

Pilze im Darm – oder vielleicht doch anders und besser: das Mykobiom des Darmes

von *Herbert Hof*

Zusammenfassung

In der Darmflora gibt es nicht nur Sprosspilze, sondern eine große Vielfalt von ganz unterschiedlichen Pilzen, darunter auch diverse Schimmelpilze. Ihre Bedeutung für die Gesundheit des Menschen beziehungsweise für manche Krankheiten ist noch lange nicht verstanden. Im Prinzip gibt es Risiken, wie Infektion, Allergie und Intoxikation, aber auch Nutzen, wie Neutralisierung von pathogenen Bakterien und ihrer Toxine oder eine Stimulierung der Infektabwehr.

Schlüsselwörter: Mykobiom, Schimmelpilze, Sprosspilze, *Candida*, *Rhodotorula*

Abstract

Fungi in the gut – or maybe otherwise and better: the mycobiome of the gut.

Herbert Hof

Not only yeasts are present in the gut flora but rather a vast diversity of various fungi among them several moulds. The relevance of these intestinal habitants is far from being known completely. In principal, they can confer risks such as infection, allergy or intoxication but on the other hand they may provide benefits such as neutralization of noxious potential of bacterial pathogens and their toxins or stimulation of the immune system.

Keywords: mycobiome, moulds, yeasts, *Candida*, *Rhodotorula*

Umwelt & Gesundheit 1 (2019) 16-9

Einführung

Früher hat man in Artikeln mit dem Titel „Pilze im Darm“ nur etwas über Sprosspilze gelesen, weil eben hauptsächlich nur die beim kulturellen Nachweis auf den üblichen Nährböden beziehungsweise Wachstumsbedingungen im Labor gewachsen sind. Neben *Geotrichum*, *Rhodotorula* und *Saccharomyces* fand man vor allem *Candida* spp. (Hof 1995) Aber auch nicht alle der zirka 200 *Candida*-Arten sind kulturell im Stuhl

nachweisbar, weil die meisten davon im Menschen bei 37°C nicht gut gedeihen.

Heute bestimmt man die Pilzflora, das heißt das „Mykobiom“ (Hof 2017) mittels aufwendiger (teurer) Nachweisverfahren der Molekularbiologie, die oft als „next generation sequencing“ oder „whole genome sequencing“ bezeichnet werden. Mit diesen Nachweismethoden werden die Nukleinsäuren der Mikroorganismen, das heißt deren DNA, spezifisch bestimmt und quantifiziert. Damit lassen sich ganze Populationen von Mikroorganismen im Darm bestimmen eben nicht nur Bakterien sondern auch Pilze.

Das Mykobiom

Ziemlich überraschend ist, dass mit diesen modernen Labormethoden eine recht große Zahl von ganz verschiedenen Pilzen im Darm entdeckt wird, dass also normalerweise eine hohe Diversität

besteht (Tabelle 1). Mehr als 180 Arten aus unterschiedlichen Gruppen wurden beschrieben. (Hoffmann et al. 2013, Seed 2014, Hallen-Adams und Suhr 2017, Hof 2017)

Im Vergleich zu der immensen Zahl an Bakterien im Darm, dem so genannten Mikrobiom, sind Pilze im Darm zwar von geringerer Präsenz aber dennoch haben sie eine disproportionale Bedeutung in diesem Ökosystem (Kumamoto 2016), da die Pilze eine etwa zehnfach größere Zellmasse als Bakterien besitzen; ihre Produktion von Metaboliten ist doch erheblich.

In der Wissenschaft es üblich, die Pilze nach bestimmten Kriterien, nämlich ihrer geschlechtlichen Erscheinungsform, in mehrere Gruppen einzuteilen (Hof 2003), nämlich in die Gruppe der *Askomyzeten*, welche die meisten humanpathogenen Pilzarten enthält, der

Tabelle 1: Die wichtigsten Pilze im Darm des Menschen
(Sprosspilze in blau; Schimmelpilze in schwarz)

