

Aus dem Institut für Pilzkrankheiten und Mikrobiologie

DISSERTATION

Gallenblase und Prostata als endogenes Erregerreservoir für  
*Candida albicans*

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae  
(Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anja Köhler

aus Berlin

Gutachter/in:      1. Prof. Dr. med. habil. H. Tietz  
                            2. Priv.-Doz. Dr. med. habil. St. Koch  
                            3. Prof. Dr. med. P. Nenoff

Datum der Promotion: 9. September 2011

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Tietz, der nicht nur die Idee zu vorliegender Arbeit entwickelte, sondern mir auch mit fachlicher Kompetenz und persönlichem Engagement stets unterstützend zur Seite stand.

Ich bedanke mich ebenso bei allen Mitarbeitern des Instituts für Mykologie, ohne die die praktische Umsetzung dieser Arbeit nicht realisierbar gewesen wäre.

Herr Dr. Koch sowie den Mitarbeitern des Instituts für Pathologie, Bad Saarow danke ich für die unkomplizierte Bereitstellung von Probenmaterial zur Durchführung einer postmortalen Studie.

Ebenso zu großem Dank verpflichtet bin ich den urologischen Praxen Dr. Köhler, Dr. Speck und Dr. Suckow, die mir die Untersuchung von Ejakulaten und Prostatastanzbiopsien ermöglichten.

Ich bedanke mich ebenfalls bei Herrn Prof. Müller, der mir im Rahmen der ersten Idee zu einer Lebzeitstudie die Durchführung der erforderlichen Untersuchungen an seiner Klinik anbot.

Meinem Freund Henrich danke ich für die Unterstützung in so manch technischer und ästhetischer Frage, seine Gelassenheit und dafür, dass ich mich auf seine Hilfe uneingeschränkt verlassen konnte. Danke für das Vertrauen dass Du mir und meiner Arbeit stets entgegengebracht hast!

Meinen Eltern möchte ich für den Zuspruch und die Motivation danken, womit sie mein gesamtes Studium und meine Promotion die letzten Jahre unterstützt haben. Ohne Euch wäre dies so nicht möglich gewesen – Vielen Dank!

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>VII</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Candidose .....	1
1.2 Gallenblase .....	3
1.3 Prostata .....	6
<b>2 Aufgabenstellung .....</b>	<b>10</b>
<b>3 Methodik .....</b>	<b>11</b>
3.1 Probenentnahme Gallensaft/ Oral- und Analabstriche .....	11
3.2 Probenentnahme Prostatagewebe .....	12
3.3 Probengewinnung Ejakulat .....	13
3.4 Mykologische und bakteriologische Untersuchung .....	14
3.5 Histologische Untersuchungen .....	19
3.6 Auswertung .....	21
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>22</b>
4.1 Zusammenfassung aller mykologischen Befunde .....	23
4.2 Differenzierte Befundauswertung .....	24
4.2.1 Gallensaft .....	24
4.2.2 Oral- und Analabstriche .....	30
4.2.3 Prostatabioptate .....	32
4.2.4 Ejakulat.....	39
<b>5 Diskussion .....</b>	<b>45</b>
5.1 Ziele und Ergebnisse der vorliegenden Studie .....	45
5.2 Verteilungsverhältnisse der verschiedenen Candida-Spezies .....	47
5.3 Die Gallenblase als endogenes Erregerreservoir für Candida .....	48
5.3.1 Die postmortale Probengewinnung des Gallensafts .....	48
5.3.2 Patientenkollektiv und Methodik .....	51
5.3.3 Der umgekehrte Infektionsweg in der Literatur – ein Vergleich mit unseren Ergebnissen.....	52
5.3.4 Mortalität bei Pilzinfektion der Galle.....	54
5.3.5 Befall der Gallenblase mit Bakterien .....	55

5.3.6	Antibiotikatherapie und andere Risikofaktoren für Candida-Befall der Gallenblase .....	57
5.3.7	Candida-Befall der Gallenblase als Folge oro-intestinaler Pilzbesiedlung .....	59
5.3.8	Zusammenhang zwischen Gallensteinen und Candida-Besiedlung der Gallenblase .....	61
5.3.9	Empfehlungen für Diagnostik und Therapie .....	62
5.4	Die Prostata als endogenes Erregerreservoir für Candida .....	64
5.4.1	Patientenkollektiv und Ergebnisse .....	64
5.4.2	Klinische Relevanz und Therapie von Candida glabrata .....	65
5.4.3	Übertragung von Candida-Infektionen vom Mann auf die Frau und ihre Bedeutung .....	65
5.4.4	Candida-Befall des Ejakulats und männliche Infertilität .....	67
5.4.5	Candida als Erreger in der Prostata – Angaben in der Literatur .....	71
5.4.6	Risikofaktoren für die Candida-Besiedlung der Prostata .....	72
5.4.7	Erregerspektrum der Prostatabiotope .....	73
5.4.8	Probenentnahme der Prostatabiotope und Patientenkollektiv .....	74
5.4.9	Zusammenschau der Ergebnisse aus den Bereichen Prostata und Ejakulat .....	74
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>76</b>
<b>7</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>78</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1: Sektionsmaterial von Obduzierten aus dem Institut für Pathologie des Humaine-Klinikums, vor der mikrobiologischen Untersuchung. ....	12
Abbildung 3-2: Prostata-Bioptat Nr.2 aus der urologischen Praxis von Dr. Frank Köhler, Berlin, beimpft auf Chrom-ID-Agar, zur Anzucht von Candida-Spezies. ....	15
Abbildung 3-3: Mischkultur von Candida albicans (blaue Kolonien) und Candida glabrata (weiße Kolonien) auf Chrom-ID-Agar. ....	15
Abbildung 3-4: Identifizierung von Candida glabrata (oben) und Candida krusei (unten) mit Hilfe des biochemischen Identifikationssystems AUXACOLOR. ....	16
Abbildung 3-5: Antimykogramm von Candida glabrata, isoliert aus dem Ejakulat eines Mannes im Zuge einer Kinderwunschtherapie unter Verwendung des Fungitest der Firma bioRad, München. ....	17
Abbildung 3-6: Anzucht von Enterobakterien aus Gallensaft, unter Verwendung von McConkey-Agar der Firma bioRad. ....	18
Abbildung 3-7: Bestimmung der Bakterien-Spezies mit Hilfe des Identifizierungssystems Api 20 der Firma bioMérieux, Nürtingen. ....	18
Abbildung 3-8: Kontrollprobe mit C. glabrata in der Referenzfärbung nach Grocott. ....	20
Abbildung 4-1: Darstellung der positiven mykologischen Befunde in den unterschiedlichen Untersuchungsbereichen. ....	23
Abbildung 4-2: Prostatabioptate Nr.1 und Nr.2: Nachweis von Candida albicans (blaue Kolonien) und Candida glabrata (weiße Kolonien). ....	37
Abbildung 4-3: Prostatabioptat Nr.1: Der Nachweis von Candida glabrata (weiße Kolonien) gelang in der verdünnten Probenflüssigkeit. ....	37
Abbildung 4-4: Prostatabioptate Nr.32 und Nr.33: Nachweis von Candida glabrata (weiße Kolonien) und Candida tropicalis (rosa Kolonien). ....	38
Abbildung 4-5: Kinderwunschaar: Histologischer Nachweis von Candida glabrata im Ejakulat von Patient Nr. 17, gefärbt nach Grocott. ....	42
Abbildung 4-6: Kinderwunschaar: Lichtmikroskopischer Nachweis des gleichen Erregers im Vaginalabstrich der Partnerin, ungefärbt. ....	42

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 4-1: Zusammensetzung des Probenmaterials. ....	22
Tabelle 4-2: Zusammensetzung der 337 angelegten Kulturen. ....	22
Tabelle 4-3: Erregerspektrum in sämtlichem Untersuchungsmaterial. ....	23
Tabelle 4-4: Häufigste Todesursachen der Patienten, deren Gallenflüssigkeit postmortem entnommen wurde. ....	24
Tabelle 4-5: Hauptdiagnosen der Patienten, deren Gallenflüssigkeit postmortem entnommen wurde. ....	25
Tabelle 4-6: Nachgewiesene Pilzerreger im Gallensaft. ....	26
Tabelle 4-7: Nachgewiesene Bakterien im Gallensaft. ....	27
Tabelle 4-8: Mykologisches und bakteriologisches Erregerspektrum der untersuchten Galle. ....	27
Tabelle 4-9: Hauptdiagnosen der Patienten mit nachgewiesener Pilzinfektion der Galle. ....	29
Tabelle 4-10: Nachgewiesene Pilzerreger in der Mundhöhle. ....	30
Tabelle 4-11: Korrelation der Pilzinfektion von Mund und Galle in 50 Proben. ....	31
Tabelle 4-12: Nachgewiesene Pilzerreger in der Analregion. ....	31
Tabelle 4-13: Korrelation der Pilzinfektion von Analregion und Galle. ....	32
Tabelle 4-14: Ergebnisse der 35 Prostatastanzbiopsien. ....	32
Tabelle 4-15: Nebenfundliche Erkrankungen der 35 prostatagestanzten Patienten. ....	34
Tabelle 4-16: Nachgewiesene Pilzerreger in Prostatastanzbiopsien. ....	34
Tabelle 4-17: Ergebnisse der mykologischen Untersuchungen der Prostata-Stanzbiopsien mit Darstellung vorhandener Prostata-Karzinome. ....	35
Tabelle 4-18: Indikationen zur Ejakulatanalyse. ....	39
Tabelle 4-19: Erregerspektrum Ejakulat. ....	43
Tabelle 4-20: Erregerspektrum Ejakulat in den unterschiedlichen Gruppen. ....	43
Tabelle 4-21: Patientinnen mit chronisch rezidivierenden Vulvovaginalmykosen und aus Kinderwunschsprechstunden ohne Beschwerden. Erregernachweise vaginal und in den Ejakulaten ihrer Partner. ....	44

# 1 Einleitung

## 1.1 Candidose

Die Candidose ist eine in verschiedenen Körperbereichen vorkommende Erkrankung. Sie erfasst unter anderem die Haut, die Mundhöhle und den Ösophagus, den Gastrointestinaltrakt, die Vagina sowie das Gefäßsystem und betrifft vor allem immungeschwächte Patienten. Doch auch gesunde Menschen können daran erkranken.

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, inwiefern das Milieu der Gallenblase sowie der Prostata möglicherweise rezidivierenden und systemischen Candidosen als Infektionsquelle dienen kann und es ermöglicht, dass Patienten, die behandelt wurden, erneut von einem Erreger infiziert werden, gegen den der menschliche Körper häufig keine Immunität zeigt.

Seit den frühen 80er Jahren stellen Pilzinfektionen weltweit ein zunehmendes Problem für immunsupprimierte und schwer kranke Patienten im Klinikalltag dar [1]. *Martin* zeigt in einer Studie über die Epidemiologie der Sepsis in den USA im Zeitraum von 1979 bis 2000 eine Zunahme der Sepsisfälle bedingt durch Pilzerreger von 207% [2].

Die Problematik steigender Morbiditäts- und Mortalitätszahlen infolge von Pilzinfektionen beschreibt auch eine von *Neil* 2001 veröffentlichte Studie, die in diesem Zusammenhang 1.557 gezählten Todesfälle im Jahre 1980 6.534 Todesfälle im Jahre 1997 gegenüberstellt. Die Mehrzahl war durch *Candida*-, *Aspergillus*- und *Cryptococcus*-Infektionen bedingt [3].

Der Grund für die steigende Inzidenz der Pilzinfektionen findet sich in zahlreichen Faktoren. Der wichtigste ist sicherlich die zunehmende Anzahl an sowohl medikamentös als auch krankheitsbedingt immunsupprimierten Patienten. Weitere Risikofaktoren stellen steigendes Alter, metabolische Erkrankungen, zunehmender Einsatz von Breitbandantibiotika, zytotoxische Chemotherapien und Transplantationen dar [4].

Pilzerreger können in drei Gruppen unterteilt werden. Die erste Gruppe bilden die sogenannten opportunistischen Pathogene. Dies sind vor allem *Candida*-Erreger der Gefahrenklasse 1 und 2, die sich physiologisch auf der Haut, im Gastrointestinaltrakt und im Genitalbereich befinden und im Falle einer Immunsuppression, chronischen Krankheit oder längerer Antibiotikabehandlung bzw. Chemotherapie an Virulenz gewinnen. Zu dieser Gruppe zählen auch *Aspergillus*- und *Cryptococcus*-Erreger, die in Erde, Geröll und Vogelkot zu finden sind. Erkrankungen durch diese Erreger sind häufig.



Zur zweiten Gruppe gehören Erreger wie *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* und *Histoplasma capsulatum*, die ebenfalls in der Erde gefunden werden können. Diese führen primär zu pulmonalen Infektionen, können sich bei entsprechender Immunlage des Patienten jedoch auch im Urogenitaltrakt manifestieren. Sie zählen zur höchsten Gefahrenklasse 3 der Pilzerreger.

Die dritte Gruppe bilden seltene Keime, die jedoch gerade in letzter Zeit an Bedeutung gewinnen. Dazu zählt der Schimmelpilz *Mucor*, der ebenfalls zur opportunistischen Gruppe gezählt werden kann [5].

Von besonderem Interesse sind die beiden Pilzgattungen *Candida* und *Aspergillus*, die vermutlich mehr als 95% aller invasiven Mykosen verursachen [6, 7]. Die verbleibenden 5% sind beispielsweise durch *Zygomyceten*, *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* oder *Penicillium spp.* bedingt [8]. Den *Candida*-Spezies soll in der vorliegenden Arbeit besondere Aufmerksamkeit gelten.

*Candida*-Erreger, die 6,9% aller nosokomialen Infektionen verursachen, sind allgegenwärtig, wobei mehr als 200 Unterarten bis jetzt beschrieben worden sind [3, 9]. Einige sind Teil der mikrobiologischen Flora und nur 10% werden als für den Menschen pathopotent betrachtet [10]. Zu den durch sie bedingten Krankheitsbildern zählen die Soormykose, die chronisch atrophische Stomatitis, die chronisch mukokutane Candidose sowie die Vulvovaginitis. Diese können bei nicht-immunsupprimierten Patienten mit antifungaler Therapie gut behandelt werden [11]. *Candida*-Infektionen führen jedoch auch zu weitaus schwereren Krankheiten, die, verbunden mit septischem Schock und multiplem Organversagen, lebensbedrohlich sind [12]. *Candida*-Spezies sind Teil der mikrobiologischen Flora der Haut, des Gastrointestinal-, Urogenital- und Respirationstrakts des Menschen und werden auch in der Umwelt gefunden [13, 14]. Die wichtigste und häufigste *Candida*-Spezies beim Menschen ist *Candida albicans*.

Die Candidämie, d.h. die Infektion der Blutbahn durch *Candida*-Erreger, stellt in den USA nach Infektionen durch koagulase-negative Staphylokokken, *Staphylokokkus aureus* und Enterokokken die vierthäufigster Ursache für Infektionen der Blutbahn und damit eine wichtige und zunehmende Komplikation bei der Behandlung von stationär versorgten Patienten dar [15].

Im intensivmedizinischen Bereich werden 10% der Infektionen durch *Candida*-Spezies verursacht. Diese sind hier die dritthäufigste Erkrankungsursache bei Blutbahn-Infektionen [16]. Mehr als die Hälfte aller Candidämien tritt auf internistischen und chirurgischen Intensivstationen auf [17]. *Candida*-Infektionen führen zur steigenden normal- und

intensivstationären Aufenthaltsdauer, zunehmenden Kosten sowie hohen Mortalitätsraten von bis zu 50% auf Intensivstationen [18].

Obwohl *Candida albicans* der häufigste Erreger bei Candidämien bleibt, werden in den letzten Jahren zunehmende Zahlen von Infektionen durch Nicht-*Candida albicans* Erreger, wie *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* und *Candida tropicalis*, beobachtet. Diese führen zur Hälfte aller Candidämien [19] und sind vor allem auf die wachsende Zahl immunsupprimierter Patienten sowie die vermehrte prophylaktische Gabe von Fluconazol und eine damit in Verbindung stehende Resistenzentwicklung und Selektion dieser Spezies zurückzuführen [20].

## 1.2 Gallenblase

Die Galle ist ein Verdauungssekret, das eine wesentliche Rolle für die Lösung und Absorption von Fetten spielt und in letzter Zeit zunehmend Bedeutung hinsichtlich der Infektion mit *Candida* und anderen Erregern, vor allem im Zusammenhang mit systemischen Candidosen, gewinnt.

Als Primärsekret wird sie von den Hepatozyten der Leber produziert; es folgt die Erhöhung des Volumens durch weitere Flüssigkeitssekretion in den Gallengängen. Anschließend verlässt die sogenannte Lebergalle die Leber durch den Ductus hepaticus und gelangt in den Dünndarm. Die Zusammensetzung der Galle kann als lipidreich und proteinarm beschrieben werden. Im einzelnen enthält sie folgende Bestandteile: Gallensalze, Cholesterin, Phospholipide (vor allem Phosphatidylcholin = Lecithin), Steroide, Bilirubin und Fremdstoffe. Immunglobuline stellen den höchsten Anteil der Protein-Fraktion dar. Die Elektrolytzusammensetzung entspricht der des Plasmas, der pH-Wert ist neutral bis leicht alkalisch. Die Gallensalze fungieren nach ihrer Konjugation mit den Aminosäuren Glycin oder Taurin als Detergenzien für die schlecht wasserlöslichen Lipide.

Ist der Sphinkter Oddi geschlossen (Zustand in interdigestiver Phase), gelangt die Galle nicht ins Duodenum, sondern erreicht über den Ductus cysticus die Gallenblase, wo sie konzentriert und bis zur nächsten fettreichen Mahlzeit gespeichert wird. Die Gallenblase ist ein Hohlorgan mit einer Wand aus glatter Muskulatur. Durch Salzresorption und nachfolgendem osmotischen Wasserausstrom kommt es in der Gallenblase zu einer Eindickung der Lebergalle auf 10% ihres ursprünglichen Volumens. Die Gallenbestandteile werden dabei vielfach konzentriert. Das

Peptidhormon Cholecystokinin führt zur Kontraktion der Gallenblase, wobei der Sphinkter Oddi erschlafft und die Blasengalle ins Duodenum abfließen kann [21].

Galle ist gewöhnlicherweise steril. Diese Sterilität ist auf die Funktion des Sphinkter Oddi, den Gallenfluss und die bakteriostatischen Eigenschaften der Galle zurückzuführen. Kommt es jedoch zur Obstruktion im biliären System und damit verbundener Stagnation des Galleflusses, können Bakterien entweder durch die Papilla Vateri oder die portale Zirkulation ins biliäre System aufsteigen. Duodenum und Jejunum enthalten nur wenig grampositive Bakterien. Im Falle einer Unterbrechung des Galleflusses nimmt die Besiedlung des Dünndarms vor allem mit diesen Erregern deutlich zu. Dabei führt die partielle Obstruktion zu höheren Infektionsraten als die vollständige Verlegung des Galleflusses. Die Infektionsraten steigen außerdem, wenn Gallensteine vorhanden sind. Risikofaktoren, eine Infektion der Gallenblase und der Gallenwege (Cholezystitis und Choledochozystitis) zu entwickeln, sind radiologische und endoskopische Eingriffe, bei denen Erreger von der Haut oder der Mundhöhle in das biliäre System verschleppt werden können. Ebenso kann das Legen einer Drainage in diesem Bereich zur entsprechenden Infektion führen.

Escherichia coli, Klebsiellen, Enterokokken und Enterobakter sind die am häufigsten gefundenen Erreger bei Cholezystitis und Choledochozystitis. Pseudomonas aeruginosa findet sich gehäuft im Zusammenhang mit endoskopischen und operativen Eingriffen. Infektionen durch Anaerobier treten vor allem bei älteren und bei im biliären System operierten Patienten auf. Häufig sind polymikrobielle Infektionen. Steigt der Druck im biliären System auf über 15-20 cm H<sub>2</sub>O (normal 8-12 cm H<sub>2</sub>O), gelangen die Erreger aus den Gallengängen in die Lymphe und bei höheren Drücken in den Blutstrom. In der Folge kommt es zur Symptomatik einer akut eitrigen Cholangitis [22]. Die Obstruktion bei Cholangitis kann verschiedene Ursachen haben: Gallensteine, benigne Strikturen infolge einer primär sklerosierenden Cholangitis, ischämische Cholangitis, kongenitale intrahepatische Gallengangserweiterung (Caroli-Krankheit), Parasiten, opportunistische Infektionen bei immunsupprimierten Patienten (CMV<sup>1</sup>, Cryptosporidium, Mikrosporidien) und immuninkompetenten Patienten (Tuberkulose), maligne Strikturen oder iatrogen herbeigeführte Komplikationen durch radiologische, endoskopische und operative Eingriffen. Symptomatisch zeigt sich bei der akut eitrigen Cholangitis die typische Charcot-Trias: Schmerzen im Oberbauch, Fieber und Ikterus [23]. Chronische Infektionen und Entzündungen des biliären Systems sind mit einem erhöhten Risiko, an einem Gallenblasen-Karzinom zu erkranken, verbunden. Ebenso stellen Gallensteine und ein chronischer

---

<sup>1</sup> Cytomegalie-Virus

Salmonellen-Carrier-Status Risikofaktoren für die Bildung einer Malignität im biliären System dar [24]. Patienten mit beiden Risikofaktoren zeigen ein 8,45fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Gallenblasen-Karzinoms [25].

Salmonellen sind gramnegative sporenlöse Stäbchen, die vor allem aerob wachsen und sich je nach Immunitätslage des Patienten in unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbildern manifestieren können. Am häufigsten ist die „gastroenteritische Verlaufsform“ anzutreffen, die mit positiven Stuhlproben und ohne Bakteriämie einhergeht. Die „typhöse Verlaufsform“ ist mit Bakteriämien sowie in 2-5% der Fälle mit Dauerausscheidern verbunden. Per definitionem scheiden diese die Salmonellen länger als ein Jahr im Stuhl aus. Als Erregerreservoir dienen in hohen Prozentsätzen Gallenblase und Gallenwege, insbesondere bei Patienten mit Gallensteinen [26]. Während über 2.200 Serotypen der Salmonellen-Spezies bekannt sind, ist *Salmonella typhi* der Erreger, der am häufigsten im biliären System gefunden wurde. In Entwicklungsländern sind 0,15% der Bevölkerung Salmonellenträger [27]. Obwohl die Galle hohe antimikrobielle Eigenschaften zeigt, sind *Salmonella*-Spezies nicht nur hohen Gallekonzentrationen gegenüber resistent, sondern nutzen die Galle sogar dafür, ihre Gen-Transkription zu regulieren und damit vermehrt oder vermindert bestimmte Proteine zu exprimieren [28]. Während man lange Zeit die erkrankte Gallenblase als Erregerreservoir vermutete und damit die Cholezystektomie als Therapie der Wahl vornahm, zeigte sich bei einigen Patienten trotz entfernter Gallenblase eine weitere Exkretion des Erregers. Dies führte zu der Vermutung, dass die Salmonellen, wie einige andere Bakterien, mittels eines Biofilms mit den Gallensteinen interagieren. Sollten diese nicht in der Gallenblase, sondern im Ductus choledochus liegen, wären sie mit einer Cholezystektomie nicht erfasst und der Erreger wäre weiterhin existent. Somit ergibt sich therapeutisch die Notwendigkeit der Antibiose verbunden mit der kompletten Entfernung aller vorhandenen Gallensteine [29].

Ein enger Zusammenhang besteht ebenfalls zwischen der biliären *Helicobacter-pylori*-Infektion und dem Vorkommen von malignen Erkrankungen des biliären Systems [30]. Der gramnegative, spiralförmige, bewegliche Erreger führt nicht nur zu chronischer Gastritis, sondern stellt außerdem einen Risikofaktor für die Entwicklung von Gallensteinen und damit für die maligne Entartung der Gallenblase dar. Studien haben gezeigt, dass die biliäre Besiedlung fast ausschließlich Patienten betrifft, die die entsprechende Infektion auch im Magen vorweisen. Man geht daher davon aus, dass der Erreger die Gallenblase vom Duodenum aus erreicht [31].

Eine Entzündung der Gallenblase bzw. die Verlegung der Gallenwege kann sich auch durch die Besiedlung mit Parasiten ergeben. Im einzelnen sind die Nematoden *Ascarsis* und *Strongyloides*,

die Trematoden *Clonorchis*, *Ophisthorchis* und *Fasciola hepatica* sowie die Zestoden *Echinococcus granulosus* und *Echinococcus multilocularis* zu nennen. Die Verlegung des Ductus hepaticus communis oder Gallenblasenkoliken sind die Folge. Absterbende Würmer hinterlassen im biliären System zahlreiche Eier, die sowohl *Escherichia coli* und andere Bakterien anlocken als auch die Proliferation von Bakterien unterstützen. Schließlich kommt es zur eitrigen Cholangitis, Pyelophlebitis oder Abszessen. Die Eier begünstigen außerdem die Bildung von Gallensteinen [32].

Die Prävalenz von *Candida*-Infektionen der Gallenblase liegt im Jahre 1977 nach einer Studie von *Nichols* schätzungsweise bei 1,1 Fällen pro 10.000 Krankenhausaufenthalten [33]. 1982 untersuchte *Hugh* 109 Patienten mit tödlich verlaufenden systemischen Candidosen und konnte in anschließenden Autopsien in 10 Fällen (9%) einen *Candida*-Befall der Gallenblase nachweisen [34]. Bis zum Jahr 1990 sind in der Literatur 31 Fälle von *Candida*-Infektionen der Gallenblase und der ableitenden Gallenwege beschrieben, wovon 30% der Patienten einen extrabiliären *Candida*-befall oder eine *Candidämie* zeigten. Im Einzelnen konnten meistens *Candida albicans* gefolgt von *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata* und *Candida tropicalis* in der Gallenflüssigkeit nachgewiesen werden. In zahlreichen Fällen besteht neben der Infektion mit *Candida* auch eine Besiedlung mit Bakterien [35]. Ob die *Candida*-Besiedlung zu einer Entzündung der Gallenblase führt oder die bereits entzündete Gallenblase den Befall mit *Candida* verstärkt, ist dabei nicht geklärt. Im Falle einer Infektion der Gallenblase mit *Candida* geht man von einer Besiedlung durch den Gastrointestinaltrakt aus [36]. Während in der Vergangenheit stets die Seltenheit der *Candidose* der Gallenblase betont wurde, ist inzwischen von einem verstärkt vorkommenden Krankheitsbild auszugehen, das sich in seiner Symptomatik sowohl als unkomplizierte oder gangrenöse/abzendingende Choleystitis aber auch als ein zu Obstruktionen im Ductus choledochus/hepaticus communis führendes Pilzaggregat darstellen kann [35, 37].

### **1.3 Prostata**

Bis heute ist es unklar, ob die Prostata eine Rolle als Quelle sowohl für die urogenitale, dass heißt eine lokal begrenzte *Candidose*, als auch als Erregerreservoir für systemische *Candidosen* spielen kann.

Die Prostata, auch Vorsteherdrüse genannt, liegt beim Mann unterhalb der Harnblase und umgibt die Harnröhre. Nach *McNeal* unterscheiden sich periphere, zentrale und transitionale Zonen sowie das anteriore Segment und die präprostatiche Sphinkterzone. 75% des Organs werden

dabei von der peripheren Zone gebildet, von der 80% aller Prostatakarzinome ihren Ursprung nehmen. Im Alter vergrößert sich unter hormonellem Einfluss die Transitionalzone; dies führt zur benignen Prostatahyperplasie. Das von den Drüsenzellen der Prostata gebildete Sekret trägt im wesentlichen zum Ejakulat bei. Beim Samenerguss gelangen die Spermien aus den Hoden durch die Samenleiter bis zur Prostata und werden hier mit den von Prostata und Vesiculae seminales produzierten Sekreten vermischt. Das Zusammenspiel muskulärer Anteile der Prostata und der Kontraktionen des Beckenbodens führen schliesslich zur Ejakulation und Ausstoßung dieses Gemisches aus der prostatistischen Harnröhre.

Das Prostatasekret hat einen pH-Wert von 6,3-6,5 und weist einen hohen Gehalt an Zitronensäure, Prostataphosphatase, prostataspezifischem Antigen und Prostaglandinen auf. In der Prostata wird das aus dem Hoden und der Nebenniere stammende Testosteron durch die 5-alpha-Reduktase in einen 50mal aktiveren Metaboliten, das Dihydrotestosteron umgewandelt. Das Wachstum der Prostata selbst wird ebenfalls durch Androgene beeinflusst [38].

Die Entzündung der Prostata wird als Prostatitis bezeichnet und durch Mikroorganismen oder andere Noxen hervorgerufen. Der Infektionsweg ist vorwiegend ascendierend kanalikulär aus der Urethra, seltener hämatogen oder lymphogen. Begünstigende Faktoren für eine ascendierende Infektion sind dabei Obstruktion, Entzündung sowie endourethrale Traumatisierung. Prostatasteine können ebenfalls eine Infektion begünstigen. Das Erregerspektrum umfasst bei der bakteriellen Prostatitis gramnegative Bakterien, vor allem Escherichia coli, Klebsiellen und Enterobacter, sowie die Kombination von grampositiven und gramnegativen Erregern [39]. Im Prostatasekret des Gesunden kann häufig Staphylococcus epidermidis, ein grampositiver Keim, nachgewiesen werden [40]. Die Infektion der Prostata unterscheidet sich auch nach der Lokalisation, die intraduktal, periduktal, interstitiell oder diffus sein kann [41].

