

Abstracts



Schnittstelle Gastroenterologie/Infektiologie: Aktuelle Entwicklungen und Therapiekonzepte

Regensburg

Samstag, 13. Oktober 2012
9.00 – 15.00 Uhr

Veranstaltungsort:
Universitätsklinikum
Regensburg
Hörsaal A2
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93042 Regensburg

Wissenschaftliche Leitung:
Prof. Dr. B. Salzberger, Regensburg
Prof. Dr. F. Klebl, Regensburg



Programm

Seite

9.00 Uhr **Begrüßung und Einführung**
Prof. Dr. F. Klebl, Regensburg

Mikroben und die Leber

Vorsitz:

Prof. Dr. G. Kirchner, Regensburg

Prof. Dr. R. Wiest, Bern, Schweiz

9.10 Uhr **Rolle der Darmflora für die NASH**
Ing. Mag. rer. nat. Dr. C. Kienbacher,
Prof. Dr. M. Trauner, Wien, Österreich 3 – 9

9.30 Uhr **Infektionen und Komplikationen der Leberzirrhose:
Was bedingt was?**
Prof. Dr. R. Wiest, Bern, Schweiz 10 – 13

10.00 Uhr **Moderne antibiotische Therapie beim
Leberkranken (ohne Abstract)**
Prof. Dr. B. Salzberger, Regensburg

10.30–11.00 Uhr **Kaffeepause**

Mikroben und der Darm

Vorsitz:

Prof. Dr. T. Frieling, Krefeld

Prof. Dr. B. Salzberger, Regensburg

11.00 Uhr **Darmflora: Bedeutung für die Entwicklung des
Immunsystems**
Prof. Dr. M. Hornef, Hannover 14 – 15

11.25 Uhr **CED und gastrointestinale Infektionen – was ist
Henne, was ist Ei?**
Dr. C. Ott, Regensburg 16 – 18

11.50 Uhr **Von der Infektion/Entzündung zum Reizdarm-
syndrom – Konsequenzen für Diagnostik und
Therapie**
Prof. Dr. T. Frieling, Krefeld 19 – 23

Rolle der Darmflora für die NASH

C. Kienbacher, M. Trauner

Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) umfasst ein **Krankheitsspektrum**, welches von der simplen (relativ benignen) Steatose (NAFL) über die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH; Progression in etwa 20–25%) bis zur hepatischen Fibrose und Zirrhose (etwa 10–20%) mit inhärentem Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom (HCC; etwa 10%) reicht. Die Diagnose einer NASH wird klinisch als Ausschlussdiagnose anderer Hepatopathien beim Vorliegen metabolischer Risikofaktoren und nach histopathologischen Kriterien (mikro- und/oder makrovesikuläre Verfettung, hepatozelluläre Ballonierung, Leberzellnekrosen und -apoptosen mit Infiltration neutrophiler Granulozyten und ggf. beginnender perisinusoidaler Maschendrahtfibrose) diagnostiziert, welche auch in einen nicht-alkoholischen Aktivitätsscore (NAS) einfließen. Die NAFLD kann als die hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms gesehen werden und ist typischerweise mit Insulinresistenz, Übergewicht, Typ-II-Diabetes und Atherosklerose assoziiert. In einem ersten Schritt entsteht über eine vermehrte hepatische Lipideinlagerung eine Fettleber (NAFL), weitere „Hits“ (z. B. Endotoxinämie, Ischämie, Medikamente etc.) führen im Sinne einer „two-hit“-Hypothese zur Inflammation und damit zur NASH (*Trauner M et al. Biochim Biophys Acta. 2010; 1801(3):299–310*). Derzeit wird das klassische „two-hit“-Progressionskonzept der NAFLD zugunsten einer „multiplen parallel-Hit“-Hypothese abgelöst (Abb. 1), zumal eine (niedriggradige) „metabolische Entzündung“ aus dem Fettgewebe oder dem Darm („metabolische Endotoxinämie“) auch zur Insulinresistenz beitragen kann.

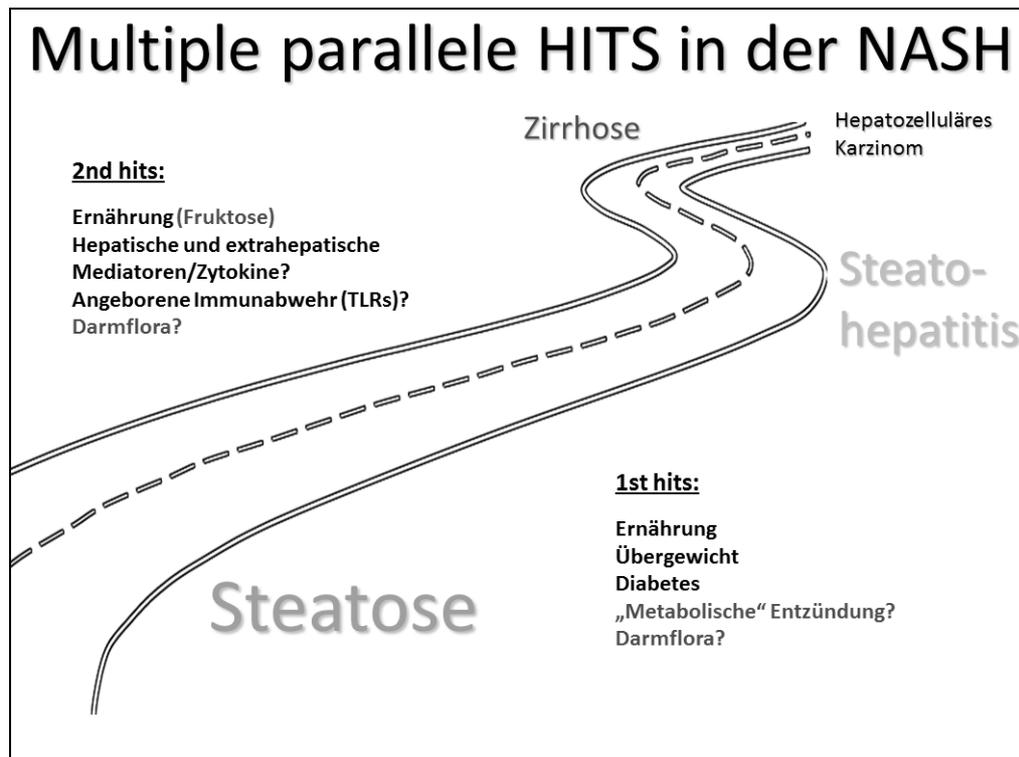


Abb. 1

Die **Darmflora** nimmt sowohl auf den Lipidstoffwechsel und somit die hepatische Lipidakkumulation als auch auf inflammatorische Prozesse großen Einfluss (Abb. 2). Die physiologische metabolische Aufgabe der Darmflora besteht mitunter in der Extraktion von Energie aus oral aufgenommenen komplexen pflanzlichen Polysacchariden durch Spaltung in kurzkettige Fettsäuren (SCFA; hauptsächlich Propionsäure, Acetate und Buttersäure) und Monosaccharide durch Glykosidhydrolasen, welche das menschliche Genom nur limitiert zur Verfügung stellt. Darüber hinaus hilft die Darmflora bei der Produktion von Vitaminen (K, Cobalamin, Biotin, Folsäure, Thiamin, Riboflavin, Pyridoxin) und trägt zur Synthese von sekundären Gallensäuren bei, welche neben ihrer Rolle in der Fettverdauung wichtige Signaleigenschaften in Leber und Darm aufweisen (s. u.). Darüber hinaus sind SCFAs Liganden für G-Protein-bindende Rezeptoren (GPCRs; Gpr41, Gpr43) an enteroendokrinen Darmepithelzellen, die Peptid YY exprimieren, welches eine strukturelle Ähnlichkeit zum Sättigungshormon Neuropeptid Y aufweist und die Darmmotilität inhibiert, was wiederum die Extraktion von Energie aus der Nahrung über eine verlängerte Transitzeit erhöht. So zeigen Gpr41-Knock-out-Mäuse (konventionell und keimfrei aufgezogen) ein signifikant geringeres Gewicht (Sonnenburg JL et al. *Science*. 2005; 307(5717):1955–9; Übersichten: Tilg H et al.

Gastroenterology. 2009; 136(5):1476–83; *Tilg H & Kaser A. J Clin Invest*. 2011; 121(6):2126–32). Die Darmflora hemmt weiterhin Fasting-induced adipocyte factor (Fiaf) aus dem Darmepithel, welcher die Lipoproteinlipase hemmt und damit der Lipidakkumulation in den Adipozyten und anderen Zellen entgegenwirkt (*Übersicht: Tilg H & Moschen AR. Hepatology*. 2010; 52(5):1836–46). Keimfrei aufgezogene Mäuse haben ein geringeres Körpergewicht und einen geringeren Fettanteil, ein Effekt, welcher in $Fiaf^{-/-}$ -Mäusen durch die fehlende Fiaf-Wirkung neutralisiert wird (*Bäckhed F et al. Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101(44):15718–23).

