

INTESTINALE DYSBIOSEN ERKENNEN UND THERAPIEREN

Diagnostische Fortschritte durch metagenomische Stuhldiagnostik

Die Bedeutung der modernen metagenomischen Stuhlanalysen zur Erkennung von Dysbiosen und Darm-assoziierten Erkrankungen sowie die therapeutische Beeinflussung dieser Störungen ist durch modernste Forschungsergebnisse, die in anerkannten wissenschaftlichen Zeitschriften publiziert wurden, sehr gut dokumentiert. Dabei konnten in gesunden Populationen einige charakteristische ‚Enterotypen‘ identifiziert werden, bei denen verschiedene Gruppen von Bakterien auf unterschiedlichen taxonomischen Ebenen unter- oder überrepräsentiert sind.

Durch die Koevolution des menschlichen Immunsystems mit der intestinalen Mikrobiota über Millionen von Jahren haben sich wechselseitige Abhängigkeiten entwickelt, die über Gesundheit oder Krankheit entscheiden können. Immerhin leben in unmittelbarer Nachbarschaft zur Darmschleimfläche von über zweihundert Quadratmetern mehr als 10^{13} stoffwechselaktive Bakterien, deren metabolische Leistung zugunsten des menschlichen Wirtes nicht hoch genug eingeschätzt werden kann. Gleichzeitig übt das menschliche Immunsystem Kontroll- und Schutzfunktionen zugunsten der Homöostase der intestinalen Mikrobiota aus. Eine wesentliche Rolle spielen dabei Defensine, aber auch nutritive Faktoren sind von großer Bedeutung.

Aus der relativen Häufigkeit bestimmter Bakterien in der intestinalen Mikrobiota lassen sich Assoziationen mit klinischen Krankheitsbildern statistisch nachweisen, die für eine individuelle Diagnostik und Therapie genutzt werden können.

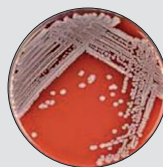
Metagenomische Stuhldiagnostik revolutioniert Erkennung und Therapie von Dysbiosen

Die klassische kulturelle Stuhl-Diagnostik erlaubt nur den Nachweis und die Quantifizierung einer sehr begrenzten Anzahl von Keimen der Mikrobiota. Unter den Bedingungen der Routinediagnostik sind nicht mehr als 5% der vorhandenen Keime detektier- und quantifizierbar.

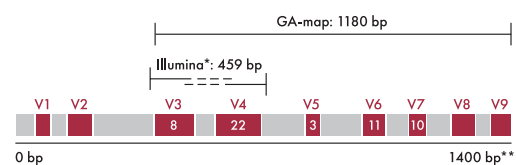
Erst durch die beeindruckenden Fortschritte der molekularen Genetik ist es jetzt möglich, eine große Zahl von Bakterien beziehungsweise Gruppen von Bakterien taxonomisch zu erfassen, was mit einer erheblichen Ausweitung der diagnostischen Möglichkeiten und Aussagekraft einhergeht.

Von der Bakterienkultur zur DNA Bestimmung

E.coli-Kultur



Bakterien 16S rRNA Gen



DNA Nachweis von Bakterien:


1. Stark erhöhte Anzahl nachweisbarer Bakterien-Spezies
2. Erheblich verkürzte Zeit bis zur Erkennung
3. Einfaches Probenhandling – lebende Bakterien werden nicht benötigt

Der von uns eingesetzte GA Dysbiose Test ist eine metagenomische Untersuchung, bei der mit Hilfe von 54 Gensonden gezielt variable Regionen der 16S-rRNA von Bakterien charakterisiert werden, um diese in der Darmmikrobiota zu identifizieren. Diese Sonden wurden auf der Grundlage der jeweiligen 16S-rRNA Sequenz spezifisch für bestimmte Bakterienspezies oder Bakteriengruppen entwickelt, z.B. Faecalibacterium prausnitzii (Spezies), Lactobacillus (Genus), Clostridia (Klasse) oder Proteobacteria (Phylum).


Der Test stellt ein diagnostisches Kriterium für die relative Häufigkeit wichtiger Bakterien im Verhältnis zu deren Wert in einer gesunden Population dar.

