

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktorin: Prof. Dr. med. Julia Mayerle

Mikrobiota-Transfer bei Patienten mit Reizdarmsyndrom: Motivationsanalyse und individueller Heilversuch

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Anna-Lena Laguna de la Vera

aus

Olpe

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Storr

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Michael S. Kasparek

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 23.01.2020

Eidesstattliche Versicherung

Laguna de la Vera, Anna-Lena

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema
Mikrobiota-Transfer bei Patienten mit Reizdarmsyndrom: Motivationsanalyse und individueller Heilversuch

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Frankfurt, 23.01.2020

Ort, Datum

A. Laguna

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
1 Einleitung.....	1
1.1 Hintergründe.....	1
1.2 Fäkaler-Mikrobiota-Transfer.....	2
1.2.1 Historie.....	2
1.2.2 Durchführung.....	3
1.2.3 Indikationen.....	3
1.2.4 Rechtliche Bestimmungen.....	8
1.2.5 Patientensichtweise.....	9
1.2.6 Sicherheit und Unerwünschte Ereignisse (adverse events).....	12
1.3 Die intestinale Mikrobiota.....	13
1.4 Das Reizdarmsyndrom.....	16
1.4.1 Definition und Klassifikation.....	16
1.4.2 Symptome.....	17
1.4.3 Einfluss auf die Lebensqualität und wirtschaftliche Faktoren.....	18
1.4.4 Epidemiologie.....	19
1.4.5 Ätiopathogenese.....	19
1.4.6 Diagnostik.....	22
1.4.7 Therapie.....	24
2 Zielsetzung.....	26
2.1.1 Ziele.....	26
2.1.2 Hypothesen.....	26
3 Material und Methoden.....	27
3.1 Fragebogenerhebung.....	27
3.1.1 Studiendesign.....	27
3.1.2 Fragebogen.....	27
3.1.3 Statistische Auswertung.....	28
3.1.4 Ethik und Datenschutz.....	30
3.2 Individueller Heilversuch.....	30
3.2.1 Auswahl des Patienten und des Spenders.....	30
3.2.2 Screening Fragebogen und Screening Untersuchungen.....	31
3.2.3 Patienteninformation und Einwilligung.....	32
3.2.4 Durchführung des FMT.....	32
3.2.5 Follow-Up Fragebogen als Erfolgskontrolle.....	32
3.2.6 Mikrobiomuntersuchung als Erfolgskontrolle.....	34
4 Ergebnisse.....	35
4.1 Fragebogenerhebung.....	35
4.1.1 Rücklauf.....	35
4.1.2 Merkmale der Stichprobe.....	36
4.1.3 Bekanntheitsgrad des Fäkalen-Mikrobiota-Transfers und Akzeptanz der Maßnahme.....	44
4.1.4 Einfluss unterschiedlicher (Krankheits-)Merkmale auf die Bereitschaft zur Durchführung eines Fäkalen-Mikrobiota-Transfers.....	47
4.2 Individueller Heilversuch.....	54
4.2.1 Auswahl des Patienten und der Spenderin.....	54
4.2.2 Screening Fragebogen und Screening Untersuchung.....	55
4.2.3 Durchführung des FMT.....	55
4.2.4 Klinische Symptomatik.....	56
4.2.5 Lebensqualität und Schweregrad der RDS-Symptome.....	57
4.2.6 Bristol-Stuhl-Skala.....	58

4.2.7	Mikrobiomuntersuchung	58
5	Diskussion	60
5.1	Individueller Heilversuch.....	60
5.1.1	Durchführung des Fäkalen-Mikrobiota-Transfers.....	60
5.1.2	Anpassung der intestinalen Mikrobiota des Spenders an die Mikrobiota des Empfängers 61	
5.1.3	Henne-Ei-Problematik der Veränderung der Zusammensetzung der Mikrobiota bei Patienten mit RDS	62
5.1.4	Severe adverse events (SAE) und Indikationsstellung	63
5.2	Fragebogenerhebung.....	64
5.2.1	Krankheitsmerkmale und ihre Auswirkung auf die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT 66	
6	Zusammenfassung.....	69
8	Anhang	71
8.1	Literaturverzeichnis	71
8.2	Abkürzungsverzeichnis	78
8.3	Abbildungsverzeichnis	80
8.4	Tabellenverzeichnis	81
8.5	Ethikvotum.....	82
8.6	Fragebogenerhebung.....	83
8.6.1	Probandeninformation und Einwilligungserklärung	83
8.6.2	Fragebogen der Fragebogenerhebung	85
8.6.3	Datenschutzerklärung.....	88
8.7	Individueller Heilversuch.....	89
8.7.1	Screening Fragebogen für Empfänger.....	89
8.7.2	Screening Fragebogen für Spender	92
8.7.3	Checkliste Screening Untersuchung.....	95
8.7.4	Patienteninformation und Einwilligung	99
8.9	Danksagung.....	106
8.10	Veröffentlichungen	107
8.11	Lebenslauf	108

1 Einleitung

1.1 Hintergründe

Die Arbeit beschäftigt sich mit der Frage nach dem Bekanntheitsgrad und der Bereitschaft zur Durchführung eines Fäkalen-Mikrobiota-Transfers (FMT, fecal microbiota transplantation, Stuhltransplantation) bei Reizdarmpatienten. Sie möchte anhand einer Fragebogenerhebung Aufschluss darüber geben, wie groß der Anteil der Reizdarmpatienten ist, die einen FMT durchführen lassen würden und inwieweit verschiedene (Krankheits-)Merkmale die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT verändern.

Zudem soll ein FMT im Rahmen eines individuellen Heilversuches geplant und durchgeführt werden. Letztlich soll die Frage diskutiert werden, ob ein FMT bei Reizdarmpatienten sinnvoll und durchführbar ist.

Der FMT beschreibt den Vorgang Stuhl, also die fäkale Mikrobiota eines darmgesunden Individuums in den Darm eines kranken Individuums einzubringen, um eine bestimmte Erkrankung zu bessern beziehungsweise eine gesunde Darmflora zu erzielen.

Bei Reizdarmpatienten kann eine veränderte gastrointestinale Mikrobiota gezeigt werden. Man geht davon aus, dass eine veränderte gastrointestinale Mikrobiota zu reizdarmtypischen Symptomen führt. Deshalb setzt man bei der Therapie des Reizdarmsyndroms (RDS) Medikamente ein, welche einen Einfluss auf die Zusammensetzung der Mikrobiota haben, um eine Verbesserung der Symptomatik zu erzielen. Hier sind vor allem Antibiotika und Probiotika zu nennen, welche beim Reizdarmsyndrom Anwendung finden. Der Fäkale-Mikrobiota-Transfer setzt, wie oben erwähnt, genau an dieser Stelle an.

In letzter Zeit hat der Fäkale-Mikrobiota-Transfer zunehmend an Bedeutung gewonnen, da man in der Behandlung schwerer therapierefraktärer Clostridium difficile-Infektionen (CDI) große Erfolge verzeichnen konnte. Zudem wird der intestinalen Mikrobiota in der Entstehung gastrointestinaler Erkrankungen ein immer höherer Stellenwert zugeschrieben.

Groß angelegte klinische Studien, die den Nutzen eines FMT beim Reizdarmsyndrom belegen sind bis dato nicht veröffentlicht. Es gibt einzelne Fallberichte und kleinere Studien die zeigen, dass ein FMT bei Reizdarmpatienten zur Verbesserung der Symptomatik führt. Trotz unklarer Datenlage setzten viele Reizdarmpatienten ihre Hoffnung auf diese Therapieform.

Eine Beschäftigung mit dem Thema FMT beim Reizdarmsyndrom scheint dringend notwendig, da sich immer mehr Patienten mit der Frage nach der Durchführbarkeit und dem Nutzen eines FMT in den Spezialambulanzen vorstellen. Zudem kursieren im Internet *Do-it-*

yourself-Anleitungen zur Durchführung eines FMT.¹ Von einer Heimtherapie sollte wegen einer möglichen Infektionsgefahr dringend abgeraten werden. Des Weiteren ist die Beschäftigung mit neuen Therapieansätzen des RDS von großer Relevanz, da es sich um eine Erkrankung mit hoher Prävalenz, hoher sozioökonomischer Relevanz und hohem Leidensdruck handelt.

Die Dissertation möchte zwei Fragen beantworten. Erstens stellt sich die Frage, ob Reizdarmpatienten bereit wären zur Behandlung ihrer Beschwerden einen Fäkalen-Mikrobiota-Transfer durchführen zu lassen und falls ja, sollen Charakteristika herausgestellt werden, die mit einer höheren Bereitschaft zur Durchführung eines FMT einhergehen. Zweitens soll beantwortet werden, ob ein Fäkaler-Mikrobiota-Transfer als individueller Heilversuch praktikabel ist und wie sich die praktische Umsetzung gestaltet.

1.2 Fäkaler-Mikrobiota-Transfer

1.2.1 Historie

Der FMT ist kein neues Phänomen sondern vielmehr eine seit Jahrhunderten verwendete Methode zur Linderung gastrointestinaler Beschwerden. Im 4ten Jahrhundert hat Ge Hong die Benutzung einer oral applizierten humanen Fäkalsuspension zur Behandlung von Lebensmittelvergiftungen und schweren Durchfallerkrankungen beschrieben. Im 16. Jahrhundert wurde die Anwendung einer Fäkalsuspension zur Behandlung von Diarrhö, abdominalen Schmerzen, Obstipation und Erbrechen durch Li Shizen beschrieben.²

In der westlichen Welt wurde der FMT im 17. Jahrhundert in der Veterinärmedizin zur Behandlung von Koliken beim Pferd angewendet.

