

The logo for the journal 'AZ' (Ärztliche Zeitung) is displayed in a white serif font on a dark blue background.

SPEZIAL

Österreichische
Ärztezeitung

12a | 25. Juni 2018

Stress im Darm

CED – Reizdarm – Mikrobiom



Editorial

Es gibt kaum ein Thema, bei dem die Meinungen derart weit auseinandergehen wie bei (gesunder) Ernährung: vegetarisch, vegan, Rohkost, Laktose- und/oder Gluten-frei, mit Körndln – oder ohne ... Ernährung ist schon längst eine Frage des Lifestyles geworden. Nicht nur das: Jeder ist auch Experte auf diesem Gebiet – zumindest für sich selbst.



Und neben dem gesicherten Wissen über den Einfluss der Ernährung auf Krankheitsprozesse im

Magen-Darmtrakt steht zunehmend auch die Rolle der Psyche dabei im Mittelpunkt des Interesses – etwa die Auslösung von Symptomen eines Reizdarms oder bei der Exazerbation von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen durch Stress.

Grund genug für dieses „ÖÄZ-Spezial“, bei dem der Darm im Mittelpunkt steht.

Herzlichst,

Dr. med. Agnes M. Mühlgassner
Chefredakteurin

IMPRESSUM

Medieninhaber und Verleger: Verlagshaus der Ärzte GmbH-Gesellschaft für Medienproduktion und Kommunikationsberatung GmbH, Nibelungengasse 13, 1010 Wien, Herausgeber: Österreichische Ärztekammer, Druck: Ferdinand Berger & Söhne Ges.m.b.H.

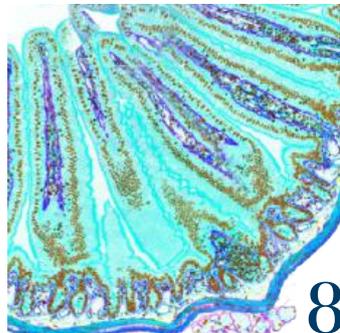
Bildtext Cover:
Entzündete Mikrovilli, Artwork



4

Psyche und Verdauung: Der Stress im Darm

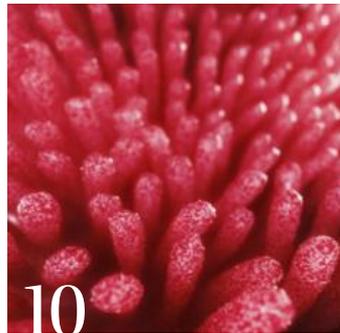
Störungen des intestinalen Mikrobioms in einem bestimmten Zeitfenster der Entwicklung können in der Folge auch Störungen der psychischen Entwicklung verursachen.



8

Reizdarm-Syndrom: Schwierige Therapie

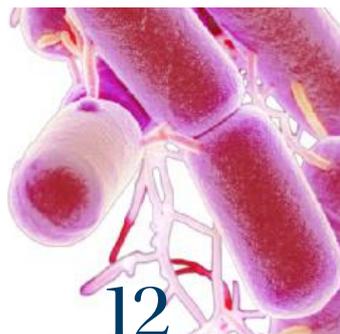
Bis zu 20 Prozent der Bevölkerung leiden an einem Reizdarm-Syndrom. So vielfältig die Symptome sind, so vielfältig und schwierig ist auch der therapeutische Zugang.



10

CED: Tendenz steigend

Weltweit nimmt die Prävalenz der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen weiter zu. Vor allem bei 14- bis 18-Jährigen ist ein starker Anstieg zu verzeichnen.



12

Probiotika und Präbiotika: Mehrere Ansatzpunkte

Nach der Einführung der Health Claims-Verordnung ist es um Probiotika im Lebensmittelbereich ruhig geworden; dennoch hat sich auf diesem Sektor einiges getan.



Der Stress im Darm

Der Corticotropin Releasing Factor nimmt vermutlich bei der Stress-abhängigen Auslösung von Symptomen des Reizdarmsyndroms und auch bei der Exazerbation von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eine Schlüsselrolle ein. Bei Störungen des intestinalen Mikrobioms in einem bestimmten Zeitfenster der Entwicklung kann es in der Folge auch zu Störungen der psychischen Entwicklung kommen.



Viele klinische Phänomene, die als psychosomatische Reaktionen oder somatoforme Störungen bezeichnet werden, können aufgrund der Tatsache, dass sich die Grundlagenforschung in der Neuro-Gastroenterologie weiterentwickelt hat, besser erklärt werden. So kann etwa die Darmmotorik durch experimentell induzierten Ärger oder Angst gesteigert werden; auch kann es zur Verstärkung von Ösophaguskontraktionen kommen. Psychischer Stress wiederum aktiviert die Colon-Motilität und führt zur gesteigerten und prolongierten Aktivität. So konnte nachgewiesen werden, dass Menschen mit einer Angststörung eine gesteigerte Transitzeit aufweisen; Menschen mit Depressionen zeigen eine Tendenz zur Verlängerung der gesamten Transitzeit. Auch konnte ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depression und der Transitzeit festgestellt werden. In einer anderen Studie konnten Wissenschaftler in den Stuhlproben von Menschen, die an einer akuten Depression litten, eine signifikant geringere Diversität von Bakterien nachweisen.

Viszerale Hypersensitivität

Darüber hinaus weisen Menschen, die an einer funktionellen und entzündlichen gastrointestinalen Erkrankung leiden, großteils eine Dysbiose auf. Bei einem schweren Krankheitsverlauf sind sie häufiger depressiv, ängstlich und zeigen eine viszerale Hypersensitivität auf normale Reize im Verdauungstrakt. Das Phänomen der viszeralen Hypersensitivität gegenüber physiologischen Reizen wurde in den letzten Jahren intensiv untersucht. So konnte gezeigt werden, dass Stress auch die viszerale Perzeption im Ösophagus verändern kann. Beispielsweise nehmen

bis zu 60 Prozent der Menschen, die an Reflux leiden, ihre Beschwerden unter stressigen Bedingungen verstärkt oder überhaupt erst wahr.

