

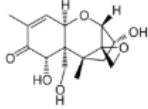
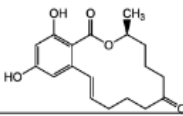
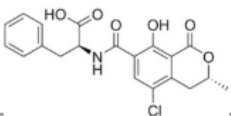
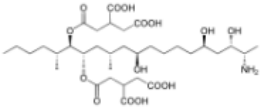
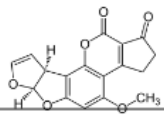
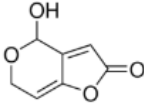
Mykotoxine im Darm

Wie Mykotoxine und Darmbakterien sich gegenseitig beeinflussen

Dr. rer. nat. Christiane Kupsch

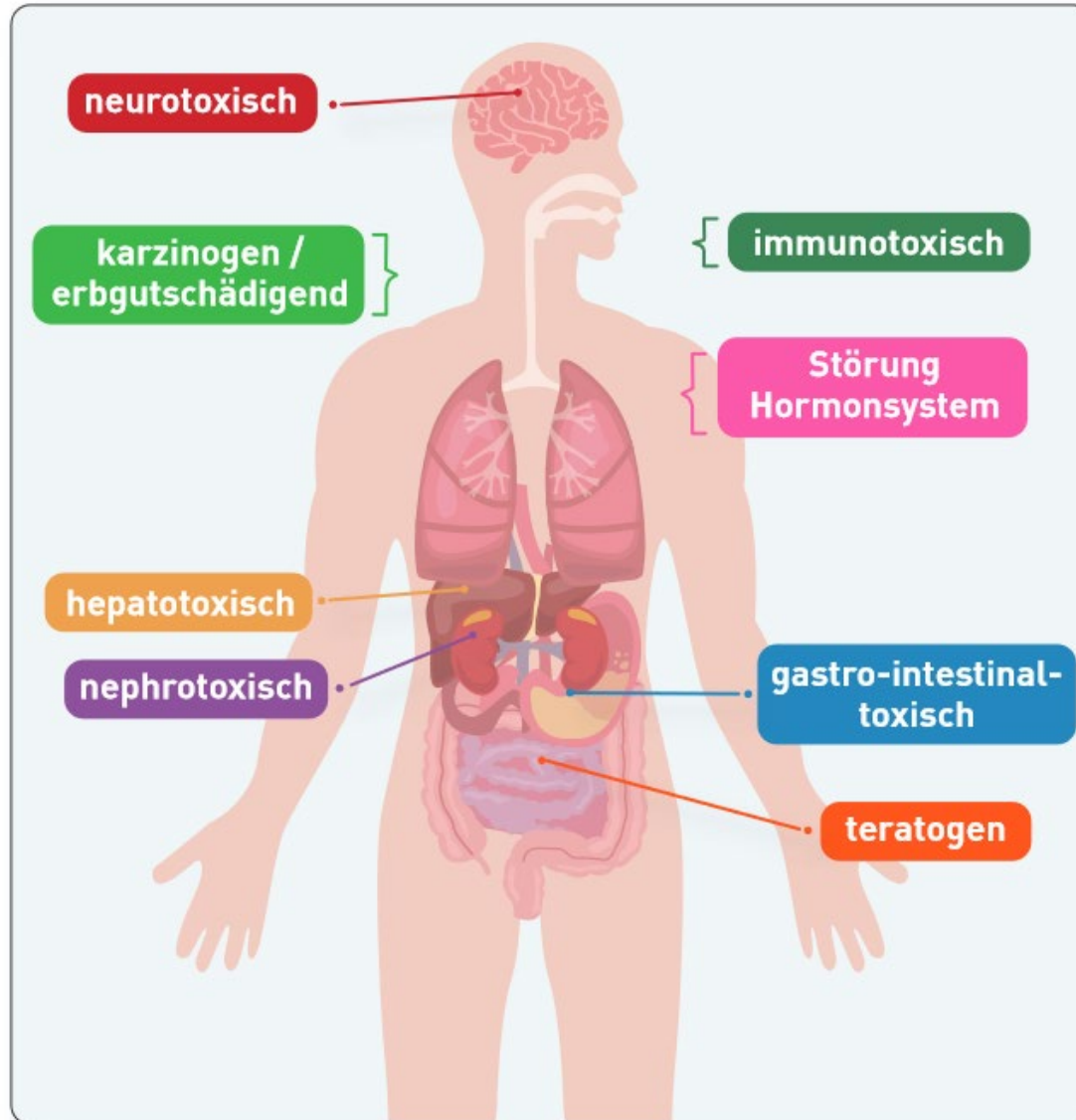
IMD Berlin MVZ

Getreideprodukte, Nüsse und Früchte können mit Mykotoxinen belastet sein

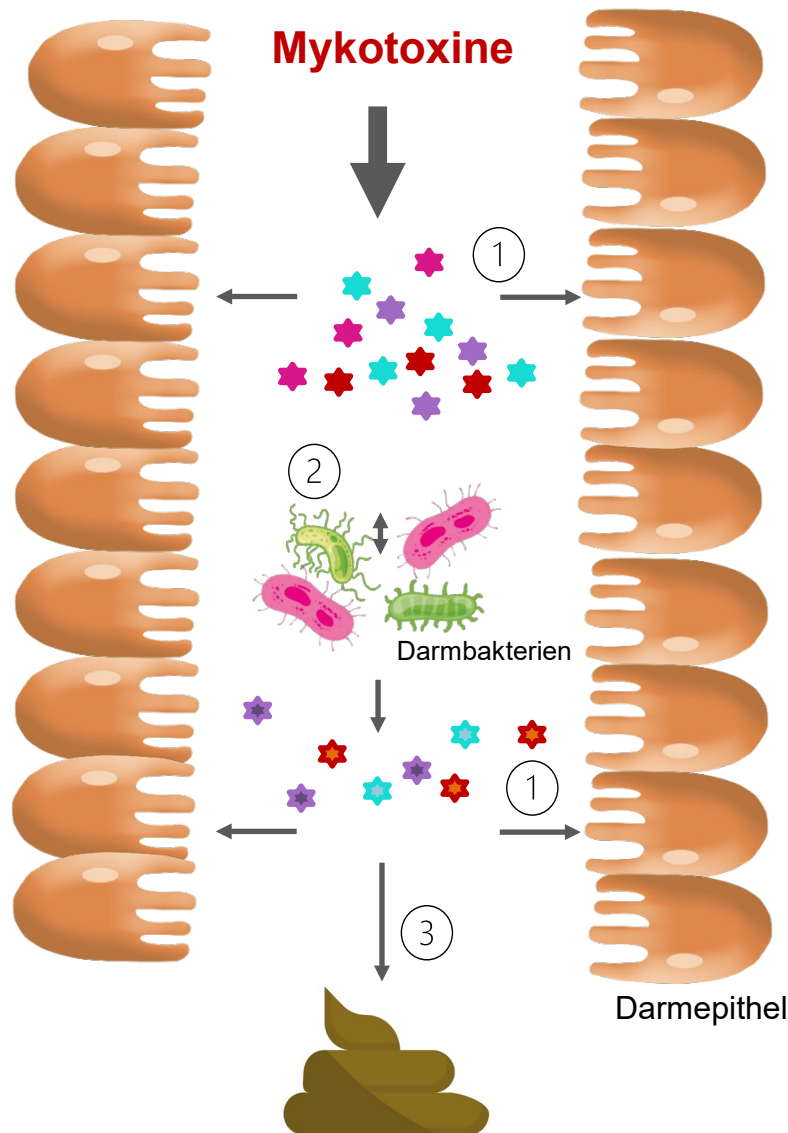
Mycotoxin	Chemical structure	Major producing fungi	Main contaminated crops	Main adverse effects & mode of action
Deoxynivalenol (DON)		<i>Fusarium graminearum</i> , <i>F. culmorum</i>	Wheat, maize, barley, oats, rye	Feed refusal, emesis Reduction of growth Immunotoxicity Not classifiable as to carcinogenic to humans Binds to ribosomes and activates MAP Kinases
Zearalenone (ZEN)		<i>F. graminearum</i> , <i>F. culmorum</i>	Wheat, maize, barley, oats, rye	Endocrine disruptor (interaction with estrogen-receptors)
Ochratoxin A (OTA)		<i>Aspergillus</i> section <i>Circumdati</i> or section <i>Nigri</i> , <i>Penicillium verrucosum</i> , <i>P. nordicum</i>	Cereals, nuts, dried fruits, coffee, cocoa	Nephrotoxic (renal tumors) Carcinogenic to animals and possibly to humans
