

# **Die Hirn-Darm-Mikrobiom-Achse und ihre Interaktionen**

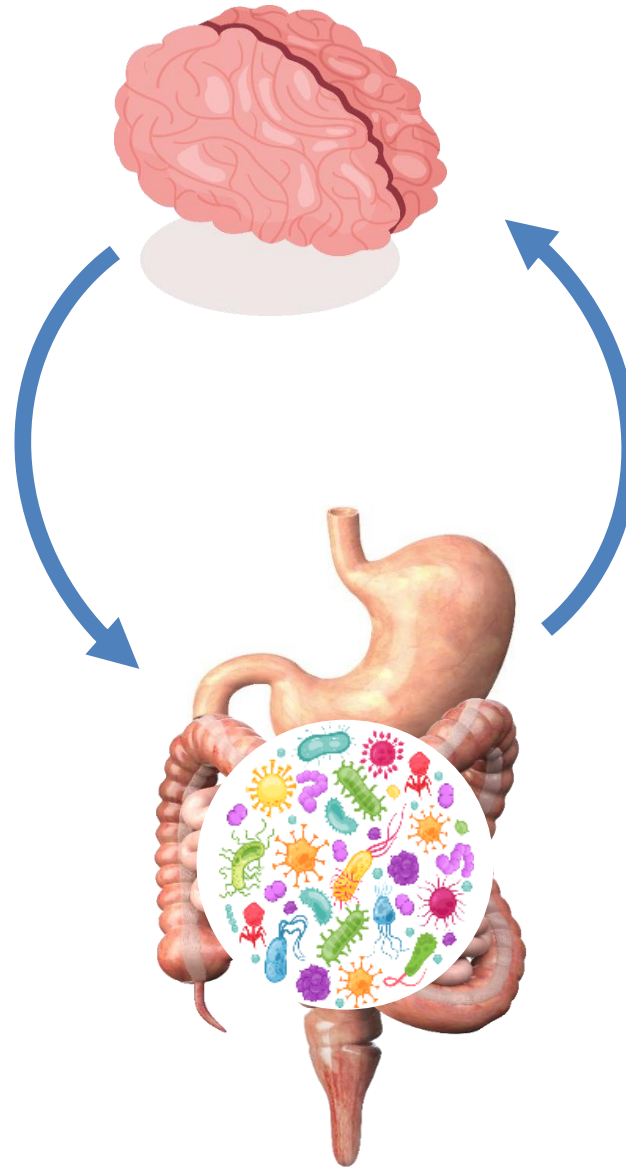
–

## **Labordiagnostik und klinische Bedeutung**

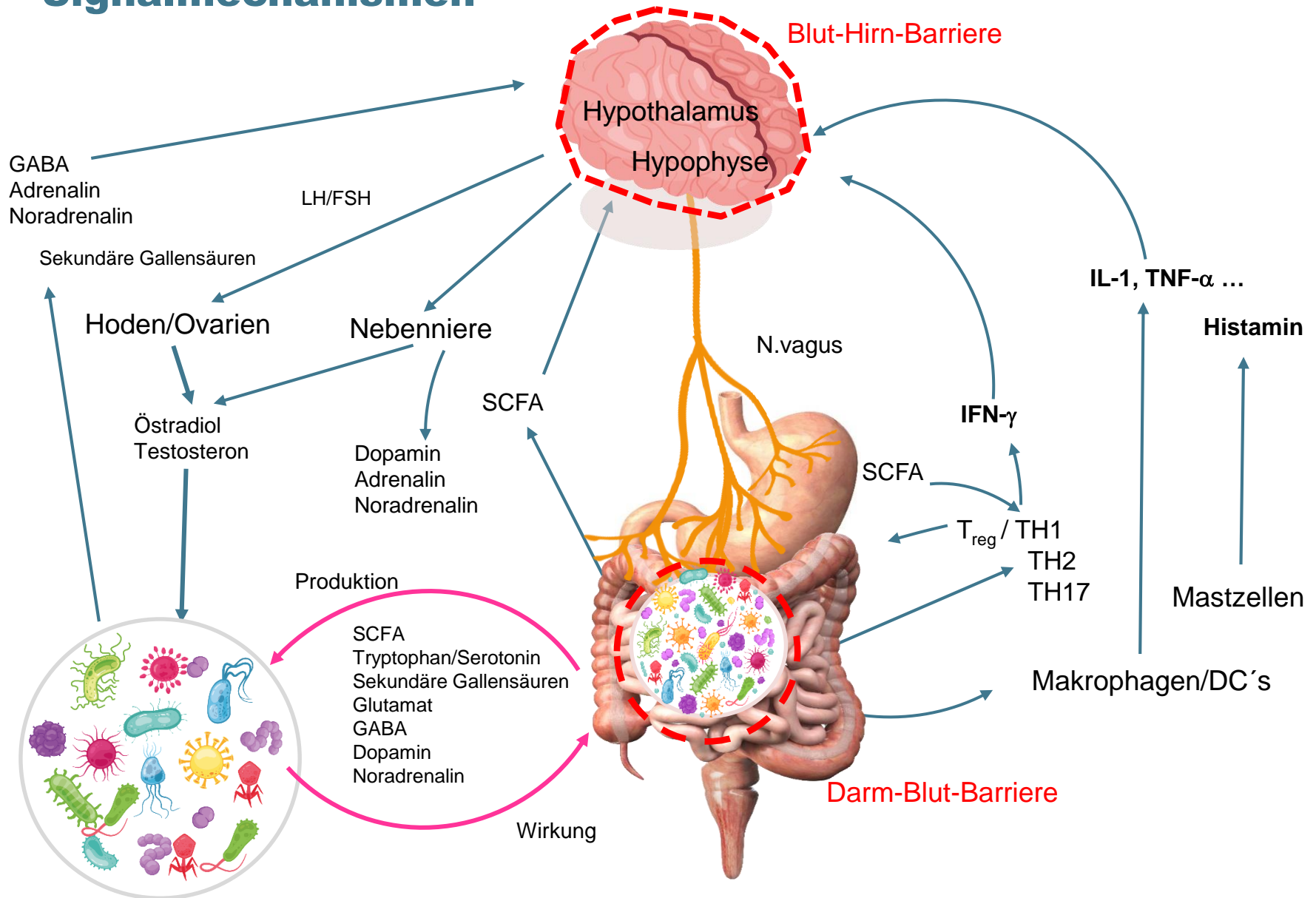
Dr. Volker von Baehr

**Darm-Hirn-Achse**

**= Mikrobiom-Darm-Hirn-Achse**



# Darm und Darmmikroben kommunizieren **bidirektional** mit dem ZNS über nervale, endokrine und immunologische Signalmechanismen

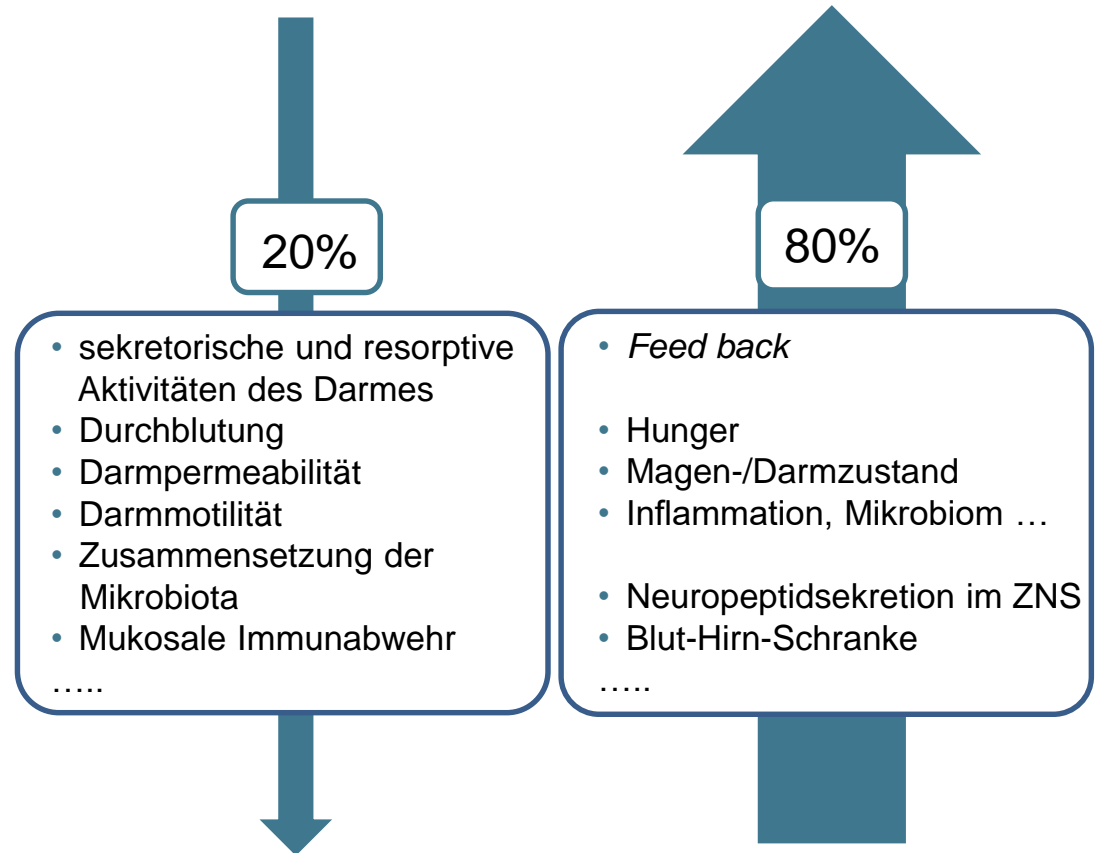
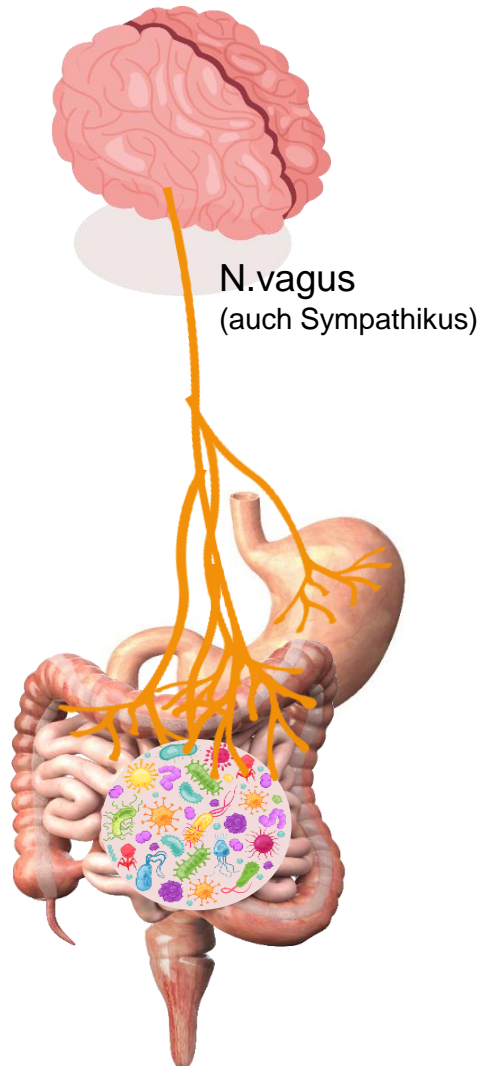


**Nervale Kommunikation**

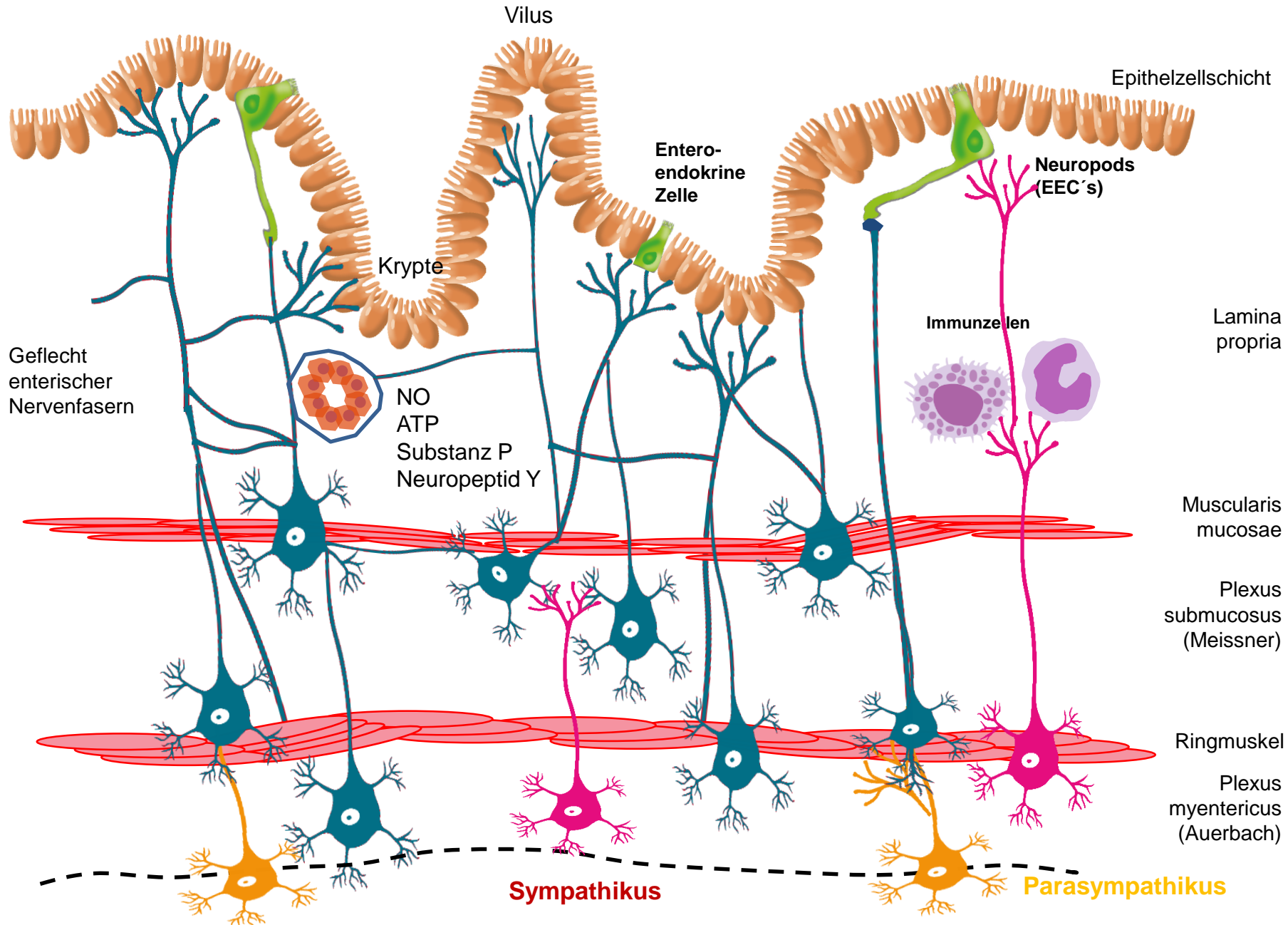
**Endokrine Kommunikation**

**Immunologische Kommunikation**

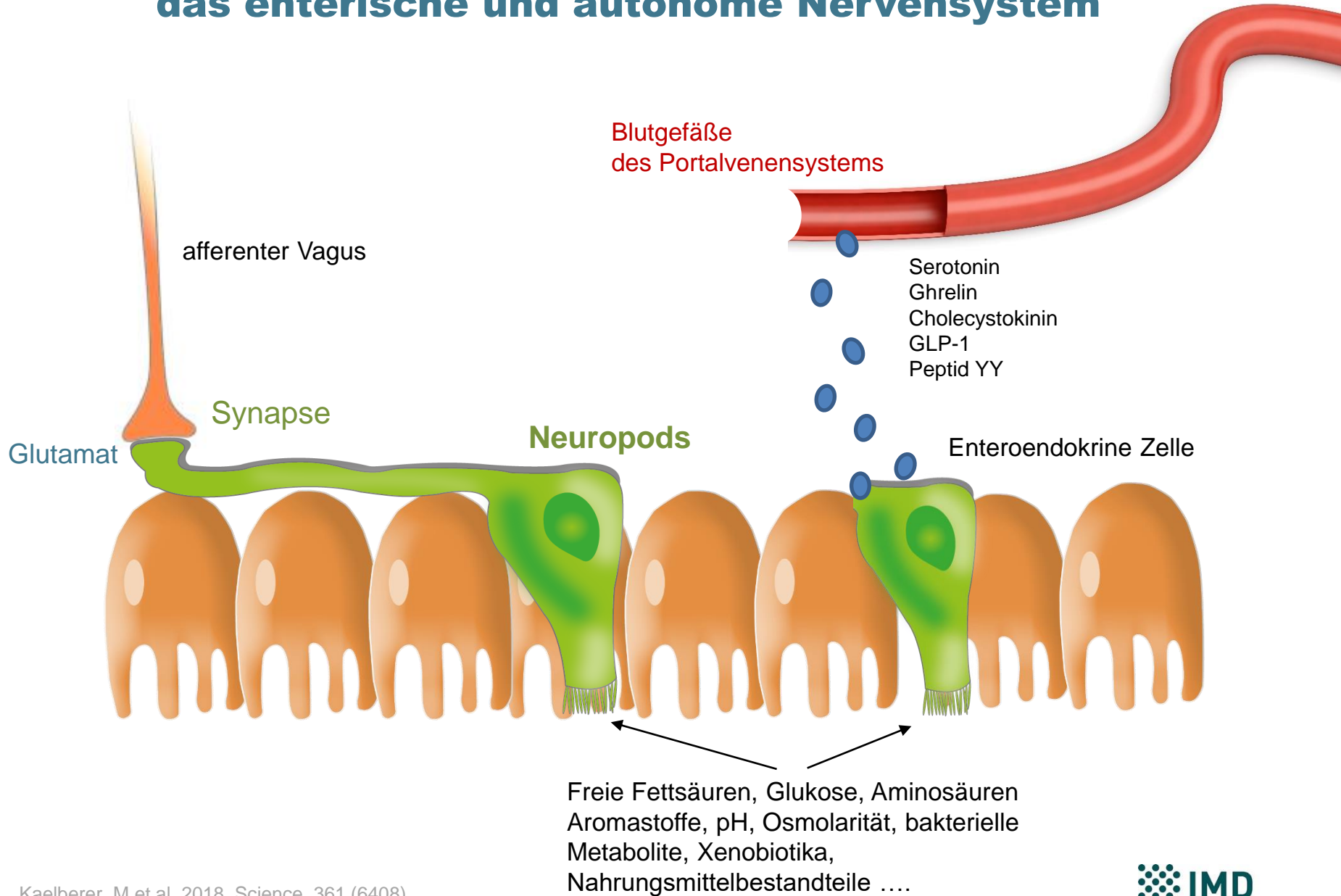
# Der N. vagus reguliert bidirektional und beeinflusst das enterische Nervensystem, das Mikrobiom und das intestinale Immunsystem



