

Altes und Neues zur Darmbarriere

M Senkal
Marienhospital
Witten

Translokation - Nosokomiale Infektionen - MOV

- 10% der hospitalisierten Patienten entwickeln eine nosokomiale Infektion in den USA (ca. 2 Mio Patienten)
- Kosten 4,5 Milliarden US-Dollar
- Mortalität des MOV: 20-80%

Emori TG 1993, Clin Microbiol Rev., Fry DE 1991 Arch Surg

Translokation

- Resorptionsfläche des Dünndarms: 2 mio cm²
- 500 Bakterienspezies und ca. 10¹² Bakterien / g Stuhl (Anaerobier: Aerobier= 100:1)
- 90% der zirkulierenden Antikörper haben Spezifität gegen intestinale Bakterien
- Darm als effektive Barriere gegenüber Bakterien aus dem Intestinallumen
- 70-80% des immunologisch aktiven Gewebes befindet sich im Darm

Grundlagen

Darm im Stresszustand

Minderdurchblutung und Hypovolämie

mesenterialer Blutfluss



Hypoxie

Schleimproduktion

Mukosaazidose

Ischiämie

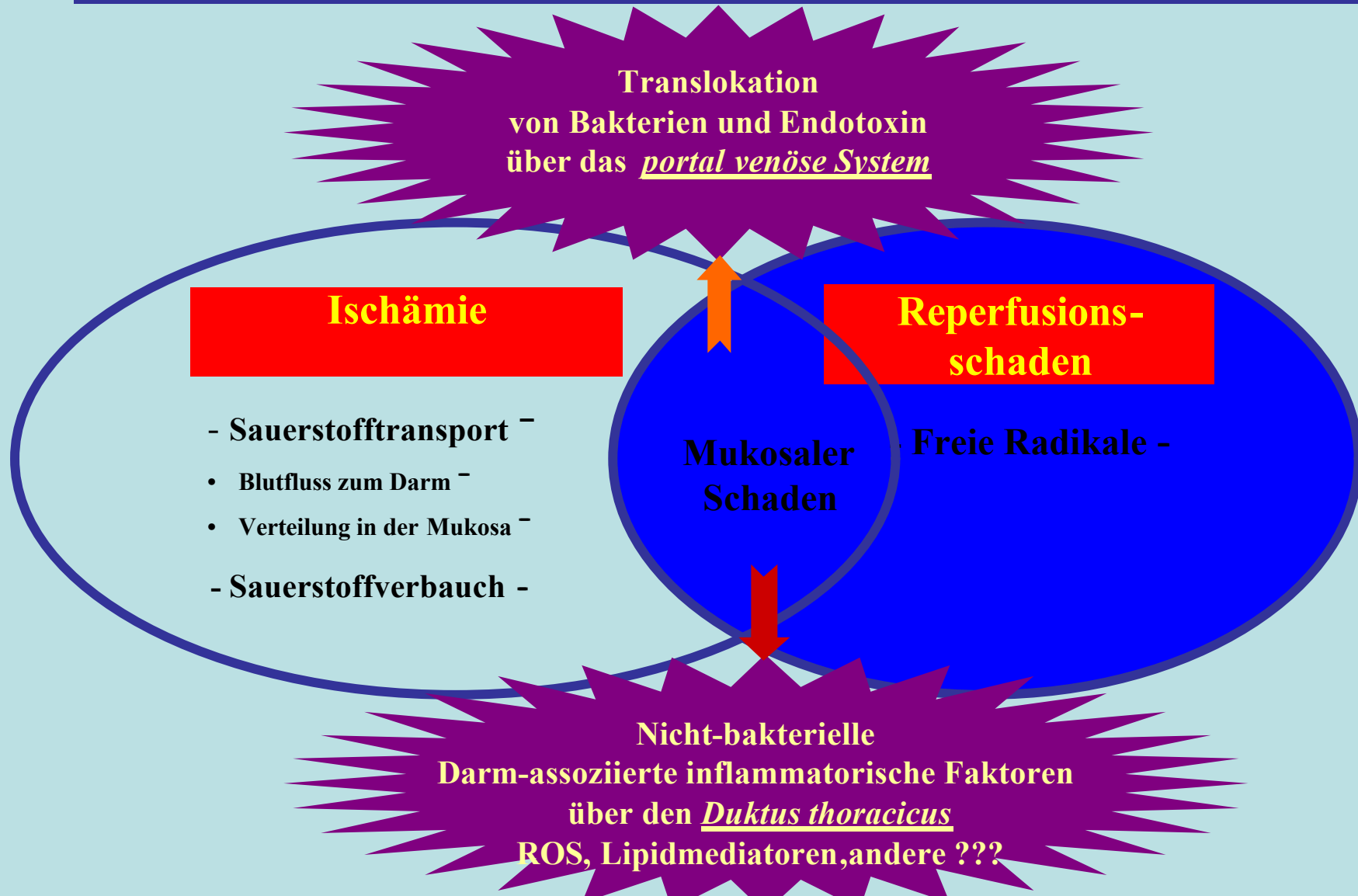
Epithelnekrose

Erhöhte Permeabilität für Makromoleküle

BAKTERIELLE TRANSLOKATION

Beeinträchtigung der intestinalen mukosalen Barriere des kritisch Kranken

- Schädigende Mechanismen -

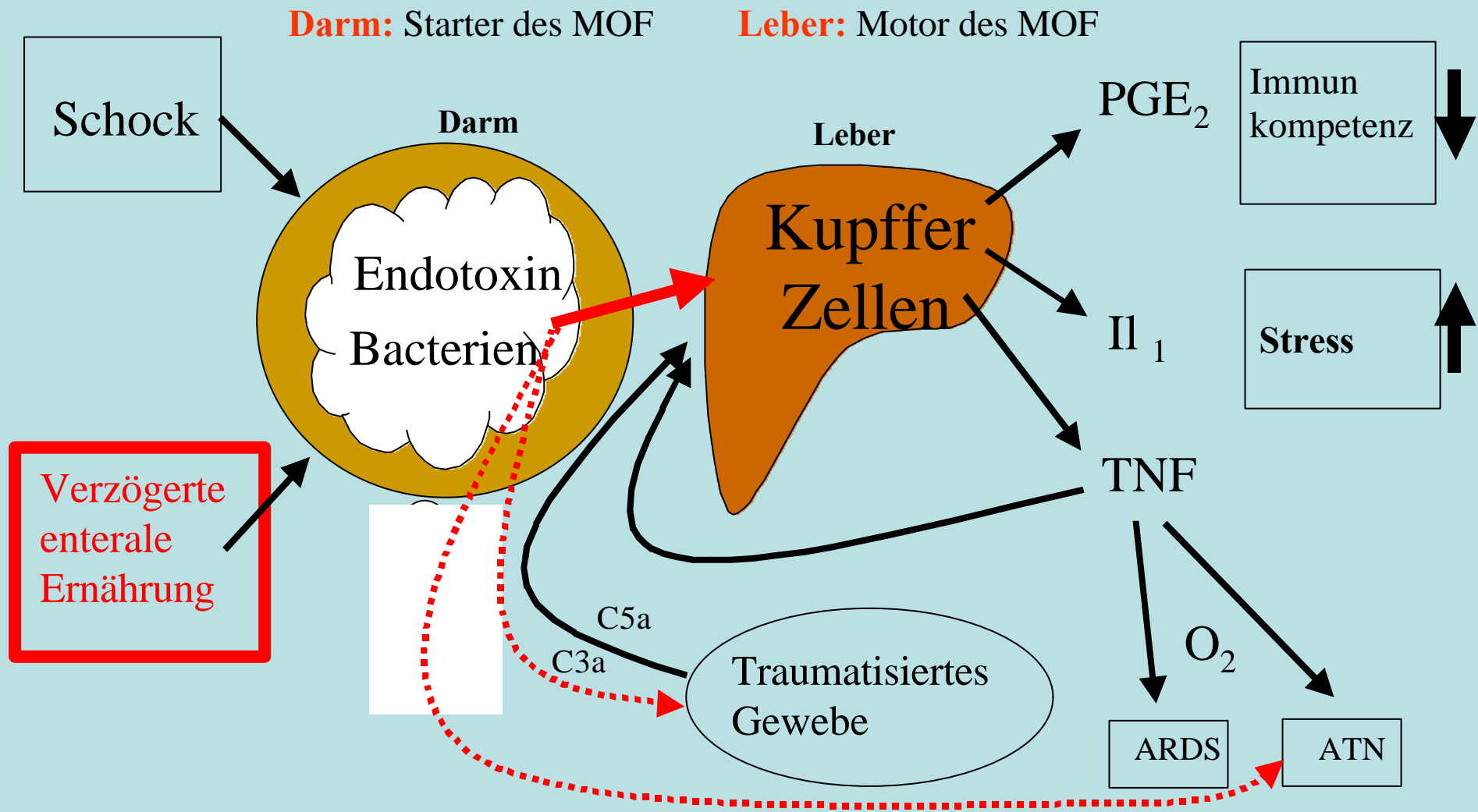


Ascorbic acid dynamics in the seriously ill and injured

Long CL, J Surg Res 2003

- Patienten: 12 kritisch Kranke und 2 mit chirurgischen Infektionen
- Plasma Ascorbinspiegel
- Initial sehr reduziert, nach 3 Tagen Applikation (3000 mg/d) signifikanter Anstieg

Hypothese des multiplen Organversagen



Moore et al 1989

Klinische Studien: Kein Endotoxin oder Bakterien im Pfortaderblut von Patienten mit MODS

Moore F A, et al; J Trauma 31:629-638, 1991

Where is the missing link?

