

Gesunder Darm ?

Die Rolle der Bakterien bei chronischen Darmerkrankungen

Dr. med. Andreas Große



Themen-Übersicht

- Publizistische Vielfalt
- Enterales Mikrobiom
- Entschlüsselung (Mapping)
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)
- Reizdarmsyndrom (RDS)
- Fettleber (NAFLD / NASH)
- Tumorentwicklung (Kolon-Ca)





Publizistische Vielfalt

- Alle Bereiche der Literatur fokussieren sich aktuell auf das enterale Mikrobiom
- Die meisten Publikationen haben eine geringere wissenschaftliche Bedeutung
- Die Interpretation der Ergebnisse ist oft fraglich
- Auffällige Trennung zwischen *gut* und *böse*
- Frage: Was ist seriös ?
- Akute Infektionen (Staphylokokken, Campylobacter, E. coli, VRE etc) sind von chronischen Fehlbesiedlungen zu differenzieren
- Sonder-Stellung: Helicobacter pylori (HP; Magen)



Publizistische Vielfalt

- FAZ (01.05.2016)

66 WISSENSCHAFT

FRANKFURTER ALL

IM GESPRÄCH

Du bist nicht allein

Im Darm leben mehr Bakterien, als der Mensch Zellen hat. Meist sind sie ihm wohlgesonnen. Manchmal nicht. Woran liegt das?

Von Georg Rüschemeyer

Keine Frage: Der menschliche Verdauungstrakt und seine Bakterienflora sind, wenn man das ausnahmsweise so sagen darf, in aller Munde. Und das nicht erst seit Giulia Enders' Überraschungsbestseller „Darm mit Charme“. Die Tatsache, dass es in unserem Ausscheidungsorgan von mikrobiellen Mitbewohnern nur so wimmelt, erscheint immer mehr Menschen weniger anrühlich als faszinierend. Probiotische Lebensmittel, welche die Bakteriengemeinschaft des Darms günstig beeinflussen sollen, liegen nicht erst seit kurzem im Trend.

Die bloßen Zahlen sind tatsächlich beeindruckend: An die 100 Billionen Bakterien trägt ein gesunder Mensch mit sich herum, die große Mehrheit davon in seinem Darm. Auch wenn diese allerorten kolportierte Schätzung jüngst von israeli-



Organ mit eigenem Charme: Der Intestinaltrakt

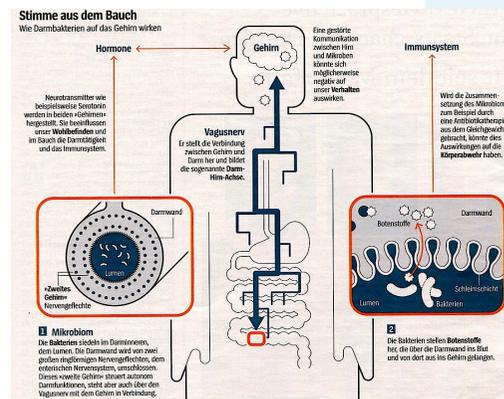
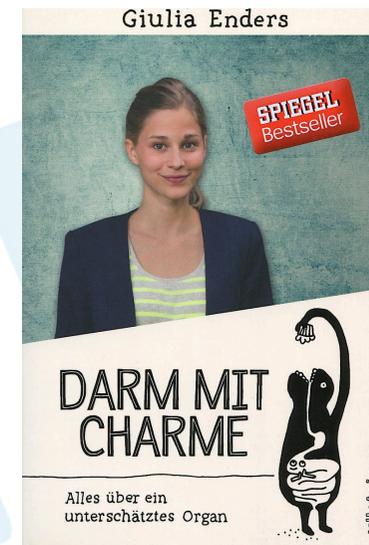
D
Grenzsiche
an der
funktio

Schlagbäume draht habe werden ben zu sichern, die ma überholt gehalten rung, angesichts tenden Migrationen dichtungsmach auf Zustimmung, kussion dreht sich nen und die eher Grenzsicherung: Grundrechten v darf notfalls g Doch selten wird ob man Migration haupt kontrolliere Zu einleuchtend dass keiner mehr Der Blick auf I Länder und Reg