Dass Stress gleichzeitig auf Motilität, Sekretion und Immunfunktion des Darms wirkt, hängt teilweise von der Stimulation der Corticotropin Releasing Factor (CRF)-Rezeptoren ab. Vermutlich nimmt CRF bei der Stress-abhängigen Auslösung von Symptomen des Reizdarmsyndroms und auch bei der Exazerbation von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eine Schlüs-

Intestinales Mikrobiom: Details

Im Darm gibt es eine Fülle von Neurotransmittern, die als Mediatoren für viele Stressreize fungieren. Diese Neurotransmitter kommen sowohl im Zentralnervensystem als auch im Gastrointestinaltrakt vor. Das intestinale Mikrobiom beherbergt 1×10^{13} bis 1×10^{14} Mikroorganismen. Das Mikrobiom besteht aus 150 Mal mehr Genen als das menschliche Genom, wobei Darmbakterien wie ein metabolisches Organ funktionieren. Sie spielen eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung des angeborenen und erworbenen Immunsystems – etwa bei der Bereitstellung von Neurotransmittern wie zum Beispiel von Tryptophan, Serotonin und der Gamma-Amino-Buttersäure (GABA).



selrolle ein. Endokrine und immunologische Stressmediatoren im Lumen und in der Darmwand können über Mastzelldegranulation auch die intestinale Permeabilität steigern. Dadurch ist die Penetration von Antigenen und gängigen Mikroben in die Lamina propria möglich; im Tierversuch bewirkt dies im Stressmodell eine Entzündung.

CRF und Substanz P können auch die Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen stimulieren, die für den Beginn und die Aufrechterhaltung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wichtig sind: beispielsweise Interleukin-1, Interleukin-6 und TNF-alpha. Katecholamine wiederum können das Wachstum und die Pathogenität von Gram-negativen Keimen stimulieren.

Dadurch verändert sich das intestinale Mikrobiom: Es kann zur Dysbalance der Keime im Sinn einer Dysbiose führen. Diese Stressreaktion und die mangelnde Entwicklung des intestinalen Mikrobioms konnte im Tierversuch bei der Trennung von jungen Mäusen vom Muttertier nach der Geburt nachgewiesen werden. Bei Dysbiose ihres Mikrobioms zeigten die Mäuse im Erwachsenenalter gesteigertes Angstverhalten, Depressivität und eine inadäquat länger anhaltende Stressreaktion. Neben der Erhöhung der intestinalen Permeabilität und der Produktion von pro-inflammatorischen Cytokinen steigert Stress auch die intestinale Sekretion von Elektrolyten, Schleim und Wasser, was mit Durchfällen assoziiert sein kann.

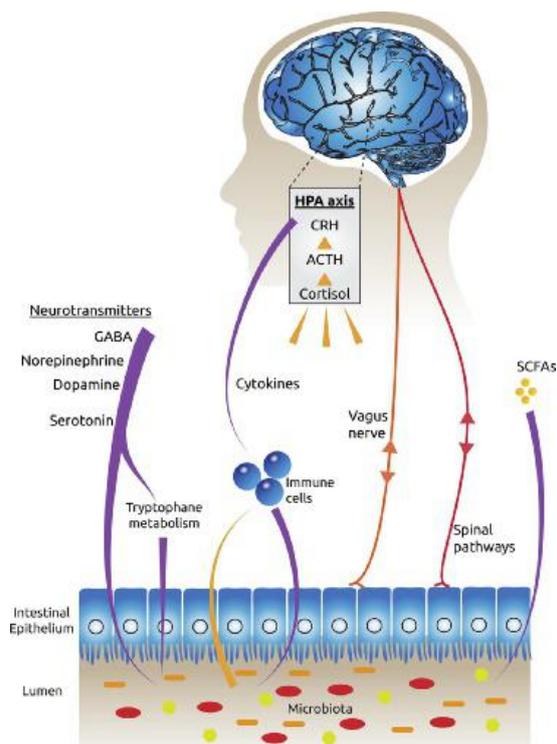
Aktuellen Studien zufolge könnte es bei Störungen des intestinalen Mikrobioms in einem bestimmten Zeitfenster auch zu Störungen der psychischen Entwicklung und der Entstehung von Erkrankungen wie beispielsweise Autismus, Impuls-Kontrollstörungen, Angststörungen und De-

pressionen usw. kommen. Auch die Entwicklung der Blut-Hirn-Schranke erfordert ein intaktes Mikrobiom, konnte in Tierversuchen an keimfreien Mäusen gezeigt werden. In Stuhltransplantationen bei Mäusen wiederum wurde nachgewiesen, dass mit der Transplantation der Darmkeime auch psychische Faktoren wie ängstliches Verhalten und Essverhalten „mittransplantiert“ werden können. Eine probiotische Modulation des intestinalen Mikrobioms kann auch beim Menschen eine Änderung der Aktivität von Hirnregionen, die Emotionen und Empfindungen kontrollieren, bewirken, wie in einer doppelblind randomisiert kontrollierten Studie mittels funktionellem Magnetresonanz-Imaging (fMRI) an gesunden Frauen nachgewiesen werden konnte. ©

Quelle: Univ. Prof. Gabriele Moser

Abb. 1: Bidirektionale Kommunikation zwischen Verdauungstrakt und Gehirn

(nach Dinan et al. 2015)





„Realistische Ziele setzen“

Bei der Behandlung einer funktionellen Störung im Gastrointestinaltrakt sollten die gesetzten Ziele realistisch sein – etwa Kontrolle über die Symptome oder Verbesserung der Lebensqualität, dafür plädiert **Univ. Prof. Gabriele Moser**, Leiterin der Spezialambulanz für gastroenterologische Psychosomatik am AKH Wien.

