

# Darm - das größte Immunorgan an der Grenze zur Umwelt



Dr. med. T. Heigele  
dsai 23.11.2019

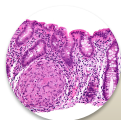
STUTTGART



## Gliederung



Darm als Immunorgan  
Intestinales Mikrobiom und Epigenetik



Morbus Crohn  
Immundefekte als Darmerkrankungen

STUTTGART



## Nicht ganz neu, aber erst nach und nach verstanden



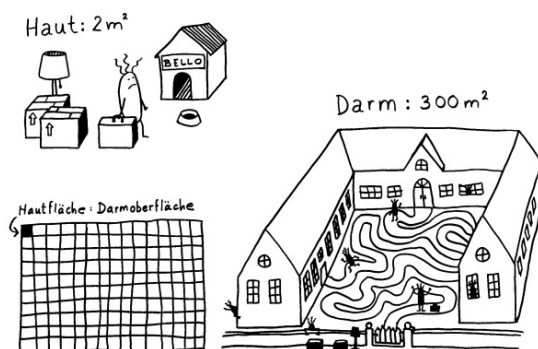
- Darm dient nicht nur der Nahrungsaufnahme
- Bereits 1892 durch Paul Ehrlich beschrieben
- Transfer protektiver mütterlicher Antikörper aus der Muttermilch durch die Mukosa bei Neugeborenen



## „Innen“ oder „Außen“



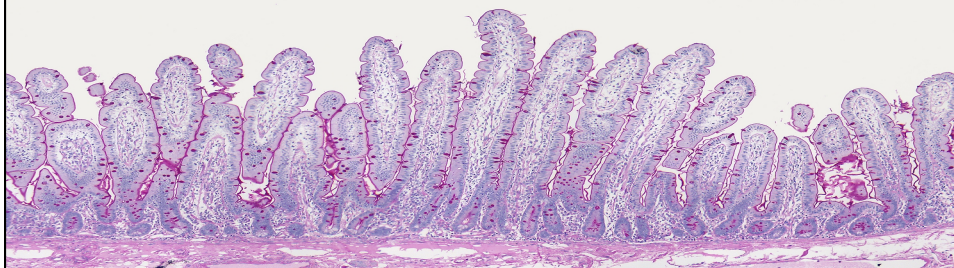
- GI-Trakt mit einer Oberfläche von 200-300 m<sup>2</sup> größter „Außenposten“ des Immunsystems



## Darmbarriere



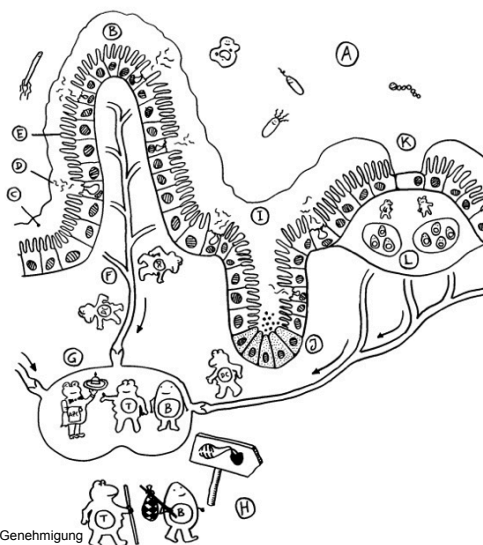
- Das intestinale Immunsystem steht vor der Herausforderung intestinale Pathogene zu erkennen und gleichzeitig die eigene Darmflora oder Antigene der Nahrung zu tolerieren
- 1 Schicht Enterozyten trennt Darmflora von Lymphozyten der Lamina propria



## Darmarchitektur



- A Dünndarmlumen
- B Dünndarmzotte
- C Schleimschicht
- D Becherzelle
- E Epithelzelle
- F Lymphgefäß
- G mesenterialer Lymphknoten
- H Auswandernde Lymphozyten
- I Krypta
- J Paneth-Zellen
- K M-Zelle, schleust Antigen aus
- L Peyer-Plaques