Art	differente Nomenklatur	Häufigkeit
Askomyzeten		+++
- <i>Saccharomyces</i> spp.	Bierhefe, Bäckerhefe	+++
- <i>Candida</i> spp.	<i>Pichia</i> , <i>Kodamaea</i> , <i>Debaryomyces</i> , <i>Yarrowia</i> etc.	+++
- <i>Geotrichum</i> spp.	<i>Dipodascaceae</i> , <i>Galactomyces</i> , <i>Magnusiomyces</i>	++
- <i>Aspergillus</i> spp.	<i>Eurotium</i> , <i>Fenelia</i> , <i>Neosartorya</i> , <i>Emericella</i>	++
- <i>Penicillium</i> spp.		++
- <i>Fusarium</i> spp.	<i>Gibberella</i>	++
- <i>Cladosporium</i> spp.	Schwärzepilze, Dematiaceen	++
- <i>Alternaria</i> spp.	Schwärzepilze, Dematiaceen	+
- <i>Phoma</i>	Schwärzepilze, Dematiaceen	+
- <i>Nectria</i>	Hypocreales	+
Basidiomyzeten		++
- <i>Cryptococcus</i> spp.	<i>Tremellales</i> , <i>Filobasidiella</i>	++
- <i>Trichosporon</i> spp.	<i>Tremellales</i>	++
- <i>Rhodotorula</i> spp.		++
- <i>Malassezia</i> spp.	<i>Ustilago</i>	++
- <i>Agarica</i> spp.	Hutpilze, Speisepilze	+
Mucorazeen		++

Schwerpunkt

Basidiomyzeten, die überwiegend in der Umgebung des Menschen auftreten, darunter die bekannten Speisepilze und die pflanzenpathogenen Pilze, und der **Mucorazeen**, die früher als *Zygomyzeten* bezeichnet wurden. Am stärksten im Stuhl vertreten sind die *Askomyzeten*, darunter vor allem die Sprosspilze und zwar neben den *Geotrichum*-Arten die Gruppe der *Saccharomycetales*, wozu eben die *Saccharomyces*-Arten (Bierhefe, Bäckerhefe), die *Candida*-Arten und *Geotrichum* gehören. Weitere mehr oder wenig häufige Askomyzeten sind Schimmelpilze aus der Gruppe *Aspergillus*, *Cladosporium* und *Fusarium*. Unter den Basidiomyzeten findet man neben den Sprosspilzen aus der Gattung *Cryptococcus* und *Trichosporon* auch solche der Gattung *Rhodotorula*. (Tabelle 1)

Einige dieser nachgewiesenen Pilze sind nur passager im Darm; so ist die DNA von toten *Agarica* eben dann nachweisbar, wenn man kurz zuvor Speisepilze gegessen hat. Aber andererseits sind die meisten wirklich ständig im Darm und zwar auch als lebende Mikroorganismen.

Auf die Zusammensetzung der Bakterienflora im Darm spielen Essgewohnheiten eine große Rolle; auf die Pilzflora haben die langfristigen Ernährungsgewohnheiten wenig Einfluss; Variationen im Mykobiom hängen eher von kürzlich verzehrten Speisen ab. (Hoffman et al. 2013)

Die so genannte „Pilzdiät“ von Rieth (1988), die primär Zucker als Nahrungsquelle für die Vermehrung von *Candida* im Darm verantwortlich macht, hält einer kritischen Betrachtung nicht Stand und hat keinen wirklichen Einfluss auf Pilze im Darm.

Im Tierexperiment sowie auch beim Menschen kann eine Diät mit Kokosnussöl die Zahl der Sprosspilze im Darm senken. (Gunsalus et al. 2015) Bei übergewichtigen Personen ist nicht nur die bakterielle Darmflora sondern auch das Mykobiom verändert; so ist *Geotrichum* relativ vermehrt. Dagegen sind bei schlanken Personen die *Aspergillen* und die *Mucorazeen* vermehrt. Wenn durch diätetische Maßnahmen das Körpergewicht von dicken Personen abnimmt, ändert sich entsprechend auch das Mykobiom. (Mar et al. 2015). Die Frage ist, ob die Pilze Ursache der Störungen des Körpergewichts sind oder nur Indikator für eine Dysbalance.

Beim Lesen der Publikationen über Pilze ist generell verwirrend, dass ein Pilz unter verschiedenen Namen erscheinen kann. Die Botaniker und Biologen, die eigentlichen Mykologen, benennen die Pilze meistens nach ihrem geschlechtlichen Namen; die Mediziner dagegen benutzen den Namen der ungeschlechtlichen Erscheinungsform, da in ihrem Arbeitsfeld die Pilze sich so zeigen. So heißt eben *Geotrichum* aus der Familie der *Dipodascaceae*, der von Laien oft „Milchschnitzschimmel“ genannt wird, in der Wissenschaft eben *Galactomyces* oder *Magnusiomyces*. (Tabelle 1)

Infektion

Die Rolle als Krankheitserreger dieser üppigen Pilzflora ist im Einzelnen überhaupt nicht geklärt. Man kann sich vorstellen, dass neben den *Candida*-Arten auch *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Malassezia* sowie *Mucor* im Darm als Reservoir für Infektionen fungieren können. Aber die wirklichen Zusammenhänge zwischen Besiedelung im Darm und späterer Infektion sind noch weitgehend ungeklärt.