Fumonisin B1 (FB1)		<i>Fusarium</i> section <i>Liseola</i> , <i>Aspergillus niger</i>	Maize (<i>Fusarium</i> spp.) Grapes (<i>A. niger</i>)	Inhibition of sphingolipid biosynthesis Induction of apoptosis in liver Tumorigenic in rodents Possibly carcinogenic to humans
Aflatoxin B1 (AFB1)		<i>Aspergillus</i> section <i>Flavi</i>	Maize, peanuts, nuts, pistachious, other dried fruits	Genotoxic carcinogen Carcinogenic to humans
Patulin (PAT)		<i>Byssoschlamys nivea</i> , <i>Penicillium expansum</i> , <i>Aspergillus</i> section <i>Clavati</i>	Fruits especially apples, silage	Gastrointestinal ulceration Immunotoxicity Neurotoxicity



Eine Belastung mit Mykotoxine kann schwerwiegende gesundheitliche Folgen haben



Ein Teil der Mykotoxine wird im Dünndarm resorbiert



① **Resorption durch das Dünndarmepithel**

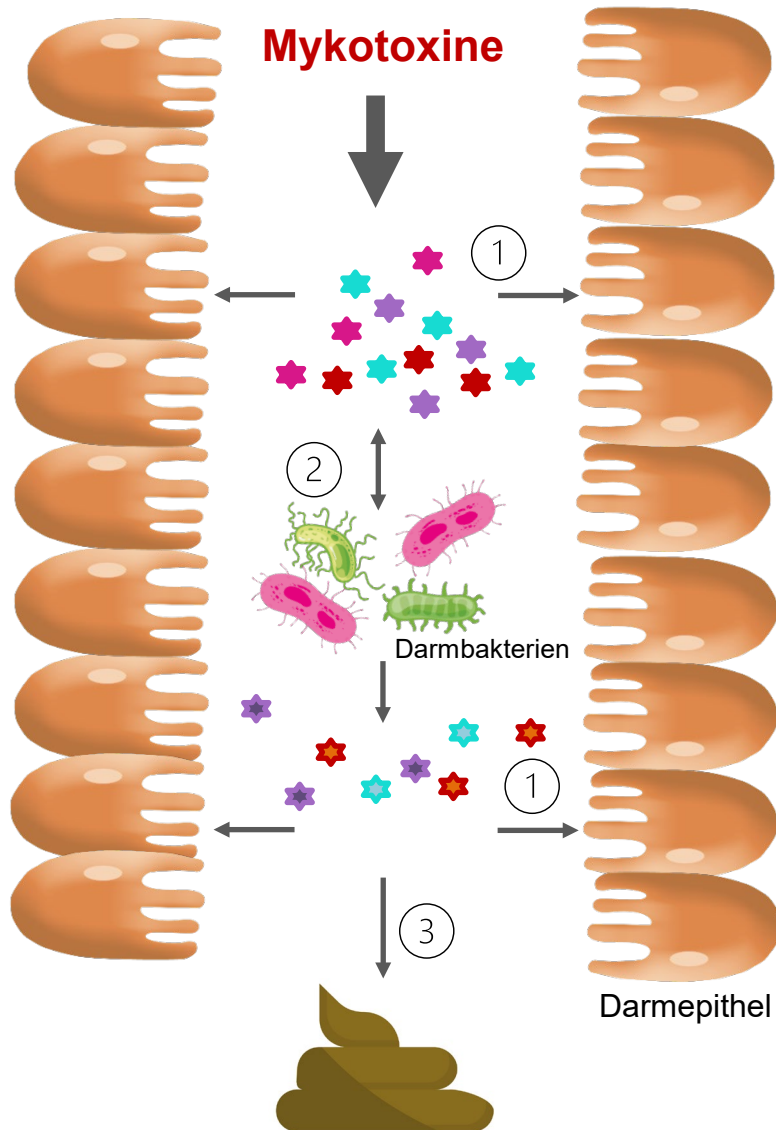
② Interaktion mit Darmbakterien

③ Ausscheidung mit dem Stuhl

Mykotoxine werden unterschiedlich stark resorbiert

Mykotoxin	Absorptionsrate
Aflatoxin (AFLA)	sehr hoch
Deoxynivalenol (DON)	mittel
Fumonisine (FUM)	gering
Ochratoxin A (OTA)	hoch
T2 (Trichothecene)	mittel
Zearalenon (ZEA)	mittel