# Parasympathikus und Sympathikus beeinflussen das enterische Nervensystem



# Neuropods = sensorischen Epithelzellen mit Anschluss an das enterische und autonome Nervensystem



**Nervale Kommunikation**

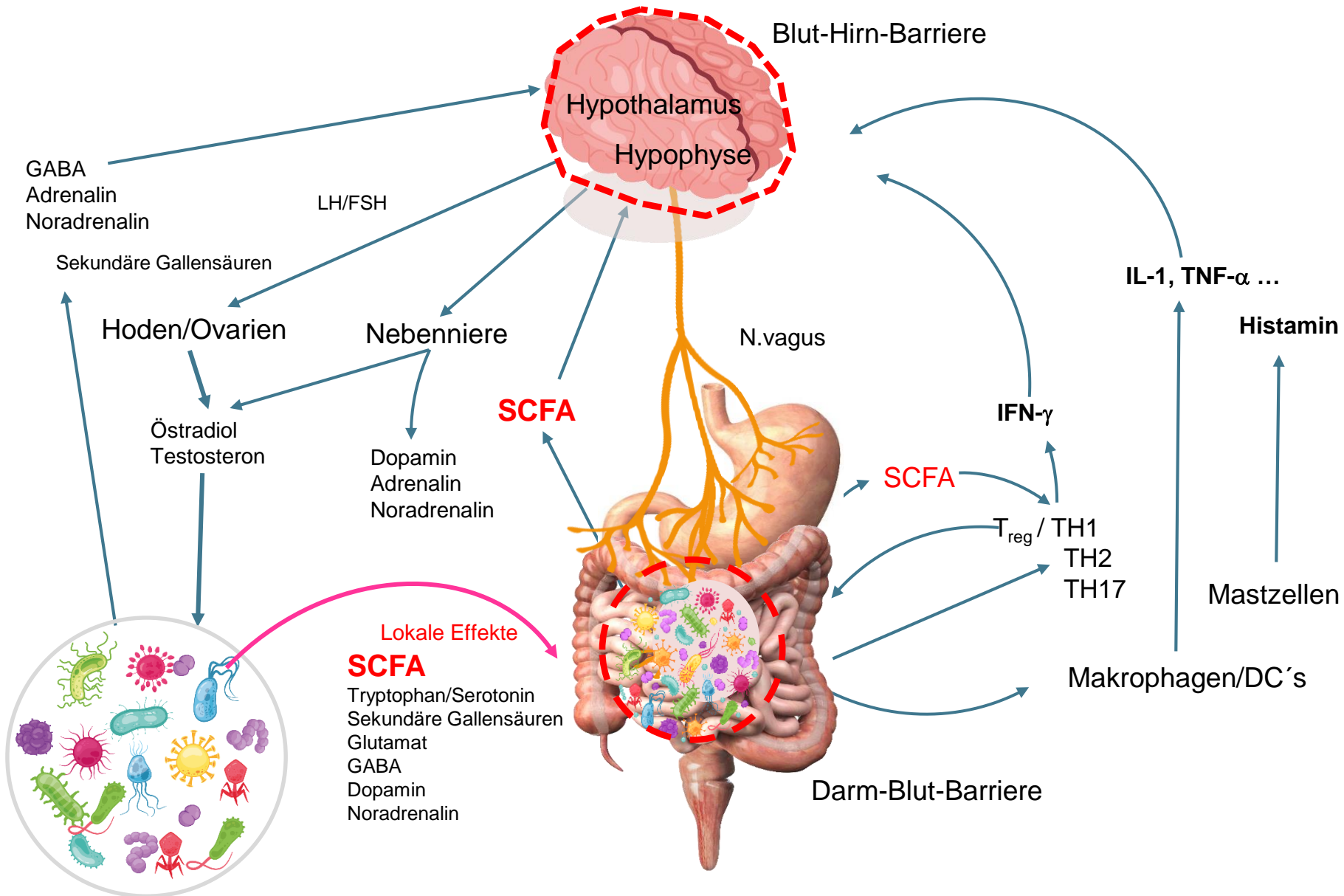
**Endokrine Kommunikation**

**Immunologische Kommunikation**





# Endokrine Kommunikation





# SCFA zeigen lokale und systemische Effekte



# SCFAs im Stuhl zeigen die zu geringe Bildung im Darm an

## Kurzkettige Fettsäuren im Stuhl (GC-MS/MS)

Acetat	39,3	µmol/g	> 95,0	vermindert
Propionat	10,9	µmol/g	> 22,0	vermindert
Butyrat	0,71	µmol/g	> 20,0	vermindert

Material: 1 Stuhlröhrchen

Das Material muss nach 48 h im Labor sein (kein Frost !)

Kosten für Selbstzahler: 52,46 € (1,0-fach GOÄ).

# Ursache: zu wenig SCFA-bildende Bakterien

Molekulargenetisches Mikrobiotaprofil (PCR + Hybridisierung)

	5	1	1 2 3 4 5
Dysbiose-Index	5	1	
bakterielle Diversität	1,6	> 2,5	
Butyratbildung	vermindert	normal	
Mukosaprotektion	vermindert	normal	
Kolonisationsresistenz	normal	normal	
Proinflammatorische Bakterien	erhöht	normal	



Butyratbildung

Anaerobutyricum hallii	normal	normal	
Eubacterium rectale	vermindert	normal	
Faecalibacterium prausnitzii	vermindert	normal	

Mukosaprotektion

Akkermansia muciniphila	vermindert	normal	
Faecalibacterium prausnitzii	vermindert	normal	
Lactobacillus spp.	normal	normal	

Kolonisationsresistenz

Bacteroides spp.	erhöht	normal	
Bacteroides spp. & Prevotella spp.	leicht erhöht	normal	
Bifidobacterium spp.	vermindert	normal	
Lactobacillus spp.	normal	normal	

Proinflammatorische Bakterien

Proteobacteria gesamt	stark erhöht	normal	
Enterobacteriaceae	leicht erhöht	normal	
E. coli & Shigella spp.	erhöht	normal	

weitere Darmpathologie-assoziierte Bakterien

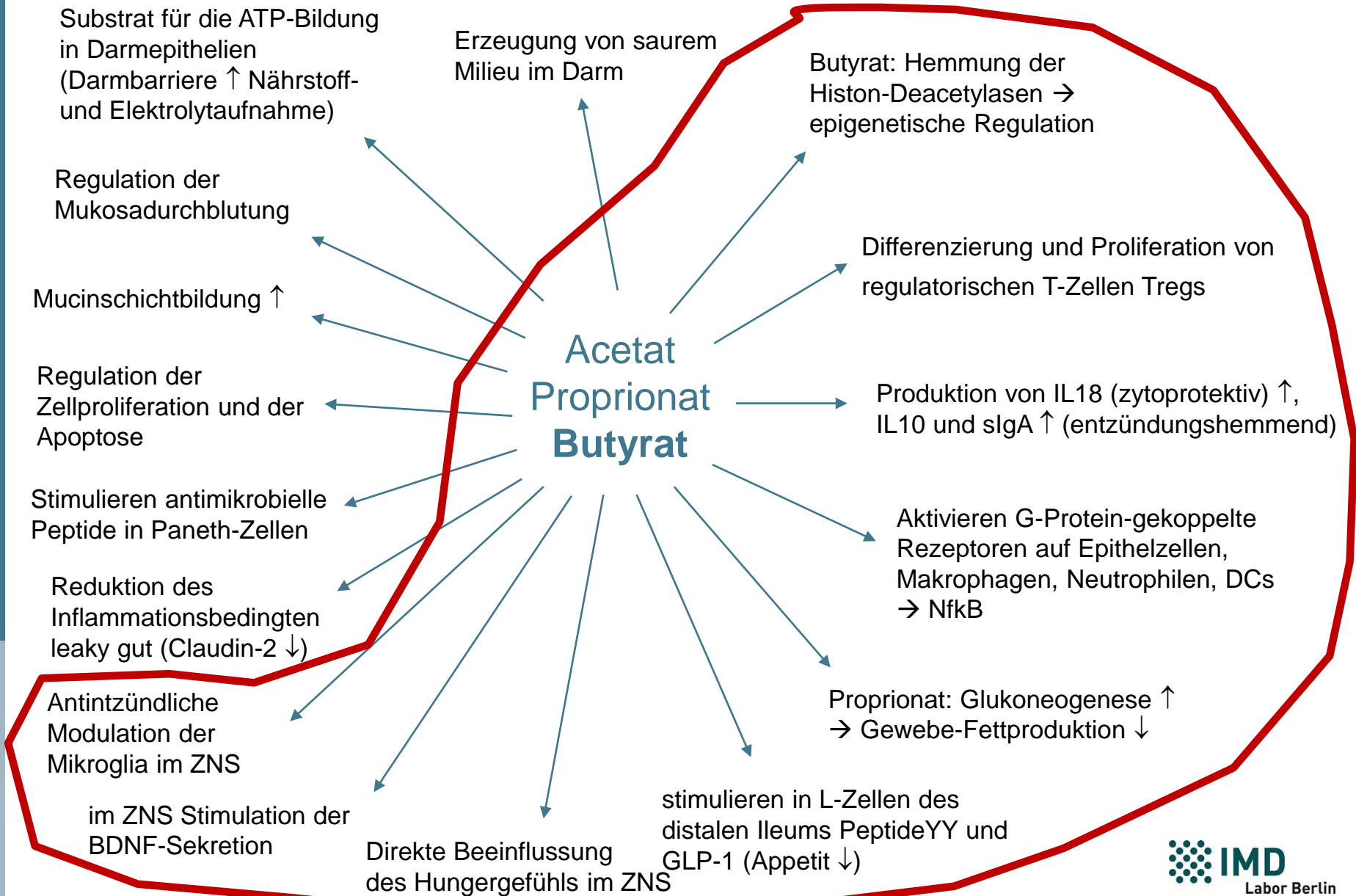
Actinobacteria

Actinobacteria gesamt	normal	normal	
Actinomycetales	normal	normal	


Bacteroidetes

Alistipes spp.	leicht erhöht	normal	
Bacteroides fragilis	normal	normal	
Parabacteroides spp.	normal	normal	

# Hier ist aber die SCFA-Menge im Blut entscheidend



# Nur die SCFA-Spiegel im Serum zeigen die systemische Verfügbarkeit an

 <b>IMD</b> Labor Berlin		<b>Ärztlicher Befundbericht</b>	
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
<b>Kurzkettige Fettsäuren (GC-MS) i. Serum</b>			
Acetat	<b>84,6</b>	µmol/l	> 97,0
Propionat	<b>10,3</b>	µmol/l	> 12,2
Butyrat	<b>5,1</b>	µmol/l	> 6,7

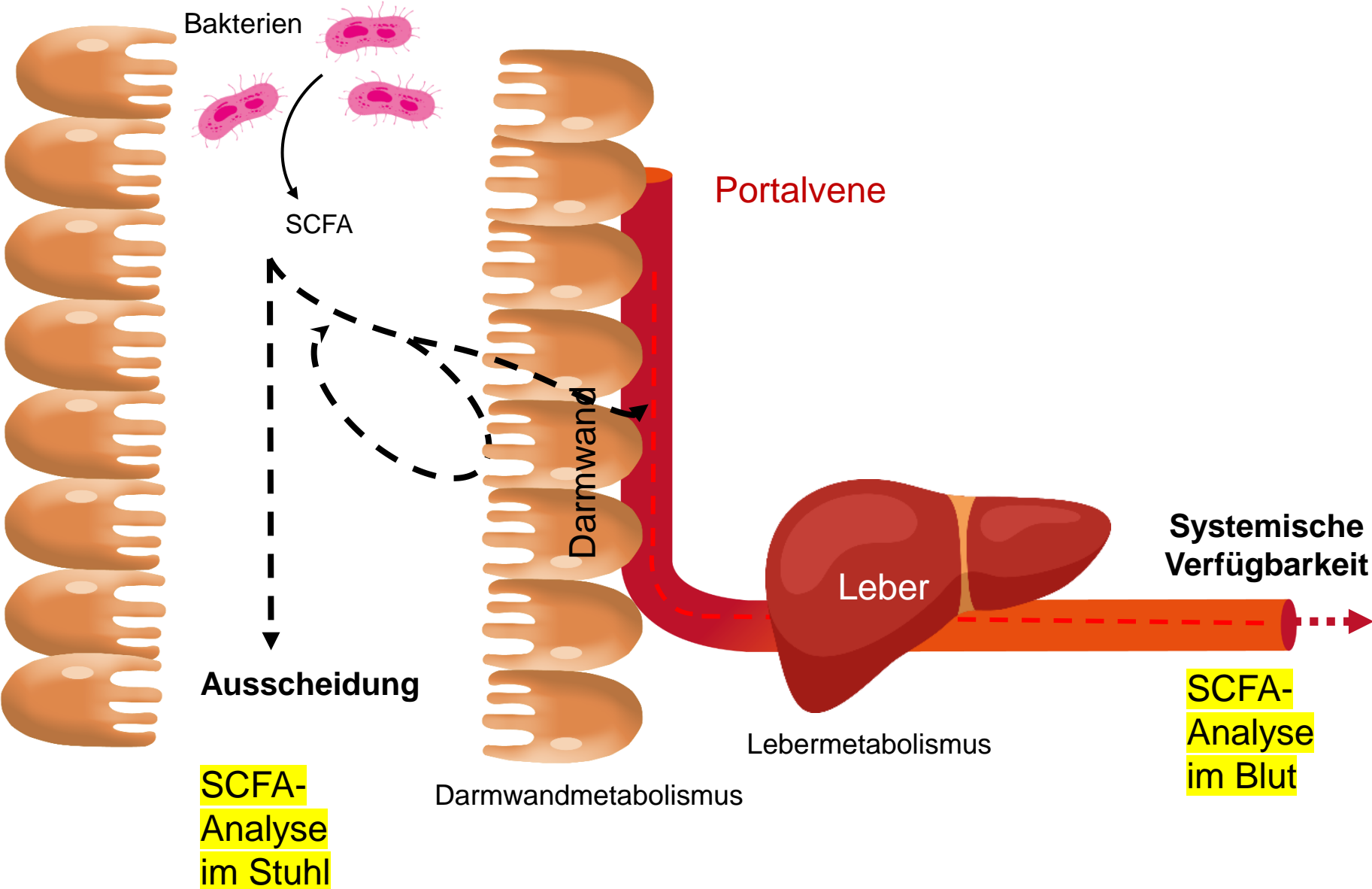
Material: 1 ml Vollblut (Serum)

Blut muss nach 24 h im Labor sein (Kuriertransport)

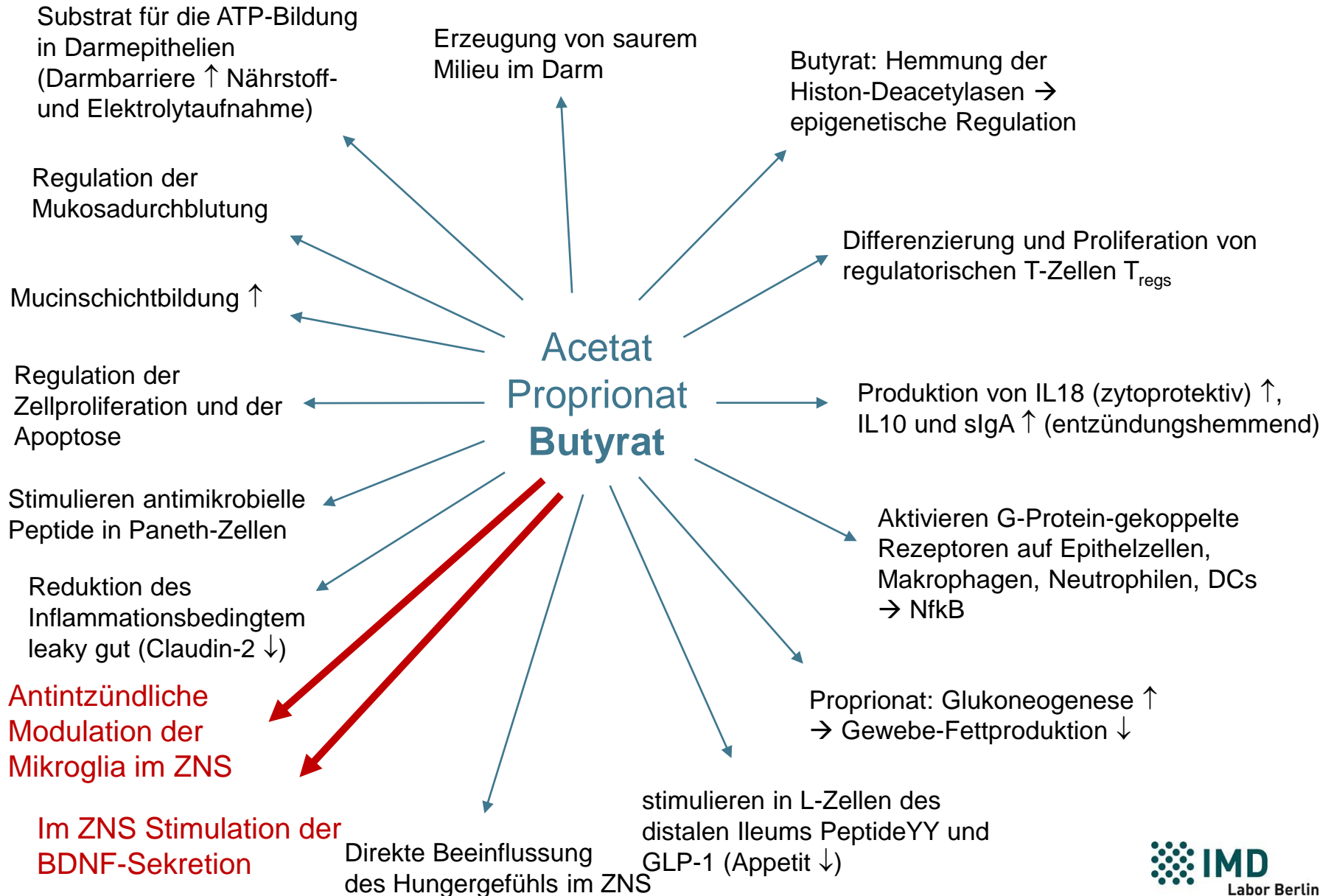
Kosten für Selbstzahler: 52,46 € (1,0-fach GOÄ).



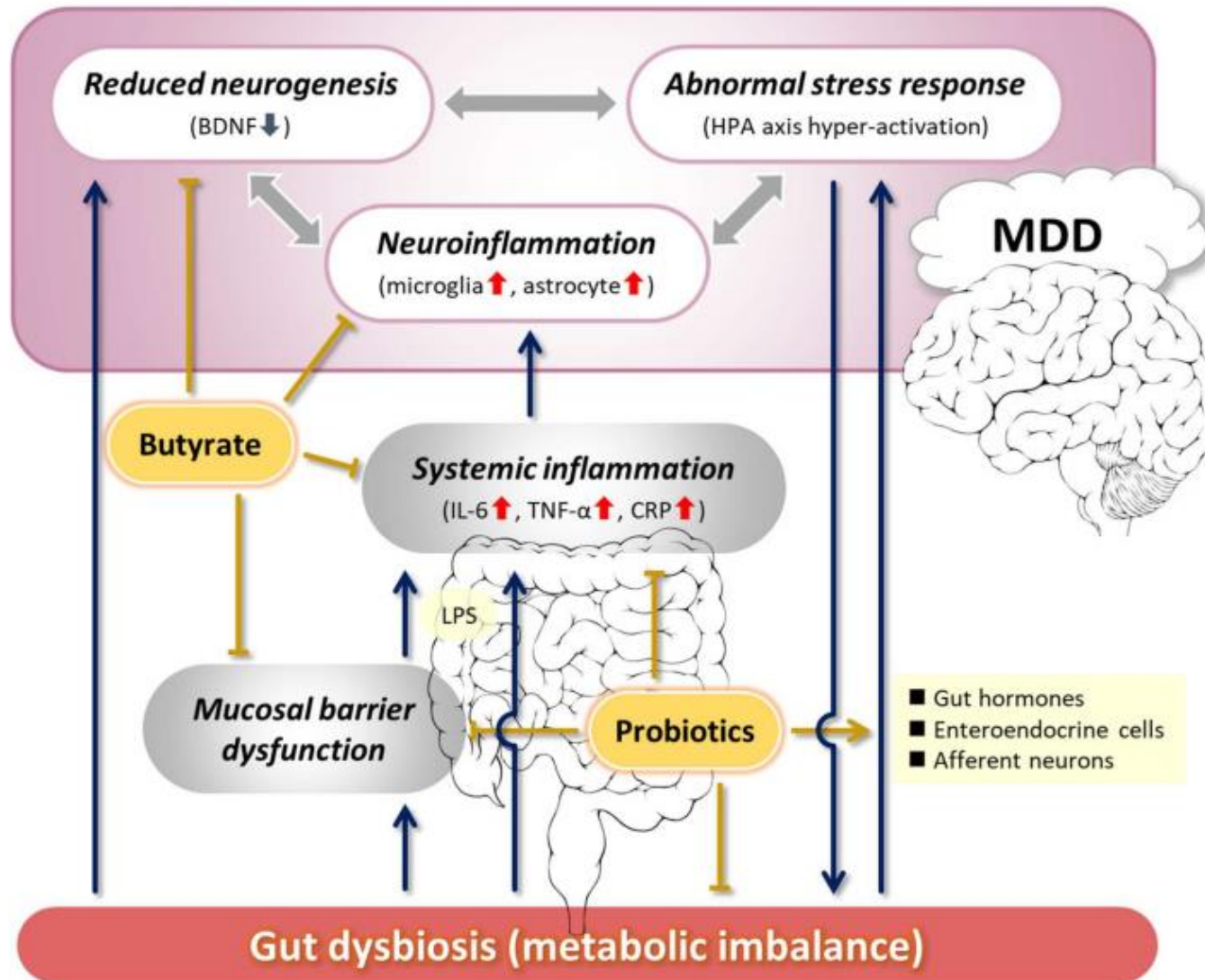
# Warum gibt es Unterschiede zwischen Blut und Stuhl?