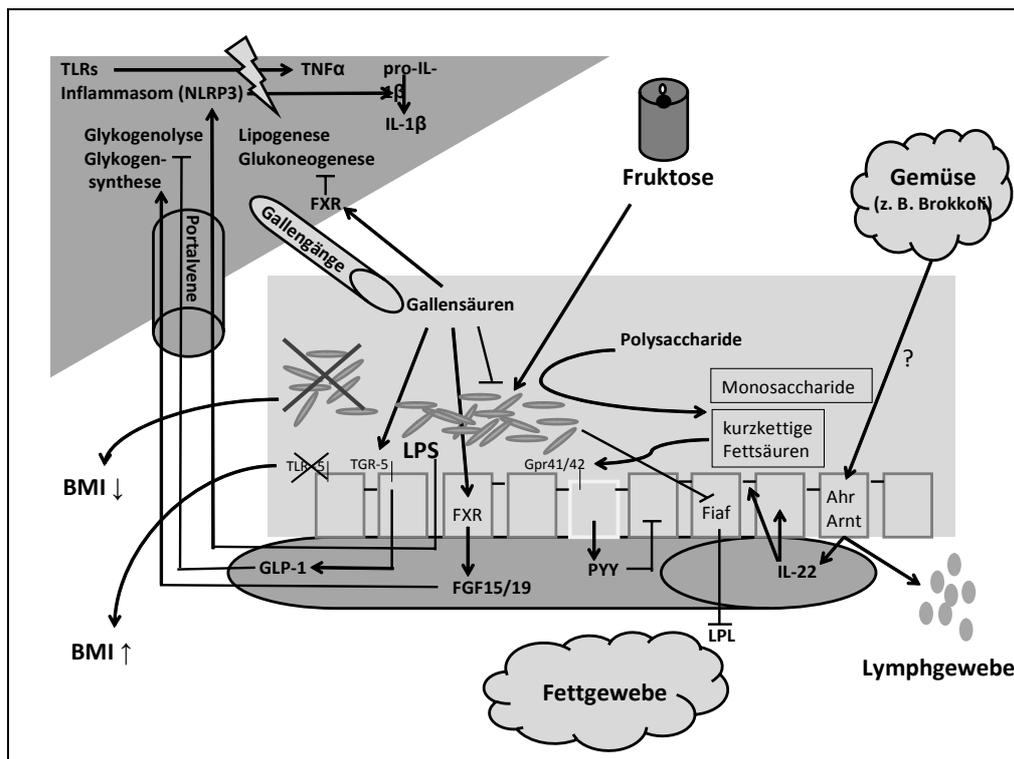


Abb. 2

Ein wesentlicher Beitrag des intestinalen Mikrobioms wurde bereits für die Entstehung einer Adipositas als einem wichtigen **ersten „Hit“** der NAFLD nachgewiesen, wobei hier in erster Linie tierexperimentelle und in geringerem Ausmaß humane Daten vorliegen. Mäuse, welche keimfrei ohne Mikroorganismen aufgewachsen sind, weisen ein um 40% geringeres Körperfett auf. Bei Stuhltransfer von normalen oder adipösen Mäusen (ob/ob als ein Leptin-defizientes Knock-out-Modell) nahmen diese wieder dramatisch an Gewicht zu, wobei diese Effekte durch Antibiotikagabe reversibel waren (*Bäckhed F et al. Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101(44):15718–23; *Cani PD et al. Diabetes*. 2008; 57(6):1470–81). Dies lässt den

Schluss auf unterschiedliche Zusammensetzungen des Mikrobioms bei verschiedenen metabolischen Konstellationen zu, der auch mit einer Verschiebung von Bacteroidetes (anaerob, Gram-negativ) zu Firmicutes (Gram-positiv) weiter belegt ist (*Bäckhed F et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2004; 101(44):15718–23*). Ähnliche Veränderungen der Darmflora wurden beim Menschen als Folge einer westlichen Diät (Verschiebung von Bacteroidetes zu Firmicutes) nachgewiesen, welche höchstwahrscheinlich über eine gesteigerte Energieextraktion aus der zugeführten Nahrung wiederum Einfluss auf Körperfettzusammensetzung und metabolische Parameter wie Blutfette und Insulinresistenz nehmen (*Turnbaugh PJ & Gordon JI. J Physiol. 2009; 587(Pt 17):4153–8*).

Die **Progression** der simplen Fettleber zur NASH (und weiterer „Hits“ der NAFLD) werden wesentlich durch entzündliche Vorgänge in einer vorbestehenden Fettleber durch translozierte („leaky gut“) Bakterienbestandteile (z. B. Lipopolysaccharide [LPS] aus der Zellwand Gram-negativer Bakterien und Pathogen-associated molecular patterns [PAMPS]), eine Erhöhung von Immunmediatoren (z. B. TNF α , IL-1 β) sowie eine Aktivierung von Toll-like-Rezeptoren (TLRs) und NOD-like Rezeptor (NLRP)3-Inflammasom im Darmepithel, als auch in der Leber mitbestimmt. Bei NASH-Patienten wurde eine höhere Prävalenz von bakteriellem Überwuchs im Dünndarm beschrieben (*Wigg AJ et al. Gut. 2001; 48(2):206–11*). Ein erhöhter Fruktosekonsum kann ebenfalls mit bakteriellem Überwuchs im Dünndarm, erhöhter Darmpermeabilität und humoraler und intrahepatischer Inflammation (durch Endotoxin/TLR4-aktivierte Kupffer-Zellen) einhergehen (*Spruss A et al. Hepatology. 2009; 50(4):1094–104*). Die Diagnose eines bakteriellen Überwuchs im Dünndarm kann mittels Glukose-H₂-Atemtest gestellt werden, wobei 50 g Glukose oral verabreicht werden und im Vergleich zum Basallevel ein Anstieg von > 20 ppm H₂ in der Ausatemluft (15-minütige Proben) während 2 Stunden als signifikant bewertet wird.

Die Rolle des Darmmikrobioms wird weiter durch **TLR- und NLRP3-Inflammasom**-defiziente Mäuse unterstrichen, welche eine gestörte Darmflora im Sinne einer Dysbiose aufweisen. TLR5-Knock-out-Mäuse zeigen viele Charakteristika des metabolischen Syndroms, was durch die Verabreichung einer Diät mit hohem Fettgehalt noch steigerbar ist. Durch Transfer von deren Mikrobiom in „keimfreie“ Mäuse (welche ohne vorherigen mikrobiellen Kontakt aufgezogen wurden) konnten viele

Komponenten eines metabolisches Syndroms induziert werden (*Vijay-Kumar M et al. Science. 2010; 328(5975):228–31*). Mäuse mit fehlendem funktionellen NLRP3-Inflammasom (zytoplasmatische Sensoren von PAMPS und Regulatoren des Darmmikrobioms sowie Einwirkung auf Inflammation durch die Spaltung von pro-IL-1 β zu IL-1 β) entwickelten schwerere Leberschäden nach einer Methionin- und Cholinarmen Diät (als NASH-Mausmodell) über Aktivierung von TLR4/9 und entsprechend vermehrter intrahepatischer TNF α -Expression. Auch hier liegt die Ursache im Darmmikrobiom selbst, welches bei Störungen/Defizienz im NLRP3-Inflammasom verändert wird. Wenn diese Mäuse mit normalen Wildtyp-Mäusen im selben Käfig gehalten wurden (was in einem Transfer des entsprechenden Mikrobioms resultiert), entwickelten auch letztere eine NASH. Genetisch adipöse Mäuse (Leptinrezeptordefizient; db/db) entwickelten ebenfalls durch dieses Co-Housing eine NASH und weitere Gewichtszunahme (*Henao-Mejia J et al. Nature. 2012; 482(7384):179–85*). In beiden Fällen sind die Prozesse durch Antibiotikagabe reversibel.

Verschiedene **Xenobiotika** (z. B. aromatische Kohlenwasserstoffe wie Dioxin und polychlorierte Biphenyle, Tryptophanderivate wie die Färbemittel Indigo und Indirubin, Diätkomponenten wie Polyphenole, Flavonoide und Senfölglycoside etc.) werden vom Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor (AhR) erkannt, welcher als Transkriptionsfaktor in Immun- und Entzündungsprozessen, Darmepithelveränderungen, wie auch der Mikrobiomzusammensetzung als „dietary pattern recognition receptor“ involviert ist. *Ahr*^{-/-}-Mäuse zeigen eine Fehlentwicklung der Darmkrypten und des lymphoiden Gewebes (*Kiss EA et al. Science. 2011; 334(6062):1561–5; Li Y et al. Cell. 2011; 147(3):629–40*). Dabei scheint die Aktivierung des AhR durch Nahrungsmittel (z. B. Indol-3-Carbinol aus Brokkoli und Kohlsprossen) für positive Effekte (via Interleukin-22), wie etwa verbesserte Darmintegrität, Mukus- und Defensinproduktion, verantwortlich zu sein (*Zheng Y et al. Nat Med. 2008; 14(3):282–9; Clinical Implications: Tilg H. N Engl J Med. 2012; 366(2):181–3*). Damit könnte der AhR möglicherweise zu geringerer Translokation von LPS/PAMPS beitragen. Zusammengefasst unterstreichen diese Erkenntnisse das Zusammenspiel von Ernährung, Mikrobiom, Inflammation und Immunsystem bei Fettleber, NASH und metabolischem Syndrom.

