

Mikrobiom

Über die Entstehung und Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota

Prof. Dr. med. Stephan Vavricka

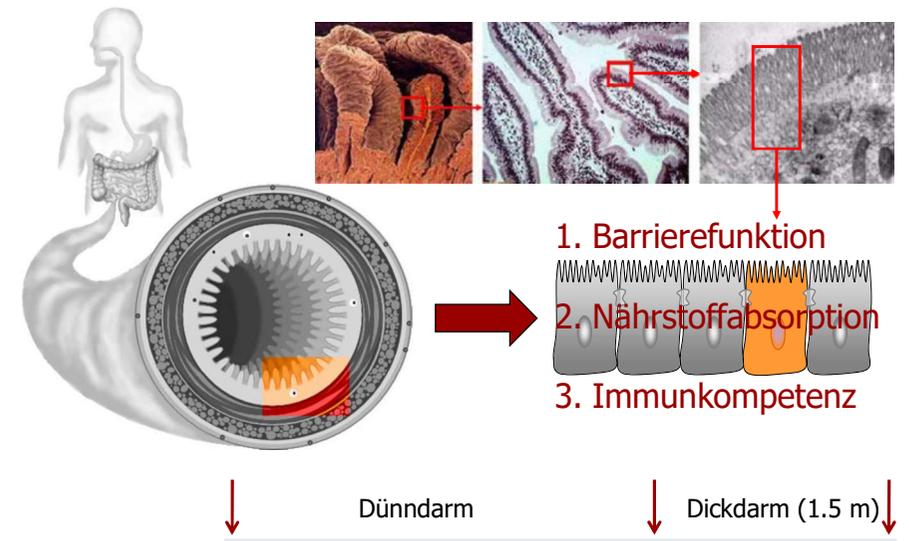
stephan.vavricka@hin.ch



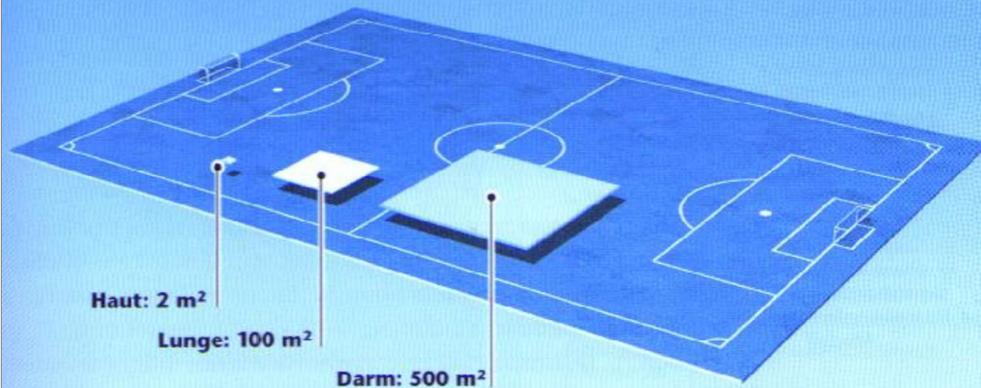
Zentrum für Gastroenterologie
und Hepatologie
Vulkanplatz 8
CH-8048 Zürich
www.zgh.ch