Publizistische Vielfalt

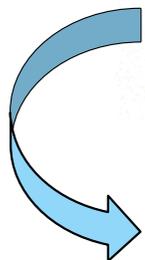
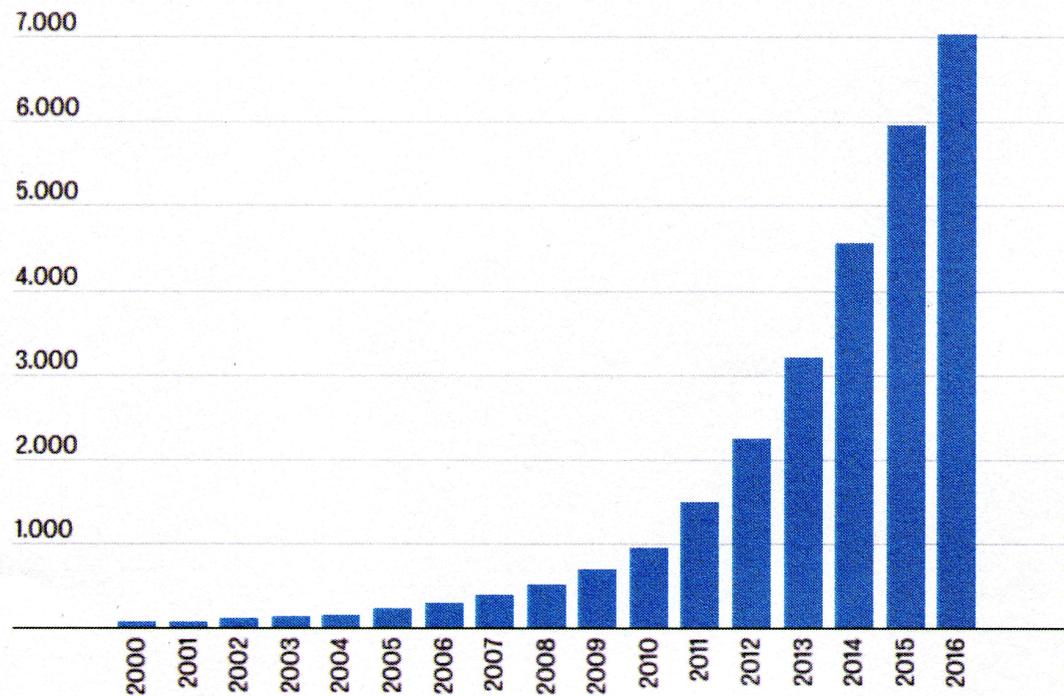
- Aktuelle Headlines
- Welche gastroenterologischen Erkrankungen werden in Studien untersucht ?





Enterales Mikrobiom (medizinische Studien)

Medizinische Studien über das Mikrobiom

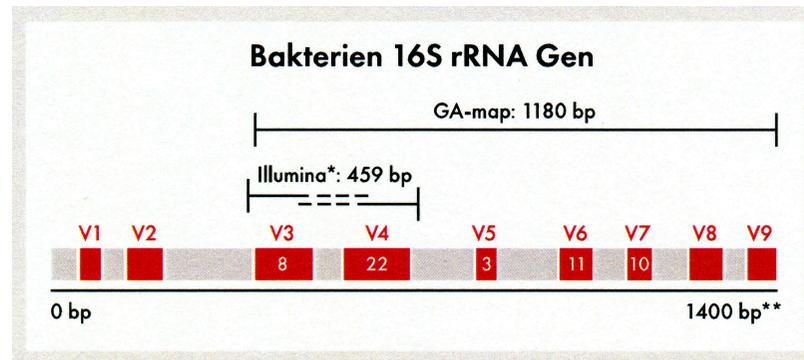


.....und Genetik ? Zivilisation ? Ernährung ? Rauchen ?