Der erste publizierte Fall vom FMT beim Menschen erfolgte 1958 durch Eisemann et al. Die Autoren berichten von der erfolgreichen Behandlung vierer Patienten, die an pseudomembranöser Kolitis (PMC) erkrankt waren.³ Damals war die Beteiligung von *Clostridium difficile* an der Genese der PMC noch unbekannt.⁴ Die erste Anwendung bei gesicherter CDI erfolgte 1983 durch Schwan et al.⁵

Der FMT erhielt jüngst durch eine im New England Journal of Medicine veröffentlichte Studie von van Nood et al. wieder Aufmerksamkeit, in der eine Heilungsrate von 94% durch die Anwendung eines FMT bei therapierefraktärer CDI gezeigt werden konnte.⁶ Seitdem sind zunehmend wissenschaftliche Veröffentlichungen erschienen, welche den Einfluss des FMT auf CDI und viele weitere Indikationen untersuchen.

1.2.2 Durchführung

Konkret wird beim FMT eine Suspension aus Stuhl und einer Flüssigkeit hergestellt, die mittels verschiedener Applikationsformen in den Darm eingebracht werden kann. Diese umfassen beispielsweise die Applikation via Magensonde, Klysma oder Koloskopie.⁷ In Studien wurde zudem untersucht, ob eine orale Therapie mittels oraler Ingestion einer Kapsel, welche die aufbereitete und hochkonzentrierte Mikrobiota eines darmgesunden Spenders enthält, vergleichbare Ergebnisse liefert.⁸ Vor der Übertragung des Spenderstuhls wird der Patient mittels medikamentös induzierter Entleerung des Magen-Darm-Traktes auf den FMT vorbereitet.

Es gibt Empfehlungen, die besagen, dass die Stuhlaufbereitung innerhalb von sechs Stunden nach der Stuhlspende erfolge sollte.⁹ Es wird eine Stuhlsuspension aus der Stuhlspende und einem Verdünnungsmittel, wie Kochsalzlösung, Leitungswasser oder Milch erstellt. Hinsichtlich der Auswahl des Verdünnungsmittels konnten in einer Studie von Kelly et al. keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Effektivität des FMT festgestellt werden. Physiologische Kochsalzlösung wird bevorzugt verwendet, da sie mutmaßlich den geringsten Einfluss auf die Mikrobiota des Empfängers hat.¹⁰ Die Stuhlsuspension wird gefiltert und sollte unmittelbar in den Darm eingebracht werden. Vor und nach stattgehabtem FMT erhält der Patient Loperamid, um eine direkte Ausscheidung der Suspension zu vermeiden.⁹

Um eine weniger aufwendige und weniger zeitintensive Durchführung zu ermöglichen gibt es Ansätze, gefrorenen Stuhl als auch chemisch aufbereitete Kapseln zur oralen Einnahme, für einen FMT zu nutzen.^{8,11}

1.2.3 Indikationen

Bezüglich der Indikationen des FMT außerhalb der CDI gibt es keinen gemeinsamen Konsens der verschiedenen Organisationen und Gesellschaften für Gastroenterologie. Die Durchführung eines FMT bei CDI ist mittlerweile etabliert und auch in den Leitlinien verankert. Die Durchführung eines FMT bei anderen gastrointestinalen Erkrankungen, welche mit einer Veränderung der gastrointestinalen Mikrobiota einhergehen, ist Gegenstand aktueller Forschung.

1.2.3.1 Clostridium-difficile-Infektion

Aktuell ist der FMT durch die amerikanische Food And Drug Administration (FDA) zur Behandlung der therapieresistenten Clostridium difficile Infektion zugelassen.¹² Die Richtlinien des American College of Gastroenterology empfehlen einen FMT zur Therapie

des dritten Rezidivs einer CDI, welches nicht auf Antibiotika anspricht.¹³ Europäische Experten empfehlen den FMT beim zweiten therapierefraktären CDI-Rezidiv.¹⁴

Im deutschsprachigen Raum hat die Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) 2014 einen Konsensusbericht mit Empfehlungen zur Anwendung der FMT veröffentlicht.¹⁵

Es gibt vielzählige Veröffentlichungen, die den Einfluss des FMT auf therapierefraktäre CDI untersuchen. In einer Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Kassam et al. werden die Ergebnisse von 273 Patienten, die einen FMT zur Therapie einer CDI erhielten vorgestellt. 245 von ihnen waren nach dem FMT klinisch gesund, was einer Heilungsrate von 89% (245/273) entspricht.¹⁶

1.2.3.2 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Der FMT wird zunehmend für die Behandlung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen in Betracht gezogen. Es existieren mehrere Studien, welche den Einfluss des FMT auf Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn untersuchen. In eine 2017 veröffentlichte Übersichtsarbeit und Meta-Analyse von Paramsothy et al. wurden 53 Studien eingeschlossen (41 bei Colitis Ulcerosa, 11 bei Morbus Crohn, 4 bei Pouchitis). In die Meta-Analyse wurden nur Kohortenstudien und randomisiert-kontrollierte Studien eingeschlossen. Insgesamt erreichten 36% (201/555) der Colitis Ulcerosa Patienten, 50,5% (42/83) der Morbus Crohn Patienten und 21,5% (5/23) der Pouchitis Patienten eine klinische Remission nach FMT. Paramsothy et al. kamen zur Schlussfolgerung, dass ein FMT bei der Remissionsinduktion einer Colitis ulcerosa eine Rolle zu spielen scheint, merkten aber an, dass die langfristige Effektivität und Sicherheit der Maßnahme zunächst weiterhin unklar bleibt und es zusätzlicher randomisiert-kontrollierter Studien bedarf, um den Effekt des FMT bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) genauer zu untersuchen.¹⁷ Bei clinicaltrials.gov konnten am 30.10.2018 71 Studien identifiziert werden, welche den Einfluss eines FMT bei CED untersuchen sollen.

1.2.3.3 Reizdarmsyndrom

Es gibt bis dato neben einigen unten genannten Fallberichten zwei randomisiert-kontrollierte Studien, die den Effekt eines FMT bei Patienten mit RDS untersuchten. Halkjaer et al. veröffentlichten eine randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Studie, in der sie den Einfluss des FMT auf das Mikrobiom und die Klinik der Patienten untersuchten. In die Studie wurden 52 Patienten mit Reizdarmsyndrom eingeschlossen. Eine Gruppe erhielt FMT

Kapseln (Kapseln, welche aufbereitetes Mikrobiom enthalten), die andere Gruppe erhielt eine Placebo Kapsel für insgesamt 12 Tage. Follow-Up Termine erfolgten 1,3 und 6 Monate nach Abschluss der Therapie. Der klinische Erfolg wurde mittels IBS-SSS und IBS-QOL Fragebogen erhoben. Zudem erfolgte eine Analyse der Zusammensetzung des Mikrobioms. Nach 3 Monaten konnte in der Placebo-Gruppe eine signifikante Verbesserung der Symptome mittels IBS-SSS und IBS-QOL gezeigt werden. Patienten, die FMT Kapseln erhielten, zeigten –im Gegensatz zu Patienten, welche die Placebo Kapsel erhielten- eine erhöhte Mikrobiotadiversität.¹⁸

Johnsen et al. untersuchten ebenfalls den Effekt des FMT bei 83 Patienten mit Reizdarmsyndrom in einer randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Studie. Der FMT wurde via Koloskopie durchgeführt, entweder mit Spenderstuhl oder mit dem eigenen Stuhl der Patienten (Placebo). Der primäre Endpunkt wurde als Rückgang der Symptome um größer gleich minus 75 Punkte im IBS-SSS definiert. Von 83 eingeschlossenen Patienten wurden 55 Patienten in die aktiven Behandlungsgruppe eingeschlossen und 28 in die Placebo-Gruppe. 36 (65%) der 55 Teilnehmer der aktiven Behandlungsgruppe, verglichen mit 12 (43%) der 28 Teilnehmer, die die Placebo-FMT erhielten, zeigten nach 3 Monaten ein Ansprechen ($p = 0,049$).¹⁹

Halkjær et al. schlossen in einem Übersichtsartikel zum Thema Effektivität des FMT bei RDS sechs Conference Abstracts, eine Fallstudie, einen *Letter to the Editor*, und einen Fallbericht ein.²⁰

Ein von Borody et al. im Jahre 1989 veröffentlichter Conference Abstract beschreibt erstmals die Verbesserung der Symptomatik bei 55 Patientin mit reizdarmtypischen Symptomen nach FMT. Der Administrationsweg ist nicht genauer definiert. Die 55 Patienten litten an Verstopfung, Durchfall, Bauchschmerzen, Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn. Die Patienten wurden eingeschlossen, wenn ihre Symptome durch andere Therapieformen nicht beeinflussbar gewesen waren. Leider wurde keine Unterscheidung zwischen den unterschiedlichen Patientengruppen (Reizdarm versus chronisch-entzündliche Darmerkrankung) gemacht. Von den 55 Patienten wurden 20 (36,4%) als "geheilt" beschrieben, 9 (16,4%) erlebten einen Rückgang der Symptome, und 26 (47,3%) erlebten keine Verbesserung der Symptome.²¹

Andrews et al. veröffentlichten einen Fallbericht einer Patientin mit Reizdarmsyndrom mit Verstopfung (obstipation-prädominantes RDS, RDS-O). Die Patientin stellte sich mit einer seit drei Jahren bestehenden Obstipation vor, welche sich nach einer unkomplizierten Hysterektomie eingestellt hatte. Die Patientin gab eine Stuhlfrequenz von 1x/Woche an,

welche die Verwendung von Abführmitteln erforderte. Assoziierte Symptome waren Aufgebläetheit, tägliche Übelkeit, milde gastroösophageale Reflux-Symptome und häufige Kopfschmerzen. Die Patientin erhielt Vancomycin 250 mg dreimal täglich für 4 Wochen. Ihre Obstipation und die damit verbundenen Symptome verschwanden sofort, aber kehrten innerhalb von drei Tagen nach Absetzen der Therapie wieder. Andrews et al. beschlossen dann, die Behandlung mittels FMT fortzusetzen. Der gesunde Ehemann war der Spender. Die Applikation der Stuhlsuspension erfolgte via Einlauf an zwei Tagen. Es wurde eine Normalisierung der Stuhlfrequenz beschrieben. Die Kopfschmerzen, Bauchblähungen und Reflux-Symptome waren ebenfalls verschwunden. Die Verbesserung der Symptome konnte auch beim 18 Monate Follow-Up noch nachgewiesen werden.²²

