Kompetenznetz Darmerkrankungen

Botenstoffe der Entzündung im Pouch erhöht

Prof. Dr. Andreas Stallmach, Essen · **Dr. Winfried Häuser,** Saarbrücken
Dr. Carsten Schmidt, Homburg · **Dr. Thomas Giese,** Heidelberg

Auch im nicht entzündeten ileoanalen Pouch sind in der Schleimhaut „Botenstoffe der Entzündung" erhöht – bei der Pouchitis steigen diese dramatisch an.

Die Anlage eines ileoanalen Pouches ist heutzutage die bevorzugte chirurgische Maßnahme bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die unzureichend auf eine medikamentöse Behandlung ansprechen, bei denen die medikamentöse Behandlung wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden muss oder bei denen der Verdacht auf eine Tumorbildung besteht. Der Pouch ist ein aus einer Dünndarmschlinge geformtes Reservoir, das den Dünndarmstuhl sammelt und so den Mastdarm ersetzen kann (vgl. Abb. 1). Wesentlicher Vorteil der ileoanalen Pouchoperation ist die Vermeidung eines permanenten prominenten Ileostomas (eines „künstlichen Dünndarmausganges"). Dieses Operationsverfahren wird auch bei Patienten mit einer familiären Polyposis coli angewandt. Hier handelt es sich um eine erbliche Erkrankung, die durch die Bildung von zahlreichen (bis zu 1000) Polypen im Darm gekennzeichnet ist.

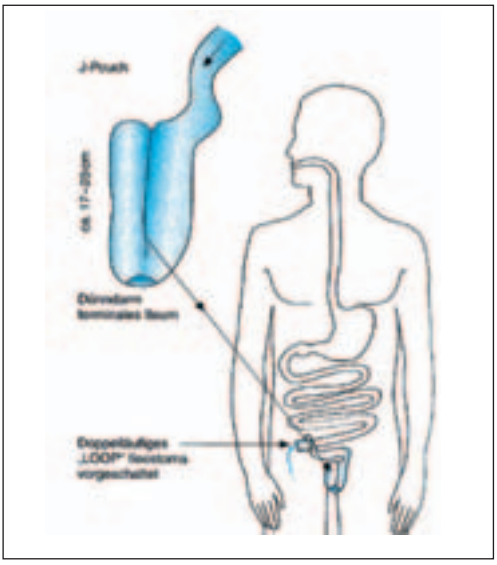


Abb. 1: Pouch.

In Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis „Pouch" der DCCV (Sprecherin Frau L. Wagner) wurde ein Forschungsprojekt des „Kompetenznetz „Darmerkrankungen" initiiert. Unter Verwendung einer Adressendatei des Arbeitskreises wurden alle Mitglieder bzw. Interessierten an diesem Arbeitskreis durch die DCCV angeschrieben (ca. 280 Briefe). Im Anschreiben wurde das Forschungsprojekt erläutert und bei Interesse an diesem Projekt um Rücksendung eines vorbereiteten Antwortschreibens gebeten. Im Antwortschreiben wurden kurze Angaben zum Operationszeitpunkt und -grund, zum aktuellen Befinden und zur Medikation erbeten. Bei Interesse am Forschungsprojekt erfolgte die Zusendung von Probenröhrchen und der Fragebögen des Kompetenznetzwerkes (u.a. Fragebögen zur Lebensquali-

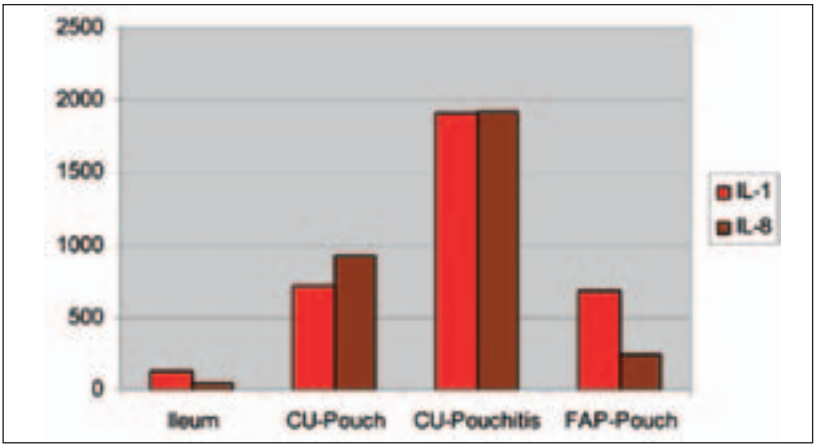


Abb. 2: Erhöhung der Transkripte der Entzündungsmediatoren IL-1 und IL-8 bei Patienten mit ileoanalem Pouch und Kontrollen. Deutlich ist der große Anstieg im entzündeten Pouch zu sehen.

tät). In die Röhrchen sollten zwei Schleimhautproben aus dem Pouch eingebracht werden (gewonnen während einer Pouchspiegelung durch den behandelnden Arzt vor Ort) sowie zwei Blutproben abgenommen werden. Die Proben wurden dann in einem vorbereiteten Briefumschlag an die Studienzentrale zurückgesandt. Insgesamt hatten 119 Patienten Interesse an der Studie, beantworteten den Kurzfragebogen und forderten damit weitere Unterlagen an. 61 Patienten sandten schließlich Schleimhaut- und Blutproben sowie die ausgefüllten Fragebögen an die Studienzentrale zurück. Diese sehr gute Beteiligung an der Studie zeigt das Interesse der DCCV-Mitglieder an wissenschaftlichen Projekten und belegt eindrucksvoll ihre Bereitschaft, sich für die Forschung zu engagieren.