Enterales Mikrobiom (Grundlagen)

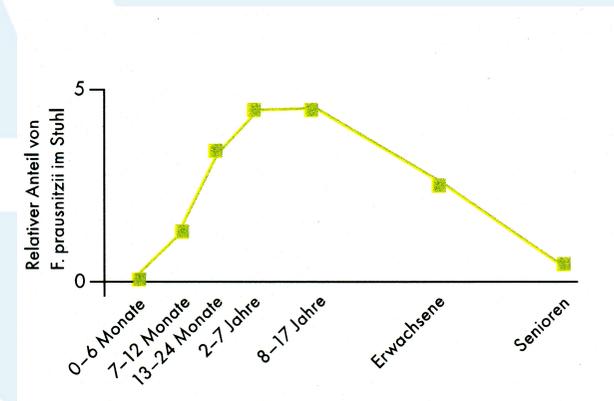
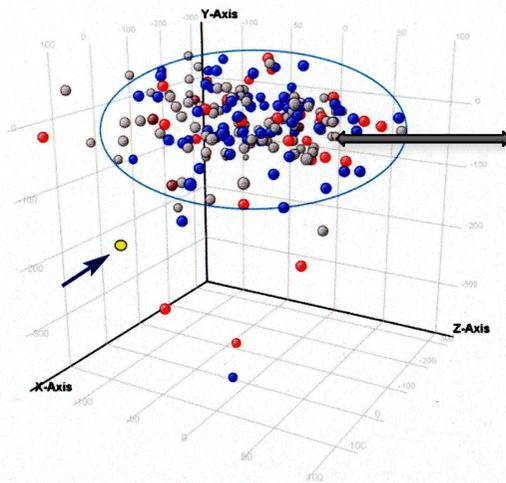
- **‚Leaky-Gut-Konzept‘** (Barriere-Störung) \implies Dysbiose und Pathobionten
- Auffällig hochrangige Publikationen (Nature, Gastroenterology...)
- Hohe Zahl an Assoziations-Studien (zB Kolon-Ca, Diabetes...)
- Quantität 100 Billionen (= humane Zellzahl)
- Species 1000 (drei Enterotyp-Cluster)
- Cluster Enterotyp I (Bacteroides) II (Prevotella) III (Ruminococcus)
- Methodik DNA-Nachweis mittels PCR (16S-rRNA; GA-Mapping)





Enterales Mikrobiom (Vielfalt)

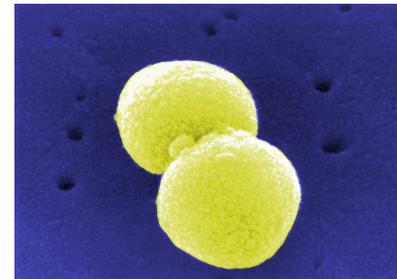
- alpha-diversity Arten-Reichtum (hohe Vielfalt positiv)
- beta-diversity Quantitativer-Vergleich mit Gesunden
- Zentrum Feacalibacterium prausnitzii
- Eigenschaft Butyrat-Produktion + IFN γ -Reduktion
- Biochemie kurzzeitige Fettsäure (Buttersäure-Ester)
- Biometrie symbiotisch





Enterales Mikrobiom (Klima-Variationen)

- Ausbildung des individuellen Mikrobioms bis 3. LJ (Sectio: 7. LJ)
- Universität Berkeley (Californien)
- 1020 Probanden (23 Nationen)
- Ergebnis:



- Norden: vermehrt ‚Firmicutes‘ (induziert höheres Gewicht durch ‚bessere‘ Nahrungsverwertung)

- Süden: vermehrt ‚Bacteroidetes‘



Nord-Süd-Differenz
Embryologisch geographische Ordnung
Vorsicht: „ Change your gut flora and lose weight“



Morbus Crohn & Colitis ulcerosa (CED)