# Ins ZNS kommen SCFA nur über den Blutweg



# Im ZNS stimuliert Butyrat die Synthese von BDNF



# BDNF (Brain-derived neurotrophic factor)

- Neurotrophin, wird überwiegend im Hippocampus gebildet
- verteilt im Cytoplasma der Perikaryen von zentralen und peripheren Neuronen
- fördert Wachstum von Neuronen und Synapsen, stärkt Langzeitgedächtnis, abstraktes Denken und geistige Flexibilität
- Thrombozyten sind Speicherpool in der Peripherie
- BDNF kann die Blut-Hirn-Schranke frei passieren
- Serumspiegel korreliert zu BDNF-vermittelten Effekten im ZNS

Lang U. Correlation between serum brain-derived neurotrophic factor level and an in vivo marker of cortical integrity, Biol Psychiatry 2007;62:530-5.

# Erniedrigte BDNF-Spiegel im Blut sind Folge zu geringer im Blut zirkulierender SCFA's

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
--------------	----------	---------	-----------------

<b>BDNF i. Serum (PIA)</b>	<b>16.5</b>	ng/ml	18.3 – 31.4
----------------------------	-------------	-------	-------------

Erniedrigtes BDNF-Spiegel weisen aus eine gesteigerte Stressbelastung hin und wurden in Studien gehäuft bei Depression und Fatigue beobachtet.

**Kurzkettige Fettsäuren (GC-MS) i. Serum**

Acetat	<b>84.6</b>	µmol/l	> 97.0
--------	-------------	--------	--------

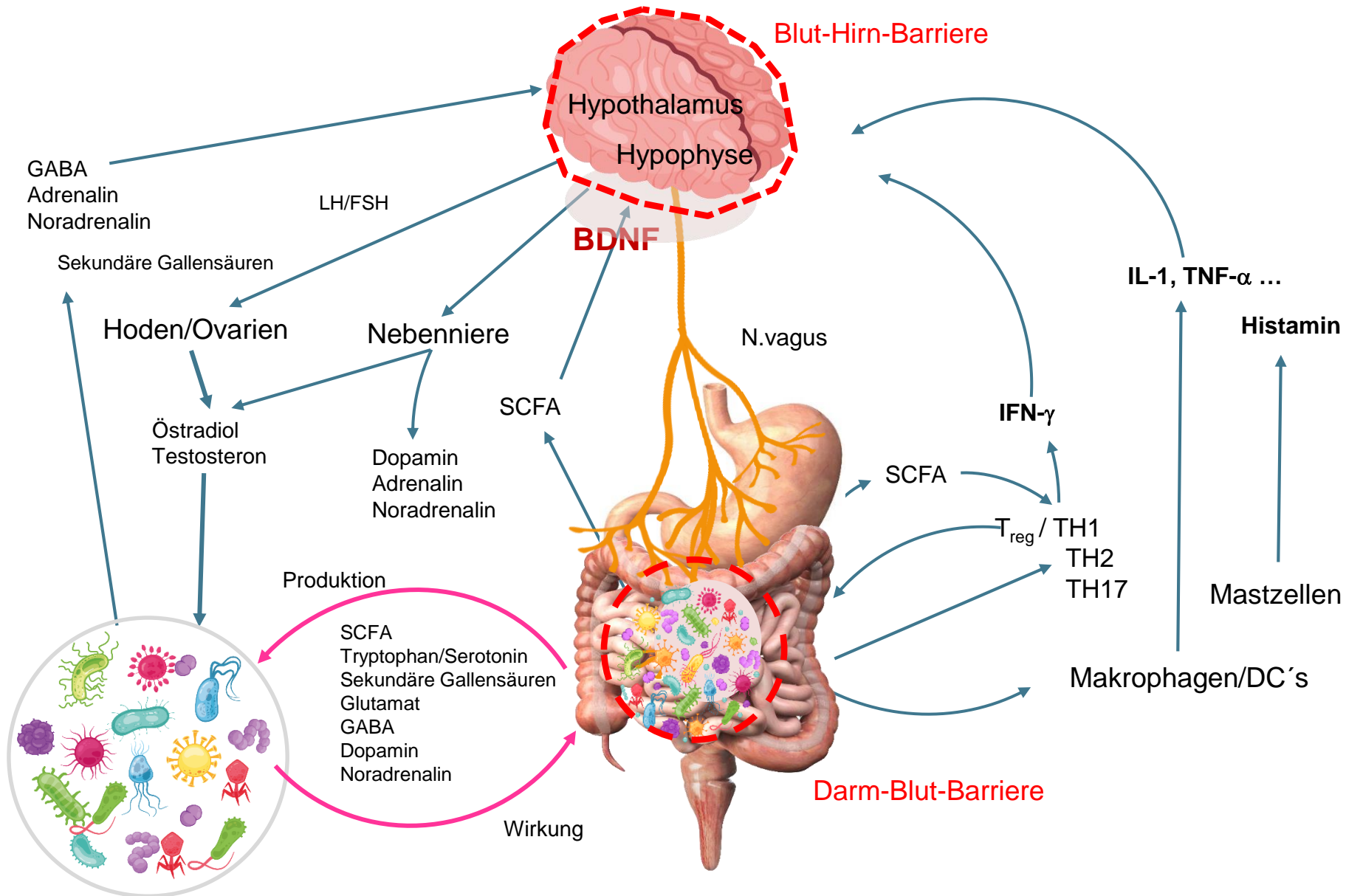
Propionat	<b>10.3</b>	µmol/l	> 12.2
-----------	-------------	--------	--------

Butyrat	<b>5.1</b>	µmol/l	> 6.7
---------	------------	--------	-------

# BDNF (Brain-derived neurotrophic factor)

- Erniedrigte Blutspiegel bei Depressionen und Posttraumatischem Stress-Syndrom
- bei neurodegenerativen Erkrankungen können die BDNF-Blutspiegel stadienabhängig erhöht oder vermindert sein.
- BDNF ist Vermittler verstärkter Nahrungsaufnahme über vagale afferente Impulse
- Erniedrigte BDNF-Serumwerte
  - im Alter
  - durch psychosozialen Stress
  - bei Schlafmangel
  - bei Ernährung mit mehrfach gesättigten Fette und Zucker
- Anstieg der BDNF-Serumwerte durch:
  - Sport (Synthese auch durch kontrahierende Muskelzellen)
  - Gabe von Omega-3-Fettsäuren, Zink und Vitamin E
  - Schlafregulation
  - Stressabbau
  - Dysbiose-Therapie und Behandlung von *leaky gut*

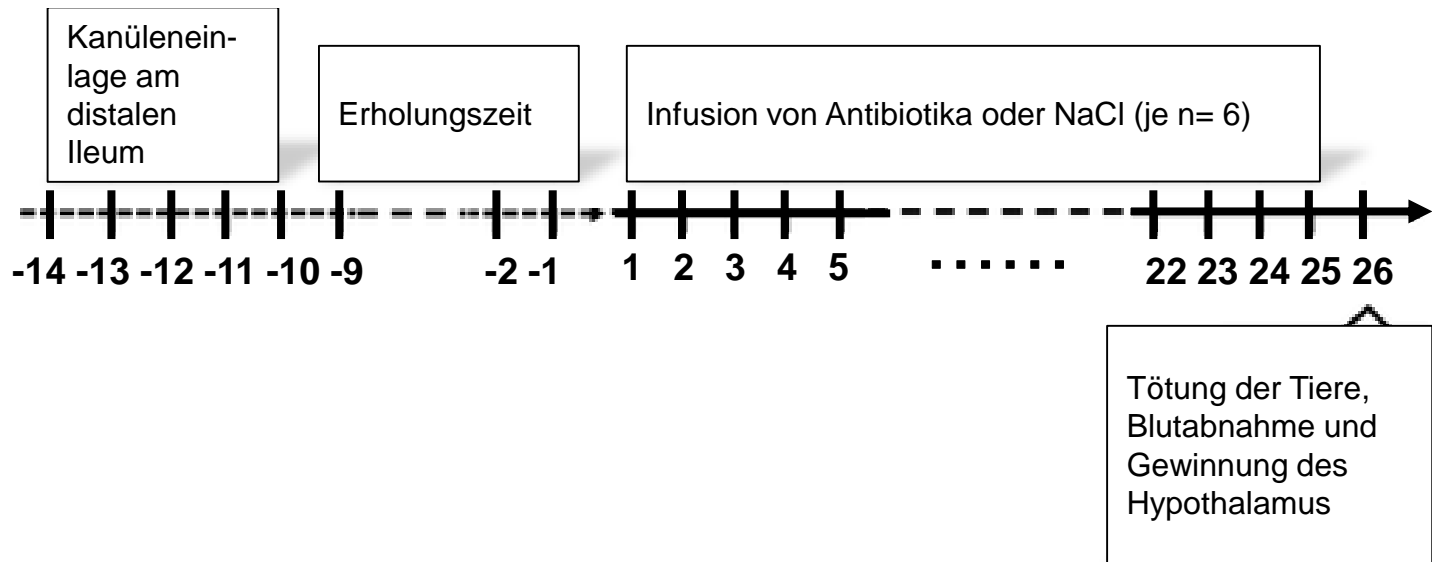
# BDNF ist ein Vermittler zwischen Darm und ZNS



# Antibiotikagabe

→ Reduktion der Darmbakterien

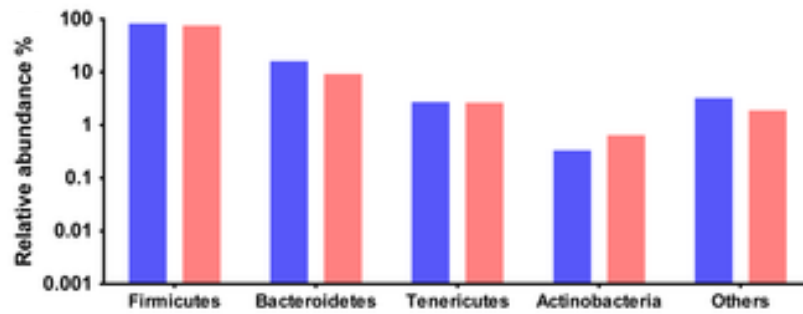
→ veränderte Neurotransmitter in Darm und Blut



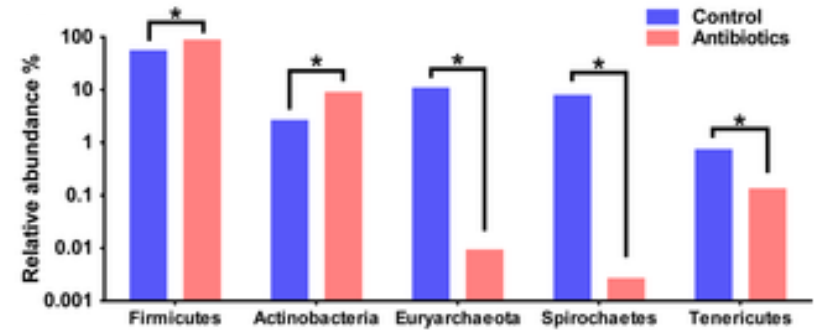


# Mikrobiomanalytik

## Dünndarm

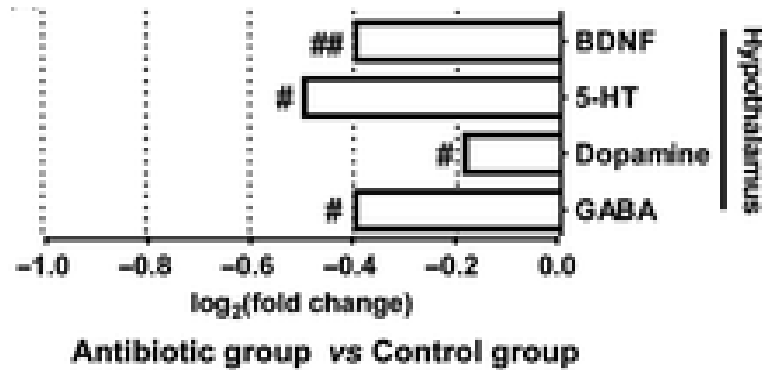


## Dickdarm (Stuhl)

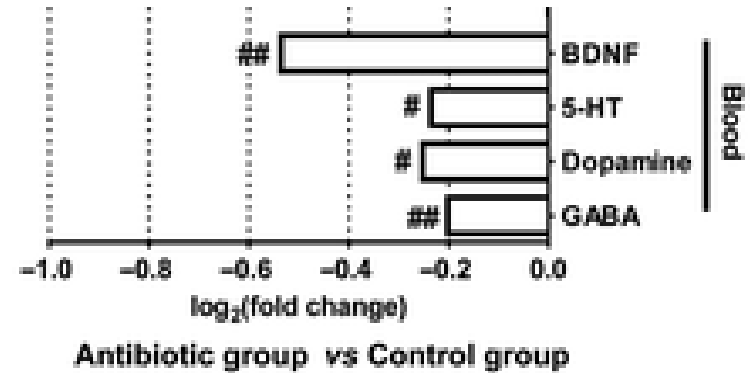


# Proteinanalysen

## Hypothalamus



## Blut (Serum)



BDNF *Brain-derived neurotrophic factor*

Gao K. *J Neurochem* 2018;146:219-234.

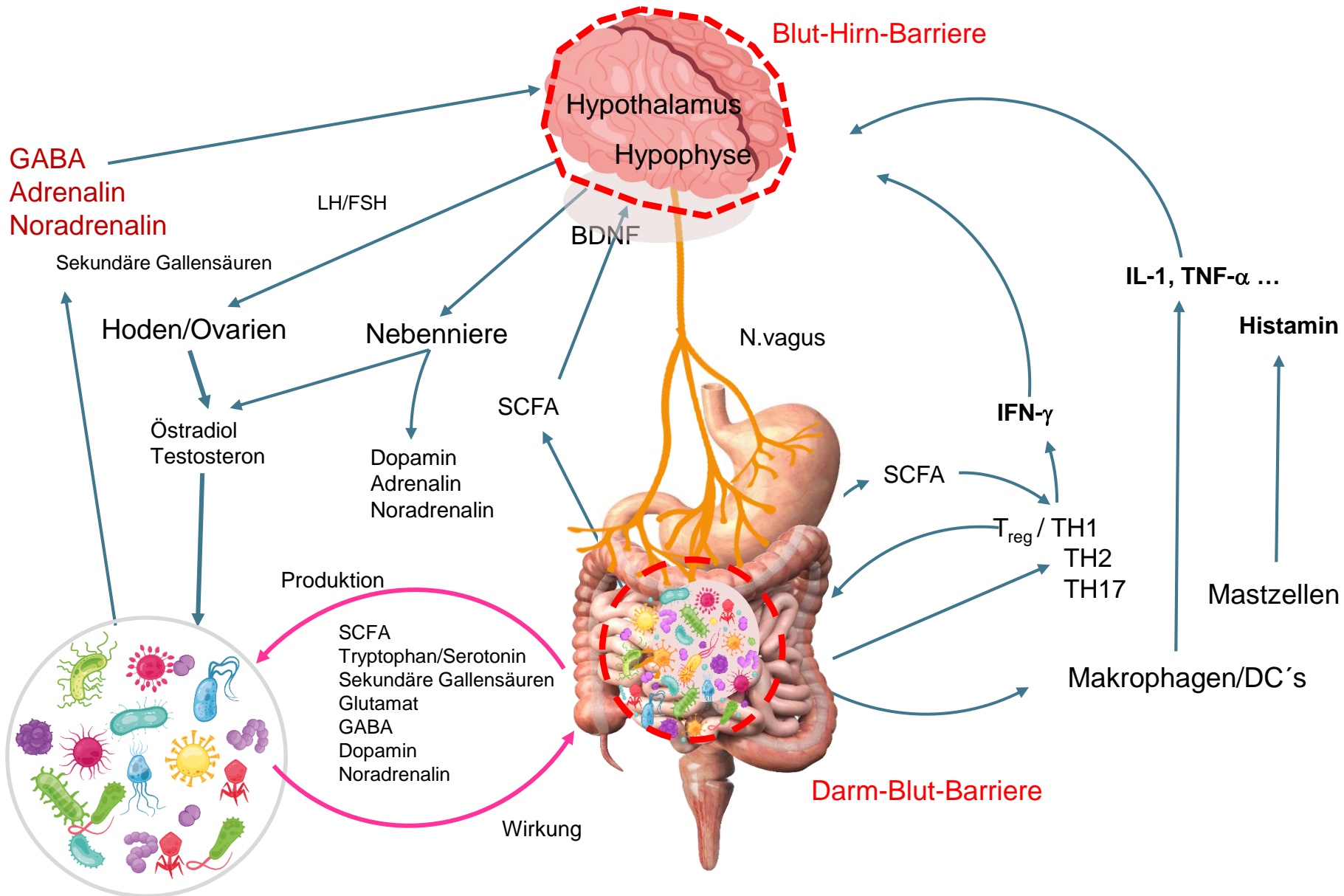
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
BDNF i. Serum (PIA)	<b>9.23</b>	ng/ml	18.3 - 31.4

Erniedrigte BDNF-Spiegel weisen auf eine gesteigerte Stressbelastung hin und wurden in Studien gehäuft bei Depression und Fatigue beobachtet. Ein Dysbiose-bedingter Mangel an kurzkettigen Fettsäuren (v.a. Butyrat) kann kausal (mit)verantwortlich sein. Ggf. Bestimmung der kurzkettigen Fettsäuren im Serum und im Stuhl empfohlen.