Bezüglich Symptomatik, Erregernachweis und Leukozytenbefund ergibt sich eine Klassifikation nach dem National Institute of Health (NIH):

- I akute bakterielle Prostatitis
- II chronisch bakterielle Prostatitis
- III chronisch-abakterielle Prostatitis/chronisches Schmerzsyndrom des Beckens
  - a) entzündlich chronisches Schmerzsyndrom des Beckens
  - b) nichtentzündliches chronisches Schmerzsyndrom des Beckens
- IV asymptomatisch entzündliche Prostatitis

Die akute bakterielle und chronisch bakterielle Prostatitis treten nur sehr selten auf. In 50% der Fälle liegt dabei ein chronisches Schmerzsyndrom vor. Der Prostataabszess ist die wichtigste Komplikation der akuten Prostatitis und stellt einen urologischen Notfall dar. Eine Sonderform der Prostatitis zeigt sich in der granulomatösen Prostatitis, die durch Tuberkelbakterien, Treponema pallidum, Brucellen und Pilze bedingt ist. Die Symptomatik ist in diesem Falle unspezifisch und reicht von Beschwerdefreiheit bis hin zum Harnverhalt. Der rektale Tastbefund ist knotig und bedarf eines Karzinomausschlusses mittels Biopsie. Als Symptome der chronisch bakteriellen Prostatitis und des nichtentzündlichen Beckenschmerzsyndroms können gelten:

- Beschwerden im Urogenitalbereich: Miktionsstörungen (Dysurie)
- Störungen im anorektalen Bereich
- Störungen der Sexualfunktion
- Rückenschmerzen (selten).

Lediglich die akute Prostatitis zeigt ein charakteristisches Krankheitsbild mit Fieber, Rücken- und perinealen Schmerzen, Dysurie und obstruktive Blasenentleerungsstörungen [42]. Epidemiologisch zeigt sich eine Häufigkeit des Prostatitissyndroms von 2-10% [43].

Pilzinfektionen der Prostata sind im urologischen Alltag wenig dokumentiert. Vergleicht man bei einer Pubmed-Recherche die Anzahl der Treffer, so ergeben sich für die Stichworte „prostatata and bacteria“ 1.756, für „prostatata and mycoses“ jedoch nur 102 Treffer.

Dabei ist es bei jeder Infektion der Prostata wichtig, auch die Möglichkeit einer Pilzinfektion zu bedenken, da die Mykose beispielsweise eine Benigne Prostatahyperplasie oder ein Prostatakarzinom imitieren bzw. mit ihnen koexistieren kann. Gelegentlich ist sie der Vorläufer für eine systemische Infektion, was bei reduziertem Immunstatus des Patienten von besonderem Interesse ist und bedacht werden muss. Der Erregernachweis wird entweder über eine Urinkultur oder Prostatastanziopsie erbracht [44]. Innerhalb der Literatur über Pilzinfektionen der Prostata finden sich neben den Candidosen auch Hinweise auf Mykosen durch andere Erreger, die im folgenden kurz erläutert werden sollen.

### **Gattung Aspergillus:**

Aspergillus fumigatus und Aspergillus flavus gelangen durch den Respirationstrakt, venöse/arterielle Zugänge oder im Rahmen einer Operation in den menschlichen Körper. Primär erfolgt eine Besiedlung des respiratorischen Systems (80-90%). Kommt es zu einer systemischen Ausbreitung, kann auch das Urogenitalsystem betroffen sein [45]. Die Prostata-Aspergillose ist

in der Literatur sechsmal erwähnt. Symptomatisch werden vor allem Blasenauflasstörungen, häufiger Harndrang und Dysurie beschrieben [46, 47]. Risikofaktoren sind Behandlungen mit Breitbandantibiotika oder Steroiden, Diabetes mellitus, metastasiertes Colon-Carcinom und AIDS. Eine Prostata-Aspergillose sollte bei immungeschwächten Patienten mit den entsprechenden Symptomen stets in Betracht gezogen werden [46].

#### **Gattung Cryptococcus:**

*Cryptococcus neoformans* gelangt über den Respirationstrakt in den Körper und führt primär zur Ausbildung einer pulmonalen Infektion. Die weitere Verbreitung im Körper ist abhängig vom Immunstatus des Patienten, wobei an AIDS-Erkrankte besonders gefährdet sind. Die urogenitale Besiedlung umfasst Nebenniere, Niere, Prostata und Penis [48]. Der Bezug zur Prostata ist in den Jahren zwischen 1946 und 2005 29 mal beschrieben worden; die ersten Fälle erst im Rahmen von Autopsien [49]. Bei AIDS-Patienten wird die Prostata inzwischen als Reservoir für *Cryptococcus neoformans* angesehen [50].

#### **Gattung Blastomyces:**

Nach Erstinfektion des pulmonalen Systems kommt es zur Ausbreitung in Haut, Knochen, Prostata und ZNS [51]. Die urogenitale Manifestation erfolgt in 20-30% der Fälle mit systemischer Ausbreitung. Dabei kommt es vor allem zu Prostatitis und Epididymitis [52].

#### **Gattung Coccidioides (mit der Spezies Coccidioides immitis):**

Weniger als 1% der Fälle zeigen extrapulmonale Manifestationen an Meningen, Knochen, Haut oder Weichteilen. Die am häufigsten betroffenen Bereiche im Urogenitaltrakt sind Epididymis (18 Fälle), Prostata (14 Fälle) und Hoden (6 Fälle). Es handelt sich um eine sehr seltene Erkrankung, sollte aber in Endemiegebieten (Westen der USA, Mexiko) bedacht werden [53].

#### **Gattung Histoplasma (mit der Spezies Histoplasma capsulatum):**

Der Erreger verursacht eine akute pulmonale Infektion mit Fieber, Hypoxie und Infiltration. Gibt es strukturelle Schäden in der Lunge (Emphysem) oder eine Immunschwäche (z.B. AIDS), kommt es zur systemischen Ausbreitung [54]. Eine entsprechende Prostatitis ist in den Jahren 1958-1996 achtmal beschrieben [55].



## 2 Aufgabenstellung

Prostata und Galle, einschließlich deren Anhangsorgane, gelten als potentielle Erregerreservoir. Daraus können mikrobielle Risiken für den Gesamtorganismus entstehen. Während Parasiten und Bakterien (wie Salmonellen) diesbezüglich recht gut untersucht sind, blieben Pilzerreger wie *Candida albicans* und *Candida glabrata* bislang weitgehend unbeachtet.

Ausgehend von einer Besiedlung der Galle können Pilze vom Darm aus durch Persorption in die Blutbahn gelangen und dort bei Intensivtherapiepatienten tödliche Infektionen auslösen.

Auch bei Patienten mit Prädisposition für chronische vaginale und andere extraintestinale Candidosen stellen endogene Keimreservoir ein permanentes Reinfektionsrisiko dar, da im Abschluss an eine Pilzinfektion nur selten eine anhaltende Immunität entsteht.

Neben der Gallenblase steht die Prostata in Verdacht, eine bedeutende Infektionsquelle zu sein. Die vorliegende Arbeit stellt sich die Aufgabe, dieser Hypothese nachzugehen.

Als Untersuchungsproben dienen Biopate von der Prostata, Ejakulate sowie autoptisch gewonnene Gallenproben von insgesamt mehr als 100 Probanden.

### **3 Methodik**

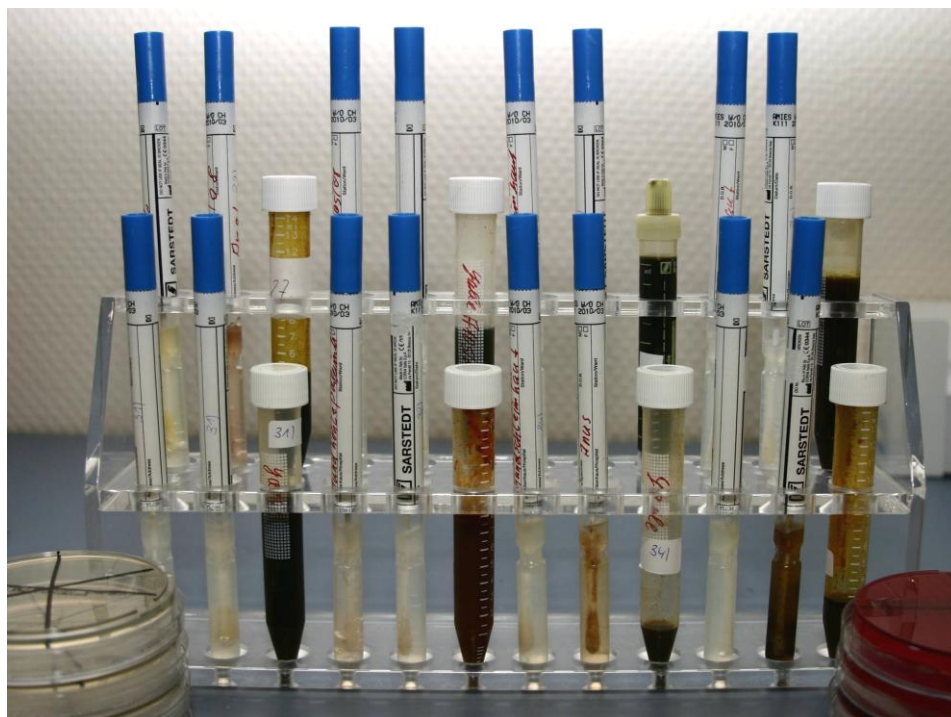
Im Rahmen der Aufgabenstellung, inwieweit Prostata und Gallenblase als Erregerreservoir für Candida-Infektionen dienen können, setzt sich das Probenmaterial aus drei Bereichen zusammen:

1. Gallenblasensaft
2. Stanzbiopsien von Prostatagewebe
3. Ejakulat

Während Prostatagewebe und Ejakulat vom lebenden Menschen stammen, ist die Galle im Institut für Pathologie des Humaine-Klinikums, Bad Saarow postmortem im Rahmen von Sektionen entnommen worden. Dabei wurden in einem Zeitraum von 11 Monaten sowohl während gerichtsmedizinischer als auch klinisch-pathologischer Obduktionen Probenmaterialien von insgesamt 50 Gallenblasen untersucht.

#### **3.1 Probenentnahme Gallensaft/ Oral- und Analabstriche**

Die benötigte Gallenflüssigkeit wurde im Rahmen von standardmäßig durchgeführten Sektionen vom Institut für Pathologie des Humaine Klinikums, Bad Saarow gewonnen. Die Gallenblase wurde mit dem Oberbauchpaket (Leber, Magen, Duodenum, Pankreas und Milz) entnommen, anschließend von Sekreten und Flüssigkeiten befreit und nach ventral gedreht. Nun folgt die Punktion mit einem Skalpell, so dass ca. 5 ml Gallenflüssigkeit mit einer Pipette gewonnen werden konnten. Zeitnah erfolgten Abstriche aus dem oralen und analen Bereich mit einem standardisierten sterilen mikrobiologischen Abstrichröhrchen. Die Proben (Abbildung 3-1) wurden bei Zimmertemperatur gelagert und anschließend in das Institut für Pilzkrankheiten und Mikrobiologie, Berlin, transportiert. Dort erfolgte die bakteriologische und mykologische Analyse der Gallenflüssigkeit sowie die mykologische Untersuchung der Oral- und Analabstriche.



**Abbildung 3-1:** Sektionsmaterial von Obduzierten aus dem Institut für Pathologie des Humane-Klinikums, Bad Saarow, vor der mikrobiologischen Untersuchung: Gallensaft, Mund- und Rektalabstriche.

### 3.2 Probenentnahme Prostatagewebe

Das Probenmaterial wurde in Zusammenarbeit mit der urologischen Praxis Dr. Frank Köhler, Berlin ambulant durch Prostatastanzbiopsien im Zeitraum von 01.05.2008 bis zum 28.02.2009 gewonnen. Insgesamt sind 35 Prostataprobe entnommen und untersucht worden.

Die Indikation für die Gewebeentnahme ergab sich aus dem Verdacht auf ein Prostatakarzinom. Die Notwendigkeit einer histologischen Klärung bestand bei einem erhöhten PSA-Wert<sup>1</sup> im Verlauf und/oder einem auffälligen rektalen Tastbefund der Prostata.

In Vorbereitung nahm der Patient am Tag vor der Biopsie und den beiden folgenden Tagen jeweils 250 mg Levofloxacin oral ein. Außerdem sollte vor dem Eingriff im häuslichen Bereich eine normale Darmentleerung erfolgen. Laborchemisch wurden vor der Punktion PTT<sup>2</sup>-, Quick- und INR-Wert bestimmt. Es schloss sich im weiteren die Urindiagnostik mit einem standardisierten Urinsediment und anschließender mikroskopischer Untersuchung des Urins sowie die Anwendung eines standardisierten Urinstixsystems an. Der Urin wurde dabei auf den Gehalt von Eiweiß, Zucker, Erythrozyten, Leukozyten und Bakterien überprüft.

<sup>1</sup> prostataspezifisches Antigen Wert

<sup>2</sup> partielle Thromboplastin Zeit

Die Stanzbiopsie wurde in Linksseitenlage transrektal ultraschallgestützt durchgeführt. Zum Einsatz kam das Ultraschallgerät „B-K Pro Focus“ mit einer biplanen Transrektalsonde. Die ProMag-Biopsienadeln der Firma Angiotech hatte eine Größe von 18 G x 20 cm. Insgesamt entnahmen wir 11 Zylinder, die erste Probe gelangte zur mykologischen Untersuchung, bei den restlichen 10 Proben erfolgte die histologische Untersuchung auf maligne Veränderungen. Vorgegeben durch das Schema der Mehrfachbiopsie, gewannen wir den Gewebezylinder für die mykologische Untersuchung prinzipiell aus der äußeren Zone des rechten Seitenlappens der Prostata. Durch die spezielle Punktionsstechnik, die gewährleistet, dass der Punktionszylinder in der geschlossenen Nadel aus der Vorsteherdrüse entnommen wurde, konnte eine Kontamination durch Darmkeime verhindert werden. Nach Öffnen der Stanzkanüle erfolgte die Entnahme des 10 mm langen Zylinders mit einer sterilen Pinzette. Der Zylinder wurde in ein steriles Röhrchen mit einer Kochsalzlösung gegeben. Die Proben lagerten kurzzeitig bei Zimmertemperatur und wurden anschließend dem Institut für Pilzkrankheiten und Mikrobiologie, Berlin zur weiteren Bearbeitung übergeben.

### **3.3 Probengewinnung Ejakulat**

Für die Untersuchung von Ejakulaten auf Pilzerreger führten wir keine spezielle Selektion durch. Sie fand ebenfalls im ambulanten Bereich in den urologischen Praxen Dr. Frank Köhler, Dr. Barnim Suckow und Dr. Thomas Speck, Berlin statt. Alle Ejakulatproben, die in einem Zeitraum vom 30.09.2008 bis zum 31.01.2009 anfielen, wurden der Untersuchung zugeführt.

Die Indikationen waren Spermioogramme im Rahmen der Fertilitätsdiagnostik, von Kontrolluntersuchungen vor/nach einer Vasektomie, beim Verdacht auf eine Entzündung der Prostata bei entsprechenden Beschwerden und bei Genitalinfektion der Partnerin. Bei diesen Patienten wurde stets ein Urinsediment mit anschließender mikroskopischer Untersuchung sowie der Überprüfung des Urins auf Eiweiß, Zucker, Erythrozyten, Leukozyten und Bakterien mittels Urinstix durchgeführt. Weitere Proben stammten aus dem Institut für Pilzkrankheiten und Mikrobiologie, Berlin, zum einen von Patienten, deren Partnerin an chronisch rezidivierenden Vulvovaginalmykosen erkrankt war, zum anderen von Patienten, die mit ihrer Partnerin bei unerfülltem Kinderwunsch in einer Kinderwunschpraxis vorstellig wurden. Insgesamt sind 102 Ejakulatproben analysiert worden.

Die Probengewinnung erfolgte immer durch Masturbation in einen sterilen Behälter. Zuvor desinfizierten die Patienten das Orefizium urethrae externum mit dem Schleimhautdesinfektionsmittel „Octenisept“. Die Patienten waren angehalten, vor der Abgabe eine sexuelle

Karenz von mindestens drei Tagen einzuhalten. Die Überführung von 1,5 ml Ejakulat aus dem sterilen Probengefäß in ein Röhrchen mit Kochsalzlösung (NaCl), erfolgte mit einer sterilen Pipette. Nach einer kurzen Lagerung bei Zimmertemperatur wurde das Ejakulat zur weiteren Untersuchung in das Institut für Pilzkrankheiten und Mikrobiologie, Berlin eingesandt. Zur späteren Auswertung erhielten die Patienten folgenden Fragebogen:

#### Patientenangaben - Auswertung Ejakulat

Praxis:      Nummer:      Alter des Patienten:

Grunderkrankungen (Diabetes Mellitus, Immunsuppression, etc):

Urologische Erkrankungen:

Urologische Infektionen:

Chronische Vaginalmykosen bei der Partnerin mit mind. 4 Rezidiven pro Jahr: ja/nein

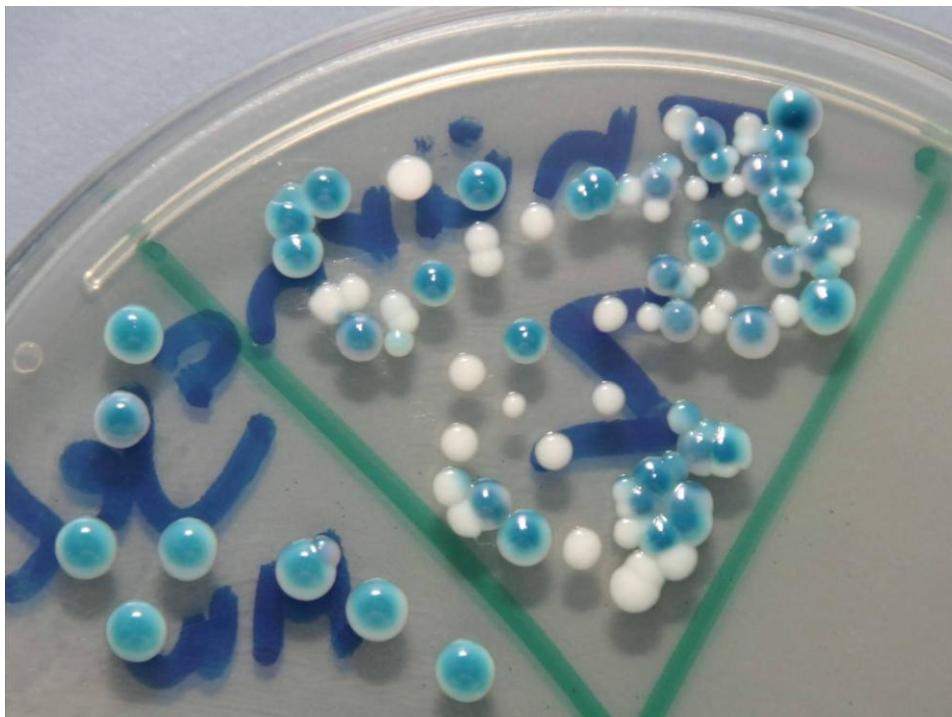
### **3.4 Mykologische und bakteriologische Untersuchung**

Im Institut für Pilzkrankheiten und Mikrobiologie, Berlin, erfolgte für die Anzucht von Candidaerregern eine Inkubation von drei Tagen bei 37°C (Inkubator der Firma Heraeus) auf chromID<sup>TM</sup>Candida (bioMérieux, Nürtingen) sowohl vom Ejakulat und den Prostataprobe als auch vom Gallensaft. Nachdem die flüssigen Substanzen (Gallensaft und Ejakulat) manuell gut durchmischt wurden, erfolgte die Entnahme von 50 Mikrolitern mittels einer Eppendorf-Pipette. Diese wurden komplett auf dem o.g. Nährboden verteilt. Die Prostatastanziobiopsiepräparate (Abbildung 3-2) wurden mit 25 µl des Transportmediums ebenfalls auf die Nährsubstanz aufgebracht.

Eine anfangs durchgeführte getrennte Anzucht von Prostataschlingen und Transportmedium ergab keine Unterschiede hinsichtlich der Ergebnisse und wurde daher nicht weiter durchgeführt. Durch ein innovatives Prinzip können *Candida albicans* Kolonien durch spezifische Hydrolyse eines chromogenen Hexosaminidasesubstrats schnell und sicher von anderen *Candida*-Spezies unterschieden werden. Die Hydrolyse eines zweiten Substrates erlaubt die Differenzierung von Mischkulturen und gibt orientierende Hinweise zur Identifizierung anderer Spezies (Abbildung 3-3).



**Abbildung 3-2:** Prostata-Biopsat Nr.2 aus der urologischen Praxis von Dr. Frank Köhler, Berlin, beimpft auf Chrom-ID-Agar der Firma bioMérieux, Nürtingen, zur Anzucht von *Candida*-Spezies.



**Abbildung 3-3:** Mischkultur von *Candida albicans* (blaue Kolonien) und *Candida glabrata* (weiße Kolonien) auf Chrom-ID-Agar der Firma bioMérieux, Nürtingen.

Bakterien werden durch das Medium in ihrem Wachstum gehemmt. *Candida albicans* wächst in Form von blauen Kolonien, während *Candida tropicalis* rosa erscheint. Weiße Kolonien mit charakteristischem Aussehen geben eine Orientierung in Richtung Hefen wie *Candida krusei* oder *Candida glabrata*. Gehörte der angezüchtete Erreger nicht zur *Candida albicans* Gruppe, schloss sich eine biochemische Feindifferenzierung mittels den Identifikationssystemen AUXACOLOR von bioRad, München oder ID32c der Firma bioMérieux an (Abbildung 3-4).

Bei Partnern von Frauen mit Verdacht auf chronisch rezidivierende Vulvovaginalmykosen wurde im Hinblick auf die Therapie eine Sensibilitätsbestimmung mit dem Testsystem Fungitest der Firma bioRad durchgeführt (Abbildung 3-5). Vor der Differenzierung erfolgte eine Abschätzung der Kolonien pro Abstrich. Dabei entsprachen mehr als 100 Kolonien bzw. dichter Erregerrasen einem starken Wachstum, 21-99 Kolonien einem mäßigen und 1-20 Kolonien einem geringen Wachstum.



**Abbildung 3-4: Identifizierung von *Candida glabrata* (oben) und *Candida krusei* (unten) mit Hilfe des biochemischen Identifikationssystems AUXACOLOR der Firma bioRad, München.**





**Abbildung 3-5:** Antimykogramm von *Candida glabrata*, isoliert aus dem Ejakulat eines Mannes im Zuge einer Kinderwunschtherapie (siehe Patient Nr.17 in Tabelle 21 und Abbildung 4-5), unter Verwendung des Fungitest der Firma bioRad, München. Der Stamm war gut empfindlich gegenüber Fluconazol und die Therapie dementsprechend erfolgreich (Tabelle 4-21).

Um eine umfassende Diagnostik zu gewährleisten, wurde das Patientenmaterial auch bakteriologisch untersucht. Hierzu fanden von der Firma bioRad der Blut- und McConkey-Agar Anwendung. Während auf dem Blut-Agar vorwiegend Kokken angezchtet werden, wachsen auf dem McConkey-Agar vorrangig Enterobakterien (Abbildung 3-6). Die gewachsenen Kolonien wurden mittels Bakterienidentifikationssystem API 20E von der Firma bioMerieux differenziert (Abbildung 3-7).

Von den Gallensaft-, Ejakulat- und Prostataprobe n erfolgte zudem ein Ausstrich, der mittels Acridin-Orange (Firma Holborn Leipzig) fluoreszenzgefärbt und anschließend im Olympus-Fluoreszenzmikroskop CX41 mit UV-Brenner U-RFL-T (Firma Olympus) analysiert wurde. Besonders eindruckliche Ergebnisse sind mit der Canon Eos 10D – Kamera dokumentiert worden.





Abbildung 3-6: Anzucht von Enterobakterien aus Gallensaft, unter Verwendung von McConkey-Agar der Firma bioRad.



Abbildung 3-7: Bestimmung der Bakterien-Spezies mit Hilfe des Identifizierungssystems Api 20E der Firma bioMérieux, Nürtingen.

### 3.5 Histologische Untersuchungen

Eine Spermaprobe, die starken *Candida glabrata*-Befall zeigte (siehe Resistogramm auf Abbildung 3-5), wurde im Institut für Pathologie des Humaine-Klinikums, Bad Saarow weiter untersucht.

Die Ejakulatprobe wurde zur lichtmikroskopischen Auswertung nach Grocott, einer modifizierten Gomori-Färbung zur Darstellung von Pilzen, angefärbt. Die Färbung dient der Darstellung von *Aspergillus fumigatus*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Nocardia asteroides*, *Pneumocystis carinii* und *Sporothrix schenckii*. Grundlage ist die Oxidation von Carboanhydratgruppen in der Pilzaußenwand zu Aldehyden. Diese reagieren mit den Silber-Ionen der Färbelösung zu sichtbarem Silber.

Zunächst wurden 0,1ml Ejakulat auf einen Objektträger aufgebracht. Nach Lufttrocknung erfolgte eine 15 minütige Methanolfixierung. Nach der Färbung mit 5%iger Chromsäure, intermittierender Spülung mit Wasser und Einstellen in 1%iger Natriumbisulfitlösung folgte das Auftropfen der Methenamin-Silber-Gebrauchslösung, die sich aus Aqua dest., Methenamin, Silbernitratlösung und Natriumtetraborat zusammensetzte. Das Gegenfärben mit Kernechtrot schloss sich weiteren Spülvorgängen mit Wasser und dem Einstellen mit 0,2%iger Goldchloridlösung und 2%iger Natriumthiosulfatlösung an.

Die Färbung wurde bei je 48°C und 56°C mit dem DAKO Artisan<sup>TM</sup>, vollautomatischen Spezialfärbeautomat der Firma DAKO Deutschland, Hamburg, unter Einsatz standardisierter DAKO Artisan Reagenzienkits für die Grocott-Färbung durchgeführt. In der Grocott-Färbung stellten sich die Außenwand der Pilze schwarz und der Hintergrund hellgrün dar [56]. Der lichtmikroskopischen Auswertung schloss sich die Fotodokumentation an (Abbildung 3-8).

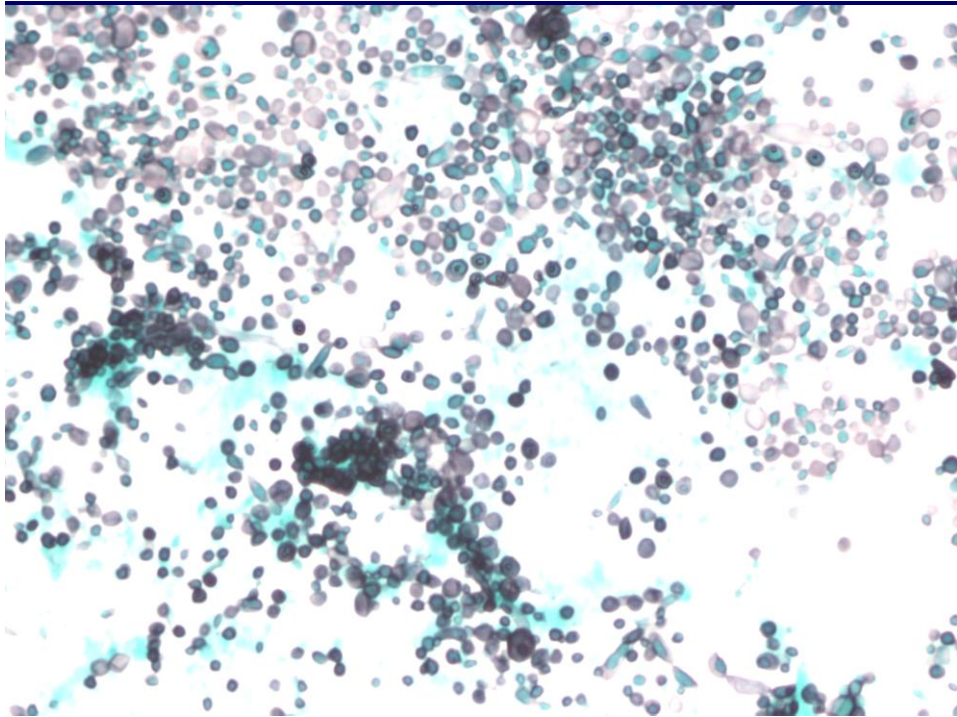


Abbildung 3-8: Kontrollprobe mit *C. glabrata* in der Referenzfärbung nach Grocott.

### 3.6 Auswertung

Die Auswertung der Ergebnisse unserer Arbeit erfolgte aufgrund der geringen Fallzahl für die Prostata- und Ejakulatproben nicht in statistischer, sondern kasuistischer Form. Gleiches gilt für die untersuchten Gallensaftproben, deren Resultate bei den unterschiedlichen Krankheitsbildern nicht statistisch ausgewertet wurden.

Bei den Patienten, deren Galle wir postmortem entnahmen, bestimmten wir die Verteilung zwischen männlichen und weiblichen Patienten und der Todesart, das durchschnittliche Lebensalter und die durchschnittliche Krankenhausverweildauer vor Todeseintritt. In der Auswertung wurden die Todesursache und zwei Hauptdiagnosen zu Lebzeiten berücksichtigt und mit der Fragestellung in Zusammenhang gebracht. Das mykologische und bakterielle Erregerspektrum ist prozentual und protokollarisch dargestellt worden. Hierbei ermittelten wir jeweils die Stärke des Wachstums der gewachsenen Keime. Entsprechendes gilt für die durchgeführten Oral- und Analabstriche. Des weiteren wertete unsere Studie den Zusammenhang zwischen Besiedlung von Galle und Oral-/Analabstrichen aus. Für die Patienten, deren Prostatastanzbiopsien mykologisch analysiert wurden, sind neben dem durchschnittlichen Lebensalter die Vorbefunde (PSA-Werte, Urindiagnostik, Tastbefund, Nebendiagnosen) und die Ergebnisse der Biopsien dargestellt worden. Die Ergebnisse der mykologischen Untersuchungen der Prostatastanzbiopsien mit Darstellung der vorhandenen Prostata-Karzinome sind tabellarisch und prozentual präsentiert worden. Anamnese und Verlauf zweier Patienten wurden kasuistisch beschrieben. Die Patienten, deren Ejakulat wir mykologisch untersuchten, sind nach Beschwerdesymptomatik bzw. Indikation in sechs Gruppen eingeteilt worden. Des weiteren ermittelten wir das durchschnittliche Lebensalter und stellten die Nebendiagnosen, insbesondere die eventuelle Pilzinfektion der Partnerin, fest. Dargestellt wurde das Erregerspektrum insgesamt sowie in den einzelnen Gruppen. Die lichtmikroskopischen Nachweise sind fotodokumentiert und zum Teil in die vorliegende Arbeit eingefügt worden.