Schock, Trauma, Sepsis führen zu

- Zytokinproduktion im Darm

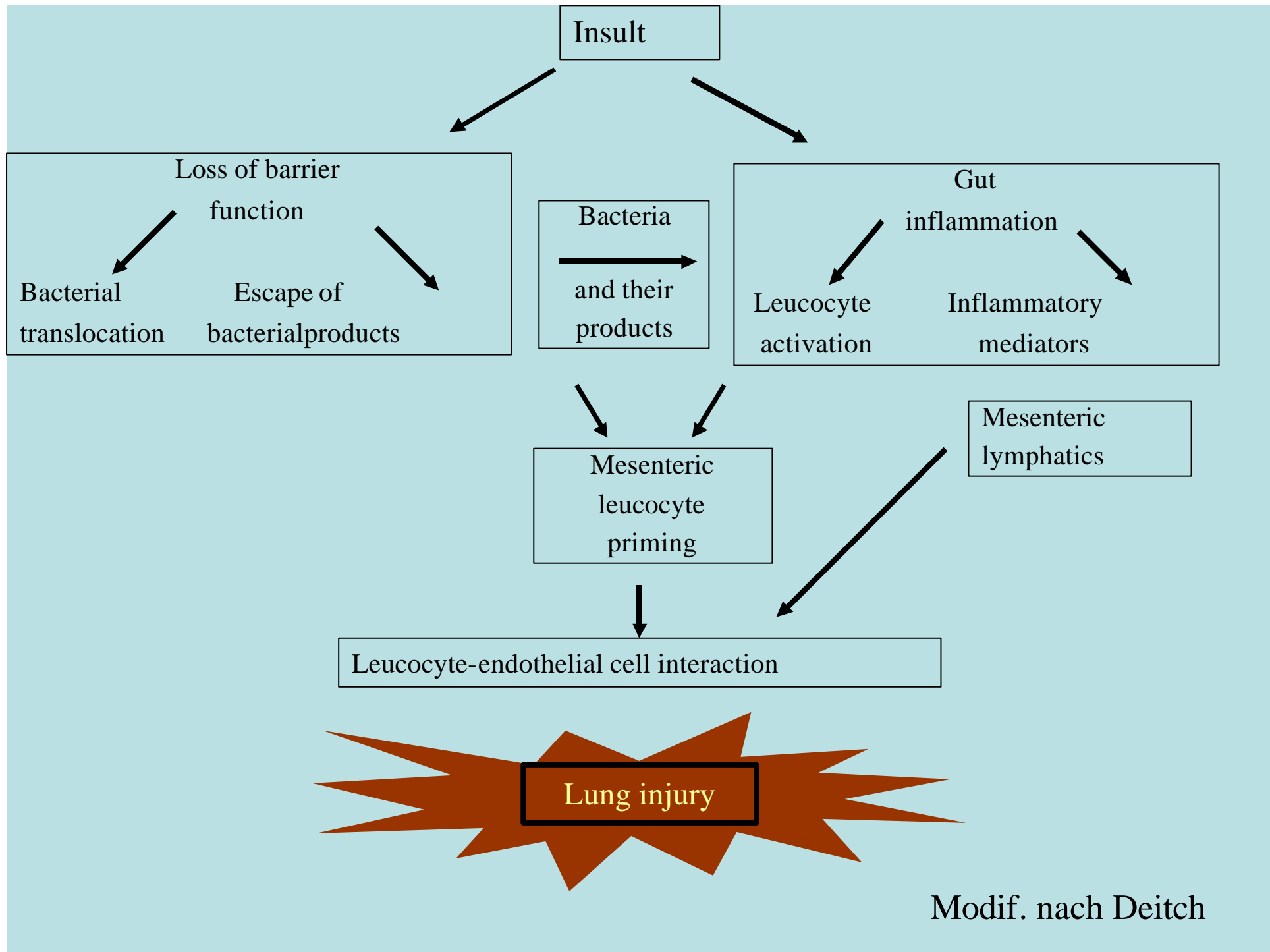
Deitch EA 1994; Shenkar R 1994; Welborn MB 2000; Grotz MRW 1995

- Priming und Aktivierung von Neutrophilen

Biffi WL 1996

**Enterogene toxische Faktoren gelangen über den Ductus thoracicus in
den systemischen Kreislauf**

**Der Darm :
Starter und Motor
Von Sepsis und MOF!**



Modif. nach Deitch

Translokation

Pathophysiologie

- ➔ 1. Veränderung der normalen intestinalen Mikroflora / Wachstum von gramnegativen Darmkeimen