Diese wird auf einer Skala von -3 bis +3 dargestellt. Auf Basis der durchgeführten Studien wird über einen Algorithmus ein Dysbiose-Index errechnet, der als Summationsparameter die Abweichungen von einer gesunden Population charakterisiert. Der Test ist CE-zertifiziert und durch mehrere Patente geschützt.

Die metagenomische Untersuchung der intestinalen Mikrobiota kann sinnvollerweise ergänzt werden durch weitere Stuhluntersuchungen wie Entzündungsmarker, Permeabilitätsmarker, intestinale Immunmarker, Marker der Pankreasfunktion etc.



Kompetenzzentrum für komplementärmedizinische Diagnostik Labor Dr. Bayer im synlab MVZ Leinfelden
Max-Long-Straße 58 • D-70771 Leinfelden-Echterdingen
Telefon +49(0)7141-164 18-0 • Fax +49(0)7141-164 18-18
info@labor-bayer.de • www.labor-bayer.de



Laboratorium Dr. Bayer GmbH | Postfach 10 0444 | 70003 Stuttgart

Berichtsdatum	19.08.2015
Uhrzeit	12:29
Analyse-Nr.	1961119
Ausgangsdatum	19.08.2015
Name Patient	NL
Vorname Patient	NL
Geburtsdatum	1969
ID	Sample12
Abnahmedatum	10.08.2015
Eingangsdatum	11.08.2015

GA-map™ Dysbiose Test

TESTERGEBNIS:

K1507

POSITIV

Das GA-map™ Testergebnis ist POSITIV.
Das Mikrobiota-Muster zeigt Unterschle zu dem eines gesunden Darms.

DYSBIOSE-INDEX:

1

2

3

4

5

Dysbiose

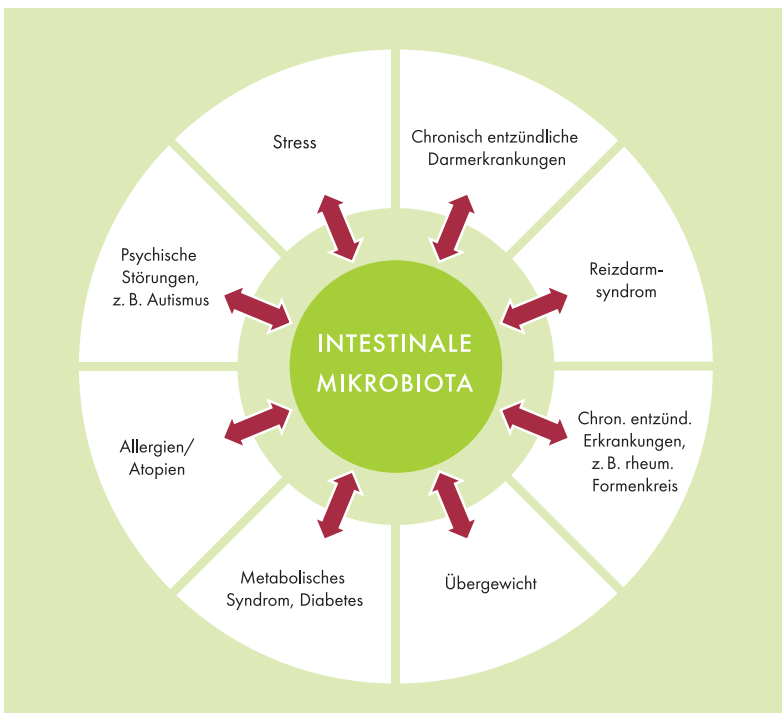
Ein Dysbiose-Index über 2 zeigt ein Mikrobiota Profil, das sich von dem einer Referenzpopulation basierend auf einer Gruppe unselektierter nicht symptomatischer Individuen (Alter: 18-70) unterscheidet.

