect Dis* 27:1138-1147
159. Reid G, Tieszer C, Lam D (1995) Influence of lactobacilli on the adhesion of *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* to fibers and epithelial cells. *J Ind Microbiol* 15:248-253
160. Wagner RD, Pierson C, Warner T et al. (2000) Probiotic effects of feeding heat-killed *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* to *Candida albicans*-colonized immunodeficient mice. *J Food Prot* 63:638-644
161. Diebel LN, Liberati DM, Diglio CA et al. (1999) Synergistic effects of *Candida* and *Escherichia coli* on gut barrier function. *J Trauma* 47:1045-1050
162. Vartivarian SE (1992) Virulence properties and nonimmune pathogenetic mechanisms of fungi. *Clin Infect Dis* 14 [Suppl 1]:30-36
163. Shah DT, Jackman S, Engle J et al. (1998) Effect of gliotoxin on human polymorphonuclear neutrophils. *Infect Dis Obstet Gynecol* 6:168-175
164. Logan BK, Jones AW (2000) Endogenous ethanol 'auto-brewery syndrome' as a drunk-driving defence challenge. *Med Sci Law* 40:206-215
165. Geertinger P, Bodenhoff J, Helweg-Larsen K et al. (1982) Endogenous alcohol production by intestinal fermentation in sudden infant death. *Z Rechtsmed* 89:167-172

## Empfehlung

166. Coleman R, Hay RJ (1997) Chronic mucocutaneous candidosis associated with hypothyroidism: a distinct syndrome? *Br J Dermatol* 136:24-29
167. Cater RE (1995) Chronic intestinal candidiasis as a possible etiological factor in the chronic fatigue syndrome. *Med Hypotheses* 44:507-515
168. Rotstein D, Parodo J, Taneja R et al. (2000) Phagocytosis of *Candida albicans* induces apoptosis of human neutrophils. *Shock* 14:278-283
169. Fidel jr. PL, Sobel JD (1994) The role of cell-mediated immunity in candidiasis. *Trends Microbiol* 2:202-206
170. Nawrot U, Grzybek-Hryncewicz K, Zielska U et al. (2000) The study of cell-mediated immune response in recurrent vulvovaginal candidiasis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 29:89-94
171. Talluri G, Marella VK, Shirazian D et al. (1999) Immune response in patients with persistent candiduria and occult candidemia. *J Urol* 162:1361-1364
172. Tokunaka K, Ohno N, Adachi Y et al. (2000) Immunopharmacological and immunotoxicological activities of a water-soluble (1→3)-beta-D-glucan, CSBG from *Candida* spp. *Int J Immunopharmacol* 22:383-394
173. Coogan MM, Sweet SP, Challacombe SJ (1994) Immunoglobulin A (IgA), IgA1, and IgA2 antibodies to *Candida albicans* in whole and parotid saliva in human immunodeficiency virus infection and AIDS. *Infect Immun* 62:892-896
174. Petitpierre M, Gumowski P, Girard JP (1985) Irritable bowel syndrome and hypersensitivity to food. *Ann Allergy* 54:538-540
175. Savolainen J, Koivikko A, Kalimo K et al. (1990) IgE, IgA and IgG antibodies and delayed skin response towards *Candida albicans* antigens in atopics with and without saprophytic growth. *Clin Exp Allergy* 20:549-554
176. Akiyama K, Shida T, Yasueda H et al. (1994) Atopic asthma caused by *Candida albicans* acid protease: case reports. *Allergy* 49:778-781
177. Nermes M, Savolainen J, Kalimo K et al. (1994) Determination of IgE antibodies to *Candida albicans* mannan with nitrocellulose-RAST in patients with atopic diseases. *Clin Exp Allergy* 24:318-323
178. Akiyama K, Shida T, Yasueda H et al. (1996) Allergenicity of acid protease secreted by *Candida albicans*. *Allergy* 51:887-892