- ➔ 2. Physikalische Änderung / Verlust der Mukosabarriere

- ➔ 3. Alteration der Immunabwehr des Wirts

Translokation begünstigende Faktoren

- Veränderung der normalen Darmflora
 - Antibiotikatherapie, “microbial overgrowth”
- Alteration der lokalen Abwehrmechanismen
 - Biliäre Obstruktion, Ig-A Mangel, Intestinale Radiatio
- Alteration der systemischen Immunität
 - Kortikosteroide, zytotoxische Medikamente, T-Zell Mangel, IL-2 Gabe
- akute Veränderung der normalen Hämostase
 - Verbrennung, Peritonitis, Pankreatitis, Endotoxinämie
- Ernährungsstatus
 - Mangelernährung, TPN, fehlende Faserstoffe in der Ernährung

“Gut-origin” Sepsis - MOV

Blutfluss der Darmmukosa reduziert

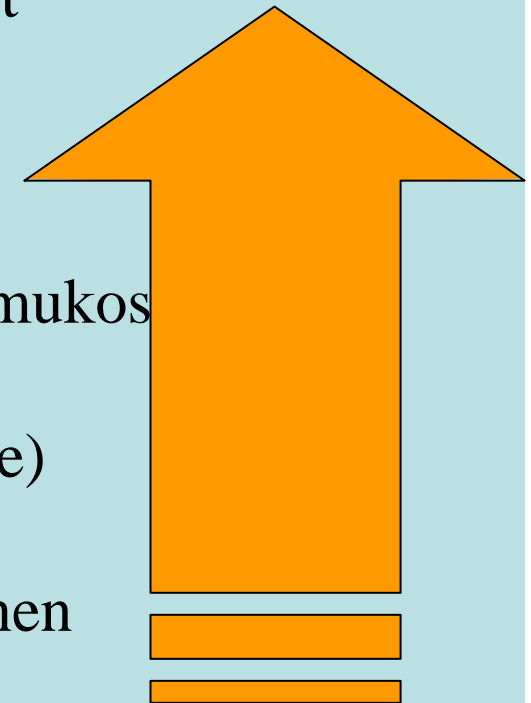
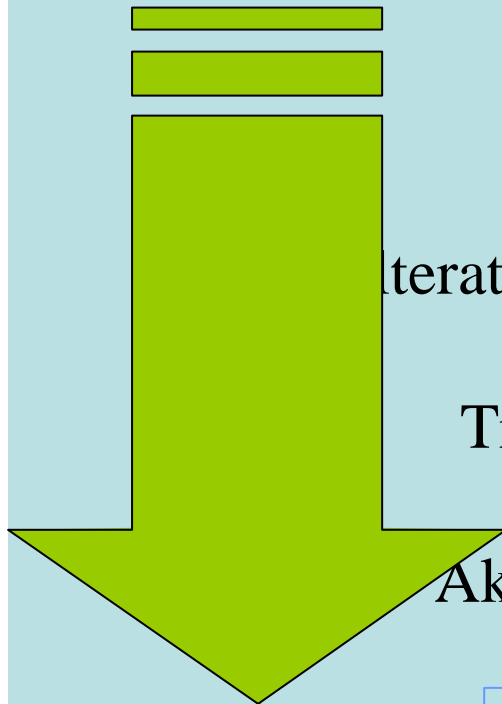
Ischämie der Darmmukosa

Deterioration der Barrierefunktion der Darmmukosa

Translokation (Bakterien, Endotoxine)

Aktivierung von Entzündungsreaktionen

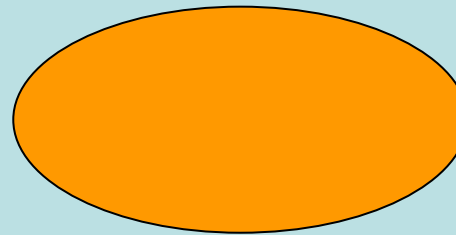
Multiples Organversagen (MOV)