Abbildung 1: Myzelien (Pilzfäden) und charakteristische Konidien (Pilzsporen) von *Alternaria alternata*

Allergie

Man weiß allerdings, dass einige der Pilze im Darm kaum Infektionen erzeugen können, weil ihnen wesentliche Pathogenitätsfaktoren fehlen, aber doch auf andere Art und Weise die Gesundheit bedrohen. So besitzen viele Arten von *Aspergillus*, *Penicillium* und in ganz besonderem Maße von *Cladosporium* und *Alternaria* (Abbildung 1) mehr oder weniger viele und mehr oder weniger starke Allergene, die zum Teil schon definiert sind. (Hof 2003) Einige sind Bestandteile der Zellwand von Myzelien (Pilzfäden) und von Konidien (Pilzsporen) wie Mannane und Mannoproteine, und andere sind Enzyme, wie Enola-

se und Aspartatproteinasen, die sezerniert werden und in der Umgebung des Pilzes zu finden sind. Ein Pilz kann mehrere Antigene enthalten und produzieren. Viele dieser Pilzantigene sind nicht nur auf eine der Pilzarten beschränkt, sondern dieselben Antigene kommen bei diversen Pilzen vor, so dass Kreuzallergien beobachtet werden. Die Diagnostik von Pilzallergien und vor allem die Interpretation der Laborergebnisse sind also diffizil.

Da Fakt ist, dass ein Mensch normalerweise im Darm allergenhaltige Pilze in erheblicher Menge mit sich trägt (Tabelle 1, Hof 2017), erhebt sich die Frage, ob diese Antigene der Pilze im Darm an allergischen Reaktionen von Erkrankten beteiligt sind, und ob man möglicherweise daraus schließen und vermuten kann, dass selbst eine strikte Vermeidung einer Allergenexposition von außen nicht ausreicht, eine allergische Reaktion zu unterbinden, weil eben die eigene Pilzflora im Darm auch die Allergene produziert. Aber möglicherweise können die lokal im Darm vorhandenen Pilzantigene das Gesamtimmunsystem gar nicht stimulieren, weil sie von diesem Kompartiment aus gar keinen Zugang zum Gesamtimmunsystem haben? In wieweit die allergenen Pilze im Darm an allergischen Geschehen im Körper des Trägers ursächlich beteiligt sind, ist bislang unklar. Viele Fragen bleiben derzeit offen.

Mykotoxinbildung

Ein weiteres Risiko ausgehend von manchen Pilzen für die Gesundheit des Menschen ist deren Fähigkeit Mykotoxine, zum Beispiel Aflatoxin, Patulin, Ochratoxin, Trichothecene und so weiter, zu bilden, die karzinogene, immun-suppressive oder organotoxische Wirkungen entfalten können. (Hof 2003; Hof 2008, Hof 2012, Hof 2016) In besonderem Maße sind *Fusarium* spp., *Aspergillus* spp. und *Penicillium* spp., die eben im Darm in großer Menge vorkommen, im Prinzip dazu in der Lage. (Tabelle 1)

Bislang ist noch nicht bekannt, ob diese Pilze im Darm diese Erbeigenschaften auch unter den gegebenen Bedingungen überhaupt ausbilden. Andererseits sind einige Pilze der Darmflora, zum Beispiel *Trichosporon mycotoxinivorans* in der Lage, Mykotoxine abzubauen, das heißt zu entgiften, und so den Menschen vor diesen Gefahren zu schützen. (Hof 2017)

Schwerpunkt

Die Rolle der Sprosspilze

Die Bezeichnung „Hefe“ ist eigentlich ein Begriff für Bäcker und Bierbrauer. Viel besser ist die Benennung „Sprosspilz“, weil solche Pilze durch eine spezielle Wachstumsform, nämlich die Knospung/Sprossung, charakterisiert sind. Jedoch treten solche Pilze prinzipiell auch in der Gruppe der Basidiomyzeten auf und nicht nur bei den Askomyzeten, zu denen jedoch die wichtigste Gruppe nämlich die *Saccharomycetales* gehören, darunter *Saccharomyces* (Bäckerhefe, Bierhefe) und *Candida* spp. (Hof 2003)

Verwirrend ist, dass einige der so genannten Sprosspilze auch in Hyphenform vorkommen, also unter bestimmten Umständen auch Myzel bilden und somit zu den Fadenpilzen zugerechnet werden könnten.