Ihnen sei hiermit für ihre Bereitschaft und Ihre Unterstützung des Forschungsprojektes ganz herzlich gedankt.

Die Blutproben wurden nach Regensburg und Kiel an die Zentren des Kompetenznetzwerkes gesandt und in die dortige „Probenbank" eingebracht. Aus den Schleimhautproben wurde Boten-RNS (Erbinformation, die für die Produktion von Eiweißen notwendig ist) isoliert und im Institut für Immunologie der Karl-Ruprechts-Universität Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. S. C. Meuer) durch Dr. Giese die Menge der spezifischen RNS von mehr als 20 Botenstoffen der Entzündung bestimmt (so genannte Transkriptbestimmung). Nur aus einer Probe von einem Patienten aus München konnte nicht genügend RNS isoliert werden; alle anderen Proben waren von ausgezeichneter Qualität und wurden für das Forschungsprojekt verwandt. Parallel dazu wurden die Fragebögen zur Lebensqualität in Saarbrücken durch Dr. W. Häuser (Sprecher der Arbeitsgruppe „Lebensqualität" des Kompetenznetzwerkes) ausgewertet.

Ergebnisse

In der Zusammenfassung konnten in diesem Forschungsprojekt folgende Ergebnisse erhoben werden:

1. **Im Vergleich zur normalen Schleimhaut des Ileums (Endteil des Dünndarms) sind auch im nicht entzündeten Pouch von Patienten mit Colitis ulcerosa die Botenstoffe der Entzündung erhöht.** Diese Erhöhung ist wahrscheinlich eine Reaktion des Immunsystems im Dünndarm auf die bakterielle Besiedlung des Pouches. Vergleicht man das Muster der Botenstoffe der Entzündung im Pouch von

Colitis ulcerosa-Patienten oder Patienten mit familiärer Polyposis, zeigt sich, dass die Entzündung bei Colitis-Patienten deutlich stärker ausgeprägt ist. Diese Beobachtung ist wahrscheinlich Ausdruck einer genetisch bestimmten Über-Reaktionsfähigkeit des Immunsystems bei Colitis-Patienten (siehe auch Abb. 2).

2. **Besteht bei Patienten eine Pouchitis, sind die Botenstoffe der Entzündung ganz stark erhöht.** Dabei besteht zwischen den endoskopisch sichtbaren Veränderungen (z.B. Nachweis von Geschwüren) oder den histologischen Veränderungen (erfasst durch die Untersuchung der Schleimhautprobe unter dem Mikroskop) und der Höhe der Veränderungen im Muster der Botenstoffe eine feste Beziehung. Die Entzündung ist dabei nicht nur auf dem Pouch, sondern auch in der zuführende Dünndarmschlinge nachzuweisen!

3. **Nach einer Behandlung mit Antibiotika fallen die „Transkripte der Botenstoffe der Entzündung" in der Regel wieder ab.** Bei einigen Patienten fehlt dieser Abfall; diese Patienten sind ersten Auswertungen zufolge besonders durch einen Rückfall der Pouchitis gefährdet.

4. **Die Lebensqualität von Pouch-Patienten ist im Vergleich zur allgemeinen deutschen Bevölkerung reduziert.** Sie ist jedoch besser als bei anderen Patienten mit chronischen Erkrankungen (z. B. Hepatitis C). Patienten mit ileoanalem Pouch klagen häufiger über Erschöpfungszustände und Gliederschmerzen. Die Patienten beurteilen ihre aktuelle Lebensqualität deutlich besser als im Vergleich zu vor der Entfernung des Dickdarms; d.h. sie haben von der Pouchanlage auch bezüglich der Lebensqualität profitiert.