## 4 Ergebnisse

Im Zeitraum von 12 Monaten wurden insgesamt 287 Proben von 187 Patienten untersucht. Das Material setzt sich im einzelnen aus 35 Prostatastanzbiopsien, 102 Ejakulatproben und 50 Gallensaftproben, die jeweils mykologisch und bakteriologisch untersucht worden sind, zusammen. In Zusammenhang mit den Untersuchungen der Galle sind von dem Patienten ebenfalls Abstriche von Mund- und Analregion entnommen und analysiert worden. Daraus ergaben sich 100 weitere Materialproben (Tabelle 4-1).

Insgesamt wurden 337 Kulturen (mykologisch und bakteriologisch) untersucht (Tabelle 4-2). Ejakulat und Prostatagewebe stammten vom lebenden Patienten, der Gallensaft ist im Rahmen von Sektionen entnommen worden.

**Tabelle 4-1: Zusammensetzung des Probenmaterials. Angaben absolut und prozentual.**

<b>Probenmaterial</b>	<b>Anzahl der Proben</b>	<b>Prozent</b>
Insgesamt	287	100
Prostatabioptate	35	12,2
Ejakulat	102	35,5
Galle	50	17,4
Oralabstriche	50	17,4
Analabstriche	50	17,4

**Tabelle 4-2: Zusammensetzung der 337 angelegten Kulturen. Angaben absolut und prozentual.**

<b>Kulturen</b>	<b>Anzahl der Kulturen</b>	<b>Prozent</b>
Insgesamt	337	100
Prostatabioptate	35	10,4
Ejakulat	102	30,3
Galle mykologische Analyse	50	14,8
Galle bakteriologische Analyse	50	14,8
Oralabstriche	50	14,8
Analabstriche	50	14,8

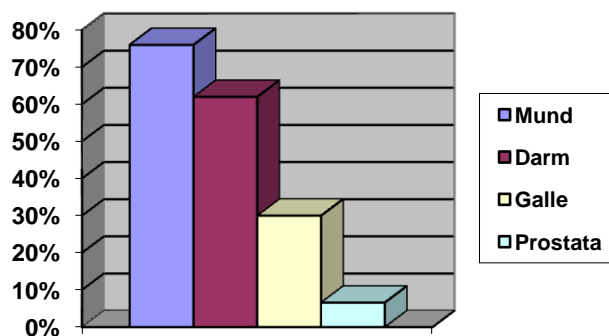
#### 4.1 Zusammenfassung aller mykologischen Befunde

In den 287 untersuchten Proben zeigte sich in 117 Fällen ein positiv mykologischer Befund. Dies entsprach einem Anteil von 40,8%. Den größten Anteil mit 60 nachgewiesenen Erregern stellte *Candida albicans* dar (20,9%). In 33 Proben konnte *Candida glabrata* angezüchtet werden (11,5%), in 21 Fällen *Candida tropicalis* (7,3%). 0,7% (n=2) der Proben enthielten *Candida parapsilosis*, 0,3% (eine Probe) *Rhodotorula rubra* (Tabelle 4-3). 14 Proben zeigten das Wachstum von mehr als einem Pilzerreger (4,8%).

**Tabelle 4-3: Erregerspektrum in sämtlichem Untersuchungsmaterial. Ermittelt aus 287 Proben. Angaben absolut und prozentual.**

Pilzerreger	Anzahl	Prozent
<i>Candida albicans</i>	60	20,9
<i>Candida glabrata</i>	33	11,5
<i>Candida tropicalis</i>	21	7,3
<i>Candida parapsilosis</i>	2	0,7
<i>Rhodotorula rubra</i>	1	0,3

Der stärksten Befall mit Pilzen ließ sich in der Mundhöhle mit 38 von 50 untersuchten Oralabstrichen (76%) nachweisen. In 26 Fällen (52%) wurde ein oraler Pilzbefall ohne Infektion der Galle festgestellt. Der Mundhöhle folgt die Besiedlung des Darms, der in 62% und damit in 31 von 50 untersuchten Analabstrichen positive mykologische Ergebnisse zeigte. Von den 50 untersuchten Gallensaftproben konnten in 15 Fällen (30%) Pilzerreger nachgewiesen werden, in 33 Proben (66%) Bakterien. Die geringste Besiedlung mit Pilzen (6,6%) zeigte mit 9 positiven von 137 untersuchten Prostatabiopsaten und Ejakulatproben der Bereich Prostata/Ejakulat (Abbildung 4-1).



**Abbildung 4-1: Prozentuale Darstellung der positiven mykologischen Befunde in den unterschiedlichen Untersuchungsbereichen.**

## 4.2 Differenzierte Befundauswertung

### 4.2.1 Gallensaft

Die 50 Gallensaftproben wurden postmortem im Rahmen von 47 klinisch-pathologischen und drei gerichtsmedizinischen Sektionen im Institut für Pathologie des Humaine-Klinikums, Bad Saarow innerhalb von 11 Monaten gewonnen. Neben der mykologischen und bakteriologischen Untersuchung der Galle sind zusätzlich je ein Oral- und Analabstrich des entsprechenden Patienten entnommen und anschließend mykologisch analysiert worden.

Von 37 der 50 Patienten war die Anamnese aus dem Autopsiebericht ersichtlich und konnte in der Auswertung berücksichtigt werden. Es handelte sich um 34 Patienten, die klinisch-pathologisch obduziert wurden. Bei drei Patienten fand die Obduktion im Rahmen einer gerichtsmedizinischen Untersuchung statt. Das Material stammte von 22 männlichen und 15 weiblichen Patienten. Das durchschnittliche Lebensalter der Verstorbenen lag bei 66 Jahren, die durchschnittliche Krankenhausverweildauer vor Todeseintritt bei 11 Tagen. 33 Patienten starben eines natürlichen Todes, drei durch ungeklärte Todesursache, ein Patient auf nicht-natürliche Weise.

Anamnestisch schienen zwei Hauptdiagnosen zu Lebzeiten sowie die Todesursache von Bedeutung. 12 Patienten (32,4%) verstarben an einem akuten Herz-Kreislaufversagen, jeweils 5 an einer Pneumonie, einem Hirninfarkt oder einem septisch-toxischen Organversagen (je 13,5%). Es verschieden vier Patienten (10,8%) infolge einer malignen Erkrankung mit Organversagen, drei Patienten (8,2%) durch eine größere Blutung (Tabelle 4-4).

**Tabelle 4-4: Häufigste Todesursachen der Patienten, deren Gallenflüssigkeit postmortem entnommen wurde. Angaben absolut und prozentual bezogen auf 37 Patienten.**

<b>Todesursache</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
Akutes Herz-Kreislaufversagen	12	32,4
Pneumonie	5	13,5
Hirninfarkt	5	13,5
Septisch-toxisches Organversagen	5	13,5
Maligne Erkrankung mit Organversagen	4	10,8
Blutung	3	8,2

Als Grunderkrankung waren bei 28 Patienten (75,7%) Herz-Kreislaferkrankungen und in 48,6% der Fälle (n=18) ein malignes Geschehen bekannt. 40,5% der Patienten (n = 15) zeigten lokale bzw. generalisierte Infektionen auf. An weiteren Diagnosen sind die chronische Niereninsuffizienz (n=5 / 13,5%), die Adipositas per magna (n=3 / 8,1%) sowie ein Diabetes mellitus (n=3 / 8,1%) erwähnenswert. An einer Lungenerkrankung waren zwei Patienten (5,4%) erkrankt, einen chronischen Alkoholabusus zeigten ebenfalls zwei Patienten (5,4%). In keiner Patientenakte fanden sich Hinweise auf eventuelle Pilzkrankungen (Tabelle 4-5).

**Tabelle 4-5: Hauptdiagnosen der Patienten, deren Gallenflüssigkeit postmortem entnommen wurde. Angaben absolut und prozentual bezogen auf 37 Patienten.**

Hauptdiagnose	Anzahl	Prozent
Herz-Kreislaferkrankung	28	75,7
Maligne Erkrankung	18	48,6
Lokale/generalisierte Infektion	15	40,5
Chronische Niereninsuffizienz	5	13,5
Adipositas per magna	3	8,1
Diabetes mellitus	3	8,1
Lungenerkrankung	2	5,4
Alkoholabusus	2	5,4

Von den 50 untersuchten Gallensaftproben konnten in 15 Fällen (30%) Pilzerreger nachgewiesen werden. Bis auf eine Probe, die mit *Rhodotorula rubra* infiziert war, handelte es sich ausschließlich um *Candida*-Spezies. 9 Materialproben zeigten einen Befall mit *Candida glabrata* (18%), fünf (10%) mit *Candida albicans* und zwei der Proben (4%) mit *Candida tropicalis*. In einem Fall (Probe 19) konnten zwei unterschiedliche *Candida*-Arten nachgewiesen werden (*Candida glabrata* und *Candida albicans*), in Probe 1 zwei Pilze unterschiedlicher Gattungen (*Candida glabrata* und *Rhodotorula rubra*). Die restlichen 13 *Candida*-positiven Materialproben (26%) zeigten das Wachstum von einer *Candida*-art (Tabelle 4-6).



**Tabelle 4-6: Nachgewiesene Pilzerreger im Gallensaft. Ermittelt aus 50 Proben. Angaben absolut und prozentual.**

Pilzerreger	Anzahl	Prozent
<b>Candidabesiedlung der Galle</b>	<b>15</b>	<b>30</b>
>als ein Pilzerreger	2	4
Candida glabrata + Candida albicans	1	2
Candida glabrata + Rhodotorula rubra	1	2
Candida-Monokultur	13	26
Candida glabrata insgesamt	9	18
Candida albicans insgesamt	5	10
Candida tropicalis insgesamt	2	4
Rhodotorula rubra	1	2

In 22% der Fälle (n=11) wurde ein starkes Wachstum der Erreger nachgewiesen, ein mäßiges in 4% der Fälle (n=2). Ein geringes Wachstum zeigte sich ebenfalls in 4% der Fälle (n=2). Von den 9 Candida glabrata-infizierten Proben wuchs der Erreger in 7 Fällen stark (77,8%), in einem Fall mäßig (11,1%), in einem weiteren geringgradig (11,1%) an. Bei den fünf Candida albicans-positiven Proben konnte in drei Fällen ein starkes Wachstum (60%) und in je einem Fall ein mäßiges bzw. geringgradiges Wachstum (je 20%) beobachtet werden. Candida tropicalis wuchs in 100% der Proben (n=2) stark, Rhodotorula Rubra in 100% (n=1) mäßig. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 4-8 detailliert aufgeführt. Neben der mykologischen Untersuchung des Gallensaftes führten wir auch die bakteriologische Analyse des Materials durch. Dabei ergaben sich folgende Resultate (Tabelle 4-7):

In 33 Gallensaftproben ließen sich Bakterien nachweisen (66%). Im Einzelnen waren dies in 25 Proben (50%) E. coli, in sechs Proben (12%) Proteus mirabilis, in fünf Proben (10%) Klebsiella pneumoniae, in zwei Proben (4%) Enterobacter und in einem Fall (2%) Pseudomonas aeruginosa. Ein Wachstum von mehr als einer Bakterienspezies konnte in sechs Fällen (12%) beobachtet werden. Dabei wuchs jeweils E. coli mit Klebsiella pneumoniae (n=3 / 6%), mit Proteus mirabilis (n=2 / 4%) sowie in einer Probe mit Enterobacter (2%). 27 Gallensaftproben zeigten den Befall mit einer Monokultur (54%). Quantitativ wiesen wir bei 21 Proben (63,6%) ein starkes Wachstum, bei 9 Proben (27,3%) ein mäßiges und bei drei Proben (9,1%) ein geringes Wachstum nach. Das Wachstum von E. coli war in 18 Proben (72%) stark sowie in 7 Proben (28%) mäßig. Keine Probe war gering von Escherichia coli befallen. Der Befall mit Proteus mirabilis zeigte sich in vier Fällen (66,7%) stark und in je einem Fall mäßig und gering (16,7%). Klebsiella pneumoniae wuchs in zwei Proben stark, in einer Probe mäßig und in zwei weiteren geringgradig.

Bei der Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* konnte ein mäßiges Wachstum festgestellt werden, bei den mit Enterbacter besiedelten Proben ein starkes Wachstum. Die semiquantitativen Angaben finden sich in Tabelle 4-8.

**Tabelle 4-7: Nachgewiesene Bakterien im Gallensaft. Ermittelt aus 50 Proben. Angaben absolut und prozentual.**

Erreger	Anzahl	Prozent
<b>Bakterielle Besiedlung der Galle</b>	<b>33</b>	<b>66</b>
> als eine Bakterienspezies	6	12
E.coli + Klebsiella pneumoniae	3	6
E.coli + Proteus mirabilis	2	4
E.coli +Enterobacter	1	2
E.coli insgesamt	25	50
Proteus mirabilis insgesamt	6	12
Klebsiella pneumoniae insgesamt	5	10
Enterobacter insgesamt	2	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> insgesamt	1	2

**Tabelle 4-8: Mykologisches und bakteriologisches Erregerspektrum der untersuchten Galle, Protokolle aller Untersuchungsproben.**

Nr.	Sekt.-Nr.	Pilzerreger		Bakterien	
1	A18/08	<i>C. glabrata</i> , Rh. Rubra	+++ , ++	-	
2	A24/08	-		E.coli, P. mirabilis	++ , ++
3	A29/08	-		E.coli	+++
4	A34/08	-		E.coli	+++
5	A36/08	-		E.coli	+++
6	-	<i>C. glabrata</i>	+++	E.coli	+++
7	A39/08	-		E.coli	+++
8	G8/08	-		E.coli	+++
9	G9/08	-		E.coli	+++
10	A41/08	-		E.coli	+++
11	A44/08	-		-	
12	A45/08	-		E.coli, P. mirabilis	+++ , +++
13	A47/08	-		E.coli, K.pneumoniae	++ , +
14	A48/08	<i>C. glabrata</i>	++	P. mirabilis	+
15	A49/08	<i>C. albicans</i>	+++	-	
16	A 53/08	-		E.coli	++
17	A 54/08	-		E.coli	++
18	A71/08	<i>C. tropicalis</i>	+++	K. pneumoniae	++
19	A 72/08	<i>C. glabrata</i> , <i>C. albicans</i>	+ , +	K. pneumoniae	+

20	A84/08	-		-	
21	-	-		-	
22	A93/08	-		E.coli	+++
23	A94/08	-		E.coli	+++
24	-	-		E.coli	++
25	-	-		E.coli	++
26	-	-		E.coli	+++
27	A104/08	C. albicans	+	P. aeruginosa	++
28	A105/08	C. albicans	+++	E.coli	+++
29	A107/08	-		E. coli, Enterobacter	+++ , +++
30	-	-		Enterobacter	+++
31	-	-		P. mirabilis	+++
32	-	-		P. mirabilis	+++
33	-	-		P. mirabilis	+++
34	-	C. glabrata	+++	E.coli	+++
35	A116/08	-		E.coli	+++
36	A117/08	-		-	
37	A119/08	C. glabrata	+++	E.coli, K. Pneumoniae	+++ , +++
38	A120/08	-		E.coli, K. Pneumoniae	+++
39	A121/08	-		-	
40	A123/08	-		E.coli	++
41	A129/08	-		-	
42	A134/08	C. glabrata	+++	-	
43	-	-		-	
44	A149/08	-		-	
45	-	C. albicans	+++	-	
46	A128/08	C. tropicalis	+++	-	
47	G41/08	C. glabrata	+++	-	
48	A159/08	-		-	
49	-	C. glabrata	+++	-	
50	A164/08	-		-	

Bei 15 Patienten, deren Galle mykologisch untersucht wurde, konnten Pilzerreger nachgewiesen werden. Da sich zu nur 37 Materialproben die entsprechenden Autopsieberichte zuordnen ließen, liegen zu vier pilzbesiedelten Proben keine anamnestischen Daten vor. Drei dieser Proben waren mit *Candida glabrata* besiedelt, eine mit *Candida tropicalis*. Es zeigte sich quantitativ stets ein starkes Wachstum. Die folgenden Angaben schließen diese vier Fälle aus und beziehen sich somit auf die verbleibenden 11 Patienten mit bekannter Krankengeschichte.

Das durchschnittliche Lebensalter der Patienten mit Pilzbesiedlung der Galle lag bei 66,8 Jahren. Es handelte sich um drei Frauen und 8 Männer. An einer Herz-Kreislaufkrankung waren insgesamt 8 Patienten (72,7%) erkrankt, an einer lokal begrenzten oder generalisierten Infektion 6 Patienten (54,5%). In fünf Fällen (45,5%) litten die Patienten an einer malignen Erkrankung, in drei Fällen (27,3%) an einer chronischen Niereninsuffizienz. Je zwei Patienten (je 18,2%) zeigten eine Adipositas per magna bzw. ein Alkoholleiden. Ein Patient (9,1%) war Diabetiker (Tabelle 4-9). Beide mit mehr als einem Pilzerreger infizierten Patienten (Probe 1 und 19) verstarben an einer Infektion (Pneumonie/Peritonitis).

Die Besiedlung der Galle mit Bakterien lag in 33 Fällen (66%) vor. 8 Patienten (16%) zeigten einen Pilzbefall der Galle bei bestehender bakteriologischer Besiedlung. In 7 Fällen (14%) konnten Pilze nachgewiesen werden, ohne dass ein gleichzeitiger Nachweis von Bakterien erfolgte.

**Tabelle 4-9: Hauptdiagnosen der Patienten mit nachgewiesener Pilzinfektion der Galle. Bezogen auf 11 Patienten. Angaben absolut und prozentual.**

Hauptdiagnose	Anzahl	Prozent
Herz-Kreislaufkrankung	8	72,7
Lokale/generalisierte Infektion	6	54,5
Maligne Erkrankung	5	45,5
Chronische Niereninsuffizienz	3	27,3
Adipositas per magna	2	18,2
Alkoholabusus	2	18,2
Diabetes mellitus	1	9,1

#### 4.2.2 Oral- und Analabstriche

Um eventuelle Korrelationen zwischen Pilzinfektionen der Gallenblase und anderen Besiedlungen der Patienten aufzuzeigen, wurden postmortem Oral- und Analabstriche durchgeführt.

In der Mundhöhle fanden wir von 50 Patienten 38 Fälle (76%) mit Pilzbefall. Dabei handelte es sich ausschließlich um Candida-Spezies. Monokulturen zeigten sich bei 26 Patienten (52%). Mehr als eine Erregerart konnte bei 12 Patienten (24%) nachgewiesen werden. Diese setzten sich wie folgt zusammen: In 6 Proben (14%) wuchsen *Candida tropicalis* und *Candida albicans*, in zwei Proben (4%) *Candida tropicalis* und *Candida glabrata* und in drei weiteren (6%) *Candida albicans* und *Candida glabrata*. Eine Probe war mit *Candida tropicalis* und *Candida parapsilosis* befallen. Insgesamt konnte in 27 Fällen (54%) *Candida albicans* nachgewiesen werden, in je 11 Fällen (22%) *Candida glabrata* bzw. *Candida tropicalis* und in einem Fall (2%) *Candida parapsilosis* (Tabelle 4-10).

Für *Candida albicans* zeigte sich in 21 Fällen (77,8%) ein starkes Wachstum, in 5 Fällen (18,5%) ein mäßiges und in einem weiteren (3,7%) ein geringes Wachstum. Für den Befall mit *Candida glabrata* lagen die entsprechenden Werte bei 6 Fällen (54,5%) für starkes Wachstum, zwei Fällen (18,2%) für mäßiges und drei Fällen (27,3%) für geringes Wachstum. Von 11 Proben, die mit *Candida tropicalis* infiziert waren, ließ sich in 9 Proben (81,8%) ein starkes Wachstum nachweisen sowie in jeweils einer Probe ein mäßiges bzw. geringes Wachstum. *Candida parapsilosis* wuchs in einer Probe stark.

**Tabelle 4-10: Nachgewiesene Pilzerreger in der Mundhöhle. Ermittelt aus 50 Proben. Angaben absolut und prozentual.**

Pilzerreger	Anzahl	Prozent
<b>Candidabesiedlung der Mundhöhle</b>	<b>38</b>	<b>76</b>
>als eine Erregerart	12	24
<i>Candida tropicalis</i> + <i>Candida albicans</i>	6	14
<i>Candida tropicalis</i> + <i>Candida glabrata</i>	2	4
<i>Candida albicans</i> + <i>Candida glabrata</i>	3	6
<i>Candida tropicalis</i> + <i>Candida parapsilosis</i>	1	2
Candida-Monokultur	26	52
<i>Candida albicans</i> insgesamt	27	54
<i>Candida glabrata</i> insgesamt	11	22
<i>Candida tropicalis</i> insgesamt	11	22
<i>Candida parapsilosis</i> insgesamt	1	2

Sowohl die Galle als auch der Mund waren bei 12 Patienten (24%) von einer Pilzbesiedlung betroffen. In 11 Fällen (22%) handelte es sich dabei um den identischen Erreger, der sich in fünf Fällen (10%) als *Candida glabrata*, in vier Fällen (8%) als *Candida albicans* und in zwei Fällen (4%) als *Candida tropicalis* erwies. Drei Patienten (6%) hatten eine Pilzinfektion der Galle, ohne dass sich diese im Mund nachweisen ließ. In 26 Fällen (52%) wurde ein oraler Pilzbefall ohne Infektion der Galle festgestellt (Tabelle 4-11).

**Tabelle 4-11: Korrelation der Pilzinfektion von Mund und Galle in 50 Proben. Angaben absolut und prozentual.**

<b>Lokalität Pilzbefall</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
Galle und Mund	12	24
Galle ohne Mund	3	6
Mund ohne Galle	26	52

Von 50 in der Analregion durchgeführten Abstrichen waren 31 Proben (62%) mit *Candida* infiziert. Mehr als eine Erregerart fanden wir in 7 Fällen (14%), wobei *Candida albicans* mit *Candida tropicalis* in fünf Proben (10%) und *Candida albicans* mit *Candida glabrata* in zwei Proben (4%) nachgewiesen werden konnten. Monokulturen zeigten sich in 24 Proben (48%). Insgesamt konnten in 23 Kulturen (46%) *Candida albicans* angezüchtet werden, in je 7 Kulturen (14%) *Candida glabrata* bzw. *Candida tropicalis* und in einer Probe (2%) *Candida parapsilosis* (Tabelle 4-12).

**Tabelle 4-12: Nachgewiesene Pilzerreger in der Analregion. Ermittelt aus 50 Proben. Angaben absolut und prozentual.**

<b>Pilzerreger</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
<b>Candidabesiedlung der Analregion</b>	<b>31</b>	<b>62</b>
>als eine Erregerart	7	14
<i>Candida tropicalis</i> + <i>Candida albicans</i>	5	10
<i>Candida albicans</i> + <i>Candida glabrata</i>	2	4
Candida-Monokultur	24	48
<i>Candida albicans</i> insgesamt	23	46
<i>Candida glabrata</i> insgesamt	7	14
<i>Candida tropicalis</i> insgesamt	7	14
<i>Candida parapsilosis</i> insgesamt	1	2

Quantitativ wuchs *Candida albicans* in 18 Proben (78,3%) stark, in einer Probe mäßig und in vier Proben gering. Das Wachstum von *Candida glabrata* fiel in vier Kulturen (57,1%) stark, in zwei Kulturen mäßig und in einer Probe gering aus. *Candida tropicalis* zeigte in 6 Fällen (85,7%) ein

starkes Wachstum. In einer Probe wuchs der Erreger nur gering. Geringes Wachstum zeigte auch die eine *Candida parapsilosis* positive Probe.

Bei 12 Patienten (24%) waren sowohl die Galle als auch die Analregion mit *Candida* besiedelt. In 11 Fällen (22%) ließ sich dabei derselbe Erreger nachweisen. Dies waren bei fünf Patienten (10%) *Candida albicans*, bei vier Patienten (8%) *Candida glabrata* und bei zwei weiteren Patienten (4%) *Candida tropicalis*. Eine Besiedlung der Galle ohne Erregernachweis in der Analregion fand sich bei drei Patienten (6%). Der umgekehrte Fall, die Besiedlung der Analregion ohne Erregernachweis in der Galle, lag bei 19 Patienten (38%) vor (Tabelle 4-13).

**Tabelle 4-13: Korrelation der Pilzinfektion von Analregion und Galle in 50 Proben. Angaben absolut und prozentual.**

Lokalität Pilzbefall	Anzahl	Prozent
Galle und Analregion	12	24
Galle ohne Analregion	3	6
Analregion ohne Galle	19	38

### 4.2.3 Prostatabiotope

Die analysierten Präparate stammten von Patienten, die sich im Rahmen eines vermuteten Prostatakarzinoms einer Prostatastanzbiopsie unterzogen. Insgesamt wurde von 35 Patienten Material gewonnen. Bei 12 der Patienten (34,3%) konnte durch die Biopsie ein Prostatakarzinom nachgewiesen werden (Gruppe 1). Eine chronische Entzündung der Prostata wurde bei 14 Patienten (40%) (Gruppe 2), keine pathologische Veränderungen der Prostata bei 9 Patienten (25,7%) (Gruppe 3) festgestellt (Tabelle 4-14). Das durchschnittliche Alter der untersuchten Personen lag bei 67,7 Jahren. In Gruppe 1 waren die Patienten durchschnittlich 62,8 Jahre, 68,9 Jahre in Gruppe 2 und in Gruppe 3 68,8 Jahre alt.

**Tabelle 4-14: Ergebnisse der 35 Prostatastanzbiopsien. Angaben absolut und prozentual.**

Ergebnis der pathologischen Untersuchung der Biopate	Anzahl	Prozent
Prostatakarzinom	12	34,3
Prostatitis	14	40
Ohne pathologischen Befund	9	25,7

Die Patienten erhielten bei erhöhtem PSA-Wert im Serum ( $>4$  ng/ml) eine Prostatastanzbiopsie. Bezüglich des PSA-Werts vor Stanzbiopsie ließen sich die Patienten in vier Intervallgruppen unterteilen:

I	PSA $< 4$ ng/ml	1 Patient
II	PSA 4-10 ng/ml	30 Patienten
III	PSA 10-20 ng/ml	3 Patienten
IV	PSA $>20$ ng/ml	1 Patient

Die bei allen Patienten im Voraus durchgeführte Urindiagnostik zeigte in 100% der Fälle unauffällige und nicht pathologische Resultate bezüglich Eiweiß-, Zucker-, Erythrozyten-, Leukozyten-, und Bakteriengehalt des Urins, so dass bei allen Patienten ein Harnwegsinfekt ausgeschlossen werden konnte. Eine knotig veränderte Prostata konnte bei 6 Patienten getastet werden (17,1%). Davon wurde in 50% der Fälle durch die Stanzbiopsie ein Karzinom nachgewiesen. 50% der Patienten mit suspektem Tastbefund hatten kein Karzinom.

Die Nebendiagnosen der Patienten sollen im Folgenden systematisch dargestellt werden. Dabei wird zwischen urologischen und allgemeinen Erkrankungen unterschieden. Die Angaben beruhen sowohl auf gesicherten Diagnosen als auch auf eigenanamnestischen Angaben der Patienten und sind in Tabelle 4-15 verkürzt dargestellt.

19 Patienten (54,3%) waren nebenbefundlich an einer benignen Hyperplasie der Prostata erkrankt. Infektiöse Erkrankungen des Urogenitaltrakts einmalig oder mehrmals vor dem Zeitpunkt unserer Untersuchungen fanden sich bei 11 Patienten (31,4%). Davon zeigten sich in 8 Fällen rezidivierende Harnwegsinfekte, je eine Epididymitis und Orchitis sowie eine infektiös bedingte Harnröhrenstriktur. 7 Patienten (20%) litten an gutartigen Erkrankungen der Nieren (Nephrolithiasis, Nierenzysten). Die Symptomatik einer Hämatospermie gaben zwei Patienten (5,7%) an. Pollakisurie beschrieben drei Patienten (8,6 %). Zustände nach Spermatozele oder Hydrozele zeigten sich bei je zwei Patienten (je 5,7%). 8 Patienten (22,9%) hatten eine erektile Dysfunktion. Ein Patient war sterilisiert, ein weiterer an einer neurogenen Blasenentleerungsstörung erkrankt. Vier der untersuchten Patienten (11,4%) litten anamnestisch an mindestens einer malignen Erkrankung. Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems waren bei 15 Patienten (42,9%), Diabetes mellitus bei drei (8,6%) und Adipositas bei 13 Patienten (37,1%) bekannt. Ein Patient gab an, an einer Hepatitis B erkrankt zu sein, ein Patient an einer Colitis Ulcerosa. Anamnestisch wurden von allen Patienten Pilzinfektionen in der Vergangenheit verneint. Dies traf auch auf die entsprechenden Partnerinnen zu.



**Tabelle 4-15: Nebenfundliche Erkrankungen der 35 prostatagestanzten Patienten. Angaben absolut und prozentual.**

<b>Nebenfundliche Erkrankungen</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
Prostataadenom	19	54,3
Urologische Infektionen	11	31,4
Erektile Dysfunktion	8	22,9
Maligne Erkrankung	4	11,4
Diabetes mellitus	3	8,6
Hepatitis	1	2,9

Die durchgeführten mykologischen Untersuchungen ergaben folgende Ergebnisse:

In fünf von 35 Stanzbiopsien (14,3%) ließ sich das Wachstum von Pilzen nachweisen. Es handelte sich hierbei ausschließlich um Candida-Arten. In zwei dieser Proben wuchsen zwei unterschiedliche Candida-Arten (*Candida glabrata* und *Candida albicans*). In drei Proben (8,6%) beobachteten wir das Wachstum von einzelnen Candida-Arten (*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*) (Tabelle 4-16). *Candida albicans* und *Candida glabrata* wuchsen damit in je drei Fällen, *Candida tropicalis* in einem. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-17 dargestellt.

