

## Intestinale Bakterien in Diagnose und Therapie von CED (Zusammenfassung des Vortrags Darmtrakt Wien 2013) Alexander Swidsinski

Bei dem Wort Dickdarm denkt man an Stuhldrang, Durchfall, Verstopfung, Blähungen, Divertikel, Kolitis, Karzinome. Etwas Angenehmes fällt einem nicht ein. Die Evolution ist von der negativen Haltung unbeeindruckt und pflegt das Organ wegen seiner Rolle als Bioreaktor. Die hier stattfindende Biofermentation recycelt Wasser und Elektrolyte und gewinnt aus den unverdaulichen Resten Energie und Zusatzstoffe. Die modernen industriellen Bioreaktoren erzeugen auf der Höhe ihrer Leistung Keimzahlen von  $10^{10}$ /ml. Der Dickdarm unterhält über Jahre konstant Biomassen von  $10^{12}$ /ml. Die Effizienz des Kolon-Bioreaktors ist beispiellos, hat aber auch Schattenseiten. Die optimalen Wachstumsbedingungen locken über 5000 verschiedene Spezies an. Seine Ansiedler sind größtenteils zufällig. Viele davon sind für die Biofermentation wichtig, die meisten sind aber zugleich Pathogene: *Bacteroides* verursacht Abszesse, *E.coli* Sepsis, Enterokokken Endokarditis, *Clostridium perfringens* Gasbrand. Die Liste kann unendlich fortgesetzt werden. Das gewaltige Heer von lebensbedrohlichen Pathogenen verhält sich gewöhnlich erstaunlich friedfertig. Der Grund hierfür ist eine Trennung der Darmwand vom Stuhl durch eine Mukusschicht. Der Entzug von Wasser macht den Mukus auf der Darboberfläche fest und undurchdringlich für Bakterien. Solange die Trennung perfekt ist, läuft die Biofermentation ohne Schäden für die Darmwand ab.

Keine Barrieren sind absolut. Die Einbrüche können kurzzeitig wie bei einer Infektion oder anhaltend wie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auftreten. Der Kontakt zwischen Mukosa und Bakterien löst dann Notfallmaßnahmen wie Durchfälle, Motilitätssteigerung und Entzündung aus. Die zentrale Rolle von Darmbakterien für die Gesundheit ist inzwischen anerkannt. In den letzten Jahren wurde daher viel über „gute und böse“ Darmbakterien spekuliert. Bakterien werden für gut erklärt, wenn diese im gesunden Darm hoch- und im kranken Darm niedrig konzentriert sind oder fehlen. Um vermeintliche Defizite zu beheben, empfiehlt man Stuhltransplantationen von Gesunden zu Kranken. Die Empfehlung ähnelt dem Vorschlag, sinkende Kernspaltprodukte im gestörten Fukushima Reaktor mit intakten Brennelementen aufzufrischen. Gibt es gute und schlechte Bakterien im Darm? Gibt es gute oder schlechte Isotope im Atomkraftwerk? Solange Reaktoren richtig arbeiten, sind Inhalte nützlich. Doch wenn sie austreten? Die Dickdarmbakterien an sich sind weder gut noch böse. Sie sind Indikatoren für den Zustand des Darmbioreaktors.

Der Dickdarm lässt sich anhand von Biopsien beurteilen. Leider zeigt die Histologie Momentaufnahmen eines unphysiologisch gereinigten Darms und lässt nur indirekte Aussagen zu. Zur Funktionsanalyse des Darms wären Stuhlproben wichtiger. Sie sind aber wegen der Komplexität der Darmbakterien schwierig zu beurteilen. Würde man alle 5000 Bakterienarten quantitativ untersuchen, wäre der Bundesetat winzig. Ohne quantitative Erfassung, ist die Aussagekraft von Analysen jedoch gering. Abhilfe schafft eine neue Methode der biofermentativen Struktur-Funktions-Analyse. Diese Methode ähnelt der Untersuchung von Erdschichten. Ein Gesteins-Zylinder wird längs geschnitten und auf die Anordnung seiner Bestandteile untersucht. Die strukturellen Unterschiede schließen eine Verwechslung zwischen Granit und Sand, Steinkohle und Diamanten trotz gleicher stofflicher Zusammensetzung aus. Bei der Struktur-Funktions-Analyse der Darmbiofermentation wird ein Stuhlzylinder mit Hilfe eines Strohhalmes ausgestochen und in einem Röhrchen mit Fixierlösung (Alkohol/Essig/Chloroform) aufbewahrt. Die Stuhlzylinder werden vom Patienten selbst entnommen und sind mehrere Monate bei Raumtemperatur haltbar. Im Labor werden diese in Paraffin eingebettet, geschnitten und auf Objektträgern fixiert. Bakterien werden Gruppen und Spezies spezifisch mit Hilfe der Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) visualisiert.

Der Stuhlquerschnitt erfasst drei wichtige funktionelle Bereiche: Die trennende Mukusschicht, die Arbeitszone des Bioreaktors und die germinale oder Keim-Zone. Die germinale Zone ist die Grenze zwischen der trennenden Mukusschicht und der Arbeitszone. Bakterien wandern hier in den erodierten Mukus ein und werden gefangen. Durchfall, Hunger, Antibiotika können die Keimzahl in der Arbeitszone dezimieren. Die zähflüssige Keimzone hält die eingefangenen Bakterien fest, schirmt diese ab und gewährt eine stabile Komposition der Bakterien über lange Zeiträume.