## Im Tierversuch lassen sich durch Probiotika BDNF-Spiegel erhöhen

- Bifidobacterium breve 6330 erhöht die BDNF-mRNA-Expression im Hypocampus  
O'Sullivan E. Benef Microbes 2011
- Bifidobacterium longum NCC3001 normalisiert angsthähnliches Verhalten und den hippocampalen neurotrophen Faktor (BDNF) bei Mäusen mit infektiöser Kolitis  
Bercik P. Neurogastroenterol Motil 2011
- Probiotische Kombination aus Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175 verhindert bei Mäusen die stressinduzierte Abnormalität der Gehirnaktivität und erhöht die BDNF mRNA-Expression  
Ait-Belgnaoui A. Neurogastroenterol Motil 2014

# Darmbakterien und Neurotransmitter



# EEC's und Darmmikroben produzieren Neurotransmitter

## Exzitatorische:

Glutamat, Azetylcholin,  
Dopamin, Noradrenalin

## Inhibitorische:

GABA,  
Serotonin (körpereigene Produktion wird verstärkt)

- Enteroendokrine Zellen im Dünndarm → Glutamat  
Kaelberer M.M. Science. 2018
- Bact. fragilis, Parabacteroides, Eubacterium, and Bifidobacterium → GABA  
Strandwitz P. Nat. Microbiol. 2019
- Bac. acetylcholoni, Lactobacillus plantarum, Bac. subtilis, E.coli → Acetylcholin  
O'Donnell, M.P Nature 2020
- Staphylokokken → Dopamine (> 50% des Körperdopamins im Darm)  
Luqman, A. Cell Rep. 2018
- Clostridien u.a. → Norepinephrine  
Asano A. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2012

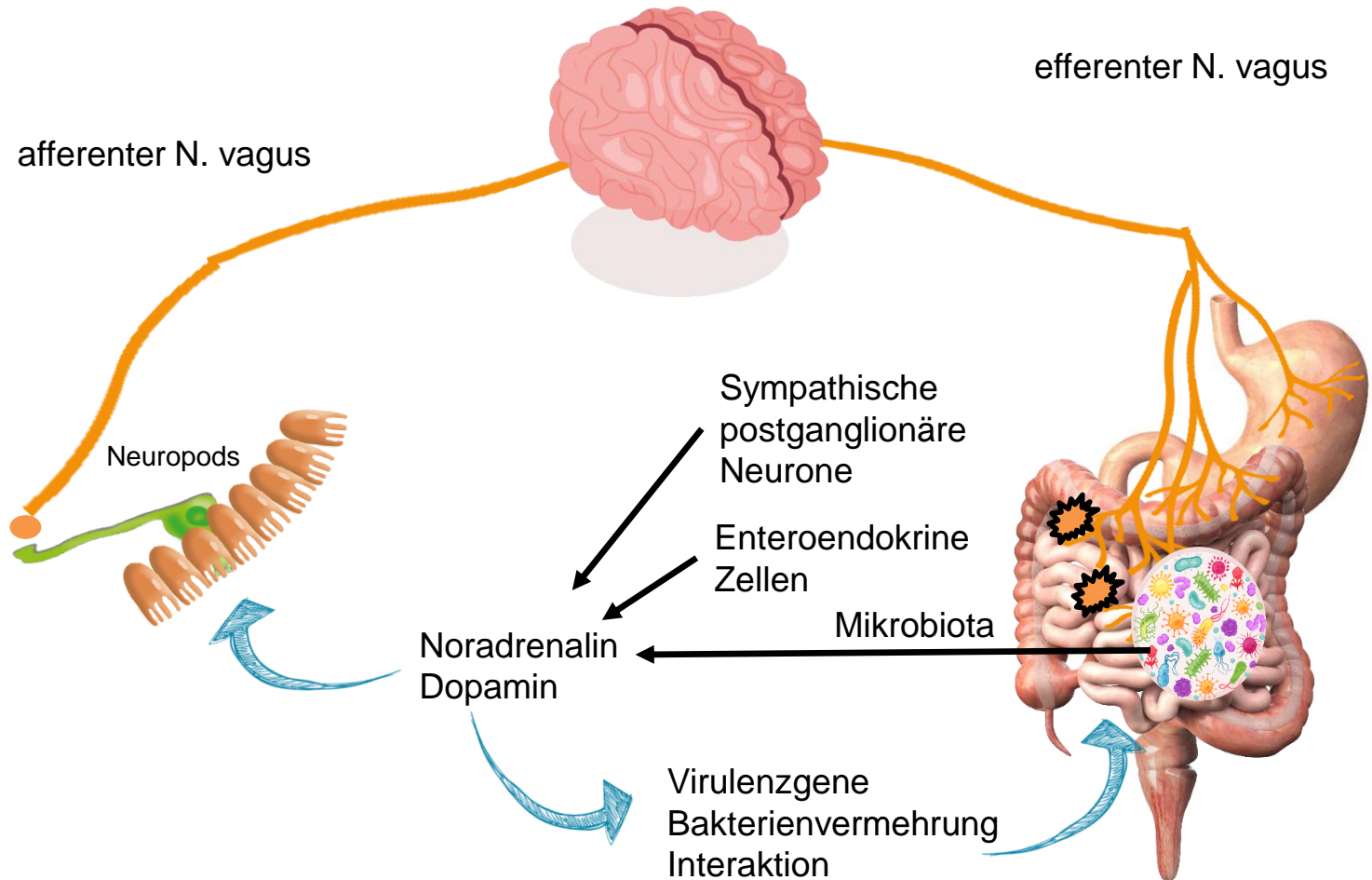
## **ABER:**

## **Neurotransmitter penetrieren nicht die Blut-Hirn-Schranke**

Strandwitz P. Brain Res. 2018;1693:128–133.

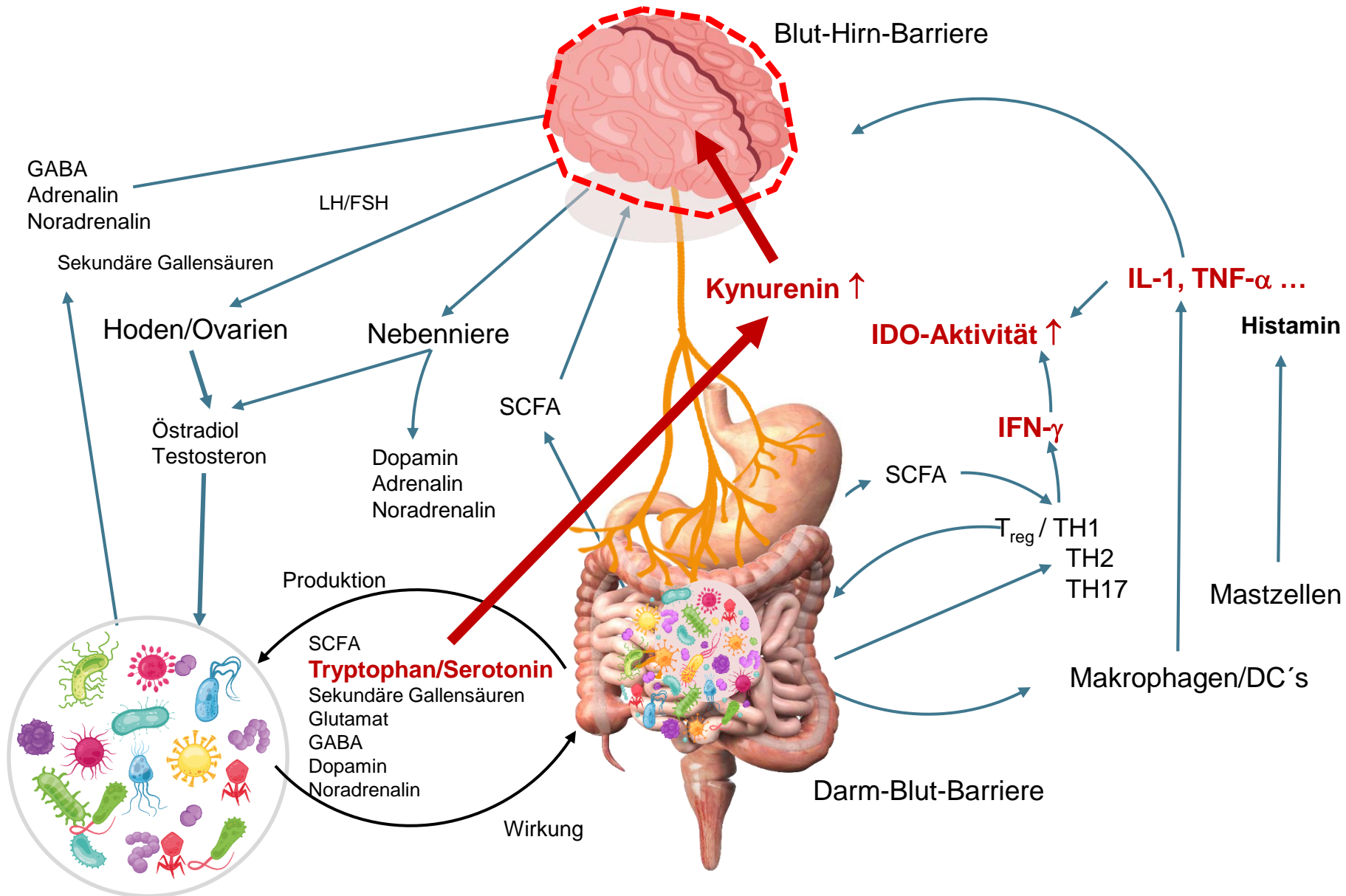
Die Aussagekraft von Blut- und Urinspiegeln der Neurotransmitter ist für die Frage „Neurostress“ relativ gering

# Die Rückkopplung ins ZNS erfolgt Neuropod-vermittelt über den N. vagus.



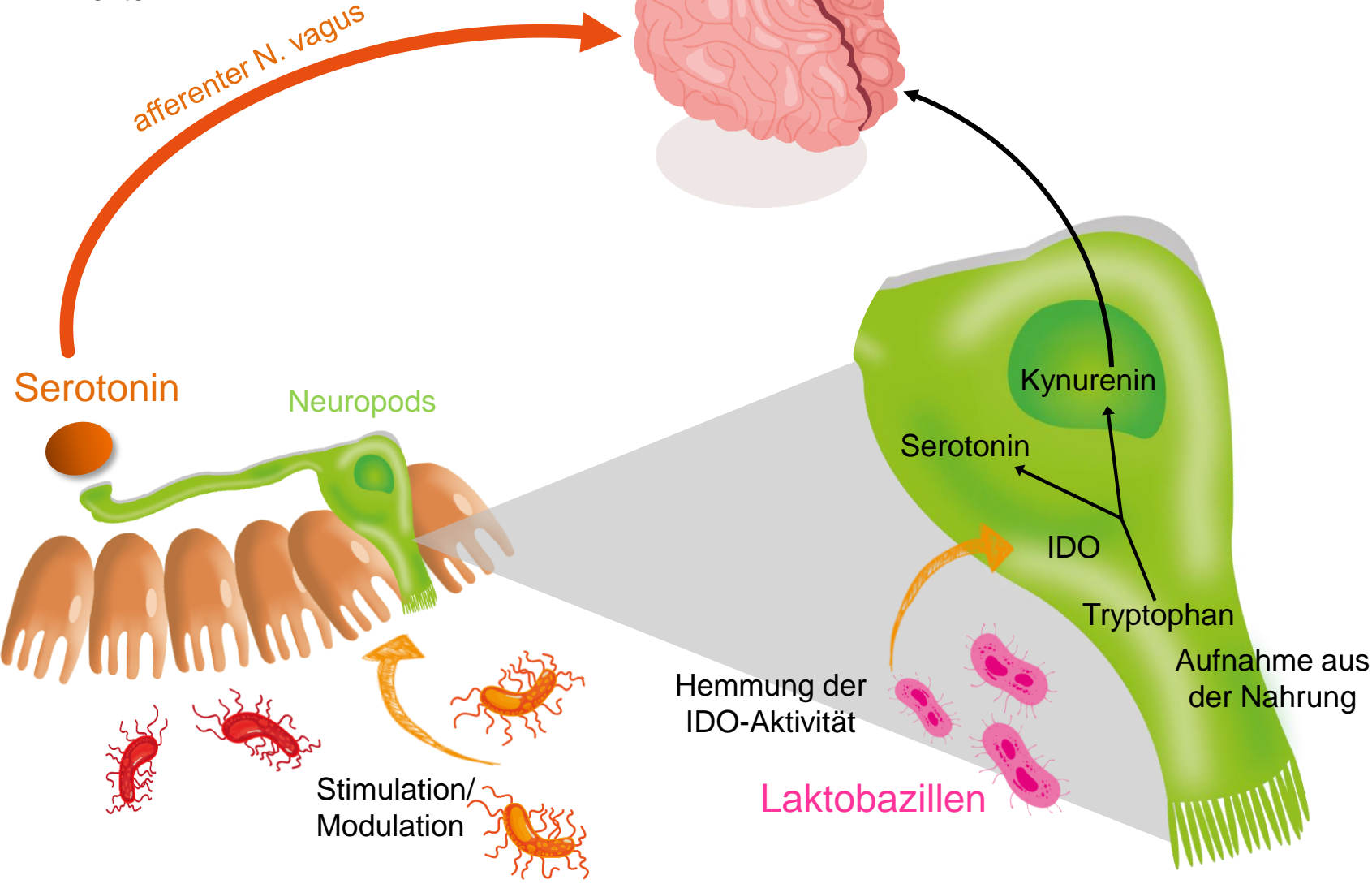
Philip Strandwitz, Brain Res 2018 15:128-133.  
Neurotransmitter modulation by the gut microbiota