Bei welchen Erkrankungen des Magen-Darmtrakts spielt die psychische Komponente eine besondere Rolle?

Funktionelle gastrointestinale Störungen stellen die größte Gruppe an Beschwerdebildern in der Gastroenterologie dar. Bei diesen Krankheitsbildern hat das Zusammenwirken von somatischen, psychischen und sozialen Komponenten zur Aufrechterhaltung des Beschwerdebildes eine besondere Rolle. Außerdem stehen die Betroffenen unter einem enormen Leidensdruck. Eine Untersuchung von Patienten mit Reizdarmsyndrom an einer gastroenterologischen Spezialambulanz hat ergeben, dass 38 Prozent der Betroffenen wegen der körperlichen Beschwerden Suizidgedanken hatten. Als Gründe dafür wurden Schwere der Symptome, inadäquate Therapie sowie die Beeinträchtigung des täglichen Lebens und die daraus resultierende Hoffnungslosigkeit genannt.

Mittlerweile sind die negativen Effekte von Stress auf funktionelle Störungen des Verdauungstraktes nachgewiesen. Was genau spielt sich da ab? Die Bedeutung der bidirektionalen Kommunikation und der Einfluss des intestinalen Mikrobioms auf Emotionen, Verhalten, die Entwicklung des Gehirns und psychische Störungen werden in den letzten Jahren zunehmend beleuchtet. Mit neuen Untersuchungsmethoden konnte gezeigt werden, wie psychische Prozesse die Magen-Darm-Funktionen und die immunologischen Prozesse im Verdauungstrakt beeinflussen.



Welchen Stellenwert haben psychotherapeutische Interventionen? Es gibt allein für das Reizdarmsyndrom 40 randomisiert kontrollierte Studien, die den Erfolg von psychotherapeutischen Interventionen zeigen und zunehmend mehr Studien auch bei anderen gastroenterologischen Erkrankungen. In erster Linie geht es bei der Psychotherapie um Symptominderung und um die Verbesserung von Lebensqualität und psychischem Befinden. Besonders bewährt haben sich Verhaltenstherapie, psychodynamische Therapie, Hypnose und Kombinationen dieser Methoden mit Entspannungstechniken. Entspannung allein scheint weniger wirksam zu sein.

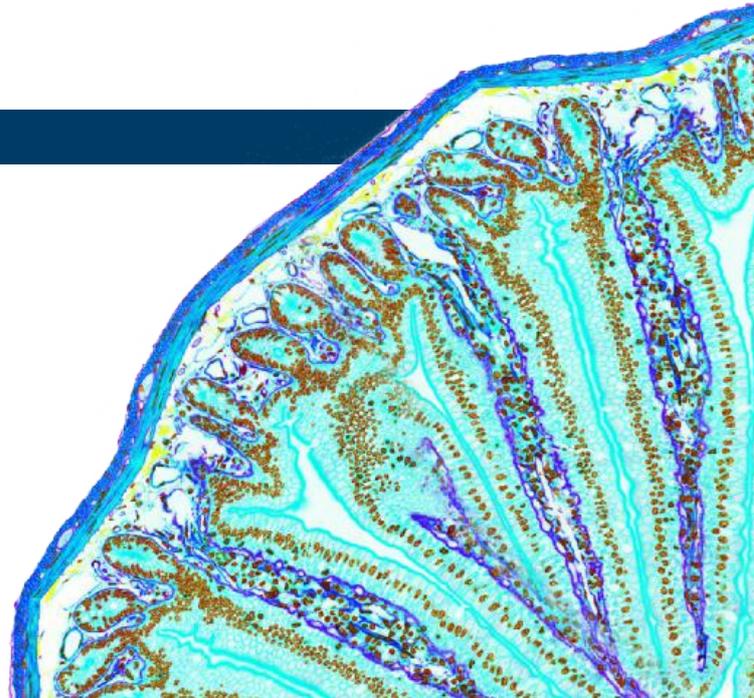
Ist die Psychotherapie der konventionellen medikamentösen Behandlung gleichzustellen? In Studien konnte eine Überlegenheit der Psychotherapie gegenüber alleinigen medikamentösen Therapien festgestellt werden. Psychotherapie ist nicht nur aus medizinischer, sondern auch aus gesundheitsökonomischer Sicht sinnvoll. So wurde beispielsweise bei Patienten mit Reizdarmsyndrom in einer randomisiert kontrollierten Studie der Therapieerfolg von Routine-Therapie, also symptom-orientierte Medikation mit Psychotherapie und Paroxetin verglichen. Bei den Teilnehmern, die eine Psychotherapie erhielten, zeigten sich eine signifikant stärkere Minderung der Symptome und eine Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zur herkömmlichen Betreuung oder Paroxetiningabe. Nur für die Psychothe-

rapie konnte eine signifikante Kostenreduktion nachgewiesen werden. Ein ganz wesentlicher Faktor zu Beginn der Behandlung ist das Setzen von realistischen Zielen.

Welche Ziele können das sein? Angestrebt werden sollten Ziele, die erreichbar sind: nicht „Heilung“ oder „Beschwerdefreiheit“ sondern Verminderung der Beschwerden oder eine Besserung der Lebensqualität beziehungsweise Kontrolle über die Symptome. Auch in Langzeit-Nachuntersuchungen von Patienten mit schwerem Reizdarmsyndrom zeigte die Psychotherapie bessere Erfolge. Die Wahrscheinlichkeit, dass jemand positiv auf die Psychotherapie anspricht, ist umso größer, wenn Stress die Symptome verstärkt oder auslöst beziehungsweise milde Angst und Depression vorhanden sind.

