

Inflammaging – Die zentrale Rolle des Darms bei entzündlichen Alterungsprozessen

Dr. rer. nat. Christiane Kupsch

IMD Berlin MVZ

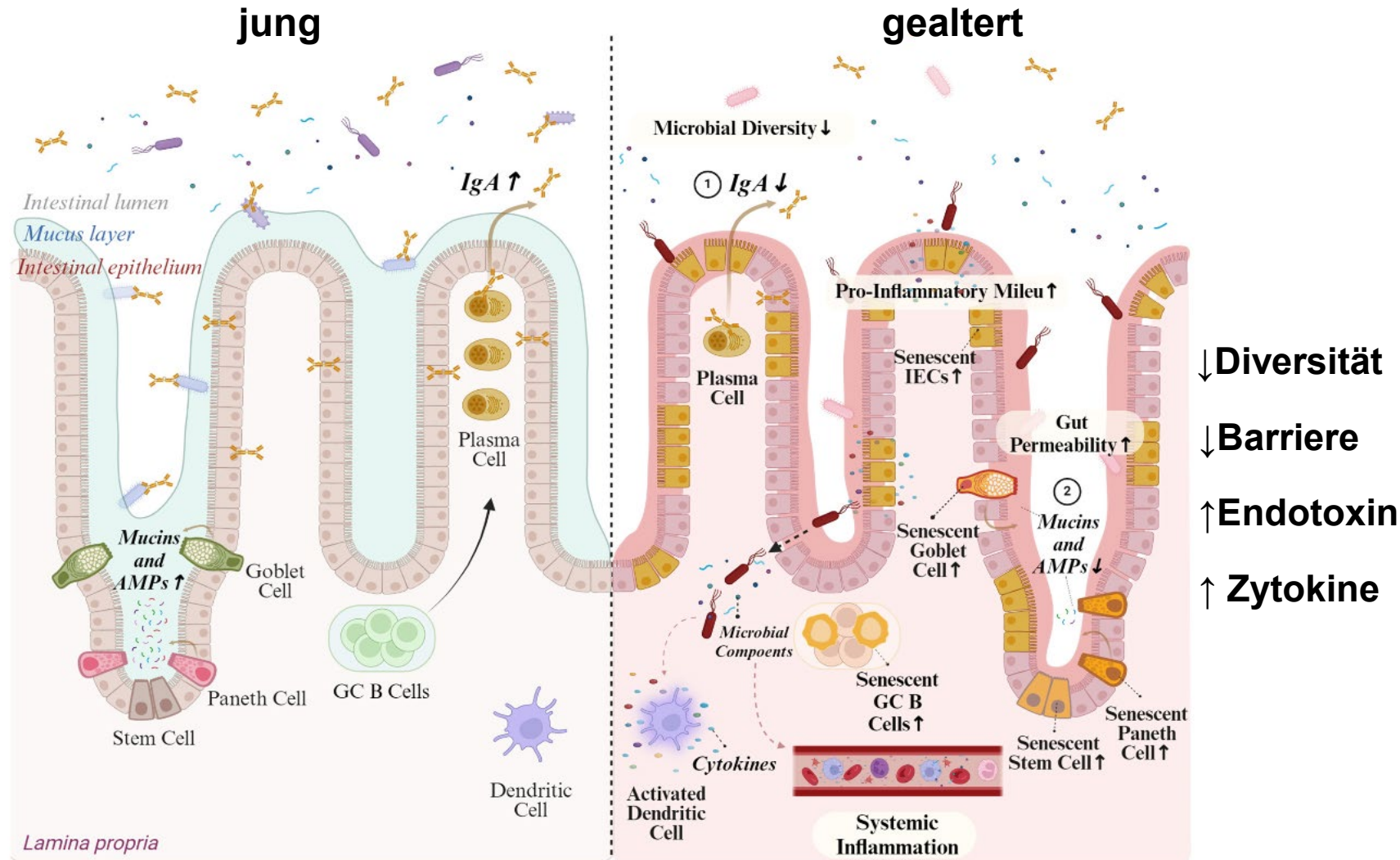
Die Darmmikrobiota verändert sich im Alter



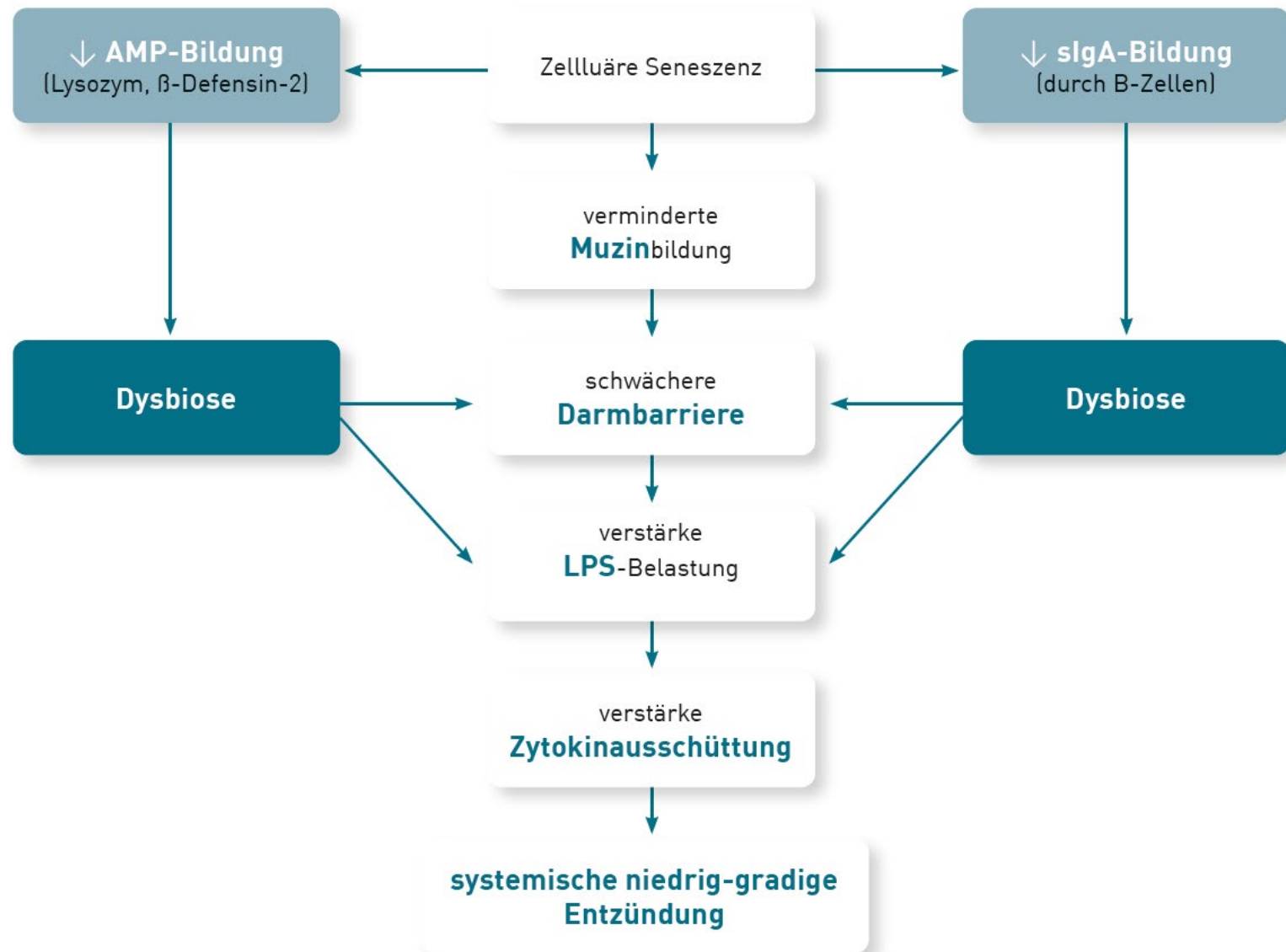
1. Lebensstage	0. – 6. M.	6.M.- 3.LJ	3. – 70. LJ	> 70. LJ
90 % <i>Bifidobakterien</i> ↓ <i>Lactobakterien</i> , ↓ <i>Enterokokken</i> ↓ <i>E.coli</i> ↓ Diversität	↑ <i>Bifidobakterien</i> ↑ <i>Lactobakterien</i> ↓ <i>Clostridien</i> ↓ <i>E.coli</i> ↓ Diversität	Angleichung an Erwachsenen- Mikrobiom ↑ Diversität	Erwachsenen- Mikrobiom Butyratbildner Mucinbildner ↑ Diversität	<i>Proteobakterien</i> ↑ <i>Bifidobakterien</i> ↓ ↓ Diversität
pH 4,5 - 5	pH 4,5 - 5	pH 5,5 – 6,5	pH 5,5 – 7	pH 7 – 7,5