STUFGART

Quelle: Andrea Kamphuis, „www. autoimmunbuch.de“ mit freundlicher Genehmigung

## Darm als „Grenzorgan“



- Mukosa-assoziiertes Lymphgewebe (MALT) enthält etwa 80% aller immunglobulinproduzierender Zellen
- MALT enthält etwa 10% aller Lymphozyten (z.B. Peyer-Plaques im terminalen Ileum)
- Ständiger Kontakt mit der Darmflora ( $10^{14}$  Bakterien/ml)
- Mehr als 1000 verschiedene Bakterienarten im GI-Trakt

STUTTGART

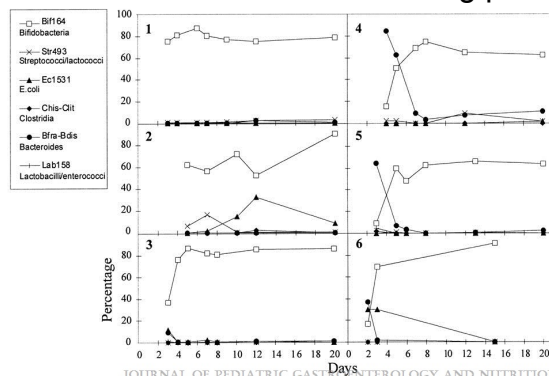
Purchiaroni et al: The role of intestinal microbiota an the immune system. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013  
Mueller et al: The gut microbiota. Science 2012



## Darmflora/Mikrobiom



- Darm des Neugeborenen ist steril
- Unterschiedliche Kolonisierung postnatal



STUTTGART

Harmsen et al: Analysis of Intestinal Flora Development in Breast-Fed and Formula-Fed Infants by Using Molecular Identification and Detection Methods. JPGN 2000  
Guaraldi et al: Effect of Breast and Formula Feeding on Gut Microbiota Shaping in Newborns. Front Cell Infect Microbiol. 2012





## Mikrobiom des Säuglings



- Mütterliches Mikrobiom
- Geburtsmodus
- Umweltfaktoren
- Antibiotika
- Ernährung (Stillen/Nicht-Stillen/ Beikost)
- Interaktion mit dem Immunsystem an der Innen-Außen-Grenze

STUTTGART

Gomez-Llorente C et al: Three main factors define changes in fecal microbiota associated with feeding modality in infants. JPGN 57: 461 – 466, 2013  
Quelle: Andrea Kamphuis, „www.autoimmunbuch.de“ mit freundlicher Genehmigung

02.12.19

Seite 9



## Darmflora



- Next generation-sequencing (RNA-Diagnostik)
- Im proximalen Dünndarm wenige, überwiegend aerobe Bakterien (Laktobazillen, Streptokokken)
- Im distalen Dünndarm zusätzlich anaerobe Bakterien, Bacteroides, E. coli, Bifidobakterien
- Im Kolon zusätzlich weitere anaerobe Bakterien (Clostridien)

STUTTGART

Purchiaroni et al: The role of intestinal microbiota on the immune system. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013  
Hooper et al: Interactions between the microbiota and the immune system. Science, 2012



## Enterotypen



- Relativ stabil ab dem 2-4 Lebensjahr
- Langzeitige Ernährungsänderung kann Enterotyp verändern
- Interaktion zwischen Nahrungsantigenen, Mikrobiom, Enterozyten, Immunsystem und Genetik
- Unser Wissen über das Mikrobiom ist gering, das darin liegende Potential aber groß
- z.B. metabolische Programmierung