Im Jahr 2001 veröffentlichten Borody et al. eine Fallserie mit drei an Colitis ulcerosa und drei an chronischer Verstopfung erkrankten Patienten. Chronische Verstopfung wurde als Obstipation-prädominantes RDS beschrieben. Die Patienten erhielten täglich Einläufe über einen Zeitraum von fünf Tagen mit Spenderstuhl, suspendiert in 200 ml Natriumchlorid-Lösung (NaCl) und einem Esslöffel Flohsamenschalen. Die Patienten mit chronischer Verstopfung erlebten eine Wiederherstellung der normalen Darmfunktion mit einer Normalisierung der Defäkation.²³

Im Jahr 2013 führten Pinn et al. eine Follow-Up Untersuchung zur RDS-Behandlung mittels FMT durch. Die Diagnose der Teilnehmer basierte auf den ROM-III Kriterien. Patienten, bei denen keine Besserung durch die leitliniengerechte Therapie des RDS erzielt werden konnte, wurden in die Studie aufgenommen. Die leitliniengerechte Therapie umfasste Probiotika, Antibiotika, diätetische Veränderungen und andere therapeutische Modalitäten. Dreizehn von 15 Patienten vervollständigten die Studie und wurden anhand ihrer Symptome in die jeweilige RDS Untergruppe eingeteilt. Ein Fragebogen mit 41 Elementen, der demographische Daten, Prä- und Post-FMT-Daten, Schwere der Bauchschmerzen, Blähungen, Dyspepsie, Durchfall, Verstopfung und allgemeines Wohlbefinden adressierte, wurde von den Teilnehmern ausgefüllt. Neun Patienten litten an RDS-D, drei an RDS-O und einer an RDS-M. Der Abstract enthält keine Informationen über die Applikationsform des FMT. Die durchschnittliche Zeit vom FMT bis zur Datenerhebung betrug elf Monate. Durch den FMT verbesserten sich die Symptome bei 70% der eingeschlossenen Patienten. Symptome, die sich besserten oder verschwanden, beinhalteten Bauchschmerzen (72%), Veränderungen der Stuhlkonsistenz (69%), Dyspepsie (67%), Blähungen (50%) und verbesserte Lebensqualität (42%).²⁴

Holvoet et al. führten eine prospektive Pilotstudie durch, bei der 12 Patienten mit refraktären RDS-Symptomen einem FMT unterzogen wurden. Es wurden Patienten eingeschlossen, die an schweren Blähungen litten. Frischer Stuhl wurde innerhalb von 6 Stunden nach Spende mittels Koloskopie in das Kolon eingebracht. Die Behandlung wurde als wirksam erachtet, wenn der Patient eine ausreichende Linderung der Symptome beim 12 Wochen Follow-Up angab. Zusätzlich untersuchten die Autoren die Lebensqualität der Patienten mittels IBS-Symptom-Scores und Fragebögen. Im 4-Wochen-Follow up berichteten 67% der Patienten über eine Erleichterung der allgemeinen RDS-Symptome und insbesondere über eine Verbesserung der Blähungen (12-Wochen Follow up: 75%).²⁵

Im Jahr 2015 veröffentlichten Cruz Aguilar et al. ein Abstract, in dem sie die Behandlung und Ergebnisse von neun Patienten mit RDS zusammenfassten. Fünf Patienten litten an Diarrhöprädominantem Reizdarmsyndrom (RDS-D) und vier an RDS-O. Die Patienten erhielten eine Vorbehandlung mit Rifaximin. Drei Wochen nach Rifaximin-Einnahme wurde ein FMT via Koloskopie als auch per Einlauf durchgeführt. Die Erfolgskontrolle der Behandlung erfolgte drei Monate nach FMT durch standardisierte Fragebögen [Rome III, Patient Health Questionnaires, Short Form Health Survey (36 items)] und die klinische Bewertung der Patienten. Darüber hinaus wurde eine Sequenzanalyse des Mikrobioms vor und 12 Wochen nach FMT durchgeführt. Die RDS-D-Patienten erlebten sofort eine Reduktion von 2,5 Punkten in der Bristol Stuhl Skala (BSS). Bei den RDS-O-Patienten wurde keine Änderung der Bristol-Stuhl Skala beschrieben. Eine 50%-ige Reduktion der Bauchschmerzen wurde von 66% der Patienten berichtet. 16% der Patienten gaben eine 50%-ige Reduktion der Blähungen an. Die Verringerung der Symptome hielt bis 8 Wochen nach FMT an, bevor eine allmähliche Wiederherstellung der Symptome auftrat. Veränderungen des Mikrobioms wurden sowohl bei RDS-D als auch bei RDS-O Patienten beobachtet. Es konnte bei beiden RDS Subtypen eine erhöhte Mikrobiotadiversität nach FMT festgestellt werden. Die Unterschiede waren bei RDS-D Patienten am eindrucklichsten.²⁶

Im Jahr 2016 veröffentlichten Hong et al. ein Abstract zur FMT-Behandlung bei zehn Patienten mit therapierefraktärem RDS. Die Diagnose beruhte auf den Rom III Kriterien. Bei den gesunden Spendern handelte es sich um Familienmitglieder, welche zuvor auf Infektionskrankheiten gescreent wurden. Es wurde nicht spezifiziert durch welchen Applikationsweg der FMT durchgeführt wurde. Die Patienten beantworteten das IBS-Severity-Scoring-System (IBS-SSS) vor, sowie einen und drei Monate nach FMT. Die Studienergebnisse umfassten die Länge des symptomfreien Intervalls, Blähungen, Bauchschmerzen, Häufigkeit des Stuhlgangs, Dyspepsie und allgemeines Wohlbefinden vor

und nach FMT. Achtzig Prozent der Studienteilnehmer erlebten einen kompletten Rückgang oder eine Verbesserung der Symptome nach FMT. Die Verbesserung der Symptome hielt ca. drei Monate an. Klinisch signifikante Verbesserungen der IBS-Schweregrade wurden nur beim 1-Monat Follow-Up nach FMT beobachtet. Es wurden keine langfristigen Nebenwirkungen von Patienten berichtet.²⁷

Syzenko et al. veröffentlichten 2016 ein Abstract über eine Studie zur Bewertung der Wirkung des FMT bei therapierefraktären RDS-Patienten. Zwölf Patienten, welche die ROM-III Kriterien erfüllten, wurden eingeschlossen. Darunter sechs mit RDS-D, fünf mit RDS-O und einer mit Reizdarmsyndrom mit wechselnden Stuhlgewohnheiten (RDS-M). Als therapierefraktär wurden Patienten bezeichnet, welche kontinuierliche GI-Symptome nach adäquater Lifestyle-Modifikation sowie Antibiotika, Prä- und Probiotika und Antipsychotika zeigten. Der FMT wurde über Koloskopie mit oder ohne aufeinanderfolgende Einläufe durchgeführt. Um die Schwere der gastrointestinalen Symptome zu objektivieren, gaben alle Patienten die Schwere der Bauchschmerzen und der Blähungen nach der visuellen Analogskala (VAS) an. Die Stuhlkonsistenz wurde mit der Bristol-Stuhl-Skala und der Angabe der Häufigkeit der Defäkation bewertet. Die Ergebnisse zeigten einen Rückgang oder eine signifikante Verbesserung der abdominellen Schmerzen bei neun (75%) Patienten ($P \leq 0,01$). Nur ein Patient berichtete, dass er keine Veränderung der Schmerzintensität feststellen konnte. Die Normalisierung der Stuhlfrequenz und der -konsistenz wurde von allen RDS-M- und RDS-D-Patienten berichtet. Bei RDS-O-Patienten wurde von einer signifikanten Verringerung der Häufigkeit der Einnahme abführender Medikamente berichtet ($P \leq 0,01$).²⁸

Am 31. August 2017 konnten durch clinicaltrials.gov sechs Studien identifiziert werden, die den FMT beim Reizdarmsyndrom näher untersuchen möchten. Es ist anzunehmen, dass diese Studien mit größeren Stichproben die Rolle des FMT bei Reizdarmsyndrom näher beleuchten können.

1.2.3.4 Sonstige

Der FMT wird als therapeutische Strategie verschiedener anderer Erkrankungen untersucht, darunter Metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus Typ 2, Nichtalkoholische Fettlebererkrankung, Infektionen mit multiresistenten Keimen und pädiatrische allergische Erkrankungen.¹⁰

1.2.4 Rechtliche Bestimmungen

Die Bestimmung hinsichtlich des FMT variieren in großem Maße zwischen den unterschiedlichen Ländern. Die Therapeutic Goods Administration in Australien hat keine

allgemein gültigen Regeln zum FMT herausgegeben. Auch in China, wo mehrere klinische Studien den Nutzen des FMT untersuchen, gibt es keine Anzeichen dafür, dass das Gesundheitsministerium sich politisch der Sache annimmt. In Amerika ist der FMT durch die FDA für therapierefraktäre CDI zugelassen.¹⁰ In Europa hat die European Medicines Agency bis dato keine Regularien für den FMT bei CDI herausgegeben.²⁹ Das in Deutschland zuständige Bundesinstitut stuft den Fäkalen-Mikrobiota-Transfer als „Behandlung mit einem Arzneimittel“ ein.³⁰

1.2.5 Patientensichtweise

Es konnten fünf Studien identifiziert werden, in denen die Einstellung von Patienten zum Fäkalen-Mikrobiota-Transfer untersucht wurde. In einer Studie fokussierte man sich dabei auf die Haltung von Patienten mit *Clostridium difficile* Infektion gegenüber einem FMT. In allen weiteren Studien wurde die Haltung von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen gegenüber einem FMT untersucht, wovon eine Studie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa Patienten einschloss, zwei Studien nur Colitis ulcerosa Patienten einschloss und eine Studie nur Morbus Crohn Patienten einschloss.