**Proentzündliche
Veränderungen**

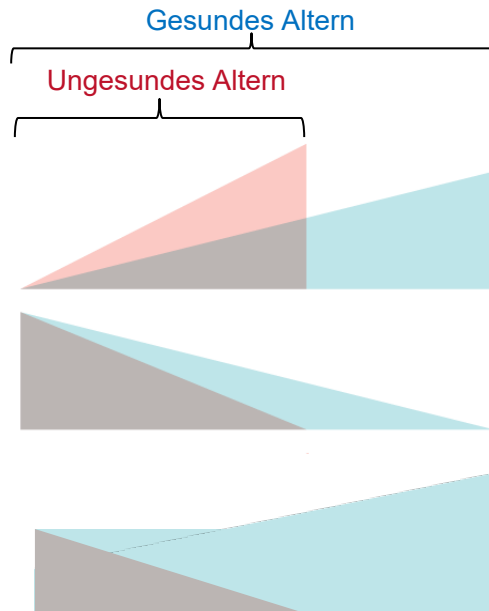
Zelluläre Seneszenz im Darm



Zelluläre Seneszenz im Darm



Darmmikrobiota und ungesundes Altern



Pathobionen (*Proteobacteria* = LPS-Träger)
nehmen bei ungesundem Altern schneller und stärker zu

Butyratbildner (*Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Eubacterium rectale*)
gehen bei ungesunder Alterung stark zurück

Akkermansia und alternative Butyratbildner (*Akkermansia muciniphila*, *Butyricimonas*, *Butyrivibrio*, u.a.)
nehmen mit gesundem Altern zu, gehen bei ungesundem Altern verloren



Inflammation



Gebrechlichkeit



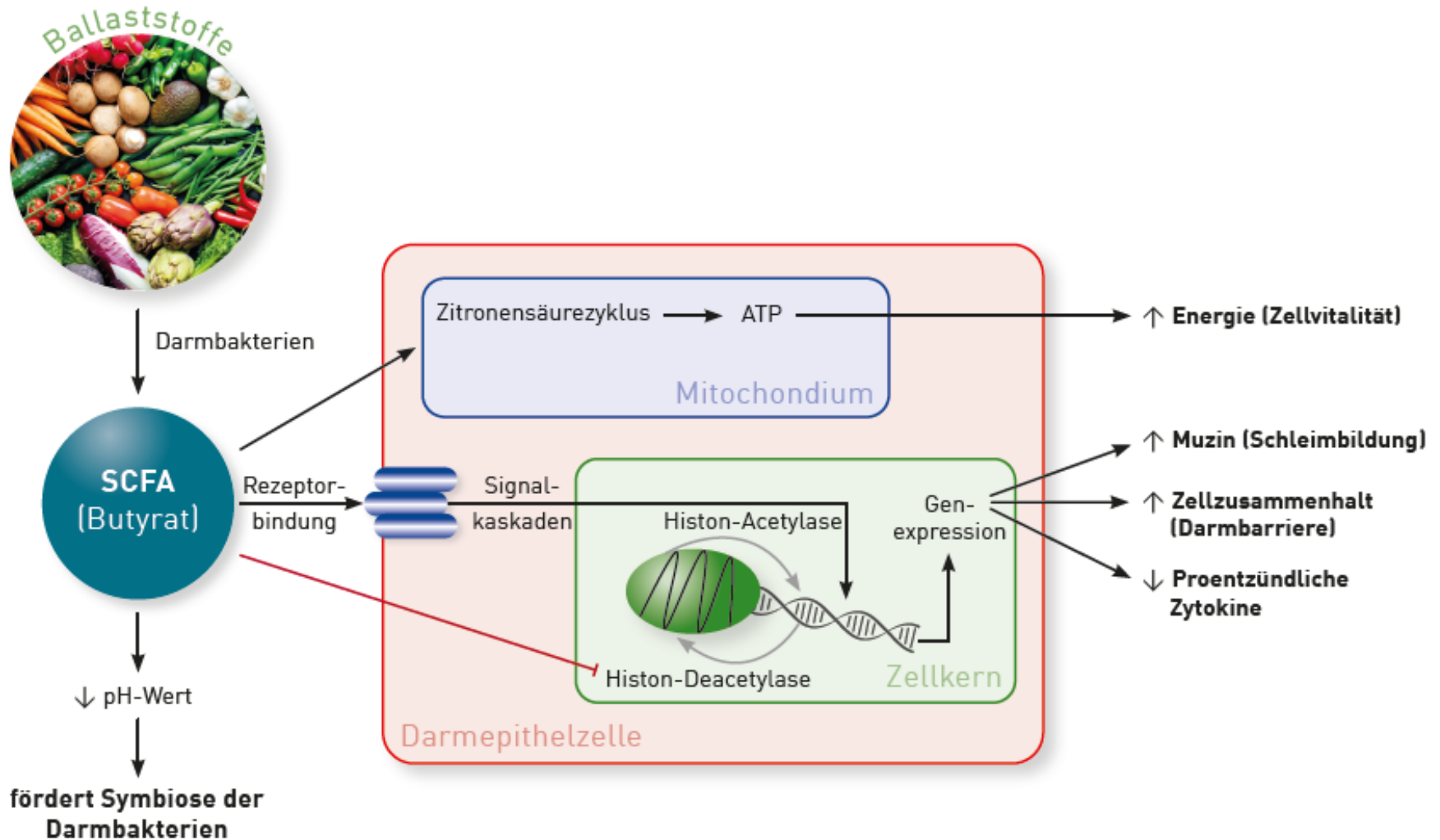
Gesundes Altern

langlebig
physisch aktiv
geistig fit

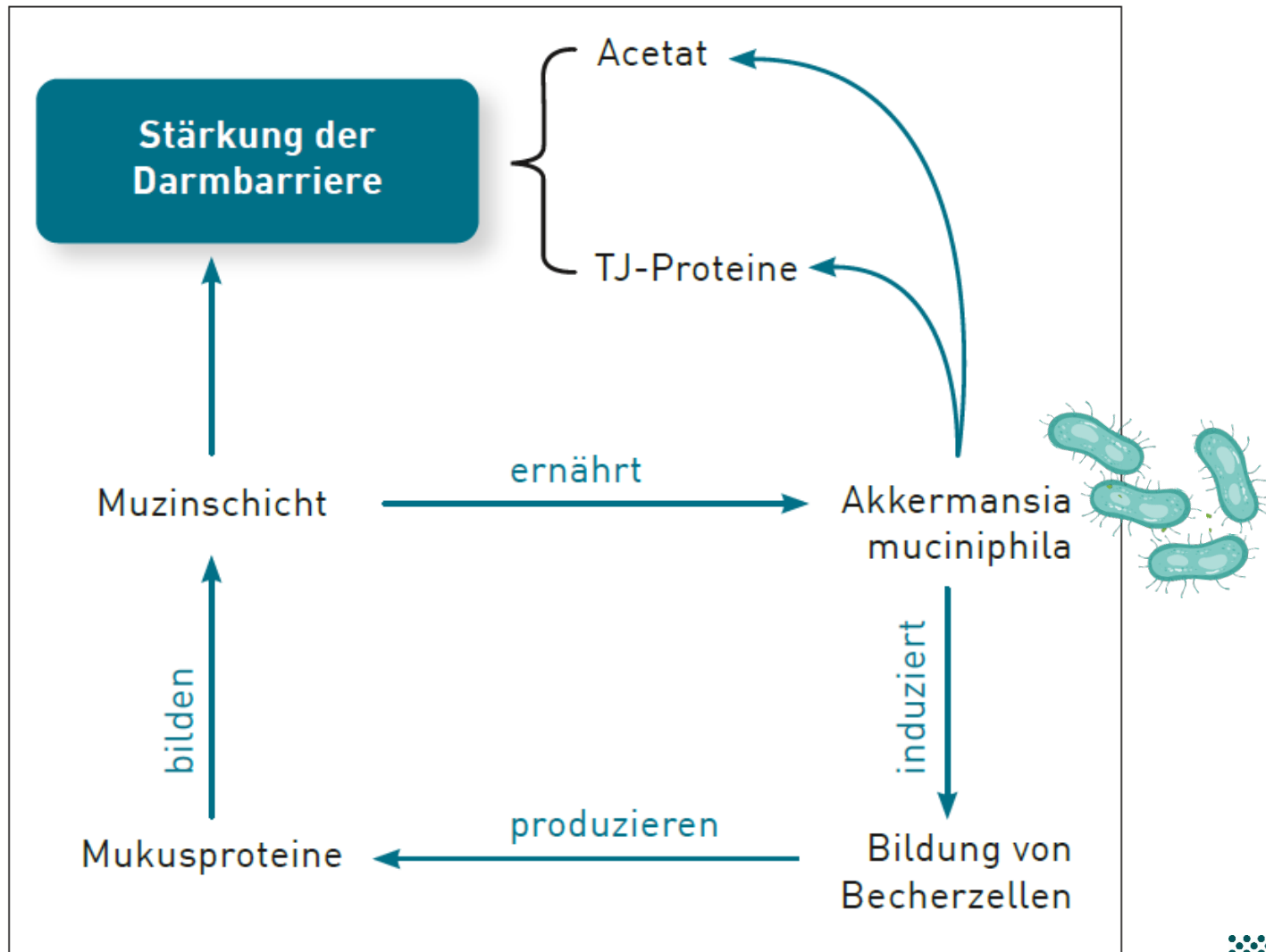
Ungesundes Altern

gebrechlich
übergewichtig-adipös
wenig aktiv
Herz-Kreislauf-Erkrankungen
kognitive Störungen
Osteoporose