Aus Sicht der Struktur-Funktions-Analyse lassen sich Darmmikrobiota in essentielle **tragende** und **individuelle** einteilen. Tragend sind *Roseburia*, *Bacteroides* und *Faecalibacterium prausnitzii*. Diese drei Bakteriengruppen müssen für die humane Biofermentation sehr wichtig sein, da sie bei allen gesunden Menschen ohne Ausnahme vorkommen und je nach Arbeitslast jeweils 10% bis 50% der Stuhlmasse ausmachen. Sie bilden sozusagen die hauptfermentativen Bakteriengruppen. Alle anderen Bakteriengruppen sind individuell, sie können bei den einzelnen gesunden Menschen vorkommen, müssen aber nicht. Die individuellen Bakteriengruppen sind bei jedem Menschen unterschiedlich zusammengesetzt und ergeben sein einmaliges Profil.

Die individuellen Bakteriengruppen lassen sich in **ergänzende** und **stellvertretende** Gruppen einteilen. Die Konzentration ergänzender Bakterien schwankt je nach Diät und Belastung und fällt in Stresssituationen ab. Die stellvertretenden Bakteriengruppen verhalten sich anders. Nach schweren körperlichen Erkrankungen, Antibiotikaeinnahmen, Darmreinigungen oder der Geburt, wenn tragende und ergänzende Bakteriengruppen dezimiert sind oder fehlen, schlägt die Stunde der stellvertretenden Bakterien. Diese steigen sprunghaft an, erreichen Konzentrationen der essentiell tragenden Bakterien, dominieren absolut und halten vorübergehend die Biofermentation aufrecht. Sobald die tragenden Bakteriengruppen ihre Funktion wieder aufnehmen und eine ausreichende Fermentationsmasse erreichen, gehen die stellvertretenden Bakterien zurück. Zu den stellvertretenden Gruppen gehören: Bifidobacteriaceae, Enterobacteriaceae und *Clostridium difficile* (lituseburense). Ihr Anstieg markiert die einsetzende Rekonvaleszenz. Die Gruppendynamik der tragenden, ergänzenden und stellvertretenden Bakteriengruppen spiegelt zuverlässig die Funktion des Dickdarmbioreaktors wider:

**Bei gesunden Menschen** stellen die essentiell tragenden Bakterien 70% bis 90% der Biomasse. Die stellvertretende Bakterien sind niedrig konzentriert (unter 5%) oder fehlen, die Mukus-Schicht ist moderat ausgebildet (<50 µm), Leukozyten fehlen. Die Zusammensetzung der individuellen Bakteriengruppen schwankt zwischen den einzelnen Stuhlproben unwesentlich – das individuelle Profil bleibt konstant.

**Bei funktionellen Störungen** fällt die absolute Konzentration der tragenden und ergänzenden Bakterien ab, die Menge an stellvertretenden Bakterien steigt. Die Veränderungen sind graduell und der Schwere einer Funktionsbeeinträchtigung entsprechend, bleiben jedoch vorwiegend quantitativ. Die germinale Zone ist intakt oder nur kurzzeitig gestört, das individuelle Profil der Mikrobiota schwankt, bleibt aber noch erkennbar.

**Bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen** wird die germinale Zone zerstört. Bei Kolitis ulcerosa ummanteln Leukozyten den Stuhlzylinder und dezimieren die Keimzone von außen. Bei Morbus Crohn setzt eine Entzündung antibakterielle Substanzen frei, welche die Darmbakterien flussabwärts supprimieren. Die mit dem Stuhl-Strom ankommende Bakterienpopulation ist am stärksten im Zentrum des Bioreaktors ausgebildet, kann aber den gesamten Stuhlzylinder und sogar die Keim-Zone erfassen. Je nach Ausmaß der Entzündung sind alle, einschließlich der tragenden und stellvertretenden Bakteriengruppen betroffen und verschwinden mitunter vollständig. Von den tragenden Bakterien ist *Faecalibacterium prausnitzii* besonders empfindlich. Das komplette Fehlen von *Faecalibacterium prausnitzii* in drei aufeinanderfolgenden Stuhlzylindern ist charakteristisch für aktiven M. Crohn.

Die Struktur-Funktions-Analyse ermöglicht eine differenzierte Funktionsdiagnostik und eine dem Ausmaß der Störung angepasste Therapie. Sie ist besonders wertvoll in der Behandlung der CED. Statt sich auf die Standardtherapie zu verlassen und auf die Ergebnisse der Endoskopiekontrolle zu warten, bezweckt die Therapie eine schnellstmögliche effektive Unterdrückung der Entzündung. Die Medikation wird in kurzen Abschnitten entsprechend den Ergebnissen der Struktur-Funktions-Analysen intensiviert bis die entzündungsrelevanten Mikrobiom-Störungen komplett verschwinden. Die Reduktion der Therapie wiederum erfolgt nicht beim Nachlassen der Beschwerden, sondern erst 3 Monate nach erwiesener Normalisierung des Mikrobioms. Auf diese Weise lässt sich eine komplette Remission bei über 90% der UC Patienten erzielen und unbegrenzt erhalten. Bei M. Crohn liegen Komplettremissionen derzeit leider bei etwa 50%.