Gallensäuren regulieren den Fettstoffwechsel über Aktivierung des Farnesoid-X-Kernrezeptors (FXR), welcher die Lipoproteinlipase und in weiterer Folge im hepatischen Lipidstoffwechsel (Lipogenese, VDL-Export, mitochondriale Beta-Oxidation) reguliert. Weiterhin nehmen Gallensäuren mittels FXR und G-Proteingekoppelten Rezeptoren (TGR5) über die Freisetzung von Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) und Fibroblast-growth-factor-15/19 (FGF-15 [Maus]/19 [human]) aus dem Darm in das Pfortaderblut Einfluss auf den Glukosestoffwechsel (Glukoneogenese, Glykogensynthese und -abbau). Direkte und FXR-vermittelte antimikrobielle Wirkungen konnten für Gallensäuren in zirrhotischen Ratten nachgewiesen werden (*Übersicht: Trauner M & Halilbasic E. Gastroenterology. 2011; 140(4):1120–5*). Interessanterweise beeinflusst auch das Darmmikrobiom den Stoffwechsel über bakterielle Dekonjugation und Dehydroxylierung mit der Bildung hydrophoberer sekundärer Gallensäuren. Keimfreie Tiere haben dadurch einen hydrophileren Gallensäurenpool mit höherem Anteil von Tauro-Beta-Muricholsäure, einem natürlichen FXR-Antagonisten, welcher das FGF15/19-Signalling aus dem Darm hemmt.

Therapeutische Veränderungen des Darmmikrobioms mittels Prä-, Pro-, Antibiotika und bestimmten Zuckern (wie z. B. seit Langem bei hepatischer Enzephalopathie [kurzfristig] mittels Lactulose eine pH-Absenkung durch Milchsäurebildung, Verschiebung des Mikrobioms, Hemmung der Bakterienurease und Verminderung der Ammoniakbildung) zeigen tierexperimentell Erfolge (Verringerung von zirkulierendem LPS und TNF α), wobei Änderungen im Mikrobiom äußerst schnell (24 h) nachweisbar sind, ein nachhaltiger Einfluss jedoch noch umstritten bzw. mit langfristigen Diätänderungen erzielbar scheint (*Wu GD et al. Science. 2011; 334(6052):105–8*). Dabei scheint human wie tierexperimentell die Klasse der Bacteroidetes mit niedrigerem, Firmicutes mit höherem Körpergewicht zusammenzuhängen (*s. o. Turnbaugh PJ & Gordon JI. J Physiol. 2009; 587(Pt 17):4153–8*). Neben Therapieansätzen mit Probiotika könnten Präbiotika (wie die nicht resorbierbare Oligofruktose) nach der bisherigen (eher spärlichen) Datenlage positive Einflüsse auf die Dysbiose, Darmintegrität, „metabolische Endotoxämie“, und (niedriggradige) „metabolische Entzündung“ haben, wobei Verbesserungen von Blutinsulinspiegel und Transaminasen beobachtet wurden (*Übersicht: Machado MV & Cortez-Pinto H. Ann Hepatol. 2012; 11(4):440–9; Tilg H & Kaser A. J Clin Invest. 2011; 121(6):2126–32*). Probiotika (vor allem VSL#3) zeigten in Mausmodellen

positive Einflüsse auf hepatische Fetteinlagerung, Entzündung und Transaminasen (Li Z et al. *Hepatology*. 2003; 37(2):343–50) sowie Fibrose (Velayudham A et al. *Hepatology*. 2009; 49(3):989–97). Der klinische Einsatz von Antibiotika in der NASH bei nachgewiesenem bakteriellen Überwuchs (z. B. Blind Loops nach bariatrischer Chirurgie) ist zu erwägen, ein genereller Einsatz zur Korrektur einer Dysbiose bedarf noch entsprechender Studien und ist derzeit noch nicht zu vertreten. Mittels Stuhltransplantationen konnten bereits erste humane Erfahrungen beim metabolischen Syndrom gesammelt und eine Erhöhung der Insulinsensitivität erzielt werden (Vrieze A et al. *Gastroenterology*. 2012; 143(4):913–6). Neue Gallensäurenrezeptorliganden (z. B. FXR-Ligand Obeticholsäure), welche sich bereits in der Phase-II/III-Erprobung in der Therapie der NAFLD/NASH befinden, könnten ebenfalls wichtige metabolische Effekte über eine Modulation des Darmmikrobioms entfalten. Zusammenfassend weisen diese Daten darauf hin, dass das Darmmikrobiom in der Pathogenese, Progression und Therapie der NASH in Zukunft eine große Rolle spielen könnte.

Schlüsselreferenzen:

- Trauner M, Arrese M, Wagner M. Fatty liver and lipotoxicity. *Biochim Biophys Acta*. 2010; 1801(3):299–310.
- Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*. 2012; 148(6):1258–70.
- Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, Pettersson S. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*. 2012; 336(6086):1262–7.
- Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest*. 2011; 121(6):2126–32.
- Trauner M, Halilbasic E. Nuclear receptors as new perspective for the management of liver diseases. *Gastroenterology*. 2011; 140(4):1120–5.
- Heno-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, Thaiss CA, Kau AL, Eisenbarth SC, Jurczak MJ, Camporez JP, Shulman GI, Gordon JI, Hoffman HM, Flavell RA. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*. 2012; 482(7384):179–85.
- Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, Cullender TC, Mwangi S, Srinivasan S, Sitaraman SV, Knight R, Ley RE, Gewirtz AT. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science*. 2010; 328(5975):228–31.
- Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, Dallinga-Thie GM, Ackermans MT, Serlie MJ, Oozeer R, Derrien M, Druesne A, Van Hylckama Vlieg JE, Bloks VW, Groen AK, Heilig HG, Zoetendal EG, Strees ES, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012; 143(4):913–6.

Infektionen und Komplikationen der Leberzirrhose: Was bedingt was?

R. Wiest

Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin, Inselspital, Bern, Schweiz

Die intestinale Flora moduliert zum einen eine Vielzahl intrahepatischer Prozesse und so auch die Entwicklung einer Leberzirrhose. Zum anderen spielt die Darmflora eine entscheidende Rolle für das Auftreten lebensbedrohlicher Komplikationen der Leberzirrhose. Dabei kommt der sog. bakteriellen Translokation (BT) mit Einstrom von Bakterienbestandteilen aus dem Darm in die Leber große Bedeutung zu. Der Begriff „bakterielle Translokation“ (BT) definiert die Passage von enteralen Bakterien und/oder mikrobiellen Bestandteilen, z. B. Zellwandbestandteilen wie Lipopolysaccharid (LPS)/Endotoxin aus dem Darmlumen durch die epitheliale Mukosa in die Lamina propria und nachfolgend in mesenteriale Lymphknoten (MLK) und möglicherweise andere Organe (1). Bei fortgeschrittener Leberzirrhose findet sich eine gesteigerte und damit pathologische BT, welche vornehmlich fakultativ aerobe Gram-negative Enterobacteriaceae betrifft (2). Damit stellt die BT bei Leberzirrhose quasi das pathophysiologische Korrelat der zu beobachtenden portalvenös betonten Endotoxämie dar (3). Allerdings ist anzunehmen, dass nicht nur LPS, sondern auch andere Bakterienbestandteile, wie z. B. bakterielle DNA, Lipoteichonsäure, Peptidoglykane etc., translozieren.

Das Konzept, dass diese pathologisch gesteigerte BT und der damit assoziierte Einstrom mikrobieller Bestandteile aus dem Darm intrahepatisch eine Vielzahl von zellulären Mechanismen entscheidend modulieren kann, wird durch viele experimentelle Daten untermauert. Es sei exemplarisch erwähnt, dass LPS hepatozellulär eine direkt toxische Wirkung entfaltet, die Bildung reaktiver Sauerstoffmetabolite stimuliert und eine Vielzahl Redox-empfindlicher Transkriptionsfaktoren aktiviert. Ferner stimuliert LPS die residenten Makrophagen der Leber, die Kupfferzellen, aber auch die hepatischen Sternzellen was zur exzessiven Freisetzung verschiedenster Zytokine, Chemokine und extrazellulärer Matrixproteine mit einer Vielzahl von intra- und extrahepatischen Wirkungen führen kann. Damit nimmt der portalvenöse Einstrom darmassoziierter Toxine und Stimulanzen auch entscheidenden Einfluss

auf die Fibrogenese (4) und die entzündliche Reaktion der Leber im Rahmen unterschiedlicher chronischer Lebererkrankungen (5, 6). Hierdurch wird die mögliche pathophysiologische Bedeutung der Darmflora für die Entwicklung einer Leberzirrhose und im Extremfall eines hepatischen Organversagens klar.

Schließlich kann die gesteigerte BT bei fortgeschrittener Leberzirrhose für das Auftreten bzw. die Verschlechterung verschiedener Komplikationen der Leberzirrhose mitverantwortlich gemacht werden. So führen BT und Endotoxämie zu einer Verschlechterung des sog. *hyperdynamen Zirkulationssyndromes (HZS)* (7). Das HZS ist charakterisiert durch eine periphere, splanchnisch betonte arterielle Vasodilatation mit arterieller Hypotonie, erhöhter Herzfrequenz und gesteigertem Herzminutenvolumen. Dabei korrelieren die Ausprägung des HZS und der Grad der Hypotonie negativ mit der Prognose des Patienten. Dies basiert auf der Tatsache, dass die im Rahmen des HZS exzessiv gesteigerte Splanchnikusdurchblutung eine Erhöhung des portalvenösen Blutflusses und damit eine Steigerung des portalen Drucks bedingt. Die Höhe der portalen Hypertension aber ist der singulär beste prädiktive Parameter des Zirrhosepatienten für die Entwicklung weiterer Komplikationen, z. B. der Entwicklung von Aszites oder Varizenblutung (8). Bei bereits vorliegendem HZS kann jede zusätzliche Freisetzung von Vasodilatoren oft hämodynamisch nicht mehr kompensiert werden. Unter Berücksichtigung der Kenntnis, dass pro-inflammatorische Zytokine potente Stimulatoren der NO-Synthese sind, deren LPS-stimulierte Freisetzung von peripheren mononukleären Zellen bei Zirrhosepatienten gegenüber gesunden Probanden exzessiv gesteigert (9) und die hepatische Clearance dieser Mediatoren bei Leberzirrhose vermindert ist (10), lässt sich leicht ein möglicher, durch bakterielle Infektion bzw. BT auslösbarer Circulus vitiosus ableiten. Dabei ist anzunehmen, dass mit zunehmender Exazerbation des HZS und der portalen Hypertonie die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Varizenblutung, die Entwicklung von Aszites bzw. eines hepatorenenalen Syndroms (HRS) steigt. Jedes dieser Ereignisse per se ist mit einer hohen Letalität verbunden und bestimmt daher entscheidend die Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten. Die BT wird ferner auch als pathogenetische Ursache, d. h. erster Schritt in der Entwicklung einer *spontan-bakteriellen Peritonitis (SBP)*, welche als bakterielle Infektion des Aszites ohne Nachweis einer chirurgisch therapierbaren intra-abdominellen Infektquelle definiert ist, angesehen. Dies basiert im Wesentlichen auf der Identifikation identischer Bakterienspezies im Darm, mesenterialen Lymphknoten