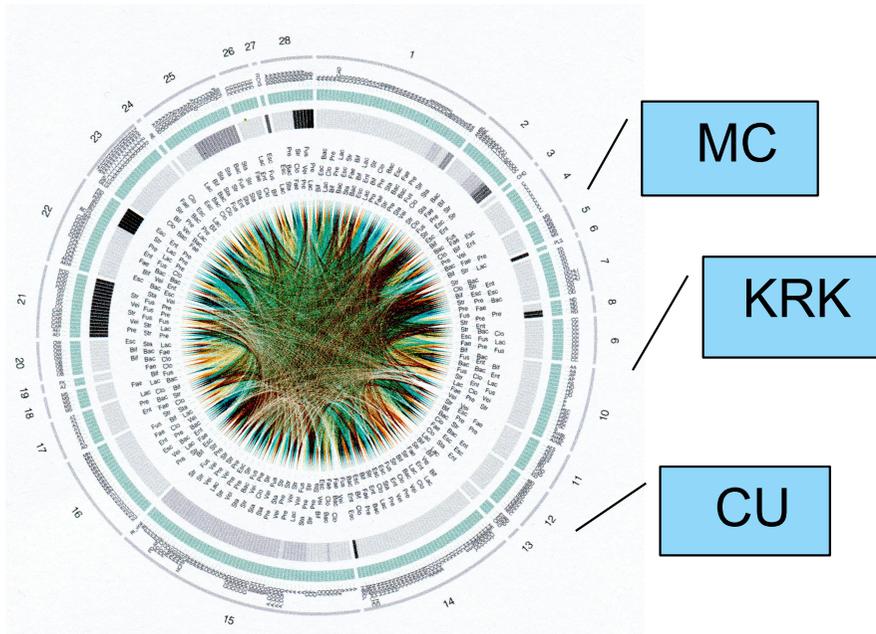
- Kern-Aussage
- Morbus Crohn
- Colitis ulcerosa
- Biometrie