Verbindung zwischen bakterieller Translokation und MOF

Bakterielle
Translokation

MOF



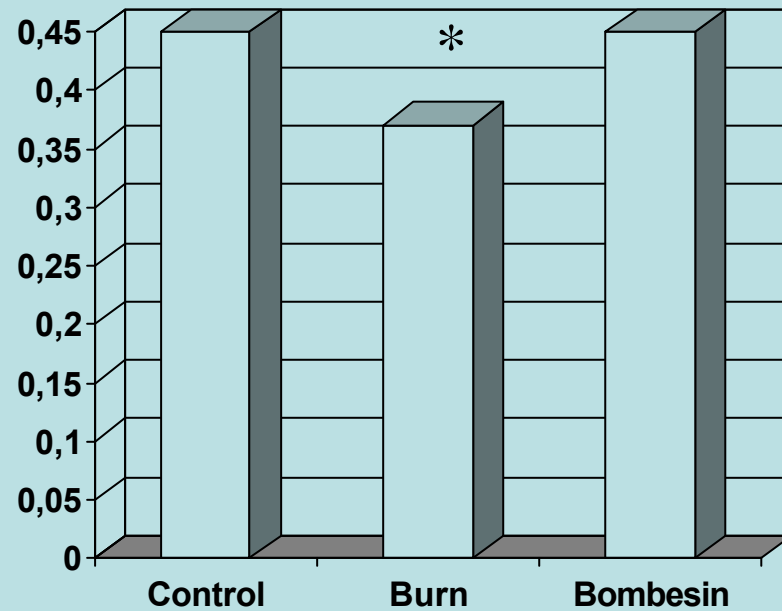
MOF

Bakterielle
Translokation

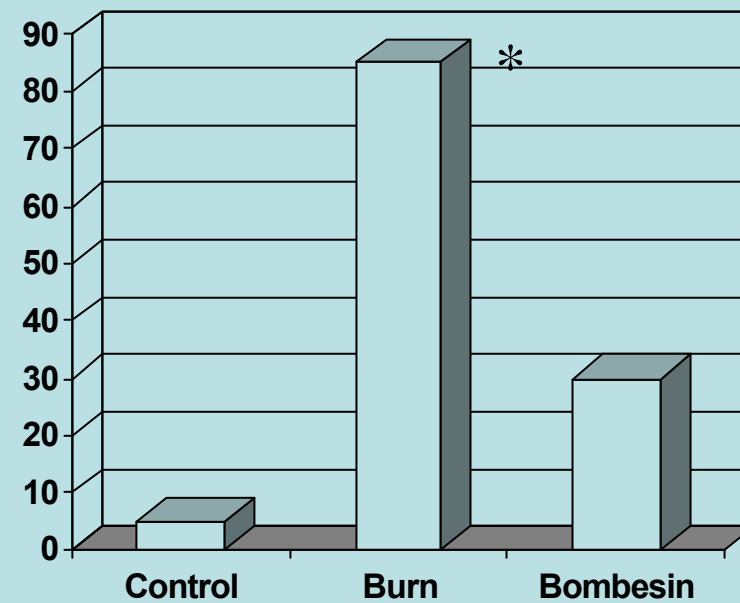
Bacterial translocation after thermal injury in rats