und Aszites bei Patienten mit SBP (11) sowie der Beobachtung, dass durch selektive Darmdekontamination die Mehrzahl dieser Infekte verhindert werden kann (12). Die Bedeutung dieser infektiösen Komplikationen spiegelt sich in der Tatsache wider, dass sie bei bis zu 30% aller hospitalisierten Zirrhosepatienten auftreten und mit einer Sterblichkeit von bis zu ~40% verbunden sind. Ursächlich hierfür ist die durch eine SBP ausgelöste zusätzliche Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine und die dadurch bedingte Verschlechterung des HZS sowie Auslösung eines HRS. Auch für das Auftreten einer *hepatischen Enzephalopathie (HE)*, d. h. die Entwicklung neurokognitiver Defizite bis hin zum Koma, kommt der Darmflora eine entscheidende Rolle zu. So produziert die intestinale Flora eine Vielzahl an Toxinen, wie z. B. Ammoniak, Alkohol, Acetaldehyd, aber auch Phenole und Benzodiazepine, welche bei zudem eingeschränkter hepatischer Entgiftungsfunktion bei chronischer Lebererkrankung akkumulieren und zerebral zu Funktionseinschränkungen führen. Ferner kann jegliche bakterielle Infektion eine HE auslösen bzw. verschlechtern. Auch das Auftreten eines sog. *hepatopulmonalen Syndroms (HPS)*, gekennzeichnet durch eine Vasodilatation der pulmonalen Strombahn mit Erhöhung der arteriell-alveolären Sauerstoffpartialdruckdifferenz und Hypoxämie, scheint durch die gesteigerte BT bei Leberzirrhose beeinflusst zu sein. So ließ sich durch selektive Darmdekontamination und damit assoziierter Unterdrückung einer BT die Entwicklung eines HPS am Zirrhosemodell der Gallengangsligatur signifikant hemmen (13).

Literatur:

1. Berg RD, Garlington AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect Immun.* 1979;23(2):403–11.
2. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology.* 2005;41(3):422–33.
3. Lumsden AB, Henderson JM, Kutner MH. Endotoxin levels measured by a chromogenic assay in portal, hepatic and peripheral venous blood in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 1988;8(2):232–6.
4. Seki E, De Minicis S, Osterreicher CH, Kluwe J, Osawa Y, Brenner DA, et al. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis. *Nat Med.* 2007;13(11):1324–32.
5. Fukui H. Relation of endotoxin, endotoxin binding proteins and macrophages to severe alcoholic liver injury and multiple organ failure. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29(11 Suppl):172S–179S.
6. Jirillo E, Caccavo D, Magrone T, Piccigallo E, Amati L, Lembo A, et al. The role of the liver in the response to LPS: experimental and clinical findings. *J Endotoxin Res.* 2002;8(5):319–27.

7. Rasaratnam B, Kaye D, Jennings G, Dudley F, Chin-Dusting J. The effect of selective intestinal decontamination on the hyperdynamic circulatory state in cirrhosis. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2003;139(3):186–93.
8. Groszmann RJ, de Franchis R. Chapter: Portal Hypertension. In: *Diseases of the Liver*, 8th Edition Eds: Schiff E, Madrey W, Sorel JB. 1999.
9. Devière J, Content J, Denys C, Vandebussche P, Schandene L, Wybran J, et al. Excessive in vitro bacterial lipopolysaccharide-induced production of monokines in cirrhosis. *Hepatology.* 1990;11(4):628–34.
10. Andus T, Holstege A. Cytokines and the liver in health and disease. Effects on liver metabolism and fibrogenesis. *Acta Gastroenterol Belg.* 1994;57(3–4):236–44.
11. Llovet JM, Bartolí R, March F, Planas R, Viñado B, Cabré E, et al. Translocated intestinal bacteria cause spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic rats: molecular epidemiologic evidence. *J Hepatol.* 1998;28(2):307–13.
12. Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut.* 2012;61(2):297–310.
13. Rabiller A, Nunes H, Lebrec D, Tazi KA, Wartski M, Dulmet E, et al. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(4):514–7.

Darmflora: Bedeutung für die Entwicklung des Immunsystems

M. Hornef

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Medizinische Hochschule Hannover

Alle Oberflächen des menschlichen Körpers sind durch eine Vielzahl von Mikroorganismen, hauptsächlich Bakterien, besiedelt. Dies gilt in besonderem Umfang für den distalen Darmtrakt. Der Dickdarm ist die mit am dichtesten besiedelte, ökologische Nische auf dem Globus. Schon Louis Pasteur fragte sich im 19. Jahrhundert, ob wir wohl ohne diese kommensalen Bakterien überlebensfähig sind und welche Rolle sie für die Physiologie des Körpers spielen. Die Herstellung von keimfrei gezüchteten Tieren verdeutlichte in den darauffolgenden Jahrzehnten die Bedeutung der physiologischen Flora für viele metabolische, aber auch immunologische Funktionen. Mit Einführung der neuen Hochdurchsatz-Sequenziermethoden konnte in den letzten Jahren die Bakterienflora an unterschiedlichen Regionen des Körpers detailliert charakterisiert werden. Die Erweiterung durch Metagenom-, Transkriptom- und Metabolomanalysen hilft jetzt, auch die funktionelle Bedeutung zu entschlüsseln.

In dem die Session „Mikroben und der Darm“ einleitenden Vortrag sollen die methodischen Ansätze zur Analyse der Bakterienflora sowie der gegenwärtige Wissensstand zur Bakterienzusammensetzung vermittelt werden. Außerdem werden die Fragen der Besiedlung des Darms nach der Geburt, der funktionellen Bedeutung für die Darmphysiologie sowie regulierender Faktoren des Wirts besprochen. Hauptsächlich soll auf die Bedeutung der Darmflora für die Ausbildung des mukosalen Immunsystems eingegangen werden. Ergebnisse der letzten Jahre legen nahe, dass fundamentale Reifungs- und Differenzierungsprozesse des mukosalen Immunsystems durch Bakterien der physiologischen Darmflora initiiert werden. So gibt es in keimfrei aufgezogenen Mäusen deutliche Unterschiede in der Ausbildung bestimmter lymphatischer Strukturen der Darmmukosa wie *Peyer's patches* oder *isolated lymphoid follicles* (ILFs). John Cebra sowie die Gruppe von Setoyama in Japan zeigten bereits vor 20 Jahren anhand von monokolonisierten Mäusen, dass die Besiedlung mit der zu den Clostridien gehörenden Bakterienspezies, den

sogenannten *segmented filamentous bacteria* (SFB), bei Mäusen die Ausbildung von T- und B-Lymphozyten sowie die Produktion von IgA induziert (Cebra, Dev Immunol. 1998). SFBs haben die besondere Eigenschaft, das Darmlumen in enger Nähe zur epithelialen Oberfläche zu kolonisieren. Die Gruppen von Nadine Cerf-Bensussan (Paris) und Dan Littman (New York) charakterisierten 2009 detailliert die Bedeutung einer Besiedlung mit SFB und fanden eine Wirkung auf die Reifung von T_H17-, aber auch von T_{REG}-, T_H1- und T_H2-Lymphozyten (Ivanov et al., Cell. 2009; Gaboriau-Routhiau et al., Immunity. 2009). Beim Menschen wurden SFB-ähnliche Bakterien allerdings noch nicht isoliert. Auch andere Bakteriengruppen wie *Bifidobacterium infantis* oder Clostridien des Clusters IV und XIVa induzieren die vermehrte Ausbildung mukosaler regulatorischer T-Lymphozyten (O'Mahony, PLoS Pathogens. 2008; Atarashi, Science. 2011). Die Gruppe von Mazmanian (Pasadena, USA) zeigte, dass das zwitterionische Kapselbestandteil PSA von *Bacteroides fragilis* über eine direkte Interaktion mit dem Toll-like-Rezeptor (TLR)2, einem der Rezeptoren des angeborenen Immunsystems, durch Expression von IL-10 zur Induktion von regulatorischen (T_{REG}) T-Lymphozyten im Darm anregt (Round & Mazmanian, Science. 2011). Interessanterweise hat die Bakterienflora auch eine Auswirkung auf die Reifung von neutrophilen Granulozyten im Knochenmark (Clarke, Nat Med. 2010).

