



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Gastrointestinale Infektion mit *Candida albicans*: Ein Mausmodell

Autor: Meike Schröder
Institut / Klinik: Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Doktorvater: Prof. Dr. H. Hof

Candida albicans verursacht sowohl lokale als auch systemische Infektionen, deren steigende Anzahl in der zunehmenden Häufigkeit immunkompromittierender Erkrankungen begründet liegt. Die *Candida*-Oesophagitis ist eine bei AIDS-Patienten sehr häufig vorkommende Erkrankung.

Ziel dieser Arbeit war die Etablierung eines Modells gastrointestinaler Candidiasis, das - auf verschiedene Pilzstämme angewendet - zur Untersuchung von Lokalisation, Dissemination und Immunreaktion dieser Infektion sowie zur Bestimmung der Bedeutung von Virulenzfaktoren genutzt werden konnte.

Für das Infektionsmodell wurden Mäuse als Versuchstiere gewählt.

Zur Beurteilung der Infektion wurden zu verschiedenen Zeitpunkten die Keimzahlen im Gewebe bestimmt und PAS-gefärbte Präparate angefertigt. Verschiedene *Candida albicans*-Stämme wurden nach *In vitro*-Bestimmung der Virulenzfaktoren Phospholipase, Proteinase und Keimschlauchlänge miteinander verglichen. Unter anderem kamen Proteinase-Defekt-Mutanten zur Anwendung. Die Reaktion des Immunsystems wurde durch Immunhistologie dokumentiert.

Eine persistierende gastrointestinale Candidiasis konnte bei oraler Verabreichung von 1×10^8 Pilzzellen durch Induktion von Neutropenie mittels Cyclophosphamid und durch gleichzeitige antibiotische Behandlung erzeugt werden.

Die Infektion konzentrierte sich auf die Magenschleimhaut mit besonderer Betonung der cardialen Region, wo von Immunzellen umgebene Hyphenansammlungen in Mucosa und Submucosa invadierten. Die Keimzahlen in der Cardia waren wesentlich - für einige der untersuchten Stämme nach Student's t-Test signifikant - höher als in allen anderen Abschnitten des Magendarmtrakts.

Bei diesem Infektionsmodell konnte keine Dissemination in Niere, Lunge, Hirn oder Milz beobachtet werden. Die Infektion der Leber blieb auf die Gallenblase beschränkt. Dies ist wohl im Sinne einer ascendierenden Cholezystitis zu interpretieren.

Beim Vergleich von Histologie und Keimzahlen verschiedener *Candida albicans*-Stämme waren diejenigen Stämme besonders virulent, deren Phospholipaseaktivität hoch war. Eine Korrelation der Virulenz mit Keimschlauchlänge oder Proteinaseaktivität, die bei systemischer Infektion eine große Bedeutung beigemessen wird, ließ sich dagegen auch bei Verwendung verschiedener proteinase-defekter Stämme nicht etablieren. Diese Ergebnisse entsprechen der Vermutung, daß die Bedeutung der Virulenzfaktoren vom jeweils infizierten Gewebe abhängt.

Das Immunsystem reagierte auf gastrointestinale Candidose mit einer Einwanderung von Granulozyten, gefolgt von Makrophagen und CD4-positiven Zellen. CD8-positive Zellen wanderten nicht in das infizierte Gewebe ein. Die Abwehrzellen umringten in der Mucosa Ansammlungen von Pilzzellen in Hyphenform, das umliegende Gewebe war - einer entzündlichen Veränderung entsprechend - ödematös aufgelockert.

Dieses Mausmodell gastrointestinaler Candidiasis entspricht weitestgehend den Infektionsbedingungen beim immunkompromittierten, antibiotisch behandelten Patienten. Der Verlauf von muriner und humaner *Candida albicans*-Infektion ist ähnlich. In unserem Modell korrelierte unter den *in vitro* bestimmten Virulenzfaktoren nur die Phospholipaseaktivität mit der Schwere der Infektion. Pilzhyphen invadierten besonders in der Cardia in Mucosa und Submucosa. Obwohl eine ascendierende Cholezystitis beobachtet wurde, kam es nicht zu einer Dissemination der Infektion.