CED zeigen eine deutliche Dysbiose

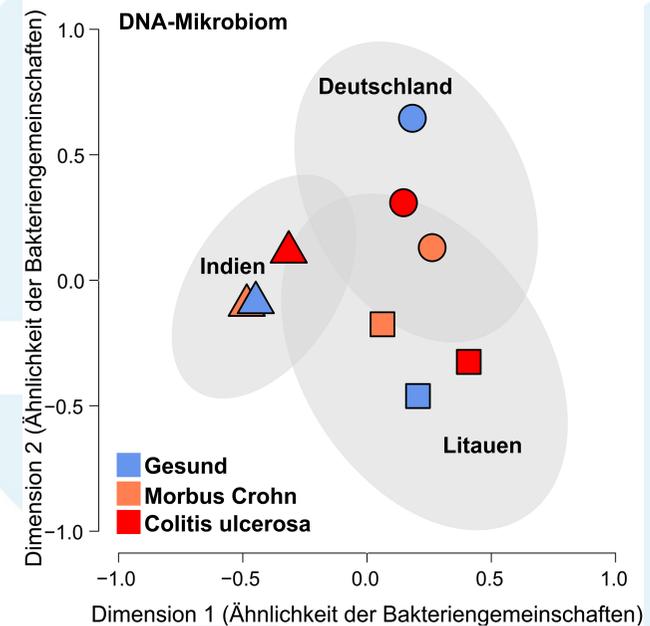
Defensine ↓ F. praus. ↓ E.coli ↑

Mucus-Bakteriologie konzentriert

lokoregionäre & ethnische Differenzen



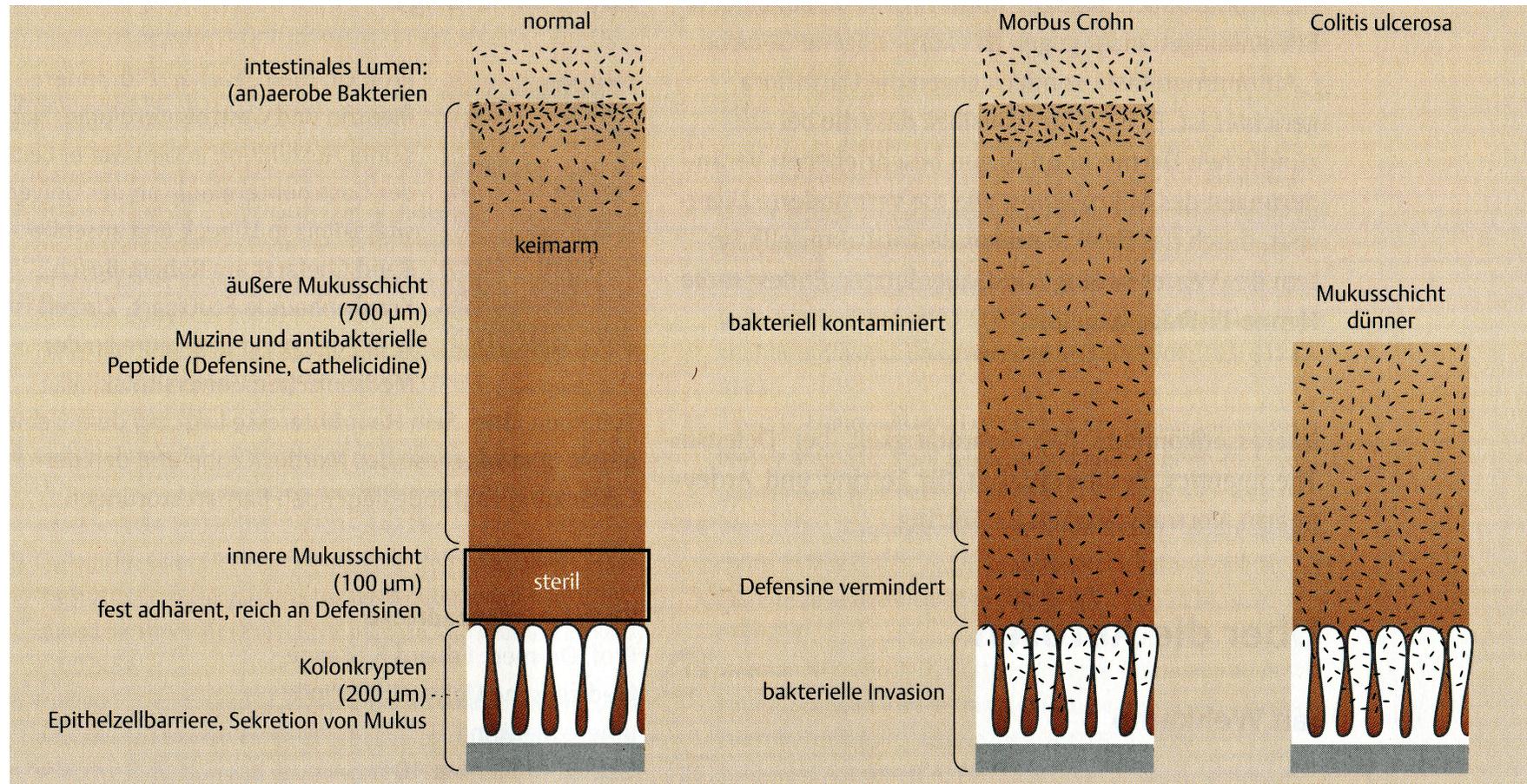
Rojo, D. FEMS, 453-478, 2017



Rehman, A. GUT, 65, 238-248, 2016

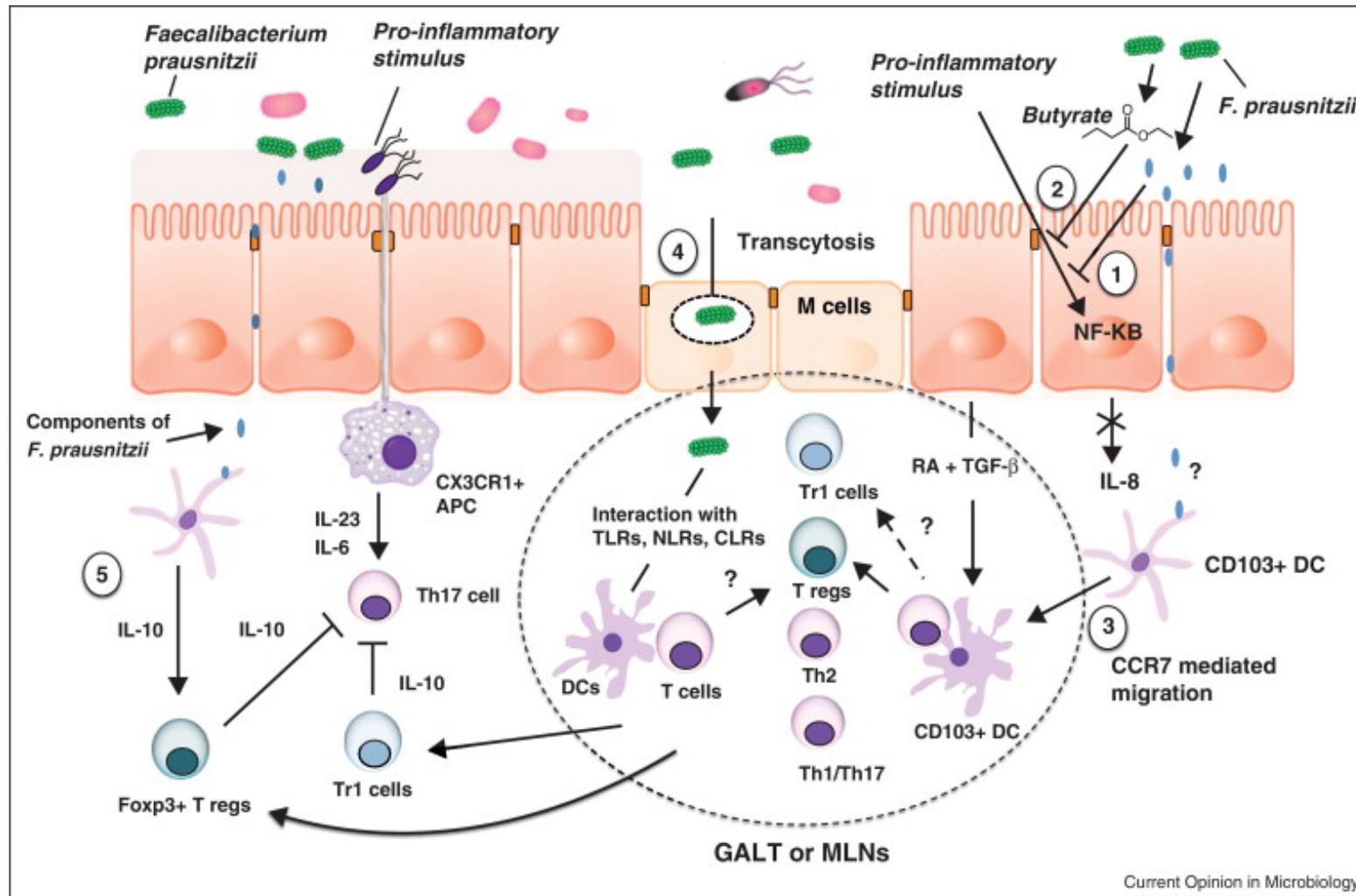


Enterales Mikrobiom (CED)





Enterales Mikrobiom (CED)





CED + Clostridium difficile (CDI)

• Prävalenz	%
• gesund (Träger)	7
• stationär (Patient ohne CED)	11- 25
• MC	4 - 14
• CU	3 - 24



- Ursachen
 - Superinfektion (oft bei Antibiotika und PPI)
 - Reaktivierung durch Immunsuppression
- CED + CDI
 - Hospitalisierung der CED > 10 fach erhöht
 - Rezidiv-Frequenz der CDI 58 %
 - Höhere Komplikationsraten (Megakolon)
 - neg. Toxin-Stuhl-Test unzureichend (Kultur; S3-LL)
 - CDI unter Anti-TNF-AK-Therapie seltener



Reizdarmsyndrom (RDS)