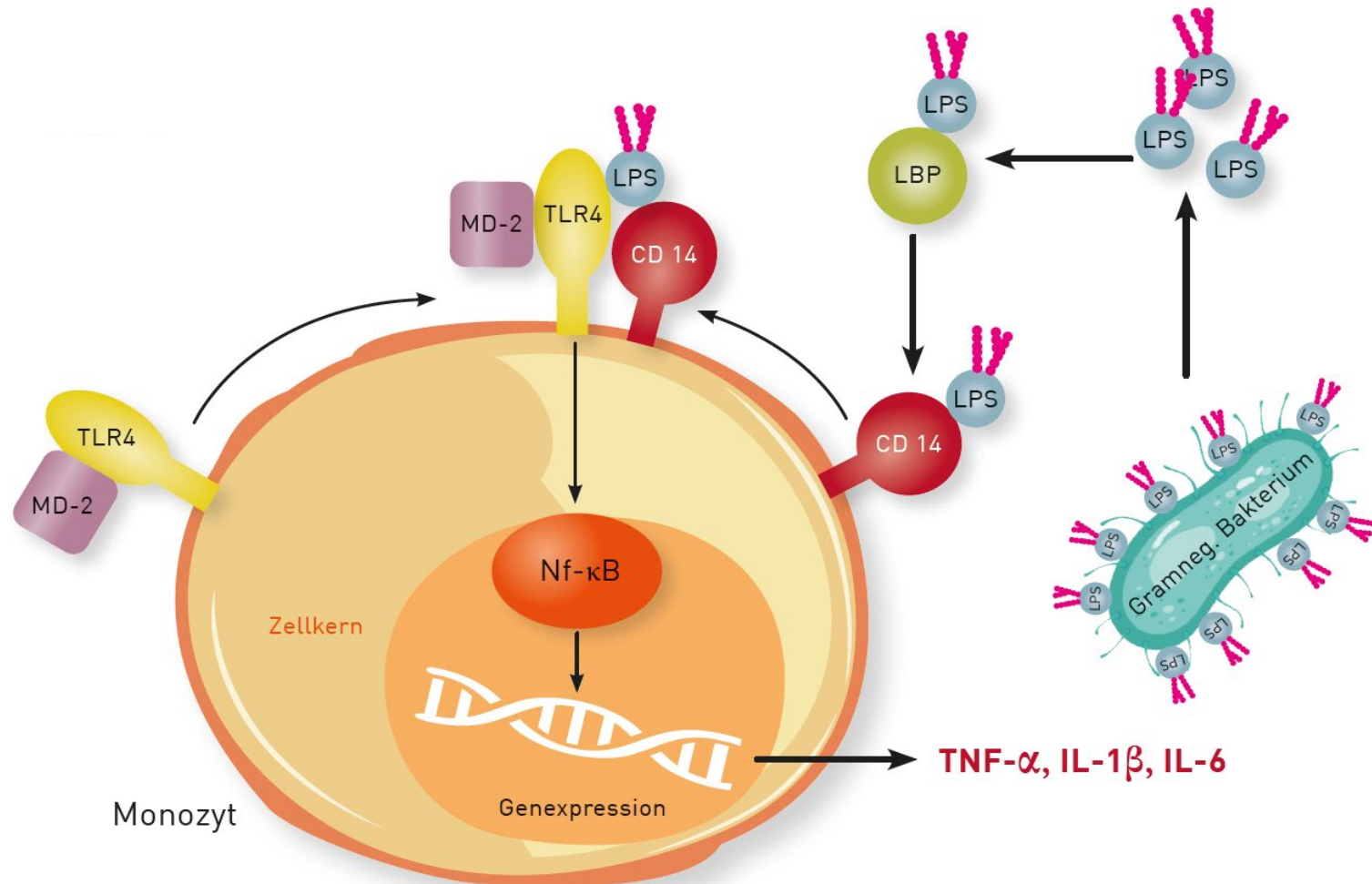
Butyrat erhält die Darmbarriere und wirkt antientzündlich



Akkermansia muciniphila reguliert die Muzinbildung



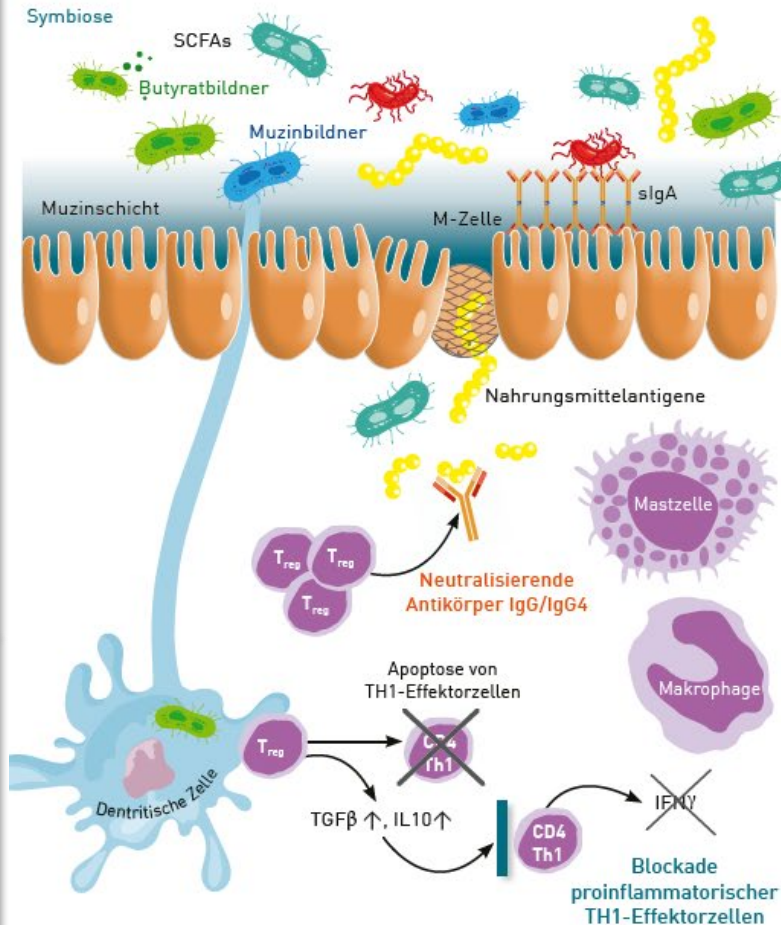
Lipopolysaccharid (LPS) von *Proteobacteria* induziert Zytokinausschüttung