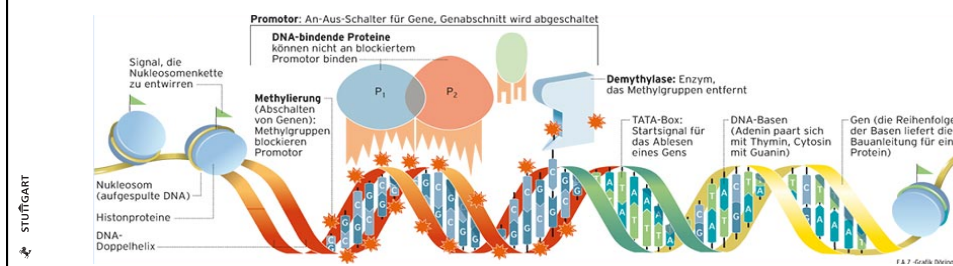
## metabolische Programmierung - nicht nur bei Bienen

- genetisch identisch
- Phänotyp
- Lebenserwartung
- fertil/infertil
- Gelée royale



## Frühkindliche metabolische Programmierung

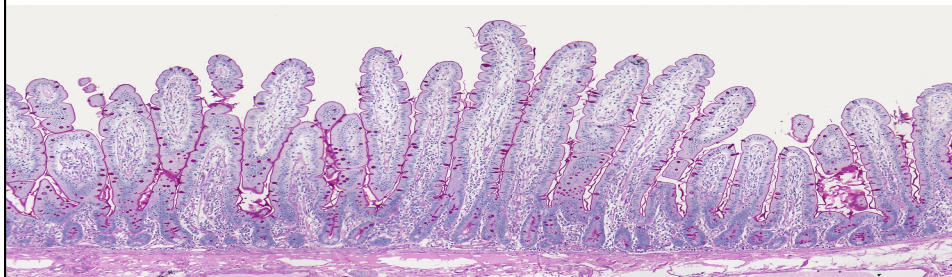
- Sensitives Zeitfenster (prä- und postnatal)
- Metabolische Faktoren haben langfristige Auswirkungen auf Gesundheit und Krankheitsrisiken
- Interaktion von Umwelt und Genetik führt zu epigenetischen Veränderungen
- „developmental origins of health and disease hypothesis“



## „tight junctions“- die ersten 1000 Tage herrscht „leaky gut“

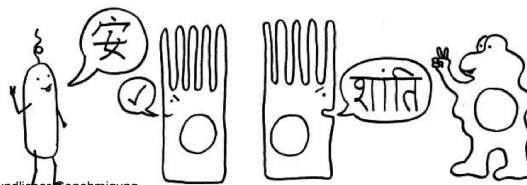


- Aufrechterhaltung der Darmbarriere
- Intestinale Permeabilität ist beim Neugeborenen gesteigert („tight junctions“)
- Metabolische Programmierung in den ersten 1000 Tagen



## Funktion der Enterozyten/ MALT - immunologische Reifung durch Interaktion

- Bereits embryonal über die Amnionflüssigkeit wird epigenetisch Einfluss auf das Immunsystem genommen
- Produktion von immunologischen Wirkstoffen (u.a. Defensine, Lysozym, Zytokine, TNF, IgA, IgG)
- Fähigkeit zur Antigenprozessierung und -präsentation
- Erkennen von potentiellen Pathogenen (PRRs, TLRs)
- „cross talk“ mit Lymphozyten und Makrophagen der Lamina propria

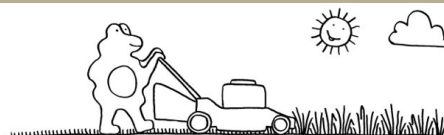


STUFGART

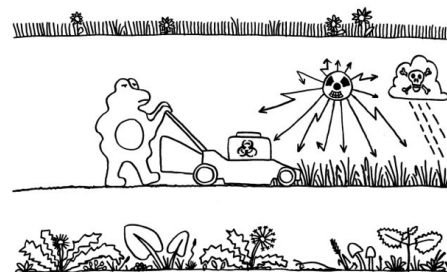
Quelle: Andrea Kamphuis, „www.autoimmunbuch.de“ mit freundlicher Genehmigung