„Die Betroffenen stehen unter einem enormen Leidensdruck.“

Welche Rolle spielt die ‚Bauch-gerichtete Hypnose‘? Die spezifische ‚gut-directed-hypnosis‘ zeigt nicht nur bei Patienten mit Therapie-resistentem Reizdarmsyndrom eindrucksvolle therapeutische Langzeiterfolge, sondern auch bei funktioneller Dyspepsie und Kindern mit funktionellen Bauchschmerzen. Die Wirkung der Hypnose ist sowohl über Veränderung der Psyche als auch der Physiologie zu erklären. Beim Reizdarmsyndrom lässt sich die viszerale Hypersensitivität unter Hypnose modulieren. Die Normalisierung der viszeralen Wahrnehmung und der zentralen Verarbeitung von Dehnungsreizen im Darm lässt sich auch mittels funktioneller Magnetresonanz des zentralen Nervensystems nachweisen. Um einen Langzeiteffekt zu erzielen, sind mindestens zehn Sitzungen einmal pro Woche über circa drei Monate erforderlich. ☉



Bis zu 20 Prozent der Bevölkerung leiden an einem Reizdarmsyndrom unterschiedlichen Schweregrades. Ein erheblicher Anteil davon ist post-infektiös. So vielfältig die Symptome des Reizdarms sind, so vielfältig und schwierig ist auch der therapeutische Zugang.

Christina Schaar

Schwierige

Da sich die Symptomatik des Reizdarmsyndroms recht unspezifisch zeigt, ist eine genaue Anamnese und Ausschlussdiagnostik erforderlich. „Auch bei jungen Menschen kann etwas Bösartiges dahinterstecken oder eine chronisch entzündliche Erkrankung die Ursache sein“, unterstreicht Priv. Doz. Monika Graninger von der Klinischen Abteilung für Innere Medizin der MedUni Graz. Das Reizdarmsyndrom betrifft alle Altersstufen, sehr häufig jedoch Menschen zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Zehn bis 20 Prozent der Bevölkerung sind vom Reizdarmsyndrom unterschiedlichen Schweregrades betroffen.

„Das Leitsymptom des Reizdarms oder des Reizdarmsyndroms ist der Bauchschmerz an mehreren Tagen der Woche über mehrere Monate“, führt Univ. Prof. Herbert Tilg von der Universitätsklinik für Innere Medizin I in Innsbruck aus. Die typische Begleitsymptomatik besteht in wechselnden Stuhlgängen (von Durchfall bis zu Verstopfung), das Gefühl der inkompletten Stuhlentleerung über Schleimablagerungen am Stuhl bis hin zu Meteorismus.

Bei der entsprechenden Symptomatik sind jedenfalls Bluttests und Ultraschalluntersuchung erforderlich, ebenso auch Tests zu Nahrungsmittelunverträglichkeiten und letztendlich auch eine Endoskopie, um die Diagnose Reizdarmsyndrom zu bestätigen. „Was aus meiner Sicht immer ausgeschlossen werden muss und ganz oben auf der Liste steht, ist die Zöliakie“, erklärt Tilg. Immerhin sind 0,5 bis ein Prozent der Bevölkerung davon betroffen. Ergänzend dazu werden auch

Atemtests zum Ausschluss einer Lactose-Intoleranz durchgeführt, von der bis zu zehn Prozent der Bevölkerung betroffen sind. Nicht selten zeigt sich eine Lactose-Intoleranz mit ähnlichen Symptomen wie sie auch beim klassischen Reizdarmsyndrom vorkommen.

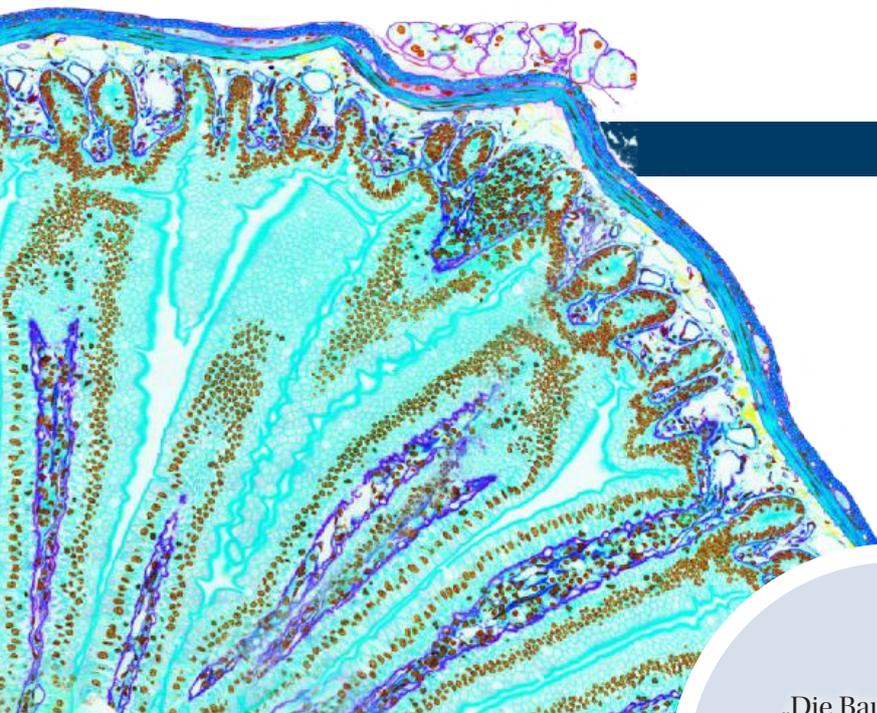
Tilg führt weiters an, dass auch die Abgrenzung zu einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung jedenfalls erfolgen muss, wobei sich diese Differenzierung „nicht immer als einfach erweist“, wie er betont. Teil einer Basis-Untersuchung ist die Bestimmung von Calprotectin aus dem Stuhl. „Dabei handelt sich um eine einfache Labordiagnostik, die in den letzten Jahren das Management dieser Faktoren als Teil einer Basisevaluierung substantiell verbessert hat“, meint Tilg. Bestimmt man zusätzlich auch noch die Transglutaminase-Antikörper, könnte die Diagnose recht gut ermittelt werden. Für die Definition des Reizdarmsyndroms (RDS) selbst wurden in den vergangenen Jahren die „Rom-Kriterien“ entwickelt, die in regelmäßigen Zeitabständen adaptiert werden.