Herndon Crit Care Med 1993

Gut mucosal weight

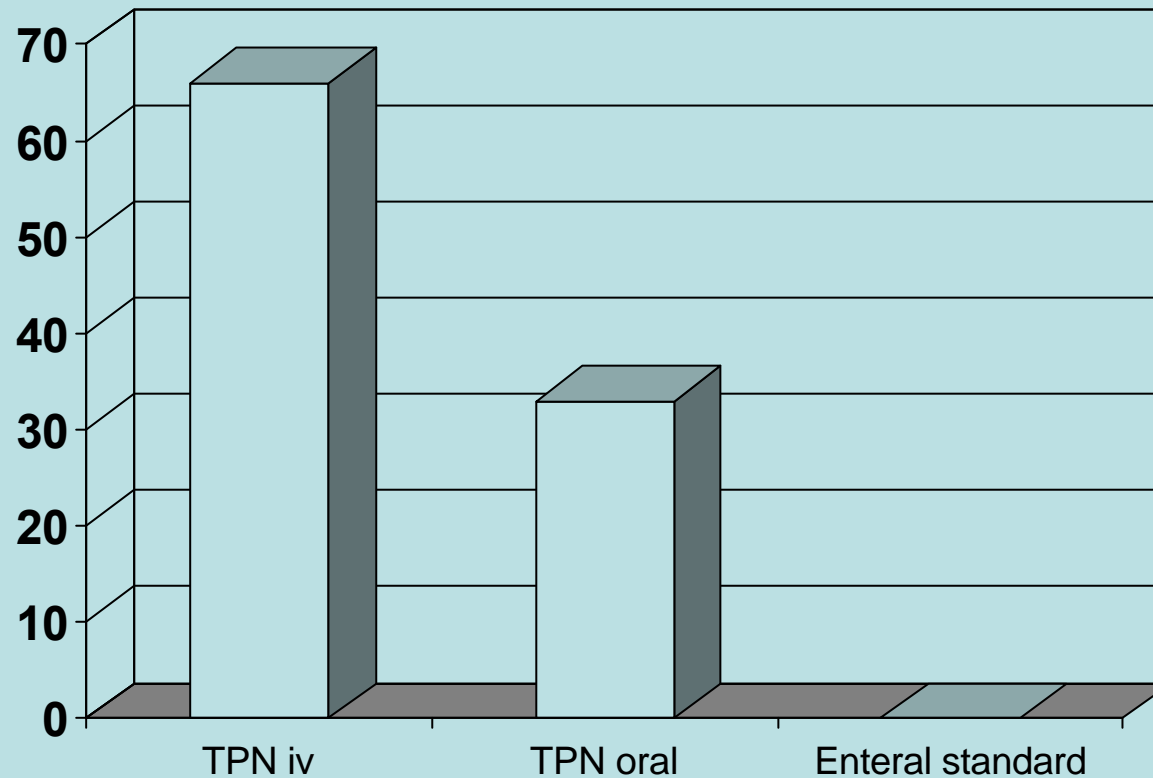


Bacterial translocation



Mukosabarriere

Alverdy JC, Surgery 1988

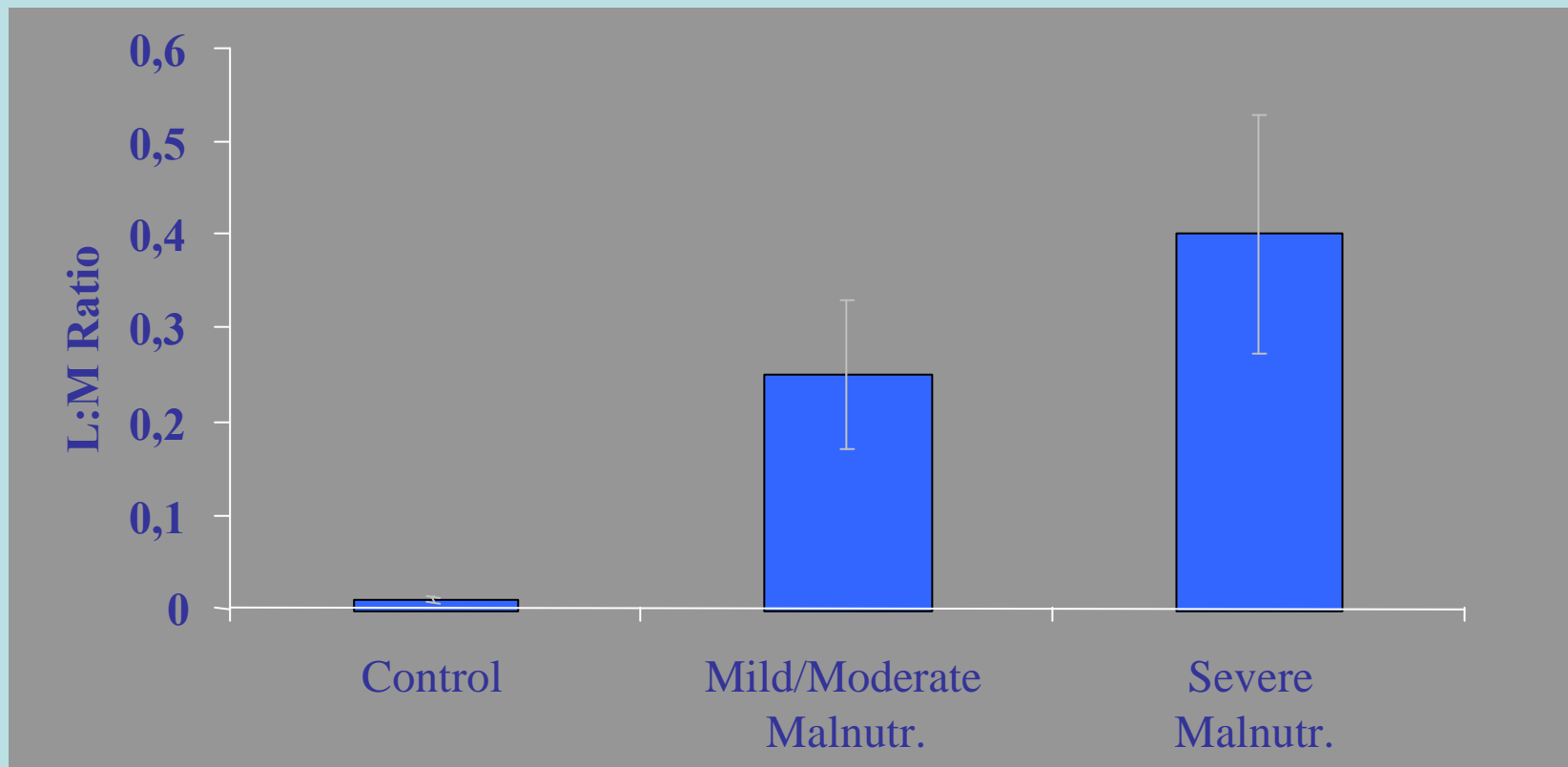


Tierexperimentelle Studie: 2 Wochen TPN i.v., TPN oral, oder standard enteral

Nachweis von Bakterien in mesenteriallymphknoten

Intestinal permeability

Malnutrition



Welsh FKS, et al. *Gut* 1998

Bakterielle Translokation

Wildhaber BE, J Surg Res 2003

	Oral feeding	TPN alone	TPN + oral feeding
Bacterial translocation	9	53%	14
Epithelial cell apoptosis	2,9 ± 1,1	7,6 ± 1,1	2,1 ± 0,9
Villus/crypt ratio	431	315	421