Drei der Patienten, bei denen Pilze im Prostatagewebe nachgewiesen werden konnten, waren an einem Prostatakarzinom erkrankt (60%). Bei zwei Patienten mit nachgewiesener Pilzbesiedlung der Prostata lag kein Prostatakarzinom, sondern eine Prostatitis vor (40%). Sonstige Beeinträchtigungen des Immunsystems waren bei keinem der Patienten bekannt. Bei vier von fünf Patienten ist eine gutartige Vergrößerung der Prostata diagnostiziert worden. Einen Harnwegsinfekt in der Vergangenheit gaben zwei Patienten anamnestisch an. Sämtliche PSA-Werte lagen im Intervall von 4-10 ng/ml.

**Tabelle 4-16: Nachgewiesene Pilzerreger in Prostatastanzbiopsien. Ermittelt aus 35 Proben. Angaben absolut und prozentual.**

<b>Pilzerreger</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
<b>Candidabesiedlung von Prostatagewebe</b>	<b>5</b>	<b>14,3</b>
>1 Candidaart nachgewiesen	2	5,7
Monokultur <i>Candida albicans</i>	1	2,9
Monokultur <i>Candida glabrata</i>	1	2,9
Monokultur <i>Candida tropicalis</i>	1	2,9
<i>Candida albicans</i> insgesamt	3	8,6
<i>Candida glabrata</i> insgesamt	3	8,6

**Tabelle 4-17: Ergebnisse der mykologischen Untersuchungen der Prostata-Stanzbiopsien mit Darstellung vorhandener Prostata-Karzinome.**

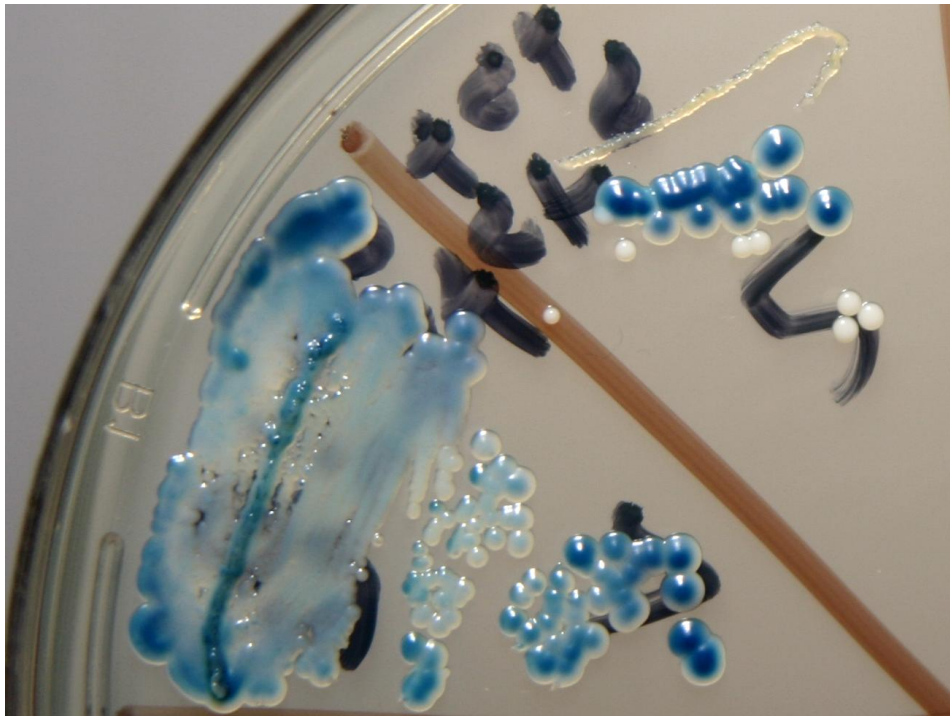
<b>Probennummer</b>	<b>Erreger</b>	<b>Nachgewiesenes Prostata-Karzinom</b>
1	C. glabrata C. albicans	Prostata-CA
2	C. glabrata C. albicans	Prostata-CA
3	-	-
4	-	-
5	-	-
6	-	-
7	-	-
8	-	-
9	-	Prostata-CA
10	-	-
11	-	Prostata-CA
12	-	Prostata-CA
13	-	Prostata-CA
14	-	-
15	-	-
16	-	-
17	-	-
18	-	-
19	-	-
20	-	Prostata-CA
21	-	Prostata-CA
22	-	Prostata-CA
23	-	-
24	-	-
25	-	-
26	-	-
27	-	-
28	-	Prostata-CA
29	-	-
30	C. albicans	-
31	-	Prostata-CA
32	C. glabrata	Prostata-CA
33	C. tropicalis	-
34	-	-
35	-	-

Zur Veranschaulichung sollen die Fälle der Patienten Nr.1 und Nr.33 in Kasuistiken dargestellt werden:

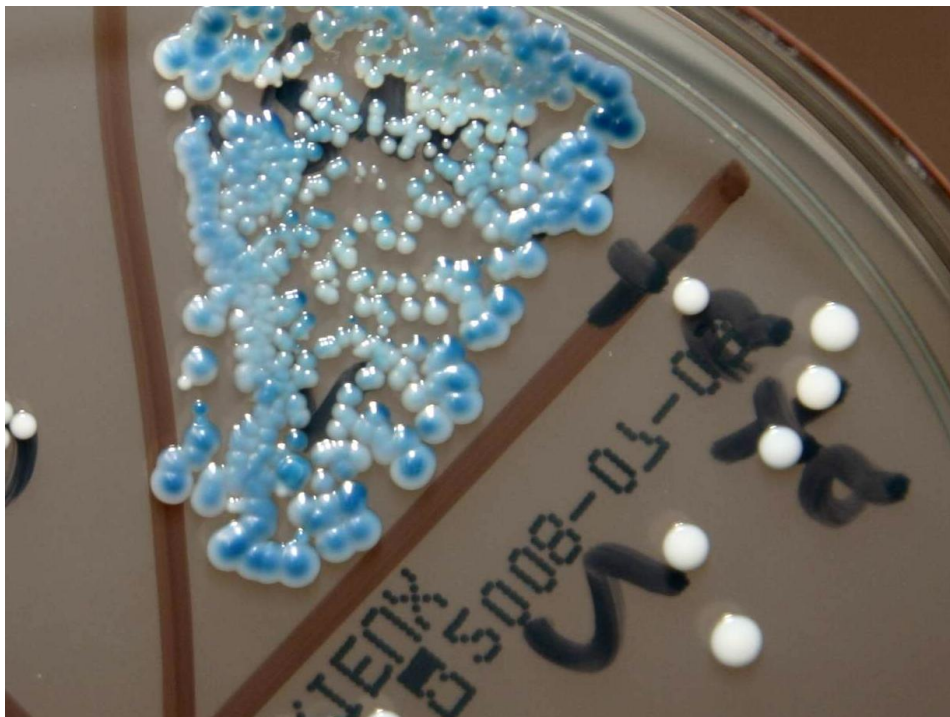
### **Patient Nr.1**

Der 68 jährige Patient erschien zur Kontrolluntersuchung in der ambulanten urologischen Praxis. An urologischen Vorerkrankungen bestanden eine benigne Hyperplasie der Prostata sowie eine Nephrolithiasis. Der Zustand nach Spermatozelenresektion und Harnwegsinfekt war anamnestisch bekannt. Adipositas, Hyperthyreose, Demenz und Parkinson lagen als Grunderkrankungen vor. Eine Pilzerkrankung hatte anamnestisch nicht bestanden. Diabetes mellitus, Allergien, Tuberkulose und Viruserkrankungen wurden vom Patienten verneint. Vor einigen Jahren ist ein Basaliom entfernt worden, medikamentös war der Patient mit M-beta, Piracetam, Tamsulosin, L-Thyrox und Laxoberal eingestellt.

Im Rahmen der Krebsvorsorge stellten sich Urinstatus und Prostatatastbefund unauffällig dar. Beschwerden gab der Patient nicht an. Aufgrund eines erhöhten PSA-Wertes im Serum von 4,18 ng/ml folgte im Verlauf die Prostatastanzbiopsie. Die mykologische Untersuchung des Gewebes ergab den Nachweis einer *Candida albicans*- und *Candida glabrata*-Besiedlung (Abbildung 4-2, Abbildung 4-3). Pathologisch ließ sich ein Prostata-Karzinom (pT1 G2, Gleason 3+3=6) nachweisen. Therapeutisch wurde der Patienten über 8 Wochen (5/Woche) mit einer Einzeldosis von 1,8-72 Gy bestrahlt, woraufhin sich der PSA-Wert im Verlauf auf 0,9 ng/ml rückläufig zeigte. Des Weiteren entwickelte der Patient einen Harnwegsinfekt, der medikamentös mit Nitroxolin forte behandelt wurde.



**Abbildung 4-2: Prostatabioptate Nr.1 und Nr.2: Nachweis von *Candida albicans* (blaue Kolonien) und *Candida glabrata* (weiße Kolonien).**



**Abbildung 4-3: Prostatabioptat Nr.1: Der Nachweis von *Candida glabrata* (weiße Kolonien) gelang in der verdünnten Probenflüssigkeit.**

**Patient Nr.33**

Der 70 jährige Patient stellte sich zur routinemäßigen Kontrolluntersuchung in der ambulanten urologischen Praxis vor. Als urologische Vorerkrankungen waren eine Benigne Prostatahyperplasie sowie eine Hämaturie bekannt. Des Weiteren bestanden neben einem arteriellen Hypertonus und einer ischämischen Herzkrankheit eine Aortenklappenstenose sowie eine Epilepsie und eine Hyperthyreose. Diabetes mellitus, Allergien, Tuberkulose und Virusinfekte lagen nicht vor. Der Patient gab keine Beschwerdesymptomatik an. Pilzinfektionen wurden vom Patienten verneint. Medikamentös wurden ASS, L-Thyroxin, Metoprolol, Topomax und Coaprovel regelmäßig eingenommen.

Im Rahmen der Krebsvorsorge zeigten sich unauffällige Urin-und Prostatastbefunde. Der PSA-Wert lag mit 7,53ng/ml oberhalb des Normbereichs, so dass im Verlauf eine Prostatastanzbiopsie durchgeführt wurde. In der histo-pathologischen Untersuchung konnte eine fokale geringe Prostatitis diagnostiziert werden, die keiner medikamentösen Therapie bedurfte. Unsere mykologischen Analysen führten zum Nachweis von *Candida tropicalis*-Kolonien (Abbildung 4-4). Im Intervall erfolgte die Kontrolle des PSA-Wertes, der 6 Monate später mit 3,5 ng/ml unterhalb der oberen Normgrenze lag.



**Abbildung 4-4: Prostatabiopsate Nr.32 und Nr.33: Nachweis von *Candida glabrata* (weiße Kolonien) und *Candida tropicalis* (rosa Kolonien).**

## 4.2.4 Ejakulat

### 4.2.4.1 Herkunft der Proben (Patientenspektrum)

Im Zusammenhang unserer Untersuchungen, ob die Prostata als Erregerreservoir für Candida-Infektionen dienen kann, ist das Ejakulat von 102 Patienten mykologisch untersucht worden. Das durchschnittliche Alter der untersuchten Personen lag bei 37,9 Lebensjahren.

Die Patienten wurden sechs verschiedenen Gruppen zugeordnet, die sich in der Beschwerdesymptomatik der Patienten bzw. in der Indikation, die zu einer Untersuchung des Ejakulats führte, unterschieden (Tabelle 4-18). Diese Gruppen werden im folgenden erläutert.

**Tabelle 4-18: Indikationen zur Ejakulatanalyse. Angaben absolut und prozentual bezogen auf 102 Proben.**

Indikation	Anzahl	Prozent
<b>Gruppe 1:</b> Partnerin mit chronisch rez. Vulvovaginalmykosen	44	43,1
<b>Gruppe 2:</b> Fertilitätsdiagnostik	28	27,5
<b>Gruppe 3:</b> vor/nach Vasektomie	11	11,8
<b>Gruppe 4:</b> infektiös/prostatitische Beschwerden	9	8,8
<b>Gruppe 5:</b> unerfüllter Kinderwunsch	5	4,9
<b>Gruppe 6:</b> Genitalinfektion bei Partnerin	5	4,9

**Gruppe 1:** In dieser Gruppe wurde das Ejakulat von Männern untersucht, deren Partnerinnen an chronisch rezidivierenden Vulvovaginalmykosen erkrankt waren. Dabei sind 44 Ejakulatproben analysiert worden (43,1%). Gleichzeitig erfolgte der Erregernachweis vaginal bei der Partnerin. Dieser ist in eine andere wissenschaftliche Arbeit eingebunden und zeigte bei 14 von 44 Patientinnen den Nachweis von *Candida glabrata*. 28 Patientinnen hatten eine *Candida albicans*-, zwei eine *Candida krusei*-Infektion. Der Altersdurchschnitt der Patienten lag bei 40,2 Jahren.

**Gruppe 2:** Diese Gruppe umfasste insgesamt 28 Patienten (27,5%), deren Ejakulat im Rahmen einer Fertilitätsdiagnostik untersucht wurde. Sie beinhaltete eine Beurteilung der Fertilität (Spermiogramm) sowie die mykologische Analyse des Ejakulats. Es fand keine primäre Selektion der Patienten statt. Das durchschnittliche Lebensalter lag bei 35,0 Jahren. Drei Patienten erhielten zur Kontrolle ein weiteres Spermiogramm im Intervall, so dass drei Analysen von bereits bekannten Patienten stammten. In 75% der Fälle (n=21) zeigte sich eine Oligoasthenozoospermie/Asthenozoospermie und damit eine Beeinträchtigung der Fertilität.

Keiner der Patienten gab anamnestisch eine Pilzerkrankung an. An chronisch rezidivierenden Vulvovaginalmykosen war keine Partnerin der untersuchten Patienten erkrankt. Sämtliche Urinkulturen waren unauffällig. Zwei Patienten hatten einen insulinpflichtigen Diabetes. In vier Fällen erfolgte die Fertilitätsdiagnostik im Zusammenhang mit einer vorangegangenen Varikozelen-Operation.

**Gruppe 3:** Bei 11 Patienten stand die Untersuchung des Ejakulats im Kontext mit einer geplanten oder bereits stattgefundenen Vasektomie (11,8%). Wir führten dabei keine primäre Selektion durch. Ein Patient war durch ein Kontroll-Spermiogramm nach Vasektomie doppelt vertreten. Der Altersdurchschnitt der untersuchten Personen lag bei 40,5 Jahren. Chronische Vaginalmykosen bei der Partnerin wurden von allen Patienten verneint, ebenso immunsuppressive und maligne Erkrankungen. Der Urinstatus der Patienten war stets unauffällig. Anamnestisch war keiner der Patienten in der Vergangenheit an einer Pilzinfektion erkrankt.

**Gruppe 4:** Diese Gruppe umfasste 9 Patienten (8,8%), bei denen eine Ejakulatanalyse aufgrund einer infektiös/prostatitischen Beschwerdesymptomatik durchgeführt wurde. Drei Ejakulate stammten von Patienten mit Genitalinfektion, fünf von Patienten mit der Symptomatik einer Prostatitis. Ein Patient erhielt ein Kontroll-Spermiogramm nach antibiotischer Therapie bei *Klebsiella pneumoniae*-Infektion und ist damit doppelt vertreten. Die Erregeranzucht lieferte für die Patienten mit Genitalinfektion Werte zwischen 1.000 und 100.000 Keimen. Chronisch rezidivierende Vulvovaginalmykosen waren bei einer der Partnerinnen bekannt. Keiner der Patienten gab anamnestisch an, an einer Pilzinfektion erkrankt gewesen zu sein. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 41,9 Jahren. Immunsuppressive oder maligne Erkrankungen bestanden bei keiner der untersuchten Personen. Es zeigten sich keine pathologischen Urinbefunde.

**Gruppe 5:** Hierbei handelte es sich um Ejakulate von fünf Patienten (4,9%), die ohne Beschwerden in einer Kinderwunschpraxis vorstellig wurden. Das durchschnittliche Lebensalter lag bei 34,0 Jahren. Parallel erfolgte bei der Partnerin der vaginale Erregernachweis. Bei einer Patientin konnte eine *Candida glabrata*-Infektion diagnostiziert werden (Patientin 17, Tabelle 4-21).

**Gruppe 6:** Diese Gruppe beinhaltete fünf Patienten (4,9%), deren Ejakulat zum Ausschluss einer Genitalinfektion bei Infektion der Partnerin analysiert wurde. Die Patienten waren durchschnittlich 33,6 Jahre alt und hatten keine Grunderkrankungen. Pilzinfektionen in der Vorgeschichte sind nicht bekannt gewesen. Ein Patient gab an, dass die Partnerin zuvor einen Abort nach Pilzinfektion gehabt hatte. Chronisch rezidivierende vulvovaginale Pilzkrankungen der Partnerin bestanden in dieser Gruppe sonst nicht. Bei drei Patienten konnten in einer Erregerkultur Keime im Ejakulat nachgewiesen werden. Die Urindiagnostik zeigte in keinem der Fälle pathologische Resultate.

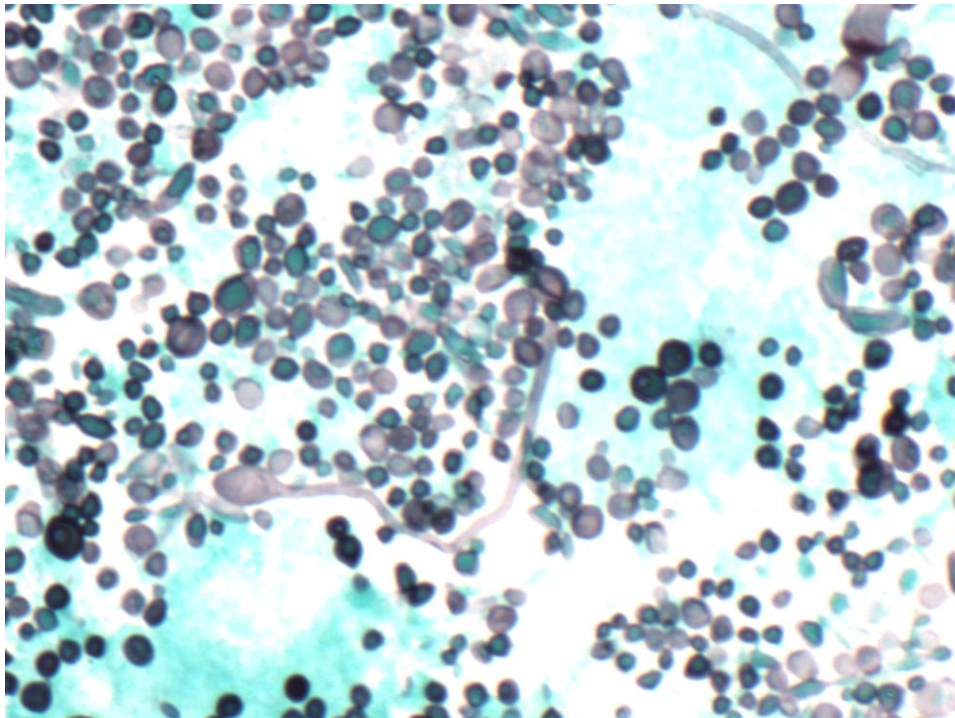
#### 4.2.4.2 Ergebnisse

Von 102 untersuchte Proben konnten in vier Fällen Candida-Erreger nachgewiesen werden (3,9%). Ein Ejakulat war mit *Candida albicans* befallen (1,0%), drei Proben mit *Candida glabrata* (2,9%) (Tabelle 4-19). In Gruppe 2, 4 und 6 wurden keine Pilze gefunden. Dabei handelte es sich um diejenigen Patienten, deren Ejakulat im Rahmen der Fertilitätsdiagnostik, aufgrund von infektiös/prostatischen Beschwerden oder einer Genitalinfektion der Partnerin untersucht wurde. Keiner der Patienten mit Einschränkung der Fertilität (Oligoathenozoospermie/ Asthenozoospermie) zeigte einen Pilzbefall.

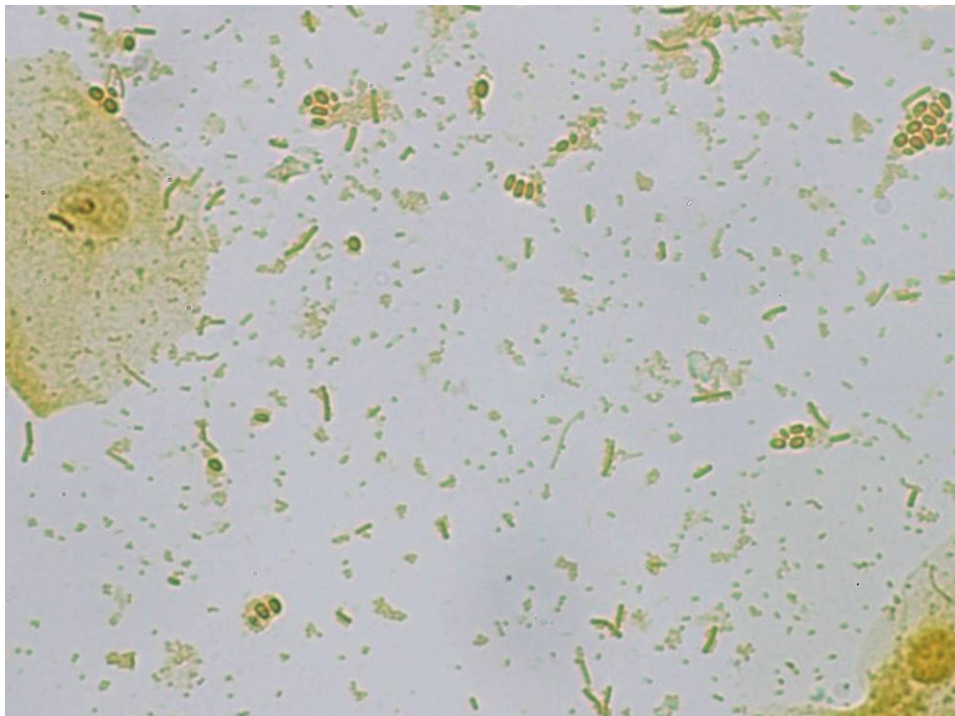
Im Ejakulat der Patienten, deren Partnerin an rezidivierenden Vulvovaginalmykosen erkrankt waren (Gruppe 1), konnte in einem Fall *Candida glabrata* nachgewiesen werden. Die Spermaproben der Partner von Frauen mit Infektion durch *Candida albicans* waren ausnahmslos negativ (n=28). Auch bei zwei mit *Candida krusei*-infizierten Frauen verlief die urogenitale Partneruntersuchung negativ.

Bei den fünf untersuchten Ejakulaten von Männern mit unerfüllten Kinderwunsch (Gruppe 5) waren zwei Proben mit *Candida glabrata* befallen (40%). Derselbe Erreger wurde in einem Fall ebenfalls bei der Partnerin gefunden, so dass diese Probe histologisch untersucht und fotodokumentiert worden ist (Patientin 17, Tabelle 4-21, Abbildung 4-5). Abbildung 4-6 zeigt den lichtmikroskopischen Nachweis von *Candida glabrata* im Vaginalabstrich der Patientin. Durch eine Therapie beider Partner mit Fluconazol 800 mg konnte der Erreger im Ejakulat eliminiert werden, was in der Folge zu einer erfolgreichen künstlichen Befruchtung führte. Die zweite *Candida glabrata*-positive Ejakulatprobe, zeigte bei der Partnerin keinen Nachweis des Erregers.





**Abbildung 4-5: Kinderwunschpaar. Histologischer Nachweis von *Candida glabrata* im Ejakulat von Patient Nr. 17 (Tabelle 4-21), gefärbt nach Grocott.**



**Abbildung 4-6: Kinderwunschpaar (Patientin Nr.17, Tabelle 4-21): Lichtmikroskopischer Nachweis des gleichen Erregers im Vaginalabstrich der Partnerin, ungefärbt. Nach erfolgreicher Paar-Therapie mit Fluconazol 800 mg war das Ejakulat in der Folge pilzfrei, womit eine künstliche Befruchtung möglich wurde, die inzwischen auch erfolgreich war.**

In einer Materialprobe der Patienten, deren Ejakulat vor/nach Vasektomie mykologisch untersucht wurde (Gruppe 3), ließ sich in der Kultur *Candida albicans* anzüchten. Sämtliche Ergebnisse sind in den Tabelle 4-19 und Tabelle 4-20 in Gruppen sowie in Tabelle 4-21 protokollarisch zusammengefasst.

Die medikamentöse Therapie und der Ausgang der Behandlung bei den Patientinnen mit *Candida glabrata* bzw. *Candida krusei*-Infektion (Gruppe 1 und 5) sowie die Ergebnisse der Partneruntersuchung sind aus Tabelle 4-21 ersichtlich. Es wurden Posaconazol 800 mg, Fluconazol 800 mg oder Caspofungin 50 mg verabreicht, was bis auf ein Rezidiv in allen Fällen zur Heilung führte. Eine Patientin mit *Candida krusei*-Infektion ist stationär mit Anidulafungin 100 mg i.v. erfolgreich therapiert worden.

**Tabelle 4-19: Erregerspektrum Ejakulat. Ermittelt aus 102 Proben. Angaben absolut und prozentual.**

<b>Pilzerreger</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
Candida insgesamt	4	3,9
Candida albicans	1	1,0
Candida glabrata	3	2,9

**Tabelle 4-20: Erregerspektrum Ejakulat in den unterschiedlichen Gruppen. Angaben absolut und prozentual für die Probenanzahl in den einzelnen Gruppen.**

<b>Gruppe</b>	<b>Anzahl Proben</b>	<b>Pilzerreger</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
Gruppe 1	44	<i>Candida glabrata</i>	1	2,3
Gruppe 2	28	-	-	-
Gruppe 3	11	<i>Candida albicans</i>	1	9,1
Gruppe 4	9	-	-	-
Gruppe 5	5	<i>Candida glabrata</i>	2	40
Gruppe 6	5	-	-	-

**Tabelle 4-21: Patientinnen mit chronisch rezidivierenden Vulvovaginalmykosen (1-15, 21-23) und aus Kinderwunschsprechstunden ohne Beschwerden (16-20). Erregernachweise vaginal und in den Ejakulaten ihrer Partner.**

Nr.	Alter	Erregernachweis		Therapie	Ausgang
		Vaginal	Ejakulat		
1	43	C. glabrata	-	Posaconazol 800 mg	geheilt
2	76	C. glabrata	kein Partner	Posaconazol 800 mg	geheilt
3	45	C. glabrata	-	Posaconazol 800 mg	geheilt
4	24	C. glabrata	-	Posaconazol 800 mg	geheilt
5	20	C. glabrata	-	Posaconazol 800 mg	geheilt
6	52	C. glabrata	-	Posaconazol 800 mg	geheilt
7	72	C. glabrata	kein Partner	Posaconazol 800 mg	rezidiv <sup>1)</sup>
8	51	C. glabrata	-	Posaconazol 800 mg	geheilt
9	44	C. glabrata	C. glabrata	Posaconazol 800 mg	geheilt
10	63	C. glabrata	-	Posaconazol 800 mg	geheilt
11	34	C. glabrata	-	Posaconazol 800 mg	geheilt
12	51	C. glabrata	-	Posaconazol 800 mg	geheilt
13	30	C. glabrata	-	Posaconazol 800 mg	geheilt
14	52	C. glabrata	-	Posaconazol 800 mg	geheilt
15	37	C. glabrata	-	Posaconazol 800 mg	geheilt
16	39	-	-	-	
17	32	C. glabrata	C. glabrata <sup>2)</sup>	Fluconazol 800 mg	geheilt
18	36	-	-	-	
18	34	-	C. glabrata	Fluconazol 800 mg	geheilt
20	29	-	-	-	
21	39	C. glabrata	-	Caspofungin 50 mg	geheilt
22	29	C. krusei	-	Anidulafungin 100 mg	geheilt
23	29	C. krusei	-	noch nicht erfolgt	

<sup>1)</sup>Patientin wurde zur Therapie mit Anidulafungin i.v. in die Klinik überwiesen

<sup>2)</sup>Spermaprobe wurde histologisch untersucht und fotodokumentiert

---

## 5 Diskussion

### 5.1 Ziele und Ergebnisse der vorliegenden Studie

Ziel der Arbeit war es, zu untersuchen, ob Prostata und Galle, zusammen mit ihren Anhangsorganen, als potentielle Erregerreservoirare ein mikrobielles Risiko für den Gesamtorganismus darstellen können. Dies ist insbesondere für *Candida albicans* und *Candida glabrata* bisher wenig dokumentiert. Ist die Galle mit Pilzen besiedelt, könnten diese durch Persorption in die Blutbahn gelangen und besonders für Intensivtherapiepatienten ein Risiko für tödliche Infektionen sein. Darüber hinaus wäre für Patienten mit chronischen vaginalen oder extraintestinalen Candidosen durch endogene Keimreservoirare eine permanente Reinfektionsgefahr gegeben, da im Anschluss an eine Pilzinfektion nur selten eine anhaltende Immunität entsteht. Neben der Gallenblase steht auch die Prostata in Verdacht, eine bedeutende endogene Infektionsquelle zu sein. Um dieser Hypothese nachzugehen, wurden Biopate von der Prostata, Ejakulate und autopsisch entnommene Gallenproben von mehr als 100 Probanden gewonnen und untersucht.

In der Literaturrecherche fanden sich zum Thema Gallenblase und Pilzbefall 17 Kasuistiken und sechs statistisch ausgewertete Untersuchungen. Anhand dieses Verhältnisses und dem Fehlen großangelegter Studien zeigt sich die Bedeutung des Einzelfalls für den klinischen Alltag.

Thematisch ergab die Suche zahlreiche Angaben zur Pilzbesiedlung der Gallenblase in Beziehung zu dem Krankheitsbild der calculösen/acalculösen Cholezystitis und Cholangitis sowie der Obstruktion der Gallenwege durch Pilzaggregate. Entsprechendes gilt für die Prostatitis durch Pilzbefall. Somit bezogen sich vorhergehende Studien zu diesem Thema auf eine stärker oder schwächer ausgeprägte Beschwerdesymptomatik der Patienten im Bereich von Gallenblase oder Prostata [57-65]. Im Falle von systemischen Candidosen sind in verschiedenen Arbeiten auch andere Organe auf sekundäre mykologische Besiedlung geprüft worden. Darunter befanden sich zum Teil Gallenblase und Prostata [34].