Bei jedem Menschen kommen Sprosspilze im Darm vor! Sie gehören also natürlicherweise zur Standortflora, der so genannten residenten Flora. Wenn die Bedingungen günstig sind, können sie als typische Opportunisten die Chance nutzen und sich im Darm massiv vermehren. Ein Beispiel dafür ist die Zerstörung der bakteriellen Konkurrenz durch **Breitspektrumantibiotika**, die zur Therapie von Infektionen vor allem bei Schwerstkranken eingesetzt werden müssen. Ein weiteres Beispiel ist ein starkes Angebot an Nährstoffen; wenn zum Beispiel durch falsche Ernährung oder durch stoffwechselbedingte Krankheiten, etwa durch eine Störung der Bildung von Verdauungsenzymen im Dünndarm, die Nahrungsbestandteile nicht weitgehend abgebaut und resorbiert werden, vermehren sich als Ausgleich die Sprosspilze im Dickdarm, die man dann in großer Zahl im Kot nachweisen kann.

Die Diagnose „*Candida* im Stuhl“ ist also zunächst nur Zeichen einer Balancestörung der Darmflora durch exogene oder endogene Einflüsse. (Hof 2017) Solche Laborergebnisse lassen also nur eine Aussage über die Vermehrung im Lumen des Dickdarmes zu. Das sagt erst einmal nichts aus, ob der gesamte Darm – vor allem der Dünndarm – kolonisiert ist! An und für sich hat ein solcher Zustand keinen Krankheitswert, denn die meisten Pilze sind in erster Linie harmlose Kommensalen.

a) Schaden - Infektion

Immer wieder wird diskutiert, ob Sprosspilze aus dem Darm die Quelle für Infektionen sein könnten, vor allem dann, wenn sie massenhaft im Kot nachweisbar sind. In der Tat ist bekannt, dass Sprosspilze an die Oberfläche von Schleimhautepithelien binden können. Nach diesem ersten, notwendigen Schritt der Adhäsion, vermehren sie sich an der Stelle und bilden eine Mikrokolonie. (Abbildung 2)

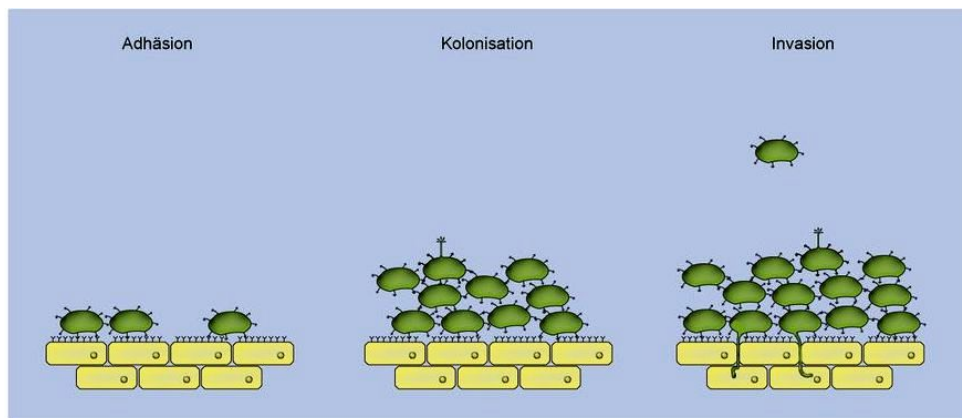


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Invasion von Sprosspilzen in Haut beziehungsweise Schleimhaut