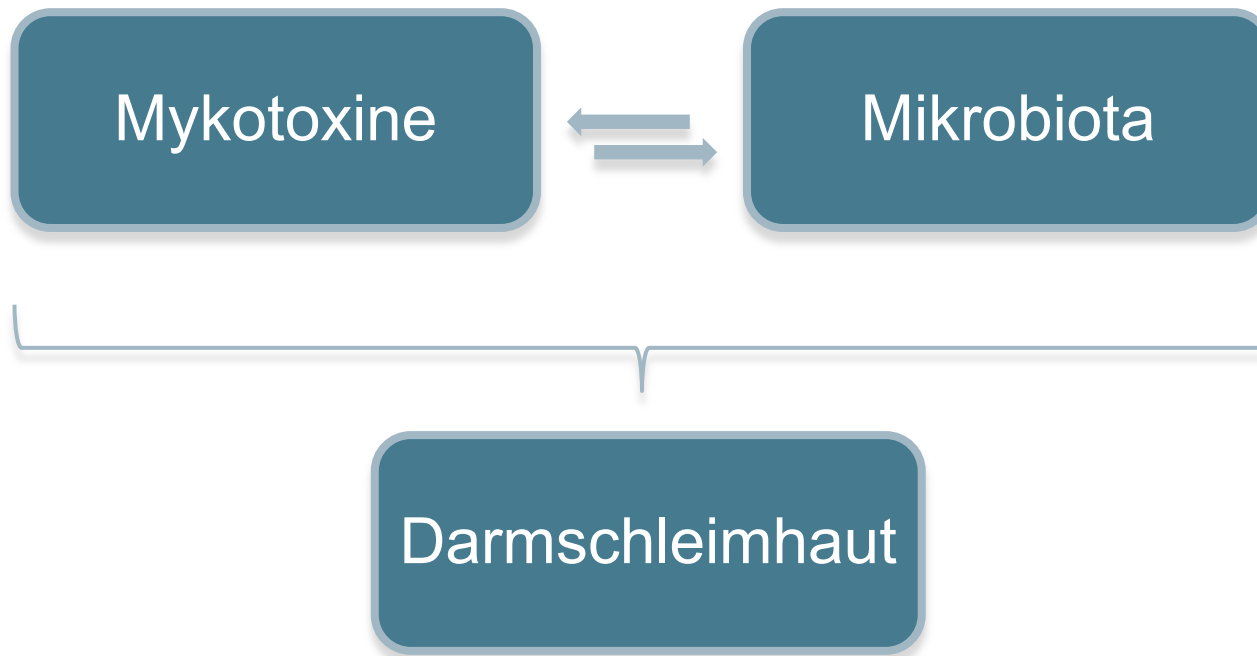
Ein Teil der Mykotoxine wird im Dünndarm resorbiert, ein Teil verbleibt im Darmlumen



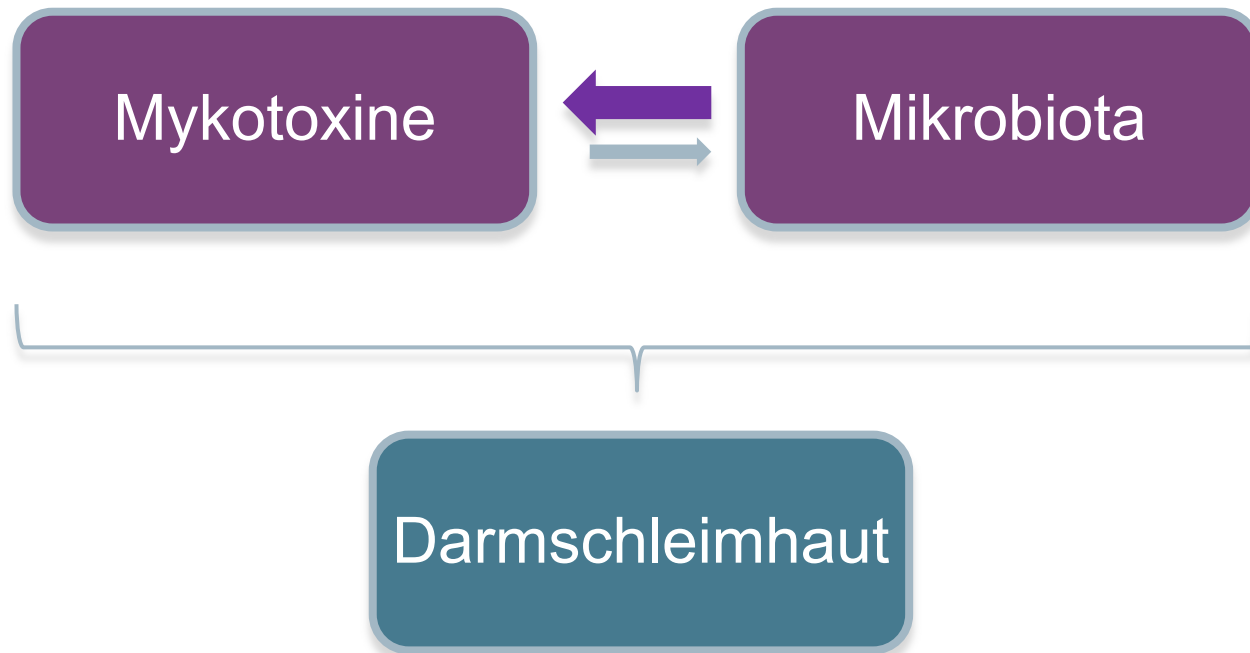
- ① Resorption durch das Dünndarmepithel
- ② **Interaktion durch Darmbakterien**
- ③ Ausscheidung mit dem Stuhl