Zipursky et al. untersuchten 2012 die Einstellung von Patienten mit *Clostridium difficile* Infektion zum Fäkalen-Mikrobiota-Transfer. Die Ergebnisse wurden anhand eines strukturierten Fragebogens erhoben. Es wurden 400 Fragebögen verteilt, von denen 192 (48%) komplett zurückgegeben wurden. 70% Prozent der Befragten waren weiblich; 59% waren > 49 Jahre alt. Als den Teilnehmern nur die Daten zur Wirksamkeit eines FMT präsentiert wurden, wählten 162 (85%) der Befragten den FMT und 29 (15%) eine alleinige Antibiotikatherapie aus. Als dann Informationen über die Durchführung eines FMT gegeben wurden, und den Patienten bewusst wurde, dass es sich um die Übertragung fäkalen Materials handelt, änderten 16 Befragte ihre Wahl vom FMT zur alleinigen Antibiotikatherapie. Es gab keine signifikante Veränderung der Gesamtzahl der Patienten die den FMT wählten (154 [81%], $P = 0,15$). Mehr Befragte wären bereit sich einem FMT zu unterziehen, wenn die Therapie als Pille angeboten werden würde (90%; $P = 0,002$) oder wenn ihr Arzt es empfohlen hätte (94%; $P < .001$). Die Befragten bewerteten alle Aspekte des FMT zumindest als "etwas unattraktiv/unschön" („somewhat unappealing“). Dabei wurden die Antwortmöglichkeiten "die Notwendigkeit des Umgangs mit Stuhl" und "Empfangen von FMT via Magensonde" als die „abstoßendsten“ Aussagen bewertet. Frauen bewerteten alle Aspekte des FMT als unattraktiver. Ältere Befragte bewerteten alle Aspekte als weniger unattraktiv. Die meisten Befragten zogen es vor, den FMT im Krankenhaus (48%) oder einer

Arztpraxis (39%) zu erhalten; 77% waren bereit, selbst für FMT zu zahlen. Zipursky et al. zogen die Schlussfolgerung, dass die Patienten die unattraktiven Aspekte des FMT wahrnehmen, aber dennoch offen dafür sind, die Methode als Behandlungsalternative bei rezidivierender CDI in Betracht zu ziehen, vor allem wenn sie durch einen Arzt empfohlen wird.³¹

Kahn et al. untersuchten 2012 die Einstellung von Patienten mit Colitis ulcerosa zum Fäkalen-Mikrobiota-Transfer. Sie interviewten erwachsene Patienten mit Colitis ulcerosa und Eltern von Kindern mit Colitis ulcerosa. Sie identifizierten Themenbereiche, welche in Diskussionsrunden näher betrachtet wurden. Die Untersuchung umfasste 15 Erwachsene und sieben Eltern von Kindern mit Colitis ulcerosa. Es wurden fünf Themenbereiche näher untersucht: allgemeine Empfindung gegenüber FMT, Vorteile, Risiken, potentielle pathophysiologische Mechanismen und soziale Belange. Alle außer einem Teilnehmer zeigten Interesse am FMT und mehrere wünschten sich, dass es die Möglichkeit eines FMT bei dieser Indikation bereits gäbe. Die Teilnehmer verglichen den FMT mit Probiotika, beschrieben den FMT als "natürliches Mittel". Sie schätzten den FMT als sicherer im Vergleich zu aktuellen herkömmlichen CED Therapien ein, vorausgesetzt es wurde ein Spender Screening durchgeführt. Obwohl die anfängliche Abneigung und der "Ekelfaktor" einheitlich erwähnt wurden, wurden diese Bedenken durch die wahrgenommenen Vorteile überwunden.³²

Kahn et al. führten zudem 2013 eine Umfrage unter Erwachsenen mit Colitis ulcerosa in der Ambulanz (IBD Center) der University of Chicago durch. Alle englischsprachigen Patienten ≥ 18 Jahre wurden eingeschlossen. Die Teilnehmer füllten einen schriftlichen Fragebogen in der Klinik aus. Es wurden 95 Teilnehmer eingeschlossen. Das mittlere Alter lag bei 39 Jahren, 53% der Teilnehmer waren weiblich. 44% berichteten über eine hervorragende und 49% über eine gute/befriedigende Behandlung ihrer Colitis ulcerosa. 46% waren bereit, sich einem FMT als Behandlung ihrer Colitis ulcerosa zu unterziehen. 43% waren unsicher, ob sie einen FMT durchführen lassen würden und 11% waren nicht bereit sich einem FMT zu unterziehen. Teilnehmer, die wegen ihrer Colitis ulcerosa ins Krankenhaus eingeliefert wurden, waren eher bereit sich einem FMT zu unterziehen (54% gegenüber 34% $p = 0,035$). Zu den Hauptanliegen und Bedenken gehörten: adäquates Screening auf Infektionen (41%), Sauberkeit (24%) und die Angst vor der Möglichkeit die Colitis ulcerosa zu verschlechtern (18%); 21% nannten keine spezifischen Anliegen. In Hinblick auf die Auswahl des Spenders gaben je 46% der Teilnehmer an, dass sie einen von ihrem Arzt empfohlenen Spender oder ein Familienmitglied auswählen würden. Kahn et al. zogen die Schlussfolgerung, dass die Mehrheit der Befragten trotz zufriedenstellender bis ausgezeichneter Krankheitskontrolle

einen FMT als Behandlung in Betracht ziehen. Die Sicherheit und Effektivität der Methode, als auch das Scheitern anderer Therapieversuche wurden als zentrale Merkmale bezüglich der Bereitschaft zur Durchführung eines FMT identifiziert.³³

Xu et al. untersuchten 2016 die Einstellung von Patienten mit Morbus Crohn zum Fäkalen-Mikrobiota-Transfer. Es wurden Patienten eingeschlossen, bei denen der Morbus Crohn seit mindestens 6 Monaten bekannt war und die beabsichtigten sich einem FMT zu unterziehen. Es wurde ein Fragebogen entwickelt, um die medizinische Vorgeschichte, vor allem frühere Arztbesuche und die Einstellung der Patienten bezüglich eines FMT zu untersuchen. Nur Patienten, die einen therapierefraktären Verlauf zeigten, wurden für die Behandlung mittels FMT ausgewählt. Drei Monate nach dem ersten FMT füllten die Patienten einen zweiten Fragebogen aus, der die Meinung zum ersten FMT abfragte. Insgesamt wurden 207 Patienten mit Morbus Crohn in die Umfrage eingeschlossen. Von den 118 therapierefraktären Patienten gaben 94,07% an, den FMT gemacht zu haben, weil sie keine andere Alternative sahen. Von den 89 nichtrefraktären Patienten gaben 78,65% an, den FMT gemacht zu haben, weil sie bessere klinische Ergebnisse oder sogar eine Heilung erreichen wollten, obwohl die derzeitige Behandlung für sie wirksam war. Insgesamt erhielten 118 therapierefraktäre Patienten einen FMT. Drei Monate nach dem ersten FMT füllten 88,98% (105/118) Patienten den zweiten Fragebogen aus. Von diesen 105 Patienten berichteten 56,19% über eine zufriedenstellende klinische Wirksamkeit des FMT und 74,29% waren bereit, einen zweiten FMT zu erhalten. Darüber hinaus zeigten 89,52% (94/105) die Bereitschaft, den FMT anderen Patienten zu empfehlen. Xu et al. zogen die Schlussfolgerung, dass Patienten mit Morbus Crohn dazu bereit sind einen FMT aufgrund seiner Wirksamkeit als Therapiemöglichkeit zu akzeptieren und durchzuführen.³⁴

Zeitj et al. untersuchten 2017 die Einstellung von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen zum Fäkalen-Mikrobiota-Transfer. Die Patienten wurden aus der Schweizerischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa Vereinigung (SMCCV) rekrutiert. Ein speziell für die Untersuchung angefertigter Fragebogen wurde an die Mitglieder der Vereinigung geschickt. 574 Patienten füllten den Fragebogen aus. Es nahmen Patienten im Alter von 14 bis 86 Jahren (Median: 46 Jahre) an der Umfrage teil. Insgesamt waren 334 (58,2%) Teilnehmer Frauen und 239 (41,6%) Teilnehmer Männer.

Die Patienten wurden vor Beginn des Ausfüllens des Fragebogens gefragt, ob Ihnen die Therapieform FMT ein Begriff sei und ob sie sich aufgrund ihres aktuellen Wissensstandes (vor Lesen des dem Fragebogen beigelegten Informationsblatt) einem FMT unterziehen würden. 307 (53,5%) Teilnehmer hatten noch nie etwas von FMT gehört, während 262

(45,6%) Teilnehmer schon mal etwas über FMT gehört hatten. Insgesamt gaben 55,4% der Teilnehmer (318 Teilnehmer) an, dass sie aufgrund ihres derzeitigen Wissensstandes keinen FMT durchmachen würden, während 36,9% (212 Teilnehmer) dem Verfahren zustimmen würden. Beim Vergleich von Morbus Crohn und Colitis ulceroosa Patienten [odds ratio (OR) = 0,75; 95% confidence interval (CI): 0,52–1,06; P = 0,12], Männern und Frauen (OR = 1,15, 95% CI: 0,81-1,64, P = 0,47) und leichter gegenüber schwerer Erkrankung (OR = 0,65, 95% CI: 0,37-1,12, P = 0,12) wurde kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Bereitschaft zur Durchführung eines FMT festgestellt. Auf die Frage, welche Bedenken die Patienten gegenüber eines FMT haben, erwähnten 238 (41,5%) Teilnehmer Angst vor Infektionskrankheiten, 152 (26,5%) Teilnehmer äußerten Ekel, 139 (24,2%) antworteten, dass die geschätzte Erfolgsquote zu niedrig sei. 147 (25,6%) Teilnehmer gaben an, dass sie nicht wüssten, was gegen den FMT sprechen sollte. Weiter wurde die bevorzugte Art der Applikation untersucht. Für die Mehrheit der Teilnehmer wäre dies die Applikation via Koloskopie (285 Teilnehmer, 49,7%). 120 (21%) Teilnehmer gaben an, dass sie einen Einlauf wählen würde und nur 29 (5,1%) Teilnehmer gaben an, dass sie einen FMT via Magensonde bevorzugen würden. Nach Lesen des beigelegten Informationsblattes über FMT und nach Beantwortung der vorherigen 19 Fragen des Fragebogens wurden die Patienten erneut gefragt, ob sie sich einem FMT unterziehen würden. Die Mehrheit der Teilnehmer (345 von 574, 60,1%) stimmte dem FMT zu.³⁵

1.2.6 Sicherheit und Unerwünschte Ereignisse (adverse events)

Grundsätzlich kann man bei den unerwünschten Ereignissen und Nebenwirkungen durch einen FMT Kurzzeit- und Langzeitfolgen unterscheiden.