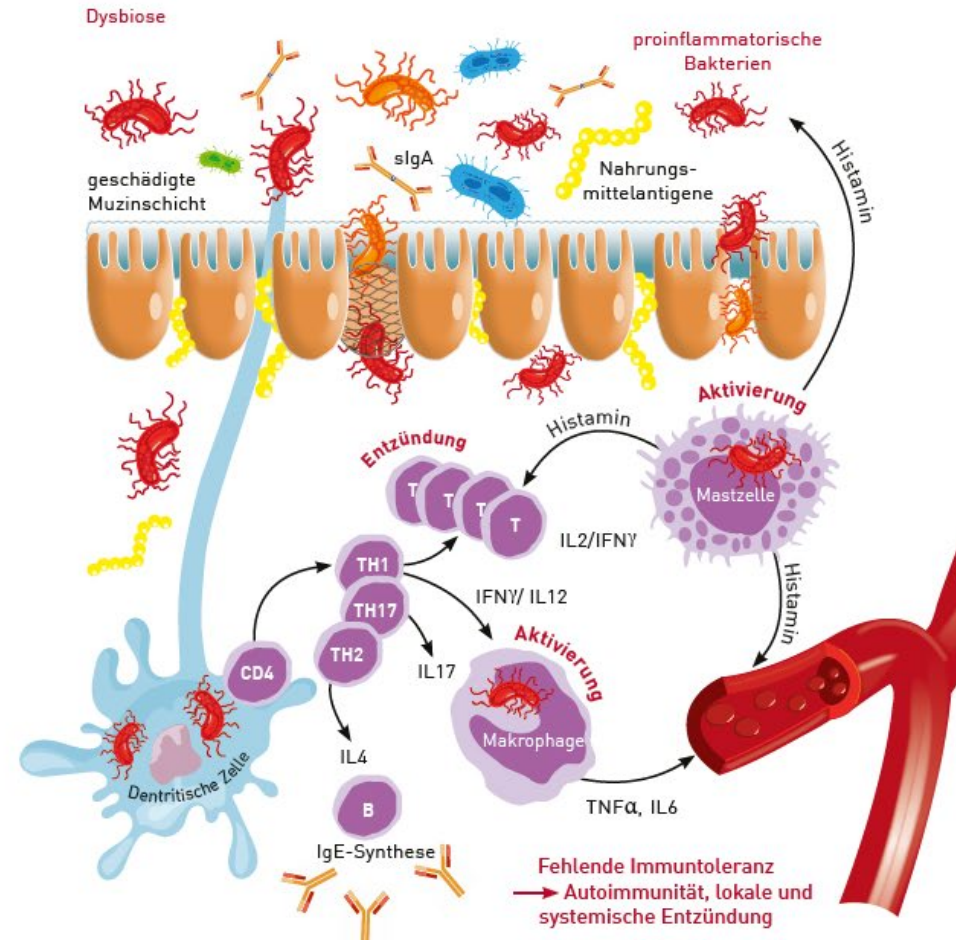
LBP = Lipopolysaccharid-bindendes Protein

Ob LPS eine Entzündungsreaktion hervorruft, hängt von der Darmbarriere ab

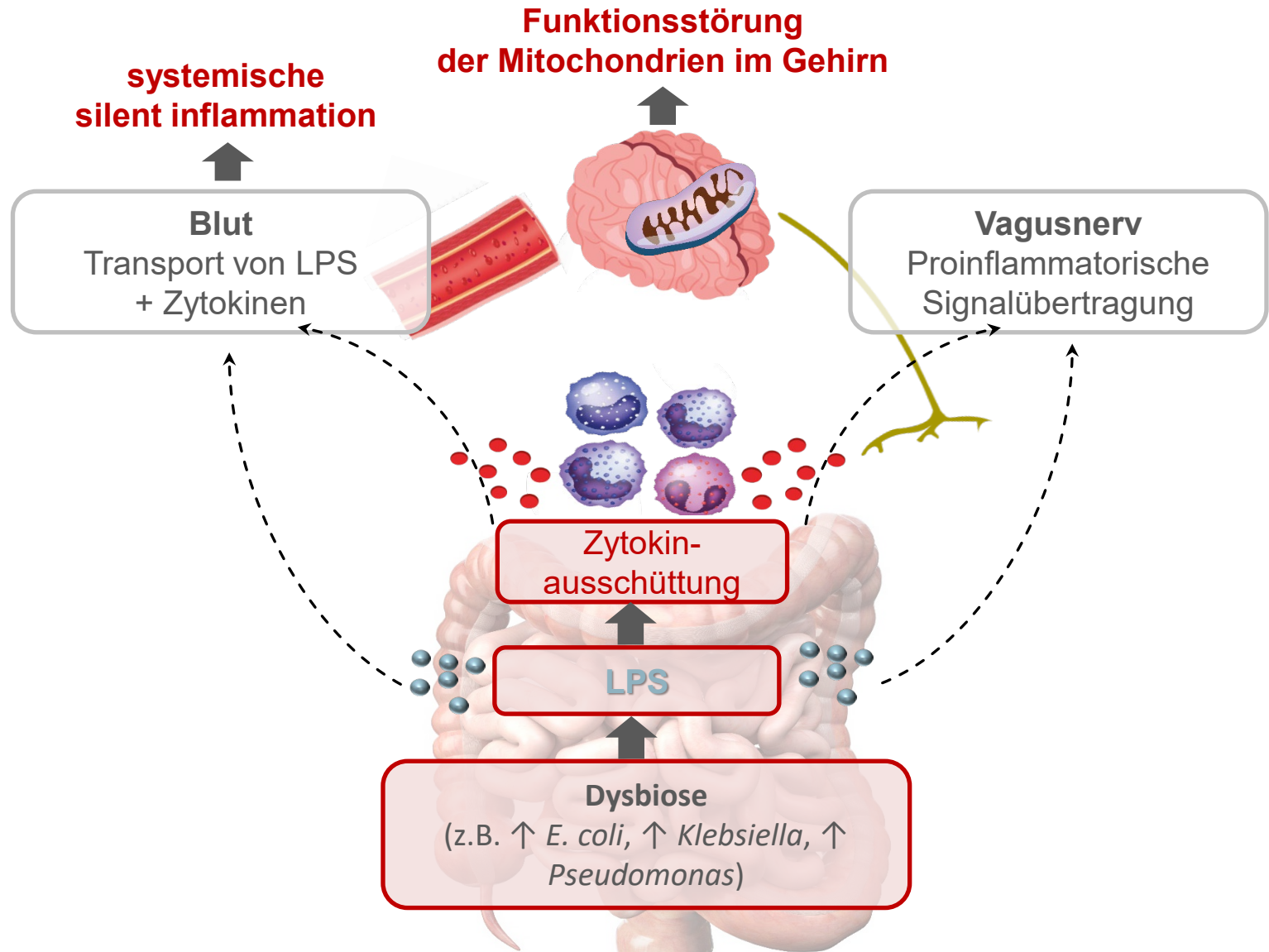
Intakte Darmbarriere

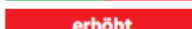


Darm-Barrierestörung



Systemische Wirkung der LPS-Belastung



Untersuchung	Wert	Referenzbereich	
Funktionelles Mikrobiotaprofil (PCR + Kultur)			
Dysbiose-Index	4	1	
bakterielle Diversität	1,9	> 2,5	
Butyratbildung	vermindert	normal	
Mukosaprotektion	vermindert	normal	
Kolonisationsresistenz	normal	normal	
Proinflammatorische Bakterien	erhöht	normal	
Histaminbildner	normal	normal	
Candida-Pilze	erhöht	normal	
pH-Messung	7,0	5,5 - 6,5	

→ Bakterielle Artenvielfalt

Butyratbildung (PCR)			
Anaerobutyricum hallii	normal	normal	
Eubacterium rectale	normal	normal	
Faecalibacterium prausnitzii	vermindert	normal	
Mukosaprotektion (PCR)			
Akkermansia muciniphila	erhöht	normal	
Faecalibacterium prausnitzii	vermindert	normal	
Lactobacillus spp.	normal	normal	
Kolonisationsresistenz (PCR)			
Bacteroides spp.	normal	normal	
Bacteroides spp. & Prevotella spp.	normal	normal	
Bifidobacterium spp.	leicht erhöht	normal	
Lactobacillus spp.	normal	normal	
Immunmodulierende Bakterien (Kultur)			
Enterococcus spp.	1x10 ⁶	KBE/g	1x10 ⁶ - 1x10 ⁸
Escherichia coli	4x10 ⁴	KBE/g	1x10 ⁶ - 1x10 ⁸
Proinflammatorische Bakterien (Kultur)			
Enterobacteriaceae	< 1x10 ⁶	KBE/g	<= 1x10 ⁶
E.coli Biovere	> 1x10 ⁸	KBE/g	<= 1x10 ⁶
Citrobacter spp.	< 1x10 ⁶	KBE/g	<= 1x10 ⁶
Enterobacter spp.	< 1x10 ⁶	KBE/g	<= 1x10 ⁶
Klebsiella spp.	< 1x10 ⁶	KBE/g	<= 1x10 ⁶
Serratia spp.	< 1x10 ⁶	KBE/g	<= 1x10 ⁶
Proteus spp.	< 1x10 ⁶	KBE/g	<= 1x10 ⁶
Pseudomonas spp.	< 1x10 ⁵	KBE/g	<= 1x10 ⁵