**Transitzeit durch den
Intestinaltrakt meist >24 h**

Mykotoxine interagieren im Darm mit den Bakterien und der Schleimhaut



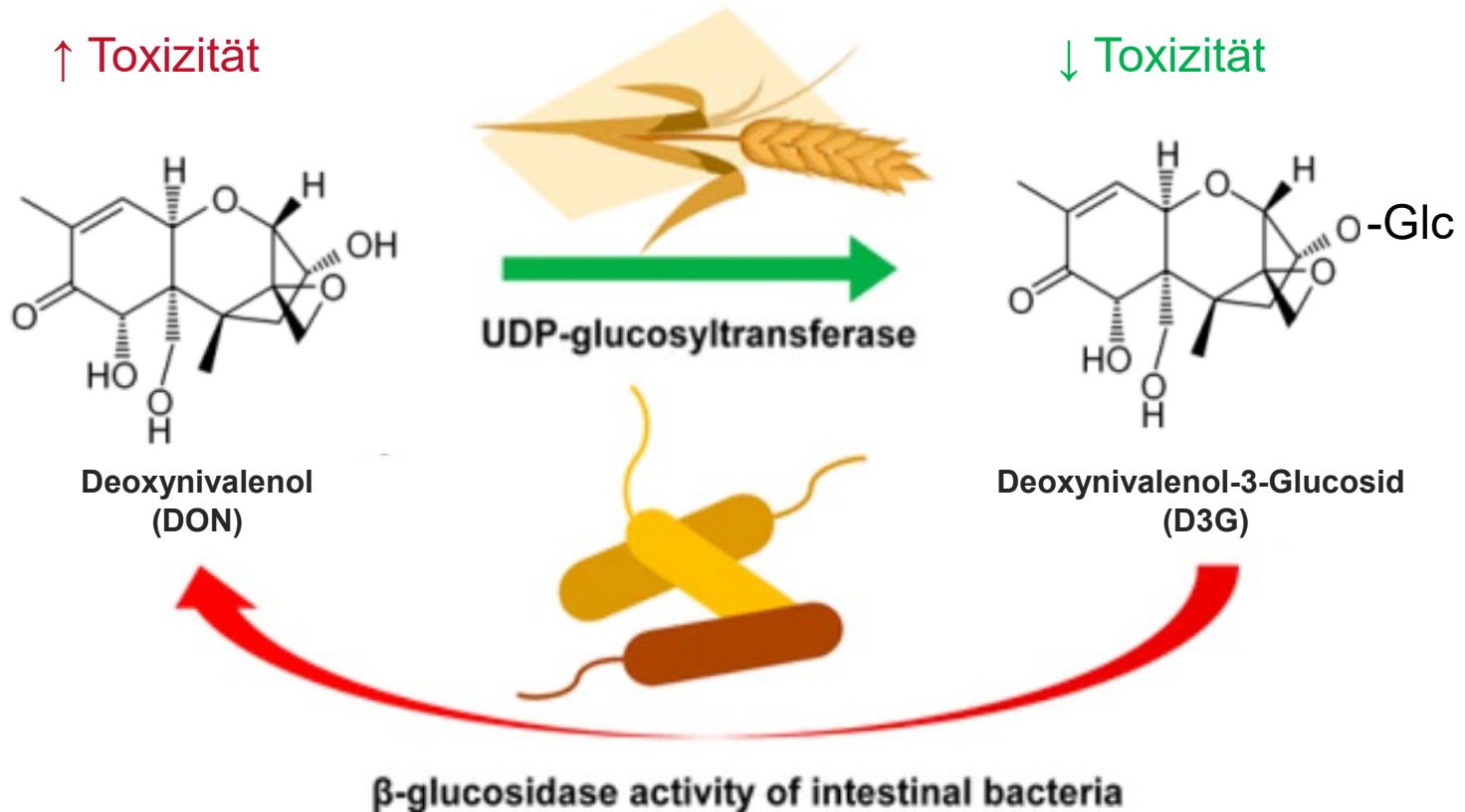
Mykotoxine interagieren im Darm mit den Bakterien und der Schleimhaut



Darmbakterien interagieren mit Mykotoxinen

- **Aktivierung** „maskierter Mykotoxine“
- **Detoxifizierung** von Mykotoxinen
- **Bindung** von Mykotoxinen an der bakteriellen Zellwand

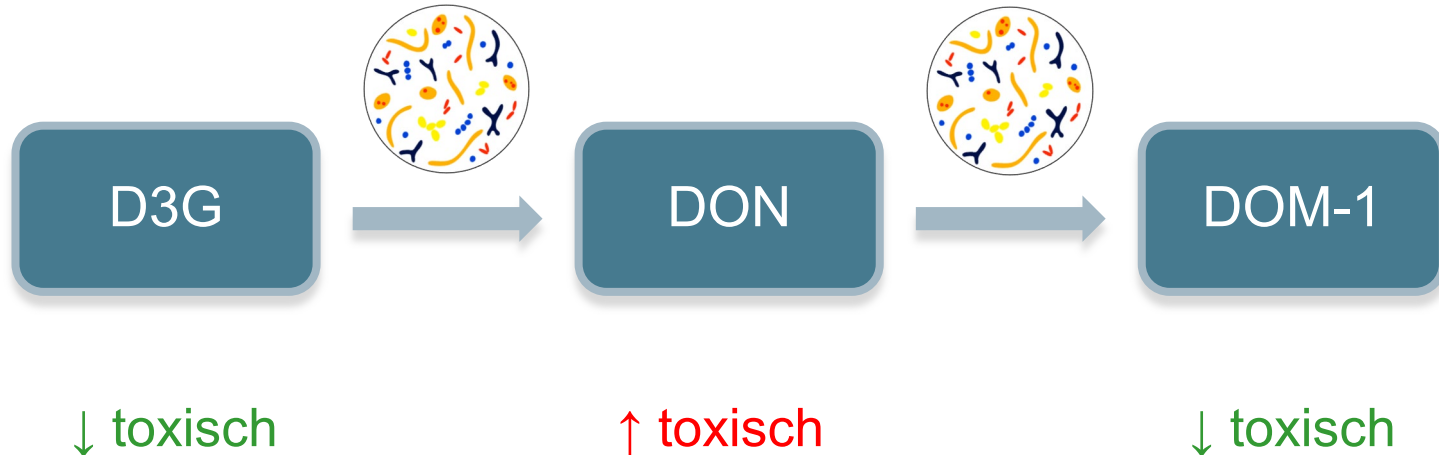
Aktivierung „maskierter“ Mykotoxine durch Darmbakterien



- Lebensmittel enthalten neben DON auch große Mengen von DON-Metaboliten.
- Bis zu 46% in Form von Deoxynivalenol-3-Glucosid (D3G)

Detoxifizierung von Mykotoxinen durch Darmbakterien

- D3G wird von Darmbakterien zu DON umgewandelt
- **DON wird von Darmbakterien in DOM-1 (Deepoxy-Deoxynivalenol) umgewandelt**

