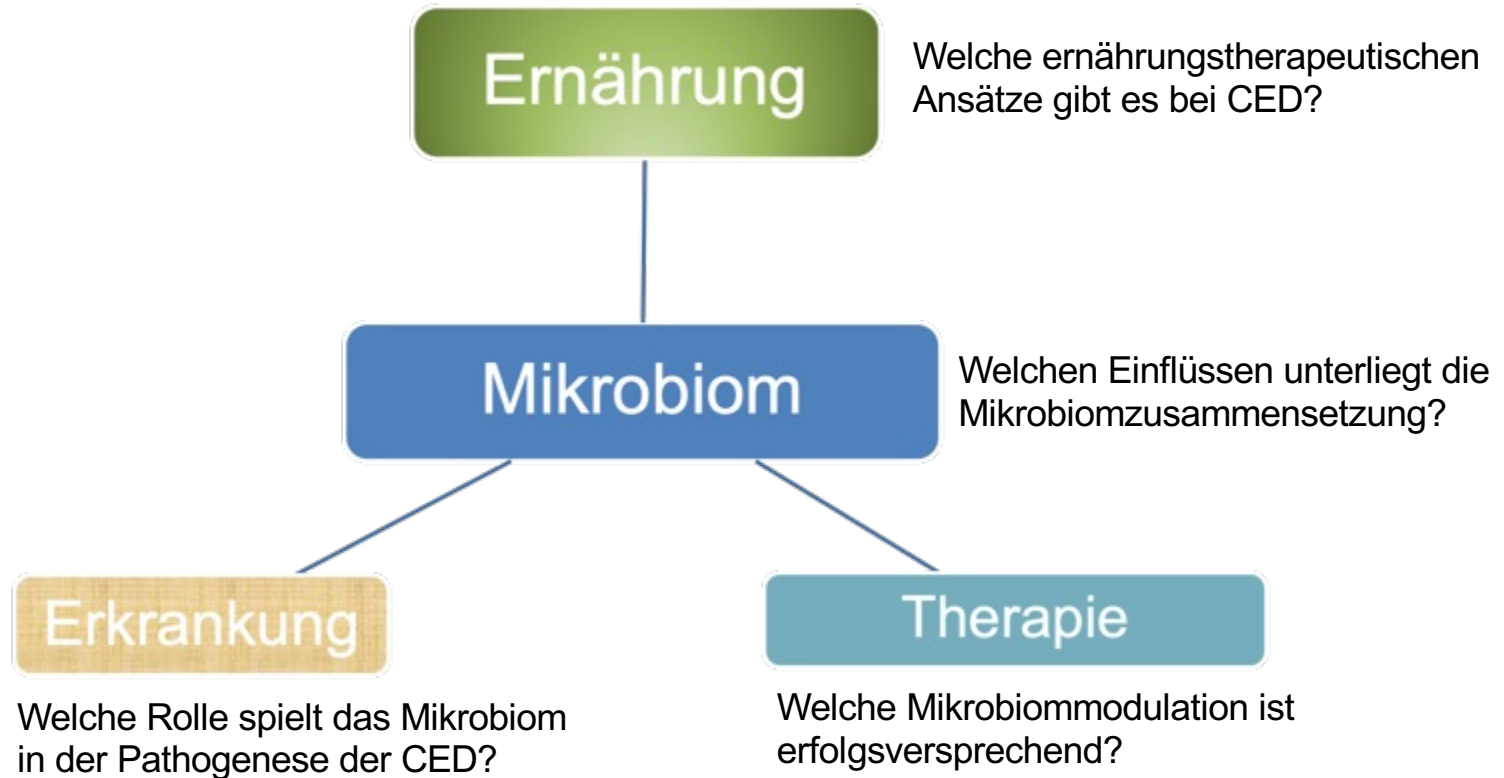
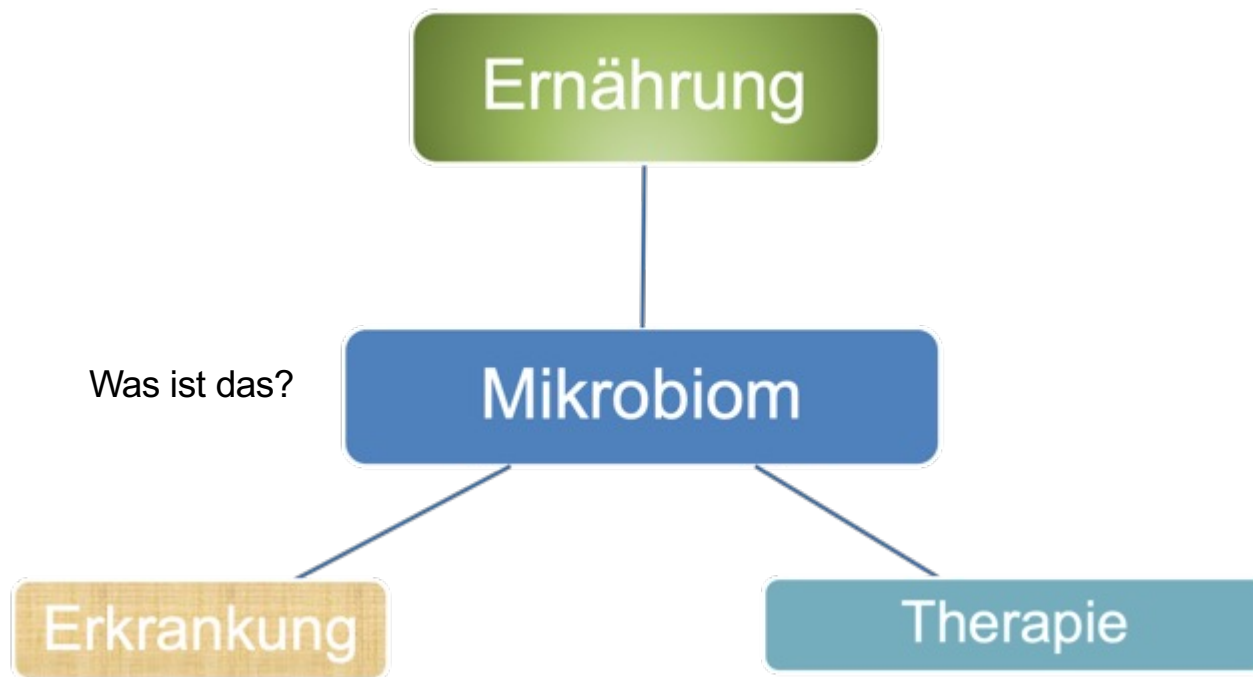


Mikrobiom und CED







Mikrobiom-wichtige Begriffe

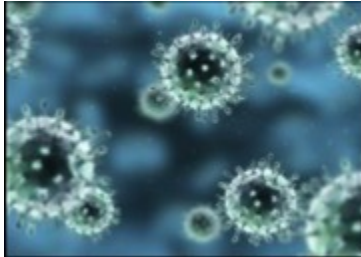
- **Mikrobiom**
 - Gesamtheit aller Gene (und Funktionen) von Mikroorganismen, die ein Lebewesen besiedeln
 - z.B. Darmmikrobiom, Hautmikrobiom
- **Mikrobiota**, *wird oft synonym mit Mikrobiom gebraucht*
 - Gesamtheit der Mikroorganismen (Bakterien, Viren, Phagen, Pilze, Archaeen), die einen Lebensraum besiedeln
- **Metabolom**
 - Profil aller kleinen Moleküle einer Körperflüssigkeiten oder eines Gewebes, das die Stoffwechseleigenschaften charakterisiert.
- **Metagenom**
 - Gesamtheit der genetischen Information eines Mikrobioms

Das Mikrobiom- mehr als nur Bakterien...