179. Matsumura N, Aiba S, Tanaka M et al. (1997) Comparison of immune reactivity profiles against various environmental allergens between adult patients with atopic dermatitis and patients with allergic respiratory diseases. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 77:388-391
180. Savolainen J, Kortekangas-Savolainen O, Nermes M et al. (1998) IgE, IgA, and IgG responses to common yeasts in atopic patients. *Allergy* 53:506-512
181. Scalabrin DMF, Bavbek S, Perzanovski MS et al. (1999) Use of specific IgE in assessing the relevance of fungal and dust mite allergens to atopic dermatitis: a comparison with asthmatic and nonasthmatic control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 104:1273-1279
182. Kimura M, Tsuruta S, Yoshida T (2000) IFN-gamma plays a dominant role in upregulation of *Candida*-specific IgE synthesis in patients with atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 122:195-199
183. Doekes G, van Ieperen-van Dijk AG (1993) Allergens of *Pityrosporum ovale* and *Candida albicans*: I. Cross-reactivity of IgE-binding components. *Allergy* 48:394-400
184. Kortekangas-Savolainen O, Kalimo K, Lammintausta K et al. (1993) IgE-binding components of baker's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) recognized by immunoblotting analysis. Simultaneous IgE binding to mannan and 46-48 kD allergens of *Saccharomyces cerevisiae* and *Candida albicans*. *Clin Exp Allergy* 23:179-184
185. Huang X, Johansson SGO, Zargari A et al. (1995) Allergen cross-reactivity between *Pityrosporum orbiculare* and *Candida albicans*. *Allergy* 50:648-656
186. Seebacher C (1999) *Candida* in der Dermatologie. *Mycoses* 42 [Suppl 1]:63-67
187. Buslau M, Menzel I, Holzmann H (1990) Fungal flora of human faeces in psoriasis and atopic dermatitis. *Mycoses* 33:90-94
188. Henseler T, Tausch I (1997) Mykosen bei Patienten mit Psoriasis oder atopischer Dermatitis. *Mycoses* 40 [Suppl 1]:22-28
189. Moraes PS (1998) Recurrent vaginal candidiasis and allergic rhinitis: a common association. *Ann Allergy Asthma Immunol* 81:165-169
190. Danna PL, Urban C, Bellin E et al. (1991) Role of *Candida* in pathogenesis of antibiotic-associated diarrhoea in elderly inpatients. *Lancet* 337:511-514
191. Brabander JOW, Blank F, Butas CA (1957) Intestinal moniliasis in adults. *Can Med Assoc J* 77:478-483
192. Sappington TS, McCarten WG, Hartman CL (1963) Diarrhea and *Candida albicans* infestation of the colon. *Med Ann DC* 32:48-50
193. Nystatin Multicenter Study Group (1986) Therapy of candidal vaginitis: the effect of eliminating intestinal *Candida*. *Am J Obstet Gynecol* 155:651-655
194. Spinillo A, Carratta L, Pizzoli G et al. (1992) Recurrent vaginal candidiasis. Results of a cohort study of sexual transmission and intestinal reservoir. *J Reprod Med* 37:343-347
195. Dismukes WE, Wade JS, Lee JY et al. (1990) A randomized, double-blind trial of nystatin therapy for the candidiasis hypersensitivity syndrome. *N Engl J Med* 323:1717-1723
196. Bäck O, Scheynius A, Johansson SG (1995) Ketoconazole in atopic dermatitis: therapeutic response is correlated with decrease in serum IgE. *Arch Dermatol Res* 287:448-451
197. Morita E, Hide M, Yoneya Y et al. (1999) Assessment of the role of *Candida albicans* antigen in atopic dermatitis. *J Dermatol* 26:282-287
198. Mitteilung der Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“ am Robert Koch-Institut (2001) Grundsätze der Bewertung von umweltmedizinischen Methoden. *Bundesgesundheitsblatt* 44:519-522