SwissMilk 18.1.2021

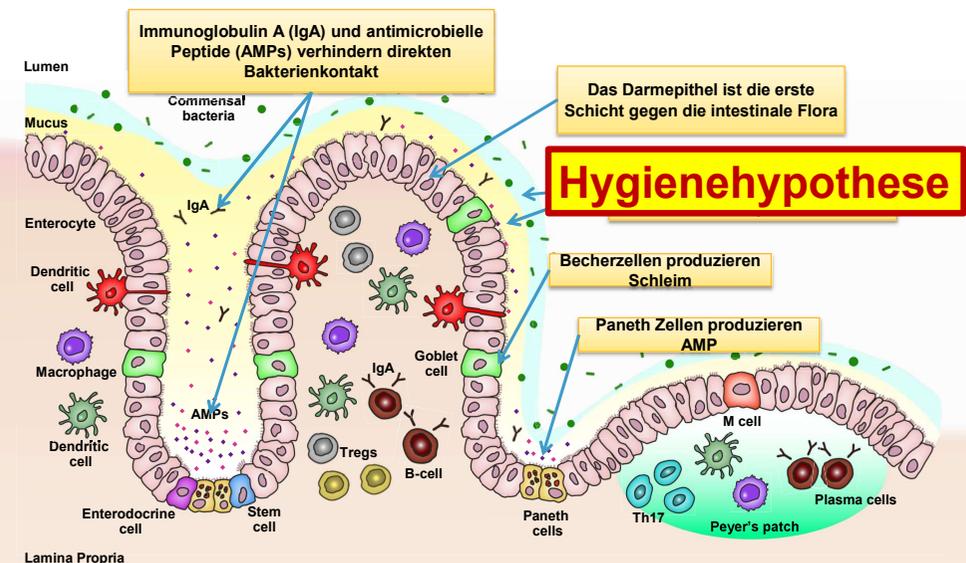
Darmepithel als interaktive Grenzfläche zur Umwelt - Sensor und Signalgeber -



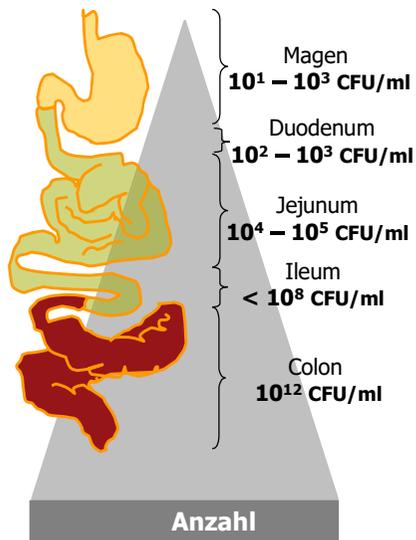
Der Darm: Hauptkontaktfläche zur Umwelt



Das Darmepithel



Crowded house ... Mikroben im Darm



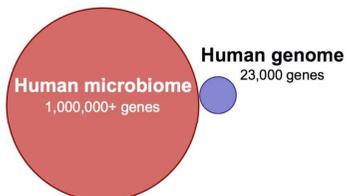
Das Mikrobiom

Wer sind wir?

Einige Fakten zum Mikrobiom



- Im Darm 100x mehr Zellen als menschlicher Körper:
 10^{14-15} Bakterien
- Gewicht: **2 kg**.
- **1000x** grösser als das humane Genom
- Bakterielle Dichte ist die höchste auf der ganzen Welt:
wir sind grossartige Inkubatoren!



Begriffsdefinition: Mikrobiom

Mikrobiom: Gesamtheit der kommensalen Mikroflora

- Bakterien
- Pilze
- Viren
- Protozoen

Starke Dominanz der Bakterien

Darmflora: Teil des Mikrobioms im GI-Takt (1-2kg)

Allogene Mikrobiom-Transplantation = Stuhltransplantation

Stuhlübertragung von gesundem Spender auf einen kranken Empfänger

A Case Study of Gut Fermentation Syndrome (Auto-Brewery) with *Saccharomyces cerevisiae* as the Causative Organism

Barbara Cordell, Justin McCarthy

Panola College, Carthage, TX, USA.
Email: bcordell@panola.edu

International Journal of Clinical Medicine, 2013, 4, 309-312



Gut Fermentation Syndrome also known as Auto-Brewery Syndrome

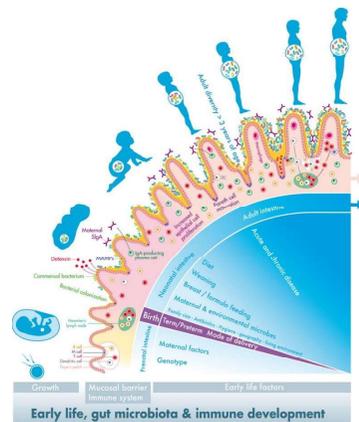
Gut Fermentation Syndrome is described as a syndrome whereby patients become intoxicated without ingesting alcohol. In addition to the term Auto-Brewery, this syndrome has also been called Drunkenness Disease and Endogenous Ethanol Fermentation. The underlying mechanism is thought to be an overgrowth of yeast in the gut whereby the yeast ferments carbohydrates into ethanol.