Bakterien



Viren



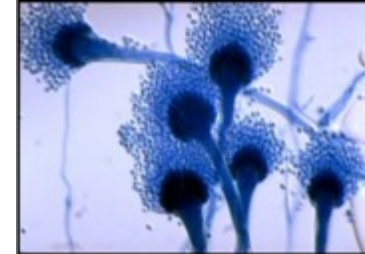
> 100-fach
mehr
genetische
Information

Mikrobiom

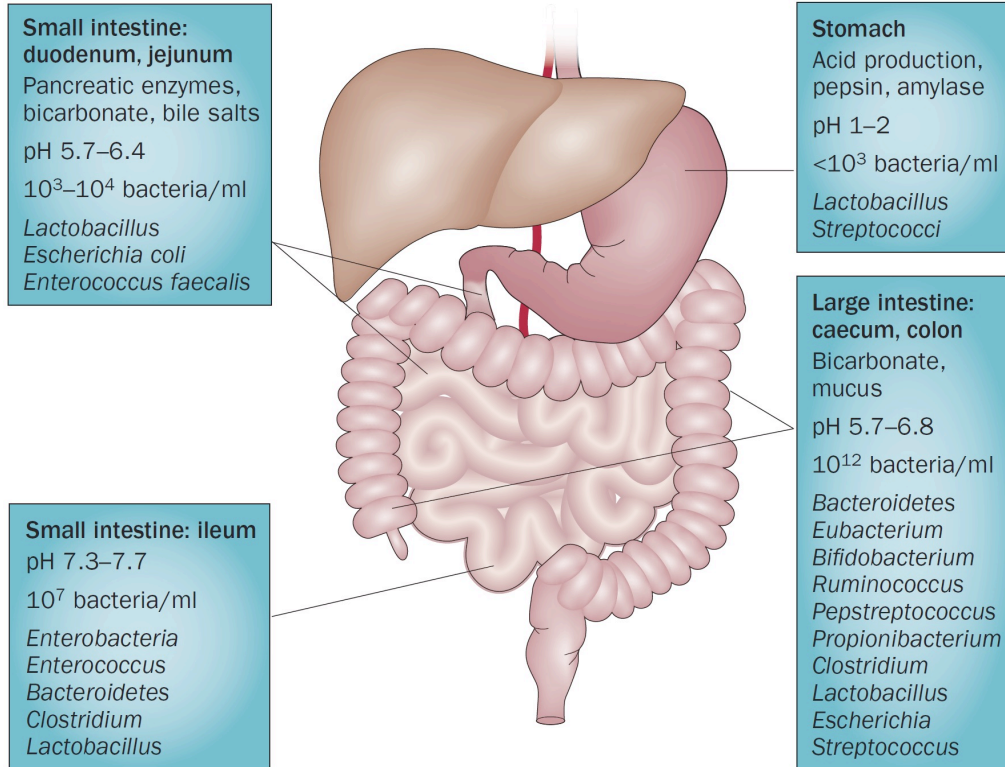
Einzeller/Archaeen



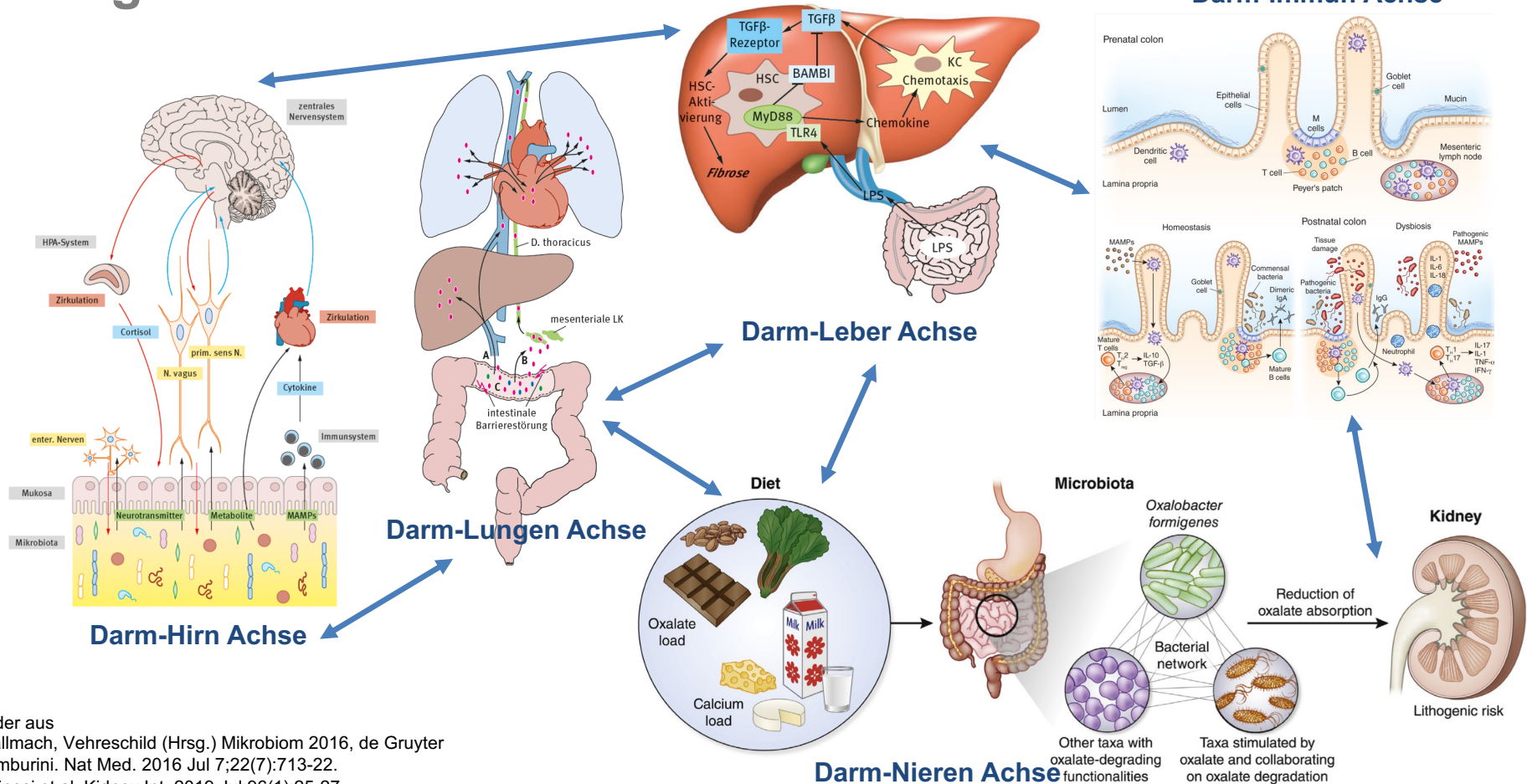
Pilze



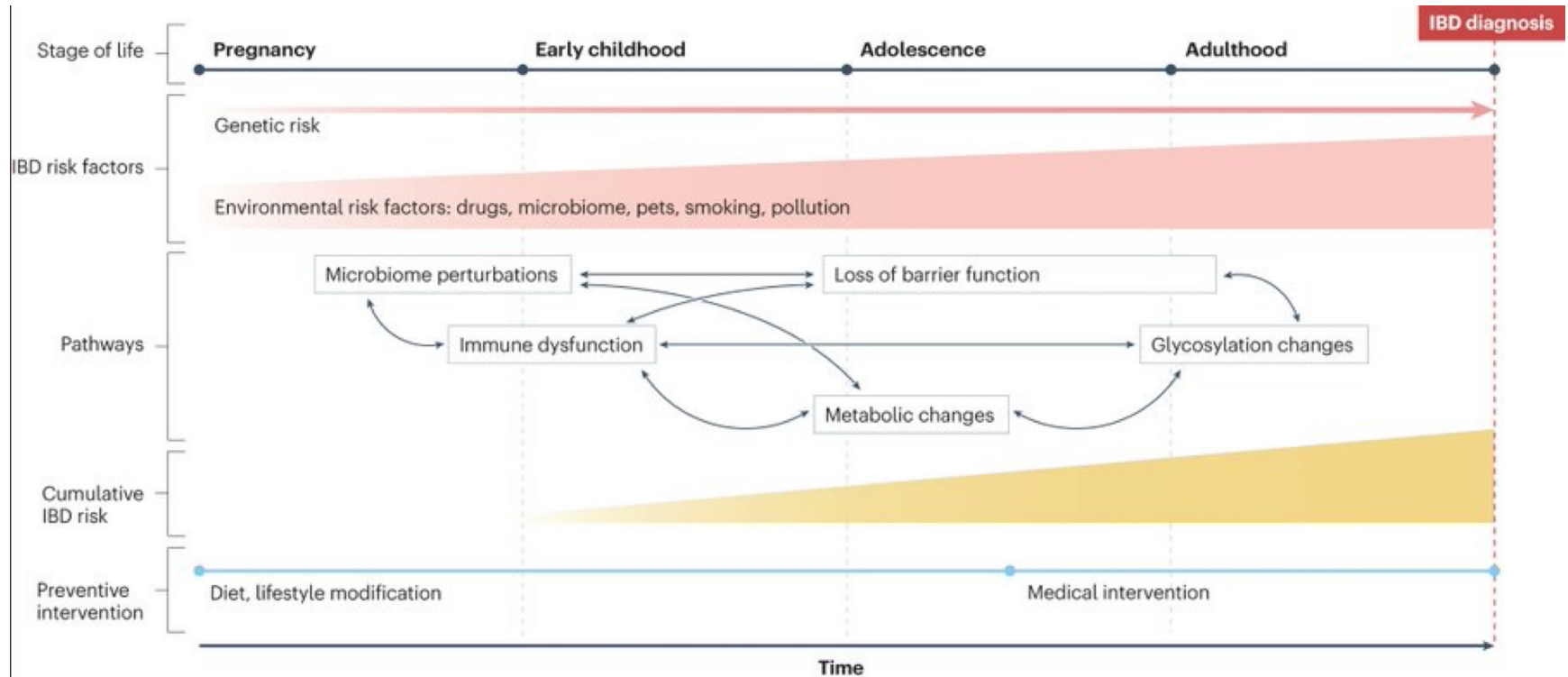
Mikrobiom



Regulation



Entstehungsmechanismen CED

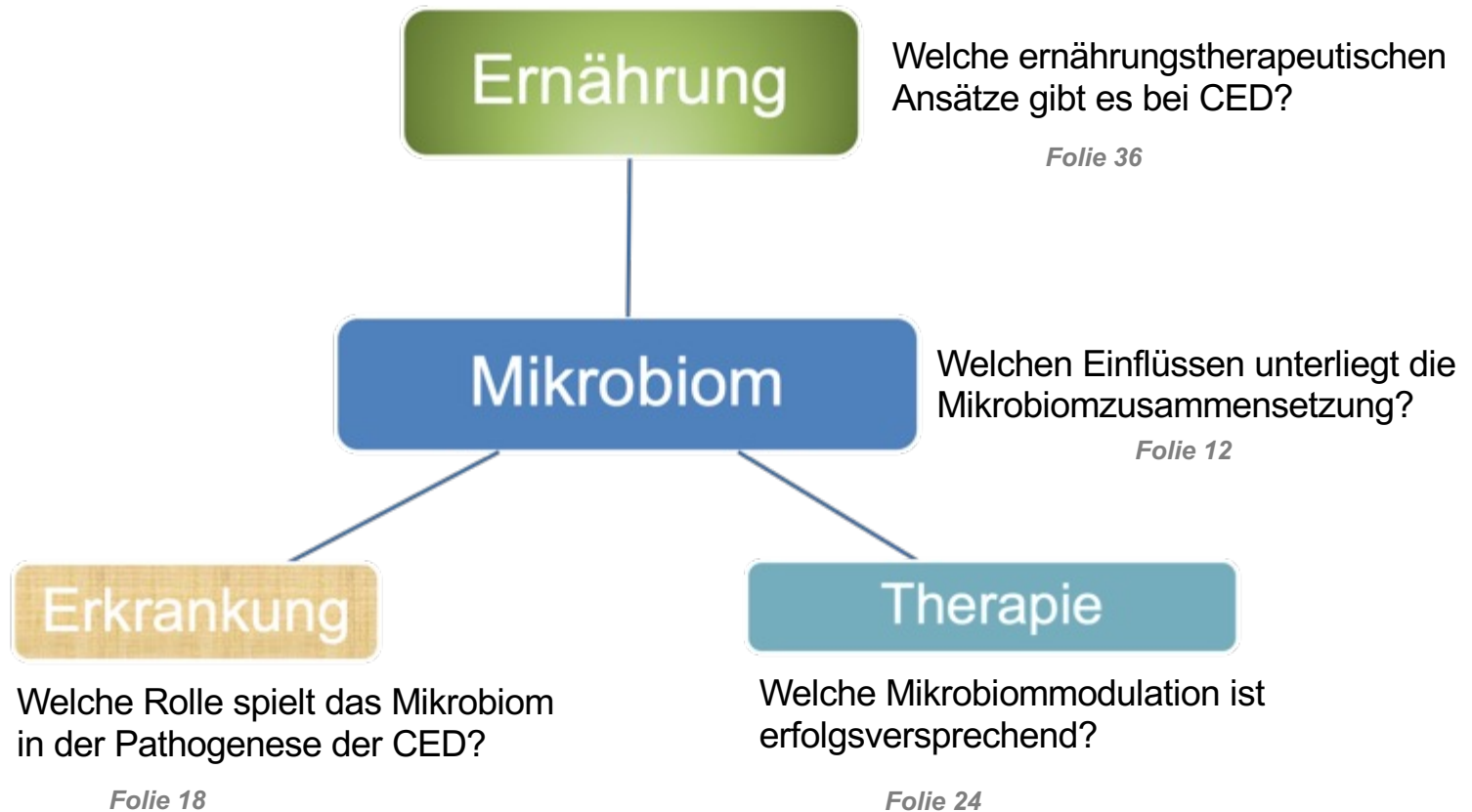


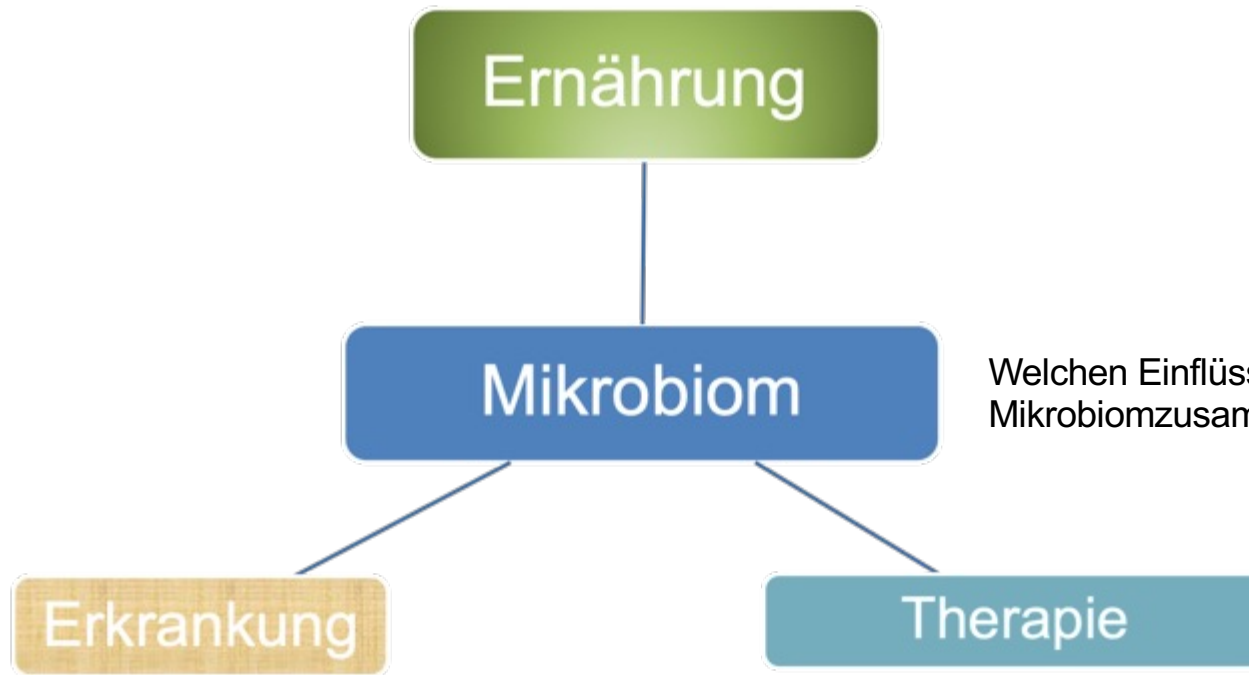
slido



Was interessiert Sie am meisten?

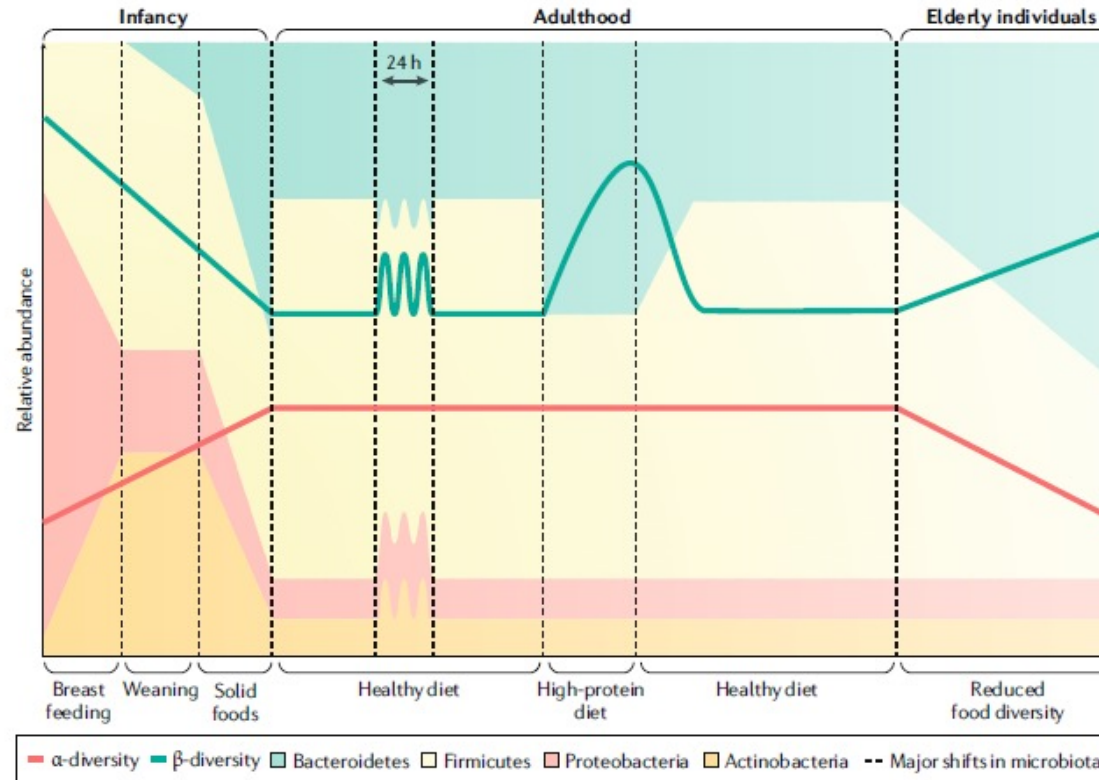
① Start presenting to display the poll results on this slide.