# Tryptophan/Serotonin/Kynurenin-Stoffwechsel



Peripheres Serotonin =  
ZNS-Effekte nur über Neuropod-  
Effekte

Kynurenin = Aufnahme über die  
Blut-Hirn-Schranke



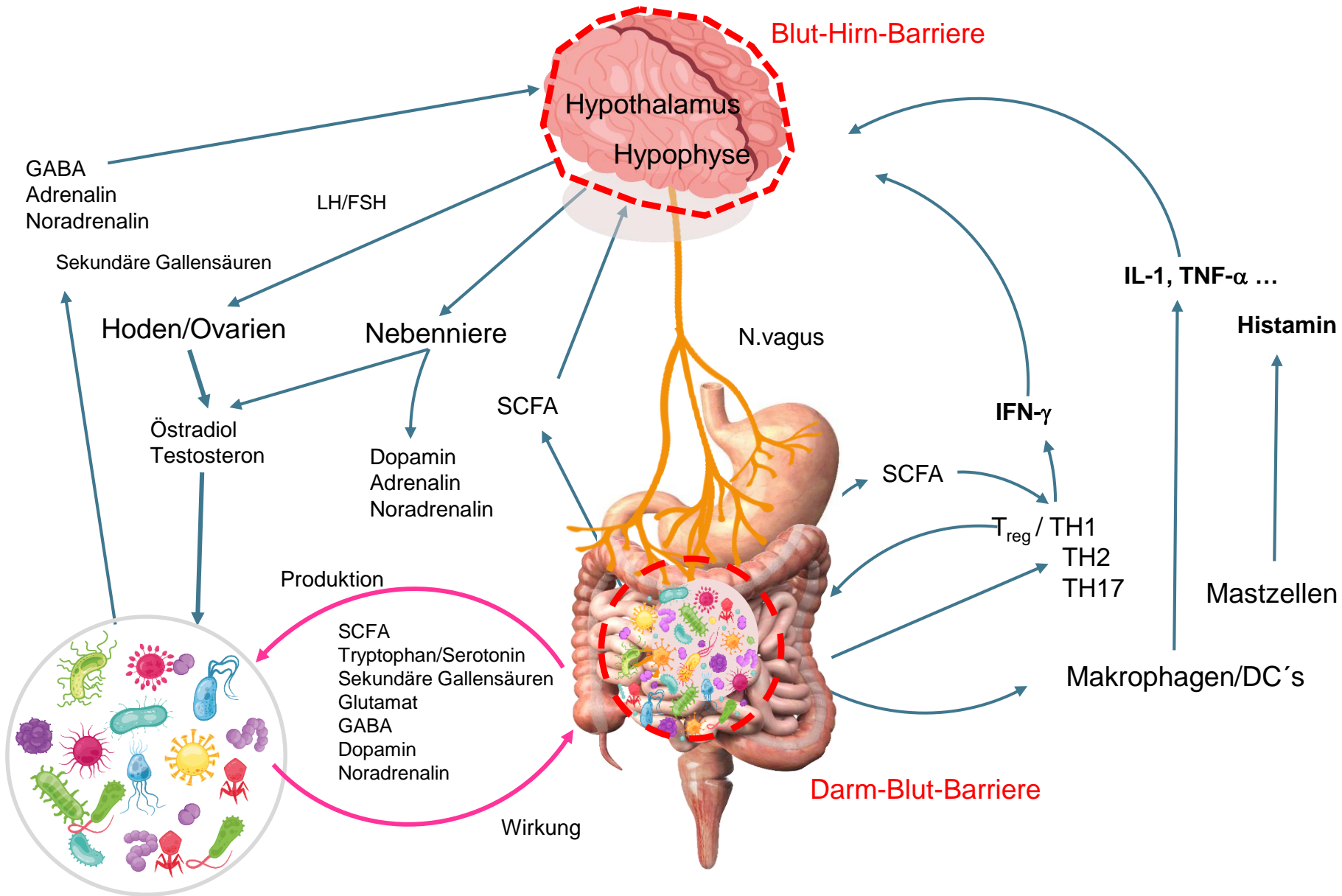
**Nervale Kommunikation**

**Endokrine Kommunikation**

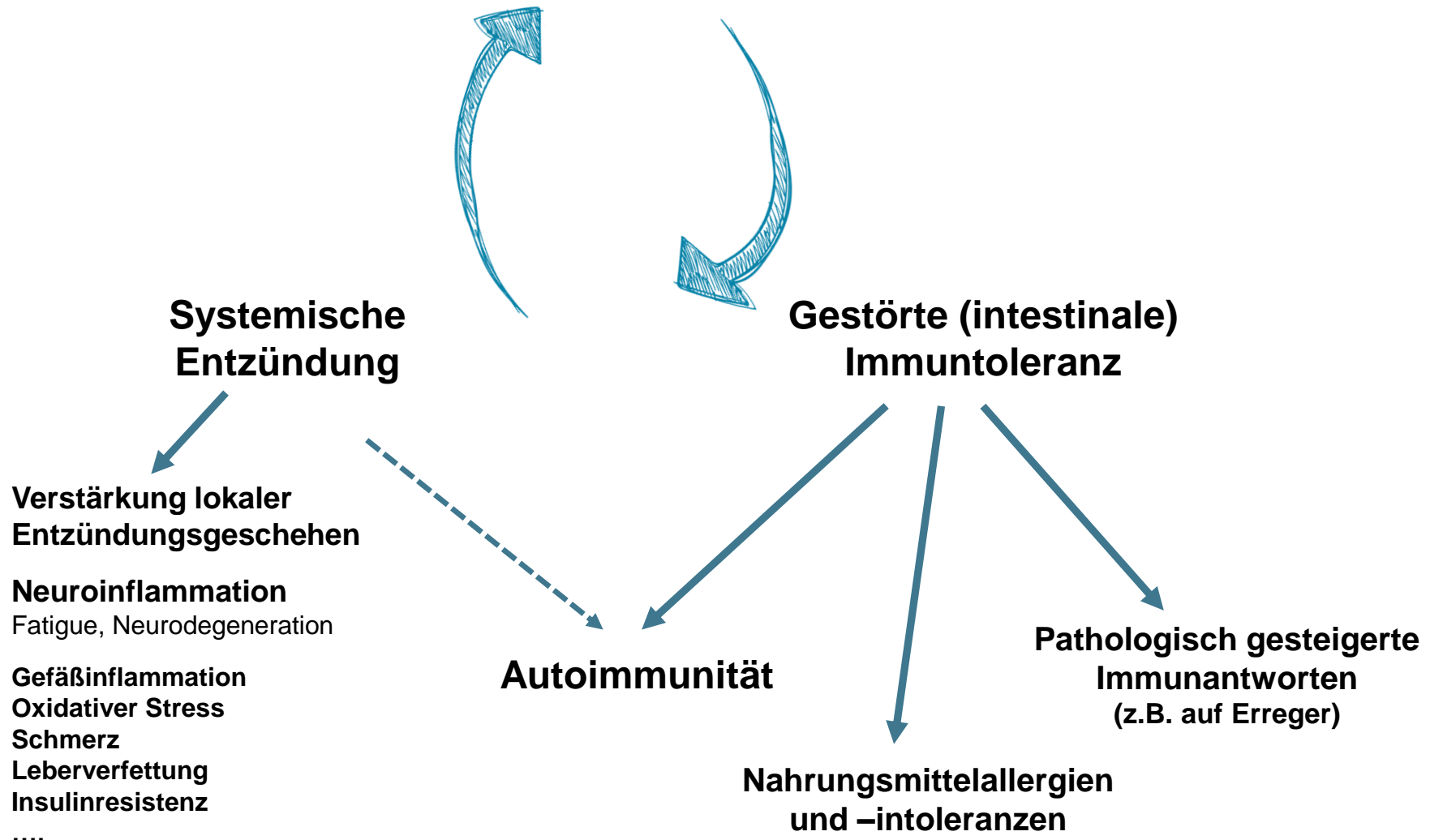
**Immunologische Kommunikation**



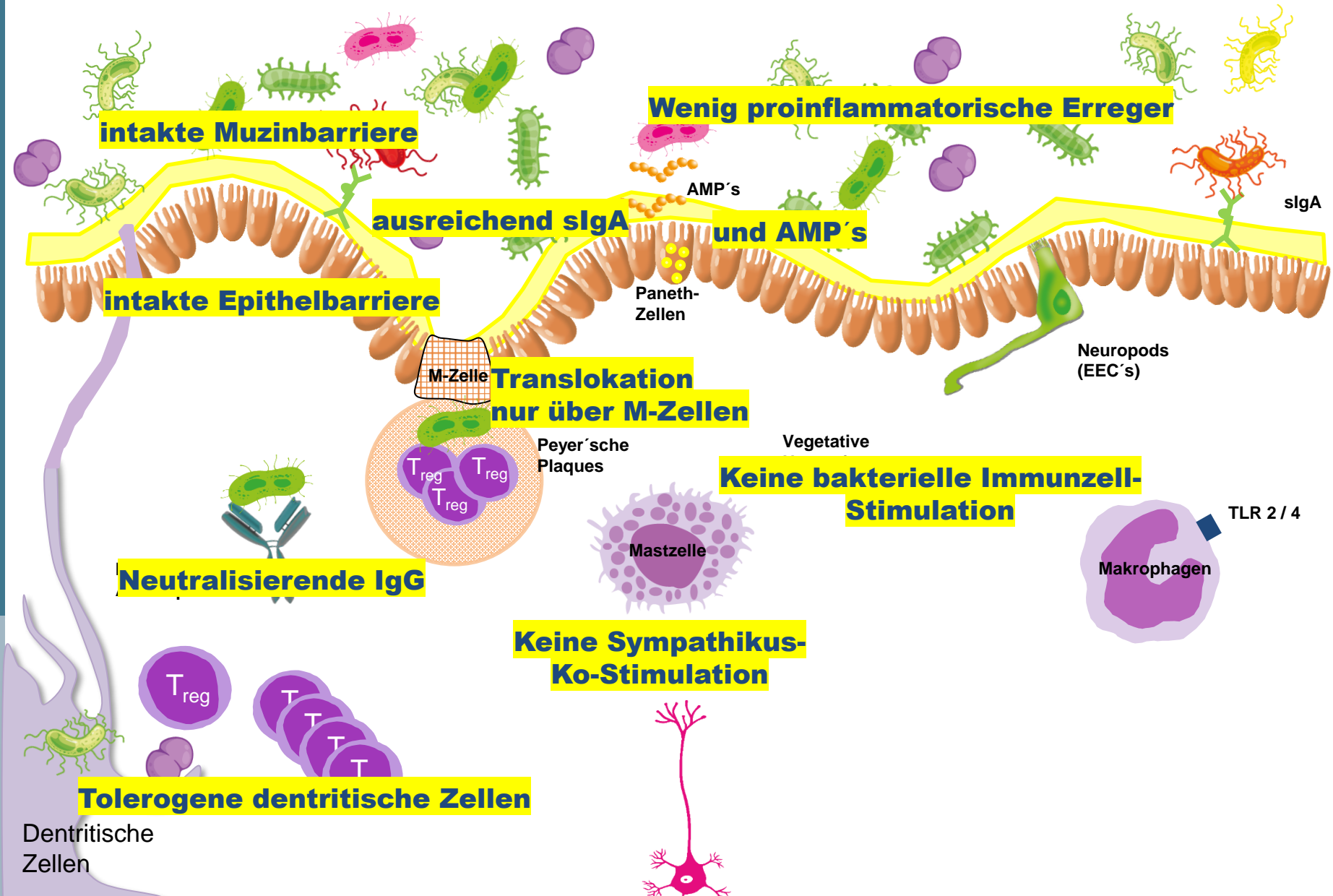
# Immunologische Kommunikation



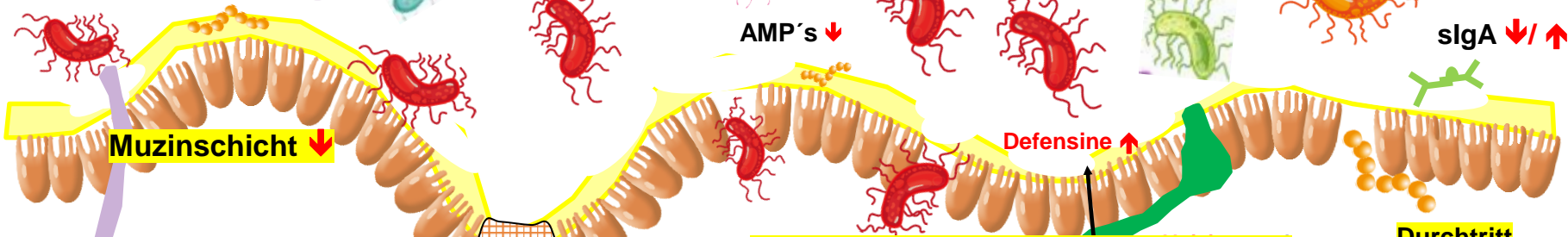
- **Proinflammatorische Dysbiose**
- **Gestörte Darmbarriere**
- **Entzündung in der Lamina propria der Darmwand**



# Der Idealzustand



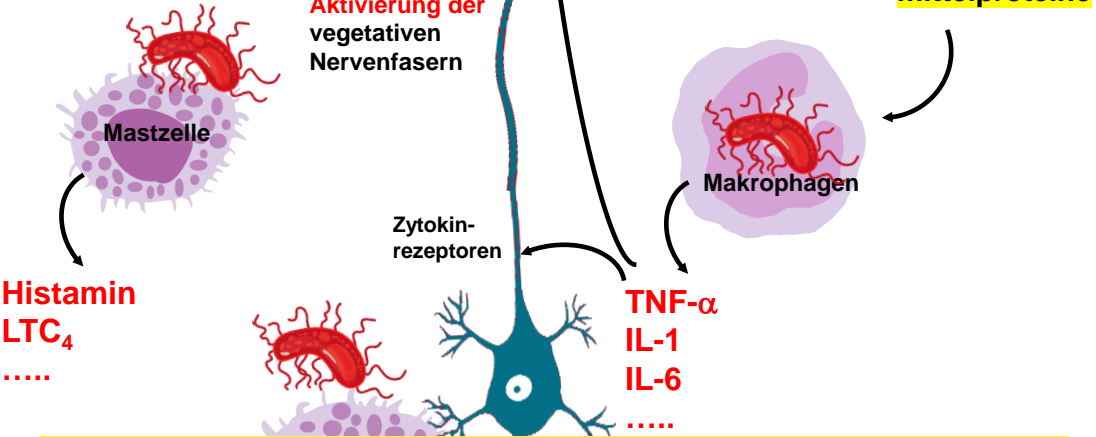
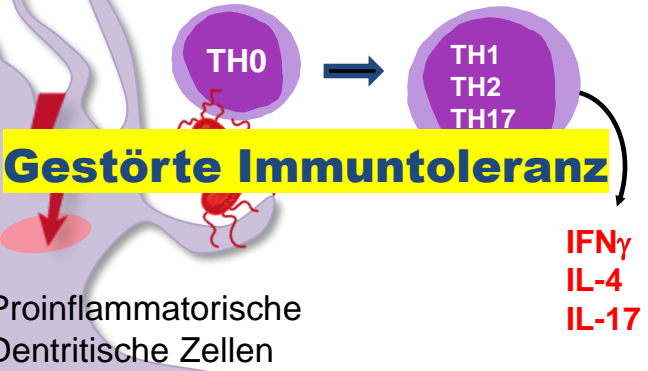
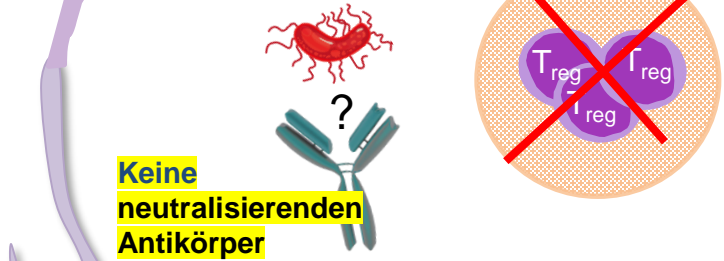
Exotoxinbildende  
Proteobakterien ↑  
Butyrat- und  
Muzinbildner ↓



### Bakterielle Translokation <sup>er EC's</sup>

Durchtritt  
unverdauter  
Nahrungs-  
mittelproteine

Aktivierung der  
vegetativen  
Nervenfasern



Systemische Entzündung

# Nachweis systemischer Inflammation erfolgt im Blut

Untersuchung		Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
<b>Klinische Immunologie</b>				
CRP hoch sensitiv i.S.	(CLIA)	2.94	mg/l	< 3.0
TNF-alpha i.S.	(CLIA)	<b>18.6</b>	pg/ml	< 8.1
Interleukin 1- $\beta$ i.S.	(CLIA)	<b>12.5</b>	pg/ml	< 5.0
Interleukin 6 i.S.	(CLIA)	<b>8.4</b>	pg/ml	< 3.8
Hinweis auf eine systemische Entzündung				
IP-10 i.S.	(PIA)	<b>2320</b>	pg/ml	< 900
Ein erhöhtes IP10 spricht für eine TH1-dominante systemische T-Lymphozytenaktivierung.				
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl.(ELISA)		<b>122</b>	ng/ml	< 65.5

# Alle 3 Entzündungssysteme stecken im Darm

## Proinflammatorische Bakterien

Lipopolysaccharide

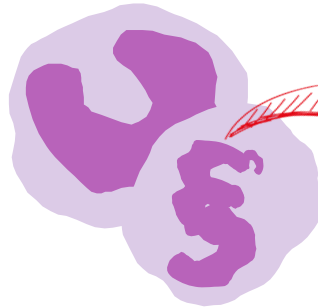
Pilze

Zelltrümmer

Partikel  
(z.B. Titanoxid)

Immunkomplexe

Makrophagen/  
Granulozyten



**TNF- $\alpha$**

IL-1

IL-6

IL-8

.... Leber  $\rightarrow$ CRP

**Myelomonozytäre  
Entzündung**

Viren

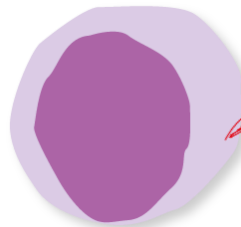
intrazellulär  
persist. Bakterien

Tumorzellen

Autoantigene

Typ IV

T-Lymphozyt



**IFN- $\gamma$  (IP-10)**

IL-17

IL-4

IL-2

**Lymphozytäre  
Entzündung,  
TH1-Immunkaktivierung**

Allergene  
(bei Sensibilisierung)

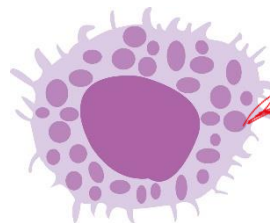
Typ I

Proinflammatorische  
Bakterien

Pilze

Xenobiotika  
(z.B. Flammschutzmittel,  
Biozide usw.)

Mastzelle



**Histamin**

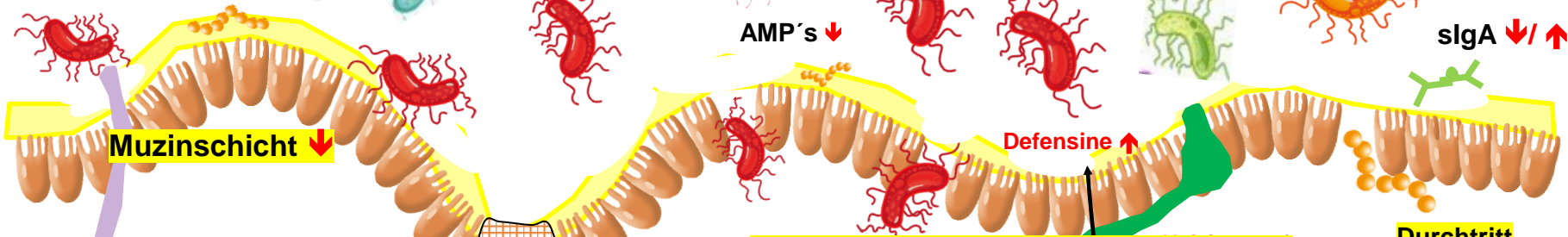
Leukotriene

TGF- $\beta$

Serotonin u.v.a.

**Entzündung durch  
Mastzellaktivierung  
„Typ I-allergische  
Entzündung“**

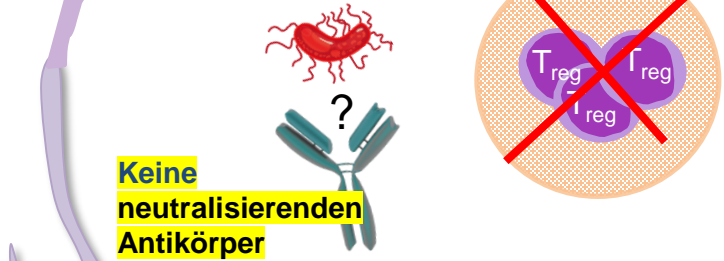
Exotoxinbildende  
Proteobakterien ↑  
Butyrat- und  
Muzinbildner ↓



### Bakterielle Translokation <sup>er EC's</sup>

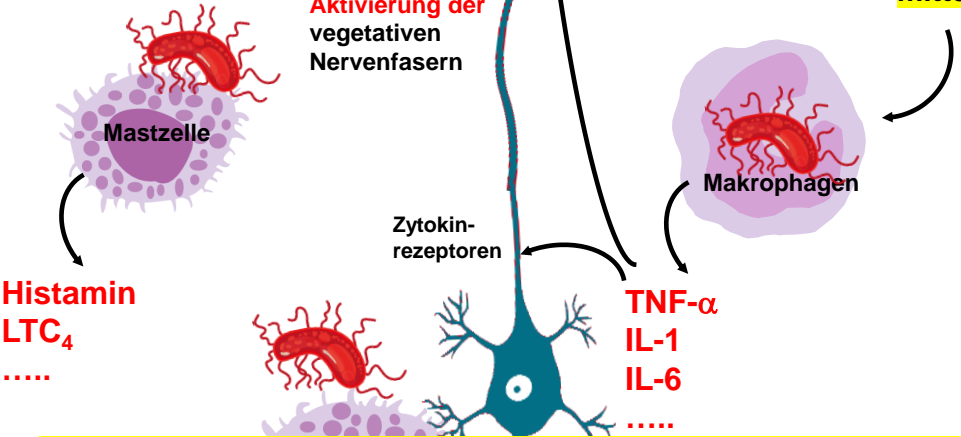
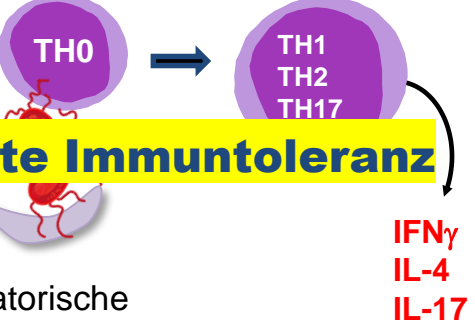
Durchtritt  
unverdauter  
Nahrungs-  
mittelproteine

Aktivierung der  
vegetativen  
Nervenfasern



### Gestörte Immuntoleranz

Proinflammatorische  
Dendritische Zellen



### Lokale Entzündung → Systemische Entzündung







Sympathikus-  
Ko-Stimulation

Übertritt ins  
Portalblut




Systemische  
Entzündung






## Molekulargenetisches Mikrobiotaprofil (PCR + Hybridisierung)

Dysbiose-Index	3	1	
bakterielle Diversität	1,9	> 2,5	
Butyratbildung	normal	normal	
Mukosaprotektion	normal	normal	
Kolonisationsresistenz	normal	normal	
Proinflammatorische Bakterien	erhöht	normal	





### Butyratbildung

Anaerobutyricum hallii	normal	normal	
Eubacterium rectale	vermindert	normal	
Faecalibacterium prausnitzii	normal	normal	




### Mukosaprotektion

Akkermansia muciniphila	erhöht	normal	
Faecalibacterium prausnitzii	normal	normal	
Lactobacillus spp.	normal	normal	



### Kolonisationsresistenz

Bacteroides spp.	normal	normal	
Bacteroides spp. & Prevotella spp.	normal	normal	
Bifidobacterium spp.	normal	normal	
Lactobacillus spp.	normal	normal	




### Proinflammatorische Bakterien

Proteobacteria gesamt	erhöht	normal	
Enterobacteriaceae	normal	normal	
E. coli & Shigella spp.	erhöht	normal	

### weitere Darmpathologie-assoziierte Bakterien

<i>Actinobacteria</i>			
Actinobacteria gesamt	normal	normal	
Actinomycetales	vermindert	normal	

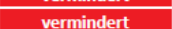


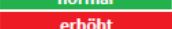


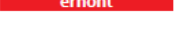

### Bacteroidetes

Alistipes spp.	normal	normal	
Bacteroides fragilis	leicht erhöht	normal	
Parabacteroides spp.	vermindert	normal	

### pH-Messung

	7,5	5,5 - 6,5	
--	-----	-----------	---

### Kurzkettige Fettsäuren (GC-MS)

Acetat	39,3	µmol/g	> 95,0	
Butyrat	0,71	µmol/g	> 20,0	
Propionat	10,9	µmol/g	> 22,0	
β-Defensin (ELISA)	89	ng/g	8 - 60	
Calprotectin im Stuhl (ELISA)	41	µg/g	< 50	
Histamin (ELISA)	1025	ng/g	< 600	
sekretorisches IgA (ELISA)	4030	µg/g	510 - 2040	
Alpha-1-Antitrypsin (ELISA)	199	µg/g	< 268	
Zonulin im Stuhl (ELISA)	334	ng/g	< 101	



## Quantitatives Mikrobiotaprofil + Mykologie (Kultur)

### Immunmodulierende Bakterien

Enterococcus spp.	<b>3x10<sup>6</sup></b>	KBE/g	1x10 <sup>6</sup> - 1x10 <sup>8</sup>	
Escherichia coli	<b>1x10<sup>8</sup></b>	KBE/g	1x10 <sup>6</sup> - 1x10 <sup>8</sup>	

### Verwertung von Kohlehydraten

Bacteroides spp.	<b>5x10<sup>6</sup></b>	KBE/g	>= 1x10 <sup>8</sup>	
Bifidobacterium spp.	<b>8x10<sup>6</sup></b>	KBE/g	>= 1x10 <sup>8</sup>	
Lactobacillus spp.	<b>&gt; 1x10<sup>5</sup></b>	KBE/g	>= 1x10 <sup>5</sup>	

### Verwertung von Eiweiß (Proteobacteria)

Enterobacteriaceae	<b>&lt; 1x10<sup>6</sup></b>	KBE/g	<= 1x10 <sup>6</sup>	
E.coli Biovare	<b>7x10<sup>7</sup></b>	KBE/g	<= 1x10 <sup>6</sup>	
Citrobacter spp.	<b>1x10<sup>7</sup></b>	KBE/g	<= 1x10 <sup>6</sup>	
Enterobacter spp.	<b>&lt; 1x10<sup>6</sup></b>	KBE/g	<= 1x10 <sup>6</sup>	
Klebsiella spp.	<b>&lt; 1x10<sup>6</sup></b>	KBE/g	<= 1x10 <sup>6</sup>	
Serratia spp.	<b>&lt; 1x10<sup>6</sup></b>	KBE/g	<= 1x10 <sup>6</sup>	
Proteus spp.	<b>&lt; 1x10<sup>6</sup></b>	KBE/g	<= 1x10 <sup>6</sup>	
Pseudomonas spp.	<b>&lt; 1x10<sup>5</sup></b>	KBE/g	<= 1x10 <sup>5</sup>	

### Mykologie (Kultur)

Candida spp.	<b>&lt; 1x10<sup>3</sup></b>	KBE/g	<= 1x10 <sup>3</sup>	
Candida albicans	<b>&lt; 1x10<sup>3</sup></b>	KBE/g	<= 1x10 <sup>3</sup>	
Geotrichum spp.	<b>&lt; 1x10<sup>3</sup></b>	KBE/g	<= 1x10 <sup>3</sup>	
Schimmelpilze	<b>&lt; 1x10<sup>3</sup></b>	KBE/g	<= 1x10 <sup>3</sup>	

### pH-Messung

	<b>7,5</b>		5,5 - 6,5	<b>erhöht</b>
--	------------	--	-----------	---------------

### Kurzkettige Fettsäuren im Stuhl (GC-MS/MS)

Acetat	<b>78</b>	µmol/g	> 95,0	<b>vermindert</b>
Butyrat	<b>16,2</b>	µmol/g	> 20,0	<b>vermindert</b>
Propionat	<b>24,5</b>	µmol/g	> 22,0	<b>normal</b>

### Pankreaselastase (ELISA)

	<b>486</b>	µg/g	> 200	<b>normal</b>
--	------------	------	-------	---------------

### Calprotectin im Stuhl (ELISA)

	<b>42</b>	µg/g	< 50	<b>normal</b>
--	-----------	------	------	---------------

### sekretorisches IgA (ELISA)

	<b>3553</b>	µg/g	510 - 1040	<b>erhöht</b>
--	-------------	------	------------	---------------