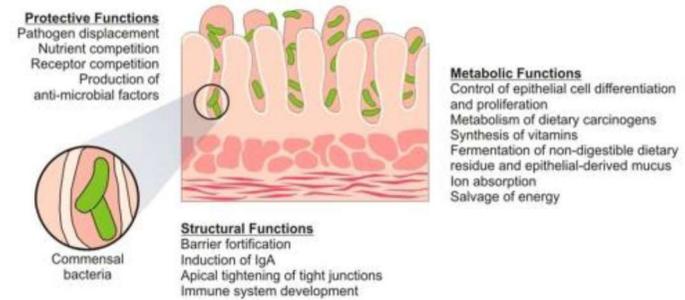
Fachwissen für Besucher des Weihnachtssessens...

Die erste Mikrobiota wird in den ersten 24h Stunden des Lebens erworben

- Fruchtblase: Fötus ist steril
- vaginale Geburt: Baby bedeckt mit Bakterien des Geburtskanals
- Sectio: Baby bedeckt mit Bakterien von der Haut der Mutter, Hebamme, Pflegepersonal
- Stillen: Brustwarzen
- Nahrung



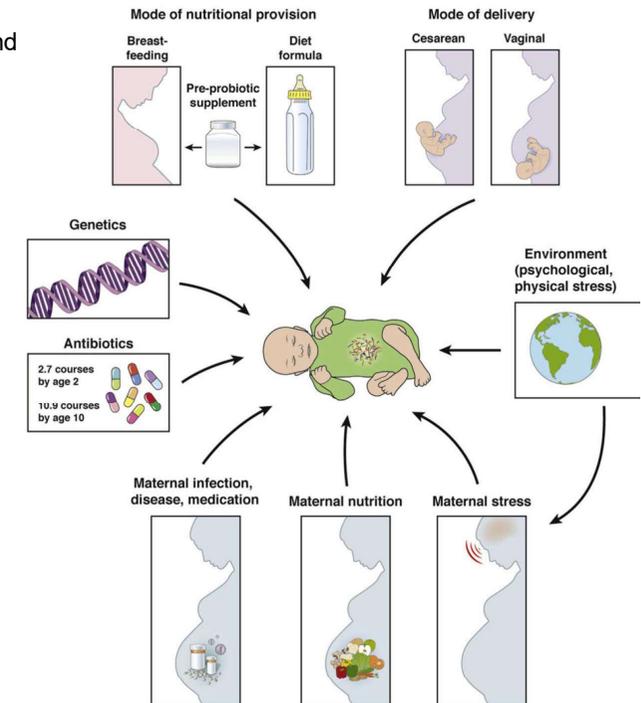
FUNKTIONEN DES MICROBIOMS



- **Protektiv**: Verdrängung von pathogenen Keimen, antimikrobielle Faktoren
- **Immunfunktion**: Immunsystementwicklung, Induktion von IgA
- **Metabolische Funktion**: Synthese von Vitaminen (B1, B2, B6, B12, K2, H), essentiellen Aminosäuren, Produktion von kurzkettigen Fettsäuren
- Interaktion mit Stoffwechsel, «Bioreaktor»: stellen Energie aus Nahrung zur Verfügung

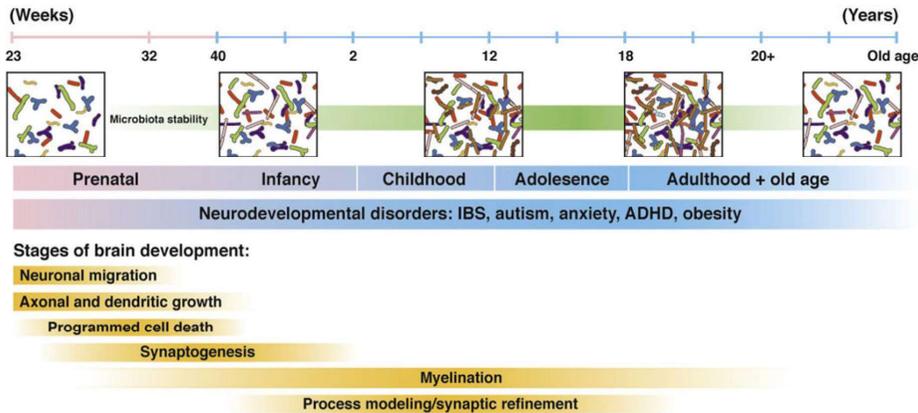
Grenham et al. Front Physiol. 2011; 2: 94.