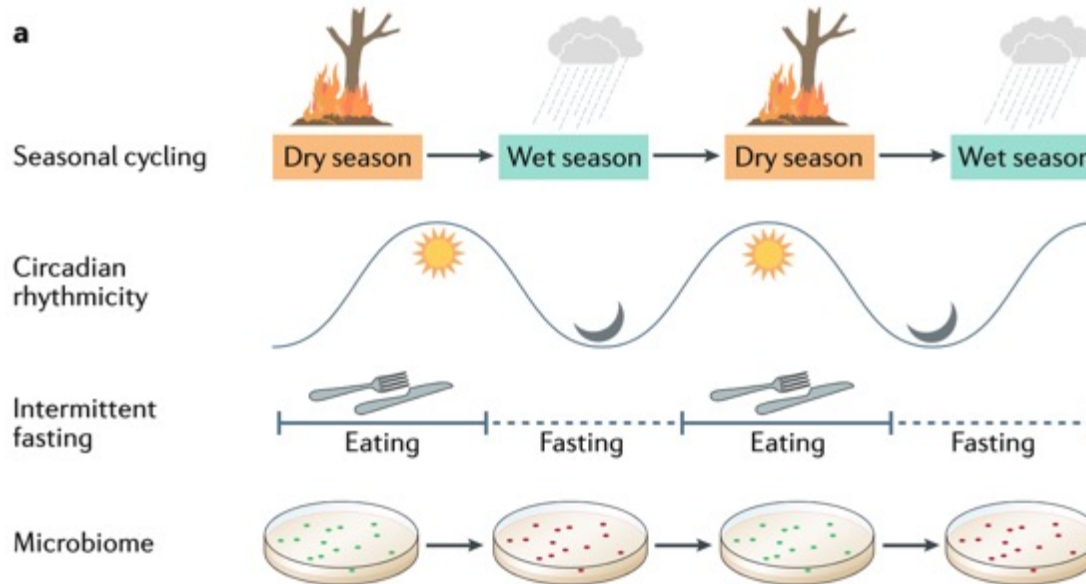


Welchen Einflüssen unterliegt die Mikrobiomzusammensetzung?

Änderungen Mikrobiom im Lauf des Lebens



Mikrobiom-Einflussfaktoren



Mikrobiom-Einflussfaktoren

b

Saturated fat ↑
Animal protein ↑
Fibre ↓
Dietary additives ↑



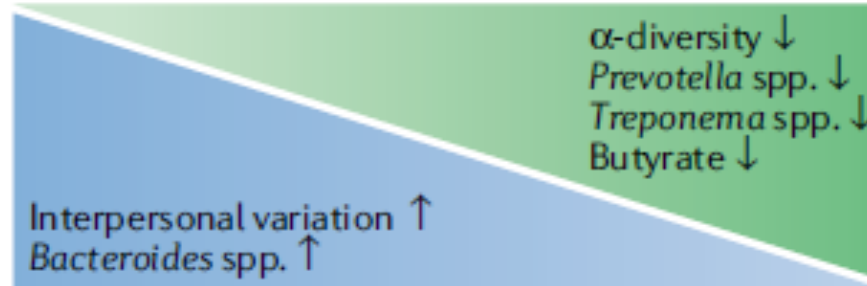
Urban

Westernization

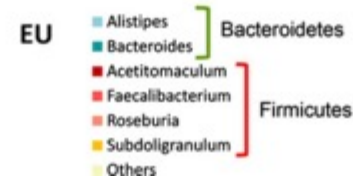
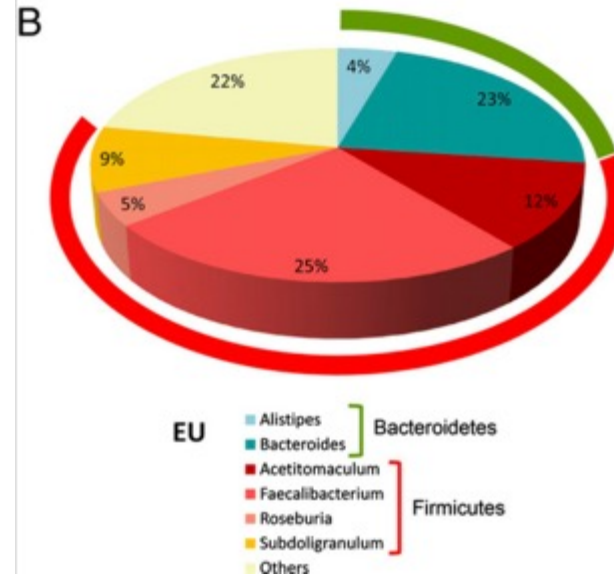
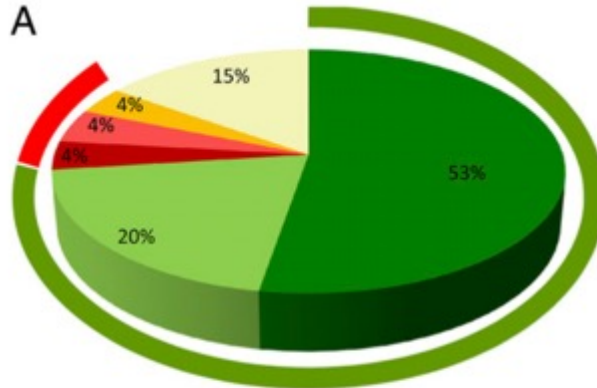


Rural

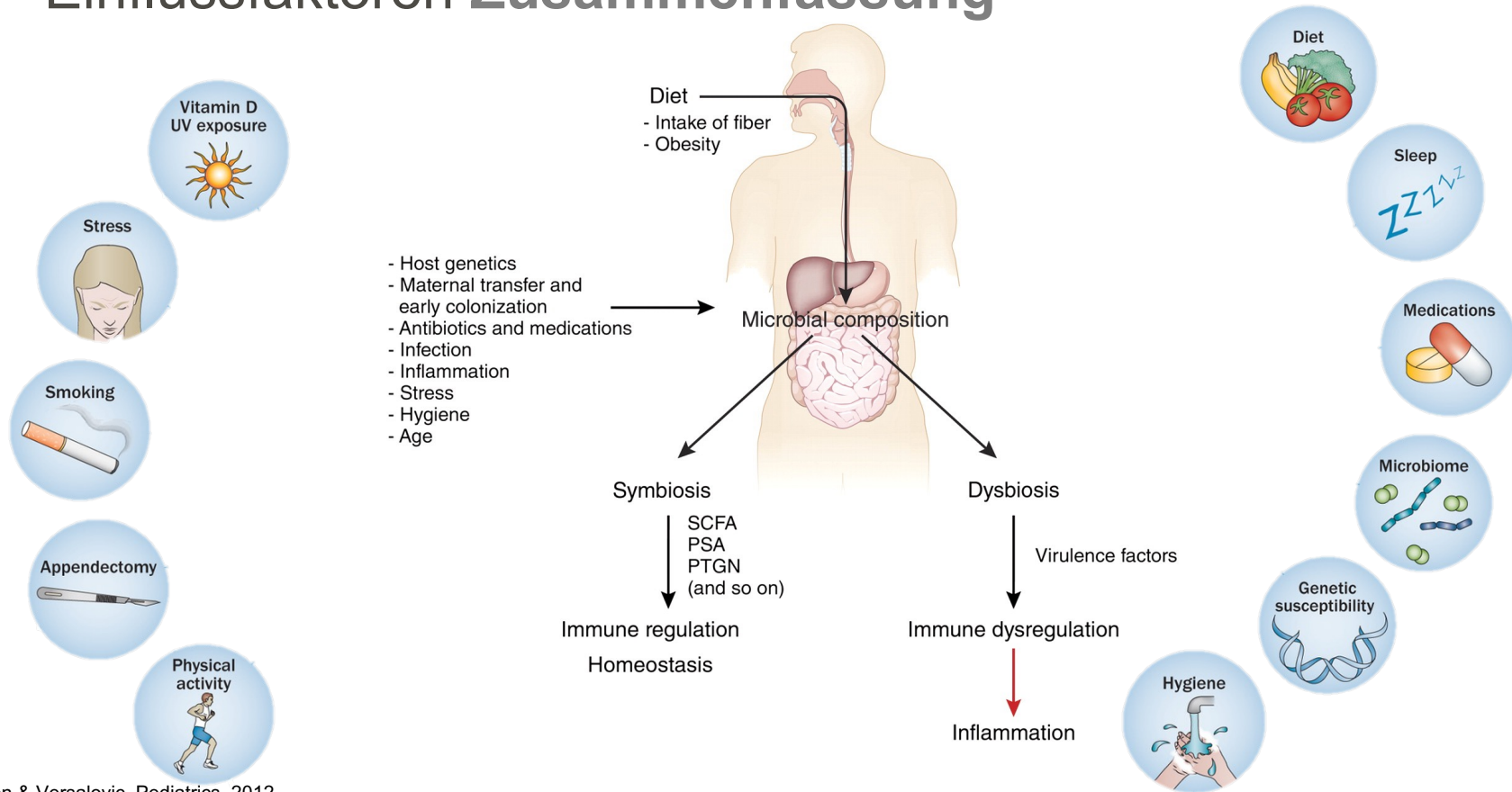
Saturated fat ↓
Animal protein ↓
Fibre ↑

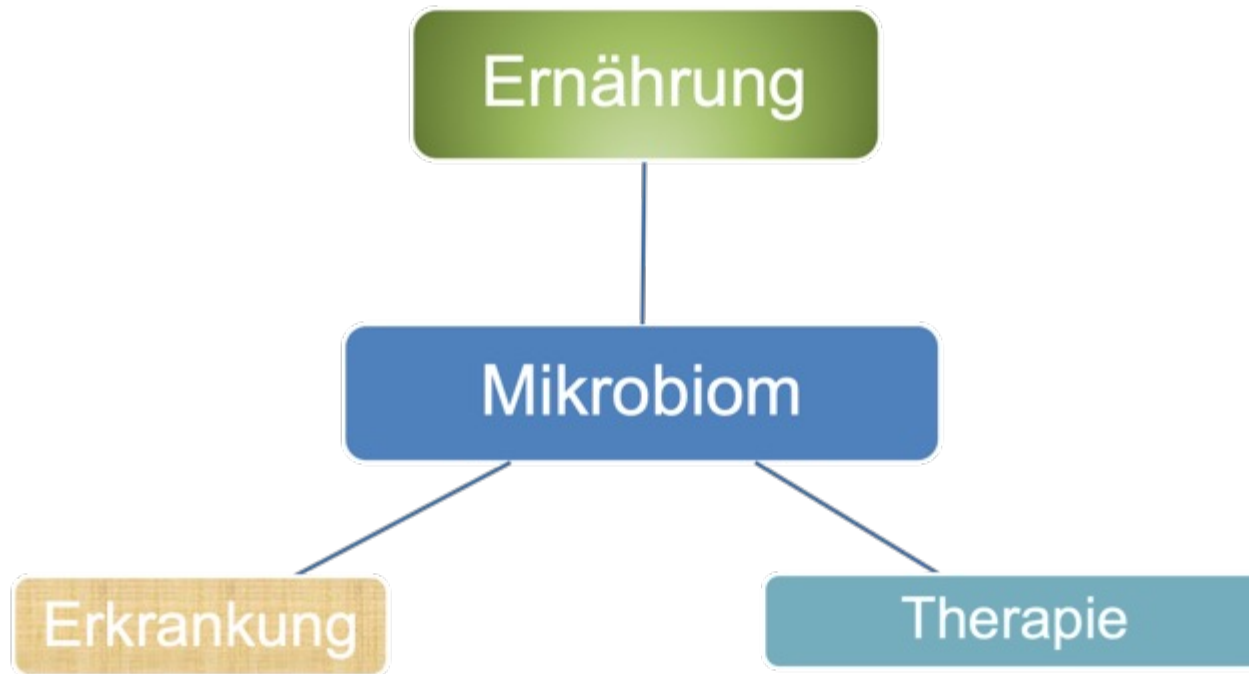


Einflussfaktor Ernährung



Einflussfaktoren Zusammenfassung



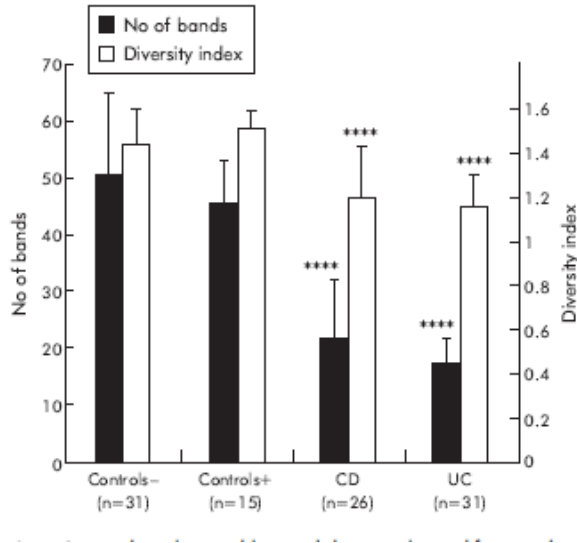


Welche Rolle spielt das Mikrobiom
in der Pathogenese der CED?

Was spricht für eine Rolle des Mikrobioms in der Pathogenese der CED?