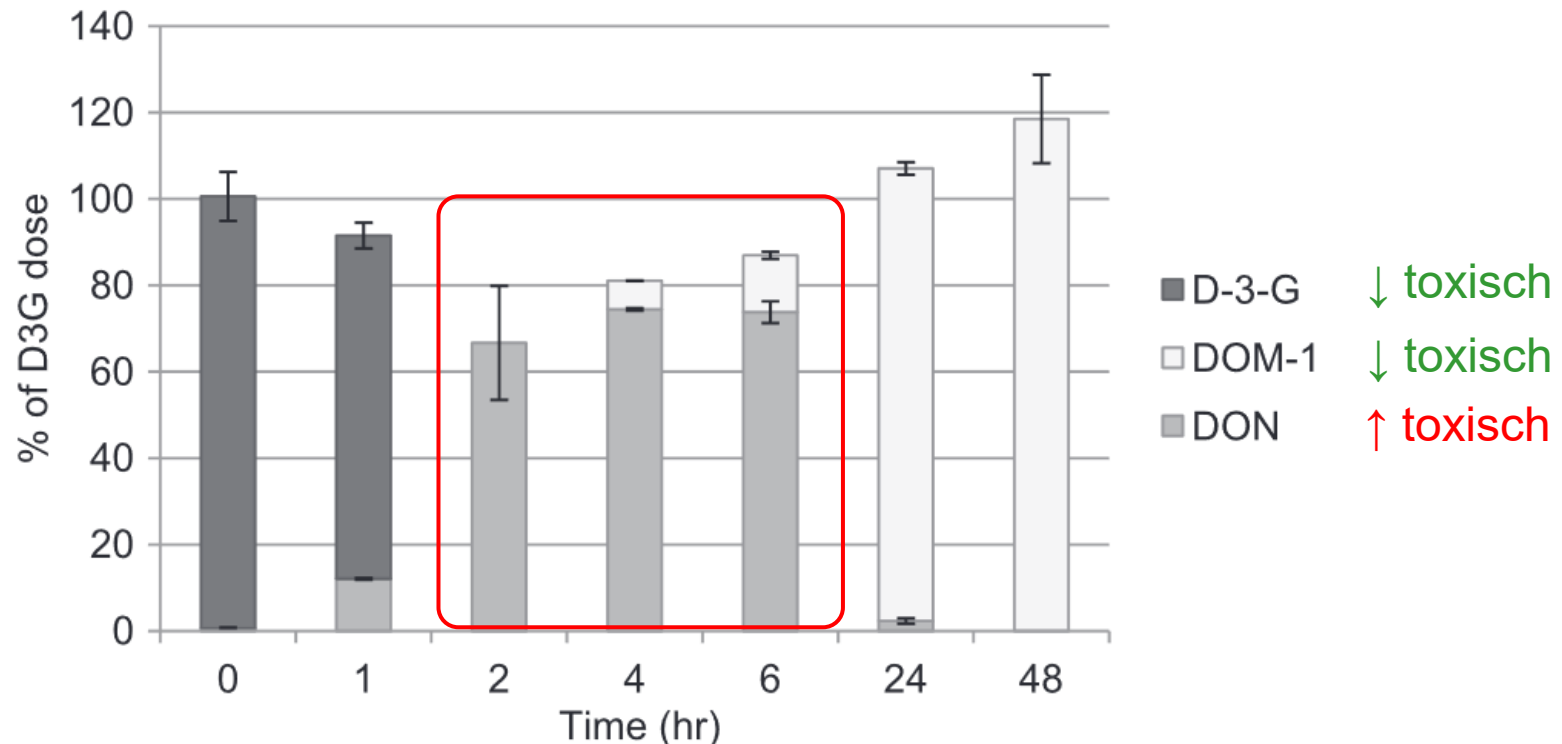


DON, D3G und DOM-1 im menschlichen Darm

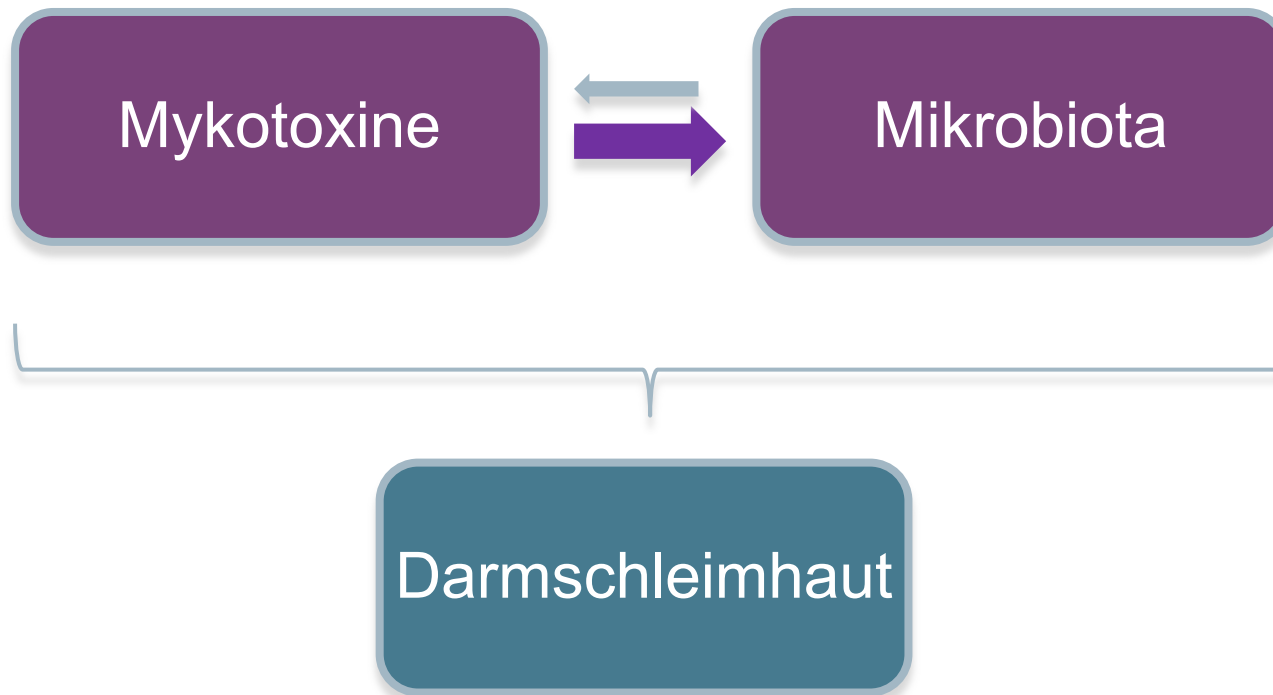
Mini-Humanstudie:

Mikrobiota von 5/5 Freiwilligen: D3G → DON innerhalb von zwei Stunden

Mikrobiota von 1/5 Freiwilligen: DON → DOM-1 nach 24 h

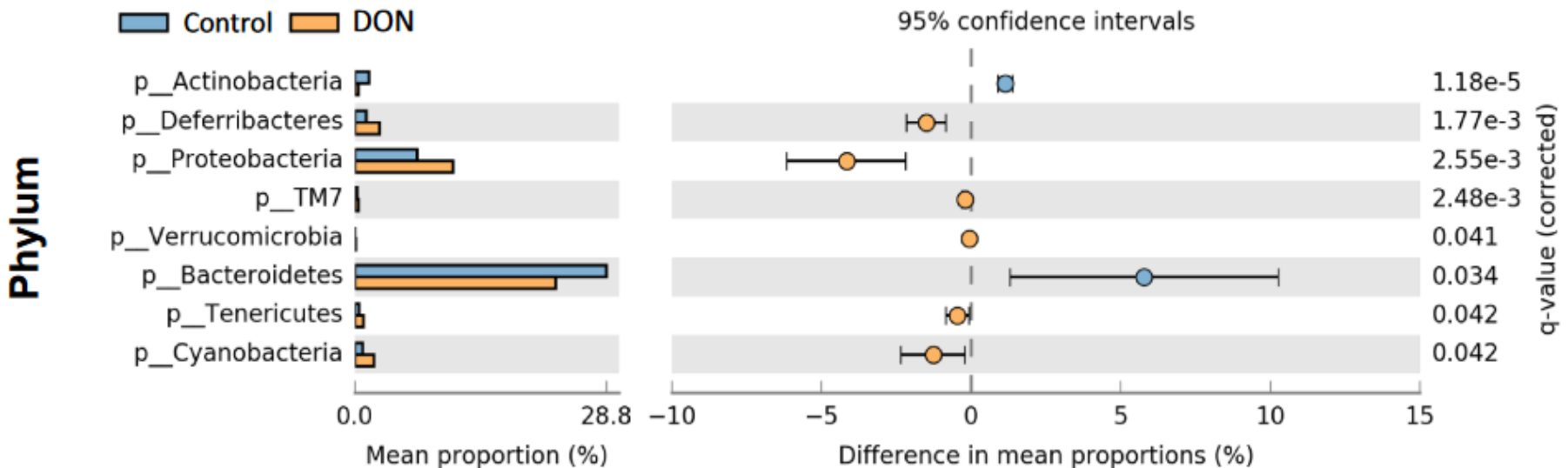


Mykotoxine interagieren im Darm mit den Bakterien und der Schleimhaut



Mikrobiomveränderungen am Beispiel Deoxynivalenol

↑ **Proteobacteria** → proentzündlich, Endotoxin-Träger
↓ **Bacteroidetes** → Ballaststoffabbau, Epithelschutz



Andere Mykotoxine: vor allem **verminderte Diversität**

Diagnostik von Mikrobiomveränderungen

Untersuchung

Wert

Referenzbereich

Molekulargenetisches Mikrobiotaprofil (PCR + Hybridisierung)