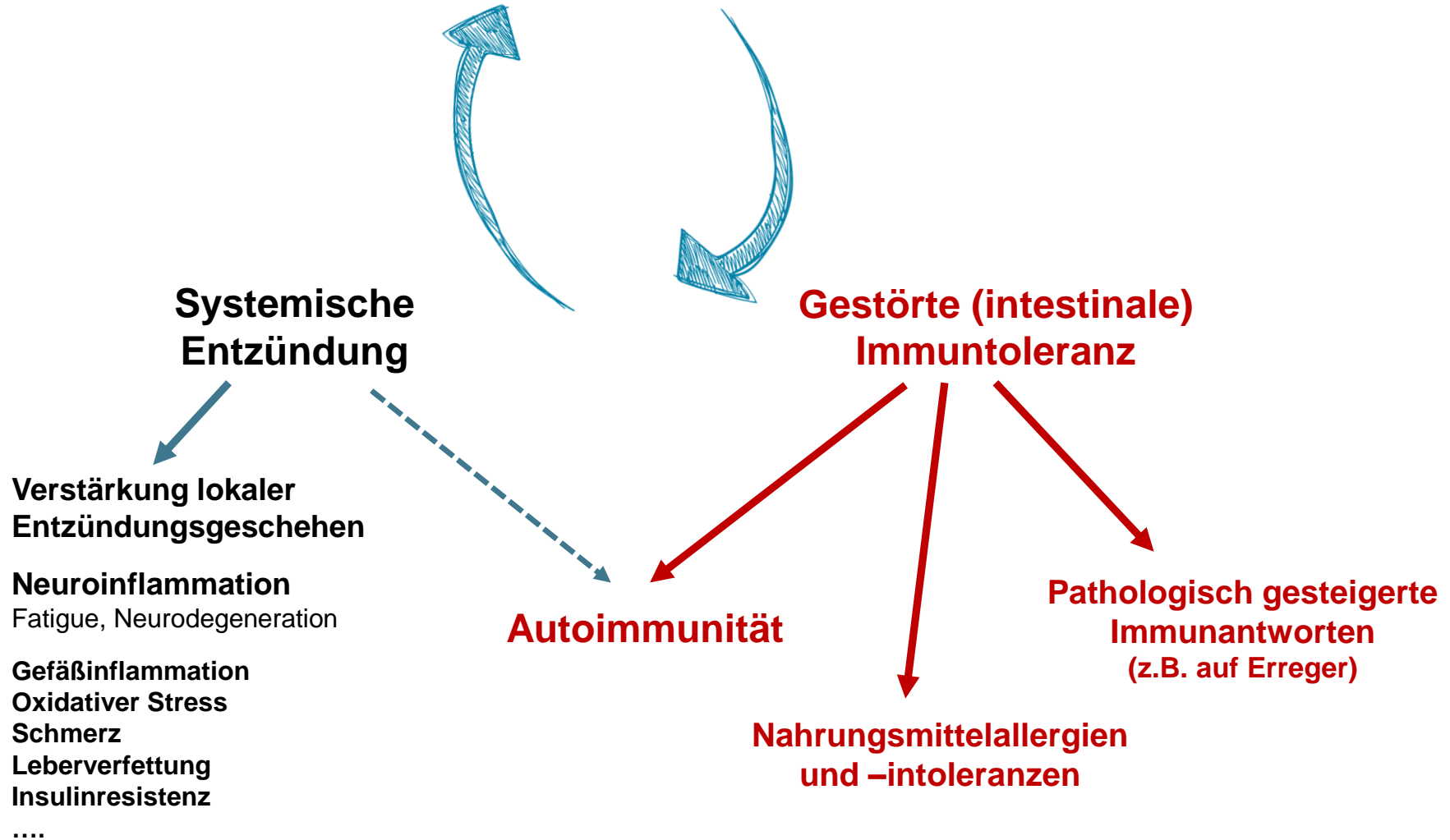
### Alpha-1-Antitrypsin (ELISA)

	<b>216</b>	µg/g	< 268	<b>normal</b>
--	------------	------	-------	---------------

### Zonulin im Stuhl (ELISA)

	<b>199</b>	ng/g	< 145	<b>erhöht</b>
--	------------	------	-------	---------------

- Proinflammatorische Dysbiose
- Gestörte Darmbarriere
- Entzündung in der Lamina propria der Darmwand



# T<sub>reg</sub>-Zellen sind die Vermittler der Immuntoleranz

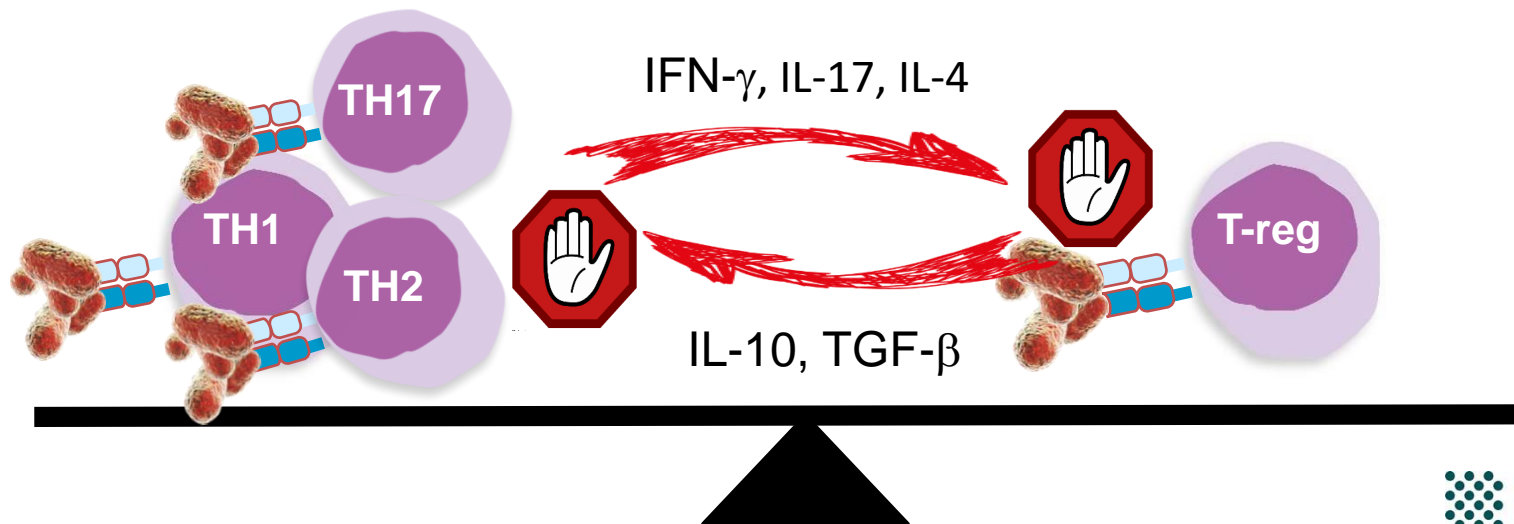
Für jedes einzelne Antigen hat unser spezifisches Immunsystem „Angriffs“ und „Toleranz“-Potential.

## Effektorzellantwort

- Immunantwort gegen Pathogene
- Entzündung

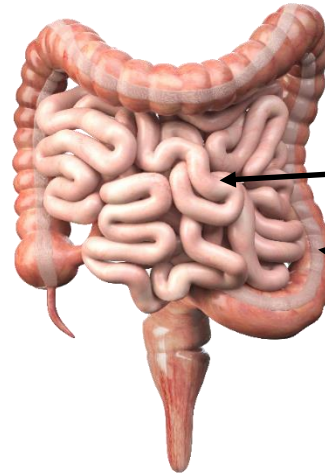
## Immuntoleranz

- Unterdrückung überschießender Immunreaktionen
- Verhinderung von Autoimmunität
- Erhaltung des Gleichgewichts gegenüber Kommensalen und Nahrungsallergenen



# Foxp3+ regulatorische T-Zellen T<sub>reg</sub>

Sakaguchi S. J Immunol (1995), Asano M. J Exp Med (1996), Hori S. Science (2003)



Anteil an Gesamt-CD4-T<sub>regs</sub> des Organismus:

Dünndarm 10-15%

Dickdarm 25-35%

Kim KS Science (2016)

## Die Mikrobiota prägen die T-zelluläre Immuntoleranz

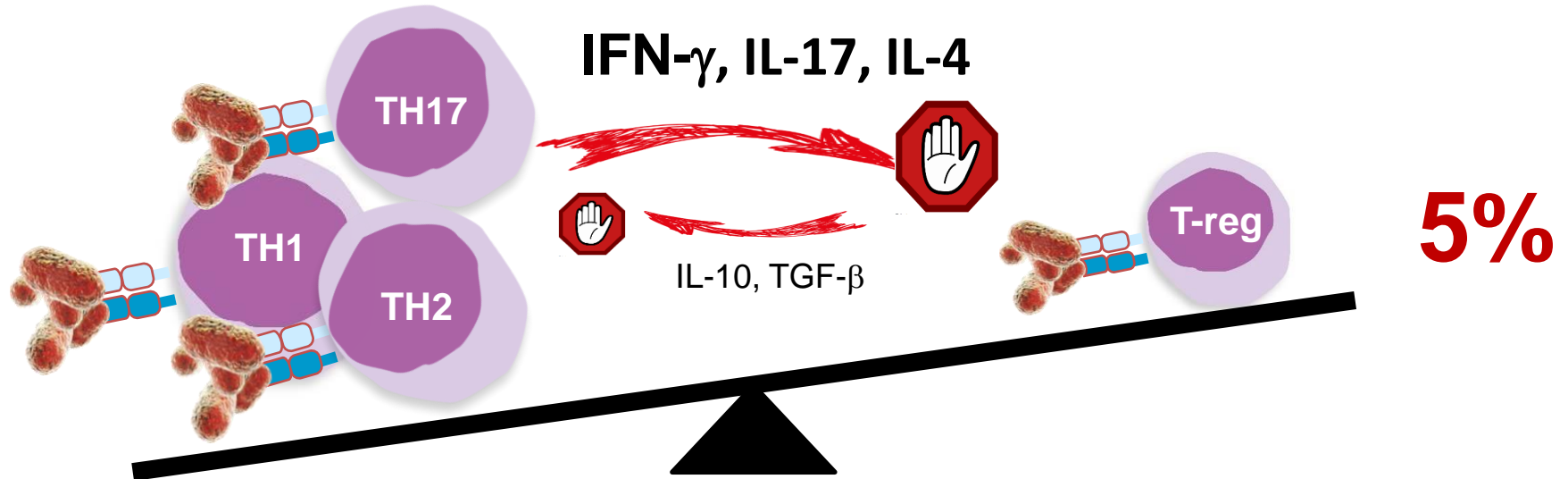
- Keimfreie-Mäuse (ohne jegliche Mikrobiota) haben eine um ein Vielfaches geringere Anzahl von T<sub>regs</sub> im Dickdarm

Geuking MB Immunity (2011)

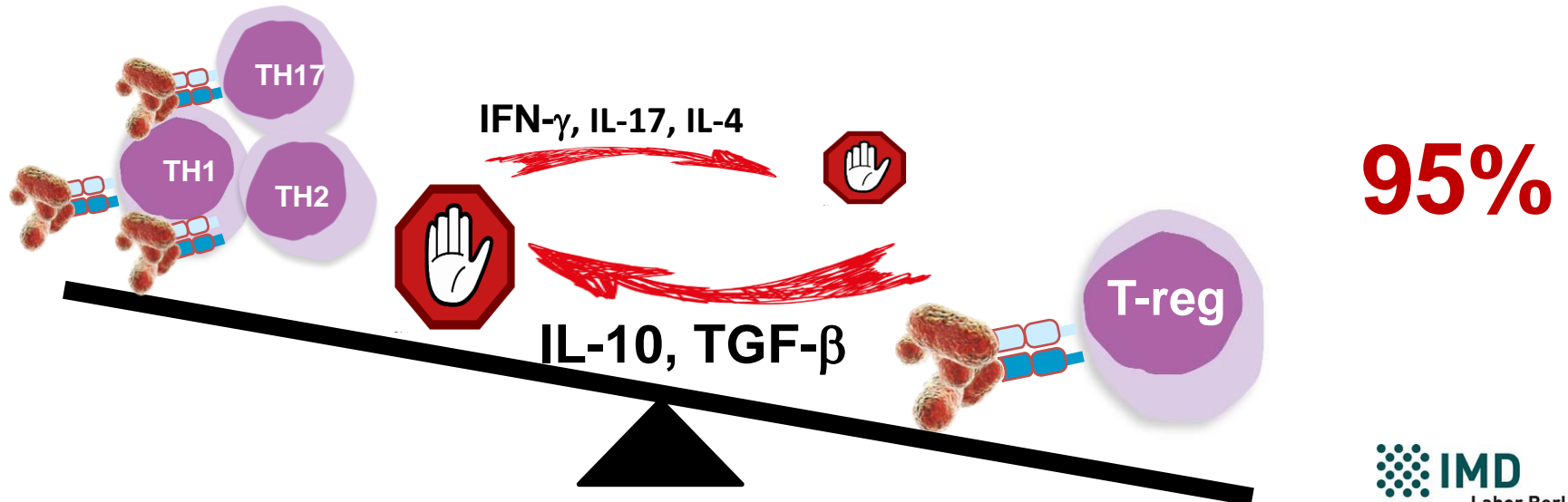
- Antibiotische Eradikation reduziert T<sub>reg</sub>-Zellen in der Lamina propria im Dick- und im Dünndarm

Atarashi K Science (2011)

# Immunantwort



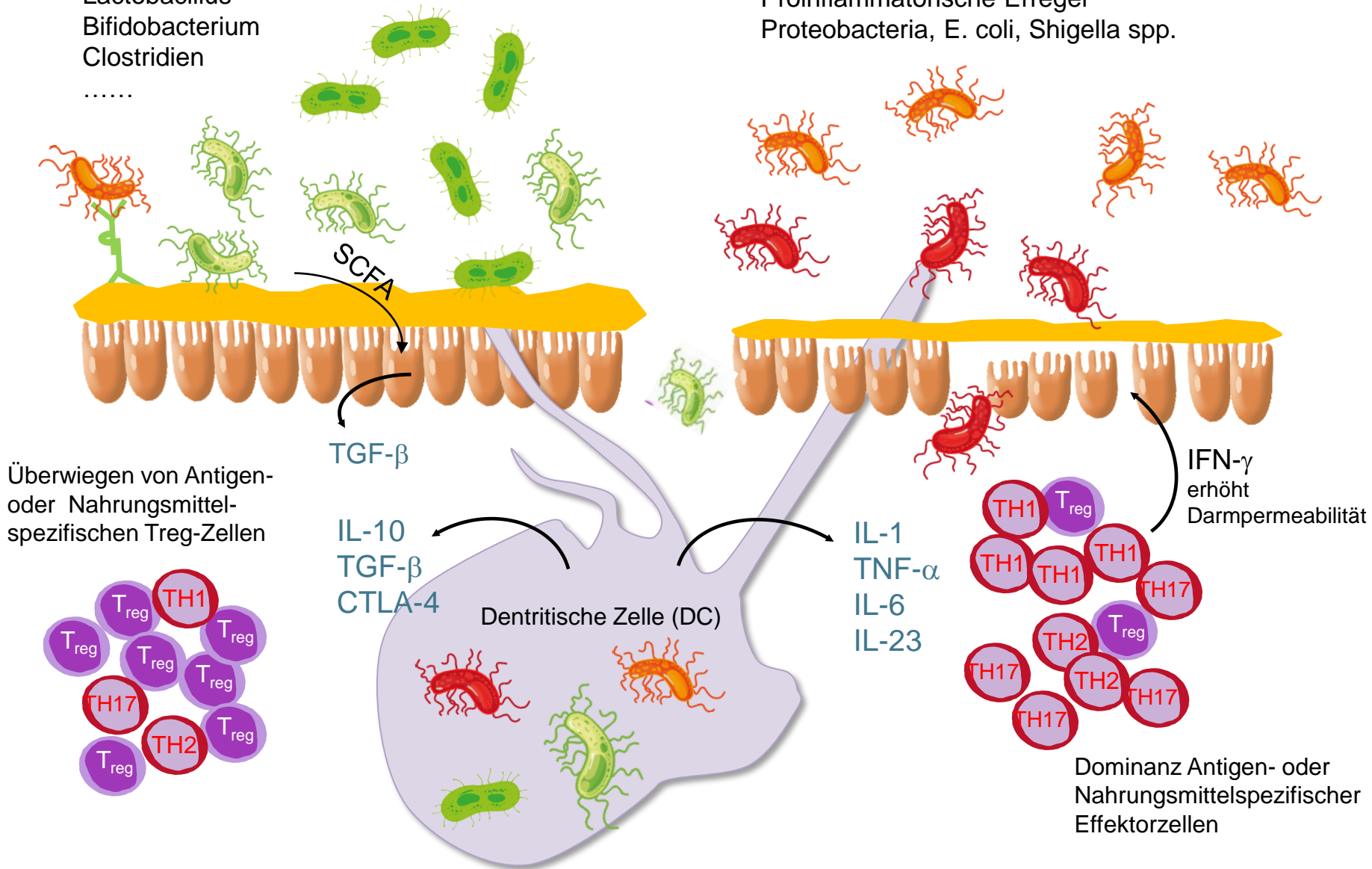
# Immuntoleranz



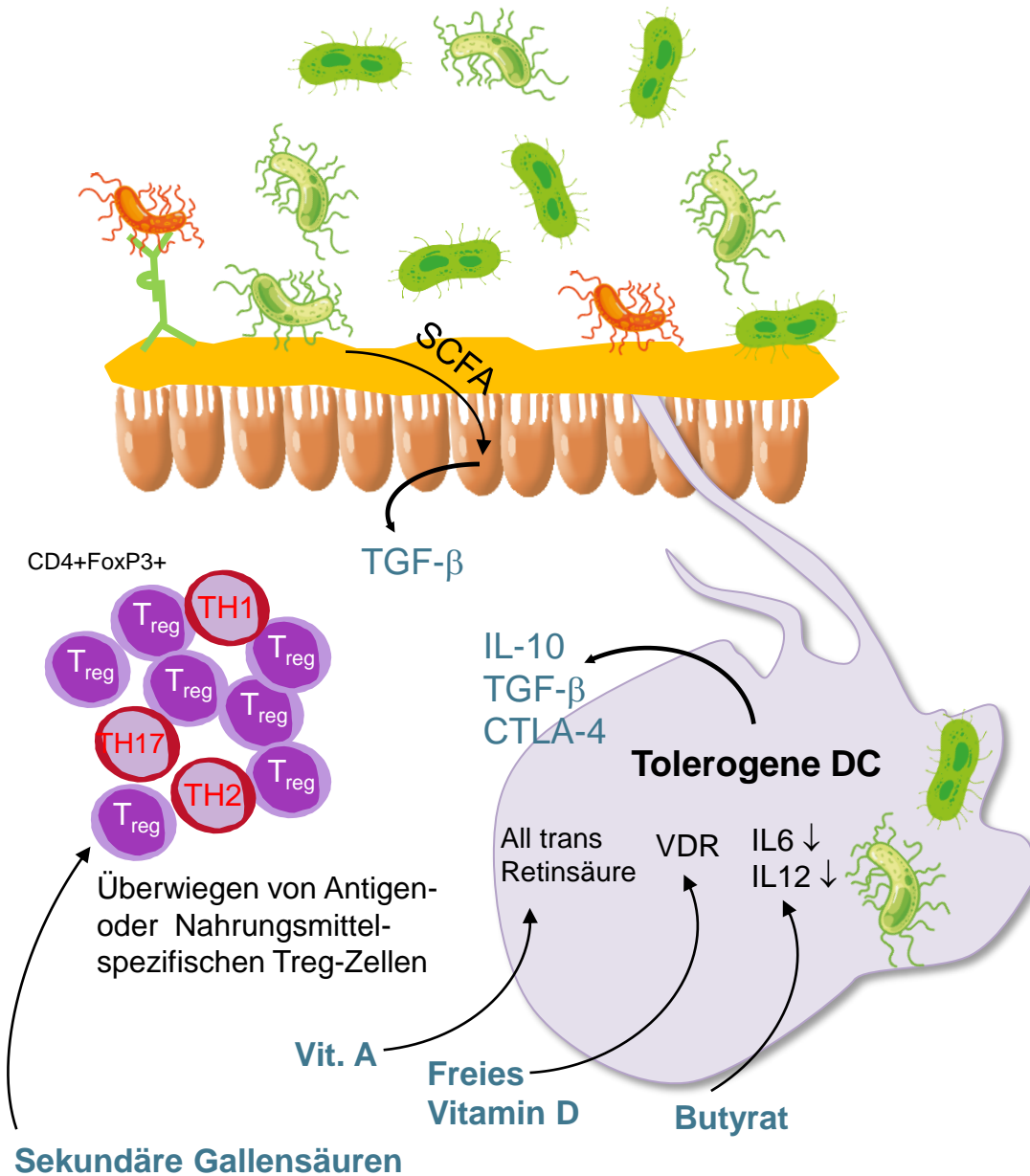
# Das Milieu entscheidet über Angriff und Toleranz

Lactobacillus  
Bifidobacterium  
Clostridien  
.....