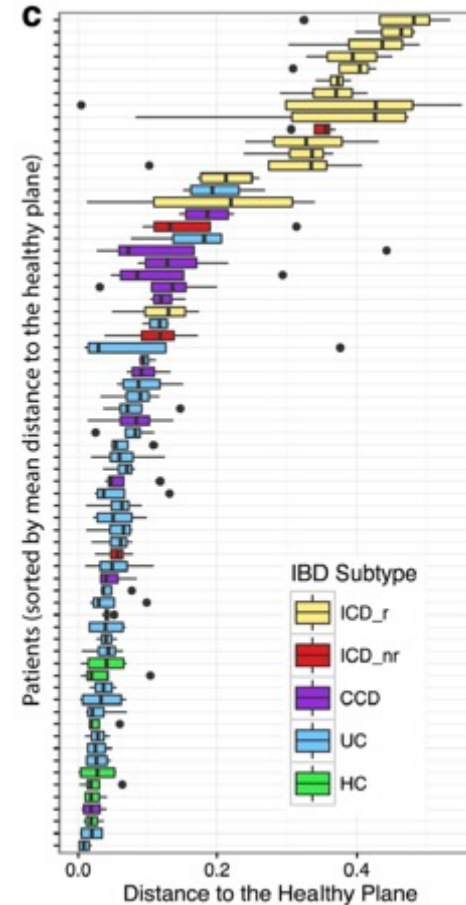
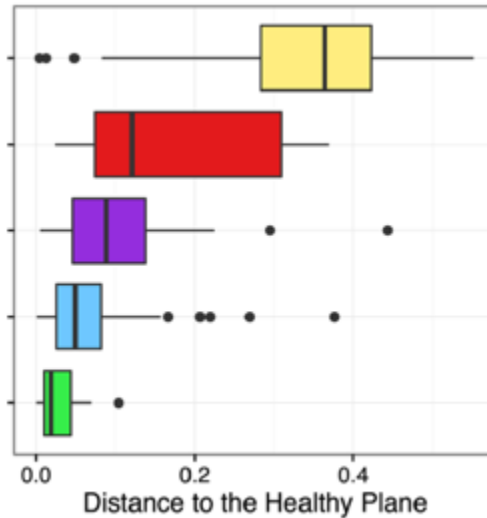
- **CED** treten dort gehäuft auf, wo die **höchste** luminale **Bakteriendichte** zu finden ist
- Antibiotikatherapie in **jedem** Alter erhöht das Risiko, an einer CED zu erkranken
- Antibiotika und FMT werden **therapeutisch** eingesetzt bzw. als Therapie erprobt
- Luminale und mukosale **Bakterienzusammensetzung** unterscheidet sich zwischen **CED** und **gesundem** Darm
- Antimikrobielle Peptide (AMPs) und antibakterielle Abwehrmechanismen sind bei CED verändert
- Bei **Mäusen**, die in keimfreier Umgebung aufgezogen werden, kann im experimentellen Setting keine Colitis ausgelöst werden

Mikrobiomveränderungen bei CED

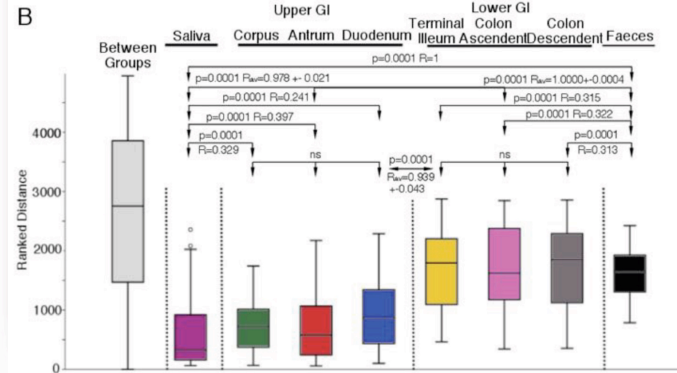
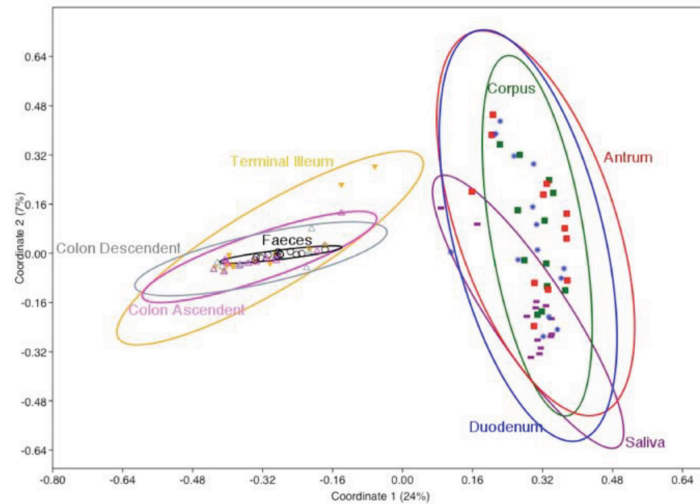


- Diversität ↓
- Stabilität ↓
- 30% außergewöhnliche Bakterienstämme
- Mukosale Bakteriendichte ↑
- E.coli reguliert vermehrt pro-inflammatorische Zytokine (TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-17, IL-23, CXCL1+2) hoch
- F. prausnitzii ↓
 - ist ein Hauptproduzent von anti-inflammatorischen SCFA

Dynamische Mikrobiomveränderungen bei CED



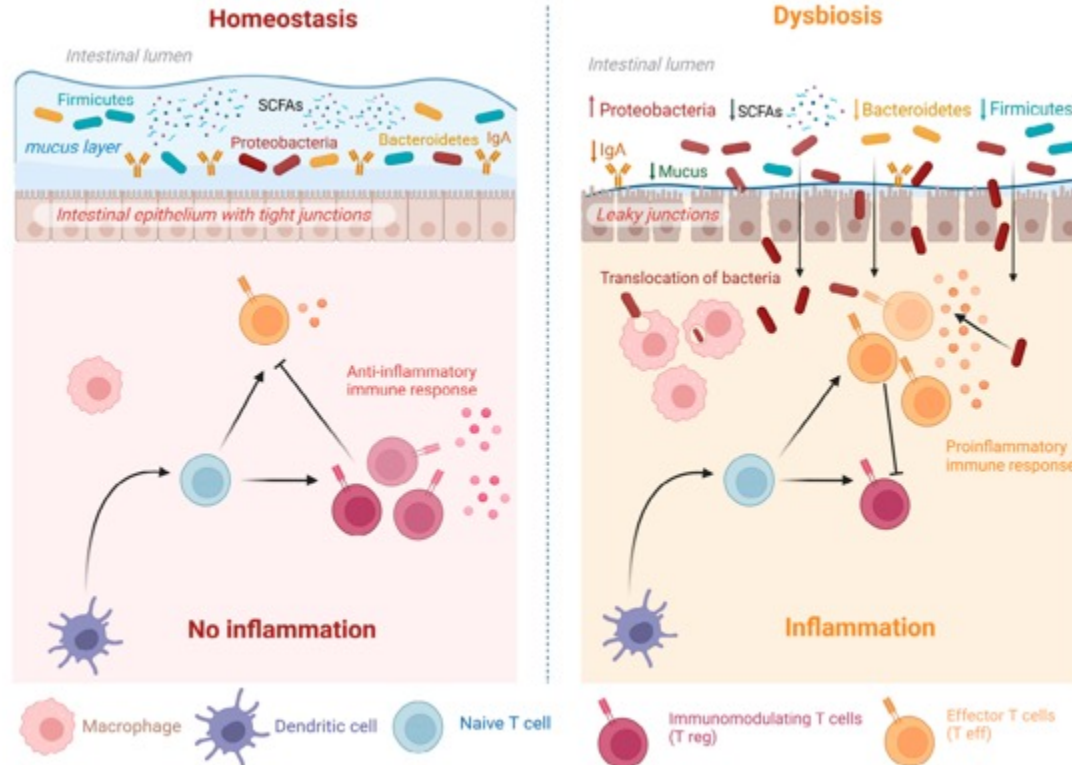
Intra- und interindividuelle Diversität des Mikrobioms: Analyse von Schleimhautbiopsien

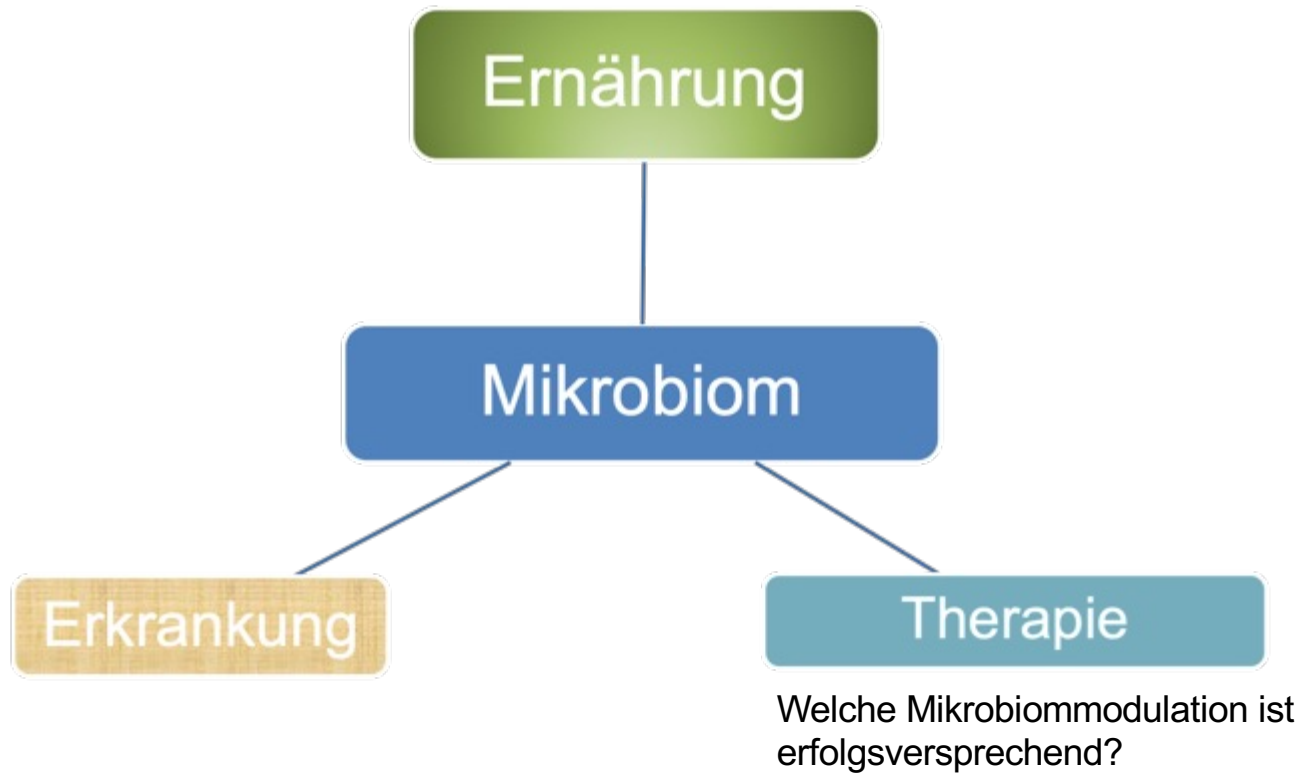


Erste high-Resolution Sequenzierung von aktiven Mikrobiota aus Schleimhautproben im gesamten GIT **bei Gesunden** (n=21):

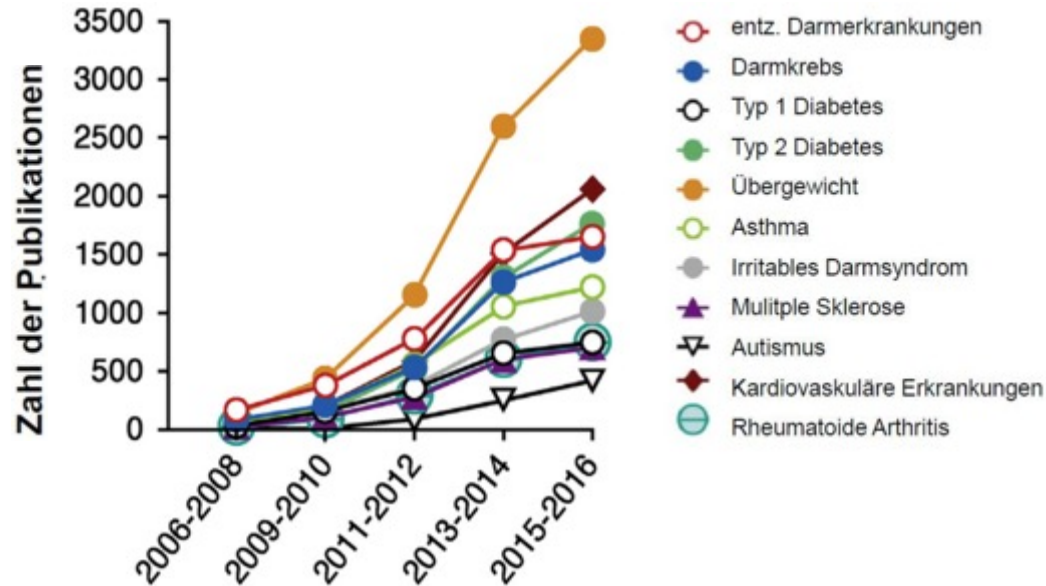
- Hohe **inter**individuelle Variabilität
- Hohe **intra**individuelle Variabilität in Abhängigkeit von der Lokalisation im GIT

Dysbiose *und* Barrierestörung bei CED



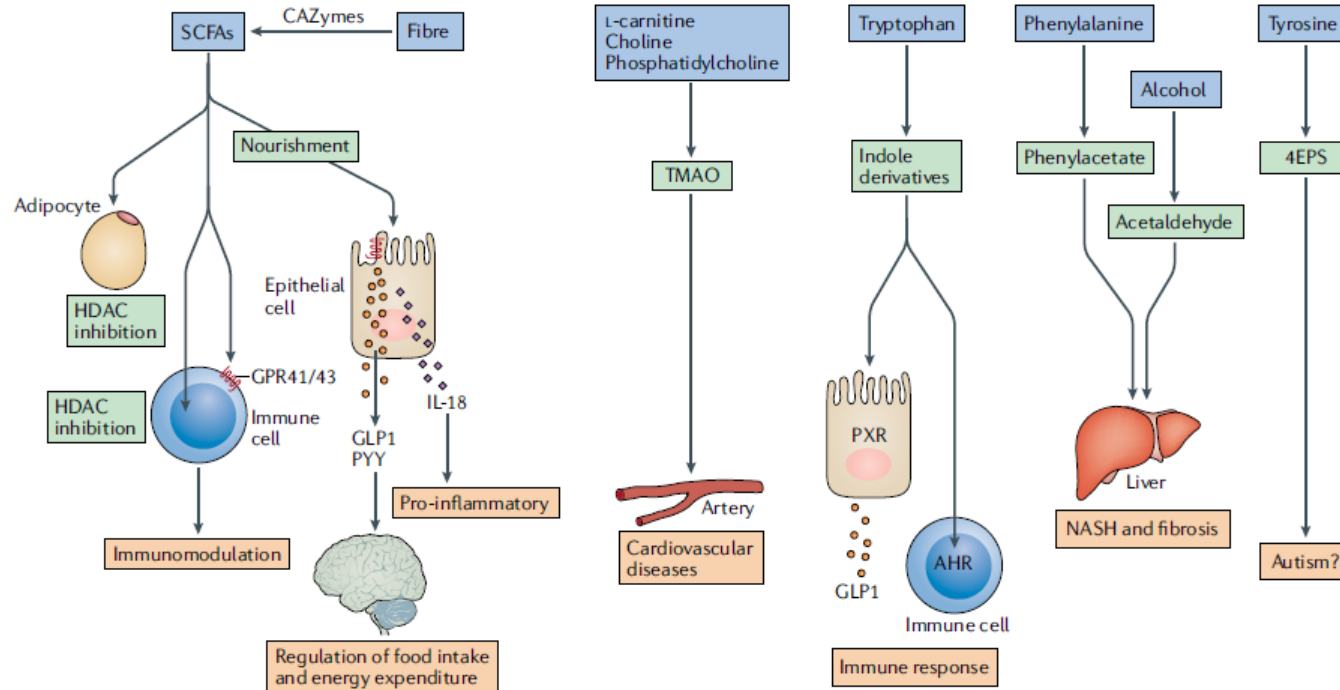


Gezielte Mikrobiombeeinflussung- warum?