→ Butyratbildende Bakterien

→ *Akkermansia*

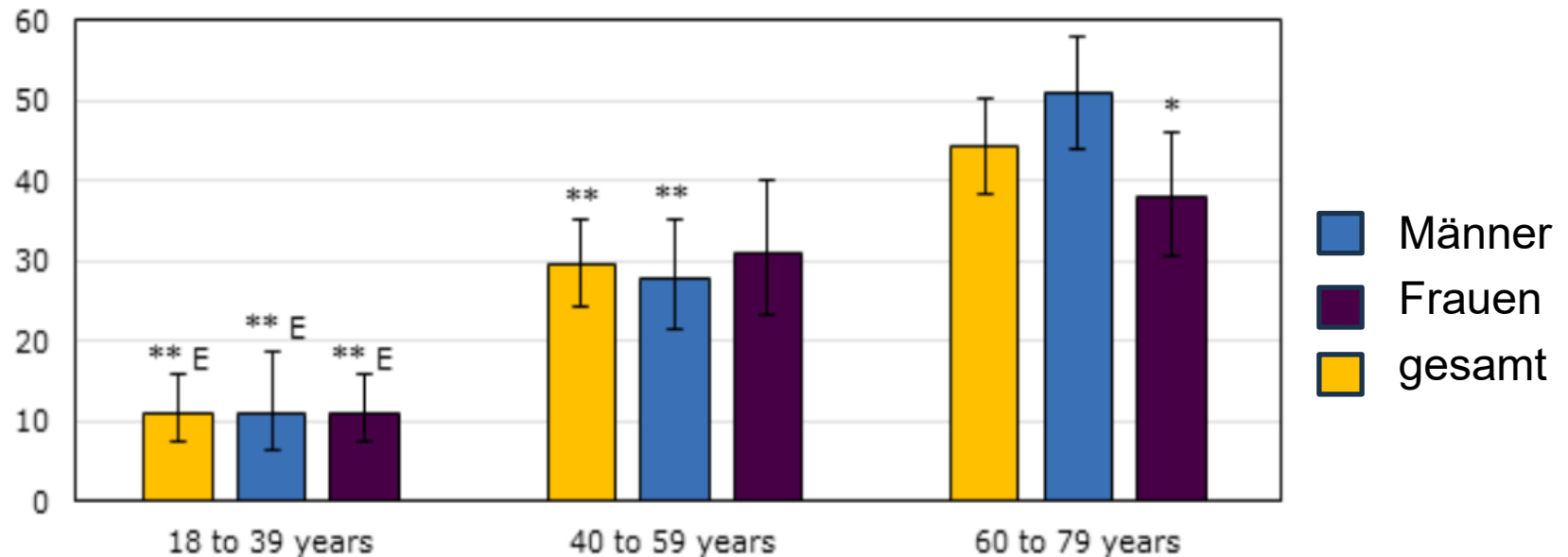
LPS-tragende *Proteobacteria*

Häufigkeit des Metabolischen Syndroms steigt mit zunehmendem Alter

gekennzeichnet u.a. durch:

- abdominale Adipositas
- Bluthochdruck
- Fettstoffwechselstörung
- Erhöhte Nüchtern-Plasmaglukose
- **Insulinresistenz**

Prozent



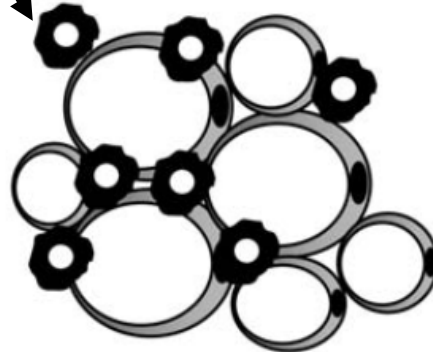
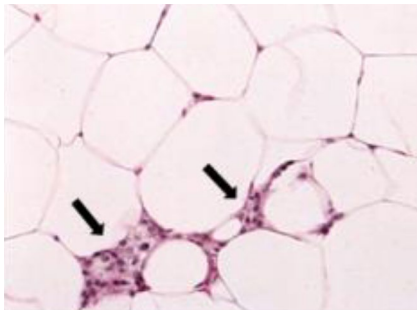
Darmmikrobiota können Insulinsensitivität verschlechtern

Typisch bei Fettleibigkeit: Makrophagen-Infiltration von weißem Fettgewebe

→ trägt zu chronischer leichter Entzündung bei

↑ **Makrophagen-Infiltration** bei ↑ **Serum-LPS**

crown like structures ↖



↑ Zytokine (TNF α), Chemokine



inhibiert den Insulin-Rezeptor

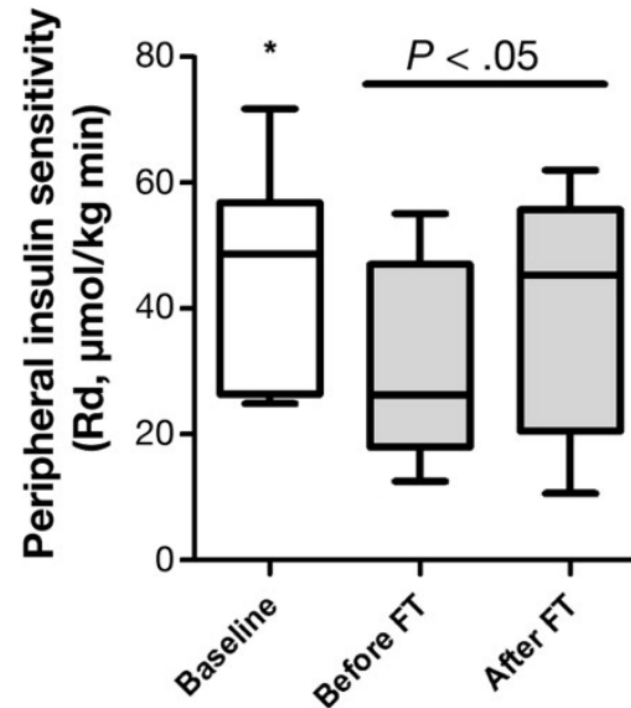
Darmmikrobiota können Insulinsensitivität verbessern

Männliche Probanden mit metabolischem Syndrom erhielten Mikrobiotainfusion von schlanken, gesunden Spendern.

Nach sechs Wochen:

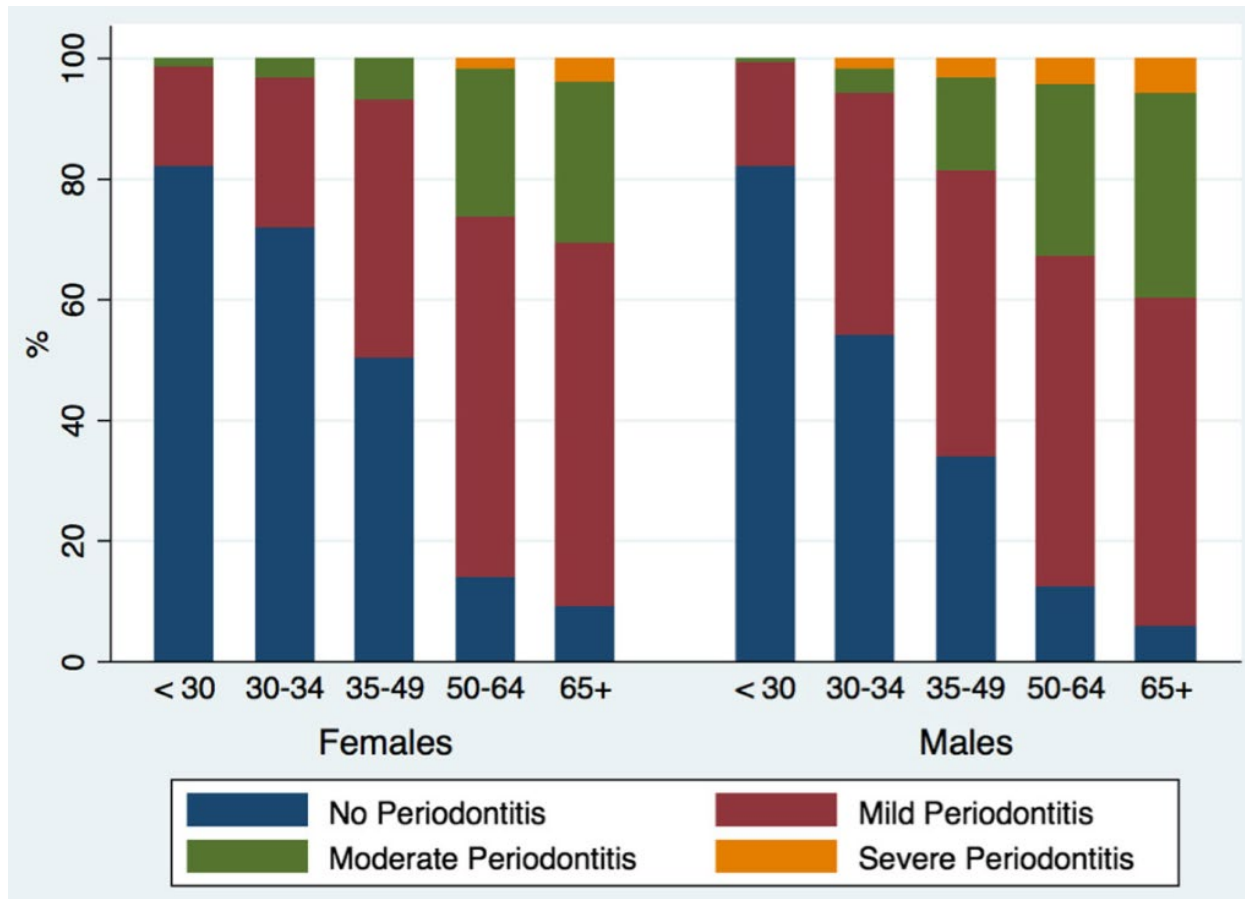
→ **Verbesserung der Insulinsensitivität**

→ **Erhöhte Mengen butyratbildender Bakterien**



Parodontitisrisiko steigt mit zunehmendem Alter

- bakterielle Entzündung des Zahnhalteapparats, d.h. des die Zähne umgebenden Gewebes und des Kieferknochens.