Post-infektiös, post-entzündlich

Bei bis zu 20 Prozent aller Betroffenen spricht man von einem post-infektiösen, post-entzündlichen Reizdarmsyndrom. Dies ist der Fall bei einem Auslandsaufenthalt, wenn der Betroffene mit einer schweren Diarrhoe mit Fieber und eventuell blutigem Durchfall zurückkommt. Hat er sich davon erholt, können sich mit einem gewissen Delay von zwei, drei Monaten Symptome eines Reizdarms manifestieren. Aktuell ge-

„Was aus meiner Sicht immer ausgeschlossen werden muss, ist die Zöliakie.“

Univ. Prof. Herbert Tilg
MedUni Innsbruck



Therapie

„Die Bauchhypnose hat eine große Effizienz in der Symptombesserung.“

Priv. Doz. Monika Graninger
MedUni Graz

was zunehmend zur sozialen Isolation führe. Darüber hinaus gestalte sich auch die Schmerztherapie als schwierig: Die leichteren Analgetika reichen oft nicht aus; eine Dauer-Schmerzmedikation mit potenten Substanzen lehnen die meisten Betroffenen jedoch ab.

hen die Experten davon aus, dass es dabei möglicherweise zur Inflammation im nervalen Bereich kommen könnte, Reste von Entzündungen im nervalen Bereich zurückbleiben und zur Beweglichkeitsstörung des Darms führen können.

Langer Weg zur Diagnose

Bis zur Diagnose vergeht oft viel Zeit und verlangt sowohl vom Arzt als auch vom Betroffenen viel Geduld ab. „Die Diagnose Reizdarmsyndrom ist für den Patienten zunächst eine große Erleichterung“, betont Graninger. Denn nun hätten sie die Bestätigung, dass sie sich die Beschwerden nicht einbilden sondern tatsächlich ein Korrelat haben. „Trotzdem muss man sagen, dass die therapeutischen Möglichkeiten sehr beschränkt sind und die Therapie in der Regel symptomatisch ist“, schränkt die Expertin ein.

Bei einem Drittel bis zur Hälfte der Betroffenen verläuft die Krankheit mild. „Diese Patienten sind beruhigt, wenn man darüber aufklärt, was sie haben, und ihnen auch sagt, dass kein Grund zur Beunruhigung besteht“, weiß Tilg. Bei der jeweils aktuellen Problematik – Obstipation oder Diarrhoe – könne man unterstützend eingreifen. Die in Australien entwickelte FOD-MAP-Diät, bei der im Ausschlussverfahren schwer oder nicht verdauliche Kohlenhydratbestandteile in der Nahrung ausfindig gemacht werden, wirkt sich außerdem positiv auf eine bestehende Reizdarmsymptomatik aus.

Als „besonders groß“ beschreibt Tilg den Leidensdruck bei denjenigen mit einer schweren Reizdarmsymptomatik. Diese seien oft verzweifelt, vermeiden Nahrungsaufnahme in Restaurants, weil das anschließend mit Schmerzen verbunden ist,

Psychosoziale Faktoren

Bei Reizdarm-Patienten findet man eine große Anzahl von Personen, bei denen Angst, Depressionen, Stress und auch traumatisierende Faktoren wie Missbrauch vorkommen. Eine der zentralen Aufgaben bei der Betreuung bestehe darin, die Emotionen und gedanklichen Vorgänge zu beruhigen, was sich wiederum direkt auf das gastrointestinale System und letztlich auf den ganzen Körper auswirke. Eine Möglichkeit bietet sich mit der Hypnose, konkret die Bauchhypnose. Dazu Tilg: „Sie stellt eine der wichtigsten Therapien dar, die wir für Reizdarm-Patienten haben“. Graninger ergänzt: „Diese Form der Hypnose ist sehr gut untersucht und hat eine große Effizienz in der Symptombesserung, die auch über einen langen Zeitraum anhält.“ Ein weiterer Vorteil: Der Patient erhält eine CD und eine Anleitung, wie er auch allein zu Hause trainieren kann.

Vielfältige Begleitfaktoren

„So vielfältig die Begleitfaktoren beim Reizdarmsyndrom sind, genauso vielfältig oder schwierig ist dann der therapeutische Weg“, erklärt Graninger. Ganz klar sei jedoch, dass jemand mit einem Reizdarmsyndrom nach einer Salmonellen-Gastroenteritis eine andere Behandlung benötigt als jemand, bei dem in der Anamnese ein Missbrauch zu Tage tritt. „Es liegt an der Kompetenz und der Feinfühligkeit des behandelnden Arztes, zu erkennen, ob möglicherweise ein unbewältigtes Trauma vorliegt, das in die Behandlung miteinbezogen werden müsste“, unterstreicht die Expertin. ☉



Weltweit steigt die Prävalenz der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen weiter an. Am höchsten ist sie derzeit in den industrialisierten Ländern – besonders in den USA und in Europa. Vor allem bei den 14- bis 18-Jährigen ist ein starker Anstieg zu verzeichnen.