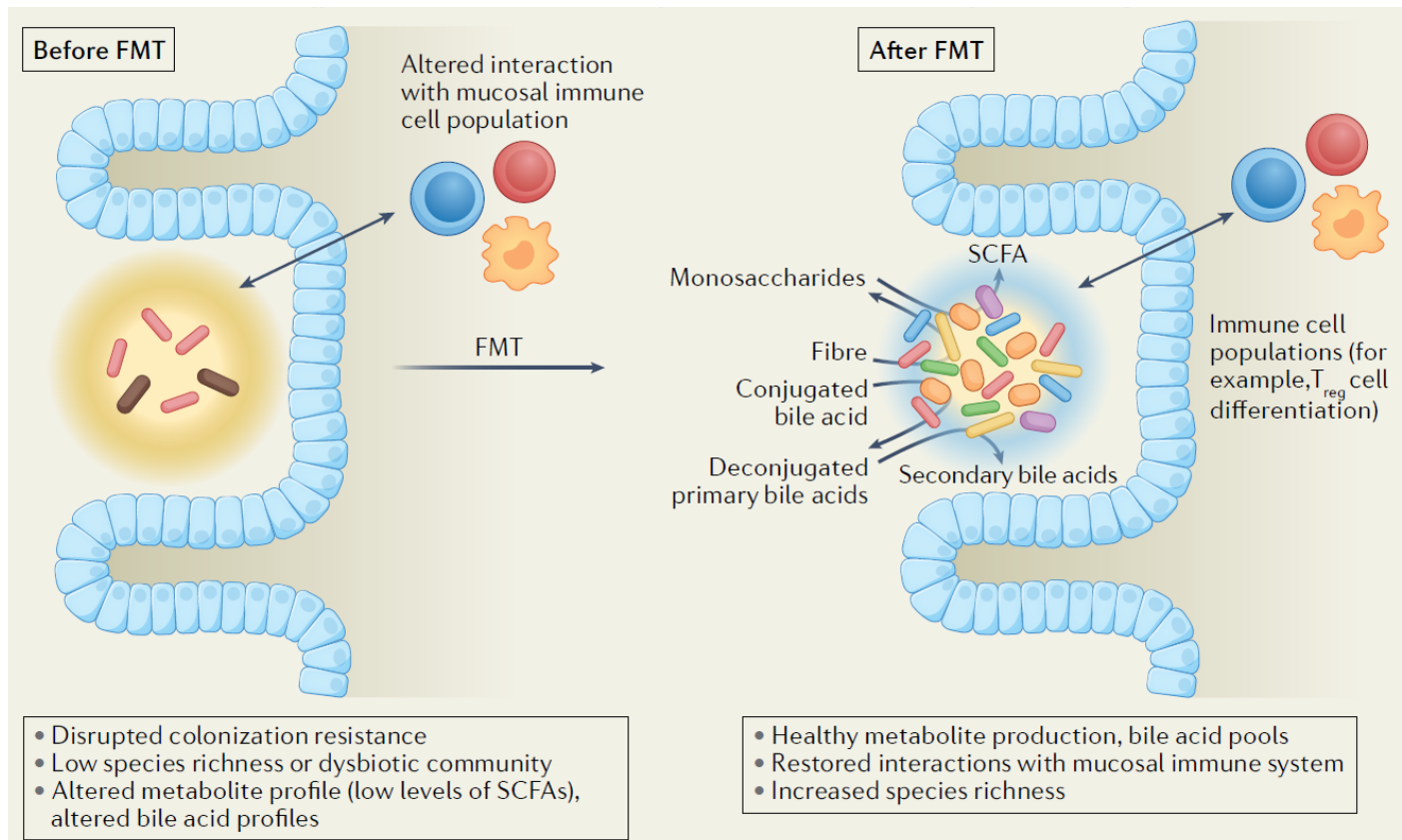


Das **Darmmikrobiom** hat bei vielen Erkrankungen größeren Einfluss als das **Patientengenom**

Bakterielle Metabolite



FMT



FMT- rek. *C. difficile* Infektion

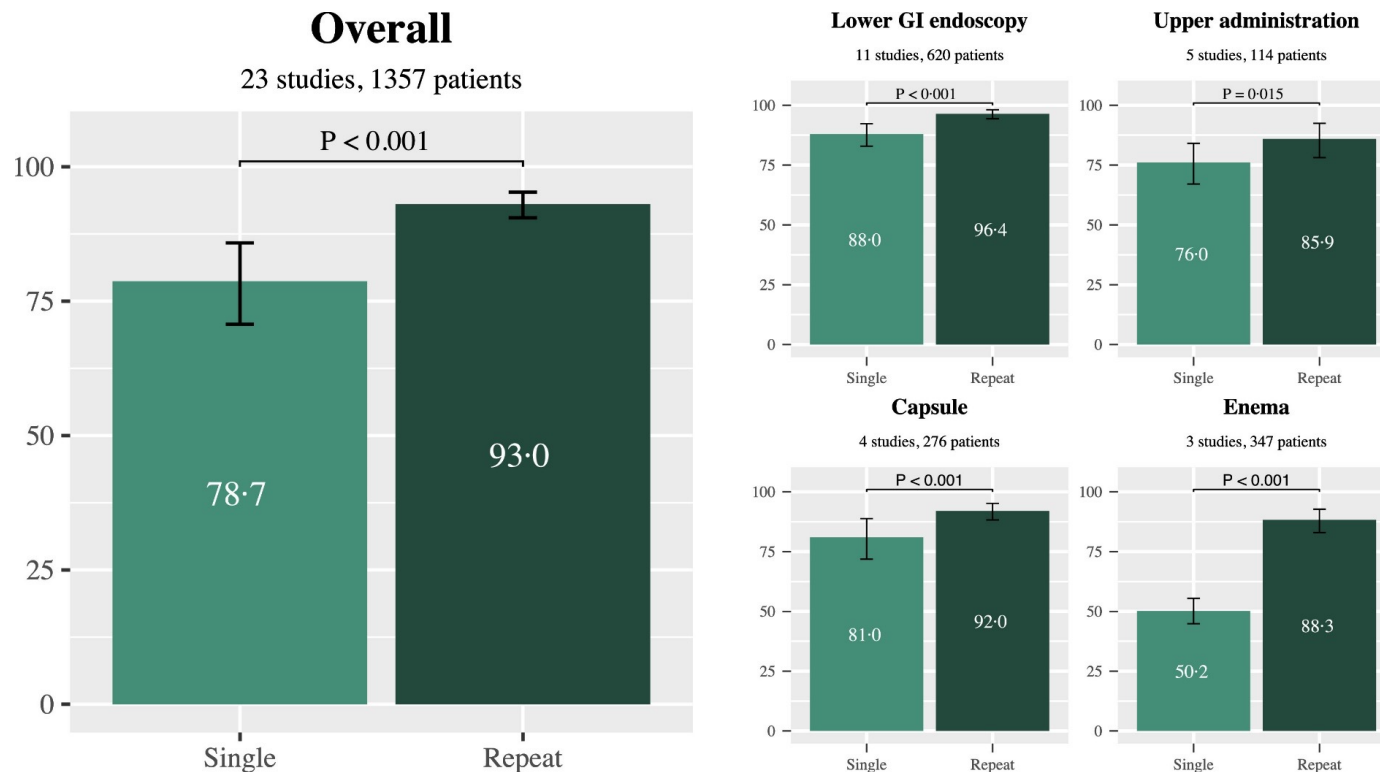


Fig. 2. The cumulative effect of faecal microbiota transplantation (FMT) week 8 on recurrent *Clostridioides difficile* infection (CDI) following single and repeated administrations grouped by delivery method. The vertical bars indicate the 95% confidence limits. Abbreviations: GI: Gastrointestinal.

Zusammenfassung Mikrobiommodulation CED

Table 3. Summary of the microbiome and clinical effects of the different microbiome modulation strategies discussed in this review.

Intervention		Crohn's Disease		Ulcerative Colitis	
		Children	Adults	Children	Adults
EEN	Microbiome effect	↓ <i>Bacteroides</i> ↓ <i>Clostridium Coccoides</i> ↓ Diversity Butyrate ↓	↓ <i>Enterobacteriaceae</i> ↓ Diversity	N\ D	N\ D
	Clinical response	✓	X	X	X
Prebiotics	Microbiome effect	↑ <i>Bifidobacterium</i>	N\ D	↑ <i>Bifidobacterium</i>	<i>Bacteroidetes</i> ↑ Butyrate ↑
	Clinical response	✓ Protecting factor	✓ Protecting factor	N\ D	✓
Probiotics	Microbiome effect	N\ D	N\ D	N\ D	N\ D
	Clinical response	X	X	✓	✓
Antibiotics	Microbiome effect	↓ Diversity	<i>Bifidobacterium</i> (?) ↑ SCFA (?) ↑	<i>Escherichia</i> ↑ ↓ Diversity	No change
	Clinical response	X	X	(✓/✓ VEOIBD)	X
FMT	Microbiome effect	N\ D	Variable study results	N\ D	Variable study results
	Clinical response	N\ D	X	N\ D	X
Postbiotics	Clinical response	N\ D	✓ (?)	N\ D	✓ (?)

EEN—Exclusive enteral nutrition, N\|D—No data, VEOIBD—Very early onset IBD, FMT—Fecal microbial transplantation. X—data suggests no response, ✓—data suggests response, ✓/✓—limited data supports possible increased response in the VEOIBD patient population, ↓—Decreased abundance, ↑—Increased abundance, ?—Questionable effect.

Probiotikatherapie bei CED

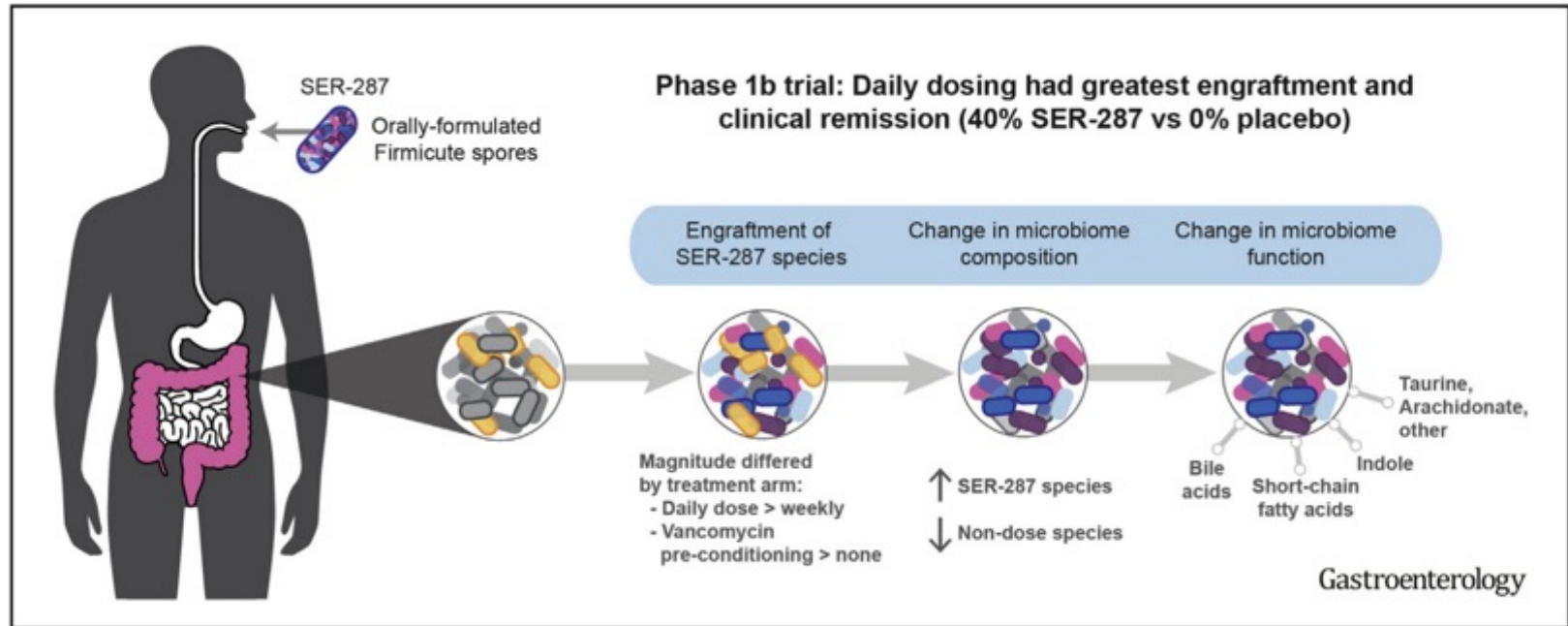
TABLE 3 | Effective clinical trials using probiotics for treating inflammatory bowel disease.