## Darmflora

- **Hömoostase**



- **Dysbiose**



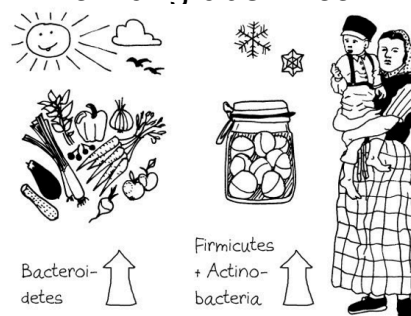
STUFGART

Lozupone et al: Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. Nature, 2012  
Quelle: Andrea Kamphuis, „www.autoimmunbuch.de“ mit freundlicher Genehmigung

## Darmflora – saisonal, regional, bio?



- Spezielle Population
- Einfluss der saisonalen Ernährung über 1 Jahr
- frisch vs. konserviert



STUTTGART

Davenport et al: Seasonal variation in human microbiome composition, PLOS ONE, März 2014

Klinikum Stuttgart

## Mögliche Langzeitwirkungen

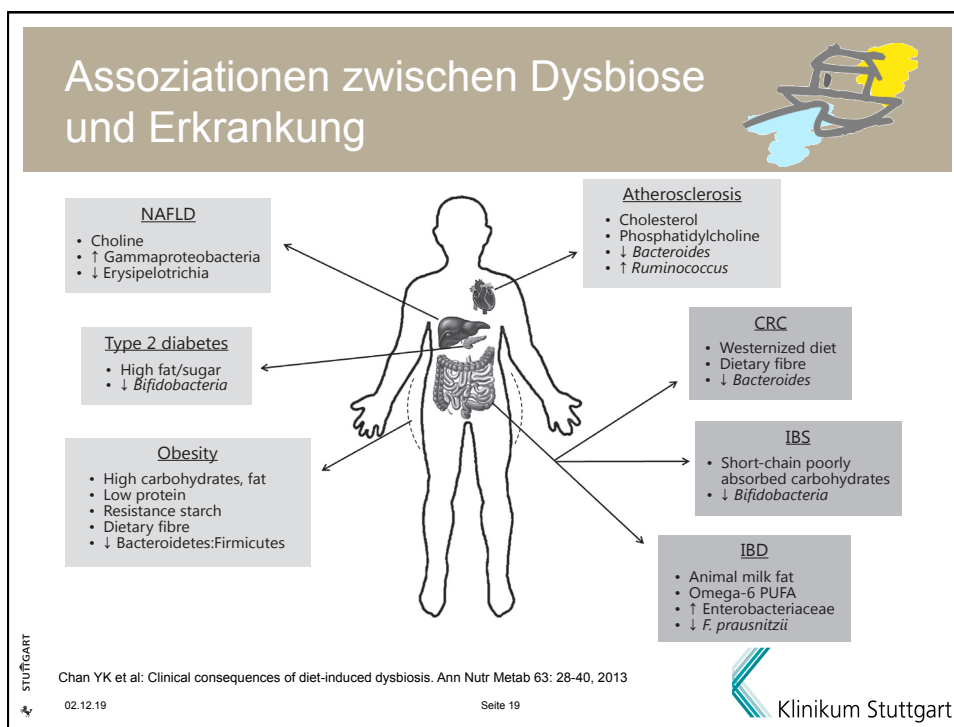


- Zusammenspiel von Enterozyten, Immunsystem, Darmflora und Nährstoffe noch nicht vollständig verstanden
- Störung kann zu Autoimmun-, oder Autoinflammationserkrankung oder Allergie führen
- Allergie-Risiko (Hygienehypothese)
- Adipositas-Risiko, metabolisches Syndrom
- Diabetes mellitus-Risiko (z.B. bei Sectio)
- Morbus Crohn

STUTTGART

Enninger A: Das intestinale Mikrobiom. Wichtige Rolle bei der Pathogenese und Therapie von Krankheiten. Pädiatrie hautnah, 2014  
Purchiaroni et al: The role of intestinal microbiota and the immune system. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013