Karin Gruber



Tendenz steigend

Bei Kindern und Jugendlichen ist eine relativ starke Zunahme zu verzeichnen“, beschreibt Univ. Prof. Harald Vogelsang von der Universitätsklinik für Innere Medizin III in Wien eine der Entwicklungen der vergangenen Jahre. Wie Daten - vor allem aus Skandinavien und Kanada - zeigen, steigen die Zahlen bei den 14- bis 18-Jährigen am stärksten; doch bereits bei Kindern kommen teilweise extrem schwere Formen vor. In diesen Fällen spielt die genetische Komponente eine herausragende Rolle, gleichzeitig liegt oft eine schwere Immundefizienz vor.

Zwar sind die Ursachen sowohl von Colitis ulcerosa als auch von M. Crohn generell multifaktoriell, genetische Faktoren dürfen jedoch bei M. Crohn eine größere Rolle spielen. „Man kennt bis dato rund 250 Gene, die in die Entstehung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen involviert sind“, fasst Vogelsang zusammen. Dabei gäbe es einen „relativ breiten Überschneidungsbereich, aber doch auch eine Reihe von Genen, die für jeweils krankheitsspezifische Merkmale verantwortlich sind“.

Während Colitis ulcerosa nur den Dickdarm betrifft, ist das Befallsmuster bei M. Crohn sehr variabel und kann den gesamten Gastrointestinaltrakt betreffen; typisch ist der segmentale Befall. Die Laborparameter sind bei Colitis ulcerosa eher unspezifisch; bei M. Crohn hingegen weisen sie im Blutbild, im Eisenstatus und beim CRP einige Veränderungen auf.

Die vielleicht wichtigste Konsequenz der genetischen Disposition und damit ein zentraler Faktor in der Pathogenese ist eine

veränderte Immunreaktion gegenüber dem Darm-Mikrobiom, die mit einem erhöhten Entzündungslevel einhergeht. Vogelsang dazu: „Tatsächlich gehen die meisten genetischen Veränderung in diese Richtung. Allerdings lässt sich nicht (vorher-) sagen, bei welchen Konstellationen des Darm-Mikrobioms die Entzündungsneigung steigt.“

Darüber hinaus können auch vielfältige Umweltfaktoren zu pro-inflammatorisch wirksamen Veränderungen im Darm-Mikrobiom führen. Dazu zählen unter anderem Ernährung, Stress, Antibiotika, Infektionen und andere mehr. Patienten, die an M. Crohn leiden, ist jedenfalls vom Rauchen abzuraten; bei Patienten mit Colitis ulcerosa kann ein Rauchstopp unter Umständen kontraproduktiv sein – zumindest in Hinblick auf diese Erkrankung. Hier kann es in manchen Fällen zum ersten Colitis-Schub und/oder zu einem schwereren Verlauf kommen. Rauchen beispielsweise M. Crohn-Betroffene nach einer Operation weiter, haben sie ein doppelt so hohes Risiko für eine weitere Operation wie Nichtraucher. Übrigens beeinflusst Rauchen auch das Mikrobiom.

Entzündungsmarker Calprotectin

„Als hochsensitiver Entzündungsparameter eignet sich das Calprotectin gut für einen Treat-to-Target-Ansatz“, so Vogelsang. Dieses humane Leukozyten-Protein ist ein Marker für eine Entzündung der Darmschleimhaut. „Speziell für Kinder bietet sich der Calprotectin-Wert als diagnostischer Marker an, da damit

andere Diagnosemethoden vermieden werden können“, betont der Experte. Abgesehen davon eignet sich der Calprotectin-Wert auch gut zur Abgrenzung zum Reizdarm. In der Differentialdiagnostik ist der Ausschluss einer Infektion als Ursache für die Beschwerden ein zentraler Punkt. Dabei geht es unter anderem um bakterielle Erreger wie Salmonellen, Shigella, Campylobacter, E. coli, Mycobacterium tuberculosis oder Clostridium difficile sowie um parasitäre Erkrankungen wie Amöbiasis oder Giardiasis.

Entzündungshemmende Therapie

Bei der Therapie der Colitis ulcerosa sollte man - wenn möglich - mit einer primär entzündungshemmenden Therapie das Auslangen finden; vor allem mit 5-Aminosalicylsäure (5-ASA) topisch oder oral. Hier sind auch verschiedene Pro-Drugs mit unterschiedlichen Freisetzungsorten verfügbar. Speziell bei Colitis ulcerosa ist die anti-entzündliche Therapie auch als Karzinogenese-Prophylaxe zu sehen. „Man kann von einer Drittelverteilung von Proktitis ulcerosa, einer linksseitigen Colitis und einer Pancolitis über die linke Flexur hinaus ausgehen, wobei die Schwere der Verläufe und das Risiko einer Colitis-assoziierten Karzinogenese in dieser Reihenfolge zunimmt“, so Vogelsang. Bei der Therapie des M. Crohn wiederum kommen sehr früh Immunsuppressiva zum Einsatz.

„Die am weitesten verbreitete Biologika-Therapie für beide Erkrankungen sind TNF-Hemmer beziehungsweise TNF-Antikörper“, weiß Vogelsang. Deren Nebenwirkungen betreffen relativ häufig die Haut, wobei der Großteil passager auftritt und nicht gravierend ist. Einige Patienten entwickeln unter einer Therapie

mit TNF-Antikörpern Psoriasis-ähnliche Hautveränderungen. „In diesem Fall muss der TNF-Antikörper meist abgesetzt werden. Mit Ustekinumab steht aber ein IL-12/IL-23-Antikörper zur Verfügung, der zwar sehr gut wirkt, allerdings nur für M. Crohn zugelassen ist“, erklärt Vogelsang.