Zu den Kurzzeitfolgen gehören gastrointestinale Beschwerden, wie abdominelle Schmerzen, Aufgebläetheit, Flatulenzen und Diarrhö und transientes Fieber.^{6,36-38}

Schwerere Folgen können durch die möglichen Komplikationen der Endoskopie oder der Sedierung stattfinden, wie beispielsweise eine Aspiration.³⁹

In einer retrospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie ermittelten Hagel et al. die Ansprechraten eines FMT zur Behandlung einer rezidivierenden Clostridium difficile Infektion nach 30 und 90 Tagen und mögliche unerwünschte Nebenwirkungen. Von 133 Patienten an 33 Standorten erlitten 16 Patienten (12 %) ein behandlungsassoziiertes unerwünschtes Ereignis.⁴⁰

Tabelle 1 Unerwünschte Ereignisse nach FMT.

Modifiziert nach Hagel et al.⁴⁰

Art des unerwünschten Ereignisses	N (%)
Übelkeit	5 (3,8)
Fieber	3 (2,3)
Abdominale Schmerzen	3 (2,3)
Aufstoßen	2 (1,5)
Erbrechen	2 (1,5)
Nahrungsmittelunverträglichkeit	2 (1,5)
zervikales/retrosternales Unbehagen	2 (1,5)
Aspirationspneumonie	1 (0,8)
Blutung	1 (0,8)
Reizdarmsyndrom	1 (0,8)
Verlust eines Zahns	1 (0,8)
Polyneuropathie	1 (0,8)
Gewichtszunahme	1 (0,8)

Potentielle Langzeitfolgen könnten die Übertragung von infektiösen Erregern sein, die man zum Zeitpunkt des FMT nicht identifizieren konnte, sowie die Begünstigung der Entstehung chronischer Krankheiten, welche mit einer veränderten Mikrobiota einhergehen. Es herrscht Unwissenheit darüber, ob die Veränderung der Mikrobiota immer einen positiven Effekt auf den Zustand des Patienten haben muss.¹⁰

1.3 Die intestinale Mikrobiota

Die Rolle der Darmflora (intestinale Mikrobiota, Darm-Mikrobiota) in der Aufrechterhaltung unserer Gesundheit erfährt zunehmende Wertschätzung. Die Mikrobiota bildet ein komplexes Ökosystem, das für die physiologischen Funktionen des Menschen notwendig ist.

Beginnend mit der Geburt setzt die bakterielle Besiedlung des Darms ein. Die enge Beziehung zwischen der intestinalen Mikrobiota mit der Ernährung und Umwelt beginnt und die postnatale strukturelle und funktionelle Reifung des Darms wird initiiert. Mit ihr setzt die Reifung des intestinalen Immunsystems ein, welches lebenslang zur Abwehr exogener Antigene beiträgt.⁴¹ Nach der Geburt variiert die Komposition der intestinalen Mikrobiota

noch, ab dem Alter von zwei Jahren bleibt sie jedoch für den Rest des Lebens weitestgehend beständig.⁴²

Der Großteil unserer intestinalen Mikrobiota besteht aus Anaerobiern. Es sind mehr als fünfzig bakterielle Stämme beschrieben, von denen nur vier Stämme die Mehrheit der intestinalen Mikrobiota der Säugetiere bilden: Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteriae und Proteobacteriae. Nur zwei davon kommen vorherrschend in unserem Magen-Darm-Trakt vor: Bacteroidetes und Firmicutes, wobei der Großteil der Firmicutes Phyla zur Klasse der Clostridien gehört.⁴³⁻⁴⁵

Es wird geschätzt, dass circa 4000 bakterielle Spezies im menschlichen Gastrointestinaltrakt angesiedelt sind und dass die humane Mikrobiota 10^{14} bakterielle Zellen umfasst, wovon 10^{12} bakterielle Zellen im Kolon angesiedelt sind. Folglich besitzt der Mensch etwa zehn mal mehr Bakterien- als Körperzellen.⁴⁶

Durch das Human Microbiome Project (HMP) des U.S. National Institute of Health (NIH) konnten viele neue Erkenntnisse in der Mikrobiomforschung beschrieben und gesammelt werden. Die Gesamtaufgabe des HMP besteht darin, Ressourcen zur Erleichterung der Charakterisierung der menschlichen Mikrobiota zu schaffen, um ein Verständnis darüber zu vermitteln, wie das Mikrobiom menschliche Gesundheit und Krankheit beeinflusst. Darüberhinaus soll durch eine standardisierte Methodik und durch einen Referenzdatensatz des Mikrobioms von gesunden jungen Erwachsenen erreicht werden, dass verschiedene Mikrobiomstudien untereinander vergleichbar sind.^{30,47}

Wissenschaftlich diskutierte Funktionen einzelner Bakterienstämme umfassen die intestinale Immunkompetenz, die Aufrechterhaltung der Integrität der intestinalen Barriere, sowie die Beeinflussung der enterischen Nervenfunktion und somit der Darmperistaltik.^{44,48} Des Weiteren spielt die Mikrobiota eine Rolle in der Regulation des Appetits, der Verdauung und Absorption aufgenommener Lebensmittel und der Verstoffwechslung von Arzneimitteln.⁴¹ In Tierversuchen zeichnet sich zunehmend ab, dass die intestinale Mikrobiota auch einen Einfluss auf unser emotionales Verhalten hat.⁴⁹⁻⁵²

Wie oben erwähnt, wird die Komposition unserer Mikrobiota durch unsere Ernährung und Umweltfaktoren, wie beispielsweise Stress oder Antibiotikatherapien, beeinflusst.⁵³⁻⁵⁷

Es wird vermutet, dass eine Veränderung der intestinalen Mikrobiota (Dysbiose) ursächlich für bestimmte Erkrankungen sein könnte.

1.3.1 Gut-Brain-Axis – Interaktion zwischen Mikrobiota, zentralem und enterischem Nervensystem

Die Gut-Brain-Axis besteht aus einer bidirektionalen Verbindung zwischen dem zentralen und dem enterischen Nervensystem und verbindet die emotionalen und kognitiven Zentren des Gehirns mit peripheren Darmfunktionen. Es wird angenommen, dass die intestinale Mikrobiota einen Einfluss auf diese Wechselwirkungen hat. Die Wechselwirkung zwischen Mikrobiota und GBA scheint bidirektional zu sein, und zwar durch Signalisierung von Darmmikrobiota an Gehirn und von Gehirn an Darmmikrobiota mittels neuronaler, endokriner, immuner und humoraler Verbindungen. Die Daten, welche dieses Wechselspiel zeigen, wurden größtenteils mithilfe von Tiermodellen erhoben. In der klinischen Praxis ergeben sich Hinweise auf das Bestehen der Wechselwirkung von Mikrobiota, Darm und Gehirn aufgrund der Assoziation einer Dysbiose dieser Wechselwirkungen mit zentralnervösen Störungen (z.B. Autismus, Angst, depressives Verhalten) und funktionellen gastrointestinalen Störungen. Das Reizdarmsyndrom kann insbesondere als Beispiel für die Störung dieser komplexen Beziehungen betrachtet werden.⁵⁸ Unter physiologischen Bedingungen beeinflussen Signale aus dem Gastrointestinaltrakt das Gehirn, welches wiederum Änderungen in der Motilität, Sekretion und Immunfunktion bewirken kann.⁵⁹ Die Achse ist daher ein wichtiges Kommunikationssystem für eine gesunde Regulierung der Nahrungsaufnahme, Verdauung und der Kontrolle der Stuhlgänge. Strukturelle und funktionelle Störungen in der Gut-Brain-Axis können Veränderungen in der Wahrnehmung der Reize und der darauffolgenden Reaktion des Nervensystems verursachen und so zu gastrointestinalen Störungen führen.