Frühe Lebensereignisse und Entwicklung des kindlichen Mikrobioms



Clin Gastro Hepatol 2020

Die Entwicklung der Darmflora und des Gehirns



Clin Gastro Hepatol 2020

Ernährung, Mikrobiom und metabolisches Syndrom

Le Chatelier et al. 2013 Nature

Adipositas assoziiert mit veränderter Darmflora (Anstieg Firmicutes; reversibel)
Diversität der Mikrobiota bei Übergewichtigen reduziert

Koren et al. 2012 Cell

Mikrobiom bei Schwangeren Adipositas -ähnlich

Wu et al. Science 2011

Fettreich/faserarm < vs. → fettarm/faserreich-
Nur-Langzeit Diäten führen zu stabilen Veränderungen der Darmflora

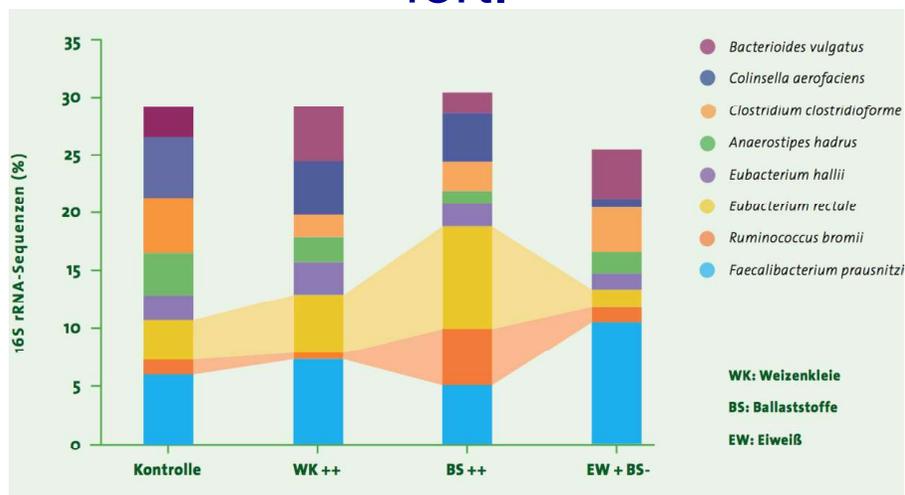
De Filippo et al. PNAS 2010

Analyse der Darmflora von Kindern

- Burkina-Faso (Kohlenhydratreich, wenig-tierisches Eiweiss)
 - Westeuropa (reich an fett und tierischen Eiweissen)
- Dysbiose
Erhöhte Verfügbarkeit von Energie (energy harvest)



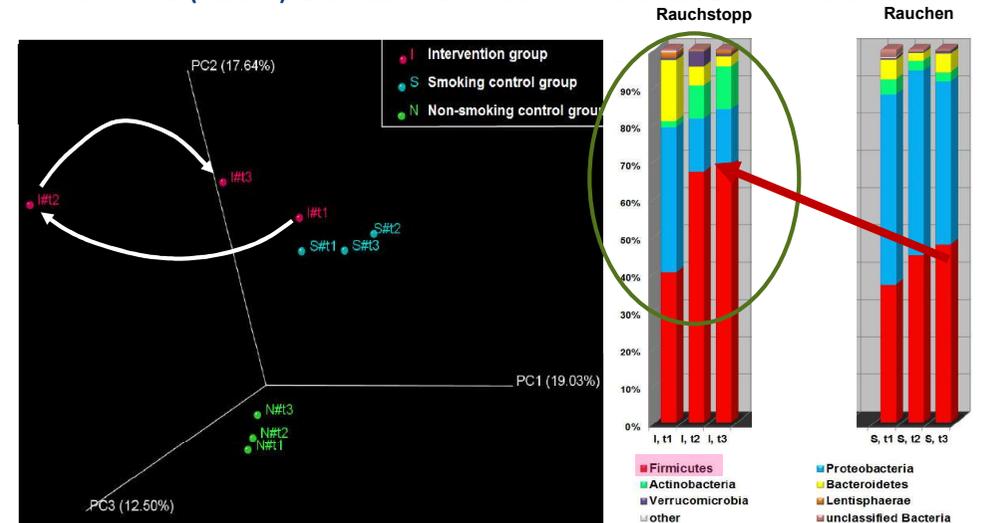
Analyse 16S-ribosomale RNA fort.



modif. nach Flint HJ et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2012

Rauchstopp verändert die Darmflora

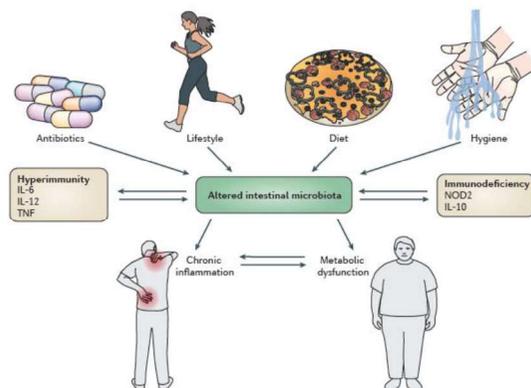
Rauchen ist ein (Umwelt)-Risikofaktor für Morbus Crohn und schützt vor Colitis ulcerosa



Biedermann et al: PLoS One. 2013;8(3):e59260,
Inflamm Bowel Dis. 2014; 20:1496-501; J Crohns Colitis. 2015;9:819-29.

Zusammensetzung der Mikrobiota beeinflusst durch

- Gene
- Alter
- Geschlecht
- Umwelt
- Stress
- Ernährung
- Antibiotika
- Medikamente



Sommer et al., Nature Reviews 2013

Mikrobiom: Bakterienspezies

Anteil > 90%

➤ Bacteroidetes spp.

Bacteroides und Prevotella

➤ Firmicutes spp.

vor allem Ruminococcus-, Lactobacillus- und Clostridiumarten

Einfluss von Darmbakterien auf Adipositas

- Dünne Menschen haben ↑ Bacteroidetes und ↓ Firmicutes (Eubacterium rectale) im Stuhl
 - dieses Verhältnis wird durch eine Diät verändert
- Dickmachende Bakterien: höhere Kapazität Energie aus der Nahrung aufzunehmen



Turnbaugh et al; Nature 2006
 Ley et al, Nature 2006
 Di Baise et al; Mayo Clin Proc 2008
 Bäckhed et al; PNAS 2004

Liste nicht-infektiöser Krankheiten, welche mit der Bakterienflora assoziiert werden:

- IBD Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium*
- Me with CC Application of Novel PCR-Based Methods for Detection, Quantitation, and Phylogenetic Characterization of *Sutterella* Species in Intestinal
- IBS Fujiko Duke Biopsy Samples from Children with Autism and Gastrointestinal Disturbances

HYPOTHESIS

Normal intestinal microbiota in the aetiopathogenesis of rheumatoid arthritis

Articles in PresS. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol (January 12, 2012).

P Toivanen Colonic microbiome is altered in alcoholism

Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis

PNAS | March 15, 2011

Omry Koren^{a,1}, Aymé Spor^{a,1}, Jenny Felin^{b,c,1}, Frida Fåk^{b,c}, Jesse Stombaugh^d, Valentina Tremaroli^{b,c}, Carl Johan Behre^{b,c}, Rob Knight^{d,e}, Björn Fagerberg^{b,c}, Ruth E. Ley^{a,2}, and Fredrik Bäckhed^{b,c,2}



Die Stuhltransplantation

Stuhltransplantation-Geschichtliches

4. Jhdt n. Chr. : China: Ge Hong „Handbuch der Notfallmedizin“
(Lebensmittelvergiftung und schwere Diarrhoe)

Anfang 20.Jhdt: Kamel-Fäzes zur Behandlung Diarrhoe bei Beduinen

1958 erstmals b. pseudomembranöser Kolitis verwendet

FMT - Vorgehen

- eine kleine Menge Stuhl genügt!