Authors	Diagnosis	Number of patients (P) or studies (S)* [‡]	Probiotic	Therapeutic regimen	Outcome
Mardini and Grigorian, 2014	UC	$n = 5$ (S) $n = 441$ (P)	VSL#3 [§]	Oral; 3.6×10^{12} CFU/day [§]	53.4% of clinical responsiveness and 43.8% of clinical remission
Tursi et al., 2010	UC	$n = 144$ (P)	VSL#3 [§]	Oral; 3.6×10^{12} CFU/day; once a day for 8 weeks	53.4% of clinical improvement and 47.3% of clinical remission
Sood et al., 2009	UC	$n = 147$ (P)	VSL#3 [§]	Oral; 3.6×10^{12} CFU/dose; twice a day for 12 weeks	51.9% of clinical improvement and 42.9% of clinical remission at 12 weeks
Kruis et al., 2004	UC	$n = 327$ (P)	<i>Escheria coli</i> Nissle 1917	Oral; $5\text{--}50 \times 10^9$ viables bacteria; once a day for 12 months	No differences between probiotic- and mesalazine-treated groups
Kato et al., 2004	UC	$n = 20$ (P)	Fermented milk (<i>B. breve</i> , <i>B. bifidum</i> and <i>L. acidophilus</i>)	Oral; 10^9 bacteria/day; once a day for 12 weeks	70% of clinical responsiveness and 40% of clinical remission
Zocco et al., 2006	UC	$n = 187$ (P)	<i>Lactobacillus</i> GG	Oral; 9×10^9 viable bacteria/dose; twice a day for 12 months	No differences between probiotic- and mesalazine-treated groups
Fujimori et al., 2007	CD	$n = 10$ (P)	<i>B. breve</i> , <i>L. aseii</i> and <i>B. longum</i>	Oral; 75×10^9 bacteria/day; once a day for 13 (± 4.5) months	70% of clinical responsiveness and 60% of clinical remission
Gupta et al., 2000	CD	$n = 4$ (P)	<i>Lactobacillus</i> GG	Oral; 10^{10} CFU/dose; twice a day for 6 months	75% of clinical improvement at weeks 4 and 12

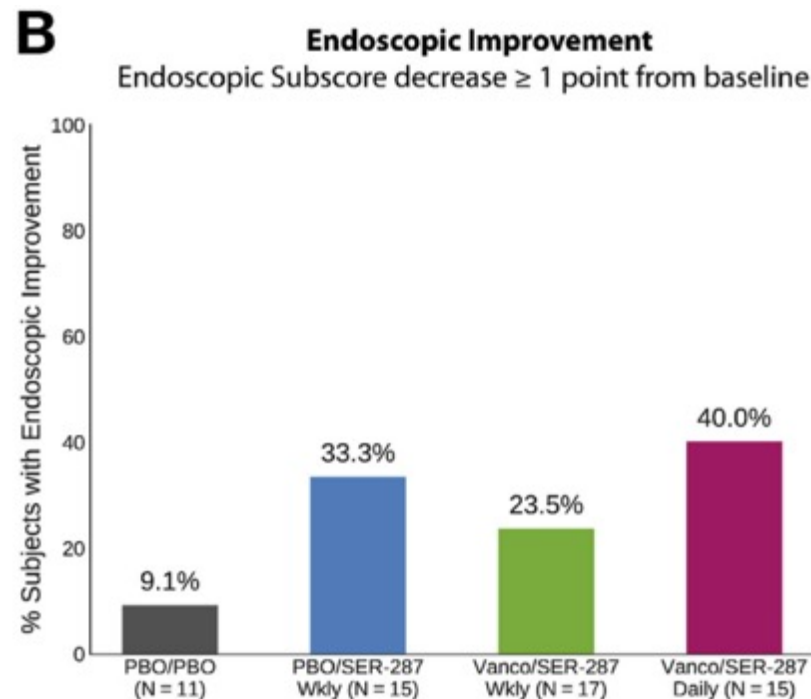
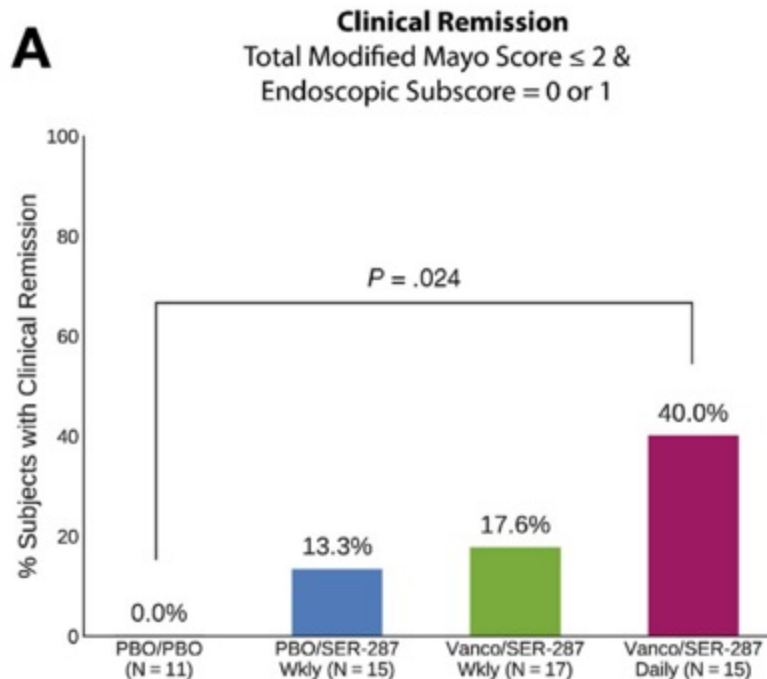
CD, Crohn's disease; UC: Ulcerative colitis. *Both total number of patients for clinical trials and number of studies for systematic analysis or meta-analysis were included.

[‡]Includes the number of control patients. [§]VSL#3 is composed by *L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis* and *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*. [§]Length of treatments not available.

Phase 1b- CU

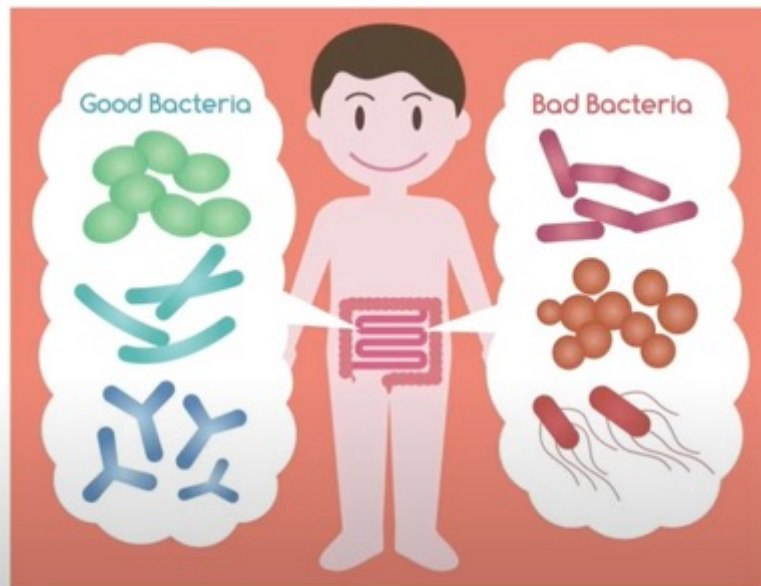


Phase 1b- CU- nach 12 Wochen (4+8)



Lieber nicht...

What can go wrong?



Lieber nicht... Kommerzielle Mikrobiomanalysen

Laborärztlicher Befundbericht

Endbefund, Seite 1 von 4

Benötigtes Untersuchungsmaterial: Stuhl



Untersuchung Ergebnis Vorwert Nachweisgrenze

Magen-Darm-Diagnostik

Florastatus:

Stuhl pH-Wert 5,5 - 6,5

Fäulnisflora (Proteolytische Flora):

Escherichia coli	1×10^8	$1 \times 10^6 - 9 \times 10^7$
Proteus species	$< 1 \times 10^4$	$< 1 \times 10^4$
Klebsiella species	$< 1 \times 10^4$	$< 1 \times 10^4$
Enterobacter species	$< 1 \times 10^4$	$< 1 \times 10^4$
Hafnia alvei	$< 1 \times 10^4$	$< 1 \times 10^4$
Serratia species	$< 1 \times 10^4$	$< 1 \times 10^4$
Providencia species	$< 1 \times 10^4$	$< 1 \times 10^4$
Morganella morganii	$< 1 \times 10^4$	$< 1 \times 10^4$
Kluyvera species	$< 1 \times 10^4$	$< 1 \times 10^4$
Citrobacter species	$< 1 \times 10^4$	$< 1 \times 10^4$
Pseudomonas species	$< 1 \times 10^4$	$< 1 \times 10^4$
Clostridium species	$< 1 \times 10^5$	$< 1 \times 10^6$
Clostridium difficile	negativ	negativ

Bei einem negativen Ergebnis kann eine mögliche Infektion mit Clostridium difficile nicht sicher ausgeschlossen werden. Dies kann durch die intermittierende Ausscheidung des Erregers verursacht sein. Bei entsprechendem klinischem Verdacht wird eine Kontrolluntersuchung und die Bestimmung des GDH-spezifischen Antigens und des Toxins A/B empfohlen.

Laborärztlicher Befundbericht

Endbefund, Seite 1 von 11

Benötigtes Untersuchungsmaterial: Histamin-Testset, Stuhl, Mikrobiom Spezialröhrchen



Diversität

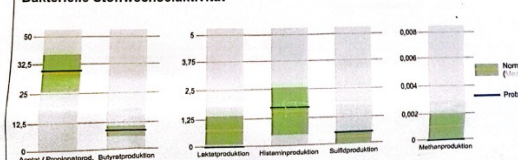


Einordnung des Enterotyps



Die intestinale Mikrobiom lässt sich aufgrund vorherrschender Bakterien in 3 Enterotypen einteilen. Die Rückschlüsse auf langfristige Ernährungsgewohnheiten ermöglichen.

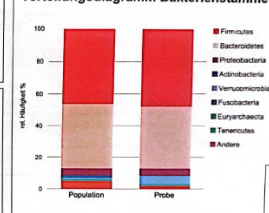
Bakterielle Stoffwechselaktivität



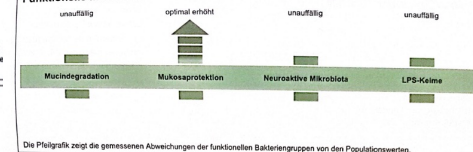
Eine Zuordnung zu den Gruppen erfolgte auf Basis der bei den Bakterienarten bekannten überwiegenden Stoffwechselwege! (Modifiziert nach Brown et al., 2011).

- Methoden meist nicht transparent
- Keine klinische Konsequenz
- Empfehlungen nicht evidenzbasiert

Verteilungsdiagramm Bakterienstämme



Funktionelle Mikrobiota

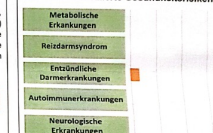


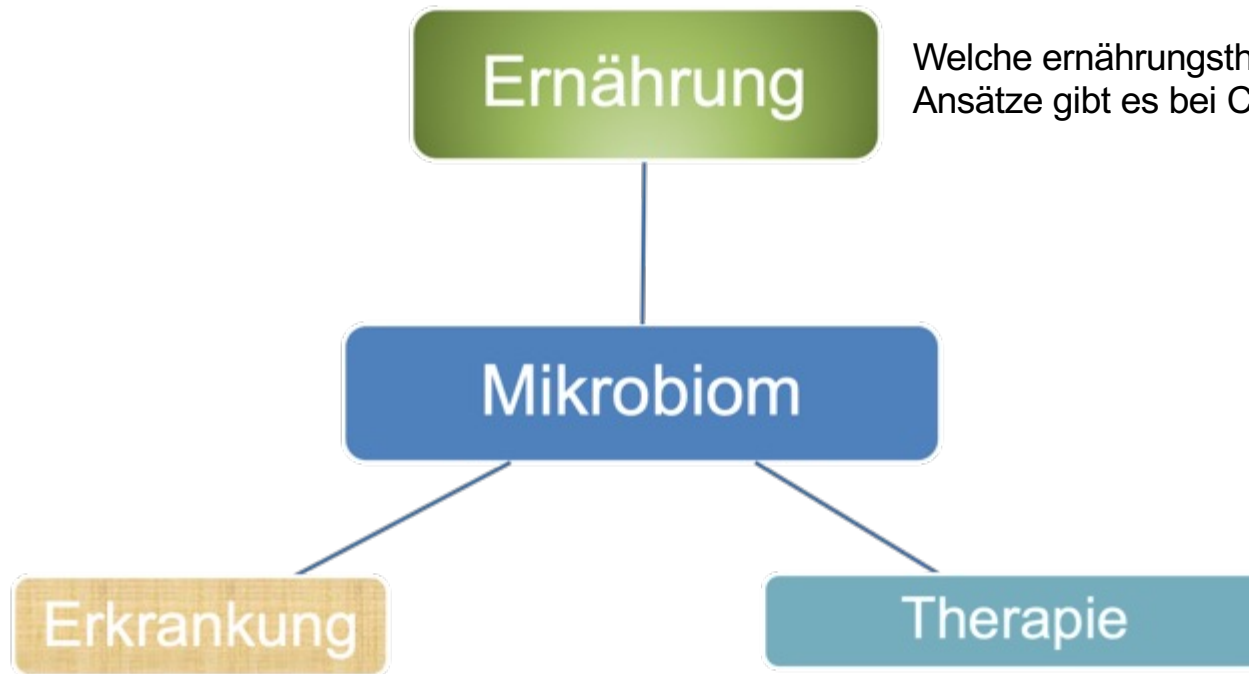
FODMAP-Index

Der Begriff FODMAP (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols) beschreibt bestimmte kurzkettige, leicht fermentierbare Kohlenhydrate sowie Zuckeralkohole, die natürlicherweise in zahlreichen Nahrungsmitteln enthalten sind.