Klinikum Stuttgart



## Chronisch entzündliche Darmerkrankung - Morbus Crohn/ Colitis ulcerosa

- Störung der Immunantwort an der Grenzfläche, die als chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) bezeichnet wird
- Mikrobiom von Patienten mit Morbus Crohn enthält weniger *Faecalisbacterium prausnitzii*, Bifido- und Laktobazillen
- Ernährungstherapie zielt unter anderem auf Veränderung des Mikrobioms ab

02.12.19 Seite 20

Klinikum Stuttgart

## Ernährungstherapie bei Morbus Crohn



- „Semi-vegetarian diet“ zur Remissionserhaltung
- Ausschließliche Ernährungstherapie als 1. Wahl
- Crohn's disease Exclusion Diet/ Modulife®

Mitsuro C et al: Lifestyle-related disease in Crohn's disease: Relapse prevention by a semi-vegetarian diet. World J Gastroenterol. 2010



## Modulife® Modulen + CDED



- Als Initialtherapie und Erhaltungstherapie
- Gut toleriert
- effektiv



## Vedolizumab – ein $\alpha 4\beta 7$ -Integrin-Antagonist Immunsuppression auf die Mukosa begrenzt

- Hemmt Bindung von  $\alpha 4\beta 7$ -Integrin auf den zirkulierenden T-Zellen an MAdCAM-1 auf Endothelzellen.
- Hemmt die Einwanderung von zirkulierende T-Lymphozyten ins Darmgewebe.

## Einfluss auf das Mikrobiom?



- Lactobacillus GG und S. boulardii bei akuter Rota-GE
- Stuhltransplantation bei C. difficile experimentell
- Ernährungstherapie bei M. Crohn ist Standardtherapie
- Crohn's Disease Exclusion Diet
- Einfluss von semivegetarischer Ernährung auf Remissionserhaltung

## Fallbeispiel 1



- 10J, weiblich
- Gedeihstörung, Durchfälle, Bauchweh, Perianalfistel
- Calprotektin im Stuhl erhöht, pathogene Keime negativ
- Endoskopisch und histologisch Sicherung eines MC
- Therapie mit ausschließlicher Ernährungstherapie mit Modulen IBD und Immunsuppression mit AZA
- Remission über Jahre, „mucosal healing“

## Fallbeispiel 2



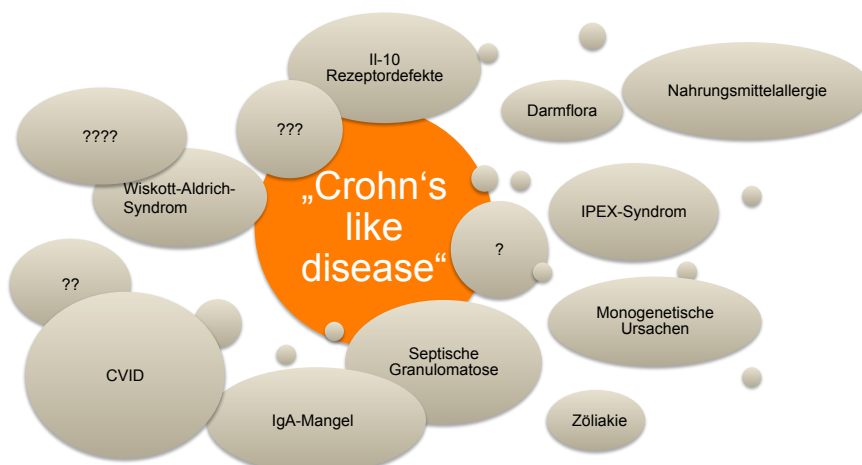
- 5J, männlich
- Gedeihstörung, Bauchschmerzen, Durchfall
- Endoskopisch/Histologisch vereinbar mit Crohn-Colitis
- Kein gutes Ansprechen auf Therapie (Steroid, AZA)
- Im Verlauf rektourethrale Fistel mit Abszess
- Teilkolektomie und Stomaanlage
- Weiter Entzündungsaktivität, enterokutane Fisteln
- Diagnose?