Die in den letzten Jahren erreichten tieferen Einblicke in das enge Verhältnis zwischen Wirt und Darmflora beleuchten die Bedeutung für die menschliche Physiologie. Zudem legen eine Vielzahl von Ergebnissen nahe, dass Störungen der Zusammensetzung bzw. eine verminderte Diversität der Darmflora zu Erkrankungen des Menschen beitragen könnten. Die grundsätzliche Möglichkeit, die Bakterienzusammensetzung zu beeinflussen, zeigt hier neue therapeutische Möglichkeiten auf. Allerdings ist unser Verständnis der komplexen Wirts-Mikroben-Zusammenhänge noch unvollständig und verlangt nach weiteren grundlegenden wissenschaftlichen Bemühungen.

CED und gastrointestinale Infektionen – was ist Henne, was ist Ei?

C. Ott

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Regensburg

Bereits seit der Erstbeschreibung des Morbus Crohn werden gastrointestinale Infektionen als „Trigger“ für die Manifestation der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) vermutet. So zeigte zum Beispiel eine kürzlich von Porter et. al veröffentlichte retrospektive case-control-Studie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer CED nach durchgemachter Gastroenteritis.

Erhöhtes Risiko nach Gastroenteritis			
	➤ retrospektive case-control-studie bei Armee-Angehörigen		
	➤ 3019 CED-Fälle, 11.646 Kontrollen		
	IBD	CD	UC
Prior exposure	1.40 (1.19-1.66)	1.54 (1.17-2.04)	1.36 (1.08-1.72)

Porter et al. Gastroenterology, 2008; 135:781-6

Abb. 1

Viele Pathogene wurden als Auslöser vermutet, unter anderem Mycobacterium avium paratuberculosis, Non-pylori Helicobacter, adherent-invasive E. coli ebenso wie Campylobacter concisus, jedoch konnte die kausale Bedeutung eines einzelnen Pathogens in der Ätiologie der CED nie eindeutig belegt werden.

Dennoch scheint eine inadäquate immunologische Reaktion des Wirts auf einen Trigger (z. B. eine gastrointestinale Infektion), ausgelöst durch eine Imbalance von

pro-inflammatorischen T-Effektorzellen bzw. regulatorischen T-Zellen, ursächlich für eine unkontrollierte chronische Entzündungsreaktion zu sein.

Studien der letzten Jahre zur Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen konnten eine veränderte Zusammensetzung der Darmflora bei betroffenen Patienten mit einer Reduktion protektiver Mikroben (z. B. *Bacteroides fragilis*) und einem vermehrten Auftreten pro-inflammatorischer Bakterien (z. B. adherent-invasive *E. coli*) nachweisen. Zugleich scheinen bei Patienten mit CED Defekte der angeborenen Immunabwehr zu bestehen, welche insbesondere die intestinale Barrierefunktion abschwächen und somit eine Invasion auch der kommensalen Mikroben in das Epithel ermöglichen. Genpolymorphismen im NOD2/CARD15-Gen führen zu einer verminderten intrazellulären Erkennung von Bestandteilen der bakteriellen Zellwand (Muramyl-dipeptid) sowie zur reduzierten Synthese antimikrobieller Peptide, unter anderem der Defensine. Als weiteres Krankheitsgen konnte das Autophagie-Gen ATG16L1 identifiziert werden, welches bei bestehendem Polymorphismus für eine verminderte Elimination intrazellulärer Pathogene verantwortlich ist, was zur IL-1 β -Überproduktion und unkontrollierter Entzündung führt.

Unklar ist jedoch nach wie vor, inwieweit das veränderte Mikrobiom primär und somit kausal für die Entstehung der Erkrankung ist, oder ob es sich hierbei um eine sekundäre Reaktion auf das Krankheitsgeschehen handelt.

Eine weitere wichtige Rolle spielen gastrointestinale Infektionen bei bereits etablierter Diagnose einer CED im Verlauf der Erkrankung. Zumal ein Großteil der zur Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzten Medikamente immunsuppressiv wirkt, sind die Patienten sowohl unter Monotherapie als auch insbesondere bei Verwendung von Kombinationstherapien einem hohem Risiko von Superinfektionen ausgesetzt. Aus diesem Grund wird beim Auftreten eines Schubs insbesondere unter Immunsuppression neben einer ausführlichen Anamnese (incl. Reiseanamnese) eine entsprechende Diagnostik mit Abnahme von Stuhlkulturen (*Salmonellen*, *Shigellen*, *Campylobacter*, enteropathogene *E. coli*) empfohlen. In den letzten Jahren gewannen zudem insbesondere Infektionen mit *Clostridium difficile* und die CMV-Colitis an Bedeutung. So wurde eine deutlich steigende Inzidenz von *C. difficile*-Infektionen bei Patienten mit CED beobachtet, sodass ein Toxinnachweis bzw. bei therapierefraktärem Krankheitsverlauf und negativem Toxinnachweis eine endoskopische Beurteilung incl. Biopsie gefordert wird. Auch eine CMV-Infektion

kann insbesondere bei steroidrefraktären Patienten zu einer Exazerbation der CED führen. Zudem scheint eine CMV-Infektion für einen schwereren klinischen Verlauf sowie für eine erhöhte Mortalität verantwortlich zu sein, sodass eine Infektion unter einer bereits initiierten Immunsuppression unbedingt auszuschließen ist. Dabei sollte die Diagnostik eine CMV-PCR aus dem Blut oder die Histologie incl. der Immunhistochemie aus der Darmbiopsie beinhalten.

CMV Colitis - Prävalenz der latenten CMV-Infektion bei 40-100% der Bevölkerung			
	CU	MC	Gesamt
Patienten mit schwerer Colitis	55	7	62
steroidrefraktär (30 %)	16	3	19
davon CMV + (Biopsie) (36 %)	5	2	7

Therapie mit Gancyclovir und Abbruch der Immunsuppression;
Remission bei 5 von 10 Patienten

M. Cottone, 2001; K.A. Papadakis, 2001

Abb. 2

Zusammengefasst spielen gastrointestinale Infektionen ebenso wie die kommensale Flora eine wichtige Rolle in der Pathogenese der CED, wobei hier die „Henne-Ei-Frage“ bislang nicht eindeutig beantwortet werden kann. Im Verlauf der Erkrankung muss bei einem Schub obligat das „Ei“ im Sinne einer gastrointestinalen Superinfektion ausgeschlossen werden.

Von der Infektion/Entzündung zum Reizdarmsyndrom – Konsequenzen für Diagnostik und Therapie

T. Frieling

Medizinische Klinik II, HELIOS Klinikum Krefeld

Funktionelle Darmerkrankungen sind Erkrankungen, bei denen sich mit den *gängigen Routineverfahren* keine ausreichenden strukturellen oder biochemischen Veränderungen finden lassen (1). Sie gehören zu den häufigsten internistisch-gastroenterologischen Erkrankungen. So beträgt die Prävalenz für das Reizdarmsyndrom (RDS) in Deutschland etwa 12% (2). Die Einordnung des RDS als eigene Krankheitsentität beruht auf epidemiologischen Untersuchungen, in denen Patienten mit bestimmten Kombinationen von Beschwerden, sog. „Symptomen-Clustern“ identifiziert wurden. Diese „Symptomen-Cluster“, die im Wesentlichen Bauchbeschwerden mit Stuhlgangveränderungen repräsentieren, waren die Grundlage für die fortlaufend in Konsensuskonferenzen weiterentwickelten Definitionen (Manning 1978/Kruis 1984/Rome I 1990/Rome II 1999/Rome III 2006) des RDS (1). Da diese symptom-basierten Definitionen des RDS grundsätzliche Nachteile haben (3), wurde in einer aktuellen deutschen S3-Leitlinie, die von der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) erstellt wurde, eine neue Definition erarbeitet (4). Hiernach müssen 3 Kriterien erfüllt sein, nämlich chronische (> 3 Monate andauernde) Darmsymptome, einzeln oder kombiniert, eine relevante Einschränkung der Lebensqualität und keine andere Ursache/Erkrankung für die Beschwerden (4). Die Besonderheiten der neuen Definition des RDS sind, dass Stuhlgangveränderungen nicht mehr obligat sind, die Lebensqualität aufgeführt wird und eine Koloskopie bzw. gynäkologische Untersuchung zur Diagnosesicherung erforderlich ist.

Die neueren wissenschaftlichen Ergebnisse zeigen, dass das RDS eine Folge komplexer Störungen des autonomen, enterischen bzw. zentralen Nervensystems und des Immunsystems ist. So weisen hochrangig publizierte Forschungsergebnisse auf die Bedeutung postinfektiöser Veränderungen, morphologischer und funktioneller Nervenveränderungen (Neuroplastie), subklinischer Schleimhautentzündungen mit

Erhöhung von Mastzellen und intraepithelialen Lymphozyten, von Entzündungen der Nervenganglien, von veränderten präinflammatorischen Zytokinprofilen, einer vermehrten Schleimhautdurchlässigkeit („leaky mucosa“) bzw. einer veränderten Reiztransduktion mit Erhöhung der enterochromaffinen Zellen (ECC) und Störungen des Serotonin-Reuptake-Transporters (SERT) hin. Hierbei zeigen sich interessante Parallelen zu chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Als Beispiel sei das postinfektiöse RDS genannt, bei dem die spezifische histologische Aufarbeitung vermehrte Entzündungszellen (z. B. Mastzellen) in der Submukosa nachweisen kann, die in der konventionellen HE-Färbung nicht darstellbar sind (5–7). Auch ergeben sich Überschneidungen zum Mastzellmediatorsyndrom, bei dem eine Mastzellüberempfindlichkeit durch Mutationen im C-kit-Rezeptor vermutet wird (8–12). Auf die Bedeutung von Entzündungsmediatoren weist die interessante Beobachtung hin, dass enterische Nervenzellen durch Dickdarm- und auch Dünndarmbiopsatüberstände von Reizdarmpatienten aktiviert werden (13, 14). Die neuen Forschungsergebnisse zeigen, dass Grundlagenforschung auch bei funktionellen Erkrankungen unentbehrlich ist. Nur hierdurch können die pathophysiologischen Erkenntnisse als Grundlage für Krankheitsdefinitionen und Symptomenerklärung gewonnen werden. Es deutet sich bereits jetzt an, dass das Kollektiv der Reizdarmpatienten, wie auch anderer funktioneller Verdauungskrankheiten wahrscheinlich aus einer Ansammlung verschiedener Subgruppen mit unterschiedlichen Pathophysiologien besteht.