Mikrobiom-assoziierte Gesundheitsrisiken





Welche ernährungstherapeutischen Ansätze gibt es bei CED?

Was spricht für eine Rolle der Ernährung in der Pathogenese der CED?

Zunahme der Neuerkrankungen in der westlichen Welt und das erstmalige Auftreten von CED in Entwicklungsländern in **zeitlichem Zusammenhang** mit der Einführung einer **westlichen Diät** (hoher Anteil Fett und Protein, geringer Anteil Früchte und Gemüse)

Molodecky NA et al., Gastroenterology 2012

Kaplan GG et al., Gastroenterology 2017

Amre DK et al., Am J Gastroenterol 2007

Ananthakrishnan AN et al., Gut 2010

Hou JK et al., Am J Gastroenterol 2011

Eine **ausschließliche enterale Ernährung** wird in der Pädiatrie zur **Remissionsinduktion** eingesetzt und hat dort Effekte, die mit einer systemischen Steroidtherapie vergleichbar sind und daher präferiert wird

Heuschkel RB et al, J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000

Rachos M et al, Cochrane Database Syst Rev, 2007

Dziechciarz et al, APT, 2007

Swaminath A, APT, 2017

Wie beeinflusst die Ernährung das Mikrobiom?

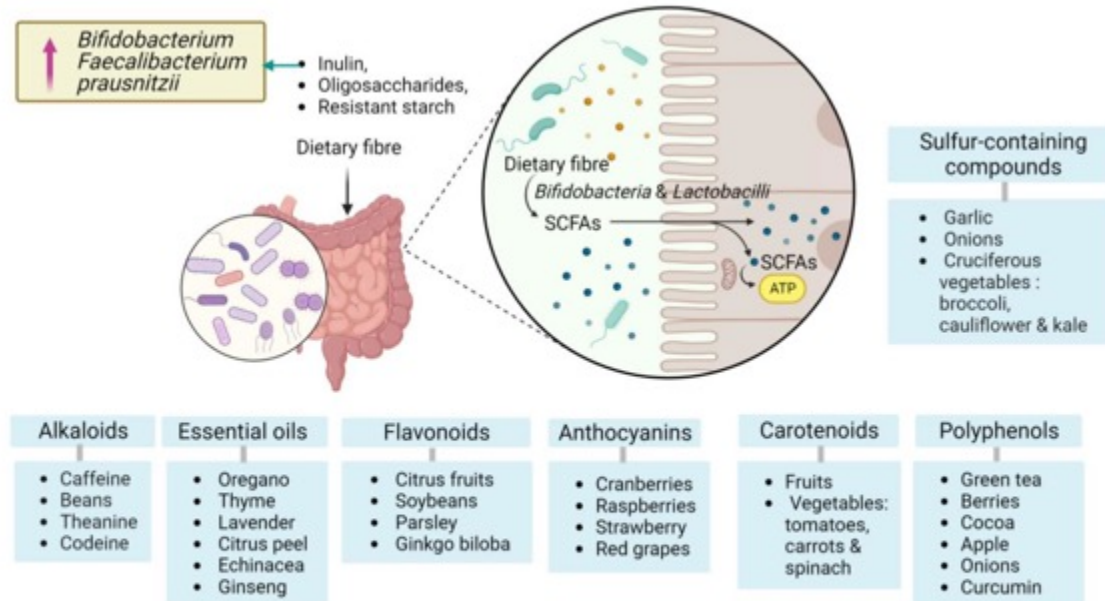
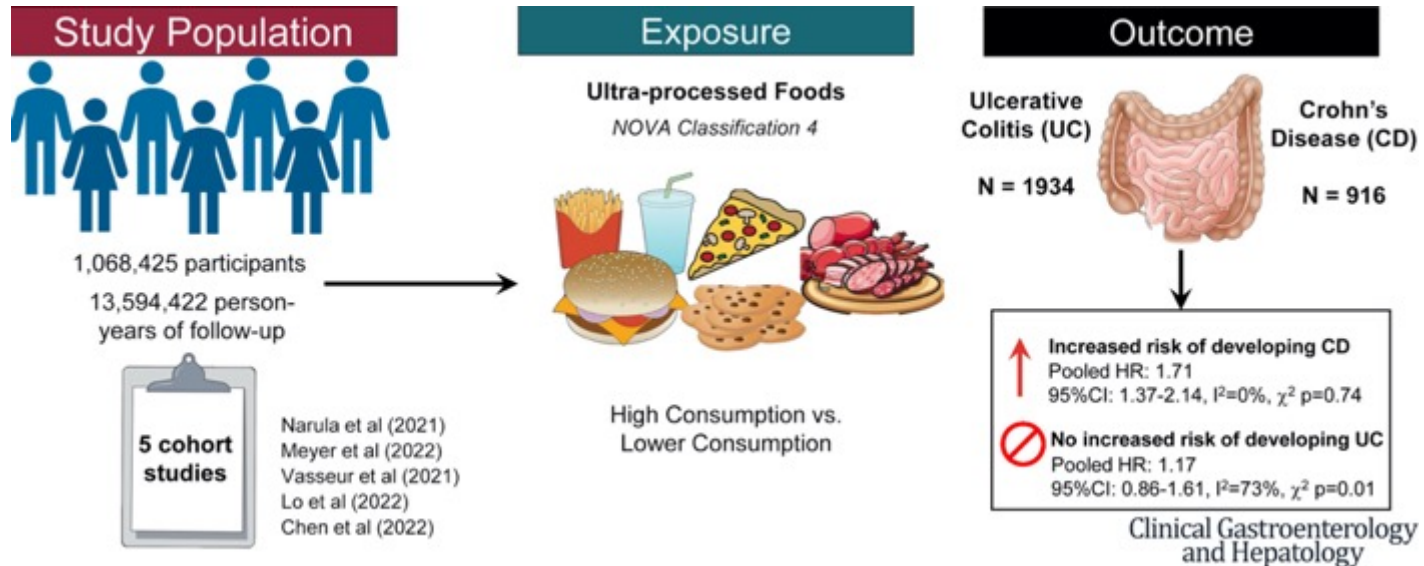
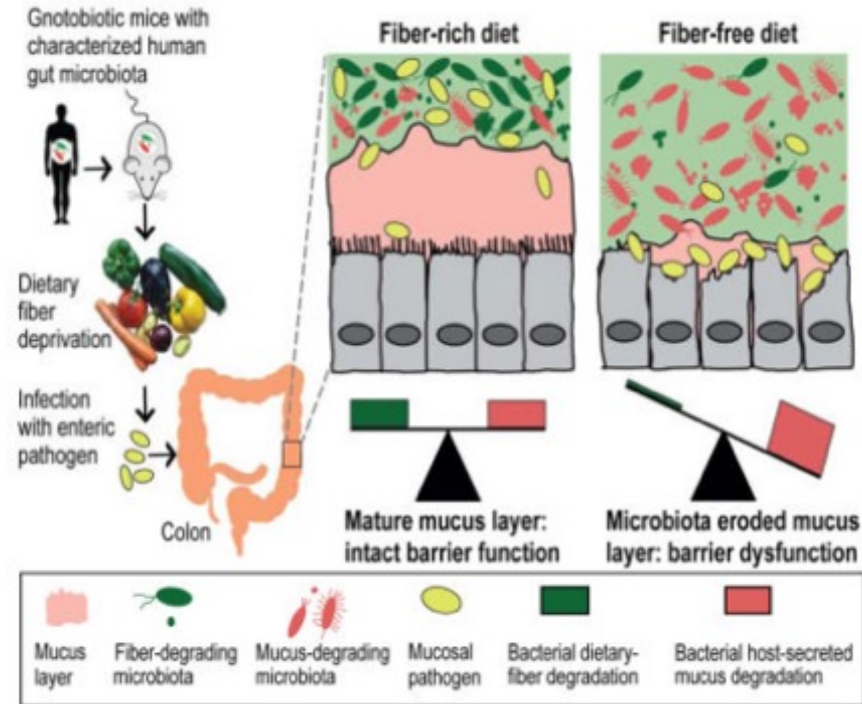


Figure 1. Categories of bioactive compounds for gut microbiota with potential sources. Polyphenols, carotenoids, anthocyanins, flavonoids, essential oils, alkaloids, sulfur-containing compounds, dietary fibres and their effects on *Bifidobacterium* and *Faecalibacterium* species. Created with [BioRender.com](https://www.biorender.com), accessed on 8 August 2023.

Einfluss „ultra-prozessierte Nahrungsmittel“

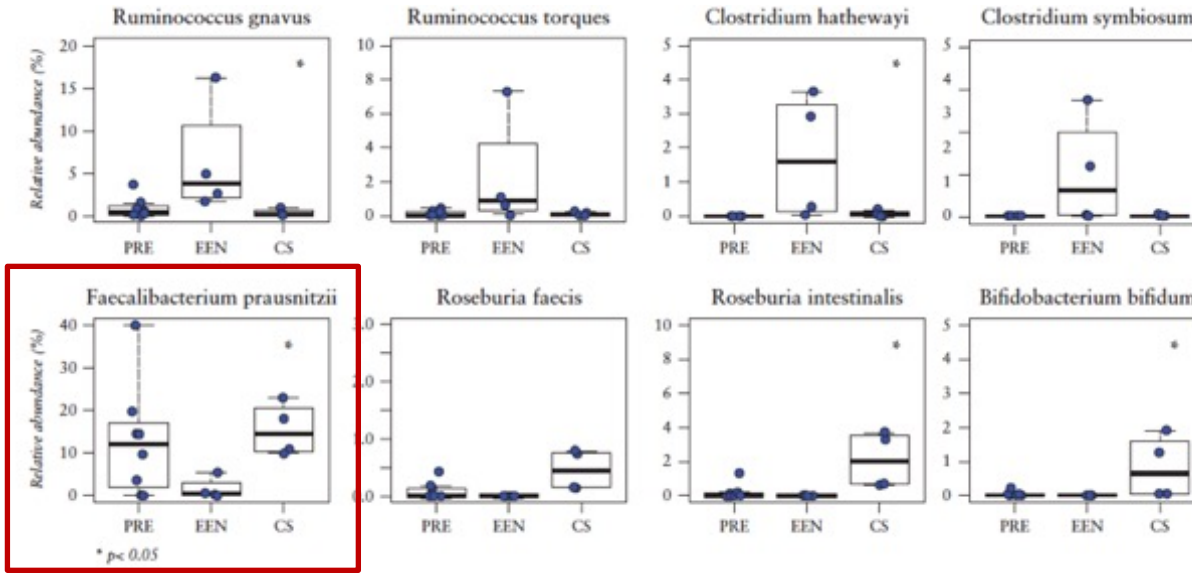
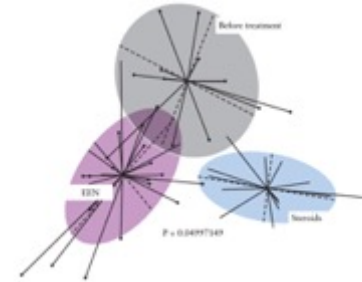


Ballaststofffreie Ernährung



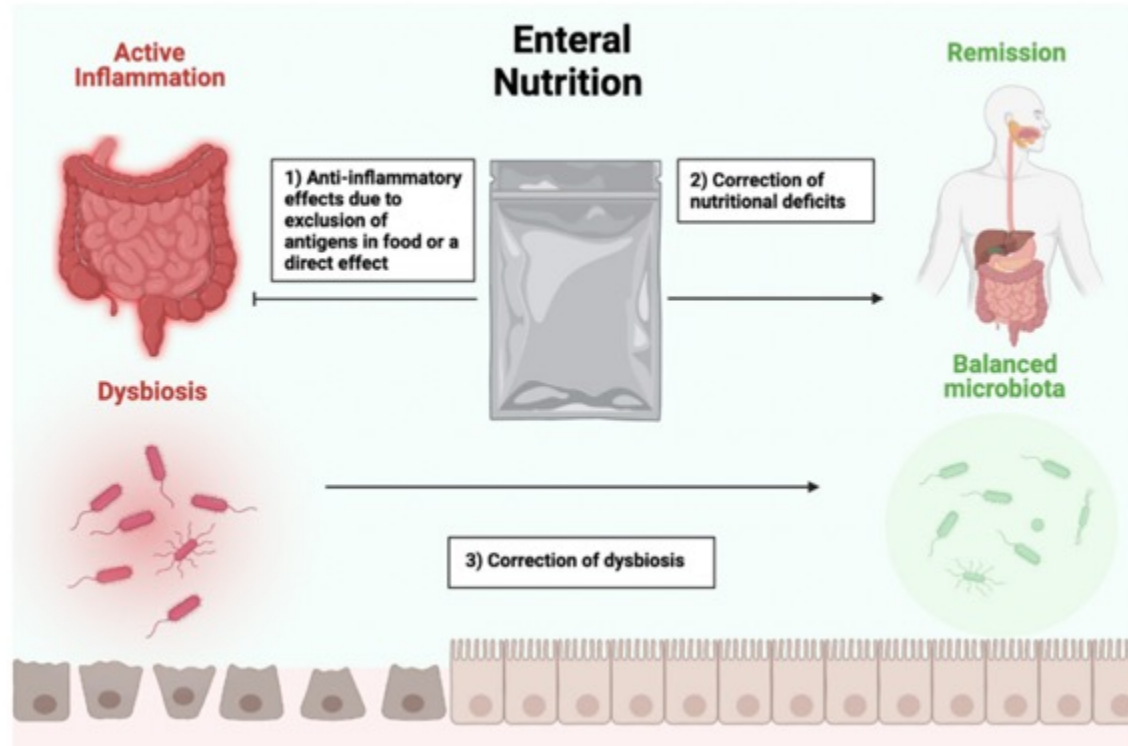
EEN vs. Steroide bei CED- Pädiatrie...