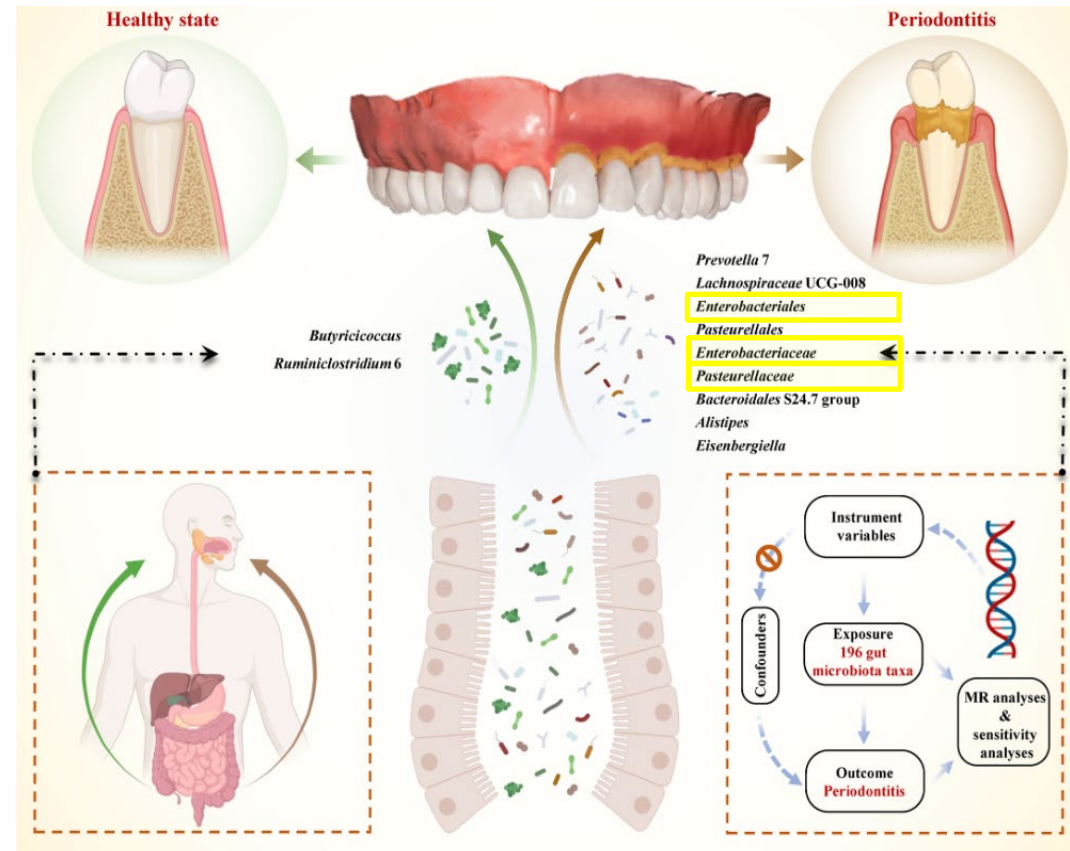
Entzündungsmediatoren aus dem Darm erhöhen das Parodontitis-Risiko

Causal effects of gut microbiota on the risk of periodontitis: a two-sample Mendelian randomization study

Shulu Luo, Weiran Li, Qianqian Li, Mengqi Zhang, Xun Wang, Shuyi Wu* and Yan Li*

Department of Prosthodontics, Hospital of Stomatology, Guangdong Provincial Key Laboratory of Stomatology, Guanghua School of Stomatology, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong, China

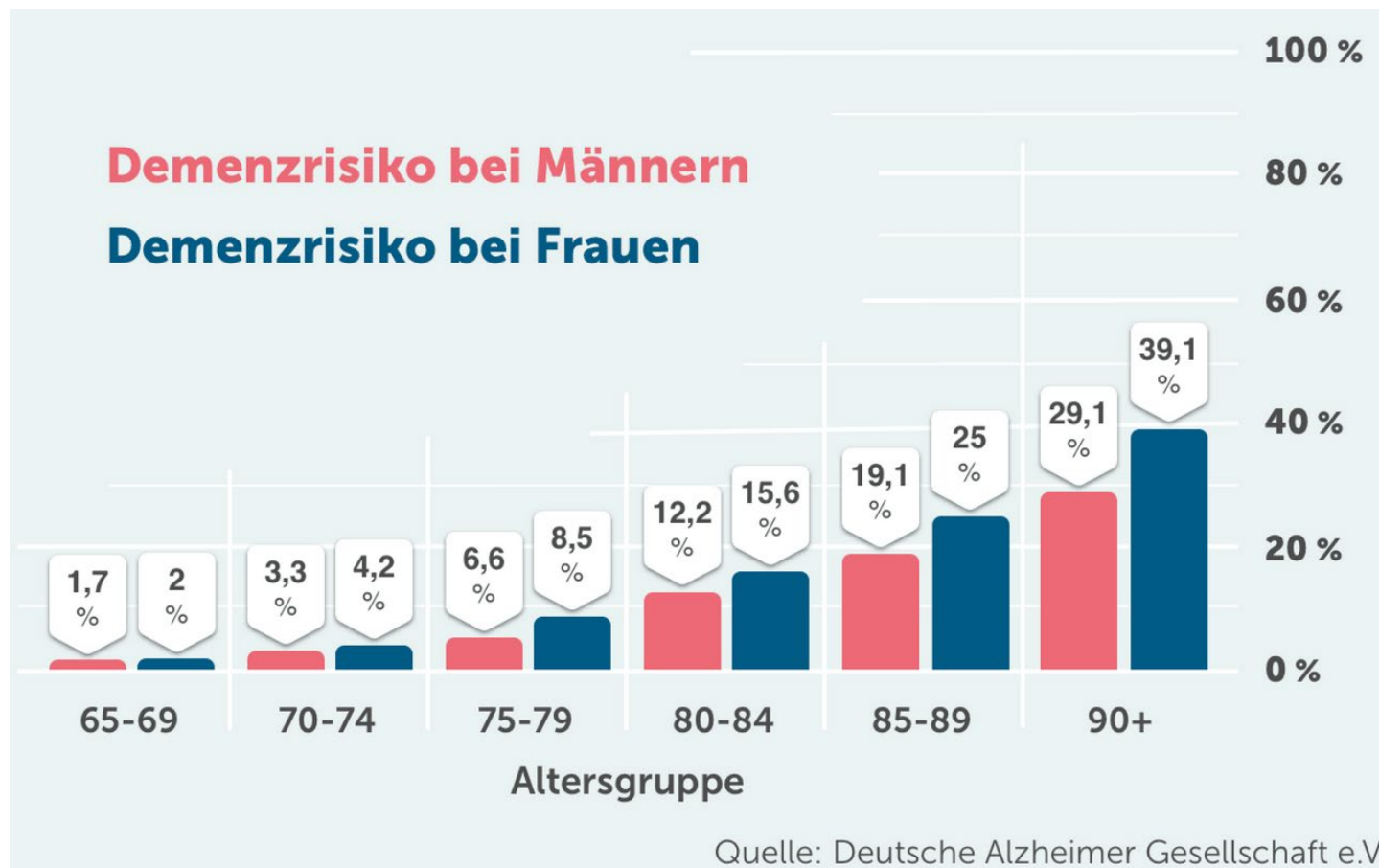
Diese Bakterien tragen
immunogene
Lipopolysaccharide (LPS)
↓
↑ **Zytokinausschüttung**