Sind TNF-alpha-Antagonisten nicht wirksam oder besteht eine Unverträglichkeit, kommt Vedolizumab zum Einsatz. Dabei handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen Antikörper aus der Gruppe der Integrin-Antagonisten, der bei der Behandlung von mittelschweren bis schweren chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt wird. Vedolizumab soll nur Darm-spezifisch wirken und verhindert, dass aktivierte Lymphozyten ins Gewebe einwandern; auf diese Weise wird die weitere Entzündung verhindert.

Stichwort Ernährung: Von einseitigen Diäten rät Vogelsang ab. Aus den zahlreichen bisher durchgeführten Studien lässt sich Folgendes ableiten:

- Patienten mit M. Crohn sollten das Augenmerk auf Nahrungsmittel legen, die sie nicht vertragen und entsprechend eine „Eliminationsdiät“ einhalten.
- Bei Colitis ulcerosa empfiehlt es sich, rotes Fleisch und Alkohol eher zurückhaltend zu konsumieren.

Was die körperliche Aktivität betrifft, ist die Empfehlung eindeutig: so viel wie möglich. Ausdauertraining hat sich als Maßnahme zur Linderung der Beschwerden und Hebung der Lebensqualität sehr gut bewährt. Abgesehen davon sinkt das Risiko für eine CED nachgewiesenermaßen mit dem Ausmaß an körperlicher Aktivität. ☉

CED im Überblick		
	Colitis ulcerosa	M. Crohn
Leitsymptome	Blutige Diarrhoe	Beschwerden häufig unspezifisch; flüssige Diarrhoe
Therapie	Wenn möglich lokal; primär entzündungshemmende Therapie 5-ASA (Karzinomprophylaxe); Immunsuppressiva/Biologika bei schwerem Verlauf	Früher Einsatz von Immunsuppressiva/Biologika bei Hochrisikopatienten
Lebensstil	NSAR vermeiden (evtl. Paracetamol, Cox-2-Hemmer); psychosomatische Ansätze, z.B. Hypnosetherapie; soziale Unterstützung; Entspannungstherapien; körperliche Aktivität, Ausdauertraining; individuelle Diät	
	Schubprävention mit Probiotika möglich (v.a. E. coli Nissle)	
	Rotes Fleisch und Alkohol meiden	Elimination schwer verträglicher Lebensmittel
	Raucherentwöhnung u.U. kontraproduktiv	Rauchen möglichst vermeiden



Mehrere Ansatzpunkte

Nach der Einführung der Health Claims-Verordnung ist es um Probiotika im Lebensmittelbereich relativ ruhig geworden; es hat sich jedoch einiges getan auf diesem Sektor. E. coli Nissle oder Stämme von *Enterococcus faecium*, die seit Jahrzehnten als Arzneimittel zugelassen sind, bekommen immer mehr Verstärkung.

Karin Gruber

Der Wissenszuwachs der vergangenen Jahre lässt erwarten, dass Probiotika in Zukunft vermehrt tatsächlich indikationsbezogen und mit guten klinischen Daten eingesetzt werden können“, sagt Univ. Prof. Vanessa Stadlbauer-Köllner von der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie an der MedUni Graz. Die Expertin weiter: „Es gibt eine Reihe von Erkrankungen, bei denen definierte Probiotika heute schon ihren Stellenwert haben“ – wie zum Beispiel bei der Rezidiv-Prophylaxe der Colitis ulcerosa, bei der Prävention der nekrotisierenden Enterocolitis bei Frühgeborenen, beim Reizdarmsyndrom, zur Prävention der Antibiotika-assoziierten Diarrhoe, bei *Clostridium difficile*-Infektionen, bei der Reisediarrhoe und bei Komplikationen von Lebererkrankungen. Bei Leberzirrhose beispielsweise werden Probiotika zur Verbesserung der Leberfunktion und zur Infektionsprophylaxe sowie zur Behandlung der hepatischen Enzephalopathie untersucht und teilweise bereits auch eingesetzt.

Beispiel Leberzirrhose

Die Darm-Leber-Achse bei Leber-Zirrhose ist durch eine veränderte Zusammensetzung des Darm-Mikrobioms mit einem erhöhten Anteil an potentiell pathogenen Keimen, eine gestörte Barrierefunktion der Darmwand und eine erhöhte Konzentration an bakteriellen Lipopolysacchariden (LPS) in der Leber gekennzeichnet. Letztere induzieren eine erhöhte Immunaktivität mit einer vermehrten Produktion von pro-

inflammatorischen Zytokinen. Damit ergeben sich mehrere potentielle Ansatzpunkte für Probiotika-basierte Therapien. Die Beeinflussung der Dysbiose, der Permeabilität der Darmwand und damit der Translokation von Bakterien beziehungsweise Bakterienbestandteilen können Möglichkeiten eröffnen, die Entzündungsreaktion in der Leber sowie Infektionen und andere Komplikationen hintan zu halten. Stadlbauer-Köllner dazu: „Die Darm-Leber-Achse mit der Verbindung über die Pfortader ist ein Modell, in dem Wechselwirkungen zwischen Mikrobiom und Organ schon aufgrund der Nähe leichter erfassbar sind als es bei anderen möglicherweise mit dem Mikrobiom in Zusammenhang stehenden Organen oder Organsystemen der Fall ist. Abgesehen davon wurde der Übertritt mikrobieller Produkte aus dem Darmtrakt in den Blutkreislauf schon früh postuliert, was die relativ große Zahl von Studien zu dieser Thematik weiter erklärt.“

Zu den Effekten von Probiotika bei Leberzirrhose gibt es seit Kurzem zwei Placebo-kontrollierte, randomisierte Studien.