Tierexperimentelle Studie (Mäuse): 7 Tage Ernährung,
bakterielle Kulturen aus Milz, Leber, MLN
Positive Kulturen = Bakt translokation

Bacterial translocation in animals

Lemaire LC, Br J Surg 1997

Reference	Animal	Treatment	Effect of treatment	Translocation assay	Translocation increased
Runkel <i>et al.</i> ⁶⁶	Rat	Morphine	Decreased bowel motility	Culture of MLNs and distant organs	Yes
Kueppers <i>et al.</i> ⁶⁷	Rat	Morphine and TPN	Decreased bowel motility, CGEB	Culture of MLNs and distant organs	Yes
Maxson <i>et al.</i> ⁶⁸	Rat	Clonidine	Mucus depletion	<i>Escherichia coli</i> transport across ileum mounted in Ussing chamber	Yes
Barber <i>et al.</i> ⁶⁹	Rat	Oral liquid diet	CGEB	Culture of MLNs and distant organs	Yes
Illig <i>et al.</i> ⁷⁰	Rat	TPN or oral TPN	CGEB	Culture of MLNs	No
Haskel <i>et al.</i> ⁷¹	Mouse	Oral TPN	CGEB	Culture of MLNs	Yes
Speath <i>et al.</i> ⁷²	Rat	TPN	CGEB	Culture of MLNs	Yes
	Rat	Oral TPN	CGEB	Culture of MLNs	Yes
Shou <i>et al.</i> ⁷³	Rat	TPN	CGEB	Culture of MLNs	Yes
Deitch <i>et al.</i> ⁷⁴	Rat	TPN or oral TPN	CGEB	Culture of MLNs	Yes
				<i>E. coli</i> transport across ileum mounted in Ussing chamber	Yes
Deitch <i>et al.</i> ⁷⁵ , Baker <i>et al.</i> ⁷⁶	Rat	Shock*	CGEB	Culture of MLNs, liver, spleen	Yes
Deitch <i>et al.</i> ⁷⁷	Rat	Shock*	CGEB	Culture of MLNs	Yes
		Shock* and SDD	CGEB	Culture of MLNs	No
Yong-Ming <i>et al.</i> ⁷⁸	Rat	Shock*	CGEB	Plasma endotoxin levels	Yes
				Histological visualization of bacteria	Yes

Gastric colonisation, intestinal permeability and septic morbidity in acute pancreatitis

McNaught CE, Pancreatology 2002

	Severe disease (n=24)	Minor disease (n=35)	n
Colonisation pathogenic enteric bacteria	57%	6%	<0.001
Sept morbidity	33%	16%	

- Patients (n=59) with acute pancreatitis
- Nasogastric aspirate was detected for pathogenic enteric bacteria
- Septic morbidity was recorded

- 77% of septic complication were caused by enteric bacteria

Bacterial translocation after cirrhotic liver resection

Yeh DC J Surg Res 2003

- Bakterienkulturen in MLN vor und nach Leberresektion bei 181 Patienten mit Leberzirrhose
- Keine Bakterien in MLN angezüchtet vor der Leberresektion
- Bakterielle Translokation bei 36 Patienten
- In dieser Gruppe höhere Infektionsrate und Gesamt-Komplikationsrate, Längerer KH-Aufenthalt
- Bis auf zwei Patienten (12,5%) war bei allen Patienten die Bakterien aus dem MLN mit dem aus dem Infektionsherd identisch

Simple intestinal obstruction causes bacterial translocation in man

Deitch EA, Arch Surg 1989

- Laparotomie bei 42 Patienten, MLN Biopsie
- Patienten mit intestinaler Obstruction: 59% (10/17) hatten Bakterien in den MLN, im Gegensatz zu 4% von Patienten ohne intestinaler Obstruktion
- Häufigster Keim: E.coli
- Bei Patienten mit positiven MLN keine signifikant höhere septische Komplikationen

Recovery of viable enteric flora from mesenteric lymph nodes obtained at surgery

Reasons f. surgery	No pat with bact. in MLN / Total No. Patients / (%)	Ref.
Crohn`s disease	15/46 (33%)	Ambrose NS et al (1984) Br J Surg
Colorectal Cancer	13/20 (65%)	Vincent P, et al. (1988) J Infect Dis
Intestinal obstruction	10/17 (59%)	Deitch EA, et al. (1989) Arch Surg
Colorectal carcinoma	14/22 (64%)	Koha M, et al. (1992) Med microbiol Lett
Trauma	4/20 (20%)	Brathwaite CEM, et al. (1993) J Trauma
Organ donors	14/21 (67%)	Van Goor H, et al. (1994) Arch Surg