Demenzrisiko steigt mit zunehmendem Alter

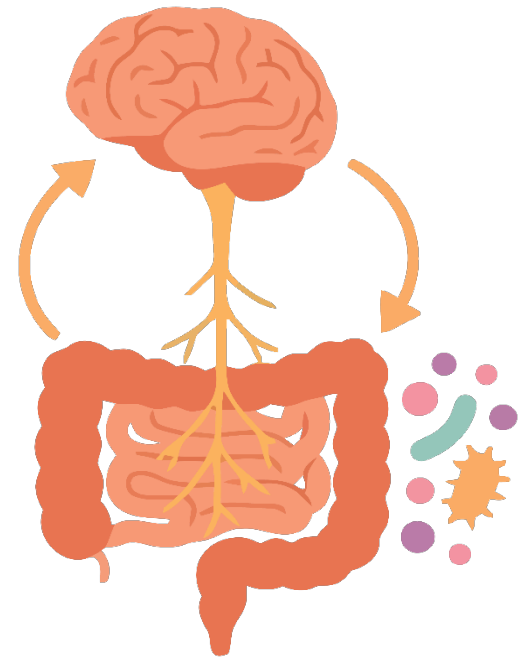
gekennzeichnet u.a. durch:

- Eingeschränkte Lern- und Reaktionsfähigkeit
- Sprachschwierigkeiten
- Beeinträchtigung der räumlichen und zeitlichen Orientierung

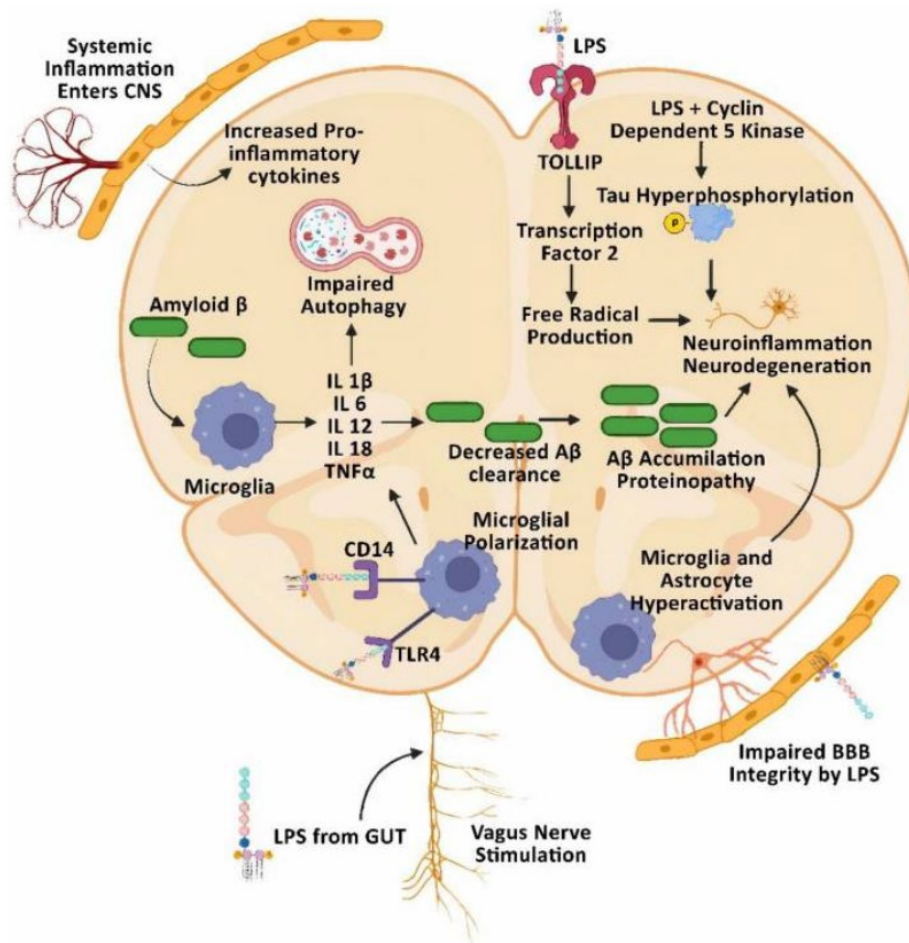


Darmentzündungen erhöhen das Demenz-Risiko

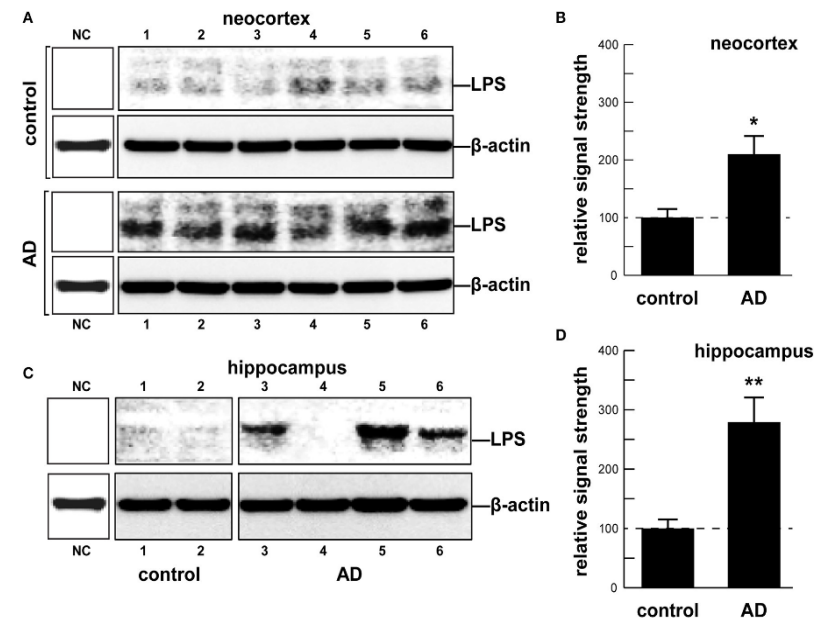
- Die Häufigkeit von **Demenz** war **bei Patienten mit Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED)** signifikant erhöht.
(**5,5 %** vs. 1,4 % in Kontrollgruppe).
- Unter den verschiedenen Demenzarten war das Risiko, an **Alzheimer-Demenz** zu erkranken, **am stärksten erhöht**.
- Bei Patienten mit CED wurde Demenz im Durchschnitt **7 Jahre früher**, im Alter von 76 Jahren diagnostiziert, verglichen mit 83 Jahren bei der Kontrollgruppe.
- Das Demenzrisiko unterschied sich nicht zwischen den Geschlechtern oder zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Chron.



LPS induziert Neuroinflammation bei Alzheimer-Patienten



LPS konnte bei Alzheimer-Patienten im Gehirn nachgewiesen werden

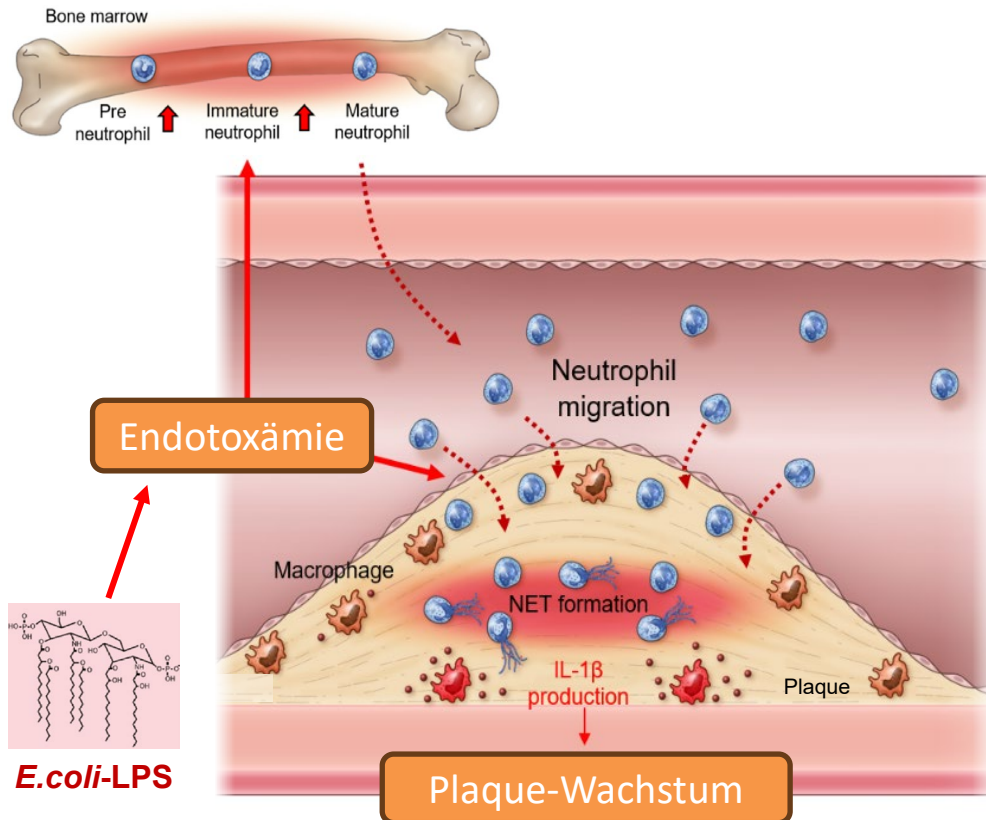


Kalyan, Manjunath, et al. "Role of endogenous lipopolysaccharides in neurological disorders." *Cells* 11.24 (2022).