- In Graz wurde ein Multispezies-Präparat bestehend aus acht Stämmen von *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* und *Lactococcus* durchgeführt. „Dabei zeigten sich Verbesserungen hinsichtlich Immunfunktion, Darmbarriere und Leberfunktion gemäß dem Child-Pugh-Score“, berichtet Studienleiterin Stadlbauer-Köllner. „Weiters konnte die Zusammensetzung des Mikrobioms günstig beeinflusst werden.“ Bezüglich des

klinischen Outcomes haben sich keine Unterschiede zwischen Placebo- und Verumgruppe gezeigt. Dazu wäre eine längere Studiendauer als ein Jahr notwendig.

- In London wurde ein fermentiertes Milchgetränk mit *Lactobacillus casei* Shirota untersucht. Dabei wurde eine Verbesserung der Immunfunktion festgestellt. Auch bezüglich Darmbarriere, Leberwerten und Zusammensetzung des Mikrobioms wurden vergleichbare Effekte erzielt.

Präbiotika: neue Definition

Im Vorjahr wurde die Definition für Präbiotika von der International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) neu formuliert. Zuvor wurden alle mit der Nahrung aufgenommen Substanzen, die das Wachstum von Darmbakterien fördern, unter dem Begriff Präbiotika subsummiert. „Die neue Definition grenzt den Begriff stärker ein und verwendet ihn nur für Substanzen, die selektiv von Mikroorganismen verwertet werden und positive Gesundheitseffekte aufweisen“, erläutert Stadlbauer-Köllner. Die Hauptklassen sind Frukto- und Galakto-Oligosaccharide, Inulin und die in der Muttermilch vorkommenden Oligosaccharide; ebenso auch Phenole und

mehrfach ungesättigte Fettsäuren. Zum größten Teil sind Präbiotika aber den löslichen Ballaststoffen zuzuordnen.

Probiotika sind wesentlich besser verträglich als Präbiotika. „Bei Präbiotika ist vor allem wichtig, dass man die Dosis einschleicht“, betont Stadlbauer-Köllner. Andernfalls kann es zu gastrointestinalen Nebenwirkungen wie übermäßiger Gasproduktion kommen. Probiotika führen nicht selten auch zu gastrointestinalen Missempfindungen; diese sind aber wesentlich milder und legen sich in den meisten Fällen nach einigen Tagen. Vorsicht geboten ist bei starker Immunsuppression. Darüber hinaus können Probiotika, die *Saccharomyces* sp. enthalten, aufgrund ihrer Fähigkeit, Zucker zu Alkohol zu vergären, möglicherweise zu einem erhöhten Blutspiegel an Äthanol führen. Daher ist bei Patienten mit Fettleber oder Leberzirrhose ebenso wie bei Kindern Vorsicht geboten.

Wie sieht es mit der gesundheitlichen Relevanz von fermentierten Milchprodukten wie Joghurt aus? „Als Bestandteil einer gesunden Ernährung und sicher auch in der Prävention einiger Erkrankungen wie insbesondere Stoffwechselerkrankungen haben die klassischen fermentierten Nahrungsmittel weiter- »

» hin ihren Stellenwert“, fasst Stadlbauer-Köllner zusammen. Man werde jedoch mit Joghurt „kaum eine Erkrankung behandeln können, zumindest nicht so gezielt und effektiv, wie es den heutigen Standards entspricht.“

In einer aktuellen Untersuchung hat der US-amerikanische Forscher Jas Bajaj festgestellt, dass Menschen aus der Türkei, die an Zirrhose leiden, eine wesentlich günstigere Zusammensetzung des Darm-Mikrobioms aufweisen als jene aus den USA. Bajaj geht davon aus, dass dies mit Unterschieden in den Ernährungsgewohnheiten zusammenhängt. In der Türkei sind bakteriell fermentierte Lebensmittel wie Joghurt, Ayran, Sarma usw. regelmäßiger Bestandteil der Ernährung, womit vermutlich auch nennenswerte Mengen von probiotisch wirksamen Keimen aufgenommen werden. In den USA hingegen dominieren Fruktose-, Kohlenhydrat- und fettreiche Nahrungsmittel. ☉

Probiotika: die Details

Probiotika-Stämme stammen einerseits aus fermentierten Nahrungsmitteln (Joghurt, Sauerkraut usw.). Dabei handelt es sich teilweise um Stämme, die im menschlichen Mikrobiom nicht vorkommen und teilweise um Keime aus dem menschlichen Darm-Mikrobiom. Andererseits wurden und werden Stämme gezielt aus dem menschlichen Mikrobiom isoliert.

Typische Probiotika-Stämme stammen vor allem aus den Gattungen der Lactobazillen und Bifidobakterien. Es gibt aber auch probiotische Enterococcus, E.coli oder Streptococcus-Stämme. Auch Pilze können probiotisch wirksam sein, wie zum Beispiel Saccharomyces.

Die Wirkmechanismen von Probiotika – sie verbleiben unterschiedlich lang im Darmtrakt – sind vielfältig und überschneiden sich teilweise mit Effekten der natürlichen Darmflora. Dazu zählen: die Verwertung von Nahrungsbestandteilen (Präbiotika), die Biokonversion im Sinn der Produktion von bakteriellen Stoffwechselprodukten wie kurzkettige Fettsäuren – Butyrat beispielsweise ist die Hauptenergiequelle für Enterozyten –, die Produktion von Vitaminen (Vitamin B12, K2), antibakterielle Effekte gegenüber Pathogenen, wobei u.a. die Senkung des pH-Werts im Darm und die Bildung von Hemmstoffen mitspielen –, die Stärkung der Darmbarriere u.a. durch Festigung der Tight junctions –, die Verdrängung von Pathogenen von Bindungsstellen an Enterozyten sowie die Modulation des Immunsystems mit u.a. der Reduktion von Entzündungsvorgängen.