Ein Beispiel hierfür ist die in mehreren Studien gezeigte veränderte Signalaktivität von 5-HT (Serotonin) in Gehirn und Darm bei Patienten mit Reizdarmsyndrom. Serotonin ist ein wichtiger Neurotransmitter und ein Signalmolekül, das eine wichtige Rolle bei der Empfindung, Sekretion und Absorption spielt.⁶⁰ Mehrere große klinische Studien haben gezeigt, dass Serotonin-Rezeptor-5-HT_{3R}-Antagonisten zu den effektivsten therapeutischen Optionen für IBS-D-Patienten zählen.⁶¹ Die 5-HT_{3R}-Antagonisten lindern bestimmte IBS-Symptome wie häufige Stuhlgänge, Stuhldrang und chronische Bauchschmerzen, durch zentrale und periphere Mechanismen, welche zu Zeit unvollständig verstanden sind.⁶²

Tabelle 2: Krankheiten, die mit einem veränderten Mikrobiom assoziiert sind
 Modifiziert nach Brandt et. al. ⁴¹

Gastrointestinale Erkrankungen
Cholelithiasis

Kolorektales Karzinom
Hepatische Enzephalopathie
Idiopathische Obstipation
Reizdarmsyndrom
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
Familiäres Mittelmeerfieber
Magenkarzinom und –lymphom
Rezidivierende Clostridium difficile-Infektion
Nicht gastrointestinale Erkrankungen
Arthritis
Asthma
Atopie
Autismus
Autoimmunerkrankungen
Chronisches Fatigue Syndrom
Diabetes mellitus und Insulinresistenz

1.4 Das Reizdarmsyndrom

1.4.1 Definition und Klassifikation

Das Reizdarmsyndrom (RDS, Irritable Bowel Syndrome, IBS) gehört zur Gruppe der funktionellen gastrointestinalen Störungen. Es besteht eine körperliche Symptomatik ohne organpathologisches Korrelat.⁶³ Das typische Beschwerdebild ist durch abdominelle Schmerzen, Stuhlgangveränderungen und Blähungen gekennzeichnet, welche die Lebensqualität der Patienten einschränken.

Ein Reizdarmsyndrom liegt vor, wenn folgende 3 Punkte erfüllt sind:

Tabelle 3: Definition des RDS aus der S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom

1. Es bestehen chronische, d. h. länger als 3 Monate anhaltende ^{[L]_{SEP}} Beschwerden (z.B. Bauchschmerzen, Blähungen), die von Patient und Arzt auf den Darm bezogen werden und in der Regel mit Stuhlgangveränderungen einhergehen. ^{[L]_{SEP}}
2. Die Beschwerden sollen begründen, dass der Patient deswegen Hilfe sucht und/oder sich sorgt und so stark sein, dass die Lebensqualität hierdurch relevant beeinträchtigt wird. ^{[L]_{SEP}}

3. Voraussetzung ist, dass keine für andere Krankheitsbilder charakteristischen Veränderungen vorliegen, welche wahrscheinlich für diese Symptome verantwortlich sind.

Diese Definition unterscheidet sich von den vorherigen Klassifikationen, da die Symptomenkombination aus Bauchschmerzen und Stuhlgangveränderungen verlassen wird, welche in den Kriterien des ROM-III-Konsens obligat war. Dem Symptom Flatulenz wird hier eine weitaus größere Bedeutung zugewiesen.⁶⁴

Im klinischen Alltag und international greift man häufig auf die ROM-IV-Kriterien zurück, welche 2016 die ROM-III-Kriterien ablösen.

Tabelle 4: ROM IV Kriterien

Wiederkehrende Abdominalschmerzen durchschnittlich einmal pro Woche assoziiert mit mindestens einem der folgenden Faktoren:
1. assoziiert mit der Stuhlentleerung
2. assoziiert mit einer Veränderung der Stuhlgewohnheiten
3. assoziiert mit einer Veränderung der Stuhlkonsistenz
Dauer: Symptombeginn vor mehr als sechs Monaten Diagnosekriterien müssen über 3 Monate erfüllt sein

Anhand des Stuhlverhaltens lässt sich eine Einteilung in verschiedene Untergruppen vornehmen. Man unterscheidet das Diarrhö-prädominante Reizdarmsyndrom (RDS-D), das Obstipations-prädominante Reizdarmsyndrom (RDS-O), das Reizdarmsyndrom mit alternierendem Stuhlverhalten (RDS-A), bei dem es zu Phasen von Diarrhö im Wechsel mit Phasen von Obstipation kommt, sowie das Reizdarmsyndrom mit gemischtem Stuhlverhalten (RDS-M), bei dem Diarrhö als auch Obstipation im Tagesverlauf vorkommen. Beim Auftreten des Reizdarmsyndroms nach einer vorangegangenen Infektion, spricht man vom postinfektiösen Reizdarmsyndrom (RDS-PI).⁶⁵

1.4.2 Symptome

Das Reizdarmsyndrom ist gekennzeichnet durch abdominellen Schmerzen oder Unwohlsein, einhergehend mit einer Veränderung der Stuhlgewohnheiten. Die Veränderung der Stuhlgewohnheiten kann sich als Änderung der Stuhlkonsistenz, in Form von Diarrhö oder Obstipation, häufig begleitet von vermehrtem perianalem Schleimabgang, sowie als Änderung

der Stuhlfrequenz darstellen. Weitere Stuhlrregularitäten sind die mühsame Stuhlentleerung mit starkem Pressen, das Gefühl der inkompletten Stuhlentleerung und ein gesteigerter Stuhldrang. Die abdominellen Schmerzen sind häufig begleitet von abdomineller Distension und dem Gefühl des aufgeblähten Bauches.⁶⁶⁻⁶⁸

Blut im Stuhl, Anämie, Gewichtsverlust, Fieber, nächtliche Symptome, eine positive Familienanamnese bezüglich Kolonkarzinom, Alter > 50 Jahre, akuter Beginn (< 6–12 Monate) und/oder eine progrediente Symptomatik gelten als sogenannte red flags und sind Hinweise für eine zugrundeliegende somatische Erkrankung.⁶⁴

Häufig beobachtete Komorbiditäten sind Depression, Somatisierungsstörung, Angst- und Panikstörung.⁶⁹⁻⁷⁶ Auch andere funktionelle Störungen, wie funktionelle Dyspepsie, Chronic-Fatigue-Syndrom und Fibromyalgie-Syndrom kommen bei Reizdarmpatienten gehäuft vor.⁷⁷⁻⁸⁰

Es gibt drei gängige Scores zur Erfassung des Schweregrads des RDS: das IBS-severity scoring system (IBS-SSS), der Functional Bowel Disorder Severity Index (FBDSI) und der Gastrointestinal Symptom Rating Score (GSRS-IBS). Das IBS-SSS ist das am häufigsten eingesetzte Instrument zur Erfassung des Schweregrades des RDS.

1.4.3 Einfluss auf die Lebensqualität und wirtschaftliche Faktoren

Bei Reizdarm-Patienten wird eine Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health related quality of life, HRQOL) beschrieben, welche vergleichbar mit der Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Diabetes, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz und Leberzirrhose ist.^{81,82} Die Abnahme der Lebensqualität beruht vor allem auf der krankheitsbedingten Beeinträchtigung Dinge des alltäglichen Lebens zu verrichten, sowie auf Einschränkungen durch Diätvorschriften und Stimmungsschwankungen.^{83,84} Frauen geben im Gegensatz zu Männern eine noch stärker reduzierte Lebensqualität an. Zudem geben Patienten die am Diarrhö-prädominanten Reizdarmsyndrom erkrankt sind eine stärkere Beeinträchtigung der Lebensqualität an als Patienten, die am Obstipations-prädominanten RDS leiden.⁸⁵

Die wirtschaftliche Belastung die durch das Reizdarmsyndrom entsteht setzt sich aus direkten Kosten und indirekten Kosten zusammen. Direkte Kosten entstehen durch Arztbesuche, Medikamente, Diagnostik, Krankenhausbesuche etc., indirekte Kosten entstehen durch Arbeitsausfälle oder verminderte Produktivität am Arbeitsplatz.

In Deutschland werden die direkten Kosten, die jährlich pro Patient verursacht werden auf circa 792€ geschätzt, die indirekten auf circa 995€.^{86,87}

In den Vereinigten Staaten Amerikas werden die jährlichen Kosten, die das Management des Reizdarmsyndroms verursacht, auf 15-30 Milliarden USD geschätzt.^{82,88,89}

1.4.4 Epidemiologie

Die Symptome des Reizdarmsyndroms sind häufig. Die Prävalenzdaten variieren in verschiedenen Studien zwischen 2,5% bis 37%.^{65,90} In diese Berechnung wurden Daten aus westlichen als auch aus asiatischen Ländern einbezogen. Die Prävalenz in der westlichen Welt beträgt 10-20%.⁹¹⁻⁹³ Eine Erhebung der Prävalenz des Reizdarmsyndroms im Jahre 2012 auf Basis der ROM-III-Kriterien zeigte eine Prävalenz von 12% in Deutschland.⁹⁴

Die Prävalenz ist abhängig von der zur Diagnosestellung benutzten Klassifikation (Manning, Krus, ROM-I, II, III)^{90,95}, der Zuordnung der präsentierten Symptome zur Diagnose Reizdarmsyndrom durch den Arzt, sowie das Aufsuchen eines Arztes durch den Patienten.⁶⁵

Es wird angenommen, dass 33-90% der Patienten mit Symptomen eines RDS keinen Arzt aufsuchen. Patienten, welche die Kriterien des Reizdarmsyndroms erfüllen, werden häufig nicht als Reizdarmpatienten identifiziert.^{90,96}

Bei Frauen kommt das Reizdarmsyndrom häufiger vor als bei Männern, im Verhältnis 2-2,5:1.^{67,97,98}

1.4.5 Ätiopathogenese

Die Pathogenese des Reizdarmsyndroms ist unzureichend geklärt. Als funktionelle gastrointestinale Störung hat das RDS kein morphologisches Korrelat. Die im Folgenden beschriebenen Alterationen sind mit dem Reizdarmsyndrom assoziiert und in verschiedenen Studien konsistent. Der Zusammenhang zwischen sekundären und ursächlichen Alterationen ist bislang ungeklärt.

1.4.5.1 Genetik und Umweltfaktoren

Das Reizdarmsyndrom ist eine multifaktorielle Erkrankung, welche von endogenen als auch von exogenen Faktoren beeinflusst wird. Eine genetische Disposition konnte nachgewiesen werden.