Probe target	Erniedrigt	Normal	Erhöht				
Firmicutes	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3
<i>Ruminococcus albus</i> f. sp.							
<i>Bifidobacterium</i>							
<i>Ruminococcus gnavus</i>							
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>							
<i>Lactobacillus</i>							
<i>Streptococcus</i>							
<i>Streptococcus</i> <i>thermophilus</i> f. sp. <i>thermophilus</i>							
<i>Haemophilus influenzae</i>							
Verrucomicrobia							
<i>Akkermansia muciniphila</i>							
Bacteroidetes							
<i>Bacteroides fragilis</i>							
<i>Blautia</i>							
Proteobacteria							
<i>Chaperi</i> <i>Eubacteriaceae</i>							
Actinobacteria							
<i>Lifobacterium</i>							

Probe target	Erniedrigt	Normal	Erhöht				
Bacteroidetes / Prevotella	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3
Firmicutes / Bacilli							
Firmicutes (Clostridia)							
Proteobacteria							

Der GA-map™ Dysbiose Test ist gemäß EU-Richtlinie IVDD 98/79/EC (in vitro Medical Device Directive) CE gekennzeichnet.

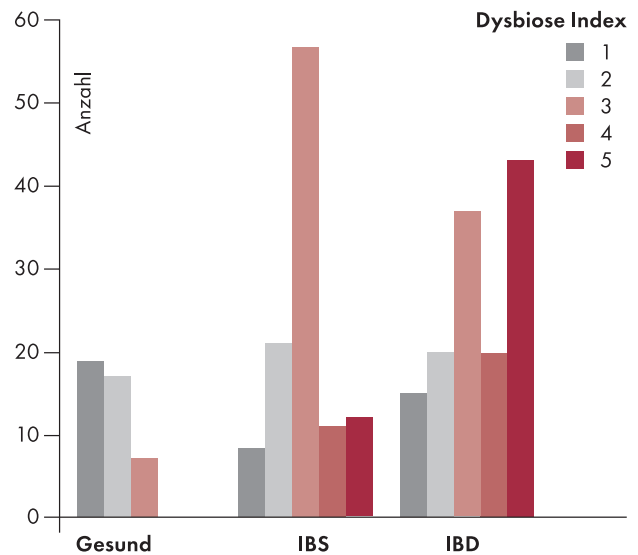
Dysbiose und chronische Erkrankungen



Untersuchungen an tierexperimentellen Modellen haben in den letzten Jahren enge Beziehungen zwischen einer veränderten Mikrobiota (Dysbiose) und verschiedenen insbesondere chronisch entzündlichen Erkrankungen nachgewiesen, die zu einem Teil auch in Humanstudien bestätigt werden konnten. Im Vordergrund stehen entzündliche Darmerkrankungen, Allergien, Adipositas, Diabetes und Tumorerkrankungen, aber auch manche neuro-degenerative Erkrankungen.

Dysbiose und entzündliche Darmerkrankungen

Der GA-Dysbiose-Test hat sich als wertvolles Diagnostikum z. B. für entzündliche Darmerkrankungen (IBD) und das Reizdarm-Syndrom (IBS) etablieren lassen. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigen Patienten mit Reizdarmsyndrom gehäuft Dysbiosen, allerdings moderater Ausprägung, während sich bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa und M. Crohn) in hoher Häufigkeit schwergradige Dysbiosen nachweisen lassen.



Dysbiose und Darmkrebs

Von chronisch entzündlichen Prozessen, wie z. B. M. Crohn oder Colitis ulcerosa ist bekannt, dass sie die Entstehung von Tumoren begünstigen. Dabei haben verschiedene Studien gezeigt, dass der dysbiotischen Mikrobiota eine ursächliche Bedeutung zukommt. An dieser Stelle sollte auch angemerkt werden, dass bei einer bestehenden dysbiotischen Mikrobiota die Wirksamkeit einer Chemotherapie von Tumoren erheblich eingeschränkt sein kann.

Dysbiose und Allergien

Aus epidemiologischen Untersuchungen lässt sich zweifelsfrei ableiten, dass zwischen dem Auftreten von Allergien und einer dysbiotischen Mikrobiota enge Zusammenhänge bestehen. So konnte bei Kindern mit allergischem Asthma eine Dominanz von Clostridium difficile bei gleichzeitig verminderten Anteilen von Bifidobakterien in der Mikrobiota nachgewiesen werden.