Der Dickdarm stellt durch sein lückenloses Epithel eine mechanische Barriere beim gesunden Menschen dar; die Vorstellung, dass Pilze in Form von Persorption innerhalb von wenigen Minuten zwischen den Epithelzellen hindurch ins Blut gelangen könnten, (Volkheimer 1977) ist eine unglaubliche Hypothese. Wenige pathogene, angriffs-lustige Pilze, darunter manche Stämme von *Candida albicans*, können eine Invasion der Schleimhautepithel erreichen. Sie haben die Möglichkeit auch Keimschläuche auszubilden, welche mit Hilfe von Virulenzfaktoren, wie dem Candidalysin – einem Zytotoxin – (Moyes et al. 2016) und anderen Enzymen, die Zellverbindungen spalten können. Aber selbst dann kann ein abwehrtüchtiger Mensch mit Hilfe seiner Infektabwehr, besonders zu erwähnen die Leukozyten, die weißen Blutkörperchen, eine Ausbreitung effektiv verhindern. So findet man selbst bei Schädigung des Epithels, also zum Beispiel bei Patienten mit *Colitis ulcerosa*, wo die Dickdarmwand großflächige Defekte hat, oder bei *Morbus Crohn* mit Läsionen der Dünndarm-schleimhaut, nicht regelmäßig eine Fungämie (Pilze im Blut). Es gibt viele andere Wege und Eintrittspforten, die

zur Fungämie führen, zum Beispiel kolonisierte Hautareale oder Infusionsbestecke. (Hof 2017)

Allergie

Massive Vermehrung von Sprosspilzen im Stuhl werden für eine hypersensitive Reagibilität gegenüber inhalativen Antigenen (Schulze und Sonnenborn 2009), aber auch gegen Lebensmittelallergene (et al. 2013) verantwortlich gemacht; die praktischen Auswirkungen dieser Eigenschaften sind noch umstritten.

b) Nutzen

Eine massive Vermehrung von Sprosspilzen im Darm bringt nicht nur Gefahren mit sich, sondern auch möglichen Nutzen, denn sie können vor bakteriellen Infektionen und Intoxikationen schützen.

Die probiotische Wirkung von Sprosspilzen ist schon lange bekannt. Die therapeutische oder prophylaktische Gabe von *Saccharomyces*, speziell von einem besonderen Stamm, *Saccharomyces boulardii* (die eigentlich richtige Bezeichnung ist: *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii*), hilft gegen bakterielle Enteritis. Das **Mannan**, der bedeutendste Anteil in der Zellwand von Pilzen, bindet und neutralisiert pathogene Durchfallerreger und deren Toxine. (Gedek 1980) Der andere wichtige Anteil in der Zellwand von Sprosspilzen aus der Gruppe der Askomyzeten, darunter eben *Saccharomyces*, nämlich **Glucan** ist ein Immunstimulanz. Es stellt ein starkes PAMP (pathogen associated molecular pattern) dar, welches an den Zellrezeptor Dectin 1 auf Leukozyten bindet, wodurch von diesen Entzündungszellen viele Signale freigesetzt werden, welche



Abbildung 3: Koloniemorphologie von diversen Sprosspilzen auf Sabouraud Agar. Rötlichpigmentierte Kolonien von dem basidiomycetischen Sprosspilz *Rhodotorula* bedingt durch Karotin, während die askomycetischen Sprosspilze *Saccharomyces* und *Candida albicans* unpigmentiert bleiben

das Immunsystem zur Abwehr alarmieren. (Hof 2017) (Die Pharmaindustrie bietet übrigens käufliche glucanhaltige Präparate – zum Beispiel ImmunLoges^R – zur Immunstimulation an).

Außerdem können mehrere Pilzmetabolite nützlich sein. Pilze haben die genetische Fähigkeit, Proteine, Lipide, Kohlehydrate und andere Stoffe zu produzieren. Vitamin A kann vom Menschen nicht synthetisiert werden. Er ist also auf Zufuhr von außen, zum Beispiel mit der Nahrung, angewiesen. *Rhodotorula*, ein basidiomycetischer Sprosspilz, den man häufig im Darm findet, bildet Karotin, die Vorstufe von Vitamin A. (Abbildung 3)

Fazit und Ausblick

Die modernen molekularbiologischen Methoden erlauben eine Bestimmung einer gesamten Population von diversen Pilzen im Darm des Menschen, wogegen früher mit den kulturellen Methoden nur ein ganz kleiner Ausschnitt und zwar überwiegend Sprosspilze aus der Gruppe der *Askomyceten*, nämlich *Saccharomyces*, *Candida* und so weiter erfasst wurden. Erstaunlich ist die Vielfalt der Pilze im Darm, die das Mykobiom darstellen. Verhältnismäßig wenig wissen wir derzeit schon definitiv über deren Bedeutung als Erreger von Infektion, Allergie oder Intoxikation. Aber im Prinzip gibt es viele Hinweise, dass sie unter Umständen schädlich (Infektion, Allergie) aber vor allem auch nützlich für die

Gesundheit des Menschen sein können (Produktion von Produkten, welche als Vitamine wirken oder als Immunstimulanz).