Zhao, Yuhai, Vivian Jaber, and Walter J. Lukiw. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 7 (2017).

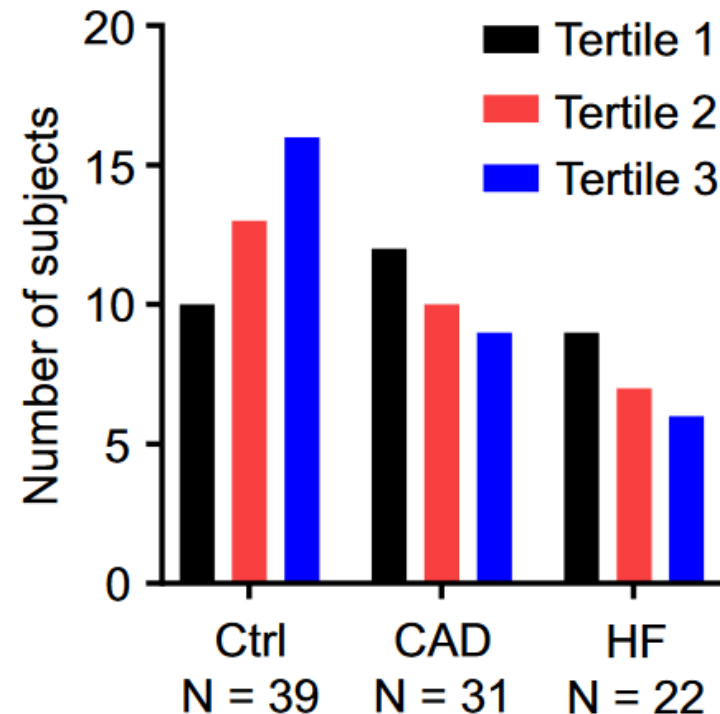
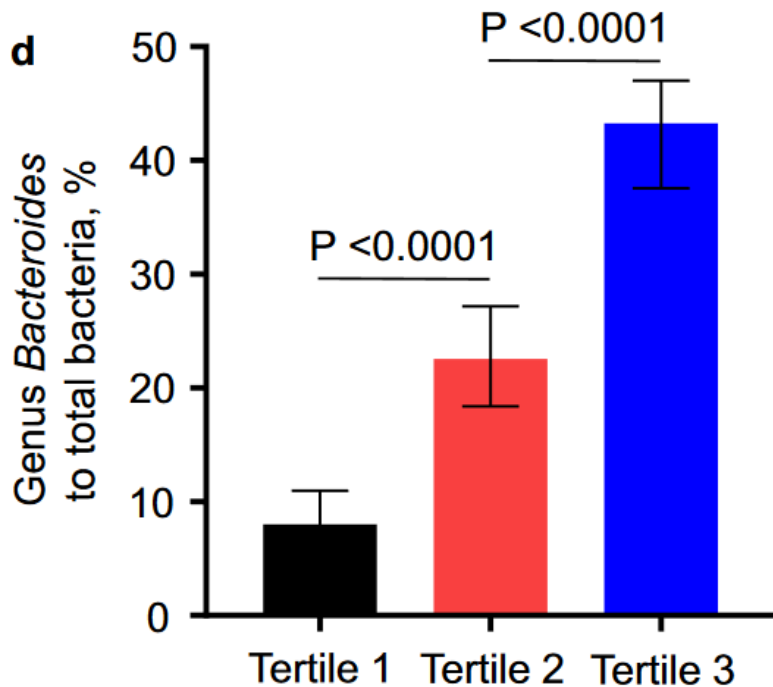
LPS begünstigt das Fortschreiten von Atherosklerose

Mausmodell für Atherosklerose zur Untersuchung der Auswirkungen von Endotoxämie auf atherosklerotische Plaques



- Bei Mäusen mit ***E.coli*-LPS**-induzierter Endotoxämie signifikante **Verdickung der Plaques**
- Nach *E.coli*-LPS-Gabe enthielten die Plaques deutlich **mehr Neutrophile** und *neutrophil extracellular traps* (NET)
- Im Bereich der NETs war **IL-1 β** (Makrophagen-Zytokin) **erhöht**
- NET und IL-1 β auch in humanen Plaques!

Ein hoher Anteil an *Bacteroides* korreliert mit einem geringeren Risiko für Herz-Kreislauf-erkrankungen



CAD = Koronare Herzkrankheit
HF = Herzinsuffizienz

Stuhldiagnostik gibt Aufschluss über Zustand und Resilienz der Darmbarriere

Untersuchung	Wert	Referenzbereich	
Funktionelles Mikrobiotaprofil (PCR + Kultur)			
Dysbiose-Index	3	1	
bakterielle Diversität	0,8	> 2,5	
Butyratbildung	vermindert	normal	
Mukosaprotektion	vermindert	normal	
Kolonisationsresistenz	vermindert	normal	
Proinflammatorische Bakterien	erhöht	normal	
Histaminbildner	normal	normal	
Candida-Pilze	normal	normal	
pH-Messung	7,5	5,5 - 6,5	

Butyratbildung (PCR)

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

Mukosaprotektion (PCR)

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

Kolonisationsresistenz (PCR)

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

Immunmodulierende Bakterien (Kultur)

Enterococcus spp.	3×10^5	KBE/g	$1 \times 10^6 - 1 \times 10^8$	
Escherichia coli	$< 1 \times 10^4$	KBE/g	$1 \times 10^6 - 1 \times 10^8$	

Proinflammatorische Bakterien (Kultur)

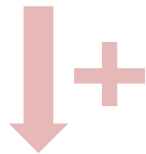
Enterobacteriaceae	$< 1 \times 10^6$	KBE/g	$\leq 1 \times 10^6$	
E. coli Biotype	$> 1 \times 10^6$	KBE/g	$\leq 1 \times 10^6$	

- **Funktionelles Mikrobiotaprofil**
- bei einer 56 Jahre alten Patientin

- verminderte Diversität
- massive Unterversorgung mit barrierestärkenden Bakterien
- LPS-tragende Bakterien erhöht
- Erhöhter pH-Wert

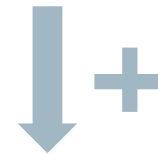
Der ungesunden Darmalterung entgegenwirken

Alkohol, Rauchen, Bewegungsmangel,
Einfachzucker, Transfette,
ballaststoffarme Ernährung,
Toxinbelastung, Feinstaub,
Medikamente (NSAR),
Schlafmangel,
Stress



↑ *Proteobacteria*,
Zellschäden,
Darmbarrieredefekte,
Entzündung

Ballaststoffreiche Ernährung,
Polyphenole (Beeren),
Senfölglykoside (Kohlgemüse),
regelmäßige Bewegung,
Vitamin A, Vitamin D3,
Ω-3-Fettsäuren,
Zink



↑ **kommensale Bakterien**
(z.B. *Bifidobacterium*,
Akkermansia, *Faecalibacterium*),
intakte Darmbarriere

Zusammenfassung

- Zellerterung betrifft auch den Darm.
- Zelluläre Seneszenz beeinflusst die Interaktion zwischen Wirt und Darmbakterien und kann Dysbiosen verursachen und verstärken.
- **Proinflammatorische Dysbiosen können stille Entzündung verursachen.**
- Entzündungen, die im Darm entstehen, können Folgen für alle Organsysteme haben.
- Gerade im Alter sollte Darmentzündungen aktiv entgegengewirkt werden:
ausreichende **Mikronährstoffversorgung** und nach Möglichkeit
Medikamentenreduktion, antientzündliche **Ernährung** und **Bewegung**

Diagnostik!

Ihr
Labor für
**Immunologische
SpezialDiagnostik**



Vielen Dank!



 **IMD**
Labor Berlin

 **IMD**
Labor Berlin