Dysbiose, Adipositas und Diabetes

In Humanstudien konnte gezeigt werden, dass eine dysbiotische Mikrobiota mit metabolischen Störungen wie Adipositas und Diabetes korreliert sein kann. Insbesondere wurde über eine zu geringe Kolonisierung mit Bacteroidetes und eine Dominanz von Firmicutes-Stämmen berichtet, die sich nach Gewichtsabnahme wieder normalisierte.

Dysbiose und ZNS

In zahllosen Studien wurden in den letzten Jahrzehnten die Zusammenhänge zwischen dem enteralen Nervensystem, dem enteralen Immunsystem und dem enteralen Hormonsystem untersucht. Erst durch den Nachweis eines Zusammenhangs zwischen einer dysbiotischen Mikrobiota und dem Krankheitsbild Autismus mittels Mikrobiom-Sequenzierung wurde das Interesse auf die Bedeutung einer dysbiotischen Mikrobiota für weitere gestörte Funktionen des ZNS gelenkt, wobei Zusammenhänge zwischen einer dysbiotischen Mikrobiota und Stress-Reaktionen, Angstzuständen sowie kognitiven Beeinträchtigungen bestehen.

Charakteristische Befundmuster

Auf Grund der mehrjährigen Erfahrungen mit dem GA-Dysbiose Test konnten für eine ganze Reihe von Keimen häufig vorkommende Veränderungen bei bestimmten Erkrankungen herausgearbeitet werden. Gleichzeitig haben sich bei definierten Erkrankungen bestimmte Keim-Konstellationen erkennen lassen, die die gestörten Gleichgewichte innerhalb der intestinalen Mikrobiota widerspiegeln können.

Erkrankung	Befundkonstellation
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa/M. Crohn)	F. prausnitzii ↓ Firmicutes ↓ Bacteroidetes ↑ E. coli ↑ Proteobacteria ↑ im akuten Schub auch Lactobacillus ↑ Bifidobacterium ↑
Reizdarmsyndrom	Bifidobacterium ↓ Lactobacillus ↑
Übergewicht	Bacteroidetes ↓ Bifidobacterium ↓ Firmicutes ↑
Metabolisches Syndrom/Typ 2 Diabetes	F. prausnitzii ↓ Proteobacteria ↑ E. coli ↑ Firmicutes/Bacteroides-Ratio ↑
Nicht-alkoholische Fettleber	Alistipes ↓ Prevotella ↓ Lactobacillus ↑ Escherichia ↑ Streptococcus ↑
Autismus	Firmicutes ↓ Bacteroidetes ↑ Proteobacteria ↑
Raucher	Firmicutes ↓ Bacteroidetes ↑

Interventionen in die Mikrobiota

Beim gesunden Menschen nehmen Alter, Geschlecht, Genetik, Ernährung, Lebensbedingungen, Verhaltensweisen etc. Einfluss auf die Struktur und Funktion der Mikrobiota. Ebenso kommt es unter verschiedensten Krankheitszuständen und deren Therapien zu entsprechenden Veränderungen.

Eine Vielzahl exogener Faktoren ist also in der Lage, strukturelle und funktionelle Veränderungen an der Mikrobiota herbeizuführen. Ebenso ist es unter therapeutischen Zielsetzungen möglich, durch entsprechende gezielte Interventionen in die Mikrobiota einzugreifen.

Das Repertoire reicht dabei von Nahrungsmitteln (z. B. Präbiotika) und Arzneimitteln (z. B. Antibiotika) bis zur Gabe von Bakterienkulturen (z. B. Probiotika) und dem Transfer einer gesamten allogenen Mikrobiota (z. B. Stuhltransplantation). Begleitende Maßnahmen können Lebensstilmodifikation, Ernährungsumstellung, Phytotherapeutika, Mikronährstoffe und auch psychotherapeutische Maßnahmen (z. B. beim Reizdarmsyndrom) beinhalten.



Untersuchungsmaterial und Kosten

Für die metagenomische Stuhldiagnostik wird ein Stuhlröhrchen mit mindestens 5 g Stuhl benötigt. Die Kosten betragen:

Privatpatient (GOÄ x 1,15): 319,31 Euro

Selbstzahler (GOÄ x 1,00): 278,20 Euro