## Fallbeispiel 2



- Bereits zu Beginn der Diagnostik wurde unauffällige Immundiagnostik bestimmt und ein Immundefekt für unwahrscheinlich erachtet.
- Immundefekt damit nicht ausgeschlossen
- Il-10-Rezeptordefekt
- Stammzelltransplantation

## „Crohn's like disease“



## Warnzeichen?



- gehäufte oder schwere Infektionen
- atypische Infektionen
- Gedeihstörung
- Abszesse/Fisteln



## Schnittmenge Immundefekt/CED



- Alter und Latenzzeit bis zur Diagnosestellung
- Klinische Symptomatik
- Endoskopischer Befund
- Histologischer Befund
- Ansprechen auf Therapie

## Abklärung der Differentialdiagnose



- Blutbild, Thrombozytenzahl/-volumen
- Immunglobuline
- Impfantwort
- Oxidativer Burst
- Lymphozytendifferenzierung
- Histologischen Befund genau anschauen
- Early-onset-IBD beim Immunologen vorstellen
  
- Daran denken!

STUTTGART

Ruemmele et al: ESPGHAN revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. JPGN; 2014

Seite 31



## Fazit

- Darm macht mehr als nur Ernährung
- Darm ist ein wichtiges Immunorgan
- Immundefekt manchmal nur mit GI-Symptomen
- Mikrobiom ist total spannend und beeinflussbar
- Langfristige Einflüsse des Mikrobioms

STUTTGART



Contents lists available at [ScienceDirect](#)



## Human Microbiome Journal

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/humic](http://www.elsevier.com/locate/humic)



---

Original Article

### The effect of having Christmas dinner with in-laws on gut microbiota composition



Nicolien C. de Clercq<sup>a,\*</sup>, Myrthe N. Frissen<sup>a</sup>, Evgeni Levin<sup>a,b</sup>, Mark Davids<sup>a</sup>, Jorn Hartman<sup>a</sup>, Andrei Prodan<sup>a,b</sup>, Hilde Herrema<sup>a</sup>, Albert K. Groen<sup>a,c</sup>, Johannes A. Romijn<sup>a</sup>, Max Nieuwdorp<sup>d,e</sup>

<sup>a</sup> Department of Internal and Vascular Medicine, Amsterdam University Medical Centre, Location AMC, 1105 AZ Amsterdam, the Netherlands  
<sup>b</sup> Horizon BV, 3062 ME Rotterdam, the Netherlands  
<sup>c</sup> Department of Pediatrics, University of Groningen, University Medical Center Groningen, 9713 GZ Groningen, the Netherlands  
<sup>d</sup> Department of Internal and Vascular Medicine, Amsterdam University Medical Centre, Location AMC and VUMC, 1105 AZ Amsterdam, the Netherlands  
<sup>e</sup> Wallenberg Laboratory, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden

---

**ARTICLE INFO**

**Keywords:**  
Gut microbiota  
Gut-brain-axis  
In-laws  
Stress  
Christmas

**ABSTRACT**

The Christmas season can have a major impact on human health. Especially increased contact with in-laws during the holiday season is an important environmental factor known to affect both physical and mental health (Mirza et al., 2004). However, the mechanism through which in-laws influence host health is not yet understood. Emerging evidence has identified the intestinal microbiota as an important mediator for both physical and mental health. Here, we performed a prospective observational study to examine the impact of contact with in-laws on the gut microbiome during the Christmas season. We conducted 16S ribosomal DNA sequencing of fecal samples collected at two separate time points (December 23rd and December 27th 2016) from a group of 28 healthy volunteers celebrating Christmas. To discriminate between participants who visited their own family versus their in-laws, we built a multivariate statistical model that identified microbial biomarker species. We observed two distinct microbial-biomarker signatures discriminating the participants that visited their in-laws versus their own family over the Christmas season. We identified seven bacterial species whose relative-change profile differed significantly among these two groups. In participants visiting in-laws, there was a significant decrease in all *Ruminococcus* species, known to be associated with psychological stress and depression. A larger randomized controlled study is needed to reproduce these findings before we can recognize in-laws as a potential risk factor for the gut microbiota composition and subsequently host health.