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

Butyratbildung

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

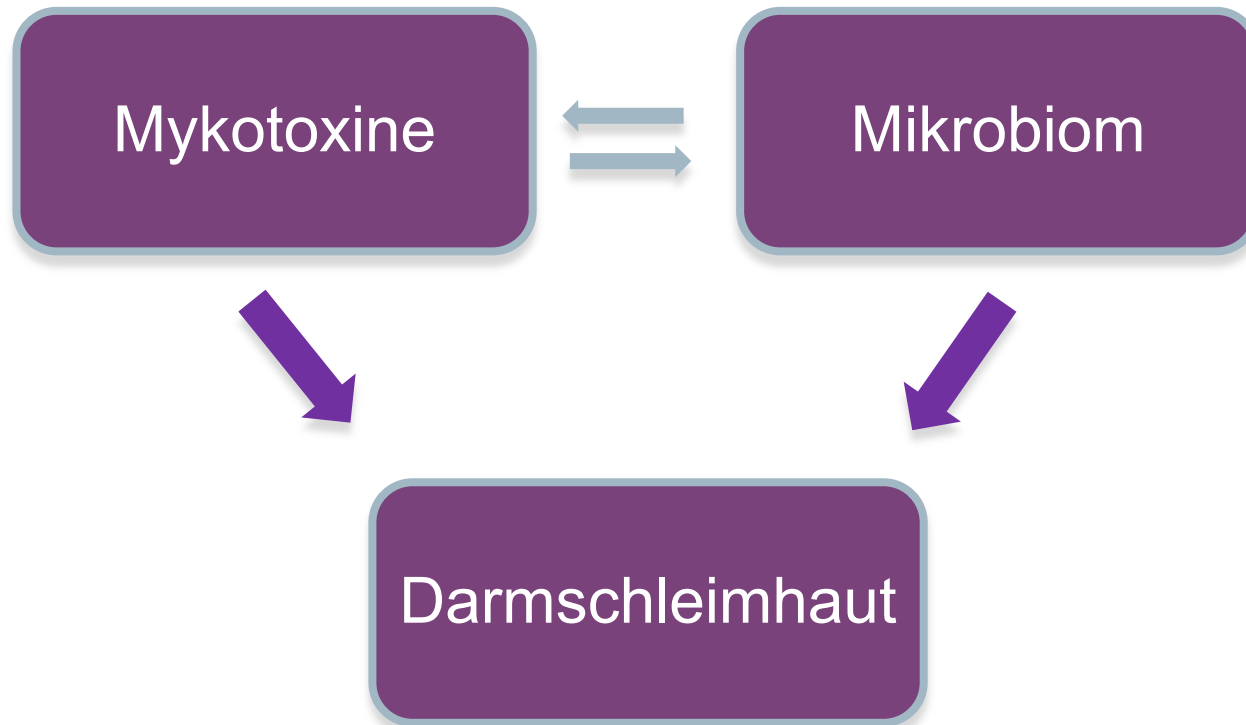
Mukosaprotektion

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

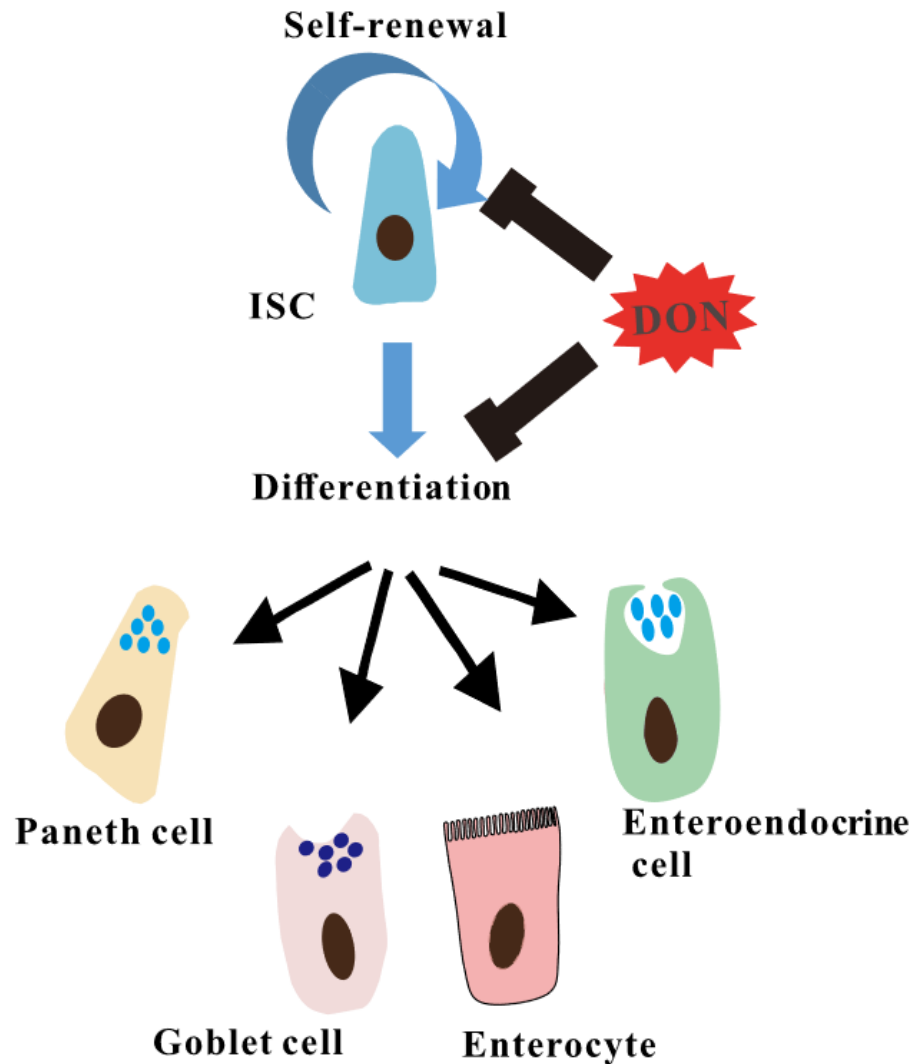
Kolonisationsresistenz

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

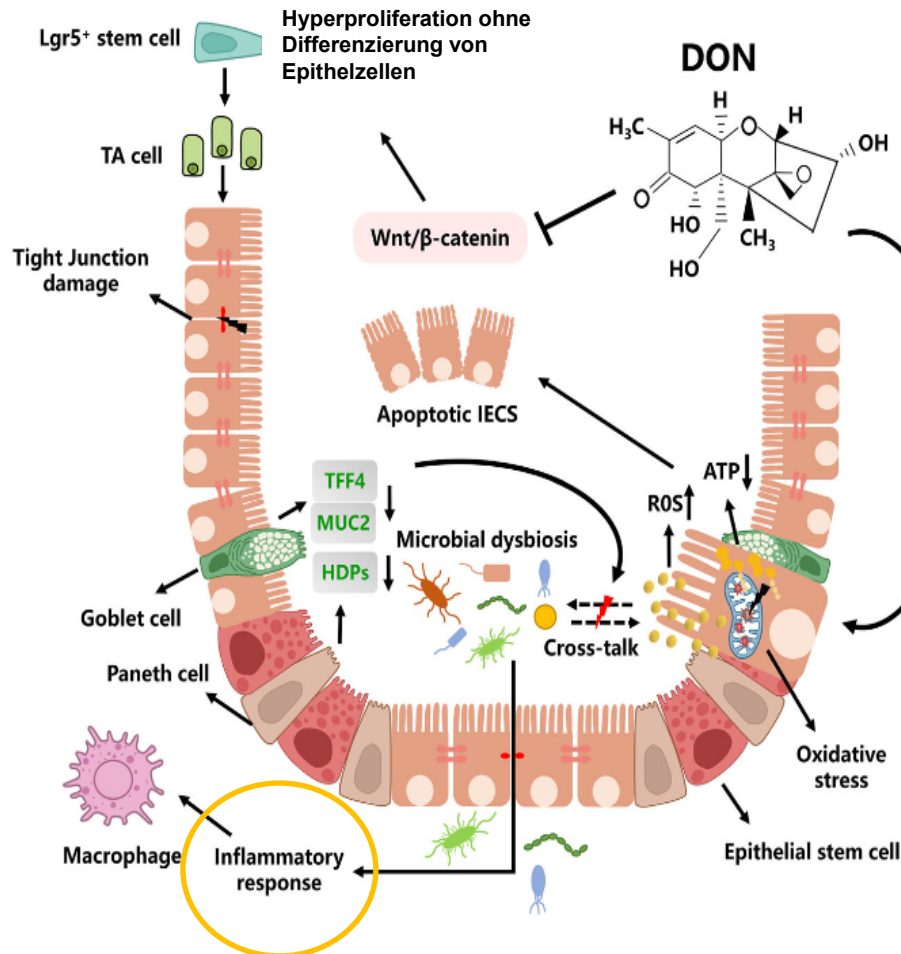
Mykotoxine interagieren im Darm mit den Bakterien und der Schleimhaut



Mykotoxine hemmen Zellproliferation im Darmepithel



Auswirkungen von Deoxynivalenol auf die Darmbarriere



Bei Kontakt des Darmepithels mit DON

- ↑ oxidativer Stress (ROS)
 - ↓ ATP-Produktion
 - ↑ Apoptose von Enterozyten
 - ↓ Schädigung von *tight junctions*
 - ↓ Schleimproduktion von Becherzellen
 - ↓ Kommunikation zwischen Enterozyten und Darmbakterien
- **mikrobielle Dysbiose**
- **Permeabilitätsstörung (*leaky gut*)**
- **Entzündung**

Diagnostik von Darmentzündung und *leaky gut* im Stuhl

Entzündung

leaky gut

Untersuchung	Wert		Referenzbereich	
Zytokinprofil im Stuhl (ECLIA)				
IL-1b im Stuhl	81,2	pg/g	< 61	erhöht
IL-6 im Stuhl	111	pg/g	< 67	erhöht
TNF alpha im Stuhl	32,3	pg/g	< 58	normal
IL-8 im Stuhl	217	pg/g	< 162	erhöht
IFN gamma im Stuhl	487	pg/g	< 253	erhöht
IL-4 im Stuhl	4,76	pg/g	< 7	normal
IL-10 im Stuhl	54,1	pg/g	8 - 30	erhöht
Alpha-1-Antitrypsin (ELISA)				
Alpha-1-Antitrypsin (ELISA)	484	µg/g	< 268	erhöht
Zonulin im Stuhl (ELISA)				
Zonulin im Stuhl (ELISA)	169	ng/g	< 145	erhöht