Viele Patienten mit RDS werden nicht als RDS diagnostiziert und häufig nicht als Kranke wahrgenommen. Die Gründe hierfür sind vielfältig und u. a. durch Unkenntnis über die Komplexität des Krankheitsbildes bzw. mangelnde Akzeptanz und unzureichende Beschäftigung mit funktionellen Darmerkrankungen bedingt. Trotz ihrer erheblichen klinischen und sozioökonomischen Bedeutung, werden funktionelle Verdauungserkrankungen in den Vergütungssystemen des deutschen Gesundheitswesens immer noch unzureichend abgebildet. Dies erstaunt, da die Fachgesellschaften entsprechende Empfehlungen und Leitlinien über Diagnostik und Therapie erarbeitet und publiziert haben.

Die Behandlung des RDS muss symptomorientiert erfolgen und stützt sich auf die 3 Säulen Allgemeinmaßnahmen/Diätetik, psychotherapeutische Behandlung/Entspannungsübungen und die medikamentöse Therapie (15). Neben einem vertrauensvollen Arzt-Patientenverhältnis ist die Beschreibung des RDS als organische

Erkrankung für viele Patienten nützlich und nimmt die Angst als „eingebildeter Kranker“ abgestempelt zu werden. Therapieziel ist häufig nicht die Beschwerdefreiheit, sondern das Lernen mit den Beschwerden umzugehen. Einige der neuen pathophysiologischen Erkenntnisse können bereits in Klinik bzw. Praxis versucht werden. In Deutschland und Europa sind zzt. bis auf das Phytotherapeutikum Iberogast[®] aber keine Medikamente speziell für die Therapie des RDS zugelassen. Für das Sekretagogum Linaclotide[®] (obstipationsdominantes RDS) wurde die Zulassung beantragt. Auch das Koloprokinetikum Prucaloprid (Resolor[®]) ist für obstipierte Frauen, nicht aber explizit für den Reizdarm auch in Deutschland zugelassen. In den USA steht das für das obstipationsdominante RDS zugelassene Sekretagogum Lubiproston (Amitiza[®]) zur Verfügung.

Die neuen Erkenntnisse der unterschwelligen Entzündungen beim RDS lassen prinzipiell den Einsatz von antiinflammatorischen Substanzen, die auch bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt werden, sinnvoll erscheinen. Hier liegen erste Erfahrungen mit 5-ASA-Präparaten, Kortison bzw. Mastzellstabilisatoren in kleineren Patientenkollektiven vor, eine verlässliche Aussage kann aber noch nicht getroffen werden (16–18). Auch Probiotika erscheinen rational begründbar, wobei hinzukommt, dass die Bakterienflora im Darm zahlreiche physiologische Stoffwechselfvorgänge beeinflussen kann (19, 20). Hier sind weitere Studien abzuwarten, wobei zu berücksichtigen ist, dass die Probiotika durchaus unterschiedliche Wirkungen haben können. Erfolgreiche Behandlungen des RDS wurden auch mit dem nicht-resorbierbaren Antibiotikum Rifaximin in hohen Dosierungen berichtet (21, 22).

Literatur:

1. Drossmann DA (2006). Rome III. The functional gastrointestinal disorders. Allen Press, Inc. Lawrence, KS, USA.
2. Icks A, Haastert B, Enck P, Rathmann W, Giani G. Prevalence of functional bowel disorders and related health care seeking: a population-based study. *Z Gastroenterol.* 2002; 40: 177–183.
3. Frieling T, Schemann M, Pehl C. Das Reizdarmsyndrom – eine Fehlbezeichnung? *Z Gastroenterol.* 2011; 49: 577–578.

4. Layer P, Andresen V, Pehl C, Allescher H, Bischoff SC, Classen M, Enck P, Frieling T, Haag S, Holtmann G, Karaus M, Kathemann S, Keller J, Kuhlbusch-Zicklam R, Kruis W, Langhorst J, Matthes H, Mönnikes H, Müller-Lissner S, Musial F, Otto B, Rosenberger C, Schemann M, van der Voort I, Dathe K, Preiss JC. S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM). *Z Gastroenterol.* 2011; 49: 237–293.
5. Guilarte M, Santos J, de Torres I, Alonso C, Vicario M, Ramos L, Martínez C, Casellas F, Saperas E, Malagelada JR. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut.* 2007; 56: 203–209.
6. Gwee K-A, Seng Boon Chua A. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, are they different entities and does it matter? *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 2708–2712.
7. Cremonini F, Talley NJ. Review article: the overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome – a tale of one or two disorders? *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20 (Suppl 7): 40–49.
8. Alfter K, von Kügelgen I, Haenisch B, Frieling T, Hülsdonk A, Haars U, Rolfs A, Noe G, Kolck UW, Homann J, Molderings GJ. New aspects of liver abnormalities as part of the systemic mast cell activation syndrome. *Liver Int.* 2009; 29: 181–186.
9. Molderings GJ, Kolck U, Scheurlen C, Brüß M, Frieling T, Raithel M, Homann J. Die systemische Mastzellerkrankung mit gastrointestinaler betonter Symptomatik – eine Checkliste als Diagnoseinstrument. *Dtsch Med Wochenschr.* 2006; 131: 2095–2100.
10. Molderings GJ, Meis K, Kolck UW, Homann J, Frieling T. Comparative analysis of mutation of tyrosine kinase kit in mast cells from patients with systemic mast cell activation syndrome and healthy subjects. *Immunogenetics.* 2010; 62: 721–727.
11. Frieling T, Meis K, Kolck UW, Homann J, Hülsdonk A, Haars U, Hertfelder H-J, Oldenburg J, Seidel H, Molderings GJ. Evidence for mast cell activation with therapy-resistant irritable bowel syndrome. *Z Gastroenterol.* 2011; 49: 191–194.
12. Molderings J, Homann J, Raithel M, Frieling T. Toward a global classification of mast cell activation diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127: 1311.
13. Buhner S, Li Q, Vignali S, Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, Zeller F, Langer R, Daniel H, Michel K, Schemann M. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2009; 137: 1425–1434.
14. Vignali S, Frieling T, Bühner S, Greiter W, Schemann M. Mucosal biopsy supernatants from patients with systemic mastocytosis and IBS with or without mast cell mediator syndrome have different enteric nerve activating potential Joint International Neurogastroenterology and Motility Meeting 2012, 06-08 September, Bologna, Italy.
15. Frieling T. Medikamentöse Therapie funktioneller Darmbeschwerden. *Arzneimittel-Therapie-Kritik/Internistische Praxis/Tägliche Praxis. Arzneimittel-, Therapie-Kritik & Medizin und Umwelt.* 2011; 1: 149–161.

16. Klooker TK, Braak B, Koopman KE, Welting O, Wouters MM, van der Heide S, Schemann M, Bischoff SC, van den Wijngaard RM, Boeckxstaens GE. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2010; 59: 1213–1221.
17. Tuteja AK, Fang JC, Al-Suqi M, Stoddard GJ, Hale DC Double-blind placebo-controlled study of mesalamine in post-infective irritable bowel syndrome – a pilot study. *Scand J Gastroenterol*. 2012; 47: 1159–1164.
18. Dorofeyev AE, Kiriyan EA, Vasilenko IV, Rassokhina OA, Elin AF. Clinical, endoscopic and morphological efficacy of mesalazine in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Exp Gastroenterol*. 2011; 4: 141–153.
19. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ, Quigley EM. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*. 2010; 59: 325–332.
20. Enck P, Kosterhalfen S, Martens U. Probiotische Behandlung des Reizdarmsyndroms. *Dtsch Med Wochenschr*. 2011; 136: 371–375.
21. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, Mareya SM, Shaw AL, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med*. 2011; 364: 22–32.
22. Pimentel M, Morales W, Chua K, Barlow C, Weitsman S, Kim G, Amichai MM, Pokkunuri V, Rook E, Mathur R, Marsh Z. Effects of rifaximin treatment and retreatment in nonconstipated IBS subjects. *Dig Dis Sci*. 2011; 56: 2067–2072.