Eine Dysbalance dieser natürlichen Pilzflora im Darm, die eventuell zu einer Vermehrung von Sprosspilzen im Darm führt, ist meist die Folge einer Störung, aber nicht die Ursache und hat an und für sich keinen Krankheitswert und ist somit nicht therapiebedürftig.

Prof. Dr. med. *Herbert Hof*

MVZ Labor *Limbach* und Kollegen

Im Breitspiel 16

69126 Heidelberg

Tel.: 06221 - 34 32 342

Email: herbert.hof@labor-limbach.de

Literatur:

Gedek B: Kompendium der medizinischen Mykologie. Parey (Berlin 1980)

Gunsalus KT, Tornberg-Belanger SN, Mattahan NR, Lichtenstein AH, Kumamoto CA: Manipulation of host diet to reduce gastrointestinal colonization by the opportunistic pathogen *Candida albicans*. *mSphere* **1** 1 (2015) pii: e00020-15

Hallen-Adams HE, Suhr MJ: Fungi in the healthy human gastrointestinal tract. *Virulence* **8** 3 (2017) 352-8

Hof H: Pilze im Darm. Was nun? *Med Welt* **46** (1995) 219-21

Hof H: Mykologie für Mediziner. Thieme Verlag (Stuttgart 2003)

Hof H: Medizinische Relevanz der Mykotoxine. *Dtsch Med Wochenschr* **133** 20 (2008) 1084-8

Hof H: Lebensmittelsicherheit? Die Rolle von Mykotoxinen. *Der Allgemeinarzt* **34** 9 (2012) 62-3

Hof H: Mycotoxins in milk and human breast milk. *GMS Infect Dis* **4** (2016) 1-5

Hof H: Pilze im Darm – Das Mykobiom des Darmes. *Z f Gastroenterologie* **55** 8 (2017) 772-8

Hoffmann C, Dollive S, Grunberg S, Chen J, Li H, Wu GD, Lewis JD, Bushman FD: Archaea and fungi of the human gut microbiome: correlations with diet and bacterial residents. *PLoS One* **8** 6 (2013) e66019

Kumamoto CA: The fungal mycobiota: small numbers, large impacts. *Cell Host Microbe* **19** 6 (2016) 750-1

Mar Rodríguez M, Pérez D, Javier Chaves F, Esteve E, Marin-García P, Xifra G, Vendrell J, Jové M, Pamplona R, Ricart W, Portero-Otin M, Chacón MR, Fernández Real JM: Obesity changes the human gut mycobiome. *Sci Rep* **5** (2015) 14600

Moyes DL, Wilson D, Richardson JP, Mogavero S, Tang SX, Wernecke J, Höfs S, Gratacap RL, Robbins J, Runglall M, Murciano C, Blagojevic M, Thavaraj S, Förster TM, Hebecker B, Kasper L, Vizcay G, Iancu SI, Kichik N, Häder A, Kurzai O, Luo T, Krüger T, Kniemeyer O, Cota E, Bader O, Wheeler RT, Gutschmann T, Hube B, Naglik JR: Candidalysin is a fungal peptide toxin critical for mucosal infection. *Nature* **532** 5797 (2016) 64-8

Rieth H: Mykosen-Anti-Pilz-Diät in 50 Folgen. notamed Verlag (Melsungen 1988)

Schulze J, Sonnenborn U: Yeasts in the gut: from commensals to infectious agents. *Dtsch Ärztebl Int* **106** 51-2 (2009) 837-42

Seed PC: The human mycobiome. *Cold Spring Harb Perspect Med* **5** 5 (2014) a019810

Volkheimer G: Persorption of particles: physiology and pharmacology. *Adv. In Pharmacology* **14** (1977) 163-87

Buchempfehlung:

Medizinische Mikrobiologie von *Herbert Hof* und *Dirk Schlüter*
Das Lehrbuch erscheint im April 2019 in der 7. vollständig überarbeiteten und erweiterten Auflage.



Thieme Verlag (Stuttgart 2019) 768 Seiten, 560 Abbildungen, ISBN: 978-3-13-242355 8, EUR 59,99.