Diagnostik von Darmdysbiose im Stuhl

Untersuchung	Wert	Referenzbereich	
Funktionelles Mikrobiotaprofil (PCR + Kultur)			
Dysbiose-Index	2	1	1 2 3 4 5
bakterielle Diversität	1,8	> 2,5	
Butyratbildung	normal	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	erhöht
Butyratbildung (PCR)			
Anaerobutyricum hallii	normal	normal	
Eubacterium rectale	vermindert	normal	
Faecalibacterium prausnitzii	normal	normal	
Mukosaprotektion (PCR)			
Akkermansia muciniphila	vermindert	normal	
Faecalibacterium prausnitzii	normal	normal	
Lactobacillus spp.	normal	normal	
Kolonisationsresistenz (PCR)			
Bacteroides spp.	vermindert	normal	
Bacteroides spp. & Prevotella spp.	normal	normal	
Bifidobacterium spp.	vermindert	normal	

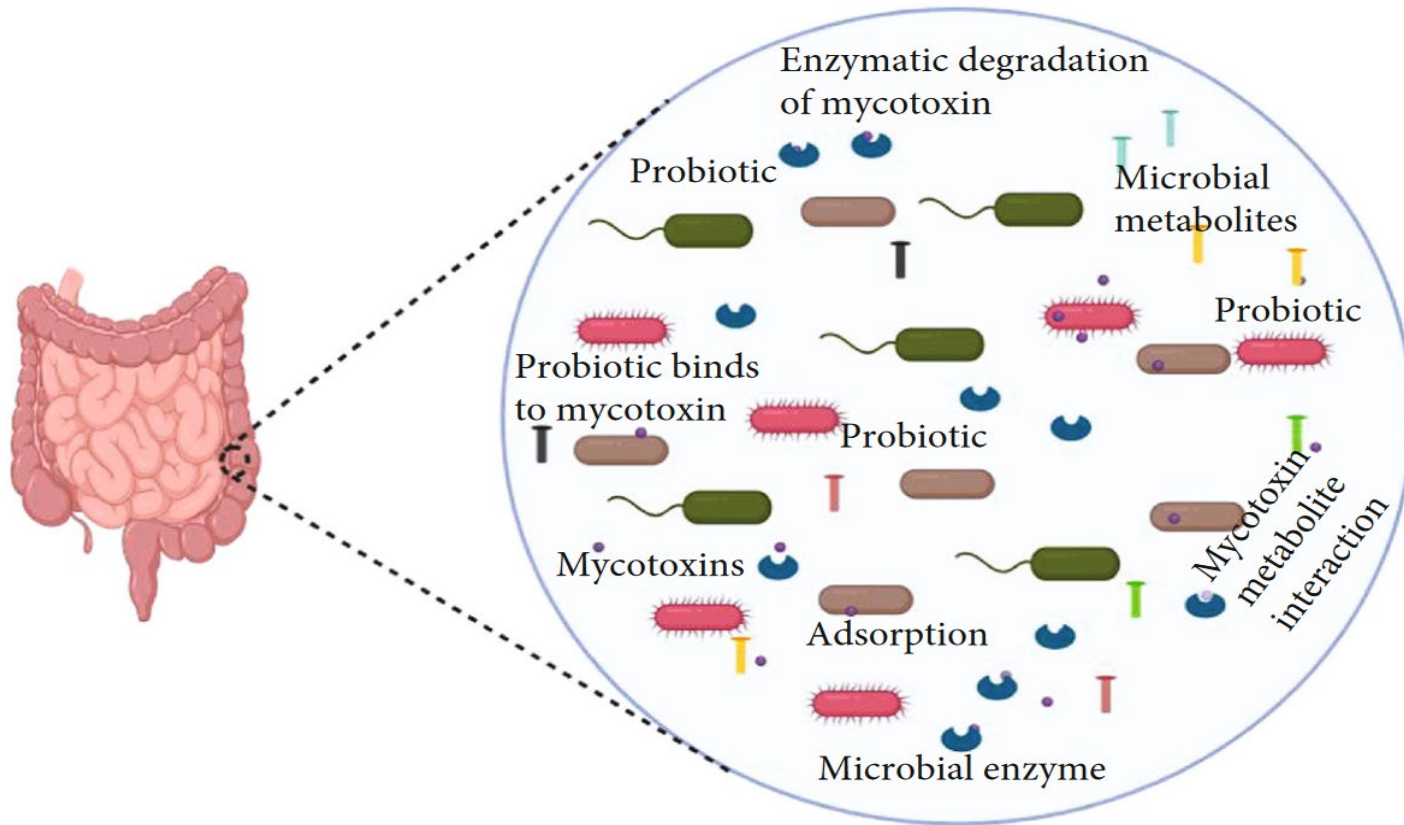
Was ist die Ursache für so einen Mikrobiombefund?

- Infektion?
- Fehlernährung?
- Metallbelastung?
- Toxinbelastung?

Messung der Mykotoxine im Urin

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Mykotoxine im Urin			
<i>Messung von freien (ungebundenen) Mykotoxinen</i>			
Kreatinin i. U. spontan	0.82	g/l	< 0.45 - 1.06
Aflatoxin (AFL)	0.18	µg/l	
Aflatoxin/Kreatinin	0.22	µg/g Krea	< 0.28
Deoxynivalenol (DON)	10.71	µg/l	
Deoxynivalenol/Kreatinin	13.10	µg/g Krea	< 4.85
Fumonisine (FUM)	< 3.55	µg/l	
Fumonisine/Kreatinin	< NWG	µg/g Krea	< 5.43
Ochratoxin A (OTA)	0.70	µg/l	
Ochratoxin A/Kreatinin	0.85	µg/g Krea	< 0.40
T2 (Trichothecene)	< 1.46	µg/l	
T2/Kreatinin	< NWG	µg/g Krea	< 1.96
Zearalenon (ZEA)	2.43	µg/l	
Zearalenon/Kreatinin	2.96	µg/g Krea	< 0.83

Probiotika können Mykotoxine binden



- Haupteffekt: Bindung von Mykotoxinen durch Zellwandmoleküle
- *Lactobacillus* spp. und *Saccharomyces cerevisiae* am besten untersucht

Zusammenfassung

- Dysbiose
- Vermehrt proinflammatorische Bakterien
- Verminderte Diversität
- Bakterieller Umbau



Dysbiose, Entzündung und Barrierestörungen können vielfältige Ursachen haben. Bei der Ursachensuche an Mykotoxine denken!



- Weniger Becherzellen
- verminderte Bildung von Muzin-Proteinen



- DNA-Schäden
- Erhöhte Apoptose-Rate
- Veränderte Bildung von *tight-junction*-Proteinen

Ihr
Labor für
**Immunologische
SpezialDiagnostik**



Vielen Dank!



 **IMD**
Labor Berlin

 **IMD**
Labor Berlin