Als endogene Erregerreservoirare, d.h. den umgekehrten Infektionsweg, waren beide Organe bis jetzt noch nicht untersucht worden, so dass mit der vorliegenden Arbeit die Idee entstand, diese potentiellen Infektionsquellen zu erforschen, insbesondere im Hinblick auf Patienten mit chronisch rezidivierenden Mykosen, Intensivtherapiepatienten und immungeschwächte Erkrankte. Es wurden folgende Ergebnisse erzielt:

In 117 von 287 untersuchten Proben wurde ein positiv mykologischer Befund erhoben, was einem Anteil von 40,8% entsprach. Der stärkste Befall ließ sich in der Mundhöhle mit 38 von 50 untersuchten Oralabstrichen nachweisen. Der Mundhöhle folgt die Besiedlung des Darms, der in 31 von 50 Proben positive mykologische Ergebnisse zeigte. Von den 50 untersuchten Gallensaftproben konnten in 15 Fällen (30%) Pilzerreger nachgewiesen werden, in 66% Bakterien. In 26 Fällen wurde ein oraler Pilzbefall ohne Infektion der Galle festgestellt. Die geringste Besiedlung mit Pilzen zeigte der Bereich Prostata/Ejakulat (6,6% / n= 9).

In 60 von insgesamt 287 Proben konnte ein Wachstum von *Candida albicans* nachgewiesen werden. In 33 Fällen wuchs *Candida glabrata* und in 21 Proben *Candida tropicalis*. *Candida parapsilosis* enthielten zwei Proben. In einem Fall zeigte sich eine Besiedlung mit *Rhodotorula rubra*. Das Wachstum von mehr als einem Pilzerreger fand sich in 14 Proben.

Während in den 60er Jahren noch davon ausgegangen wurde, dass die Pilzinfektion eines Organsystems lediglich eine subjektive Verschlechterung des Grundleidens mit sich bringe und *Bader* 1965 noch postulierte: „Man stirbt nicht durch den Pilz, sondern mit dem Pilz“, stellt eine Studie von *Neil* 1.557 Todesfällen im Jahre 1980 immerhin 6.534 Todesfälle im Jahre 1997 gegenüber. Die Mehrzahl war durch *Candida*-, *Aspergillus*- und *Cryptococcus*-Infektionen bedingt [3, 66, 67]. Vergleicht man auf Intensivstationen Mortalitätszahlen von Patienten mit systemischen Pilzinfektionen und Patienten ohne diese, stehen sich Werte von 36,3% und 10,5% gegenüber [68]. Daher ist es für Patienten von Intensivstationen, die von dieser Mortalität vermehrt betroffen sind, von besonderer Bedeutung, das potentielle Risiko von endogenen Erregerreservoirien, wie Gallenblase oder Prostata, für das Entstehen von systemischen Mykosen aufzuzeigen. In einer von *Blot* publizierten Studie, die sich mit der zunehmenden Mortalität durch *Candida glabrata* im Vergleich zu *Candida albicans* beschäftigte, fanden weder Gallenblase noch Prostata als Infektionsquellen für bestehende Candidämien Erwähnung. Als ursächlich wurden hier Katheter, postoperative Wunden, der Urogenitaltrakt, die Lunge, die Sinus im Hirn sowie eine Endokarditis aufgeführt. Den größten Anteil machten unbekannte Ursachen aus [69]. Nach unseren Ergebnissen zu urteilen, könnte die Besiedlung der Gallenblase hierfür ursächlich sein und sich damit die Vermutung bestätigen, dass vor allem die Gallenblase ein bedeutendes endogenes Reservoir für *Candida albicans* und *Candida glabrata* darstellt. Anhand der geringen mykologischen Besiedlung scheint die Prostata demgegenüber eine geringere Rolle als die Gallenblase zu spielen, wobei diesbezüglich noch kritisch auf das in der vorliegenden Arbeit gewählte Patientenkollektiv einzugehen sein wird.

## 5.2 Verteilungsverhältnisse der verschiedenen Candida-Spezies

Die hohe Anzahl an positiven Befunden in unserer Studie zeigt die Relevanz der untersuchten Thematik besonders für die Besiedlung mit *Candida albicans*, *Candida glabrata* und *Candida tropicalis*. Unserer Untersuchung ähnliche Verteilungs- und Rangverhältnisse bezüglich *Candida albicans*- und Nicht-*albicans*-Spezies zeigten sich in einer 2003 von *Pappas* veröffentlichten Studie, in der 1.593 *Candida*-positive Blutkulturen auf den spezifischen Erreger untersucht wurden:

In 46% der Kulturen fand sich *Candida albicans* und in 20% *Candida glabrata*. *Candida parapsilosis* konnte in 14% der Fälle nachgewiesen werden, *Candida tropicalis* in 12%. In 5% der Fälle wuchsen mehr als ein Pilzerreger [70]. Somit setzten sich die Proben dieser von *Pappas* durchgeführten Studie wie in unseren Untersuchungen zu einer Hälfte aus *Candida albicans*- und zur anderen aus Nicht-*albicans*-Spezies zusammen.

Ebenfalls 2003 veröffentlichte *Gudlaugsson* eine Arbeit, die sich mit den Erregern von 108 nosokomial erworbenen Candidämien beschäftigte. Diese waren zu 68% durch *Candida albicans*, zu 17% durch *Candida glabrata*, zu 12% durch *Candida parapsilosis* und zu 9% durch *Candida tropicalis* verursacht [71]. Damit lag der Anteil der *Candida albicans*-Erreger mit zwei Dritteln hier deutlich höher als in unseren und *Pappas* Untersuchungen.

In einem 1995 erschienenen Review von *Wingard* wurde bei 1.645 Krebspatienten mit systemischen Candidämien der genaue Erreger bestimmt, wobei auch hier die Hälfte von *Candida albicans* gebildet wurde. Es folgten *Candida tropicalis* mit mehr als einem Viertel der Infektionen sowie *Candida glabrata* und *Candida parapsilosis* mit je 8% bzw. 7%. Die Arbeit betont die Zunahme von Nicht-*Candida*-Spezies insbesondere bei Patienten mit Neoplasien. In Abweichung zu unserer Untersuchung und den beiden vorher beschriebenen Arbeiten wird hier auf die Bedeutung von *Candida tropicalis*-Infektionen aufmerksam gemacht, die mit 23% an zweiter Stelle hinter der Besiedlung mit *Candida albicans* zu finden sind. Der Befall mit *Candida glabrata* scheint mit 8% eher unbedeutsam [72].

## 5.3 Die Gallenblase als endogenes Erregerreservoir für *Candida*

### 5.3.1 Die postmortale Probengewinnung des Gallensafts

Ein besonderes Problem der vorliegenden Arbeit bestand in der Probengewinnung und Zusammenstellung der Patientenkollektive. Während für die Beurteilung der Besiedlung der Prostata unproblematisch Biopate des entsprechenden Gewebes gewonnen werden konnten, ergaben sich für den Probengewinn des Gallensaftes einige Schwierigkeiten.

Zu Beginn unserer Untersuchungen im Februar 2008 sollte der Gallensaft für die benötigten Untersuchungen im Zuge von Cholezystektomien zu Lebzeiten der Patienten in der Berliner Charité entnommen werden. Aufgrund der im folgenden erläuterten Umstände und angesichts der angestrebten Fallzahl von 50 Proben, die durch offen operierte Cholezystektomien nur schwer erreicht worden wäre, entschieden wir uns im weiteren Verlauf der Studie für eine postmortale Untersuchung von autopsisch entnommenen Gallenblasen.

Die Schwierigkeit des Vorhabens, den Gallensaft zu Lebzeiten zu gewinnen, stellte sich in der zunehmenden Häufigkeit der laparoskopisch durchgeführten Eingriffe dar. Während bei einer Laparatomie, die Gallenblase punktiert und dabei das Probenmaterial vor der Absaugung entnommen wird, ist dies beim laparoskopischen Eingriff nur beschränkt oder nicht möglich. Die Gallenblase wird vor der Bergung auch hier punktiert, die Möglichkeit einer Probenentnahme des Saftes ist aber durch das sofortige und gleichzeitige Absaugen von Blut und Galle deutlich erschwert. Da sich jeweils nur drei Instrumente durch die jeweiligen Trokare im Bauchraum befinden (Kamera, Sauger, entsprechendes Instrument), sind eine vorzeitige Punktion mit Gewinn des Probenmaterials und die erst darauffolgende Absaugung nicht durchzuführen.

Die Technik der laparoskopischen Cholezystektomie, die 1985 von *Miše* in Deutschland und 1987 von *Mouret* in Frankreich erstmals entwickelt wurde, hat sich bis heute zur Standardtherapie der Cholezysto-/Cholezystodocholithiasis entwickelt [73]. Von 170.000-180.000 jährlich in Deutschland stationär durchgeführten Cholezystektomien, werden 130.000 Patienten laparoskopisch und 41.000 konventionell offen operiert. Bei einer Untersuchung von 123.090 Cholezystektomien an 859 deutschen Kliniken ergaben sich Prozentsätze von 71,9% für das laparoskopische und 22,5% für das offene Verfahren [74]. Eine 2008 von *Csikesz* veröffentlichte Studie beschreibt, dass 93% der Patienten, die aufgrund einer akuten Cholezystitis eine Cholezystektomie erhielten, laparoskopisch operiert wurden [75].

Die Schwierigkeit, Galle routinemäßig auf Pilzbefall zu untersuchen, erwähnte auch *Kulaksiz* in einer Studie von 2006. Somit war bis jetzt nur wenig über die Besiedlung der Gallenblase mit Pilzen bekannt. Die Diagnose einer Bakteriobilie beruhte oft auf einer Analyse des Explantats im Rahmen einer Lebertransplantation. In der Untersuchung wurden 67 Patienten mit dem Krankheitsbild einer primär sklerosierenden Cholangitis einer ERCP<sup>1</sup> zur Aufweitung bestehender Stenosen zugeführt und somit das Probenmaterial gewonnen. Die Erkrankung führt zu höhergradigen Stenosen im Bereich der ableitenden Gallenwege und einer damit verbundenen hohen bakteriellen Infektionsrate der Galle. Von 67 Patienten konnte in 8 Fällen eine Pilzbesiedlung nachgewiesen werden. Dies lag deutlich unter den von uns nachgewiesenen biliären Besiedlungen von 30%. Es fanden sich in der Studie von 2006 *Candida albicans*, *Candida glabrata* sowie *Candida tropicalis*. Im Vergleich zu unseren Untersuchungen, die am häufigsten *Candida glabrata* nachwies, stellte sich der Erreger hier in nur zwei Fällen dar. *Kulaksiz* betonte die Bedeutung laborchemischer Parameter für die Diagnostik biliärer Mykosen, da in diesem Falle insbesondere CRP und Bilirubin im Serum höhere Werte zeigten, als in Kontrollgruppen ohne Pilzbefall der Galle [76]. Diese Werte wurden in unserer Studie nicht untersucht.

In der Literatur fanden sich drei Studien, die ihren *Candida*-Nachweis in der Galle ebenfalls postmortal durchführten, eine Studie tat dies zumindest teilweise [34, 77-79]. Fünf Untersuchungen wiesen die Pilze in der Galle mittels ERCP bei symptomatischen Patienten nach [60, 65, 76, 80, 81]. In 7 Studien wurde der Nachweis eines positiv mykologischen Befundes in der Galle im Rahmen einer Cholezystektomie erbracht. Ob es sich um offen oder laparoskopisch durchgeführte Verfahren handelte, ging aus den Unterlagen nicht hervor [57, 58, 63, 64, 82-84]. In zwei Fällen konnten die Erreger aus dem Gallensaft einer in den Ductus choledochus eingelegten Drainage ermittelt werden [61, 85]. Die perkutane Aspiration war in einer Arbeit Methode der Wahl, um Gallensaft zu gewinnen, die explorative Laparatomie verbunden mit der Choledochotomie und Abtragung von Pilzaggregat in diesem Bereich in zwei weiteren Studien [35, 59, 62]. Somit wurden die meisten Proben auf operativem Wege oder durch eine ERCP gewonnen, so dass vor allem Erregerspektren bei symptomatischen Patienten erfasst sind. Die Möglichkeit, unsere Proben auch im Rahmen von einer ERCP zu gewinnen, bestand leider nicht. Für den Erhalt des Gallensaftes stellte sich auch die autoptische Gewinnung des Materials aufgrund der sinkenden Obduktionsfrequenz in Deutschland als ein nicht geringes Problem dar. Während diese im Jahr 1980 für Westdeutschland noch 10% und für Ostdeutschland 30%

---

<sup>1</sup>Endoskopisch Retrograde Cholangiopankreatiographie



betrogen, wurden 1999 nur noch 3,1% der Verstorbenen klinisch-pathologisch obduziert [86]. In Österreich waren dies zum gleichen Zeitpunkt 35% der verstorbenen Patienten [87].

Die Proben der vorliegenden Arbeit wurden im *Humaine-Klinikum, Bad Saarow* gewonnen. Die Klinik ist ein Versorgungskrankenhaus in Ostbrandenburg, das mit seinem hohen Disziplinspektrum sowohl ein akut-medizinisches als auch onkologisches Patientengut versorgt. In den Jahren 1973-1991 wurden 80% der im Krankenhaus Verstorbenen obduziert, 1992-2001 waren es 28% der Patienten [88]. Vergleicht man für das Jahr 1999 die pathologisch-anatomische Sektionsrate im Land Brandenburg (2,5%) mit der des *Humaine-Klinikums, Bad Saarow* (28%), hatte dieses eine zehnfach höhere Obduktionsfrequenz [86]. Für unsere Untersuchungen war diese im Vergleich erhöhte Autopsierate von großem Vorteil. Aktuelle Daten zu Sektionsraten in deutschen Krankenhäusern sind von der Bundesärztekammer nicht veröffentlicht.

Das Vorkommen von *Candida*-Erregern im Sektionsgut wurde in einer 1973 von *Ehrhorn* veröffentlichten Studie beschrieben. In der Auswertung von 10 Jahrgängen Sektionsberichten (1960-1969) konnten 0,3% Candidosen festgestellt werden. In 1.000 weiteren Sektionen wurden durch die gezielte Suche nach *Candida*-Infektionen der Organe mittels histologischer Untersuchungen 0,8% Candidosen nachgewiesen. Damit zeigte sich bei der systematischen Suche nach Pilzbesiedlung der Organe eine Verdopplung der positiv mykologischen Befunde.

Eine Studie von *Koch* aus dem *Institut für Pathologie, Bad Saarow*, diagnostizierte in einem Zeitraum von 1973-2001 im Autopsiematerial von 4.813 Verstorbenen in 0,98% der Fälle das Vorhandensein einer systemischen Mykose. Die Gallenblase blieb bei den Untersuchungen unbeachtet. Die Arbeit betont die Wichtigkeit der Autopsie als Methode der Diagnostik, da die Mykose in nur drei Fällen vorher klinisch bekannt gewesen war [88]. Dabei ist zu beachten, dass *Koch* in seinen Untersuchungen die Mykose, d.h. die vorhandene Infektion durch Pilzerreger, nachwies, während in der vorliegenden Arbeit die Galle stets auf ihre Besiedlung mit den Erregern hin untersucht wurde.

In einer vergleichbaren Arbeit, die den Nachweis von Pilzen in der Galle postmortal erbrachte, zeigte sich von 44 Patienten nur ein Fall mit positiv mykologischem Befund im biliären System [79]. Da diese retrospektiv durchgeführte Studie aus dem Jahre 1974 stammte, ist davon auszugehen, dass die prädisponierenden Faktoren wie verstärkte Antibiotikatherapie, Immunschwächung durch verlängerte Intensivtherapieaufenthalte, zunehmende Prävalenz von

Diabetes mellitus sowie andere Faktoren, erst nach dieser Zeit zur Zunahme von Candidosen allgemein und zur Milieubildung von *Candida albicans* in der Galle geführt haben.

Die in unserer Studie nachgewiesene 30%ige Besiedlung der Galle mit *Candida*-Spezies, legt nahe, dass die klinische Autopsie auch in diesem Bereich ein wichtiges diagnostisches Verfahren ist. In Sektionen sollte daher auch die Möglichkeit einer Mykose des biliären Systems in Betracht gezogen und untersucht werden. Um die Frage zu klären, ob es sich um eine Besiedlung oder Infektion des Organs handelt, empfehlen wir in weiteren Untersuchungen neben der Galle auch Gewebeproben der Gallenblase histologisch zu analysieren. Von Bedeutung ist die Tatsache, dass nur das Biopat den Beweis erbringen kann, ob ein Gewebe besiedelt oder infiziert ist.

### 5.3.2 Patientenkollektiv und Methodik

Von Bedeutung für die Interpretation der Ergebnisse ist die Zusammenstellung des Patientenkollektivs. Durch die Problematik der Probengewinnung des Gallensafts und der sich daraus ergebenden Notwendigkeit, die Galle im Rahmen von Sektionen zu gewinnen, lag das durchschnittliche Alter der Patienten bei 66 Lebensjahren. Zunächst scheint das von uns gewählte Kollektiv somit nicht repräsentativ bzw. eingeschränkt aussagekräftig zu sein. Betrachtet man jedoch die Hauptdiagnosen der Verstorbenen, lässt sich festhalten, dass je 50% entweder eine malignen Erkrankung oder aber eine Infektion aufwiesen und somit in besonderem Maße die Möglichkeit einer Pilzbesiedlung bestand. Da weder zu Lebzeiten noch in den Sektionen nach Candidosen gesucht wurde, erhöht sich die Aussagekraft unserer Untersuchungen. Allerdings handelte es sich um ein nicht-selektives Patientengut. Umso mehr überrascht die hohe Anzahl an positiven Resultaten.

Zudem muss im Vergleich mit anderen Arbeiten die unterschiedliche Anzüchtung von Erregern in der Methodik berücksichtigt werden. *Domagk* betonte in seiner Studie die Wichtigkeit der getrennten bakteriologischen und mykologischen Anzüchtung. In einer Vielzahl von Fällen zeigte sich diesbezüglich kein oder nur ein sehr langsames Wachstum der Pilze auf einem Medium für die bakteriologische Routinediagnostik [81]. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine Studie aus dem Jahre 1997, die 8.772 Proben aus unterschiedlichen Körperbereichen auf *Candida* und Bakterien untersuchte: bei der gemeinsamen Anzüchtung von Bakterien und Pilzen fanden sich in 4,9% der Proben Pilze. Vergleichsweise konnten in 25,1% der Fälle bei der getrennten Anzucht Mykosen nachgewiesen werden [89]. In der vorliegenden Arbeit wurden Pilze und Bakterien getrennt voneinander angezüchtet.

### 5.3.3 Der umgekehrte Infektionsweg in der Literatur – ein Vergleich mit unseren Ergebnissen

In der Literatur sind zahlreiche Zusammenhänge zwischen generalisierten Candidosen und einer Besiedlung der Gallenblase zu finden. Dabei geht man stets davon aus, dass die generalisierte Candidose sekundär zu einem Pilzbefall der Gallenblase führt. Unsere Studie befasste sich mit dem umgekehrten Weg und untersuchte, welches mikrobielle Risiko von einer pilzbesiedelten Gallenblase für den Gesamtorganismus entsteht.

*Diebel* untersuchte in einem Zeitraum von 10 Jahren biliäres Material auf Pilzbefall, wobei sich 27 positive mykologische Befunde ergaben. Sämtliche Patienten, in deren Galle Pilze nachweisbar waren, litten an einer Erkrankung des biliären Systems (Cholezystitis, Gallensteine, Obstruktionen der Gallengänge). Die Studie betonte den Zusammenhang zwischen der systemischen Candidose der Patienten und dem Befall der Gallenblase, der als Manifestation ersterer anzusehen ist. Besonders hohe Infektionsraten zeigten sich bei Patienten, die an einer benignen oder malignen Obstruktion der Gallengänge erkrankt waren. Hier traten gehäuft bakterielle und mykologische Erreger parallel auf. Aus der Arbeit ist nicht ersichtlich, welche Anzahl an Probenmaterial insgesamt untersucht wurde bzw. welche Indikation zu dieser Untersuchung führte. Somit ist ein Vergleich mit unserer Studie nur eingeschränkt möglich. Die Bedeutung der systemischen Candidosen, in die sich die Gallenblase als Manifestationsort einfügt, zeigte sich anhand von 12 verstorbenen Patienten von insgesamt 27 Patienten, deren Galle infiziert war. In den von *Diebel* untersuchten Proben ließen sich vor allem *Candida albicans*-Erreger nachweisen (21 von 27 Fällen). Es folgten *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* und *Candida krusei*. *Candida glabrata* wuchs nur in einer Probe. In unseren Untersuchungen war *Candida glabrata* in neun von 15 mykologisch besiedelten Gallensaftkulturen nachweisbar. Vier von 27 Kulturen waren bei *Diebel* mit mehr als einem *Candida*-Erreger befallen. In unserer Studie traf dies auf zwei von 15 Proben mit *Candida*-Befall zu. *Diebel* untersuchte auch andere Bereiche, die im Falle eines positiven Gallebefundes mit Pilzen infiziert waren. In 10 Fällen war keine weitere Besiedlung nachweisbar. Der häufigste Befall zeigte sich im Urin. Es folgten Sputum, Peritonealflüssigkeit, Ileum und nach außen führende Drainagen oder Katheter [90].

Im Jahr 1977 gab *Nichols* die Prävalenz der *Candida*-Besiedlungen der Gallenblase mit 1,1 Fällen pro 10.000 Krankenhausaufenthalten an [33]. Den 30% positiven Befunden in der vorliegenden Arbeit stehen Untersuchungen gegenüber, die 1982 von *Hugh* veröffentlicht wurden: Von 109 Patienten mit tödlich verlaufenden systemischen Candidosen konnte in 10

Fällen (9%) ein *Candida* Befall der Gallenblase nachgewiesen werden. Sämtliche Patienten litten an einer malignen Erkrankung, in 84% der Fälle an einer Leukämie. Die systemische Candidämie war in 91 Fällen durch eine Infektion mit *Candida albicans* verursacht und in 9 Fällen durch *Candida tropicalis*. Bei drei Fällen konnte kein genauer Erreger bestimmt werden. *Candida guilliermondii* ließ sich bei zwei Patienten nachweisen, *Candida parapsilosis* bei zwei weiteren. Alle Patienten hatten über einen längeren Zeitraum Antibiotika eingenommen. Obwohl das Patientenkollektiv unserer Arbeit nur zu 50% an Neoplasien erkrankt war und damit das Risiko, eine Pilzbesiedlung der Gallenblase zu entwickeln, im Vergleich zur Studie von *Hugh* reduziert war, konnte eine um 21% höhere Rate an Pilzbefall nachgewiesen werden. Des Weiteren war im von uns untersuchten Kollektiv kein Patient mit einer systemischen Candidose bekannt. Es ist daher davon auszugehen, dass es sich in unserem Patientengut um primäre Besiedlungen der Gallenblase handelt, die in keinem Bezug zu einer lokalen bzw. systemischen Candidose stehen und somit keinen Krankheitswert besitzen. Treten jedoch zu diesen Besiedlungen systemrelevante prädisponierende Faktoren hinzu, darf die Gallenblase mit hoher Wahrscheinlichkeit als mikrobieller Risikofaktor gelten. Inwiefern ein Zusammenhang zwischen den hohen Besiedlungsraten im Mund und in der Gallenblase besteht, ist ebenfalls überlegenswert. Genetische Untersuchungen wären möglich und notwendig, um diese Vermutung zu bestätigen.

Während der Erregernachweis von *Hugh* sowohl durch die mikroskopische Untersuchung des Gewebes als auch durch die Anzucht des Erregers erfolgte, erhielten wir deutlich mehr positive mykologische Befunde durch alleinige Anzucht auf ein entsprechendes Nährmedium. Dies unterstreicht den nicht-infektiösen Besiedlungsstatus bei unseren Patienten. Zusätzlich stellt *Hugh* den Zusammenhang zwischen einer Pilzbesiedlung der Gallenblase und dem Befall weiterer Organsysteme dar: Im Falle eines positiven mykologischen Befundes der Gallenblase ließen sich zu 80% auch Besiedlungen in der Lunge und der Niere sowie zu 90% in der Milz nachweisen.

Im Unterschied zueinander stehen in beiden Arbeiten die spezifischen Erreger. Während die Untersuchungen von *Hugh* vorwiegend einen Befall mit *Candida albicans* beschreiben und *Candida glabrata* in keinem Fall nachwiesen [34], konnten wir in 60% der Fälle *Candida glabrata* anzüchten.

Der Vergleich der beiden Arbeiten und die 30%ige Besiedlung der Gallenblase bei nicht systemisch mit *Candida* infizierten Patienten, lassen den Schluss zu, dass die Gallenblase auch bei asymptomatischen Patienten als potentiell Erregerreservoir in Betracht kommt.

### 5.3.4 Mortalität bei Pilzinfektion der Galle

Von besonderer Bedeutung ist die mit einer Pilzinfektion der Galle verbundene hohe Mortalität, die eine Studie von *Marsh* beschreibt. Die Übersichtsarbeit wertete Daten von 55 operativ versorgten Patienten aus, bei denen sich *Candida*-Infektionen im Blut, Wundabstrichen, Liquor, verschiedenen Punktaten, Abszessen und auch der Galle nachweisen ließen. Dem wurden die entsprechenden Mortalitätszahlen gegenübergestellt. Bei 76% der Patienten lagen für eine *Candida*-Infektion prädisponierende Faktoren wie maligne Erkrankungen, Antibiotikagabe oder Diabetes mellitus vor. In sechs Fällen wurde eine Operation im Bereich der Gallenblase durchgeführt. Eine Besiedlung der Gallenblase lag in dieser Studie an vierter Stelle (11%) hinter dem Nachweis in Blut, Wundabstrichen und Peritonealflüssigkeit. Dabei zeigte sich, dass 58% der Patienten verstarben, im Falle eines Befalls der Gallenblase waren es vier von fünf Patienten (80%). Bezüglich der Mortalität steht die Infektion der Gallenblase damit an zweiter Stelle nach dem Befall des Liquors, wo sich eine Mortalität von 100% zeigte [77]. Im Vergleich hierzu ließen sich in unserer Studie mit 30% *Candida*-positiven Gallenbefunden 19% mehr *Candida*-Nachweise in der Gallenblase erbringen. *Marsh* betont die *Candida*-Infektion als postoperative Komplikation [77]. Dabei ist bei unserem Patientenkollektiv nicht davon auszugehen, dass sich die Mehrheit der Patienten im letzten Zeitraum einem operativen Eingriff unterzogen hat. Um diese Frage jedoch endgültig zu klären, müssten neben den Sektionsprotokollen, jeweils die Krankenakten der Verstorbenen ausgewertet werden. Dennoch zeigten sich, bei ähnlichen Angaben über *Candida*- prädisponierende Faktoren in beiden Arbeiten, in unseren Untersuchungen deutlich höhere Zahlen an positiven Gallenbefunden. Diesbezüglich sei erneut auf den Unterschied und die Bedeutung von „Besiedlung“ und „Infektion“ hingewiesen.

Da wir eine postmortale Studie für den Nachweis von *Candida* in der Galle durchführten, lässt sich hinsichtlich der Mortalität festhalten, dass keiner der Patienten an einer Candidose verstorben ist. Bei keinem unserer Patienten war zudem eine *Candida*-Infektion in der Vorgeschichte bekannt. Somit konnte kein Zusammenhang zwischen eventueller systemischer oder organbezogener Candidosen und der Mortalität der Patienten hergestellt werden. *Marsh* zeigt jedoch mit Mortalitätszahlen von 80% die Bedeutsamkeit des Pilzbefalls der Gallenblase bei allgemein geschwächten, hospitalisierten Patienten auf.

Obwohl unser Patientenkollektiv nur zum Teil prädisponierende Faktoren für *Candida*-Infektionen aufwies, ergaben sich mehr positive mykologische Befunde als in vergleichbaren Arbeiten von *Hugh* und *Marsh*, bei denen entweder sämtliche Patienten an einer malignen Erkrankung litten oder in der Vergangenheit operiert worden waren. Postoperative Infektionen

mit *Candida* und Schwächung des Immunsystems sind als Hauptrisiken, an einer Candidose zu erkranken, in der Literatur beschrieben [34, 77].

### 5.3.5 Befall der Gallenblase mit Bakterien

In der vorliegenden Arbeit ergab sich neben der *Candida*-Besiedlung der Gallenblase ein 66%iger Befall des Organs mit Bakterien. Dabei handelte es sich in 50% der Fälle um *Escherichia coli*.

Galle ist eine gewöhnlicherweise sterile Flüssigkeit. Dies gewährleisten der Sphinkter Choledochus, der Gallenfluß sowie die bakteriostatischen Eigenschaften der Galle. Unterliegt das System einer Obstruktion oder Stagnation, beginnt der Aufstieg von Bakterien durch die Papilla Vateri oder die portale Zirkulation. Bei Obstruktion und damit verbundener Unterbrechung des Gallenflusses entsteht eine akute Cholezystitis oder Cholangitis. Die mikrobiologische Diagnostik erschwert sich in diesem Falle durch die komplizierte Probengewinnung der Galle und die niedrige Inzidenz an positiven Blutkulturen. Höhere Infektionsraten als bei komplettem Verschluss zeigten sich unter partieller Obstruktion. Zusätzlich gelangen Bakterien durch radiologische und endoskopische Eingriffe in das System der Gallenwege [22, 91]. Sonstige prädisponierende Faktoren für eine Besiedlung der Gallenwege und Gallenblase mit Bakterien sind: hohes Lebensalter, Gallensteine oder Fremdmaterial im Gallengang, Diabetes mellitus und peripapilläre Divertikel [92, 93]. Als häufigste Keime finden sich *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus* und *Enterobacter*. *Pseudomonas aeruginosa*-Infektionen ließen sich gehäuft mit endoskopischen oder operativen Eingriffen in Verbindung bringen, Anaerobier mit älteren Patienten und vorausgegangenen Operationen im biliären Gebiet [22].