- Geringe Vielfalt (Diversität) der Darm-Bakterien
- Es besteht keine Erkrankungs-typische Flora
- DNA-Analyse: Firmicutes-Zunahme + Bacteroidetes-Abnahme
- Stuhl-Test möglich (zB Verisana; hohe Kosten; 110,- Euro)
- Vermutung: Neurotransmitter (Botenstoffe zw. Nerven und Muskulatur) werden erhöht
- Folge: Beeinflussung des autonomen Nervensystems (ANS)



Reizdarmsyndrom (RDS)

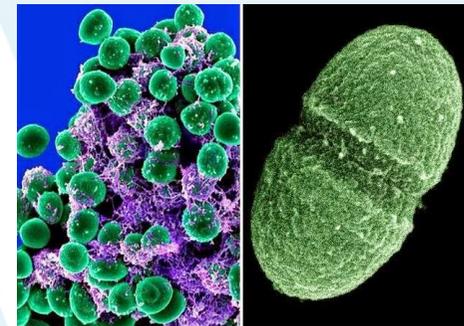
- Kritik: geringe Patientenzahl & regionale Unterschiede
- Probiotika: nicht wirksam
- Antibiotika: nicht wirksam
- Fragliche Wirkung: Rifaximin; in USA Zulassung für RDS (nicht nur Pathobionten werden saniert; Wiederaufbau der Flora bringt erneut die körpereigenen Pathobionten)
- Stuhl-Transfer (FMT): nicht wirksam (Ausnahme: schwere Clostridium difficile Erkrankung; CDI)

Enck P., Mazurka, N. Z Gastroenterol 2019, 57, 859-870



Fettleber (NAFLD & NASH)

- Der Zusammenhang zw. Dysbiose und Fettleber ist relativ sicher
- Abnahme der Vielfalt (Diversität)
- DNA-Analyse: Akkermansia muciniphila u.a.
- Vermutung: Fermentieren von Stärke und Ballaststoffen
- Folge: Zusätzliche Aufnahme von bis zu 150 kcal pro Tag
- Folge: Erhöhte Rate an
 - Übergewicht / Adipositas
 - Metabolisches Syndrom
 - Diabetes mellitus
 - Fettleber, Leber-Fibrose & -Zirrhose



Wree, Geissler, Tacke, Z Gastroenterol 2019, 57, 871-882



Kolon-Carcinom (KRK)

- Kolon-Carcinome entstehen prinzipiell über Mutationen (Genom)
- Chromosom-Mutations-Folge: 5 > 12 > 18 > 17 (Adenom-Ca-Sequenz)
- Rechtsseitige Mutation: Serratierte Adenome (BRAF-CIMP)
- Neue Studien zeigen eine Dysbiose bei rechtsseitigen Tumoren
- Vermutung: Fusobacterium & Bacteroidetes & E. coli (pks+)
- Folge: Entzündung mit DNA-Schädigung
- Interessant: Fragliche Beeinflussung der Antikörper-Therapie !
- Zahl der Studien (bevorzugt unter Therapie) steigt

Zeissig; Z Gastroenterol 2019, 57, 883-888



Zusammenfassung (Mikrobiom)

- Die weitere Erforschung des enteralen Mikrobioms wird sehr wichtige Erkenntnisse über die Krankheitsentstehung (nicht nur) gastroenterologischer Erkrankungen zur Folge haben.
- Im Focus stehen Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Reizdarmsyndrom, Fettleber und seit neuem auch das Kolon-Carcinom (unter Therapie mit Antikörpern).
- Alle Publikationen sind mit kritischer Distanz zu beobachten.
- Aktuell bestehen keine neuen Therapie-Konsequenzen (außerhalb von Studien).
- Grundsätzlich sind immer regional unterschiedliche Mikrobiome zu berücksichtigen.
- Enterale Dysbiose: Was ist Ursache und was Folge ? Hat die Erkrankung die Fehlbesiedlung verursacht oder umgekehrt ?



AGAPLESION
ELISABETHENSTIFT



Endoskopie Team

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit