

Darmgesundheit integrativ und Endoskopie im Fokus

Interview mit Prof. Dr. med. *Martin Raithel*, Gastroenterologe und Allergologe am Malteser-Waldkrankenhaus St. Marien in Erlangen



Herr Prof. Dr. Raithel – die 8. Allergie- und Endoskopietagung des Vereins für Allergie- und Endoskopieforschung am Menschen (www.VAEM.eu) steht vor der Tür und wird zusammen mit dem Malteser Waldkrankenhaus St. Marien (WKH) in Erlangen stattfinden. Welche Tagungsschwerpunkte sind vorgesehen?

In diesem Jahr steht die interdisziplinäre Allergie- und Endoskopietagung unter dem Motto „**Darmgesundheit erhalten, behandeln und vorbeugen**“. Die Tagung wird im Malteser Waldkrankenhaus Erlangen am 12. Oktober 2024 stattfinden und sie kann in Präsenz oder auch digital besucht werden. Ab Sonntag, den 13. Oktober 2024, sind die Tagungsergebnisse im Internet mit dem Tagungsticket unter www.allergietagung.de oder www.endoskopietagung.de abrufbar.

Die Tagung besteht aus einem medizinisch-wissenschaftlichen Teil, einer öffentlichen Podiumsdiskussion und einer Veranstaltung für Betroffene, medizinische Laien und die interessierte Öffentlichkeit. Die Schwerpunkte betreffen diesmal die neuesten Erkenntnisse aus dem Bereich der Darmgesundheit, der modernen Endoskopie inklusive der Künstlichen Intelligenz (KI) in der Medizin, der gastroenterologischen Immunologie und viele Fragen zum Mikrobiom.

Welche Rolle spielt die Darmgesundheit heute in der modernen Medizin?

Aktuelle Forschungsergebnisse aus vielen Bereichen stellen die Darmgesundheit als zentrale Grundlage für ein gesundes Leben, geregelte Stoffwechsel- und Immunfunktionen, Leistungsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden immer mehr in den Vordergrund. Die vielfältigen

Wechselwirkungen, die vom gesunden Darm mit einem physiologischen Mikrobiom ausgehen, sind heute in Ihrer Komplexität sicher noch nicht richtig verstanden. [1-3] Aber Veränderungen des Mikrobioms, Störungen der Darmbarriere, die Zunahme allergischer und entzündlicher Erkrankungen, zum Beispiel die Entwicklung von Darmkrebs und Divertikulitiden, sowie zahlreicher Unverträglichkeitsreaktionen ebenso wie ernährungsbedingte Erkrankungen (zum Beispiel Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas und andere) sind mit qualitativen und quantitativen Veränderungen des Mikrobioms assoziiert. Dies zeigt uns im Kollektiv, dass der moderne Mensch tatsächlich erheblichen Gefährdungen in seiner Darmgesundheit ausgesetzt ist.

Problematisch für die aktuelle Interpretation der Mikrobiombefunde ist, dass kein richtiger Standard für Normalbefunde definiert ist, dass viele mikrobiologische Einzelbefunde zum Teil überbewertet werden, und dass die Mikrobiombefunde aus dem Stuhl nicht direkt die bakterielle beziehungsweise mikrobiologische Besiedelung in der inneren oder äußeren Muzinschicht am Darmepithel beziehungsweise die unmittelbar das Epithel beeinflussenden Bakterien erfasst. [1,4] Von dieser mikrobiologischen Besiedelung und der Interaktion mit dem Epithel gehen für die Darmbarriere und die Regulation des Immunsystems zahlreiche Signale aus. [1] Zentrale Diskussionspunkte bei dieser Tagung werden daher in allen Beiträgen die Auswirkungen der Darmgesundheit beziehungsweise Darmkrankheit auf diese Veränderungen und Krankheitszustände sein. Dazu konnten mehrere Referenten gewonnen werden, die Daten und aktuelle Erkenntnisse vorstellen, noch lange bevor diese zum Lehrbuchwissen für Ärzte und Wissenschaftler werden.

Welche Effekte können von einem Erhalt und Verbesserung der Darmgesundheit erwartet werden?

Bei den aktuellen gesellschaftlichen Herausforderungen unserer modernen Welt sieht man unterschiedliche Entwicklungen. Einerseits eine zunehmende Überalterung der Gesellschaft. Hier bringen einerseits Struktur- und Funktionsdefizite im höheren Alter, aber auch Malignomentstehung, chronische Obstipation, zum Teil auch Malnutrition und neuro-

degenerative Erkrankungen eine wesentliche medizinische Belastung mit sich. [2,3,5]

Andererseits kennen wir die zunehmenden Erkrankungszahlen bei Jüngeren, wo sich früher als bislang bekannt Allergien, chronische Darmentzündungen, Barrett-Ösophagus, Adipositas und andere Leiden manifestieren. [1,6]

Hinzu kommen Berichte über die westliche Lebensweise, die mit speziellen Veränderungen des Mikrobioms assoziiert sind (zum Beispiel Zunahme / Vorhandensein von *Alistipes*, *Bacteroides*, *Ace-titomaculum* etc.), welche mit dem bevorzugten Auftreten des metabolischen Syndroms, *Leaky gut* oder chronischer Entzündungen (zum Beispiel Reizdarm) assoziiert wird. [1-3]

Bei all diesen genannten Krankheitszuständen wird heute eine qualitative und quantitative Veränderung des Mikrobioms, insbesondere die Abnahme der Vielfalt ihrer verschiedenen Arten und Stämme beobachtet und heftig diskutiert, ob man hier kausale (also krankheitsentstehende) oder assoziative (krankheitsbegleitende) Veränderungen vorhanden sind. [1,4] Während in der Kollektivbetrachtung diese Ergebnisse wichtig sind, bleibt doch im individuellen Fall eines Patienten deren Relevanz (leider) noch unklar. Gerade bei so genannter Dysbiose, Reizdarm, Unverträglichkeitsreaktionen kann mit der tiefen Enteroskopie (Dünndarmspiegelung) nach seltenen organischen Erkrankungen gesucht werden, aber auch Proben für die mikrobiologische Analyse aus dem tiefen Dünndarm gewonnen werden genauso wie nach krankheitsverursachenden IgE-Antikörpern gesucht werden (endoskopische Darmlavage). [7,8]

Da bei den funktionellen und Nahrungsmittel-induzierten Krankheitsbildern von den Ärzten und Patienten zunächst nach einer organisch fassbaren Ursache gesucht wird, wird im Patiententeil am 12. Oktober 2024 ausführlich die Endoskopie bei Gallengangs- und Bauchspeicheldrüsenerkrankungen sowie die Symptomatik bei Dünndarmtumoren dargestellt. Hierbei werden sich die Schwierigkeiten bei der Diagnostik zeigen und es kann auch gelernt werden, wie sich überlappende Beschwerdekompexe heute differentialdiagnostisch trennen lassen.

Interview

Die Abnahme der Diversität der mikrobiellen Vielfalt am humanen Darm steht im Gegensatz zu einer in den letzten beiden Jahrzehnten verstärkt festgestellten Aktivierung von Mastzellen. Können Sie hierzu Zusammenhänge herstellen oder erkennen?

Die Zunahme an Mastzell-bedingten Erkrankungen (engl. *mast cell activation disease MCAD*: Primär genetisch bedingte Mastzellaktivierung; sekundäre, nicht-genetisch bedingte Mastzellaktivierung) an verschiedenen Organsystemen und besonders am Darm, wirft natürlich die Frage auf, ob zwischen diesen beiden Faktoren „Mikrobiom und Mastzellregulation beziehungsweise -aktivierung“ kausale (also krankheitsauslösende) Beziehungen bestehen. [9] Aus dem Blickwinkel der Gastroenterologie ist die primäre evolutionsbezogene Rolle der Mastzellen am Gastrointestinaltrakt gut bekannt. Sie fungieren hier quasi als Wächter der Homöostase und regeln mit ihren Funktionen Darmfunktionen. Sie gelten daher als **am Darm primär ortsständige Immunzellen, die quasi als Wächter und Sensor** überprüfen, ob das uns umgebende Mikromilieu noch in der Homöostase ist. [9,10] Gerade bei eindringenden gramnegativen Bakterien, aber auch Parasiten und Viren greift diese Mastzellpopulation am Darm als Schutzfunktion sofort ein und aktiviert nachgeschaltete Immun- und Verteidigungsfunktionen. Diese Mastzellpopulation ist **partiell aktiviert und funktionell im Rahmen ihrer physiologischen Aufgaben begrenzt aktiv**, was heißt, dass sie eine physiologisch notwendige Menge an Histamin und bestimmten Mediatoren sezernieren. **Sie können aber auch rasch** durch mikrobiologische, toxische und allergene

Stimuli in eine hochreaktive Stoffwechselsituation gelangen, die eine extrem hohe Entzündungsstoffmenge freisetzt, wie zum Beispiel bei der *Clostridien difficile Colitis*. [9,10]

Die Mastzelle kann mehr Gene aktivieren als viele andere Immunzellen und sie ist durch ihre sofortige Reaktionsfähigkeit gekennzeichnet, unmittelbar, **innerhalb von Sekunden**, NO und Histamin auszuschütten. Danach folgen **innerhalb von Minuten** TNFalpha, Tryptase und **nach mehreren Stunden** eine Vielzahl von immunregulativ wirksamen Zytokinen. [11]

Das Problem einer Mastzellaktivierungserkrankung (MCAD) kann darin bestehen, dass bei einer noch makroskopisch unauffälligen Magen-Darmendoskopie die Erkrankung nicht erkannt wird. Denn auch bei normaler Schleimhaut können die lokal wirksamen Mastzellzahlen deutlich erhöht sein oder diese Zellen überaktiviert sein. [10] Daher empfehlen wir heute aus den Gewebeproben bei Personen mit funktionellen Magen-Darmstörungen, Allergien und Unverträglichkeiten, aber auch bei extraintestinalen Symptomen (Hautkrankheiten, Herz-Kreislaufsymptomen und so weiter) eine immunhistologische Untersuchung auf CD117 oder Tryptase gezielt vom Pathologen anzufordern. [9,10] Die systemische Belastung des Körpers mit Mastzellmediatoren kann gut mit dem Methylhistamin im Urin, der Leukotrienausscheidung im Urin (LTC4, D4, E4) oder – über eine standardisierte abgenommene Blutprobe – zur Plasmahistamin-Bestimmung erfolgen.

Die beiden berichteten Phänomene mit **abnehmender Diversität des humanen Mikrobioms und zunehmenden**

Mastzell-bedingten Erkrankungen wird uns in Zukunft noch weiter intensiv beschäftigen. [1,9] Aus diesem Grunde empfehlen wir einen Besuch der oben genannten Tagung und freuen uns beim VAEM e.V. über jede Spende zur Mastzellforschung. (www.vaem.eu)

Herr Prof. *Raithel*, wir bedanken uns für das Gespräch.

Das Interview führte *Andreas Steneberg*.

Anmerkung der Redaktion: Da dieser Beitrag viele medizinische Fachinformationen enthält, könnte er für Patientinnen und Patienten als Grundlage dienen, die behandelnden Ärztinnen und Ärzte auf aktuelle Erkenntnisse und therapeutische Wege zu beschreiben. Die folgende Literatur dient der Vertiefung der Informationen. In weiteren Fragen helfen Ihnen *Rita Habberger* und *Dr. med. Markus Pfisterer* vom Vorstand des VAEM e.V. (www.vaem.eu, Email: info@vaem.eu)

Literatur

- 1 *Berg G, Rybakova D, Fischer D et al.*: Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome* **8** 1 (2020) 103
- 2 *Rea K, Dinan TG, Cryan JF*: The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol Stress* **4** (2016) 23-3
- 3 *Lenzen-Schulte M*: Parkinson, COVID-19 und Anti-Aging. Neue Indikationen für Probiotika: *Dtsch Arztebl* **119** 43 (2022) B1541-4
- 4 *Scharl M*: Welche mikrobiotaorientierten Therapien sind heute gesichert effektiv? *Innere Medizin* **64** (2023) 401-5
- 5 *Steffen HM et al.*: Das Darm-Mikrobiom und kardiovaskuläre Erkrankungen – eine aktuelle Übersicht. *Herzmedizin* **36** (2020) 19-27
- 6 *Ohland CL, Macnaughton WK*: Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **298** 6 (2010) G807-19
- 7 *Raithel M, Albrecht H, Rieker R, Hagel A, Neurath MF*: Potential utility of double balloon enteroscopy for the diagnosis and evaluation of gastrointestinally mediated allergy. *Endoscopy* **46** (2014) E266-7
- 8 *Schwab D, Raithel M, Klein P et al.*: Immunoglobulin E and eosinophilic cationic protein in segmental lavage fluid of the small and large bowel identifies patients with food allergy. *Am J Gastroenterol* **96** 2 (2001) 508-14
- 9 *Afrin LB, Ackerley MB, Bluestein LS et al.*: Diagnosis of mast cell activation syndrome: a global “consensus-2”. *Diagnosis* **8** 2 (2020) 137-52
- 10 *Raithel M, Molderings GJ, Bechthold C et al.*: Reizdarm und Mastzellen. *Basiswissen Allergie I-03* (2016) 26-8
- 11 *Raithel M, Hagel AF, Zopf Y et al.*: Analysis of immediate ex vivo release of nitric oxide from human colonic mucosa in gastrointestinally mediated allergy, inflammatory bowel disease and controls. *J Physiol Pharmacol* **63** 4 (2012) 317-25

Mukosa - Mastzellen am humanen Gastrointestinaltrakt Primäre Immunzellen an Schleimhäuten

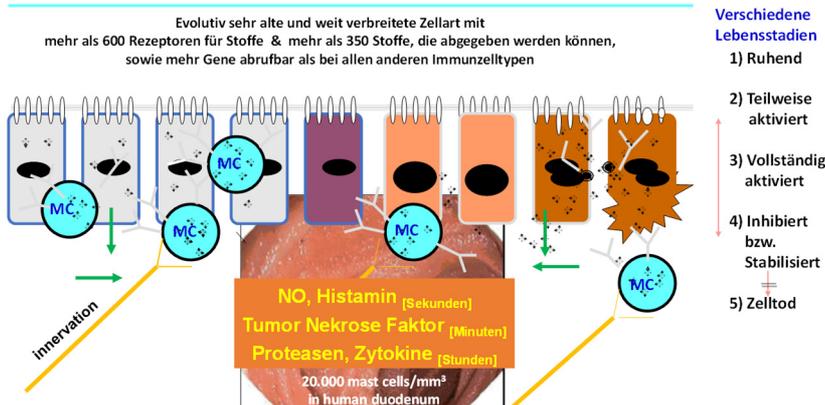


Abbildung: Mastzell-Charakteristika im Dünndarm des Menschen