Bacterial translocation in humans

Lemaire LC, Br J Surg 1997

Viabale bacteria in extraintestinal sites

Reference	Clinical condition		Tissue cultured for bacteria	No. of patients with a positive result		P*
	Test patients	Controls		Test patients	Controls	
Ambrose <i>et al.</i> ⁸⁵	Crohn's disease	Elective laparotomy	MLNs Serosa	15 of 46 12 of 46	2 of 43 6 of 43	<0.01 n.s.
Deitch ⁸⁶	Bowel obstruction	Other abdominal surgery	MLNs	10 of 17	1 of 25	<0.01
Sedman <i>et al.</i> ⁸⁷	Laparotomy	None	MLNs Peripheral blood Serosa	21 of 242 2 of 242 7 of 242	— — —	— — —
Sagar <i>et al.</i> ⁸⁸	Bowel obstruction	Other abdominal surgery	MLNs	14 of 36	16 of 218	<0.01
Rush <i>et al.</i> ⁸⁹	Trauma (BP < 80 mmHg)	Trauma (BP > 80 mmHg)	Peripheral blood	10 of 18	3 of 32	<0.01
Peitzman <i>et al.</i> ⁹⁰	Trauma	Intestinal disease	MLNs	0 of 25	3 of 4	<0.01
Moore <i>et al.</i> ⁹¹	Trauma Trauma (BP < 90 mmHg)	None Trauma (BP > 90 mmHg)	MLNs Peripheral blood	4 of 12 3 of 11	— 0 of 20	— 0.07
Brathwaite <i>et al.</i> ⁹²	Trauma with shock	Trauma without shock	MLNs	1 of 15	0 of 5	n.s.

Bacterial translocation in humans

Lemaire LC, Br J Surg 1997

Endotoxin in extraintestinal sites

Reference	Clinical condition		Site assayed for endotoxin	No. of patients with a positive result		Lower limit of positivity (pg/ml)
	Test patients	Controls		Test patients	Controls	
Moore <i>et al.</i> ¹⁹¹	Trauma (\leq 48 h post injury)	None	Peripheral blood	0 of 20	—	Not reported
van Goor <i>et al.</i> ¹⁹⁸	Critically ill organ donors	None	Portal blood	0 of 20	—	Not reported
		None	Peripheral blood	4 of 21	—	> 5
			Portal blood	2 of 21	—	> 5
Hoch <i>et al.</i> ¹⁹²	Trauma (\leq 2 h post injury)	Healthy	Abdominal fluid	9 of 17	—	> 5
			Peripheral blood	0 of 30	0 of 6	1
Endo <i>et al.</i> ¹⁹⁰	Haemorrhagic shock	Healthy	Peripheral blood	5 of 29	0 of 20	9.8
Roumen <i>et al.</i> ¹⁹³	Haemorrhagic shock	None	Arterial blood	7 of 11	—	12.5
Roumen <i>et al.</i> ¹⁹³	Aortic cross-clamp	None	Arterial blood	4 of 5	—	12.5
Shou <i>et al.</i> ¹⁹²	Cardiac bypass (no SDD)	Cardiac bypass (with SDD)	Peripheral blood*	18 of 40	4 of 40	> 5

SDD, selective digestive decontamination. *Assayed 4 h after surgery

? KONSEQUENZEN ?

Bacterial translocation during portal clamping for liver resection

Ferri M, Arch Surg 1997

- Elektive Leberresektion (n=15)
- Kulturen: systemisch, portales Blut, Magensekret, Mesenteriallymphknoten (MLN) vor und nach Resektion
- Vor Resektion alle Kulturen negativ
- Nach Resektion: Alle Blutkulturen negativ,
43% der MLN positiv (Coagul. Negative Staph)
- Keine Korrelation zwischen Translokation und Outcome

Translokation in MLN tritt auf aber keine klinische Relevanz

Bakterielle Translokation

Nicht selektive Darmdekontamination (NSDD)

- orthograde Darmlavage
 - klinisch bewährt in der Kolonchirurgie
 - Indikationausweitung in der “Risikochirurgie”
 - vorteilhaft Trauma/Schockmodell Tier
 - nicht bewährt beim Traumapatienten

Waldner, 1997

Brand, 1992

Bakterielle Translokation

Selektive Darmdekontamination (SDD)

- Outcome von klinischen Studien sehr unterschiedlich (80% - 0 % Protektion)
- keine Reduktion der Mortalität oder der Intensivliegedauer
- Entwicklung von Resistenzen gegenüber Antibiotika-Regime



Diskussion

- Tierexperimentell Mechanismen der BT gut dargestellt
- Bakterielle Translokation findet auch beim Menschen statt und spielt wahrscheinlich eine Rolle in der Pathophysiologie der Sepsis
- Derzeit keine gesicherten Nachweismethoden zur Quantifizierung der intestinalen Translokation beim Menschen

Diskussion

- Bedeutung der bakteriellen Translokation für die Entwicklung von Sepsis Syndrom und MOF unklar
- Endpunkte für Humanstudien mit BT unklar