Die bakterielle Besiedlung der Galle ist in der Literatur vielfach beschrieben. Die Untersuchungen beziehen sich jedoch fast ausnahmslos auf das biliäre Erregerspektrum von Patienten, die sich entweder einer Operation am Gallenblasensystem unterzogen hatten, oder an einer Cholezystitis oder Choledochozystitis litten. Eine Studie bezüglich der biliären Keimbefallung im Rahmen von routinemäßigen Sektionen ließ sich nicht finden. Dennoch nahm die routinemäßige Analyse von Erregern des Gallenblasensystem im Zeitalter von ERCP und PTC<sup>1</sup> erheblich zu. Obwohl davon auszugehen ist, dass Galle steril ist, wurde die biliäre bakterielle Besiedlung bei an sich asymptomatischen Patienten, die keine klinischen Zeichen einer Cholezystitis oder Choledochozystitis zeigten, vermehrt beobachtet. Dies zu interpretieren

---

<sup>1</sup> Perkutane Transhepatische Cholangiographie oder -drainage

und klinisch zu behandeln bleibt bis jetzt schwierig. Die hohe Anzahl an bakterieller Besiedlung der Gallenblase zeigte eine Studie von *Ehrenstein*. Bei der routinemäßigen mikrobiologischen Untersuchung von 454 biliären Proben ergaben sich 345 positive Befunde. Von diesen enthielten 66% gram-positive Bakterien, vor allem Enterokokken, koagulase-negative Staphylokokken und Streptokokken. In 60% der positiven Kulturen konnten gram-negative Bakterien, am häufigsten *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Citrobacter freundii*, nachgewiesen werden. Ähnliche Verhältnisse bezüglich der gram-negativen Besiedlung fanden sich auch in unseren Untersuchungen. Zum größten Teil (50%) war die Galle mit *Escherichia coli* besiedelt, es folgten *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* und *Pseudomonas aeruginosa*. Ein Befall mit gram-positiven Bakterien, wie *Staphylococcus epidermidis*, wurde als irrelevant interpretiert und nicht beachtet. *Ehrenstein* gibt das Vorliegen von mehr als einem Pathogen mit 37% der untersuchten Proben an [94]. In unserer Studie konnte in 12% der Fälle mehr als ein Erreger nachgewiesen werden.

Ein mit 31% ebenfalls höherer Anteil an Mischinfektionen wurde von *Kießlich* beschrieben, der die biliäre Keimbesiedlung mittels Gallensaftaspiration während der ERCP bei Patienten mit Cholestase untersuchte. Häufige Keime waren auch hier *Escherichia coli*, Enterokokken und Klebsiellen. Der Anteil obligat anaerober Keime lag bei 9,6% [95]. In der vorliegenden Arbeit wurde das Material nicht auf anaerobe Bakterien hin untersucht. Da *Kießlich* ausschließlich Patienten mit Cholestase in die Studie einschloß, handelte es sich um ein symptomatisches und damit anders strukturiertes Patientenkollektiv als in unserer Studie. Dies schränkt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ein. Inwieweit die Risikofaktoren, die die untersuchten Patienten aufweisen, die biliäre Keimbesiedlung beeinflussen, zeigt auch eine von *Shimada* publizierte Studie. Alle zur Verfügung stehenden Patienten hatten sich vorher einer Operation im Bereich der Gallenwege unterzogen. *Escherichia coli* zeigte auch hier das häufigste Wachstum unter den aeroben Keimen. *Bacteroides fragilis* (28,8%) und *Clostridium perfringens* (19%) waren die meistgefundenen Erreger im anaeroben Bereich. In keiner Probe wuchsen ausschließlich Anaerobier, diese jedoch in Form von Mischinfektionen verstärkt bei Patienten, die eine Obstruktion im Bereich der Gallengänge aufwiesen [96]. Insgesamt lag der Anteil der besiedelten Gallensaftproben mit 76% um 10% höher als in unseren Untersuchungen, was durch das ausgesuchte, vorher biliär operierte Patientenkollektiv, erklärbar wäre. Es ist davon auszugehen, dass die Patienten, deren Gallensaft von uns untersucht wurde, vorher nicht in diesem Gebiet operiert waren. Der Eingriff beinhaltet meist eine Cholezystektomie, so dass die Probengewinnung von Gallensaft aus der Gallenblase nicht hätte stattfinden können. Sämtlicher

Gallensaft stammte in unserer Studie aus der Gallenblase. Cholezystektomierte Patienten waren in unserem Patientengut folglich nicht enthalten. Somit ergab sich ein entscheidender Unterschied bezüglich der Risikofaktoren der Patienten. Anzahl und Altersstruktur beider Gruppen waren vergleichbar. Nebenbefundlich ergab sich in der Arbeit von *Shimada* von 52 Proben lediglich eine Candida-positive Kultur [96]. Diesem Resultat stehen unsere und die von *Ehrenstein* gelieferten Ergebnisse mit 30% positiven mykologischen Befunden gegenüber [94]. Hier zeigt sich das wachsende Risiko der Candida-Besiedlung verschiedener Organsysteme, die innerhalb von 30 Jahren unter verstärkter Antibiotikagabe und Immunsuppression und damit veränderten klinischen Therapien und klinischem Denken, stark an Anzahl und somit an Bedeutung gewonnen hat. Im Unterschied dazu lieferten die bakteriellen Infektionsraten der Gallenblase jetzt und in der Vergangenheit vergleichbare Werte.

### **5.3.6 Antibiotikatherapie und andere Risikofaktoren für Candida-Befall der Gallenblase**

Es stellt sich die Frage, ob die Candida-Besiedlung zu einer Entzündung der Gallenblase führt oder die bereits entzündete Gallenblase den Befall mit Candida verstärkt. Dies ist bis jetzt ungeklärt [36]. In 16% der von uns untersuchten Proben fand sich ein Pilzbefall der Galle bei bestehender bakteriologischer Besiedlung. In 7 Fällen (14%) konnten Pilze nachgewiesen werden, ohne dass ein gleichzeitiger Nachweis von Bakterien erfolgte. Vergleichsweise ergaben sich in einer Studie von *Diebel* bei 27 Candida-positiven Proben 20 Fälle, die zudem mit Bakterien besiedelt waren. Dabei muss auch eine eventuell verabreichte Antibiose berücksichtigt werden, die zwar eine Beseitigung der Bakterien mit sich bringt, aber auch die Besiedlung und das Wachstum von Candida-Erregern begünstigt. Bei *Diebel* waren bis auf drei Fälle alle Patienten mit Antibiotika behandelt worden [90]. In den Studien von *Kulaksiz*, die den Candida-Befall der Galle bei Patienten mit Primär Sklerosierender Cholangitis untersuchten, wurden Patienten aus der Studie ausgeschlossen, die innerhalb der letzten 7 Tage vor Probengewinnung per ERCP Antibiotika erhalten hatten. Sämtliche Patienten, die einen positiven mykologischen Befund in der Galle aufwiesen, waren in dem Zeitraum vor diesen 7 Tagen antibiotisch behandelt worden [76]. Auch *Ehrenstein* betonte den signifikanten Zusammenhang zwischen Candida-positiven Gallekulturen und einer Therapie mit Antibiotika länger als 7 Tage [94]. Obwohl die Problematik, die die zunehmende nosokomiale Antibiotikatherapie mit sich bringt, vor allem in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen hat, stellte schon *Marsh* im Jahre 1983 den Kontext zur Candida-Besiedlung der Gallenblase her. 91% der Patienten mit Candida-Befall der Galle waren zuvor antibiotisch behandelt worden [77]. In einer 2008 von *Misselwitz*



veröffentlichten Kasuistik wurde eine *Candida glabrata*-Cholezystitis mit zusätzlich bestehender *Candida albicans*-Sepsis des Patienten geschildert. Im Rahmen dessen wies der Autor deutlich auf das Risiko zur Entstehung einer Infektion mit *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* und *Candida albicans* bei vorausgegangener Behandlung mit Antibiotika und Azolantimykotika hin [65].

Unseren Ergebnissen vergleichbare Angaben fanden sich in einer Studie der *Universität Regensburg* aus dem Jahre 2002, in der 454 Kulturen aus dem biliären System angelegt wurden und sich zu 31% *Candida*-positive Befunde ergaben. In den meisten Fällen ließ sich *Candida albicans* nachweisen, in unseren Untersuchungen *Candida glabrata*. Die Arbeit betonte ebenfalls den Zusammenhang zwischen der biliären Candidose und der Einnahme von Antibiotika länger als 7 Tage. Des Weiteren wurden die Leukozytose, endoskopisch oder perkutan durchgeführte Operationen am Gallensystem in den letzten 14 Tagen und Aufenthalte auf Intensivstationen als Risiken, eine *Candida*-Infektion der Gallenblase zu entwickeln, angegeben. Im Unterschied zu dem von uns untersuchten Patientenkollektiv ist davon auszugehen, dass die Patienten, deren Galle im Rahmen der Studie der *Universität Regensburg* entnommen und untersucht wurde, diesbezüglich klinisch auffällig waren, und sich somit einer endoskopischen Untersuchung oder Operation unterzogen. Obwohl die Untersuchung aus *Regensburg* und unsere Studie ähnliche Ergebnisse erbrachten, ist somit von einem anderen Risikofaktor für die untersuchten Patienten auszugehen [94].

In der vorliegenden Arbeit ließ sich eine frühere Antibiose nicht im Detail nachvollziehen. Drei der sechs Patienten, die an einer schweren bakteriellen Infektion litten und somit vermutlich vor Todeseintritt antibiotisch behandelt wurden, zeigten einen Pilzbefall der Galle. Zwei dieser Patienten wurden längere Zeit auf einer Intensivstation betreut, zwei erlagen ihrer malignen Vorerkrankung. Beide Faktoren stellen ebenfalls ein Risiko für die Entwicklung von Mykosen dar [65]. Die ermittelten Erreger waren *Candida albicans*, *Candida tropicalis* und *Candida glabrata*.

### 5.3.7 Candida-Befall der Gallenblase als Folge oro-intestinaler Pilzbesiedlung

Ist die Gallenblase mit Candida befallen, geht man von einer Besiedlung durch den Gastrointestinaltrakt aus. Candida-Spezies sind Teil der gastrointestinalen Flora, können jedoch bei Unterdrückung der normalen bakteriellen Besiedlung und damit verbundener Zerstörung der Schleimhautbarriere Krankheitswert gewinnen [36]. Die Annahme, dass die Pilzerreger die Gallenblase von oral her besiedeln, wird von einer Versuchsanordnung gestützt, bei der Patienten oral eine Lösung mit großen Mengen an Candida-Erregern erhielten. Es zeigten sich dieselben Keime im Blut und Urin der entsprechenden Patienten [97]. Ist die Gallenblase einmal besiedelt, gehen wir davon aus, dass diese nun als Erregerreservoir für den gesamten Körper dienen könnte. Diesbezüglich fanden wir keinerlei Angaben in der Literatur.

Um die Fragestellung zu klären, inwiefern die Gallenblase im Kontext einer oro-intestinalen Besiedlung mitbefallen ist, wurden in der vorliegenden Arbeit postmortal Oral- und Analabstriche durchgeführt. Die Vermutung, dass die Galle bestimmte Bestandteile enthält, die dort bevorzugt Pilze ansiedeln ließen, bestätigte sich dadurch, dass je 24% der Patienten gleichzeitig einen positiv mykologischen Befund der Gallenblase und einen Pilzbefall von Oral und Analbereich zeigten. Bei je drei Patienten konnte eine Besiedlung der Gallenblase nachgewiesen werden, ohne dass Anal- oder Oralregion mit Candida besiedelt waren. Dies führte zur Bestätigung der These, dass eine Candida-Besiedlung der Gallenblase nur in wenigen Fällen nicht zu einer Besiedlung der Analregion führt. 52% der Patienten waren oral mit Pilzen befallen, wiesen aber einen negativ mykologischen Befund in der Galle auf, was zeigt, dass die Mitbesiedlung der Gallenblase bei oro-intestinalem Pilzbefall nicht zwangsläufig eintritt. Dennoch sollte bedacht werden, dass die Pilzbesiedlung der Mäuler ein Risiko für die Ansiedlung in der Gallenblase darstellt. In der Folge können die Pilze dann, einmal in der Gallenblase angesiedelt, als dauerhaftes Risiko und Reservoir für systemische, intestinale und extraintestinale Infektionen wie Vaginalmykosen angesehen werden. In der Praxis erfahrungsgemäß häufig fehl schlagende antimykotische Darmbehandlungen, die aus verschiedenen Gründen vorgenommen werden, sprechen ebenfalls dafür.

38% der Patienten waren anal mit Pilzen befallen, zeigten aber keinen mykologischen Befund in der Galle. Es muss daher dem Gallenblasenmilieu etwas innewohnen, was ein Ansiedeln der Erreger über den klassischen Oro-Intestinalbereich hinaus ermöglicht.

In der Literatur fanden sich nur wenige Angaben über Candidosen der Gallenblase und gleichzeitige Untersuchung anderer Körperbereiche auf Pilzbefall. Hinsichtlich unserer Fragestellung wurde das Gebiet noch nicht untersucht.

*Diebel* wertete die Angaben von 27 Patienten mit Mykosen der Gallenblase unter anderem bezüglich Candida-Befall anderer Organsysteme aus. 22 Patienten zeigten einen Befall außerhalb des biliären Systems. In 9 Fällen waren der Urin, in je 6 Fällen Sputum oder Peritonealflüssigkeit betroffen. An Drainagen konnte bei drei Patienten Candida nachgewiesen werden, im Ileum bei einem. Alle Patienten wiesen eine biliäre Erkrankung auf und waren kürzlich mit Antibiotika behandelt worden [90]. Diese unterstützen die Ansiedlung von Candida auch in anderen Organbereichen, so dass ebenfalls an eine verstärkte Besiedlung aus diesem Grund gedacht werden muss. Die Untersuchungen machten dennoch die Bedeutung der Gallenblase als Erregerreservoir für Candida Infektionen deutlich und gingen im Umfang, wenn auch unter anderer Fragestellung, über unsere Arbeit hinaus. Trotzdem waren in unserer Studie mehr Nachweise von gleichzeitigem Befall der Gallenblase und der Oral-/Analregion erbracht worden. Obwohl die Probenentnahme bei *Diebel* zu Lebzeiten und in der vorliegenden Arbeit postmortal durchgeführt wurde, ist nicht von einem postmortalen Befall der untersuchten Regionen auszugehen.

In einer von *Schneidermann* veröffentlichten Kasuistik konnten bei einem Patienten mit Candida-albicans-Cholezystitis kein Befall von Urin und Sputum nachgewiesen werden. Die Besiedlung des Darms wurde nicht untersucht [64]. Dahingegen beschrieb *Gupta* das gleichzeitige Vorkommen von Candida albicans im Urin, Speichel und Ductus choledochus bei einem Patienten, bei dem der Ductus choledochus durch ein Pilzaggregat verschlossen war [85]. In einem ähnlichen Fall, in dem ein solches Aggregat zu einer Einengung des Ductus choledochus bei einem sonst gesunden Kind führte, waren neben der Galle auch Stuhlproben Candida-positiv [62]. Die Studie von *Hugh*, die postmortal 109 Patienten auf Candidosen in verschiedenen Organen untersuchte, konnte in 10 Fällen einen Befall der Gallenblase nachweisen. Bei diesen Patienten waren in 90% die Milz, zu je 80% auch die Lunge und die Nieren, in 70% die Leber und in je 50% Herz und ZNS mit Candida befallen. Kolon und oberer Respirationstrakt wurden zwar in die Untersuchungen miteinbezogen, aber im Falle der Besiedlung der Gallenblase nicht näher untersucht. Bei 107 Patienten fand schon vor dem Tod eine Pilzdiagnostik in bestimmten Organsystemen statt. Dabei ergab sich eine Candida-Besiedlung von 55% im Analbereich und von 22% im Nasopharynx. Die Resultate standen nicht in Beziehung zu den Ergebnissen der Gallenblase. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war allerdings das Vorliegen einer systemischen Candidose, so dass die Werte mit den unseren nur eingeschränkt vergleichbar sind [34]. In der vorliegenden Arbeit wurde die Galleblase als mögliches Reservoir, primär unabhängig von Risikofaktoren und

Begleiterkrankungen, untersucht. Dennoch zeigten sich in unserer Untersuchung mit 62% für den Analbereich und 76% für die Mundhöhle höhere Werte als bei *Hugh*. In einer weiteren Kasuistik einer Candida-Cholezystitis waren lediglich Blut und Urin mit Pilzen besiedelt, Darm und Mundhöhle wurden nicht analysiert [82].

### **5.3.8 Zusammenhang zwischen Gallensteinen und Candida-Besiedlung der Gallenblase**

Die starke Candida-Besiedlung der Gallenblase von 30%, die unsere Untersuchungen ergab, führte zu der Frage, welche Bestandteile der Galle es ermöglichen, dass sich Pilze in diesem Bereich bevorzugt ansiedeln und welche Therapieansätze sich daraus ergeben. In der Literatur fanden sich nur wenige Angaben, um dies zu klären. Im Falle von Salmonellen-Infektionen dienen in hohen Prozentsätzen Gallenblase und Gallenwege, insbesondere bei Patienten mit Gallensteinen, als Erregerreservoir für Salmonellen [26]. Dabei siedelt sich von über 2200 verschiedenen Serotypen bevorzugt *Salmonella thyphi* im biliären System an [27]. Das Medium Galle, das hohe antimikrobielle Eigenschaften besitzt, wird vom Erreger über das PhoP-PhoQ-zwei Komponenten-Regulationssystem für dessen Genregulation genutzt, so dass vermehrt oder vermindert bestimmte Proteine exprimiert werden können. Gegenüber hohen Gallekonzentrationen sind Salmonellen nahezu resistent [28]. Als Therapie der Wahl galt lange Zeit die Cholezystektomie. Dennoch wiesen einige Patienten auch nach dem operativem Eingriff eine weitere Exkretion des Erregers auf, so dass vermutet wurde, Salmonellen würden, wie einige Bakterien, mittels eines Biofilms mit den Gallensteinen interagieren. Die Erreger würden für den Fall, dass die Steine nicht in der Gallenblase, sondern im Ductus choledochus lägen, nicht erfasst und der Patient diesbezüglich nicht saniert. Dies führt zu der therapeutischen Empfehlung, bei Salmonellosen den Patienten nicht nur antibiotisch zu behandeln, sondern auch die Gallensteine komplett zu entfernen [29].

Bis jetzt fanden sich nur wenige Veröffentlichungen, die den Zusammenhang zwischen Candida-Befall der Gallenblase und vorhandenen Gallensteinen thematisierten. Nach *Gupta* lag 1985 die Inzidenz von Candida-Befall der Gallenblasenwand bei 20%. Es folgte die Besiedlung von Gallenblasen-Galle und Gallensteinen mit je 17% [85]. In einer späteren Studie ergaben sich Pilzbesiedlungen der Galle bei 50 biliär operierten Patienten mit 12% in der Gallenblasen-Galle und mit 6% in der Galle des Ductus choledochus. In zwei Fällen (5%) waren zudem die untersuchten Gallensteine mit Candida besiedelt. Es handelte sich um *Candida tropicalis* und *Candida krusei*. Beide Erreger waren weder in der Gallenblasen-Galle noch in der Galle des Ductus choledochus nachweisbar [98]. Eine weitere Kasuistik berichtete über eine Patientin, die

an einer akuten durch *Candida lusitanae* verursachten Cholezystitis erkrankt war. Gleichzeitig konnte der Erregernachweis auch in den vorhandenen Gallensteinen erbracht werden [84]. Diese Ergebnisse führten zum einen zu der Vermutung, dass Gallensteine durchaus als Erregerreservoir für *Candida* gelten können, zum anderen, dass es Patienten in unserer Untersuchung gab, deren Gallensteine mit *Candida*-Erregern befallen waren, die in der Galle jedoch nicht nachgewiesen werden konnten. Gerade bei Patienten mit Gallensteinen besteht die Möglichkeit, dass sie durch dieses Erregerreservoir zu rezidivierenden Mykosen neigen bzw. im intensivmedizinischen Bereich der Gefahr einer systemischen Mykose mit Beteiligung des Blutes und anderer Organe ausgesetzt sind. Bei keinem unserer Patienten fanden sich während der Obduktion Gallensteine. In diesem Zusammenhang empfehlen wir aufgrund der wenig veröffentlichten Ergebnisse auf diesem Gebiet, die Gallensteine von Patienten, die chronische Mykosen aufweisen sollten, auf *Candida*-Besiedlung zu untersuchen. Im Weiteren sollte auch über eine Entfernung der Gallensteine zur Sanierung dieses Erregerreservoirs nachgedacht werden.

### **5.3.9 Empfehlungen für Diagnostik und Therapie**

Anhand der geringen Literatur, die sich zum vorliegenden Thema in der Recherche fand, wurde deutlich, wie wenig untersucht die Gallenblase als Erregerreservoir für *Candida*-Infektionen bis jetzt ist. Dies gilt gleichermaßen für entsprechende Therapieempfehlungen. Die Besiedlung des Intestinaltrakts mit *Candida*-Spezies ist meist klinisch irrelevant und es gibt nur wenige Situationen, in denen der *Candida*-Befall als therapiewürdig anzusehen ist. Dazu zählen Patienten mit chronisch rezidivierenden Vulvovaginalmykosen sowie Intensivtherapiepatienten. *Tietz* betont die Wichtigkeit einer ausreichenden Sanierung von Darm und Mundhöhle mittels professioneller Zahnreinigung oder Einnahme von antifungal wirkenden Lutschtabletten, um Rezidive zu vermeiden. Daneben wird auch die Hormonspirale als potentiell endogenes Erregerreservoir angegeben. Es ist zudem eine häufige klinische Erfahrung, dass trotz intensiver oraler Sanierung und kombinierter Therapie mit Fluconazol sowie Nystatin keine Eradikation der intestinalen Pilzbesiedlung zu erreichen ist bzw. in vielen Fällen nicht einmal eine Reduktion der Keimzahl gelingt. Ursache dieses Phänomens könnte die mit diesen Maßnahmen nicht sanierbare Pilzflora der Gallenblase bzw. der Gallensteine sein. Dies bei entsprechend betroffenen Patienten nachzuweisen, ist äußerst schwierig. Das Wissen um die Existenz dieser Problematik, die Ergebnisse und die Schlüsse der vorliegenden Arbeit könnten jedoch Inspiration und Anlass zu solchen Studien geben.

Ein weiteres und zunehmendes Problem stellen Resistenzen dar, die in den letzten Jahren sekundär verstärkt auftraten. Dies betrifft speziell die Resistenz von *Candida glabrata* gegenüber Azol-Antimykotika. [99]. Dieser Erreger war in der vorliegenden Studie gehäuft im Gallensaft nachweisbar. Ausgehend von unseren Befunden empfehlen wir eine genaue Untersuchung der Galle mittels ERCP. Dieses Verfahren wird von *Domagk* als Mittel der Wahl zur Diagnostik einer biliären Candidose angegeben. In dessen Untersuchungen wurden 86% der biliären Mykosen dadurch diagnostiziert. Durch die Kombination der ERCP mit der mykologischen Analyse des Probenmaterials konnten in 100% Mykosen des biliären Systems nachgewiesen werden. Als Indikation zur Anwendung einer ERCP waren Cholangitis, Ikterus, abdomineller Schmerz, Fieber sowie erhöhte Leberwerte und eine sonographisch gesicherte Erweiterung der Gallenwege angeführt worden [81]. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen regen zu einer Indikationserweiterung für die Durchführung einer ERCP mit Probengewinnung bei chronisch rezidivierenden Mykosen besonders im Vulvovaginalbereich sowie bei Candidämien und systemischen Mykosen von Intensivtherapiepatienten an.

Wir empfehlen zudem die Eradikation der *Candida*- Erreger mit einem entsprechenden Antimykotikum bei Patienten mit chronisch rezidivierenden Mykosen sowie intensivtherapiepflichtige Patienten. Therapieerfolge im Falle einer *Candida*-Besiedlung der Galle bei Patienten mit Primär Sklerosierender Cholangitis stellte *Kulaksiz* in seinen Untersuchungen dar. Von 7 Gallensaftproben waren in der Kontroll-ERCP zwei Patienten ohne Antibiose spontan geheilt. Zwei Patienten zeigten kein *Candida*-Wachstum mehr nach Behandlung mit Caspofungin. Ein Patient konnte durch dieses Medikament nicht geheilt werden. In drei Fällen führte die Therapie mit Fluconazol zum erneuten positiv mykologischen Befund. Die Autoren betonten die Möglichkeit einer spontanen Remission der Erreger, jedoch auch die Notwendigkeit weiterführender Untersuchungen bezüglich der Therapiestrategien für biliäre Mykosen. *Domagk* schlägt als Therapie nicht nur die Behandlung mit antibiotischen und antimykotischen Substanzen in Kombination vor, sondern weist im Falle einer Cholangitis auch auf die notwendige Einlage einer biliären Drainage verbunden mit einer naso-biliären Lavage mittels 0,9%iger NaCl-Lösung hin. Sollte dies nicht zum Erfolg führen, muss die Cholezystektomie erfolgen [81].

Da die Patienten, die an chronisch rezidivierenden Candidosen leiden, im Bereich der Gallenblase meist keine Symptomatik im Sinne von Ikterus oder erhöhten Leberwerten zeigen, sollte in diesem Falle zunächst die Therapie mit antimykotischen Substanzen erfolgen und nur bei Versagen der Therapie eine Entfernung des Erregerreservoirs Gallenblase in Erwägung

gezogen werden. Für den Erfolg der medikamentösen Therapie ist es sowohl für Patienten mit Candida-bedingter Cholangitis als auch für jene mit chronischen Mykosen von Bedeutung, dass im Vorfeld eine Resistenz- und Empfindlichkeitstestung der entsprechenden Erreger durchgeführt wird [81]. Damit zeigt sich die Wichtigkeit der Untersuchung der Galle für alle betroffenen Patienten.

## **5.4 Die Prostata als endogenes Erregerreservoir für Candida**

### **5.4.1 Patientenkollektiv und Ergebnisse**

Die mykologischen Analysen der vorliegenden Arbeit hatten auch zum Ziel, die Prostata als eventuelles Erregerreservoir für Pilzinfektionen zu identifizieren. Hierzu wurden Prostatastanzbiopsien und Ejakulate untersucht. Das Motiv lag nicht darin, die Übertragung von Pilzinfektionen von betroffenen Frauen auf ihre entsprechenden Partner darzustellen, sondern umgekehrt, bei Männern die Ejakulate zu untersuchen, um eventuelle Infektionsrisiken für Frauen auszuschließen, speziell nach erfolgreicher antimykotischer Therapie zur Vermeidung von Reinfektionen. Unser Patientenkollektiv setzte sich aus zwei Gruppen zusammen: In der ersten wurde Patienten eine Prostatastanzbiopsie im Rahmen der Diagnostik bei Verdacht auf eine Prostatakarzinom entnommen, die Probanden der zweiten Gruppe gaben aufgrund folgender Indikationen Ejakulat zur Analyse ab:

Chronisch rezidivierende Vulvovaginalmykosen der Partnerin, Genitalinfektion der Partnerin, Fertilitätsdiagnostik, Kontrolle vor und nach Vasektomien, Verdacht auf Prostatainfektion, unerfüllter Kinderwunsch. Insgesamt ergab sich, dass 9 Proben aus dem Bereich Prostata/Ejakulat mit Pilzen besiedelt waren (6,6%). In 5 von 35 Prostatastanzbiopsien konnten Pilze nachgewiesen werden. Dies gelang auch bei zwei Patienten mit Prostatitis. Bei drei Patienten zeigte sich im Verlauf ein Prostatakarzinom. Von 102 untersuchten Ejakulaten wiesen vier Proben einen positiv mykologischen Befund auf. Sie verteilten sich auf je einen Fall in Gruppe 1 (Partnerin mit chronisch rezidivierenden Vulvovaginalmykosen) und Gruppe 3 (Kontrolle vor/nach Vasektomie) sowie zwei Fälle auf Gruppe 5 (Paare mit unerfülltem Kinderwunsch).

Ein Problem dieses Teils der vorliegenden Arbeit war, wie auch schon im Bereich der Gallenblase, die Auswahl des Patientenkollektivs. Das Durchschnittsalter der Patienten, deren Prostatagewebe per Biopsie gewonnen wurde, lag bei 67,7 Lebensjahren. Keiner der Patienten gab anamnestisch eine Pilzinfektion der Partnerin an. Daher lässt sich vermuten, dass der Anteil der positiv mykologischen Befunde in einem jüngeren Kollektiv, und damit bei vermehrter

sexueller Aktivität, sowie bei Partnern von Pilzpatientinnen womöglich höher ausgefallen wäre. Von 9 pilzpositiven Proben im Bereich Prostata/Ejakulat waren sechs mit *Candida glabrata* besiedelt, vier mit *Candida albicans* und eine mit *Candida tropicalis*. Mit 6,6% Pilzbesiedlung scheint von der Prostata, besonders im Vergleich mit den vorher erläuterten Ergebnissen zur Gallenblase und einer dortigen Besiedlung von 30%, ein scheinbar geringes Risiko für rezidivierende Pilzinfektionen auszugehen. Die Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass in 6 von 9 positiven Proben ein Wachstum von *Candida glabrata* nachzuweisen war und sich damit der Verdacht bestätigte, dass die Prostata Erregerreservoir für diesen Keim sein könnte. Angesichts der sehr aufwändigen und teuren Therapie von Patientinnen mit chronischer Vaginalmykose durch *Candida glabrata* muss eine solche Infektionsquelle vor Therapiebeginn untersucht und ausgeschlossen werden, um unter allen Umständen ein Rezidiv dieser schwer zu behandelnden Vaginalmykose zu vermeiden. Allein aus diesem Grund sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wertvoll, ungeachtet der nur geringen gefundenen Inzidenz-Rate.