Verwandte eines Reizdarmpatienten haben eine zwei- bis dreifach höhere Wahrscheinlichkeit im Gegensatz zur Normalbevölkerung am RDS zu erkranken.⁹⁹ Das RDS kommt demnach familiär gehäuft vor¹⁰⁰. Andere Fall-Kontroll-Studien stützen diese Aussage.¹⁰⁰⁻¹⁰²

Auch in Zwillingsstudien konnte das Vorhandensein einer genetischen Komponente in der Entstehung des Reizdarmsyndroms gezeigt werden.¹⁰³⁻¹⁰⁵ In allen Zwillingsstudien, bis auf eine Ausnahme¹⁰⁶, sind die Konkordanzraten für monozygote Zwillinge, welche genetisch identisch sind, höher als die Konkordanzraten für dizygote Zwillinge. Diese Erkenntnis legt eine genetische Ätiologie nahe. Zwillingsstudien geben des weiteren Aufschluss darüber, dass gemeinsame Umweltfaktoren (shared household environmental factors) wie beispielsweise Essverhalten, sozioökonomischer Status und durch die Eltern erlerntes Verhalten, einen Einfluss auf die Entstehung des RDS haben.^{99,104}

Mehr als 60 Gene wurden bis dato mit der Entstehung des RDS in Verbindung gebracht.¹⁰⁷ Von größerer Bedeutung scheinen Gene des Serotonin-Signalwegs (HTR2A,HTR3E), Gene die für Proteine der intestinalen Barriere kodieren (CDH1), als auch Gene die zur Regulation des Immunsystems von Bedeutung sind(IL10) zu sein.^{99,108-114}

1.4.5.2 Störung der intestinalen Barriere, Motilität, Sekretion und Sensitivität

Bei Reizdarmpatienten konnte eine Störung der intestinalen Barriere und eine erhöhte viszerale Sensitivität gegenüber Dehnungsreizen gezeigt werden. Des Weiteren werden Störungen der Dünndarm- und Dickdarmmotilität sowie eine erhöhte intestinale Sekretion beschrieben.

Reizdarmpatienten zeigen eine erhöhte viszerale Sensitivität gegenüber Dehnungsreizen und empfinden eine anorektale Ballondilatation, im Gegensatz zu gesunden Kontrollen früher als schmerzhaft.^{115,116} Die Ursachen für eine derartige Überempfindlichkeit können auf mukosaler, spinaler oder zentraler Ebene liegen.¹¹⁷⁻¹¹⁹

Die Darmmotilität ist bei Reizdarmpatienten gestört. Bei Diarrhö-prädominantem RDS ist die Kolontransitzeit erhöht, bei RDS-O ist sie vermindert.^{120,121} Die Sekretion in Duodenum und Jejunum ist erhöht.¹²²

Bei einer Untergruppe von Reizdarmpatienten kann eine Störung der intestinalen Barriere festgestellt werden. Die intestinale Barriere reguliert zum einen den Stofftransport. Sie ist selektiv permeabel und erlaubt die Absorption von Nährstoffen, Elektrolyten und Wasser. Zum anderen stellt sie eine Schutzbarriere gegen intraluminal Toxine, Antigene und die Darmflora dar. Die intestinale Barriere setzt sich aus einer parazellulären und einer transzellulären Komponente zusammen. Die transzelluläre Barriere wird von den Membranen der Epithelzellen gebildet, die parazelluläre Barriere wird durch Tight Junctions abgedichtet. Tight Junctions bestehen aus den Membranproteinen Occludin und Claudin.¹²³

Vor allem Patienten mit Diarrhö-prädominantem und postinfektiösem Reizdarmsyndrom zeigen eine erhöhte intestinale Permeabilität.^{124,125} In Kolonbiopsien von Reizdarmpatienten konnte im Gegensatz zu gesunden Kontrollen eine verringerte mRNA-Expression des Tight Junction Proteins Zonula occludens (ZO-1) nachgewiesen werden, welches zu einer erhöhten parazellulären Permeabilität führt.¹²⁶ Die erhöhte parazelluläre Permeabilität ist mit einer niedrigschwelligen chronischen Entzündung (low-grade inflammation) und einer erhöhten viszeralen Sensitivität assoziiert.¹²⁵⁻¹²⁷

Die Wechselbeziehung zwischen erhöhter intestinaler Permeabilität, Immunaktivierung und erhöhter Sensitivität ist Gegenstand aktueller Forschung (gut-brain-axis).

Als Trigger für eine erhöhte intestinale Permeabilität werden Stress, Ernährung (Allergien, Unverträglichkeiten), Infektion (exogene Pathogene) und Dysbiose, als auch Komponenten des angeborenen und erworbenen Immunsystems diskutiert.^{110,123}

Letztere sind Bestandteil einer Hypothese die besagt, dass mukosale Immunzellen (B-Zellen, T-Zellen) und andere lokale Zellen, wie enterochromaffine Zellen und Mastzellen lösliche Mediatoren freisetzen, welche die Funktion der Tight Junctions verändern und infolgedessen die parazelluläre Permeabilität steigt. Im Darmlumen können bakterielle Serin- und Cysteinproteasen zusätzlich die parazelluläre Permeabilität erhöhen. Die Defekte der Epithelbarriere ermöglichen durch Infiltration von luminalen Antigenen die Aufrechterhaltung einer mukosalen chronischen Immunaktivierung, welche mit der Stimulation von afferenten Nervenfasern und somit der Generierung von RDS Symptomen assoziiert ist.¹²⁷

1.4.5.3 Ernährungsfaktoren

Viele Reizdarmpatienten sind der Meinung, dass gewisse Nahrungsmittel ihre Symptome auslösen können.^{128,129} RDS-Patienten treffen daher bezüglich ihrer Nahrung sehr bewusste Entscheidungen um Milch und Milchprodukte, Weizenerzeugnisse, Koffein, Kohl, Zwiebeln, Bohnen, scharfe Gewürze, frittierte oder geräucherte Nahrungsmittel zu vermeiden.^{128,130}

Gewisse Nahrungsmittel enthalten unverdauliche und schlecht absorbierbare kurzkettige Kohlenhydrate, genauer fermentierbare Oligo-, Di-, Monosaccharide und Polyole (FODMAPs). Sie umfassen Fruktose, Laktose, Fruktane, Galaktane, sowie Sorbit, Mannit, Xilit und Maltit, die vermutlich gemeinsame funktionelle Eigenschaften haben: schlechte Absorption im Dünndarm, kleine und daher osmotisch aktive Moleküle und eine schnelle Fermentierung durch Bacterien.¹³¹

FODMAPs kommen in vielen Nahrungsmitteln, wie Weizen- und Roggenerzeugnisse, aber auch in gewissen Gemüsesorten und Früchten vor.^{132,133}

Die im Dünndarm und Dickdarm lokalisierten nicht absorbierbaren Kohlenhydrate erhöhen den osmotischen Druck im Lumen und bilden das Substrat für die bakterielle Fermentation. Die bakterielle Fermentation führt zur Gasproduktion, die das Auftreten von Blähungen und Bauchschmerzen zur Folge hat.^{130,131,134} FODMAPs lösen demnach reizdarmtypische Symptome aus. Eine FODMAP-arme Diät reduziert reizdarmtypische Symptome, verringert die Symptomschwere und hat einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten.^{131,134,135}

1.4.5.4 Veränderung der Darmflora

Durch die Untersuchung des 16S-rRNA- Gens aus dem Stuhl lässt sich die Mikrobiotadiversität bestimmen. Pozuelo et al. untersuchten die Mikrobiotadiversität von 113 Patienten mit RDS und verglichen sie mit der Mikrobiotadiversität von 66 gesunden Personen der Kontrollgruppe. Sie konnten zeigen, dass die Patienten mit RDS eine geringere Mikrobiotadiversität aufwiesen. Die Anzahl an Firmicutes war bei Patienten mit RDS signifikant niedriger als bei gesunden Kontrollen, wo sie als prädominanter Stamm im GI-Trakt vorkommen. RDS Patienten zeigten zudem eine erhöhte Anzahl an Bacteroidetes.¹³⁶ Auch Zhuang et al. berichten von einer erhöhten Anzahl an Bacteroidetes bei RDS Patienten.¹³⁷

1.4.5.5 Störung des enteralen Immungleichgewichts

Es konnte in Kolonbiopsien (rektalen Biopsien) eine erhöhte Anzahl von intraepithelialen Immunzellen und Mastzellen in der Lamina propria von Patienten mit PI-RDS nachgewiesen werden.¹³⁸ Die Dichte von Immun- und Mastzellen in der Schleimhaut von Patienten, die einer anderen Subgruppe des RDS angehören, unterscheidet sich nicht von denen gesunder Kontrollen.¹³⁹ Die Störung des enteralen Immungleichgewichts findet sich also vor allem bei einer Untergruppe von Reizdarmpatienten, und zwar solchen mit PI-RDS.

1.4.6 Diagnostik

Die wichtigsten Komponenten zur Diagnosestellung sind die Anamnese und der Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen. In der Anamnese sollte exploriert werden, ob Muster und Ausmaß der Beschwerden typisch für das Reizdarmsyndrom sind. Hierbei kann auch auf

sogenannte „Symptomtagebücher“ zurückgegriffen werden, um ein möglichst genaues Bild der Beschwerden darzustellen. Um die Symptome abschließend zu bewerten, sollten die o.g. Diagnosekriterien des RDS beachtet werden. Der Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen sollte in Abhängigkeit des Leitsymptoms erfolgen. Alarmsymptome, welche nicht mit der Diagnose eines RDS vereinbar sind, sollten ausgeschlossen werden.⁶⁵ Sie umfassen unter anderem: Schmerzen abseits des Nabels, Ausstrahlung der Schmerzen, schwere Diarrhö, sichtbares Blut im Stuhl, Fieber, ungewollte Gewichtsabnahme, Wachstumsstörung, Menstruationsstörungen, Pubertas tarda, Leistungsknick, tastbare Resistenzen und familiäre Vorgeschichte entzündlicher Darmerkrankungen.¹⁴⁰

Sollte das Hauptsymptom Diarrhö sein, ist es notwendig eine diagnostische Abklärung durchzuführen. Diese sollte eine Erregerdiagnostik im Stuhl als auch endoskopische und funktionsdiagnostische Untersuchungen beinhalten. Bei Frauen mit reizdarmtypischen Symptomen, wie abdominellen Schmerzen, sollte im Rahmen der Basisdiagnostik eine gynäkologische Abklärung stattfinden.