Proinflammatorische Erreger  
Proteobacteria, E. coli, Shigella spp.



## Voraussetzung für eine intakte Immuntoleranz



- wenig proinflammatorische Bakterien
- ausreichend Butyratbildner
- suffiziente Muzinbarriere
- intakte Epithelbarriere
- antientzündliches Milieu in der Lamina propria
- Vitamin A
- Vitamin D
- Butyrat
- Sekundäre Gallensäuren

# Welches Milieu macht intolerant?

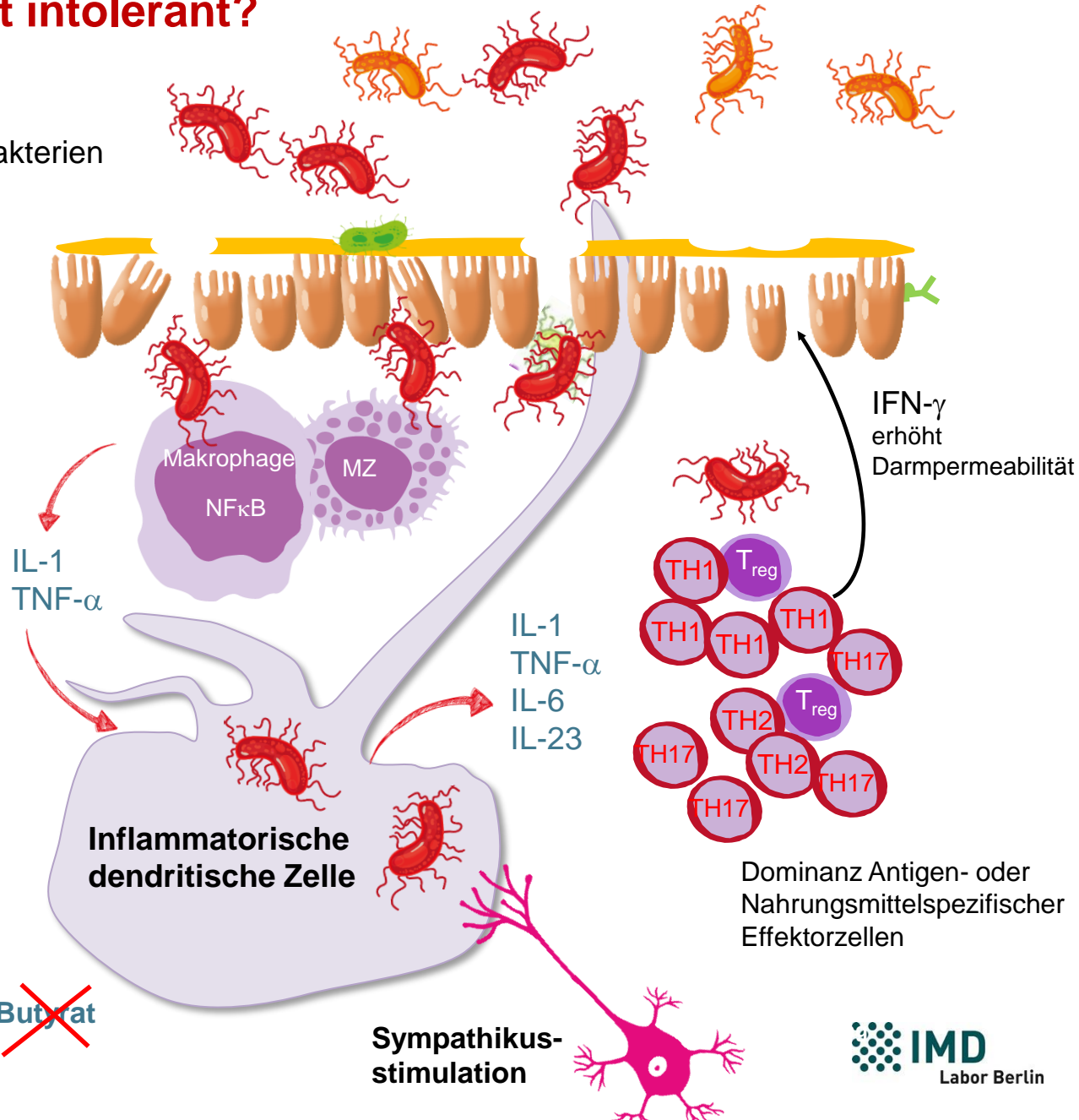
- viele proinflammatorische Bakterien
- wenig Butyratbildner
- schwache Muzinbarriere
- gestörte Epithelbarriere

• **proentzündliches** Milieu in der Lamina propria

im Stuhl:

- sIgA ↑
- Histamin ↑
- β-Defensin ↑

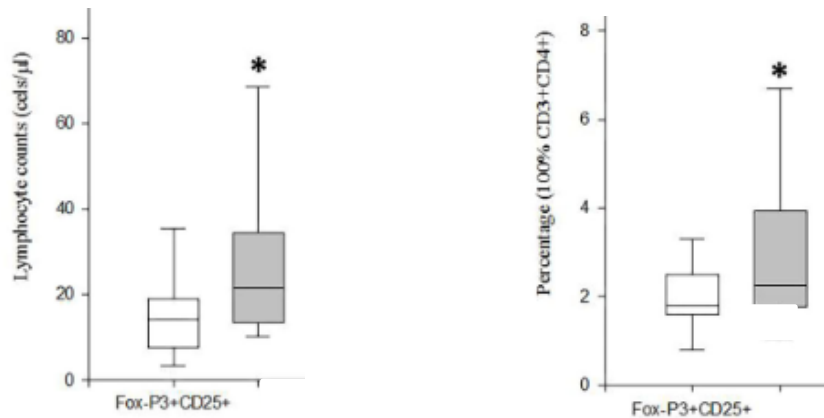
~~Vit. A~~  
~~Freies Vitamin D~~  
~~Butyrat~~



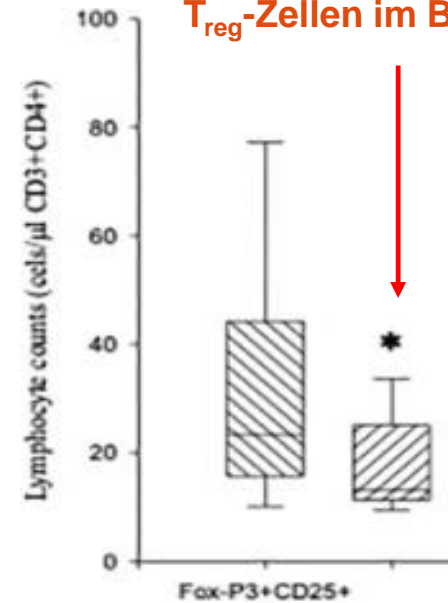


# Verstärkte bakterielle Translokation schwächt die Immuntoleranz

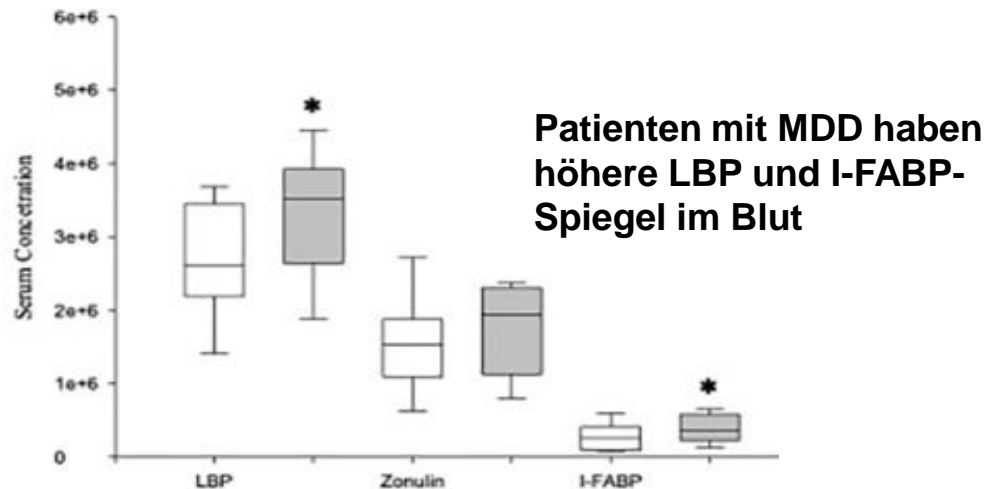
Patienten mit MDD haben höhere T<sub>reg</sub>-Zellen im Blut



Die MDD-Patienten mit *leaky gut*-bedingtem LPS-Übertritt zeigen erniedrigte T<sub>reg</sub>-Zellen im Blut



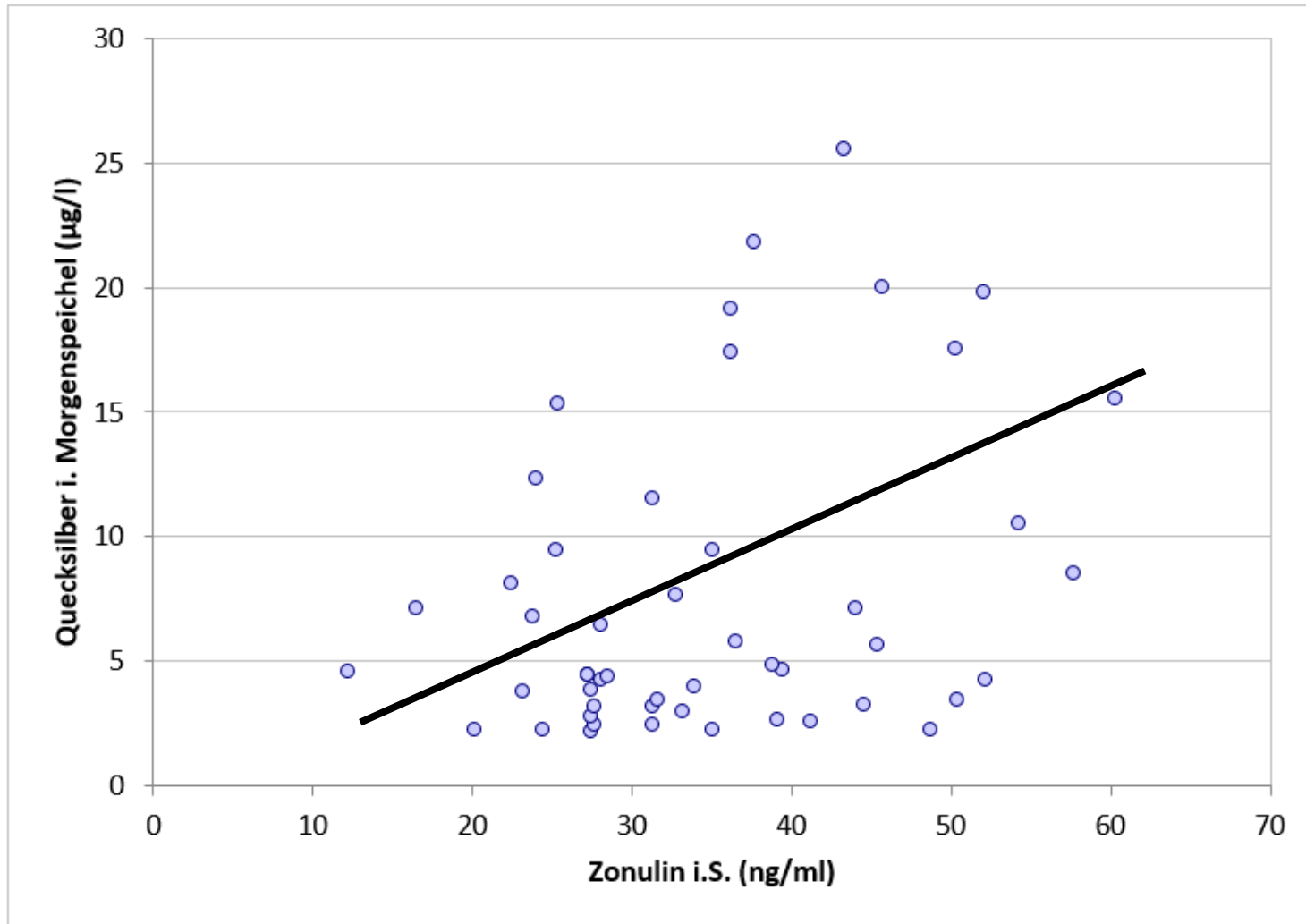
Patienten normalem LBP    Patienten erhöhtem LBP



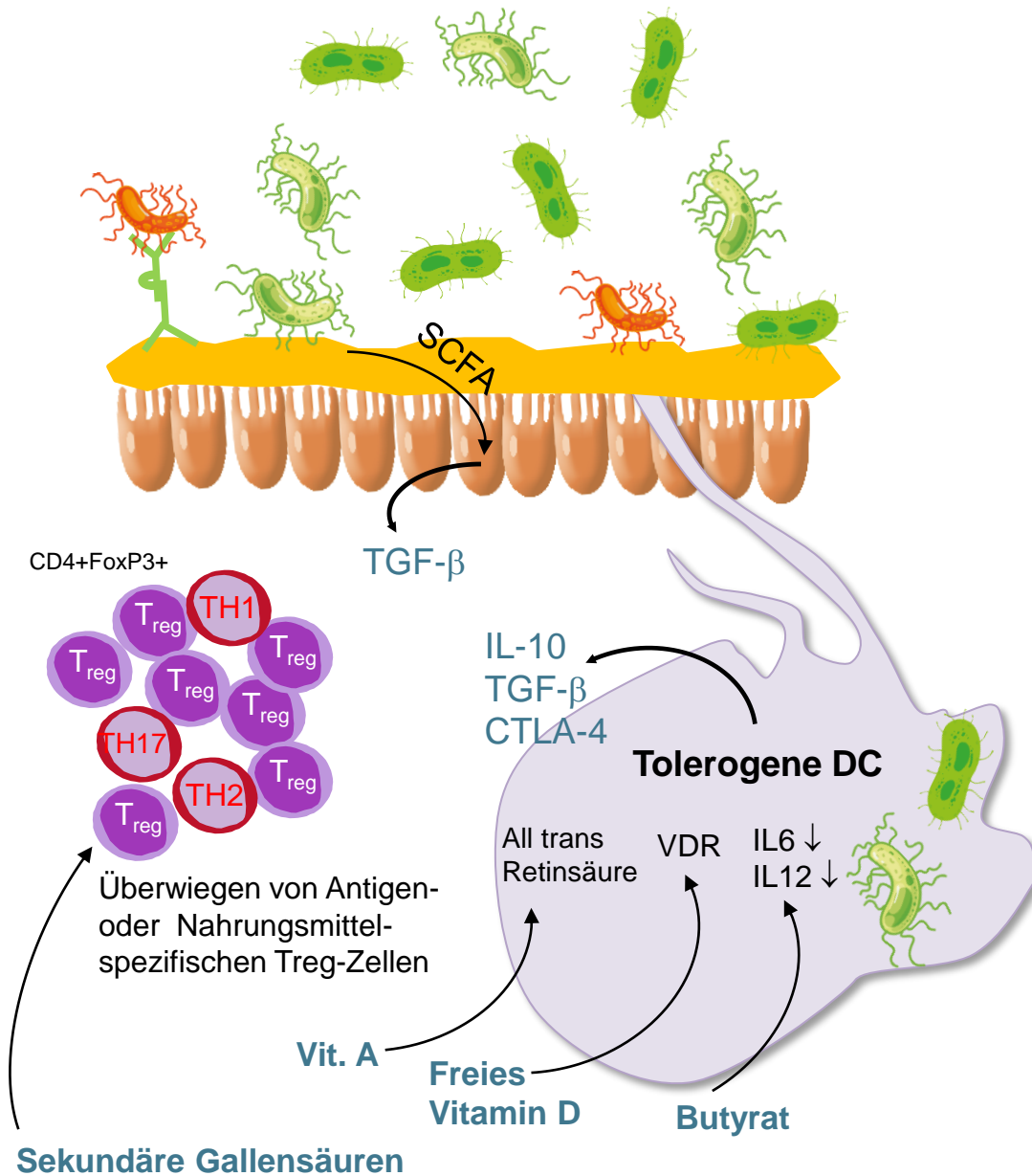
Patienten mit MDD haben höhere LBP und I-FABP-Spiegel im Blut

# Quecksilber im Morgenspeichel ist mit *Leaky gut* assoziiert

Retrospektive Auswertung von IMD-Laboreinsendungen 2022



$r=0,33$   
 $p<0,05$

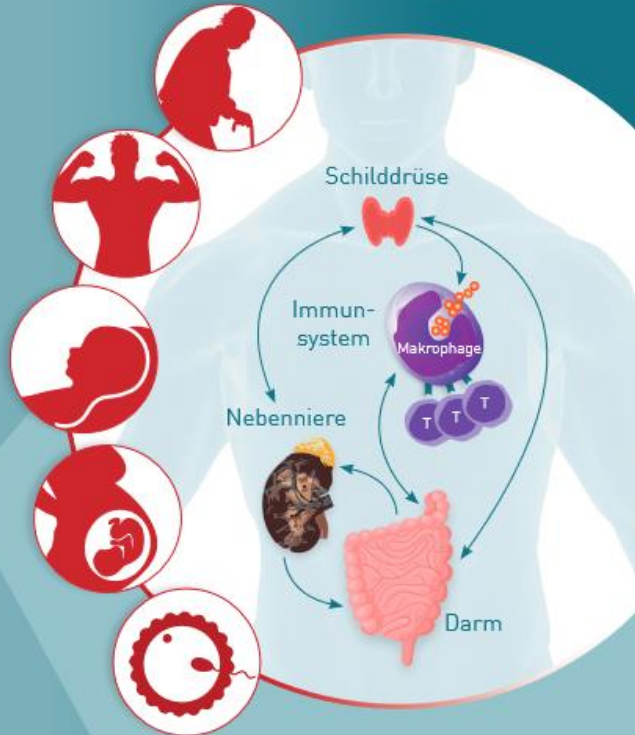


## Voraussetzung für eine intakte Immuntoleranz

- wenig proinflammatorische Bakterien
- ausreichend Butyratbildner
- suffiziente Muzinbarriere
- intakte Kolonisationsresistenz
- intakte Epithelbarriere
- antientzündliches Milieu in der Lamina propria
- geringe intestinale Schadstoffbelastung (Zähne, Ernährung .....
- intakte Entgiftungskapazität
- auf die Bedürfnisse angepasste Vitalstoff-Versorgung

# Immuntoleranz-Kongress

Angewandte Immunologie  
Prävention  
...wunderwunsch bis zum  
gesunden Älterwerden



IMD  
Labor Berlin

21.-22.04.2023 in Berlin  
1. IMD-Jahreskongress



IMD  
Labor Berlin

Freitag 21.04.2023

ab 08.30 Registrierung, Kaffee und Imbiss

09.00 Begrüßung

### Session 1 Unerfüllter Kinderwunsch – Die Rolle des Immunsystems

09.15 – 09.55 Immunologische Aspekte der Fertilität  
Dr. med. Benjamin Rösing

09.55 – 10.05 Diskussion

10.05 – 10.45 Immuntoleranz – Grundlagen und Einflussfaktoren  
Dr. rer. nat. Anne Schönbrunn