Höhere Rate mukosaler Heilung 89 vs. 17%

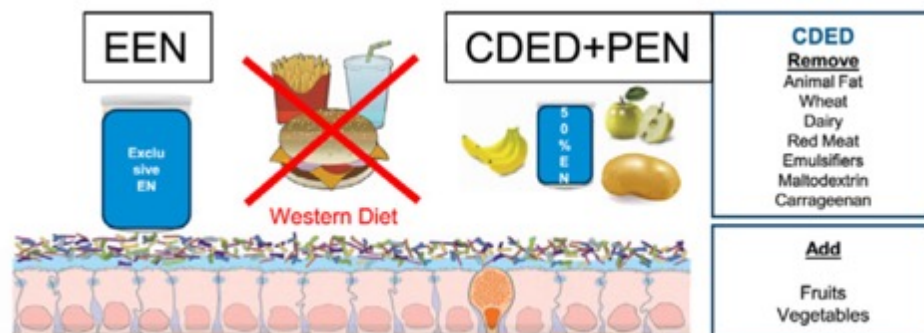


....Allergenarmut als wesentlicher Faktor?

EN- mögliche Wirkmechanismen



CEDED (CD Exclusion Diet)

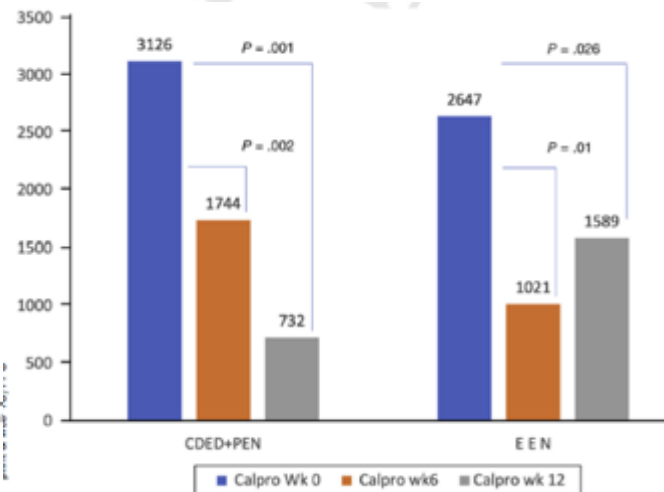
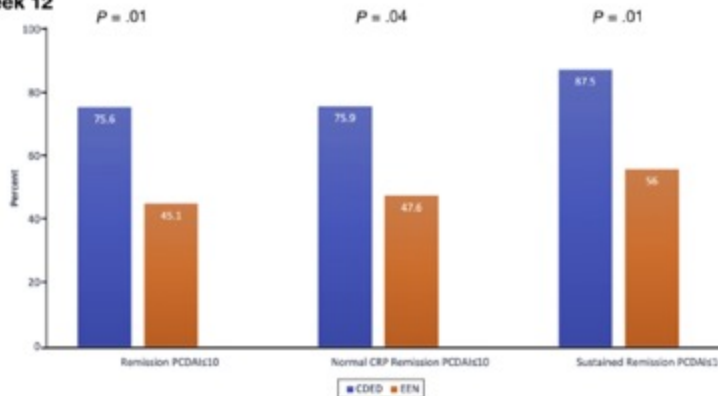


Crohn's Disease Exclusion Diet+ PEN vs. EEN

Table 1. Baseline Participant Demographics

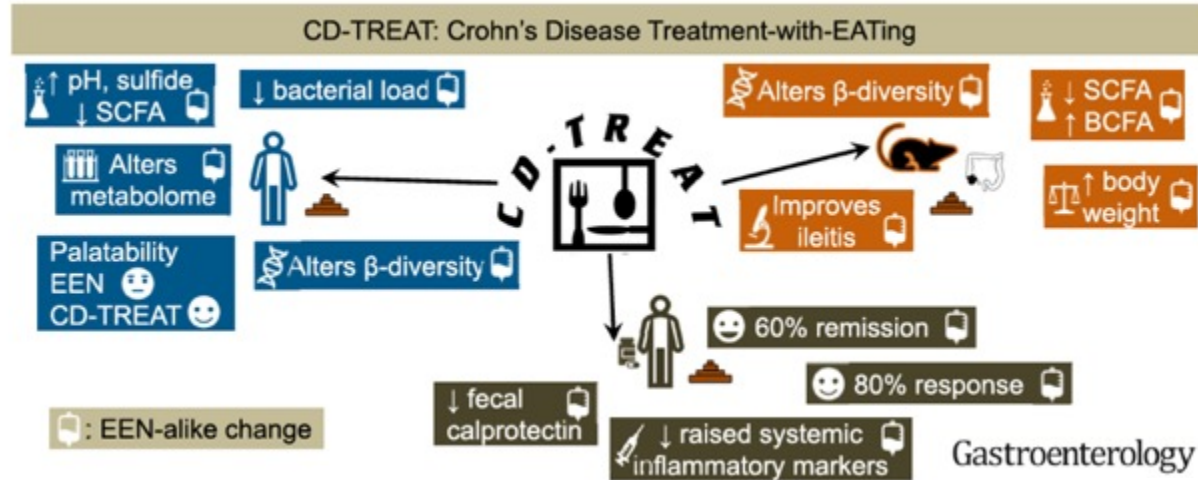
Variable	CEDED n = 40	EEN n = 34	P
Mean age, yr $\pm$ SD	13.8 $\pm$ 2.8	14.5 $\pm$ 2.6	.247
Gender (males %)	26 (65)	20 (59)	.58
Disease duration, mo $\pm$ SD	2.4 $\pm$ 6	2 $\pm$ 4.8	.88
Median PCDAI (interquartile range)	25 (20–35)	27.5 (18.75–32.5)	.89
Median CRP (g/L) Range 1.1–146 g/L	23.6 (9–55)	24 (9.7–53)	.85
Immunomodulators, n (%)	3 (7.5)	4 (11.5)	.69
Disease location Paris Classification, n (%)			.5
L1	18 (45)	14 (41)	.94
L2	2 (5)	1 (2.9)	
L3	19 (47.5)	15 (34)	
L4a	14 (35)	13 (38.2)	
L4b	2 (5)	3 (8.8)	

Week 12



CD-Treat

Crohn's disease treatment with eating



CD TREAT Ernährung:

- imitiert die Zusammensetzung einer EEN
- ohne Gluten, Laktose und Alkohol
- Makronährstoffe, Vitamine, Mineralien und Ballaststoffe wie EEN
(angelehnt an Zusammensetzung Modulen IBD)

CD-Treat: Erste Ergebnisse in Woche 6

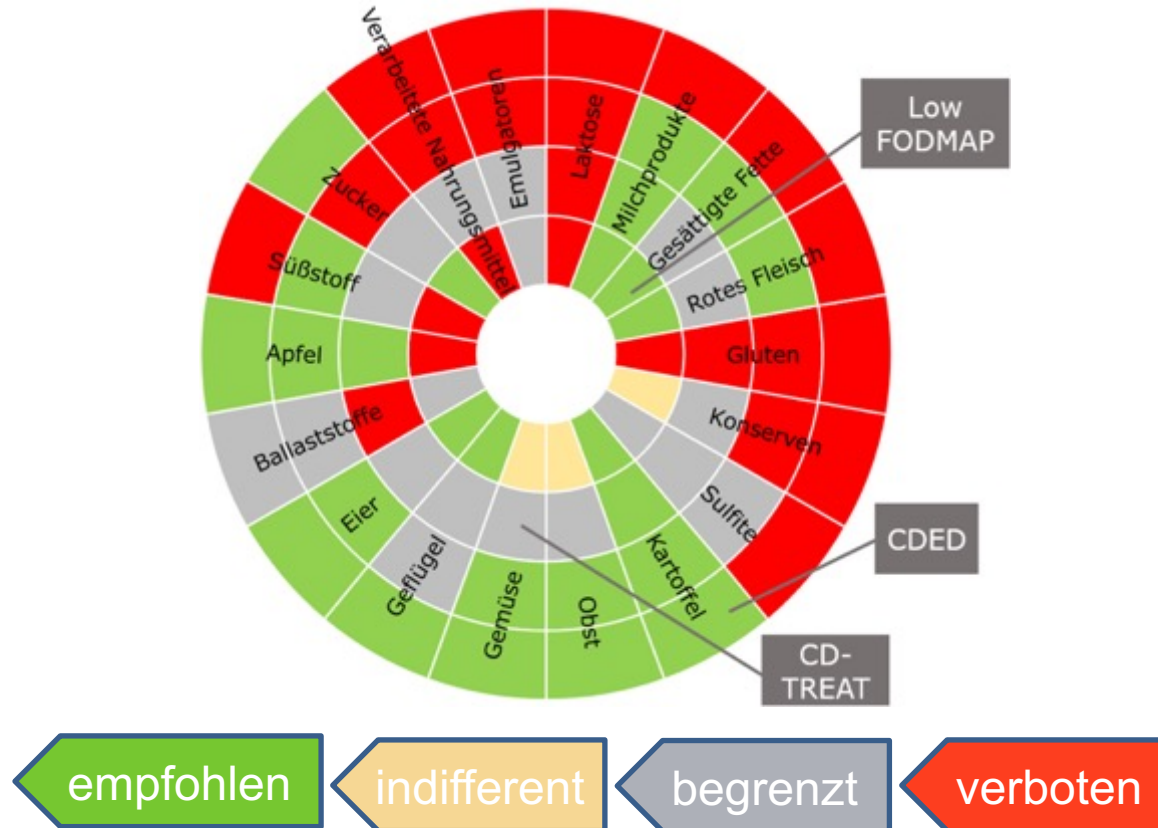
Analyse von 39/41 Patienten mit 6 Wochen Follow-up (mittleres Alter $32,5 \pm 11$ Jahre, 56% weiblich)

bezüglich Remission in Woche 6:
Gruppe 1 (CDED + PEN): n=15
Gruppe 2 (nur CDED): n=24

Ansprechen		p-Wert
Gruppe 1	73,3% (11/15)	p=0,48
Gruppe 2	62,5% (15/24)	
ITT Steroid-freie Remission		p-Wert
Gruppe 1	60% (9/15)	p=0,91
Gruppe 2	58,3% (14/24)	

Abnahme mittlerer HBI	Initial	Woche 6	p-Wert
Gesamtkollektiv	$7,3 \pm 1,9$	$3,7 \pm 2,7$	p=0,001
Gruppe 1	$8,2 \pm 2,2$	$3,4 \pm 1,9$	p=0,01
Gruppe 2	$6,7 \pm 1,6$	$3,9 \pm 3,2$	p=0,01
Mittlerer CRP	Initial	Woche 6	p-Wert
Gruppe 1	20,1 mg/l [IQR 8,6-38]	11,8 mg/l [IQR 5,5-23]	p=0,035
Gruppe 2	14,7 mg/l [IQR 8,7-52]	9 mg/l [IQR 5,3-33,9]	p=0,045

Ernährungsintervention bei MC im Überblick



Ernährungsintervention bei CED im Überblick

Table 1. Summary of evidence on commonly used diets in IBD and key take away points.

Diet	Components	Proposed Mechanisms	Key Inferences from Studies to Date
Exclusive enteral nutrition (EEN)	Exclusive formula-based liquid diet for 4–12 weeks (per oral or via NGT).	Exclusion of potentially “damaging foods”. Modulation of host immune response. Microbial changes. Gut barrier protection.	Possible role in pediatric CD [31]. No difference between elemental and non-elemental formulations in efficacy [32]. EEN is inferior to steroids in inducing remission in CD in adults [32].
Specific carbohydrate diet (SCD)	Monosaccharides (glucose, galactose, fructose), fresh fruits, vegetables, unprocessed meats, yogurts, nuts, hard cheeses. Avoidance of dairy products, complex carbohydrates, grains.	Decreasing growth of pro-inflammatory bacterial species.	Pilot studies with some indication of benefit in pediatric IBD (reduced disease activity scores) [33,34]. Limited data in adults. SCD is not different from the Mediterranean diet in inducing remission in adults with CD based on one clinical trial [35].
Low FODMAP diet	Restriction of fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols.	Decreasing flatulence caused by high FODMAPs. Reducing gut inflammation. Protecting gut mucosal barrier.	Reduction in GI symptoms (bloating, abdominal pain, diarrhea) in quiescent or mild–moderate IBD [36,37].
Plant-based diets	Rich in fruits, vegetables, nuts, legumes, grains, soy. -In semi-vegetarian diet, milk, dairy, eggs and fish allowed weekly, meat once every two weeks	Eliminating the pro-inflammatory state induced by high meat and low fiber consumption	SVD may be of benefit in maintaining remission in CD, but data is not adequate to provide specific recommendations [38].

Ernährungsintervention bei CED im Überblick

Table 1. Cont.

Diet	Components	Proposed Mechanisms	Key Inferences from Studies to Date
Anti-inflammatory diet	Includes plant-based proteins, lean meats, fish, vegetables, fruits, vegetable oils, prebiotics and probiotics. Avoidance of red meats, reduction of total and saturated fats, insoluble fiber. Implemented in four phases, with varied nutrients and food textures in each phase.	Elimination of pro-inflammatory food components. Reducing gut microbial dysbiosis by reducing substrate for the growth of pathogenic bacteria.	Small case series showed improvement in disease activity scores (included both CD and UC patients) [39]. No randomized controlled trial evaluating its efficacy as a standalone intervention.

CD, Crohn's disease; EEN, exclusive enteral nutrition; FODMAPs, fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols; IBD, inflammatory bowel disease; NGT, nasogastric tube; SCD, specific carbohydrate diet; SVD, semi-vegetarian diet.

Fazit