FMT - Vorgehen





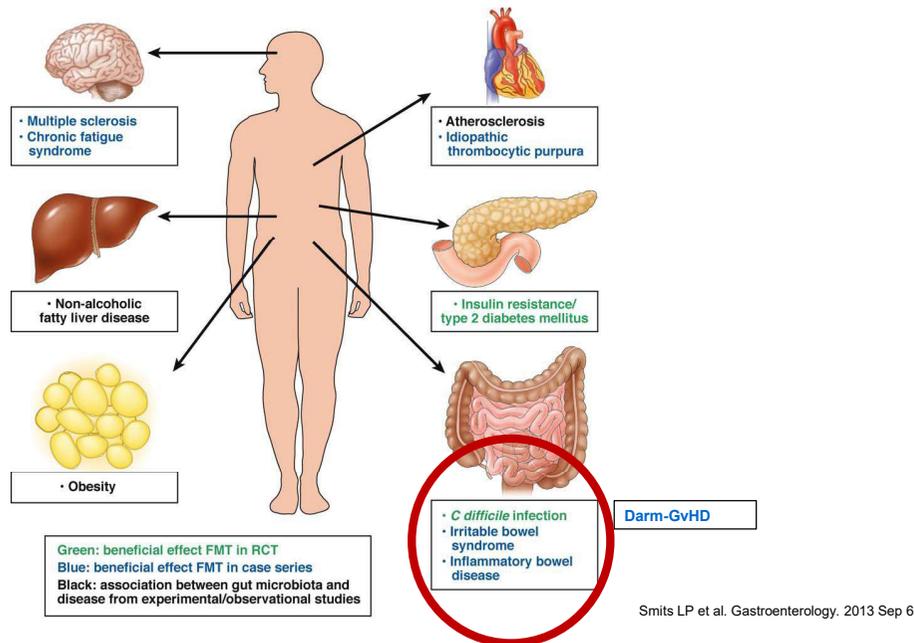
Tabelle 3: Einsatz der FMT bei verschiedenen Krankheitsbildern und Evidenzlage.

Krankheitsbild	Evidenz
<i>Clostridium difficile</i> -Kolitis	Unizentrische RCT, grosse Fallserien
Insulinresistenz (Diabetes mellitus Typ 2)	Unizentrische RCT
Gastrointestinale Graft-versus-Host-Disease (GvHD)	Fallserien
Chronisch entzündliche Darm-erkrankungen	Fallserien
Reizdarmsyndrom	Fallserien
Multiple Sklerose	Fallserien
Chronisches Müdigkeitssyndrom	Fallserien
Idiopathische thrombozytopenie Purpura (ITP)	Fallserien
Adipositas	Tiermodell
Fettleber	Tiermodell
Arteriosklerose	Tiermodell

RCT = randomisierte kontrollierte Studie.

Vavricka, Swiss Medical Forum 2015

Stuhltransplantation- wann wurde es eingesetzt?



Stuhltransplantation- wann soll man sie in der Schweiz einsetzen?

Therapieresistente Clostridien assoziierte Kolitis

For Fecal Transplants, Frozen Poop Just as Good

By Martta Kelly, Contributing Writer | April 24, 2014 12:15am ET

Alternative Modi ?

Taking the Yuck Out of Fecal Transplants



1. Youngster, JAMA 2014



Zusammenfassung

- Der Mensch hat ein enges und Verhältnis zu seiner Mikrobiota
- Die Zusammensetzung der menschlichen Mikrobiota ist altersabhängig und ernährungsabhängig und dennoch individuell charakteristisch
- Die menschliche Mikrobiota liefert wichtige Stoffwechselprodukte, schützt vor Pathogenen und steuert die Entwicklung des Immunsystems.
- Dysbiose kann Gesundheitsstörungen zur Folge haben
- Viele Einfluss-Faktoren bedürfen einer weiteren Klärung