10.45 – 10.55 Diskussion

10.55 – 11.35 Immundiagnostik bei unerfülltem Kinderwunsch  
Dr. rer. nat. Cornelia Doebis

11.35 – 11.45 Diskussion

11.45 – 12.45 Speakers Corner &amp; Mittagspause

### Session 2 Nur das Beste für den Nachwuchs – gesund durch die Schwangerschaft

12.45 – 13.25 Einfluss toxischer Metalle auf Fertilität, Schwangerschaft und Entwicklung des Kindes  
Dr. rer. nat. Katrin Huesker

13.25 – 13.35 Diskussion

13.35 – 14.15 Vitalstoffversorgung in der Schwangerschaft  
Sabine Barz

14.15 – 14.25 Diskussion

14.25 – 15.05 Mikrobiom: Was geben wir dem Nachwuchs mit?  
Andrea Thiem

15.05 – 15.15 Diskussion

15.15 – 16.00 Kaffeepause

**16.00 – 17.30 Workshops 1 bis 4:****Workshop 1** Immunmodulierende Therapien  
Dr. med. Volker von Baehr,  
Dr. rer. nat. Marco Schmidt**Workshop 2** Omega 3-Fettsäuren in Therapie und Prävention  
Dr. rer. nat. Katrin Huesker  
Dr. med. Simone Koch**Workshop 3** Die Bedeutung der Mikrobiomdiagnostik für die Erstellung individueller Behandlungskonzepte  
Andrea Thiem,  
Dr. rer. nat. Christiane Kupsch**Workshop 4** „Good Aging“ – Praxisangebote für die motivierte Patientin  
Sabine Barz**Ab 19.00 Come Together****9.30 – 12.30 Workshop für Praxismitarbeiter\*innen am IMD Berlin****Workshop 5** Schlüsselrolle Praxisteam - Von der Probenentnahme zum Laborbefund  
Inklusive IMD-Laborführung  
Wissenschaftlicher Außendienst des IMD BerlinTeilnahme nur mit Voranmeldung!  
max. 25 PersonenTeilnahme nur mit Voranmeldung!  
max. 25 Personen

Samstag 22.04.2023

### Session 3 Wie und warum altern wir?

09.30 – 10.10 Altern aus immunologischer Sicht  
Prof. Dr. med. Oliver Frey10.10 – 10.50 Altern aus endokrinologischer Sicht  
Prof. Dr. med. Berthold Hocher

10.50 – 11.10 Diskussion

11.10 – 12.10 Speakers Corner &amp; Mittagspause

### Session 4 Kann der Alterungsprozess beeinflusst werden?

12.10 – 12.50 Entgiftungskapazität – Diagnostik und Interventionsmöglichkeiten  
Ursula Ehrhorn

12.50 – 13.00 Diskussion

13.00 – 13.40 Vitalstoffversorgung im Alter  
Niels Schulz-Ruthenberg

13.40 – 13.50 Diskussion

13.50 – 14.30 Salutogenese – Entwicklung, Erhaltung oder Wiederherstellung von Gesundheit im Alter  
Dr. med. Ulrich Frohberger**9.30 – 13.00 Workshop für Praxismitarbeiter\*innen****Workshop 6** Blutentnahmekurs  
Jürgen GernhuberTeilnahme nur mit Voranmeldung!  
max. 25 Personen

REVIEW



# Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses through

Tatiana M. de Moraes, ...†, and Niels Olsen Saraiva Câmara  
Department of ... of São Paulo (USP), São Paulo-SP, Brazil

**Allergien**  
**Autoimmunerkrankungen**  
**Chronische Infektionen**

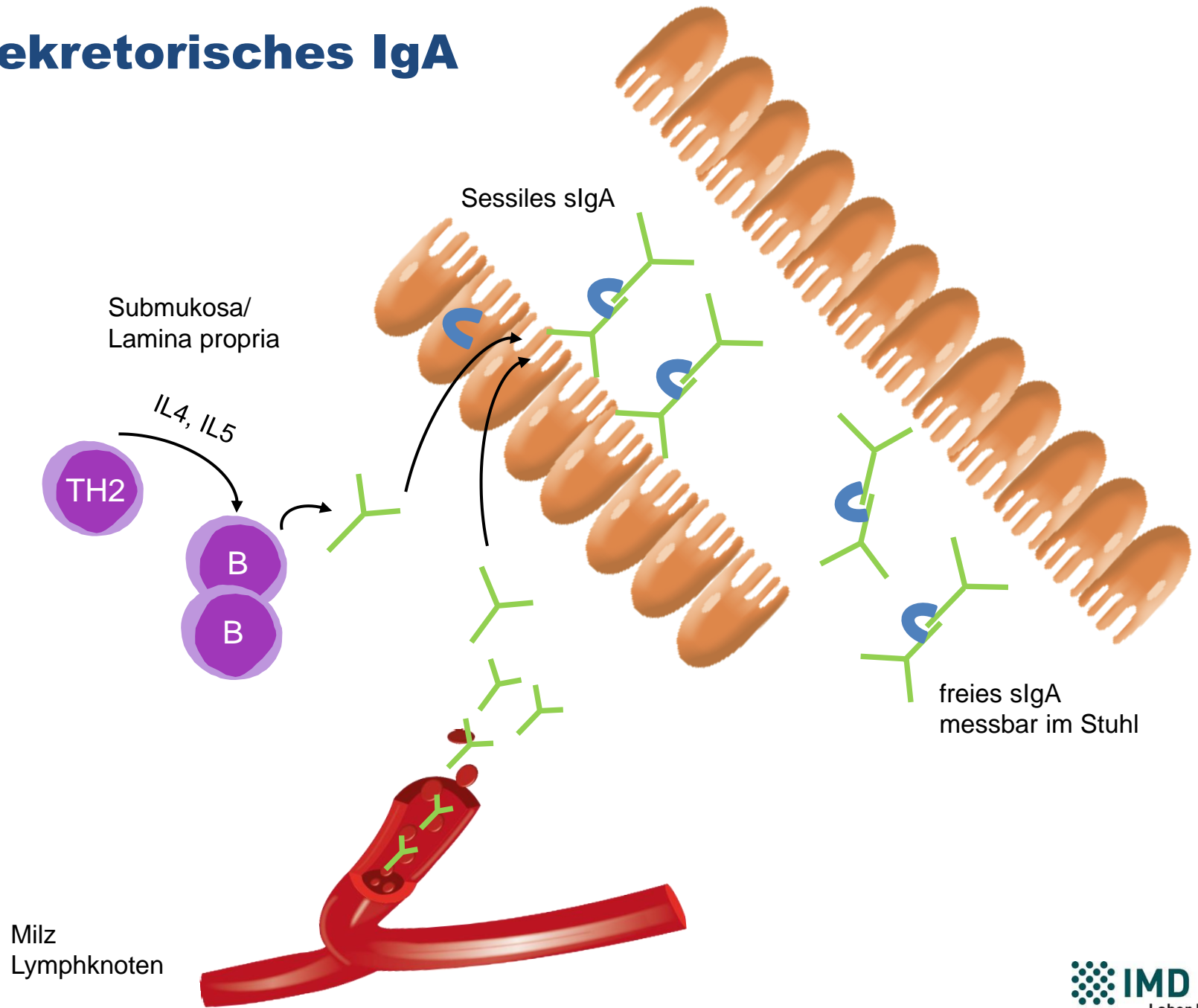
**ABSTRACT**  
The gastrointestinal tract plays a central role in regulating the immune system. This intense communication between the gut microbiome will shape specific immune responses to antigens, ...  
**HISTORY**  
... 2017  
... 2017  
... 2017

**KEYWORDS**  
ageing; development; gut immunity; microbiota; mucosal barriers

**Neurodegenerative Erkrankungen**  
**Reizdarm & Co**  
**Unerfüllter Kinderwunsch**

The gastrointestinal tract is the body that is in contact with the environment, fulfilling the function of food processing and allowing the survival of commensal symbiotic microbes while eliminating pathogens. The GI tract is therefore, a major line of defense in which epithelial cells provide a physical barrier and work in concert with immune and stromal cells to fight off pathogens and limit their direct contact with ... derived 3-gamma (RegIIIγ),<sup>2</sup> that are important for keeping pathogens under control. Goblet cells secrete mucins that coat the epithelial intestinal surface, as well as antigen-presenting cells (APCs) including CD11c<sup>+</sup> dendritic cells (DCs), which promote the development of regulatory T cells (Tregs).<sup>3</sup> Furthermore, the continuous regulated turnover of IECs serves as a defense mechanism by helping to prevent pathogen attachment to the intestinal wall

# Sekretorisches IgA



# Sekretorisches IgA

gibt Auskunft über die Sekretionsleistung sowie den Stimulationsgrad der in der Submukosa des Intestinums gelegenen Plasmazellen und lässt daher Rückschlüsse auf den Zustand des Darm-assoziierten Immunsystems zu.

## Sekretorisches IgA **erniedrigt**

Selektiver IgA-Mangel (Serum-IgA?)

oder

IgA-Bildung und Plasmazellregulation gestört

## Sekretorisches IgA **normal**

IgA-Bildung und Plasmazellregulation intakt

Keine Auseinandersetzung mit proinflammatorischen Erregern

oder







IgA-Bildung und Plasmazellregulation reduziert wenn Auseinandersetzung mit proinflammatorischen Erregern

## Sekretorisches IgA **erhöht**




sIgA-Bildung und Plasmazellregulation intakt und Schleimhaut-Auseinandersetzung mit proinflammatorischen Erregern (Aktivierung von Pattern Recognition Receptors)






## Molekulargenetisches Mikrobiotaprofil (PCR + Hybridisierung)

Dysbiose-Index	3	1	
bakterielle Diversität	1,9	> 2,5	
Butyratbildung	normal	normal	
Mukosaprotektion	normal	normal	
Kolonisationsresistenz	normal	normal	
Proinflammatorische Bakterien	erhöht	normal	





### Butyratbildung

Anaerobutyricum hallii	normal	normal	
Eubacterium rectale	vermindert	normal	
Faecalibacterium prausnitzii	normal	normal	




### Mukosaprotektion

Akkermansia muciniphila	erhöht	normal	
Faecalibacterium prausnitzii	normal	normal	
Lactobacillus spp.	normal	normal	

### Kolonisationsresistenz



Bacteroides spp.	normal	normal	
Bacteroides spp. & Prevotella spp.	normal	normal	
Bifidobacterium spp.	normal	normal	
Lactobacillus spp.	normal	normal	

### Proinflammatorische Bakterien




Proteobacteria gesamt	erhöht	normal	
Enterobacteriaceae	normal	normal	
E. coli & Shigella spp.	erhöht	normal	

### weitere Darmpathologie-assoziierte Bakterien

#### Actinobacteria

Actinobacteria gesamt	normal	normal	
Actinomycetales	vermindert	normal	



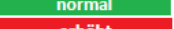

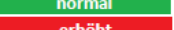

#### Bacteroidetes

Alistipes spp.	normal	normal	
Bacteroides fragilis	leicht erhöht	normal	
Parabacteroides spp.	vermindert	normal	

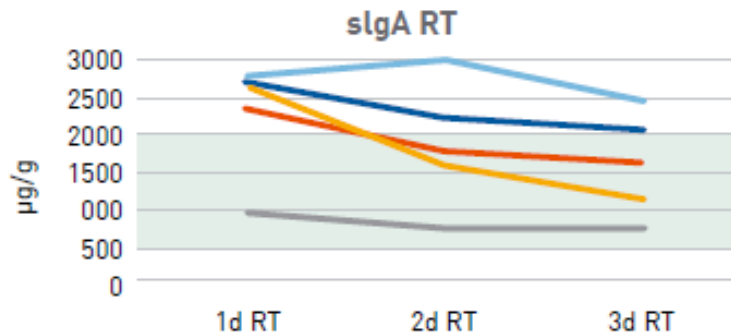
#### pH-Messung

	7,5	5,5 - 6,5	
--	-----	-----------	---

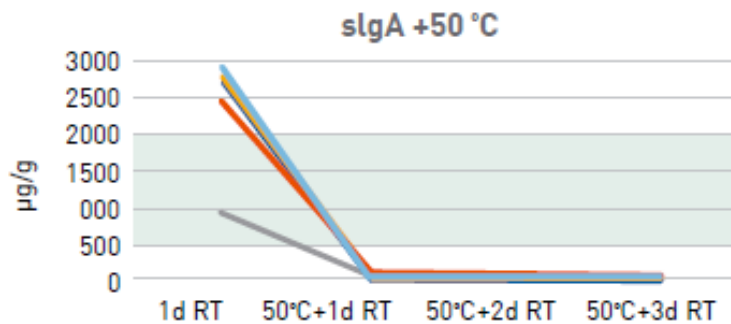
#### Kurzkettige Fettsäuren (GC-MS)

Acetat	39,3	µmol/g > 95,0	
Butyrat	0,71	µmol/g > 20,0	
Propionat	10,9	µmol/g > 22,0	
β-Defensin (ELISA)	89	ng/g 8 - 60	
Calprotectin im Stuhl (ELISA)	41	µg/g < 50	
Histamin (ELISA)	1025	ng/g < 600	
sekretorisches IgA (ELISA)	4030	µg/g 510 - 2040	
Alpha-1-Antitrypsin (ELISA)	199	µg/g < 268	
Zonulin im Stuhl (ELISA)	334	ng/g < 101	

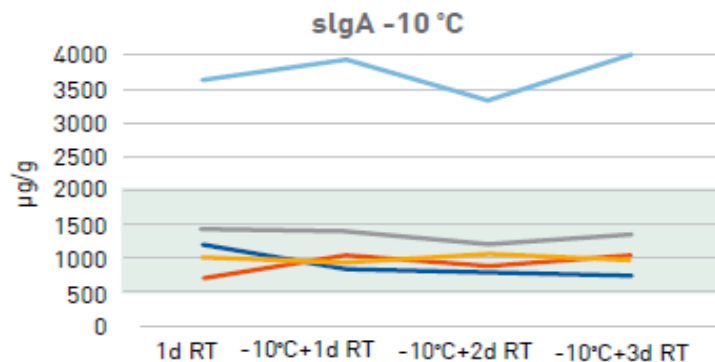
# IgA-Spiegel sind nur bei korrekter Präanalytik zu beurteilen (max. 2 Tage und Kurierversand)



Transport bei Raumtemperatur



Briefkasten-/  
Postcontainerlagerung  
an heißen Tagen im Sommer



Briefkasten-/  
Postcontainerlagerung  
im Winter

# Ein echter Mangel an sIgA ist sehr selten !



## Ärztlicher Befundbericht

### Molekulargenetisches Mikrobiotaprofil (PCR + Hybridisierung)

	3	1	1 2 3 4 5
Dysbiose-Index	3	1	1 2 3 4 5
bakterielle Diversität	3,3	> 2,5	
Butyratbildung	normal	normal	
Mukosaprotektion	vermindert	normal	
Kolonisationsresistenz	normal	normal	
Proinflammatorische Bakterien	erhöht	normal	

#### Butyratbildung

Anaerobutyricum hallii	leicht erhöht	normal	
Eubacterium rectale	normal	normal	
Faecalibacterium prausnitzii	normal	normal	

#### Mukosaprotektion

Akkermansia muciniphila	vermindert	normal	
Faecalibacterium prausnitzii	normal	normal	
Lactobacillus spp.	normal	normal	

#### Kolonisationsresistenz

Bacteroides spp.	vermindert	normal	
Bacteroides spp. & Prevotella spp.	normal	normal	
Bifidobacterium spp.	normal	normal	
Lactobacillus spp.	normal	normal	

#### Proinflammatorische Bakterien

Proteobacteria gesamt	erhöht	normal	
Enterobacteriaceae	normal	normal	
E. coli & Shigella spp.	leicht erhöht	normal	

...

Calprotectin im Stuhl (ELISA)	187	µg/g	< 50	erhöht
sekretorisches IgA (ELISA)	357	µg/g	510 - 2040	vermindert
Alpha-1-Antitrypsin (ELISA)	452	µg/g	< 268	erhöht
Zonulin im Stuhl (ELISA)	245	ng/g	< 101	erhöht



Meist durch zu langen Probentransport bedingt bei Postversand



# Warum die Stuhldiagnostik seit Jahren in der Schulmedizin einen schweren Stand hat

## Der Einfluss von Transportzeit und -temperatur auf die Ergebnisse von Stuhlanalysen

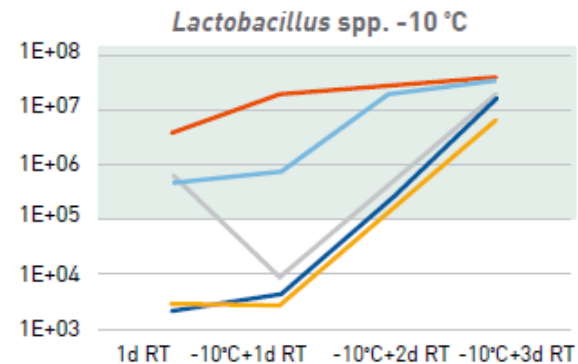
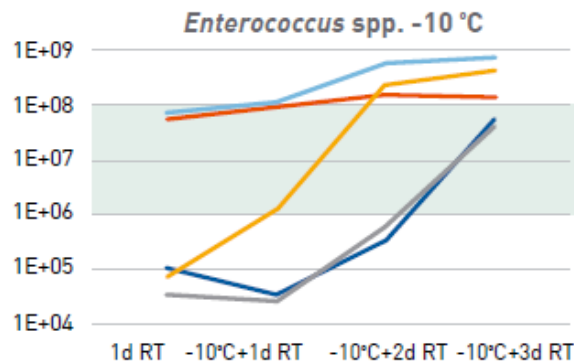
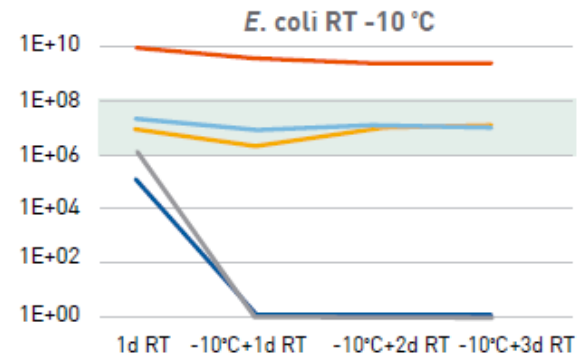
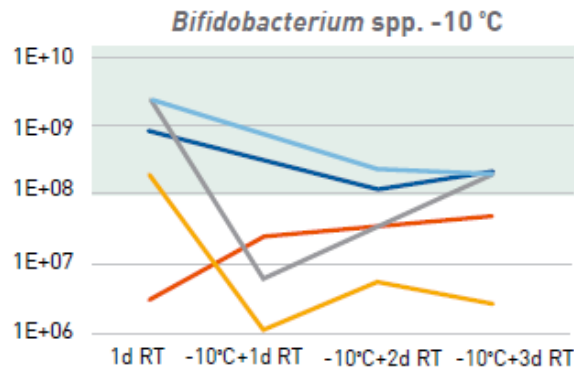
**Dr. rer. nat. Christiane Kupsch**  
**Dr. Steffen Tobisch**  
**Andrea Thiem**

Die Stuhldiagnostik gerät immer wieder in der Kritik, weil angezweifelt wird, dass die im Labor erhobenen Daten den Zustand im Darm zuverlässig widerspiegeln.

### Methoden

#### Patientenproben

Stuhlproben von insgesamt 10 Patienten wurden untersucht. Von fünf Stuhlproben wurde ein Teil bis zu





Kann man aus einer so gelagerten Stuhlprobe Bakterien noch unselektiert anzüchten oder Entzündungswerte messen?

**NEIN!**

**Bitte Stuhlproben analog zu Blutproben  
per temperaturstabilem (kostenfreien) Laborkurier  
*over-night* ins Labor schicken**

# Warum ist der Darm bei chronisch entzündlichen Erkrankungen wichtig?

## Der Darm:

- ist Erregerreservoir und Kontaktort zu Umweltantigenen
- begrenzt und reguliert den Kontakt zu Umwelttriggern
- „schult“ die T-Zelltoleranz
- ist das größte Entzündungsorgan
- nimmt Mikro- und Makronährstoffe auf
- produziert zahlreiche Enzyme, Hormone und Neuropeptide
- hat Entgiftungspotential
- .....