#### **5.4.2 Klinische Relevanz und Therapie von *Candida glabrata***

Eine besondere Bedeutung der Prostata als Reservoir für *Candida glabrata* könnte in der Behandlung von Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch sowie Patienten, deren Partnerinnen an chronisch rezidivierenden Vulvovaginalmykosen erkrankt sind, liegen. In beiden Gruppen (Gruppe 1 und Gruppe 5) waren ausschließlich diese Pilzerreger nachweisbar. *Tietz* betonte in seiner Arbeit über Problemkeime im vulvovaginalen Bereich die Wichtigkeit der erfolgreichen Sanierung von *Candida glabrata*-Reservoirs, da der Erreger grundsätzlich nur schwer zu behandeln sei. Als problematisch stellt sich trotz dessen geringer Virulenz (Virulenzklasse 1) die zunehmende Resistenz gegenüber Azol-Antimykotika dar, die in den letzten Jahren verstärkt sekundär auftrat. Dies ist sowohl durch die genetische Variabilität des Erregers als auch durch Behandlungen in zu geringen Dosen mit oft nur 150 mg Fluconazol zu erklären. Die Arbeit bestätigte die Notwendigkeit der Eradikation des Erregers in der Prostata des Partners, sowie in Mund, Darm oder Hormonspirale der Patientin. Dabei sei die routinemäßige Untersuchung vor Therapiebeginn unabdingbar [99], was die vorliegende Arbeit unterstreichen konnte.

#### **5.4.3 Übertragung von *Candida*-Infektionen vom Mann auf die Frau und ihre Bedeutung**

Man nahm an, dass die vaginale Besiedlung mit *Candida*-Spezies ausschließlich aufgrund eines gastrointestinalen Reservoirs entstehen könnte. Dies fand in Untersuchungen, in denen die Sanierung des Verdauungstrakts nicht zu einer Eradikation des Erregers im Genitalbereich



fürhte, keine Bestätigung [100]. Einige Untersuchungen zeigten zudem die Übertragung von Candida-Besiedlungen des Genitalbereichs vom Mann auf die Frau auf [101-103]. In fast jeder dieser Studien war die Übertragung jedoch mit einer Balanitis oder Balanoprophitis des männlichen Partners verbunden. *Oriel* beschreibt eine 10%ige Candida-Besiedlung des Penis bei Partnern von Frauen, die an chronisch rezidivierenden Vulvovaginalmykosen durch *Candida albicans* und *Candida glabrata* litten [104]. In einer weiteren Studie besiedelten die Pilze dabei vorrangig den Sulcus Coronarius der Patienten [102]. Dieser Weg der sexuellen Übertragung wurde von früheren Autoren als signifikant bezüglich des Risikos, dass es zu einer Übertragung der Pilzinfektion kommt, angegeben. Die hohe Rate von Pilzbesiedlung bei zirkumzidierten Männern und relativ niedrige Rate bei Patienten, die sich keiner Zirkumzision unterzogen, bestätigt die These der relevanten Besiedlung des Sulcus Coronarius [105]. Eine weitere Möglichkeit der sexuellen Übertragung von Candida-Infektionen beschreibt *Horowitz* in einer 1987 veröffentlichten Untersuchung. Von 33 Paaren, bei denen die Frau an chronisch rezidivierenden Vulvovaginalmykosen litt, wurden Mundhöhle, Rektum, Vagina, Ejakulat und Prostataexpressat mykologisch untersucht. Während das Expressat der Prostata in keinem Fall besiedelt war, zeigte sich im Ejakulat ein 15%iger Befall. Patientinnen, die eine Pilzbesiedlung in Darm und Mundhöhle aufwiesen, oder deren Partner im Ejakulat Pilze hatten, waren deutlich öfter an chronisch rezidivierenden Vulvovaginalmykosen erkrankt. In der Studie ließen sich in drei Fällen *Candida tropicalis* nachweisen, in zwei Fällen *Candida albicans*. Vier von fünf mykologisch positiven Ejakulaten korrelierten bezüglich der Candida-Spezies mit der vaginalen Besiedlung. Damit bestätigt *Horowitz* seine Vermutung, dass neben der Pilzbesiedlung der Penishaut im Bereich des Sulcus Coronarius auch der Befall des Ejakulats zur Übertragung von Candida führen kann. Die nicht nachweisbaren Candida-Erreger im Prostataexpressat verbunden mit der Anwesenheit der Pilze im Ejakulat ließ ihn die Samenbläschen als Erregerreservoir vermuten. Diese enthalten in ihrer Flüssigkeit hohe Konzentrationen an Fruktose, die zur Ernährung der Pilzerreger beitragen [106]. In unseren Analysen wurde lediglich in einem von 44 Ejakulaten (Gruppe 1) ein positiv mykologischer Befund erhoben. Die untersuchte Gruppe ist dem von *Horowitz* analysierten Patientenkollektiv vergleichbar. Alle untersuchten Männer in den beiden Studien waren asymptomatisch. Unterschiede fanden sich nicht nur in der Frequenz des Ejakulatbefalls mit Candida, sondern auch in dem Erregerspektrum des Ejakulats, das bei uns einen exklusiven Befall mit *Candida glabrata* zeigte. Dabei muss berücksichtigt werden, dass bei den von *Horowitz* untersuchten Frauen im Vaginalbereich kein einziger *Candida glabrata* positiver Befund erhoben werden konnte, während sich dieser Erreger in unseren Untersuchungen bei 14 Patientinnen nachweisen ließ. 28 Patientinnen waren mit Candida

*albicans* infiziert, zwei mit *Candida krusei* und keine mit *Candida tropicalis*. Die Spermaproben der Partner von Frauen mit Infektionen durch *Candida albicans* und *Candida krusei* waren ausnahmslos negativ. Damit konnte im Unterschied zu *Horowitz* keine Übertragung von *Candida albicans* und *Candida tropicalis* nachgewiesen werden. Beim Vergleich der beiden Studien muss bedacht werden, dass in den letzten Jahren allgemein ein zunehmendes Auftreten von Non-*Candida albicans*-Spezies wie *Candida glabrata*, *Candida krusei* und *Candida parapsilosis* zu beobachten ist, die inzwischen mehr als die Hälfte alle Candämien verursachen [7]. Dies wird durch die hohe *Candida glabrata*-Rate in unserer Studie, verglichen mit dem Nicht-Vorhandensein des Erregers in den Ergebnissen von *Horowitz*, bestätigt. Wir empfehlen daher ganz besonders die routinemäßige Untersuchung der Ejakulate von Männern, deren Frauen an chronisch rezidivierenden Vulvovaginalmykosen mit *Candida glabrata* erkrankt sind.

#### **5.4.4 Candida-Befall des Ejakulats und männliche Infertilität**

Größere Bedeutung als für Patientinnen mit chronisch rezidivierenden Vulvovaginalmykosen stellte die Pilzbesiedlung des Ejakulats für Paare mit unerfülltem Kinderwunsch dar. Es wird vermutet, dass urogenitale Infektionen als eine signifikante Ursache für männliche Infertilität angesehen werden können und diese in ca. 15% der Fälle bedingen [107]. *Escherichia coli*, Mykoplasmen, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia*-Spezies und *Candida albicans* stehen diesbezüglich in kausalem Zusammenhang mit männlicher Infertilität [106-109]. Während *Escherichia coli* hierzu häufig untersucht wurde und einen eindeutig negativen Effekt auf Motilität und Morphologie der Spermien zu haben scheint, sind *Candida*-Erreger diesbezüglich wenig beachtet [110, 111].

In der vorliegenden Arbeit zeigten von fünf untersuchten Ejakulaten zwei Proben einen positiv mykologischen Befund mit *Candida glabrata*. Im mikrobiologischen Spektrum gelten Pilze als fakultativ pathogene Keime und erreichen damit erst ab einer gewissen Grenzzahl Krankheitswert. Mehr als 1.000 koloniebildende Einheiten je ml Ejakulat und mehr als 10 Entzündungszellen lassen einen pathologischen Prozess vermuten. Dabei sollte die Tatsache, dass es sich beim Ejakulat um eine „Ersatzprobe“ handelt, berücksichtigt werden, da die Materialgewinnung nicht direkt am Ort des eventuellen Kolonisationsgeschehens erfolgen kann. In einer von *Grossgebauer* veröffentlichten Arbeit über die mikrobiologische Ejakulatanalyse wird die Wichtigkeit einer Untersuchung des Ejakulats vor künstlicher Befruchtung bzw. vor dem Tiefrierprozess betont. In der Studie zeigte sich bei der mikrobiologischen Analyse von 720 Ejakulaten asymptomatischer, infertiler Männer ein *Candida albicans*-Befall von 2%. Dabei

erwies es sich als sehr schwierig, die Besiedlung des Ejakulats und die Infertilität der Patienten in einen kausalen Zusammenhang zu bringen [112]. Auch in unserer Studie erfolgte das Aussetzen der künstlichen Befruchtung nicht wegen einer zu befürchtenden Infertilität der Männer, sondern aufgrund der Infektiösität der Spermien. Der Erfolg, den bei Befall des Ejakulats eine antifungale Therapie mit sich bringen kann, zeigte sich bei einem betroffenen Paar aus unserer Studie. Nach erfolgreicher Paar-Therapie mit Fluconazol 800 mg war das Ejakulat in der Folge pilzfrei, womit eine künstliche Befruchtung möglich wurde. Diese hat inzwischen zur gewünschten Schwangerschaft geführt. Durch die effektive Sanierung der Pilzinfektion bei beiden Partnern und die damit verbundene Möglichkeit einer künstlichen Befruchtung, die inzwischen erfolgreich war, entstand die Idee zu den weiterführenden Untersuchungen dieser Studie.

Obwohl die Rate der Pilzinfektionen der Ejakulate in der Gruppe mit unerfülltem Kinderwunsch (Gruppe 5) mit zwei von fünf Paaren relativ hoch war, fand sich bislang kein Zusammenhang zwischen dem Candida-Befall des Ejakulats und der Fertilität der Patienten, zumal in einem Fall nach der antifungalen Therapie eine erfolgreiche künstliche Befruchtung stattfand. Ebenso konnte in einer Untersuchung von *Berktaş* kein Zusammenhang zwischen der Motilität der Spermien und einer Candidose des Ejakulats hergestellt werden. Die Autoren betonen jedoch eine mögliche kausale Verbindung zwischen Autoimmunprozessen, die eine Infektion hervorrufen können und damit Auswirkungen auf Flüssigkeit von Prostata und Samenbläschen haben, und bestimmten Parametern, die die Fertilität beeinflussen. Dazu zählen Anzahl der Spermien, Verminderung von Motilität sowie Veränderungen in der Morphologie der Spermien. Eindeutige kausale Zusammenhänge sind bis jetzt nicht veröffentlicht. Infektionen des männlichen Reproduktionstrakts gehen häufig mit klassischen Infektionen des Urogenitaltrakts, wie Epididymitis oder Prostatitis, der Patienten einher. Obwohl bisher viele Mikroorganismen im Ejakulat infertiler Männer nachgewiesen wurden, stellt sich die Diagnostik weiterhin als schwierig dar. Dies ist vor allem im häufigen Fehlen von Symptomen einer Infektion des Urogenitaltrakts begründet [113, 114]. *Tuttle* veröffentlichte 1977 Ergebnisse, aus denen hervorgeht, dass es zu einer signifikanten Verminderung der Motilität der Spermien und Agglutination dieser in Anwesenheit von *Candida albicans*-Konzentrationen zwischen 100 und  $10^7$  Keimen pro Milliliter kam [115]. In einer weiteren Studie war dieser Effekt einer Candida-Infektion nur bei gleichzeitigem Vorliegen einer initialen Bakterien-Konzentration von  $2 \times 10^7$  Mikroorganismen pro Milliliter zu beobachten [110]. Somit ist davon auszugehen, dass Pilze im Ejakulat zwar keine direkte Auswirkung auf die Beweglichkeit und Form der Spermien haben,

jedoch dennoch verbunden mit einer Bakteriospermie und einer daraus entstehenden Entzündung und Leukozytospermie eine Verminderung der Fertilität verursachen könnten.

Eine hohe Prävalenz von Mikroorganismen im Ejakulat von infertilen Männern beschreibt auch eine von *Eggert-Kruse* durchgeführte Untersuchung. Dabei sind Zervixschleim und Sperma von 1.000 infertilen Paaren auf bakterielle und mykologische Besiedlung und die eventuell damit verbundene Einschränkung der Zervixschleim-Spermien-Interaktion untersucht worden. Die hohe Anzahl von Mikroorganismen bei gleichzeitiger niedriger Rate an Leukozyten ließ den Schluss zu, dass es sich in den meisten Fällen nicht um eine Infektion, sondern eher eine Besiedlung des Ejakulats bzw. des Zervixschleims gehandelt hatte. Während bei den Frauen in 9,9% der Proben *Candida*-Erreger nachweisbar waren (*Candida albicans* 7,7%, *Candida glabrata* 2,2%), fanden sich in keiner Ejakulatprobe positiv mykologische Befunde. Wie auch in dem von uns analysierten Kollektiv zeigte keiner der Patienten Symptome einer Infektion des Genitaltrakts auf. In unserer Arbeit ließ sich in der entsprechenden Gruppe (Gruppe 5) eine höhere Rate an Pilzbesiedlung des Ejakulats (40%) als bei *Eggert-Kruse* nachweisen. Berücksichtigt werden muss, dass in unserer Studie nur fünf Paare mit unerfülltem Kinderwunsch auf *Candida*-Besiedlung untersucht wurden. Unterschiede in den beiden Arbeiten bestanden zum anderen darin, dass *Eggert-Kruse* im Zervixschleim von 7,7% der Frauen *Candida albicans* und bei 2,2% der Probandinnen *Candida glabrata* nachweisen konnte. In der vorliegenden Arbeit wuchs sowohl in den Kulturen der Vulvovaginalabstrichen, als auch in denen der Ejakulate der entsprechenden Gruppe (Gruppe 5) nur *Candida glabrata*. Wir empfehlen daher ein größeres Patientenkollektiv an infertilen Paaren zu untersuchen, um somit dem Verdacht, dass *Candida*-Besiedlungen des Ejakulats die Fertilität des Mannes herabsetzen können, nachzugehen. In den von *Eggert-Kruse* untersuchten Ejakulatproben wurde im mikrobiellen Screening ein starkes Wachstum von *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus*-Spezies sowie *Streptococcus pyogenes* und Mykoplasmen beobachtet [116]. Auf Mykoplasmen wurden die der vorliegenden Arbeit zugrundeliegende Ejakulatproben nicht untersucht. Es ist hinreichend bekannt, dass die mikrobielle Besiedlung und anschließende lokale oder systemische Antibiotikatherapie häufig zu *Candida*-Befall der entsprechenden Körperbereiche führt. Da die Patienten in der Studie von *Eggert-Kruse* und in der aktuellen Untersuchung jedoch keine Symptome einer Urogenitalinfektion angaben und daher auch keine antibiotische Therapie erhielten, sehen wir das mikrobielle Erregerspektrum und die Anzahl der *Candida*-Besiedlungen in keinem kausalen Zusammenhang.

In einer weiteren Untersuchung bezüglich der Mikrobiologie von Ejakulaten, die in einer Fertilitätsklinik von 182 Patienten abgegeben wurden, fand sich sowohl bei den 43% der Männer mit reduzierter Fertilität als auch bei den 57% der Patienten ohne Einschränkung kein Fall mit einem positiven mykologischen Befund. Zusammenfassend konnte keine kausale Beziehung zwischen der Besiedlung des Ejakulats mit Mikroorganismen und der Qualität der untersuchten Proben aufgezeigt werden. Dies traf ebenfalls auf die Qualität des Ejakulats von Patienten mit anamnestisch bekannter Pyospermie zu. Lediglich im Falle einer Besiedlung mit *Ureaplasma urealyticum* sowie *Gardnerella vaginalis* vermuteten die Autoren, dass die Erreger eventuell die Migration von Leukozyten indizieren, die im folgenden potentiell zu einer Zerstörung der Spermien führen können [117].

*Onemu* hingegen bestätigte in seiner Studie eine eindeutige Korrelation der *Candida*-Besiedlung des Ejakulats des Mannes und dessen Infertilität. In einer infertilen Population konnte hierbei in 7,7% der Fälle eine *Candida*-Besiedlung des Ejakulats nachgewiesen werden. Damit bestand ein Zusammenhang zwischen mykologisch positiven Ejakulaten und einer Azoospermie der entsprechenden Probanden [118]. Einen eindeutigen Zusammenhang zwischen *Candida albicans*-Besiedlung des Ejakulats und männlicher Infertilität beschreibt auch eine *In vitro* Studie von *Tian*. Diese untersuchte den Einfluss von *Candida albicans* auf die Motilität und Ultrastruktur der Spermien von gesunden Spendern. Dabei zeigte sich eine signifikante Reduktion der Beweglichkeit der Spermien sowie Zeichen für Veränderungen in deren Membranstrukturen in direkter Beziehung zum Kontakt mit dem *Candida*-Erreger [119]. Phospholipide, neutrale Lipide, Glykolipide und funktionelle Proteine, die die Gesamtheit der Plasmamembran der Spermien bilden, stellen dabei den Angriffspunkt bestimmter Virulenzfaktoren der fungalen Erreger dar. Als solche gelten Proteinasen, Phosphatidasen und andere lösliche Virulenzfaktoren, die von *Candida albicans* produziert werden können. In der Folge kommt es zu Schädigung von Membranstrukturen, insbesondere von Akrosomen, Mitochondrien und Plasmamembran, und zum zeitgleichen Ersatz durch multipel veränderten Strukturen in diesem Bereich. Somit nimmt sowohl die Beweglichkeit der Spermien als auch deren Befruchtungsfähigkeit ab. Der entscheidende Prozess, der die Fertilität signifikant reduziert, liegt in der Zerstörung der Akrosomen durch Schwellung und deren anschließende Ruptur sowie der atypische Vesikulation der äußeren akrosomalen Membran [120]. Weitere Bedeutung einer *Candida albicans*-Besiedlung des Ejakulats wird in der kompetitiven Hemmung der Oozyten-Spermien-Interaktion über einen Liganden-Rezeptor-Mechanismus vermutet. Während die Bindung der Spermien an die Oozyte nachweislich durch bestimmte Zucker wie  $\alpha$ -Methyl-Mannosid, D-Mannose und D-

Mannitol inhibiert wird und *Candida albicans* in seiner äußeren Hülle ebenfalls Mannoproteine enthält, scheint der Erreger auch hier eine wichtige Rolle zu spielen [121, 122]. Obwohl in der vorliegenden Arbeit zwei von fünf Ejakulaten aus der entsprechenden Gruppe (Gruppe 5) mit *Candida glabrata* besiedelt waren, ist nicht zu vermuten, dass ähnliche Prozesse wie hier von *Tian* im Falle einer *Candida albicans*-Besiedlung beschrieben, auch für einen Befall mit *Candida glabrata* zutreffen. In der Literatur fanden sich diesbezüglich ebenfalls keine näheren Angaben.

Wir gehen dennoch davon aus, dass die Besiedlung des Ejakulats mit *Candida* durch Veränderungen in der Spermienstruktur und damit verbundener Einschränkung in Motilität und Funktion zu einer Reduktion der Fertilität führen kann. Wir empfehlen daher, bei betroffenen Paaren eine *Candida*-Diagnostik von Vagina-/Zervixabstrichen sowie von Ejakulatproben durchzuführen. Im Falle eines positiv mykologischen Befundes sollte stets die antimykotische Paar- oder Einzeltherapie eingeleitet werden.

#### **5.4.5 *Candida* als Erreger in der Prostata – Angaben in der Literatur**

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, neben der mykologischen Analyse der Ejakulate, die Prostata auch mittels Prostatastanzbiopsien auf ihre Besiedlung mit Pilzen hin zu untersuchen, da dies eine besonders objektive Methode des Erregernachweises darstellt. Es zeigten sich hierbei in fünf von 35 Biopaten positive mykologische Befunde.

Bezüglich der *Candida*-Besiedlung der Prostata fanden sich in der Literatur zahlreiche Kasuistiken [123-130]. Diese beschrieben stets die Infektion der Prostata mit den entsprechenden Erregern, untersuchten jedoch nicht die von uns aufgestellte These, das Organ könnte zudem als Erregerreservoir für rezidivierende Candidosen dienen. Wie wenig die Thematik untersucht ist, beschreibt die Aussage von Schwarz, der im Jahre 1982 die prostatistische Candidose als „vernachlässigte Diagnose“ bezeichnete [131]. Bis 1991 waren drei Kasuistiken, die sich mit dem Thema des *Candida* Befalls der Prostata beschäftigten, publiziert [123-125]. Zudem ist die Prostata in der Autopsie selten untersucht. Zu Lebzeiten sind die meisten Patienten entweder beschwerdefrei oder es lassen sich diagnostisch unter dem Bild einer idiopathisch granulomatösen Prostatitis keine fungalen Erreger ermitteln [123]. Von diagnostischer Bedeutung ist, dass das standardisierte mikrobiologische Kulturmedium es nicht ermöglicht, Mykosen nachzuweisen. Daher werden Pilzinfektionen der Prostata häufig als nicht-bakterielle Prostatitis diagnostiziert und therapiert [130].

Neben den hauptsächlich kasuistisch dargestellten Veröffentlichungen zur Candida-Prostatitis, untersuchte *Orr* 1972 die Inzidenz von mykotischer Prostatitis, die sich auch systemisch manifestierte, bei Patienten ohne immunschwächende Grunderkrankungen. Dabei zeigte sich bei 15% der 75 in die Studie einbezogenen Patienten ein positiv mykologischer Befund der Prostata. In den durchgeführten Autopsien konnte in 9 von 11 positiven Proben eine Infektion der Prostata mit *Blastomyces* nachgewiesen werden [132]. Dieser Erreger ruft in Nordamerika im häufigsten eine fungale Prostatitis hervor [131]. Charakteristisch ist, dass vor allem Patienten mit gesundem Immunsystem betroffen sind. In Europa ist der Erreger nicht beheimatet und konnte in der von uns durchgeführten Studie daher folgerichtig in keinem Fall nachgewiesen werden [133].

#### **5.4.6 Risikofaktoren für die Candida-Besiedlung der Prostata**

Urogenitale Infektionen sind in 7,9% der Fälle durch Pilzerreger verursacht. In den meisten Fällen ist *Candida albicans* an den Infektionen beteiligt [134]. Häufig handelt es sich weniger um Infektionen als um Besiedlungen des entsprechenden Bereich, oft assoziiert mit dem Gebrauch von transurethralen Dauerkathetern [135]. Hauptrisikofaktoren, eine Candidose im urogenitalen Bereich zu entwickeln, stellen insbesondere Immunsuppression, Steroidtherapie, längere Einnahme von Antibiotika, Urinablaufstörungen, transurethrale Dauerkatheter, kongenitale Missbildungen in diesem Bereich und neurogene Blasenentleerungsstörungen dar [134]. In der Darstellung der Prostata-Candidose eines Patienten mit metastasiertem Bronchialkarzinom bestätigte *Golz* die These, dass immunschwächende Erkrankungen auch im Bereich der Prostata als Risikofaktoren für die Entwicklung von Candidosen anzusehen sind. Er betonte die Notwendigkeit weitgehender Untersuchungen zur Frequenz der mykotischen Prostatitis in Europa, insbesondere im Zusammenhang mit für die Erkrankung prädisponierenden Faktoren [123]. Auch der von *Lentino* kasuistisch vorgestellte 72jährige Patient, der an einem *Candida albicans* bedingten Prostataabszess erkrankt war, zeigte in einem insulinabhängigen Diabetes mellitus ein immunschwächendes Grundleiden. Zusätzlich stellten die zeitnahe Einnahme von Breitbandantibiotika und ein transurethraler Dauerkatheter Risikofaktoren zur Entwicklung einer Candidose dar. Während die Blutkulturen bei dem Patienten einen Befall mit dem *Candida*-Erreger zeigten, ließen sich dieser zu keinem Zeitpunkt in der Urindiagnostik nachweisen [125]. Dies traf auch auf die in der Prostata pilzpositiv diagnostizierten Patienten aus unserer Untersuchung zu. In der Mikroskopie dieser Urine konnte in keinem Fall eine mykologische Besiedlung nachgewiesen werden. Da die Urinuntersuchungen aus dem routinemäßigen Praxisablauf heraus stattfanden, wurde keine kulturelle *Candida*-Anzucht des Urins

durchgeführt. Auch die bakterielle Untersuchung zeigte bei diesen Patienten keine pathologischen Befunde. Einen Harnwegsinfekt in der Vergangenheit gaben zwei Patienten anamnestisch an.

Einen weiteren Fall eines Candida-bedingten Prostataabszesses im Zusammenhang mit immunschwächender Grunderkrankung publizierte *Collado*. Der Patient zeigte in der durchgeführten Blutanalyse einen HIV- und HCV-positiven Befund. Im Verlauf konnten im Urin und Blut Candida-Spezies nachgewiesen werden [129]. *Williamson* bestätigte, dass besonders Patienten, deren Immunsystem durch eine Chemotherapie geschwächt ist, häufig Candida in multiplen Organsystemen aufweisen. Dies treffe auch auf die Vorsteherdrüse zu [126]. Einen isolierten Prostataabszess durch Candida ohne vorher bestehende Grunderkrankung des Patienten wurde bisher in drei Fällen beschrieben. [128, 129, 135]. Immunschwächende Erkrankungen im Sinne von malignen Prozessen zeigten sich in der vorliegenden Arbeit bei 60% der Patienten mit nachgewiesener Candida-Besiedlung der Prostata. Bei drei Patienten konnte ein Prostatakarzinom diagnostiziert werden, bei zwei Patienten eine Prostatitis. Sonstige Beeinträchtigungen des Immunsystems waren bei keinem der Patienten bekannt. Einen transurethralen Dauerkatheter trug keiner der Untersuchten, so dass auch dieser Risikofaktor, eine Candida-Besiedlung im urogenitalen Bereich zu entwickeln, ausgeschlossen werden konnte. Unsere Untersuchung erfolgte unter der Vermutung, dass auch Patienten ohne Risikoprofil, einen Befall der Prostata mit Candida entwickeln können. Dabei ist es bis jetzt unklar, welche Faktoren die Candida-Erreger für die Besiedlung der Prostata benutzen. Möglicherweise führt eine verstärkte Ansiedlung der Erreger im Darm zu einer Pilzbesiedlung verschiedener Organsysteme. Des Weiteren besteht die Vermutung, dass durch das reduzierte Immunsystem eine nicht-bakterielle Entzündung des Prostata-Gewebes ausgelöst wird. Auch der direkte Weg der Infektion der Prostata, z.B. durch Partner oder Partnerin, kann nicht ausgeschlossen werden.

#### **5.4.7 Erregerspektrum der Prostatabioptate**

Während sich in der vorliegenden Arbeit eine gleiche Verteilung von *Candida albicans* und *Candida glabrata* in den untersuchten Prostatabioptaten zeigte, fanden in der entsprechenden Literatur folgende Erreger Erwähnung: *Candida albicans* [125, 135], *Candida glabrata* [136], *Candida tropicalis* [137] und *Blastomyces dermatidis* [138]. Die insgesamt geringe Inzidenz an Prostata-Infektionen durch *Candida albicans* führte *Gip* bereits 1970 auf den von ihm untersuchten inhibitorischen Effekt des Prostatasekrets auf die Struktur des Candida-Erregers zurück [139]. Im Gegensatz zum *Candida albicans*-Erreger, der die Prostata häufig nur besiedelt,



selten zu Abszessen in diesem Bereich führt und oft eher zufällig nachgewiesen wird, ist der Befall mit *Candida tropicalis* fast immer mit einer Infektion durch den Erreger verbunden [127]. In unserer Untersuchung zeigten sowohl die mit *Candida albicans*- als auch die mit *Candida tropicalis* besiedelten Patienten keine Symptomatik einer Prostatitis oder sonstigen Infektion des Urogenitalbereichs.

#### **5.4.8 Probenentnahme der Prostatabioptate und Patientenkollektiv**

Der direkte Nachweis der Pilzbesiedlung der Prostata wurde durch Prostatabioptate erbracht. Dabei handelt es sich um ein anerkanntes Verfahren zur Diagnostik von Prostatakarzinomen. *Williamson* bestätigte, dass auch die Diagnostik eines fungal-verursachten Prostataabszesses durch dieses Verfahren möglich sei. Dabei wurde stets ein sonografisch irregulär erscheinender und mit Flüssigkeit umgebener Komplex punktiert [126]. Unsere Untersuchung zeigte, dass auch der Nachweis von Pilzbesiedlungen des Organs ohne vorhandenen und damit sichtbaren Abszess durch dieses Verfahren möglich ist. Vorgegeben durch das Schema der Mehrfachbiopsie, gewannen wir den Gewebezylinder für die mykologische Untersuchung prinzipiell aus der äußeren Zone des rechten Seitenlappens der Prostata. Damit bestand die Möglichkeit, dass eventuelle *Candida*-infizierte Bereiche des Organs nicht erfasst wurden und somit die Rate der Besiedlung bei den untersuchten Organen möglicherweise höher liegt als hier dargestellt. Da die Untersuchung aber aus dem routinemäßigen Ablauf in Zusammenhang mit dem Nachweis von Prostatakarzinomen entstand, war keine weitere Probenentnahme möglich. Gleiches gilt für den hohen Altersdurchschnitt der prostatapunktierten Patienten. Daher empfehlen wir weitere, die gesamte Prostata umfassende Untersuchungen an einem jüngeren Patientenkollektiv durchzuführen. Für die mykologische Diagnostik wurde stets der erste Stanzzyylinder verwandt. Durch die spezielle Punktionstechnik, die gewährleistet, dass der Punktionszylinder in der geschlossenen Nadel aus der Vorsteherdrüse entnommen wird, konnte eine Kontamination durch Darmkeime verhindert werden. Eine externe Besiedlung mit Pilzen durch das Rektum war somit nicht möglich.