HIV-Infektion – Krankheitsprogression durch chronische bakterielle Translokation

T. Schneider

Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Medizinische Klinik I, Charité – Universitätsmedizin, Campus Benjamin Franklin (CBF), Berlin

Gastrointestinale Symptome gehören zu den häufigsten klinischen Problemen bei mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) Infizierten. Die große klinische Bedeutung des Gastrointestinaltrakts in der Pathogenese der HIV-Infektion resultiert vor allem aus der Interaktion des Virus mit den Immunzellen des Darmtrakts. Schon früh konnte unsere Arbeitsgruppe zeigen, dass der CD4⁺-T-Zellverlust in der intestinalen Mukosa viel früher einsetzt als im peripheren Blut (1, 2). Darüber hinaus fanden wir eine deutlich gesteigerte HIV-Replikation in der Darmmukosa und in den intestinalen CD4⁺-T-Zellen. Dies führt nicht nur zu einem Umbau der Dünndarmschleimhaut mit Zottenatrophie (2, 3), die zur HIV-Enteropathie beiträgt, sondern auch zu einer Störung der intestinalen Barriere mit Übertritt von Makromolekülen in das Lumen (4, 5). Umgekehrt kommt es im Verlauf der HIV-Infektion auch zu einer Translokation von bakteriellen Bestandteilen, wie z. B. LPS (6). Diese Translokation scheint offenbar an der gesteigerten Immunaktivierung beteiligt zu sein, die bei HIV-infizierten Patienten sehr ausgeprägt und auch durch die Therapie nicht völlig zu beseitigen ist (7, 8). Der Status der systemischen Immunaktivierung wird mittlerweile als der wichtigste prognostische Faktor zur Beurteilung des Verlaufs der HIV-Infektion eingestuft (9, 10). Die auch bei therapierten HIV-Patienten erhöhte Inzidenz von malignen und arteriosklerotischen Erkrankungen könnte die Folge dieser Immunaktivierung sein (11, 12). Experimentelle Ansätze im SIV-Rhesusaffenmodell, die dieser Immunaktivierung entgegenwirken, haben gezeigt, dass man über diesen Weg die Reparatur der intestinalen Barriere positiv beeinflussen und somit die Translokation von bakteriellen Bestandteilen reduzieren kann, was letztendlich die Lebenserwartung dieser SIV-infizierten Tiere verlängert hat (13).

Auch im Blut von SIV-infizierten Rhesusaffen, aber nicht in apathogen infizierten Affenarten

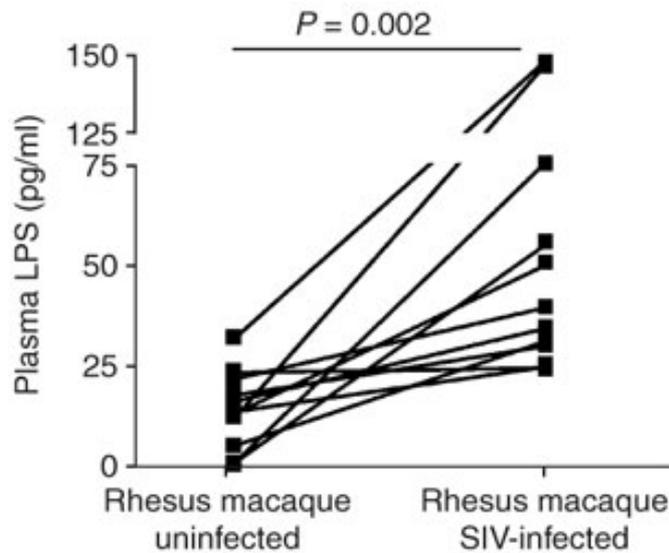


Abbildung 1 modifiziert nach Brenchley et al. 2006 (6)

Literatur:

1. Schneider T, Jahn HU, Schmidt W, Riecken EO, Zeitz M, Ullrich R. Loss of CD4 T lymphocytes in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 is more pronounced in the duodenal mucosa than in the peripheral blood. Berlin Diarrhea/Wasting Syndrome Study Group. *Gut*. 1995; 37: 524–529.
2. Kewenig S, Schneider T, Hohloch K, Lampe-Dreyer K, Ullrich R, Stolte N, Stahl-Hennig C, Kaup FJ, Stallmach A, Zeitz M. Rapid mucosal CD4(+) T-cell depletion and enteropathy in simian immunodeficiency virus-infected rhesus macaques. *Gastroenterology*. 1999; 116: 1115–1123.
3. Ullrich R, Zeitz M, Heise W, L'Age M, Höffken G, Riecken EO. Small intestinal structure and function in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV): evidence for HIV-induced enteropathy. *Ann Intern Med*. 1989; 111: 15–21.
4. Epple HJ, Schneider T, Troeger H, Kunkel D, Allers K, Moos V, Amasheh M, Loddenkemper C, Fromm M, Zeitz M, Schulzke JD. Impairment of the intestinal barrier is evident in untreated but absent in suppressively treated HIV-infected patients. *Gut*. 2009; 58: 220–227.
5. Schäfer F, Kewenig S, Stolte N, Stahl-Hennig C, Stallmach A, Kaup FJ, Zeitz M, Schneider T. Lack of simian immunodeficiency virus (SIV) specific IgA response in the intestine of SIV infected rhesus macaques. *Gut*. 2002; 50: 608–614.
6. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, Kazzaz Z, Bornstein E, Lambotte O, Altmann D, Blazar BR, Rodriguez B, Teixeira-Johnson L, Landay A, Martin JN, Hecht FM, Picker LJ, Lederman MM, Deeks SG, Douek DC. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*. 2006; 12: 1365–1371.

7. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *BMJ*. 2009; 338: a3172.
8. d'Ettorre G, Paiardini M, Ceccarelli G, Silvestri G, Vullo V. HIV-associated immune activation: from bench to bedside. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011; 27: 355–364.
9. Giorgi JV, Liu Z, Hultin LE, Cumberland WG, Hennessey K, Detels R. Elevated levels of CD38+ CD8+ T cells in HIV infection add to the prognostic value of low CD4+ T cell levels: results of 6 years of follow-up. The Los Angeles Center, Multicenter AIDS Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993; 6: 904–912.
10. Liu Z, Cumberland WG, Hultin LE, Prince HE, Detels R, Giorgi JV. Elevated CD38 antigen expression on CD8+ T cells is a stronger marker for the risk of chronic HIV disease progression to AIDS and death in the Multicenter AIDS Cohort Study than CD4+ cell count, soluble immune activation markers, or combinations of HLA-DR and CD38 expression. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997; 16: 83–92.
11. Fichtenbaum CJ. Inflammatory Markers Associated with Coronary Heart Disease in Persons with HIV Infection. *Curr Infect Dis Rep*. 2011; 13: 94–101.
12. Plaeger SF, Collins BS, Musib R, Deeks SG, Read S, Embry A. Immune activation in the pathogenesis of treated chronic HIV disease: a workshop summary. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012; 28: 469–477.
13. Dyavar Shetty R, Velu V, Titanji K, Bosinger SE, Freeman GJ, Silvestri G, Amara RR. PD-1 blockade during chronic SIV infection reduces hyperimmune activation and microbial translocation in rhesus macaques. *J Clin Invest*. 2012; 122: 1712–1716.

Pathophysiologische Aspekte der Karzinogenese bei Helicobacter-pylori-Besiedlung des Magens

P. Malfertheiner

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Otto-von-Guericke-Universitätsklinikum Magdeburg

Die Helicobacter-pylori-Infektion wurde erstmals 1994 durch die IARC als Klasse-I-Karzinogen für das Magenkarzinom eingestuft. Damals wurde diese Aussage noch in erster Linie aus dem hochsignifikanten Zusammenhang der H. pylori-Infektion mit dem Magenkarzinom in epidemiologischen Studien abgeleitet. Zwischenzeitlich ist die Beweiskette um zahlreiche biologische, histomorphologische, molekulargenetische, zellbiologische und tierexperimentelle Untersuchungen erweitert worden. Durch Anwendung neuerer molekularepidemiologischer Untersuchungen wurde das ursprüngliche Risiko der H. pylori-Infektion von 3 auf mehr als das 20-Fache hochgestuft. Grundlegend bleibt die Erkenntnis unangetastet, dass es sich bei der H. pylori-induzierten Magenkarzinogenese um ein multifaktorielles Geschehen handelt. Dabei trägt neben dem Bakterium mit seinen unterschiedlichen Virulenzfaktoren (Cag-Pathogenitätsinsel, Genotypen des vakuolisierenden Toxins und einer Reihe anderer Faktoren) auch zu einem nicht unwichtigen Teil die Prädisposition des Wirts bei. Wirtsspezifische Faktoren finden in verschiedenen Gen-Polymorphismen proinflammatorischer Zytokine (i. e. IL1 β) und in Polymorphismen der angeborenen Immunreaktionsmuster (Toll-like-Rezeptoren) ihren besonderen Niederschlag. Nicht zuletzt spielen eine Reihe von ernährungsbedingten Faktoren und das Rauchen eine begünstigende Rolle im Kontext der H. pylori-getriggerten Magenkarzinogenese. Die einzelnen Schritte vom Ausgangspunkt der H. pylori-Infektion bis zur Ausprägung des Magenkarzinoms lassen sich sowohl histomorphologisch als auch molekulargenetisch am besten am Modell der sogenannten Correa-Kaskade bei der Entstehung des Magenkarzinoms vom intestinalen Typ nachvollziehen. Trotz der gleichermaßen wichtigen Triggerfunktion für das Magenkarzinom vom diffusen Typ (die zweite histologische Variante des Magenkarzinoms), gibt es hierzu nur spärliche Informationen zu den pathogenetischen Abläufen. Beim Magenkarzinom vom intestinalen Typ verläuft die Kaskade über die chronische Gastritis mit sukzessiver Ausprägung der atrophischen Gastritis und intestinalen Metaplasie. Bakterielle und

wirtsspezifische Faktoren begünstigen die Ausprägung der atrophischen Gastritis, die man bei etwa 5% der über 50-jährigen Bevölkerung in unserem Land vorfindet. Im Weiteren treten eine Reihe von genetischen und epigenetischen Veränderungen ein und schließen DNA-Reparaturmechanismen, die Regulation von Tumorsuppressorgenen und Onkogenen sowie den Zellzyklus betreffende Wachstumsfaktoren und Adhäsionsmoleküle mit ein.