Verlaufsstudien zeigen, dass ca. 50 Prozent der Patienten mit Colitis ulcerosa, aber weniger als 5 Prozent der Patienten mit einer Polyposis coli, nach Pouchanlage eine akute Pouchitis entwickeln. Dabei tritt die erste Pouchitis bei der Hälfte der betroffenen Patienten im ersten Jahr nach Pouchanlage auf. Zwei Drittel der Patienten mit einer Pouchitis entwickeln nach der ersten Pouchitis im weiteren Verlauf Rückfälle; bei ca. 5–10 Prozent der Patienten geht die akute Pouchitis in eine chronische Form über. Studien verschiedener Arbeitsgruppen haben gezeigt, dass durch ein Gemisch probiotischer Bakterien (VSL#3, Firma Sigma-Tau) die Entstehung einer Pouchitis bzw. der Rückfall bei einer chronischen Pouchitis verhindert werden kann. Diese eindrucksvollen Ergebnisse haben die klinische und theoretische Forschung sehr stark stimuliert und zahlreiche Arbeitsgruppen bemühen sich, die Wirkungsmechanismen aufzuklären und Alternativen zu finden. So können z.B. ähnliche Effekte durch *E. coli* Nissle (Mutaflor®) vermittelt werden; dieses Probiotikum vermittelt bei der Colitis ulcerosa einen effektiven Schutz vor dem Rückfall. Für die Pouchitis lie-

Studienablauf:

- Patienten mit ileoanalem Pouch bei Colitis ulcerosa
- Basisuntersuchung einschließlich Pouchoskopie und Probenentnahme, Ausfüllen der Fragebögen zur Lebensqualität
- Trinken von 2 Flaschen Yakult® /Tag über 4 Wochen (werden gestellt)
- Abschlussuntersuchung einschließlich Pouchoskopie mit Probenentnahme und Ausfüllen der Fragebögen zur Lebensqualität.

Interessenten an dieser Untersuchung können telefonisch oder per E-Mail mit Dr. Häuser oder Prof. Stallmach Kontakt aufnehmen.

gen für dieses Probiotikum keine gesicherten Studienerkenntnisse vor und unsere eigenen Erfahrungen deuten ein eher widersprüchliches Bild bezüglich der Effektivität an. Interessanterweise konnte in einer kleinen, aber immerhin Plazebo-kontrollierten Studie gezeigt werden, dass der tägliche Konsum von Milchgetränken, die mit Bifidobakterien angereichert sind, bei der Colitis ulcerosa ebenfalls vor dem Rückfall zu schützen scheint (Aliment Pharmcol Ther 15, 20: 1133, 2004). Vor diesem Hintergrund soll deshalb durch unsere Arbeitsgruppe überprüft werden, ob diese „probiotischen Drinks" ebenfalls günstige Einflüsse auf das Allgemeinbefinden, die Lebensqualität und nicht zuletzt auf die Pouchmukosa haben. In dieser Untersuchung verstehen wir den Pouch mit seiner leichten Entzündung als ein Krankheitsmodell und hoffen, die Fragen zu beantworten, ob diese probiotischen Getränke wirklich die Abwehrkräfte stärken und der Gesundheit dienen.

Dr. Thomas Giese, Institut für Immunologie
Im Neuenheimer Feld 305, 69120 Heidelberg
E-Mail: Thomas.Giese@urz.uni-heidelberg.de

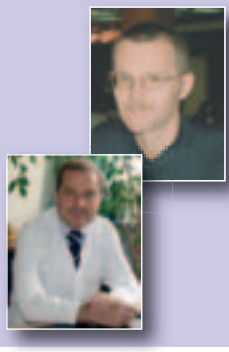
Dr. Winfried Häuser, Medizinische Klinik I
des Klinikums Saarbrücken, Winterberg 1
66119 Saarbrücken, Tel: 0681 963-2020
E-Mail: whaeuser@klinikum-saarbruecken.de

Dr. Carsten Schmidt, Innere Medizin II
Universitätsklinken des Saarlandes
66421 Homburg/Saar, Tel.: 06841 162-3210
E-Mail: cschmidt-@web.de

Prof. Dr. med. Andreas Stallmach
Klinik für Gastroenterologie,
Hepatologie und Ernährungsmedizin
Katholische Kliniken Essen-Nord-West
Marienhospital, 45329 Essen
Tel.: 0201 365-1701
E-Mail: a.stallmach@kken.de

Fazit

In der Zusammenfassung sehen wir aufgrund der negativen Beeinflussung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den ileoanalen Pouch die Notwendigkeit, gezielte Therapieansätze für diese Erkrankung bzw. Symptome weiterzuentwickeln. Dadurch könnte dieser Zustand einer „Defektheilung" eine weitere Normalisierung erfahren. Da sich zur Prophylaxe der Pouchitis die Einnahme von Probiotika als wirkungsvoll erwiesen hat, sollte dieser Weg zur Verbesserung der Lebensqualität weiter verfolgt werden.

Dr. med. Winfried Häuser ist Ärztlicher Leiter des Funktionsbereiches Psychosomatik der Medizinischen Klinik I (Gastroenterologie, Hepatologie, Stoffwechsel- und Infektionskrankheiten und Psychosomatik) des Klinikums Saarbrücken und Sprecher der AG „Lebensqualität" des Kompetenznetzes Darmerkrankungen.

Professor Dr. med. Andreas Stallmach ist Ärztlicher Leiter der Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährungsmedizin der Katholischen Kliniken Essen-Nord und Sprecher der AG „Pouch" des Kompetenznetzes Darmerkrankungen.