#### **5.4.9 Zusammenschau der Ergebnisse aus den Bereichen Prostata und Ejakulat**

Insgesamt gehen wir davon aus, dass die Prostata nur ein relativ geringes Risiko als Erregerreservoir für rezidivierende Candidosen im menschlichen Körper darstellt. In Zusammenschau mit den Ergebnissen der Ejakulatuntersuchungen und den damit verbundenen relativ hohen Nachweisraten von *Candida glabrata* zeigte sich in unserer Studie, dass die Prostata

vermutlich dennoch als ein potentielles endogenes Erregerreservoir speziell für diese Spezies anzusehen ist. Des Weiteren könnte die Besiedlung mit Candida-Spezies auch für die männliche Fertilität bedeutsam zu sein. Die Möglichkeit, dass sich die Erreger nicht nur in der Prostata sondern auch in den Samenbläschen ansiedeln, und damit auch im Ejakulat nachweisbar sind, sollte in weiteren mykologischen und mikrobiologischen Analysen an einem Patientenkollektiv, das anamnestisch oder aktuell an Candidosen erkrankt ist, untersucht werden. Dies würde die Aussagekraft der vorliegenden Studie optimieren. Da diese aus dem routinemäßigen Praxisablauf entstand, konnte dieses Kriterium nicht erfüllt werden. Durch die Zunahme an immunschwächenden Grunderkrankungen, verlängerten Liegezeiten auf Intensivstationen und somit erhöhten Risikoprofilen der Patienten, scheint die Untersuchung der Frage, ob eine Candida-Besiedlung der Prostata ein endogenes Erregerrisiko darstellen könnte, besonders für eine effektive Therapie von sich systemisch manifestierenden Candidosen ebenfalls sinnvoll zu sein.

Zusammenfassend bestätigen unsere Untersuchungen die These, dass Gallenblase und Prostata als potentielles endogenes Erregerreservoir für Candida-Spezies anzusehen sind. Dies gilt insbesondere für die *Candida albicans*- und *Candida glabrata*- Besiedlung der Gallenblase sowie für den *Candida glabrata*- Befall im Bereich der Prostata.

## 6 Zusammenfassung

Candidosen stellen ein zunehmendes Problem in unserem Gesundheitswesen dar. Davon betroffen sind vor allem immunsupprimierte, antibiotikabehandelte und intensivtherapiepflichtige Patienten. Zum anderen leiden einige Patienten an chronisch rezidivierenden Mykosen, die besonders häufig vulvovaginal aber auch in anderen extraintestinalen Bereichen zu finden sind. Pathomechanisch bedeutsam ist, dass die Patienten nach Candida-Infektionen nur selten anhaltende Immunität entwickeln und somit eine erneute Infektion durch den gleichen Erreger möglich wird.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Prostata und Galle, die diesbezüglich bisher wenig Beachtung fanden, als mikrobiellen Risikofaktor für den Gesamtorganismus und als Erregereservoir für chronisch rezidivierende Candidosen vor allem im Vulvovaginalbereich zu identifizieren. Als Untersuchungsproben dienten Biopate von der Prostata, Ejakulate sowie autoptisch gewonnene Gallenproben von insgesamt mehr als 100 Probanden. Zusätzlich erfolgte die Analyse von postmortal gewonnenen Oral- und Analabstrichen. Die Entnahme der Proben an verschiedenen Körperstellen sollte dem besseren Verständnis der Ausbreitungswege von Pilzen im Organismus dienen.

Insgesamt wurden in 40,8% der Fälle positive mykologische Befunde erhoben. Der stärkste Befall mit Pilzen ließ sich in der Mundhöhle mit 76% nachweisen. Es folgte die Besiedlung des Darms mit 62%. Von den 50 untersuchten Gallensaftproben konnten in 30% Pilzerreger nachgewiesen werden. Die geringste Besiedlung mit Pilzen (6,6%) zeigte der Bereich Prostata/Ejakulat. Am häufigsten wurde *Candida albicans* angezüchtet, es folgten *Candida glabrata* und *Candida tropicalis*.

Die hohe Anzahl an positiven Befunden bestätigte unsere These, dass Gallenblase und Prostata als potentiell endogenes Erregereservoir für *Candida*-Spezies anzusehen sind. Dies gilt insbesondere für die *Candida albicans*- und *Candida glabrata*-Besiedlung der Gallenblase sowie für den *Candida glabrata*-Befall im Bereich der Prostata.

Bezüglich der Gallenblase ist davon auszugehen, dass es sich in unseren Untersuchungen um primäre *Candida*-Besiedlungen handelt, die momentan keinen Krankheitswert besitzen. Treten jedoch zu diesen Besiedlungen systemrelevante prädisponierende Faktoren hinzu, kann die Gallenblase mit hoher Wahrscheinlichkeit als mikrobieller Risikofaktor gelten. Unsere Studie zeigte zudem, dass die orale Pilzbesiedlung als Risikofaktor für die Ansiedlung in der Gallenblase anzusehen ist. Zum anderen war die Ansiedlung in der Galle auch über den

klassischen Oro-Intestinalweg hinaus möglich. In der Folge kann der Pilzbefall der Gallenblase zu systemischen, intestinalen und extraintestinalen Infektionen wie Vaginalmykosen führen. Die therapeutische Relevanz unserer Untersuchungen zeigt sich bei Patienten mit frustraner Eradikation der intestinalen Pilzflora trotz intensiver medikamentöser Therapie. Die Ursache dieses Phänomens könnte die mit diesen Maßnahmen nicht eliminierbare Besiedlung der Gallenblase sein. Somit empfehlen wir, bei entsprechenden Patienten zum einen die Untersuchung der Galle mittels ERCP, zum anderen die eventuelle Entfernung des Erregerreservoirs Gallenblase bei positivem Befund in Erwägung zu ziehen.

Die Ergebnisse der Untersuchungen an Prostataschleimstrichen legten zunächst nahe, dass die Prostata ein scheinbar nur geringes Risiko für rezidivierende Candidosen im Organismus darstellt. In Zusammenschau mit den Befunden der Ejakulatuntersuchungen und den damit verbundenen relativ hohen Nachweisraten von *Candida glabrata* zeigte sich in unserer Studie, dass die Prostata vermutlich dennoch als ein potentiell endogenes Erregerreservoir speziell für diese Spezies anzusehen ist. Bedeutsam ist dies vor allem für das Reinfektionsrisiko von Frauen mit chronisch rezidivierenden Vulvovaginalmykosen nach antimykotischer Therapie. Wir empfehlen daher die routinemäßige Untersuchung der Ejakulate von Männern, deren Frauen an chronisch rezidivierenden Vulvovaginalmykosen mit *Candida glabrata* erkrankt sind.

## 7 Literatur

1. Eggimann P, Garbino J, Pittet D, *Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed Patient*. Lancet Infect Dis, 2003. **3**: 685-702.
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M, *The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000*. N Engl J Med, 2003. **348**: 1546-1554.
3. McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, et al., *Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997*. Clin Infect Dis, 2001. **33**: 641-647.
4. Nucci M, Marr KA, *Emerging fungal diseases*. Clin Infect Dis, 2005. **41**: 521-526.
5. Wise G, Talluri GS, Marella VK, *Fungal infections of the genitourinarytract system: Manifestation, diagnosis and treatment*. Urol Clin North Am, 1999. **26**(4): 701-702.
6. Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA, *Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and managment in immunocompromised patients*. Drugs, 2007. **67**(11): 1567-601.
7. Pfaller MA, Diekema DJ, *Epidemiology of invasive candidiasis: A persistent public health problem*. Clin Microbiol Rev, Jan 2007 **20**(1): 133-163.
8. Husain S, Alexander BD, Munoz P, et al., *Opportunistic mycelial fungal infections in organ transplant recipients: Emerging importance of non-aspergillus mycelial fungi*. Clin Infect Dis, Jul 2003 **37**(2): 221-9.
9. Armstrong D, Meunier-Carpentier F, *Overview of invasive fungal infections and clinical presentation*. Bailliere Clin Infect Dis, 1995. **2**: 17-25.
10. Jarvis WR, *Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on Candida species*. Clin Infect Dis, 1995. **20**: 1526-30.
11. Vazquez JA, Sobel JD, *Mucosal candidiasis*. Clin Infect Dis North Am, 2002. **16**: 793-820.
12. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP, *Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay*. Arch Intern Med, 1988. **148**: 2642-45.
13. Louria DB, *Pathogenesis of candidiasis*. Antimicrob Agents Chemother, 1965. **5**: 417-26.
14. Klotz SA, Drutz DJ, Zajic JE, *Factors governing adherence of Candida species to plastic surfaces*. Infect Immun, 1985. **50**: 97-101.
15. Edmond MB, Wallance SE, McClish DK, et al., *Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: A three-year analysis*. Clin Infect Dis, 1999. **29**: 239-44.
16. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al., *Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24179 cases from a prospective nationwide surveillance study*. Clin Infect Dis, 2004. **39**: 309-17.
17. Garey KW, Neuhauser MM, Beardon DT, et al., *Evaluation of antifungals in the surgical intensive care unit: A multi-institutional study*. Mycoses, 2006. **49**: 226-31.
18. Olaechea PM, Palomar M, León-Gil C, et al., *Economic impact of Candida colonization and Candida infection in the critically ill patient*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2004. **23**: 323-30.

19. Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB, Wenzel RP, *National surveillance of nosocomial bloodstream infection due to species of Candida albicans: Frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE Program*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998. **30**: 121-9.
20. Marr KA, *Invasive Candida infections: The changing epidemiology*. *Oncology (Huntingt)*, 2004. **18**: 9-14.
21. Young JA, Cook DI, Lingard JM, Van Lennep EW, Wegman EA, *Funktion des Magen-Darm-Trakts*, in *Lehrbuch der Physiologie*, Klinker R and Silbernagel S, Editors. 2003, Thieme: Stuttgart. 425-30.
22. Gumaste W, *Antibiotics and cholangitis*. *Gastroenterology*, 1995. **109**: 323-25.
23. Billhartz LE, Horton JD, *Gallstone disease and its complications*, in *Gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis, management*, Feldmann M, Scharschmidt BF, and Sleisenger MH, Editors. 1998: Philadelphia. 948-72.
24. Kumar S, *Infection as a risk factor for gallbladder cancer*. *Journal of Surgical Oncology*, 2006. **93**: 633-39.
25. Dutta U, Garg PK, Kumar R, Tandon RK, *Thyphoid carriers among patients with gallstones are an increased risk for carcinoma of the gallbladder*. *Am J Gastroenterol*, 2000. **95**: 784-87.
26. Alexander M, *Salmonellosen*, in *Infektionskrankheiten*. 1981, Thieme: Stuttgart-New York. 211-18.
27. Gorbach SL, *Infectious diarrhoea*, in *Gastrointestinal disease*, Sleisenger MH, Editor. 1983, Saunders, WB: Philadelphia. 940-4.
28. van Velkinburgh JC, Gunn JS, *PhoP-PhoQ-regulated loci are required for enhanced bile resistance in Salmonella spp*. *Infect Immun*, 1999. **67**: 1614-22.
29. Costerton JW, Cheng KJ, Geesey GG, et al., *Bacterial biofilms in nature and disease*. *Annu Rev Microbiol*, 1987. **41**: 435-64.
30. Bulajic M, Maisonneuve P, Schneider-Brachert W, et al., *Helicobacter pylori and the risk of benign and malignant biliary tract disease*. *Cancer*, 2002. **95**(9): 1946-53.
31. Monstein HJ, Jonsson Y, Zdolsek J, Svanvik J, *Identification of Helicobacter pylori DNA in human cholesterol gallstones*. *Scand J Gastroenterol*, 2002. **37**: 112-19.
32. Neafie RC, Connor DH, *Ascariasis*, in *Pathology of tropical and extraordinary diseases*, Binford CH and Connor DH, Editors. 1976, Armed Forces of Institute of Pathology: Washington (DC). 460-67.
33. Nichols RL, *Biliary tract infections*, in *Surgical infectious diseases*., Simons RL, Editor. 1982, Appleton-Century-Croft: New York. 845-56.
34. Hugh WT, *Systemic candidiasis: A study of 109 fatal cases*. *Pediatr Infect Dis*, 1982(1): 11-8.
35. Morris AB, Sands ML, Shiraki M, Brown RB, Ryczak M, *Gallbladder and biliary tract candidiasis: Nine cases and review*. *Reviews of Infectious Diseases*, 1990. **12**(3): 483-9.
36. Peison B, Benisch B, *Acute acalculous cholecystitis secondary to Candida albicans*. *New Jersey Med*, 1996(93): 39-42.

37. George J, Baillie J, *Contemporary management of biliary tract infections*. Curr Infect Dis Rep, 2005(7): 108-14.
38. McNeal JE, *The prostate gland, morphology and pathobiology*. Monogr Urol, 1983. **4**: 3-33.
39. Meanes jr EM, *Bacterial prostatitis versus prostaticitis. A clinical and bacteriological study*. J Amer Med Ass, 1973. **224**: 1372.
40. Mobley DF, *Semen cultures in the diagnosis of bacterial prostatitis*. J Urol, 1975. **114**: 83.
41. Nielsen ML, Asnaes S, Hattel T, *Inflammatory changes in the non infected prostate gland. A clinical, morphological and historical investigation*. J Urol, 1973. **110**: 423.
42. Hautmann R, *Entzündungen - Prostatitis*, in *Urologie*, Hautmann R, Editor. 2006, Springer: Heidelberg.
43. Krieger JN, Lee SW, Jeon J, et al., *Review: Epidemiology of prostatitis*. Int J of Antimicrobiol Ag, 2008. **31**: 85-90
44. Wise G, Sheteynshlyunger A, *How to diagnose and treat fungal infections in chronic prostatitis*. Current Urology Reports, 2006. **7**: 320-328
45. Wise GJ, *Fungal infections of the urinary tract*. 7 ed. Campbells Urology, ed. Walsh PC. 1998, Philadelphia: WB Saunders. 779-806.
46. Abbas F, Kamal MK, Talati J, *Prostatic aspergillosis*. J Urol, 1995. **153**: 748-50.
47. Kaplan-Pavlovicic S, Masera A, Ovcak Z, Kmetec A, *Prostatic aspergillosis in a renal transplant recipient*. Nephrol Dial Transplant, 1999. **14**: 1778-80.
48. Müller J, *Pathogenesis, immunobiology and epidemiology of cryptococcosis*. Mycoses, 1994. **37**(1): 34-42.
49. Siddiqui TJ, Zamani T, Parada JP, *Primary cyptococcal prostatitis and correlation with serum prostate-specific antigen in a renal transplant recipient*. J Infect 2005. **5**: e153-e157.
50. Larsen RA, Bozzette S, McCutchan JA, et al., *Pesistent Cryptococcus neoformans infection of the prostate after sucessful treatment of meningitis*. California Collaborative Treatment Group. Ann Intern Med, 1989. **111**: 125-28.
51. Rimondi AP, Bianchini E, Barucchello G, Panzavolta R, *Addisons disease caused by adrenal blastomycosis: A case report with fine needle aspiration (FNA) cytology*. Cytopathology, 1995. **6**: 277-79.
52. Seo R, Oyasu R, Schaeffer A, *Blastomycosis of the epididymis and prostate*. Urology, 1997. **50**: 980-82.
53. Sohail MR, Andrews PE, Blair JE, *Coccidioidomycosis of the male genital tract*. J Urol, 2005. **173**: 1978-82.
54. Bradsher RW, *Histoplasmosis and blastomycosis*. Clin Infect Dis, 1996. **22**: 102-11.
55. Mawhorter SD, Churley GV, Kursh ED, Farver CE *Prostatic and central nervous system histoplasmosis in an immunocompetent host: Case report and review of the prostatic histoplasmosis literature*. Clin Infect Dis, 2000. **30**: 595-98.
56. Wulff S ed. *Dako education guide: Special stains 2004*: Carpinteria, Ca: USA

57. Gomez-Mateos JM, Sanchez Porto A, Martinez Parra D, et al., *Disseminated candidiasis and gangrenous cholecystitis due to Candida spp.* Journal of Infectious Diseases, 1988. **158**(3): 653-4.
58. Wig JD, Singh K, Chawla YK, Vaiphei K, *Cholangitis due to candidiasis of the extrahepatic biliary tract.* HPB Surgery, 1998. **11**: 51-4.
59. Marcucci RA, Whitley H, Armstrong D, *Common bile duct obstruction secondary to infection with Candida.* Journal of Clinical Microbiology, May 1978 **7**(5): 490-2.
60. Mandak JS, Pollak B, Fishman NO, et al., *Acalculous candidal cholecystitis: A previously unrecognized complication after cardiac transplantation.* The American Journal of Gastroenterology, 1995. **90**(8): 1333-7.
61. Bozzette SA, Gordon RL, Yen A, et al., *Biliary concentration of Fluconazol in a patient with candidal cholecystitis: Case Report.* Clin Infect Dis, Oct 1992 **15**(4): 701-3.
62. Carstensen H, Nettelblad SC, Cederlund CG, Hildell J, *Common bile duct obstruction due to an intraluminal mass of candidiasis in a previously healthy child.* Pediatrics, 1986. **77**: 858-61.
63. Valainis GT, Sachitano RA, Pankey GA, *Choleystitis due to Torulopsis glabrata.* Journal of Infectious Diseases, Jul 1987 **156**(1): 244-5.
64. Schneiderman J, Bass A, Morag B, *Cryptogenic Candida albicans cholecystitis.* Br. J. Surg., Jul 1987 **74**: 649.
65. Misselwitz B, Imhof A., Schneemann M, *Bile aspiration for diagnosis of Candida glabrata cholecystitis.* Infection, 2008. **36**: 189-90.
66. Ehrhorn J, *Über das Vorkommen von Sproßpilzen im Sektionsgut.* Med Welt, 1973. **24**(44): 1694-6.
67. Bader G, *Die visceralen Mykosen*, ed. Fischer. 1965, Jena. 70-156.
68. Cornwell EE, Belzber H, Offne TV, et al., *The pattern of fungal Infections in critically ill surgical patients*, in *Anual Meeting of the Southern California Chapter.* 1995: American College of Surgeons, Indian Wells, California.
69. Blot S, Vandewoude K, Hoste E, Poelart J, Colardyn F, *Outcome in critically ill patients with candidal fungaemia: Candida albicans vs. Candida glabrata.* Journal of Hospital Infection, 2001. **47**: 308-13.
70. Pappas P, Rex JH, Lee J, et al., *A prospective observational study of candidemia: Epidemiology, therapy and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients.* Clinical Infectious Diseases, 2003. **37**: 634-43.
71. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, et al., *Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited.* Clinical Infectious Diseases, 2003. **37**: 1172-7.
72. Wingard J, *Importance of Candida species other than C. albicans as pathogens in oncology patients.* Clin Infect Dis, 1995. **20**(1): 115-125.
73. Asperger W, Lippert H, Gastinger I, Lorenz D, *Die aktuelle Behandlungssituation des Gallensteinleidens in Ostdeutschland.* Zentralbl Chir, 1998(123): 25-30.
74. Ludwig K, Köckerling F, Hohenberger W, Lorenz D, *Die chirurgische Therapie der Cholecysto-/Choledocholithiasis.* Chirurg, 2001(72): 1171-1178.



75. Csikesz NG, Tseng JF, Shah SA, *Trends in surgical management of acute cholecystitis*. Surgery, Aug 2008. **144**(2): 283-9.
76. Kulaksiz H, Rudolph G, Kloeters-Plachky P, et al., *Biliary candida infections in primary sclerosing cholangitis*. Journal of Hepatology, 2006. **45**: 711-6.
77. Marsh PK, Tally FP, Kellum J, Callow A, Gorbach SL, *Candida infections in surgical patients*. Ann. Surg., 1983. **July**: 42-47.
78. Irani M, Truong LD, *Candidiasis of the extrahepatic biliary tract* Arch Pathol Lab Med, 1986. **110**: 1087-90.
79. Young RC, Bennett JE, Geelhoed GW, Levine AS, *Fungemia with compromised host resistance*. Ann Intern Med, 1974. **80**: 605-12.
80. Domagk D, Bisping G, Poremba C, et al., *Common bile duct obstruction due to candidiasis*. Scand J Gastroenterol, 2001. **4**: 444-6.
81. Domagk D, Fegeler W, Conrad B, et al., *Biliary tract candidiasis: Diagnostic and therapeutic approaches in a case series*. Am J Gastroenterol, 2006. **101**: 2530-6.
82. Gips M, Halpern M, Wolloch Y, *Acalculous Candida cholecystitis*. Eur J Surg, 1992. **158**: 251-2.
83. Santos LD, Rogan KA, Kennerson AR, *Cytologic diagnosis of suppurative cholecystitis due to Candida albicans and Actinomyces*. Acta Cytologica, 2004. **48**(3): 407-10.
84. Yilderim M, Ozaydin I, Sahin I, Yasar M, *Acute calculous cholecystitis caused by Candida lusitanae: An unusual causative organism in a patient without underlying malignancy*. Jpn. J. Infect. Dis., 2008. **61**: 138-9.
85. Gupta NM, Chaudhary A, Talwar P, *Candidial obstruction of the common bile duct*. Br. J. Surg., Jan 1985 **72**: 13.
86. Brinkmann B, Du Chesne A, B Vennemann, *Aktuelle Daten zur Obduktionsfrequenz in Deutschland*. Dtsch Med Wochenschr, 2002. **127**: 791-5.
87. Schwarze EW, Pawlitschko J, *Autopsie in Deutschland*. Dtsch Ärztebl, 2003. **100**: A 2802-8.
88. Koch S, Höhne FM, Tietz HJ, *Incidence of systemic mycoses in autopsy material* Mycoses, 2004. **47**: 40-46.
89. Fegeler W, *Aspects in the diagnosis of deep-seated opportunistic mycoses*. Mycoses, 1994. **37**: 8-19.
90. Diebel LN, Raafat AM, Dulchavsky SA, Brown WJ, *Gallbladder and biliary tract candidiasis*. Surgery, 1996. **120**(4): 760-5.
91. Westphal JF, Brogard JM, *Biliary tract infections: A guide to drug treatment*. Drugs, Jan 1999 **57**(1): 81-91.
92. Motte S, Devier J, Dumonceau JM, et al., *Risk factors for septicemia following endoscopic biliary stenting*. Gastroenterology, 1991. **101**: 1374-80.
93. Wurbs D, *Cholangitis durch Infektion*, in *Gastroenterologie*. 1996, Thieme Verlag: Stuttgart. 1324-29.
94. Ehrenstein BP, Salamon L, Linde HJ, et al., *Clinical determinants for the recovery of fungal and mezlocillin-resistant pathogens from bile specimens*. Clinical Infectious Diseases, 2002. **34**: 902-8.

95. Kießlich R, Holfelder M, Will D, et al., *Interventional ERCP in patients with cholestasis. Degree of biliary bacterial colonization and antibiotic resistance.* Z Gastroenterol, 2001. **39**(12): 985-92.
96. Shimada K, Inamatsu T, Yamashiro M, *Anaerobic bacteria in biliary disease in elderly patients.* J Infect Dis, 1977(135): 850-4.
97. Krause W, Matheis H, Wulf K, *Fungemia and funguria after oral administration of C. albicans.* Lancet 1969. **1**: 598-9.
98. Gupta BK, Kumar R, Kaur S, Khurana S, *Incidence of fungal infection in extra hepatic biliary stone disease.* Indian J. Pathol. Microbiol, 1993. **36**(2): 110-2.
99. Tietz HJ, *Gezieltes Vorgehen gegen Problemkeime.* Gynäkologie+Geburtshilfe, 2009. **7-8**: 41-4.
100. Milne JD, Warnock DW, *Effect of simultaneous oral and vaginal treatment on the rate of cure and relapse in vaginal candidosis.* Br J Vener Dis, 1979(55): 362.
101. Miles MR, Olsen L, Rogers A, *Recurrent vaginal candidiasis: Importance of an intestinal reservoir.* JAMA, 1977(238): 1836.
102. Sobel JD, *Epidemiology and pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis.* Am J Obstet Gynecol, 1985(152): 924.
103. Milsom I, Forssman L, *Repeated candidiasis: Reinfection or recrudescence? A review.* Am J Obstet Gynecol, 1985(152): 956.
104. Oriel JD, Partridge BM, Denny MJ, Coleman JC, *Genital yeast infections.* Br Med J, 1972(4): 761.
105. Davidson F, *Yeast and circumcision in the male.* Br J Vener Dis, 1977(53): 121.
106. Horowitz BJ, Edelstein SW, Lippman L, *Sexual transmission of Candida.* Obstet Gynecol, 1987. **69**(6): 883-6.
107. Weidner W, Jantos C, Schiefer HG, Haidl G, Friedrich HJ, *Semen parameters in men with and without proven chronic prostatitis.* Archives of Andrology, 1991. **26**: 173-83.
108. Nunez-Calonge R, Caballero P, Redondo C, et al., *Ureaplasma urealyticum reduces motility and induces membrane alterations in human spermatozoa.* Human Reproduction, 1998. **13**: 2756-61.
109. Erben T, *Ultrastructural observations on the entry of Chlamydia trachomatis into human spermatozoa.* Human Reproduction, 1993. **8**: 416-21.
110. Huwe P, Diemer T, Ludwig M, et al., *Influence of different uropathogenic microorganisms on human sperm motility parameters in an in vitro experiment.* Andrologia, 1998. **30**(S-1): 55-9.
111. Diemer T, Huwe P, Ludwig M, Hauck EW, Weidner W, *Urogenital infection and sperm motility.* Andrologia, 2003. **35**: 283-87.
112. Grossgebauer K, *Mikrobiologische Ejakulatanalyse in der Andrologie.* Z. Hautkr, 1983. **58**(7): 498-508.
113. Berktas M, Aydin S, Yilmaz Y, Cecen K, Bozkurt H, *Sperm motility changes after coincubation with various uropathogenic microorganisms: An in vitro experimental study.* Int Urol Nephrol, 2008(40): 383-9.

114. Diemer T, Ludwig M, Huwe P, Hales DB, Weidner W, *Influence of urogenital infection on sperm function*. Curr Opin Urol, 2000(10): 39-44.
115. Tuttle JP, Bannister ER, Derrick FC, *Interference of human spermatozoal motility and spermatozoal agglutination by Candida albicans*. J Urol, 1977(118): 797-9.
116. Eggert-Kruse W, Pohl S, Näher H, Tilgen W, Runnebaum B, *Microbial colonization and sperm-mucus interaction: Results in 1000 infertile couples*. Human Reproduction, 1992. **7**(5): 612-20.
117. Kjaergaard N, Kristensen B, Hansen ES, et al., *Microbiology of semen specimens from males attendig a fertility clinic*. APMIS, 1997. **105**(7): 566-70.
118. Onemu SO, Ibeh IN, *Studies of the significance of positive bacterial semen cultures in male fertility in Nigeria*. International Journal of Fertility and Women`s Medicine 2001(46): 210-4.
119. Tian YH, Xiong JW, Hu L, Huang DH, Xiong CL, *Candida albicans and filtrates interfere with human spermatozoal motility and alter the ultrastructure of spermatozoa: An in vitro study*. International Journal of Andrology, 2007(30): 421-9.
120. Kumamoto CA, Vines MD, *Alternative Candida albicans lifestyles: Growth on surfaces*. Annual Review of Microbiology, 2005(59): 113-33.
121. Benoff S, *Carboanhydrates and fertilization: An overview*. Molecular Human Reproduction, 1997(3): 599-637.
122. Calderone RA, Braun PC, *Adherence and receptor. Relationships of Candida albicans*. Microbiological Reviews, 1991(55): 1-20.
123. Golz R, Mendling W, *Candidosis of the prostate: A rare form of endomycosis*. Mycoses, 1991(34): 381-4.
124. Bartkowski DP, Lanesky JR, *Emphysematous prostatitis and cystitis secondary to Candida albicans*. J Urol, 1988. **139**(5): 1063-5.
125. Lentino JR, Zielinski A, Stachowski M, et al., *Prostatic abscess due to Candida albicans*. J Infect Dis, 1984. **149**(2): 282.
126. Williamson MR, Smith AY, Black WC, Rosenberg RD, *Diagnosis of candidal infection of the prostate by transrectal ultrasonography and biopsy*. J Clin Ultrasound, 1992. **20**: 618-20.
127. Bastide C, Carcenac A, Arroua F, Rossi D, *Prostatic abscess due to Candida tropicalis*. Prostate Cancer and Prostatic Diseases., 2005. **8**: 296-7.
128. Elert A, von Knobloch R, Nusser R, Heidenreich A, Hofmann R, *Isolated candidal prostatitis*. J Urol, 2000. **163**(1): 244.
129. Collado A, Ponce de León J, Salinas D, Salvador J, Vicente J, *Prostatic abscess due to Candida with no systemic infection*. Urol Int, 2001. **67**: 186.
130. Mahlkecht A, Pecorari V, Richter A, *Sepsis due to asymptomatic Candida prostatitis*. Arch Ital Urol Androl, 2005. **77**(3): 155-6.
131. Schwarz J, *Mycotic prostatitis*. Urol., 1982. **19**(1): 1-5.
132. Orr WA, Mulholland SG, Walzak MP, *Genitourinary tract involvement with systemic mycoses*. J Urol, 1972. **107**: 1047-50.

133. Bradsher RW, *Blastomycosis*. Clin Infect Dis, 1992. **14**(1): 82-90.
134. Wise GJ, Freyle J, *Changing patterns in genitourinary fungal infections*. AUA Update Ser, 1997. **16**: 1-8.
135. Indudhara R, Singh SK, Vaidyanathan S, Banerjee CK, *Isolated invasive candidal prostatitis*. Urol Int, 1992. **48**: 362-4.
136. Haas CA, Bodner DR, Hampel N, Resnick MJ, *Systemic candidiasis presenting with prostatic abscess*. Br J Urol 1998. **82**: 450-1.
137. Yu S, Provet J, *Prostatic abscess due to Candida tropicalis in a nonacquired immunodeficiency syndrome patient*. J Urol, 1992. **148**: 1536-8.
138. Bergner DM, Kraus SD, Duck GB, R Lewis., *Systemic blastomycosis presenting with acute prostatic abscess*. J Urol 1981. **126**: 132-3.
139. Gip L, Molin L, *On the inhibitory activity of human prostatic fluid on Candida albicans*. Mykosen, 1970. **13**(1): 61-3.

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Selbständigkeitserklärung**

„Ich, Anja Köhler, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Gallenblase und Prostata als endogenes Erregereservoir für *Candida albicans*“, selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 20.März 2011