Unter den verschiedenen Molekülen, die in die Karzinogenese einbezogen sind, ist eine Überexpression von COX-2 typisch. COX-2 stellt ein sogenanntes Down-Stream-Molekül von β -Catenin dar, das wiederum integraler Bestandteil des WNT-Signalwegs ist. Es kommt zur nukleären Akkumulation von β -Catenin mit nachgeschalteter Aktivierung des WNT-Signalwegs. Nach Eradikation von *H. pylori* konnten in experimentellen Modellen eine Regression dieser Veränderungen beobachtet werden.

Im Gegensatz zu den experimentellen Befunden kommt es beim Menschen nur zu einer sehr begrenzten Reversibilität der Atrophie und nur in Ausnahmefällen zur Reversibilität der intestinalen Metaplasie. Dies ist als Hinweis dafür zu sehen, dass präventiv therapeutisch zu einem früheren Zeitpunkt und nicht erst nach Auftreten der atrophischen Gastritis eingegriffen werden sollte.

H. pylori-Eradikation als Chance zur Prävention des Magenkarzinoms

Nach aktueller Einschätzung stellt bei mindestens 70% aller distalen Magenkarzinome die *H. pylori*-Infektion den primären Risikofaktor dar. Trotz rückläufiger Inzidenz rangiert das Magenkarzinom auch in Deutschland immer noch an zweiter Stelle aller malignen Erkrankungen im Verdauungstrakt. Zum Zeitpunkt der Diagnose befinden sich weniger als 20% der Patienten im Stadium des Frühkarzinoms und nur in diesem Stadium besteht überhaupt noch eine Möglichkeit zur Heilung.

Mit der *H. pylori*-Therapie bietet sich uns die Chance bei einem großen Personenkreis den fatalen Krankheitsausbruch des Magenkarzinoms zu verhindern. Neben den **epidemiologischen, biologischen, histomorphologischen** und **molekulargenetischen** Hinweisen liegen auch **klinische Studien** vor, die zeigen, dass die *H. pylori*-Eradikation die Magenkarzinomentstehung verhindert. Außerdem darf nicht unterschätzt werden, dass auch andere Krankheitsfolgen der *H. pylori*-Infektion verhindert werden können!!!

Prävention kann derzeit in der klinischen Praxis in Form verschiedener Strategien unter Verwendung vorwiegend nicht-invasiver Verfahren umgesetzt werden. Durch das „Test-and-Treat“-Konzept bei jungen Patienten (unter 50 Jahren) mit dyspeptischen Beschwerden können sowohl eine Besserung der Beschwerden erzielt als auch weitere mögliche Folgen der Infektion verhindert werden. Die „Search-and-Treat“-Strategie fasst Risikogruppen (z. B. Familienangehörige von Patienten mit Magenkarzinom) ins Auge und bei positivem Nachweis von *H. pylori* folgt die Behandlung.

Ein globales nicht-invasives Screening (¹³C-Atemtest, Stuhl-Antigentest) bei asymptomatischen Individuen mit dem Ziel des *H. pylori*-Nachweises und frühzeitiger Hemmung einer möglichen Progression der Gastritis durch Eradikation des Keims wird spätestens dann realisierbar, wenn ein selektives Antibiotikum gegen *H. pylori* verfügbar wird. Nach aktuellen Empfehlungen erfolgt die Erstbehandlung der *H. pylori*-Infektion in Regionen mit niedriger Clarithromycin-Resistenz (< 20%) mit der klassischen Standard-Tripletherapie (PPI, Clarithromycin, Amoxicillin/oder Metronidazol) über 7–10 Tage, in Regionen mit Clarithromycin-Resistenz > 20% mit der Bismut-Quadrupeltherapie (PPI, Bismut, Tetrazyklin, Metronidazol). Falls diese Therapie nicht verfügbar ist, sind verschiedene sequenzielle bzw. kombinierte Therapieschemata empfohlen.

Kolorektale Karzinogenese: Rolle der Kolonflora

F. Kolligs

Medizinische Klinik und Poliklinik II, Klinikum der Universität München – Campus Großhadern

Im Rahmen der kolorektalen Karzinogenese von der gesunden Epithelzelle über adenomatöse Zwischenstadien bis hin zum invasiven Karzinom kommt es zur zunehmenden Akkumulation von genetischen und epigenetischen Veränderungen in den Tumorzellen. Zu den häufigsten genetischen Veränderungen zählen die Mutationen von Tumorsuppressorgenen wie *Adenomatous Polyposis Coli* (APC) und p53 sowie dem Onkogen KRAS. Auf epigenetischer Ebene kommt es regelmäßig zur Modifikation von Histonen sowie zu quantitativen Veränderungen der DNA-Methylierung. Neuere Forschungsergebnisse in Zellkultursystemen und Mausmodellen zeigen deutlich, dass Veränderungen des zellulären Genoms und epigenetische Veränderungen auch durch pathogene Bakterien verursacht werden können. So können etwa Bakterien wie *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* und verschiedene andere Enterobakterien über die Produktion von toxischen Stoffwechselprodukten und Toxinen Mutationen hervorrufen.

In jüngster Zeit sind mehrere auf modernster Sequenzieretechnologie basierende umfassende Analysen des bakteriellen Mikrobioms von Patienten mit kolorektalem Karzinom publiziert worden. In großer Übereinstimmung finden sich hier z. B. vermehrt Fusobakterien im Kolonkarzinom selbst. Die im Karzinom identifizierten Keime sind aber nicht notwendigerweise auch die die Karzinogenese vorantreibenden Bakterien. Durch ein verändertes Milieu des Tumors kann es sekundär zu einer Besiedlung mit Keimen kommen, die nicht ursächlich mit der Karzinogenese in Verbindung gebracht werden können. Der Nachweis einer Infektion mit solchen opportunistischen Keimen, wie z. B. *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus*, kann möglicherweise als diagnostisches Instrument eingesetzt werden, um Risikopersonen zu identifizieren. So finden sich bei über 40% aller Patienten, die eine Infektion mit diesem Keim haben, Kolonadenoma, bei fast 20% Kolonkarzinome.

Wesentliche Limitationen der bis dato publizierten Kolonkarzinom-assoziierten Mikrobiomanalysen sind, dass es sich zumeist um kleine Serien von Patienten mit bereits manifesten und zudem meist fortgeschrittenen Karzinomen handelt und dass auch die bisherige Tiefe der Analyse nicht ausreicht, um in niedriger Zahl vorkommende, potenziell ebenfalls wichtige Bakterienspezies zu detektieren. Darüber hinaus wurden bisher im Wesentlichen quantitative Veränderungen der Darmflora untersucht, eine umfassende Analyse der Expression von pathogenen Bakteriengen, den möglicherweise entscheidenden Virulenzfaktoren, steht noch aus.

Zusammenfassend legen die bis heute vorliegenden Daten nahe, dass die Besiedlung des Darms mit bestimmten, Virulenzfaktoren tragenden Bakterienspezies die kolorektale Karzinogenese vorantreiben kann und dass es im Rahmen der kolorektalen Karzinogenese darüber hinaus zu sekundären Veränderungen der Zusammensetzung der Bakterienflora kommt. Erst ein umfassendes Verständnis des Mikrobioms und seiner tumorassoziierten Veränderung sowie insbesondere die Identifikation von die Karzinogenese treibenden Bakterienspezies werden ein gezieltes Eingreifen in die Darmflora erlauben.

Anschriften der Referenten und Vorsitzenden

Prof. Dr. Thomas Frieling

Medizinische Klinik II
HELIOS Klinikum Krefeld
Lutherplatz 40
47805 Krefeld

Prof. Dr. Mathias Hornef

Institut für Medizinische
Mikrobiologie und
Krankenhaushygiene
Medizinische Hochschule
Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Prof. Dr. Gabriele Kirchner

Klinik und Poliklinik
für Innere Medizin I
Universitätsklinikum Regensburg
93042 Regensburg

Prof. Dr. Frank Klebl

Klinik und Poliklinik
für Innere Medizin I
Universitätsklinikum Regensburg
93042 Regensburg

Prof. Dr. Frank Kolligs

Medizinische Klinik
und Poliklinik II
Klinikum der Universität
München – Campus Großhadern
Marchioninistr. 15
81377 München

Prof. Dr. Peter Malfertheiner

Universitätsklinik für
Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie
Otto-von-Guericke-Universität
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Dr. Claudia Ott

Klinik und Poliklinik
für Innere Medizin I
Universitätsklinikum Regensburg
93042 Regensburg

Prof. Dr. Bernd Salzberger

Klinik und Poliklinik
für Innere Medizin I
Universitätsklinikum Regensburg
93042 Regensburg

Prof. Dr. Dr. Thomas Schneider

Gastroenterologie, Infektiologie und
Rheumatologie
Medizinische Klinik I
Charité – Universitätsmedizin
Campus Benjamin Franklin (CBF)
Hindenburgdamm 30
12203 Berlin

Prof. Dr. Michael Trauner

Klinische Abteilung für
Gastroenterologie und
Hepatologie
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20
1090 Wien
Österreich

PD Dr. Jochen Wedemeyer

Medizinische Klinik I
KRH Klinikum
Robert Koch Gehrden
Von-Reden-Str. 1
30989 Gehrden

Prof. Dr. Reiner Wiest

Universitätsklinik für Viszerale
Chirurgie und Medizin
Inselspital
3010 Bern
Schweiz