Im Rahmen eines Basis-Labors durchzuführende Untersuchungen beinhalten:

Tabelle 5: Basislabor und individuell weiterführende Laboruntersuchungen zur Diagnosestellung RDS
Modifiziert nach Layer et al.⁶⁵

Generell empfohlene Laboruntersuchungen:
Blutbild
BSG/CRP
Urinstatus
Individuell weiterführende Laboruntersuchungen:
Serum-Elektrolyte, Nierenretentionswerte, Leber- und Pankreasenzyme
TSH
Blutzucker/HbA1c
Stuhl-Mikrobiologie (vor allem bei Diarrhö)
Zöliakie-AK (Transglutaminase-AK)
Calprotectin A/Lactoferrin im Stuhl

1.4.7 Therapie

1.4.7.1 Allgemeine Therapieverfahren

Die Grundzüge der symptomunabhängigen Therapie des Reizdarmsyndroms umfassen die Vermittlung eines einleuchtenden individuellen Krankheitsmodells und eines übereinstimmenden Behandlungskonzepts. Es gibt aufgrund der unterschiedlichen Ausprägungsformen des RDS keine kausale Standardtherapie. Infolge dessen sollte eine symptomorientierte medikamentöse Therapie erfolgen, dessen Erfolg sich an der Symptombesserung und Verträglichkeit messen lässt. Bleibt der Therapieerfolg aus, sollte nach spätestens 3 Monaten eine Therapie mittels eines anderen Medikaments angestrebt werden. Bei unzureichendem Ansprechen auf eine Monotherapie können Kombinationstherapien verschiedener Medikamente als auch medikamentöse und nicht medikamentöse Behandlungsstrategien erfolgen. Aufgrund der Komorbidität des RDS mit depressiven und somatischen Störungen, sowie Angststörungen, sollten psychische Einflussfaktoren exploriert werden. Diese Einflussfaktoren bieten einen Ansatzpunkt für eine günstige Beeinflussung des Behandlungserfolgs. Es ist wichtig die subjektive Einschätzung des Patienten bezüglich der Schwere seiner Symptome und der damit verbundenen Auswirkungen auf seinen Alltag zu erheben, um die Bedeutung der Erkrankung für den Patienten verstehen zu können.⁶⁵

1.4.7.2 Symptomabhängige Therapieverfahren

1.4.7.2.1 Ernährung

Für Reizdarmpatienten gibt es keine allgemein gültigen Ernährungsempfehlungen. Individuelle Ernährungsempfehlungen orientieren sich an den jeweiligen Symptomen des Patienten. Eine FODMAP-arme Diät kann zur Verbesserung der Symptomatik beitragen. Sollte es Anhaltspunkte für eine Nahrungsmittelunverträglichkeit geben, sollte diese diagnostisch abgeklärt werden und bei Sicherung der Diagnose behandelt werden. Der Einsatz von ausgewählten Probiotika kann in der Behandlung des RDS sinnvoll sein und zeigt eine signifikant bessere Wirksamkeit als Placebos.¹⁴¹

1.4.7.2.2 Psyche

Geeignete psychotherapeutische Verfahren sind beispielsweise darmbezogene Hypnose, kognitive Verhaltenstherapie und psychodynamische Therapie. Sie haben sich als sinnvolle und effektive Therapie des RDS erwiesen. Sollte eine psychische Komorbidität vorliegen, ist die Therapie mit Antidepressiva indiziert.⁶⁵

1.4.7.2.3 Schmerzen

Die Behandlung von Schmerzen sollte mit Spasmolytika, SSRI und Phytotherapeutika erfolgen. Auf periphere Analgetika, wie ASS, Paracetamol, NSAR und Metamizol sollte in der Schmerztherapie des RDS verzichtet werden.⁶⁵

1.4.7.2.4 Diarrhö

Geeignete Medikamente zur Behandlung von Diarrhö sind Loperamid, Colestyramin, Probiotika und Ballaststoffe. Auf eine Behandlung der Diarrhö mit Antibiotika sollte verzichtet werden.⁶⁵

1.4.7.2.5 Obstipation und Blähungen

Medikamente, die effektiv gegen eine Obstipation sind, können auch Beschwerden, wie Blähungen und abdominelle Distension verbessern. Beim RDS-O sollten Therapieversuche mit wasserlöslichen Ballaststoffen, wie zum Beispiel Flohsamenschalen versucht werden. Weiterhin kann man sich osmotischen Laxantien von Macrogoltyp, Probiotika und Spasmolytika bedienen.

2 Zielsetzung

2.1.1 Ziele

Ziel der durchgeführten Untersuchung ist

- (1) den Bekanntheitsgrad des Fäkalen-Mikrobiota-Transfers zu ermitteln und zu erfassen ob eine derartige Maßnahme von Patienten als akzeptabel empfunden wird.
 - a. Zudem soll der Bekanntheitsgrad und die Akzeptanz des DIY-FMT ermittelt werden.
- (2) die Ermittlung des von den Patienten favorisierten Applikationswegs des Fäkalen-Mikrobiota-Transfers.
- (3) die Klärung der Frage inwieweit unterschiedliche (Krankheits-)Merkmale die Bereitschaft zur Durchführung eines Fäkalen-Mikrobiota-Transfers verändern, wobei insbesondere der Einfluss der Merkmale Geschlecht, Alter, Symptombdauer, Beeinträchtigung des Alltags, Lebensqualität und Arbeitsausfälle untersucht werden sollen.
- (4) die Planung und Durchführung eines FMT bei einem Reizdarmpatienten im Rahmen eines individuellen Heilversuchs
- (5) die Diskussion der Frage ob ein Fäkaler-Mikrobiota-Transfer bei Reizdarmpatienten sinnvoll und durchführbar ist, unter Berücksichtigung der Ergebnisse des individuellen Heilversuches und der Fragebogenerhebung.

2.1.2 Hypothesen

Der Fäkale-Mikrobiota-Transfer ist eine den RDS Patienten bekannte Behandlungsmethode. Viele Patienten empfinden eine derartige Maßnahme als akzeptabel und würden einen FMT als Therapiemöglichkeit in Erwägung ziehen. Die favorisierte Applikationsmethode ist die Koloskopie. Krankheitsdauer, Einschränkung der Lebensqualität durch das RDS und Arbeitsausfälle durch das RDS beeinflussen die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT.

3 Material und Methoden

3.1 Fragebogenerhebung

3.1.1 Studiendesign

3.1.1.1 Studententyp

Es handelt sich um eine fragebogengestützte Querschnittstudie. Die inhaltliche und formelle Gestaltung der Studie erfolgte im Oktober 2015. Es handelt sich um eine freiwillige und anonyme Fragebogenerhebung bei Reizdarmpatienten. Die Erhebung der Daten erfolgte von April 2016 bis September 2016 nach Erhalt eines positiven Ethikvotums (siehe Anhang, 8.5) am 1.12.2015.

3.1.1.2 Stichprobe

Der Befragungszeitraum erstreckte sich über sechs Monate. Befragt wurden Reizdarmpatienten im Alter von 18 Jahren und darüber. Dies ergab eine Stichprobe von insgesamt 356 Teilnehmern.

Die Teilnehmer wurden über die Praxis Internistenzentrum- MVZ Gauting-Starnberg durch Prof. Dr. Martin Storr rekrutiert. Zudem wurde der Fragebogen auf Informationsabenden zum Thema Reizdarmsyndrom durch Prof. Dr. Martin Storr ausgelegt. Die Zuständigen der Dt.-Reizdarmselbsthilfe e.V (Gemeinnütziger Verein), dem MAGDA (unabhängige Informationsforum für Magen-Darm-Erkrankungen der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität), als auch des RDS-Forum (www.rds-forum.de) und die Reizdarmselbsthilfegruppe (www.reizdarmselbsthilfe.de) wurden angeschrieben und um eine Verbreitung des Fragebogens gebeten. Es gab die Möglichkeit den Fragebogen online auszufüllen.

3.1.2 Fragebogen

Der Fragebogen (siehe Anhang, 8.6.2) wurde selbst konzipiert. In Teil 1 des Fragebogens werden Geschlecht und Alter des Probanden abgefragt. In Teil 2 werden die ROM-III-Kriterien zur Diagnose eines Reizdarmsyndroms abgefragt, der zugleich ein Einschlusskriterium darstellt.

Im nächsten Teil geht es um Merkmale der Krankheitsgeschichte und des Krankheitsverlaufs. Frage 5 wurde aus dem Fragebogen IBS-SSS übernommen und soll eine Einschätzung über

die Symptomschwere erlauben. Die Fragen 6,7 und 8 sind aus dem Fragebogen IBS-QOL übernommen und sollen eine Einschätzung über Einschränkung der Lebensqualität erlauben. Frage 9 zielt auf krankheitsbedingte Arbeitsausfälle und verminderte Produktivität am Arbeitsplatz auf. Sie ist kein Teil des IBS-QOL Fragebogens. Diese Frage wurde ganz bewusst gestellt, da krankheitsbedingte Arbeitsausfälle und verminderte Produktivität am Arbeitsplatz häufig von Patienten als besonders belastende Umstände vorgebracht werden. Die Fragen 5-9 bedienen sich der Likert-Skala und weisen die Ausprägungsgrade 1= überhaupt nicht, 2 = etwas, 3 = mäßig, 4 = ziemlich, 5 = sehr auf. Auf die Abfrage des kompletten IBS-SSS Fragebogens sowie des kompletten IBS-QOL Fragebogens wurde verzichtet, um die Teilnehmer nicht mit zu vielen Fragen -auch auf Kosten der Rücklaufquote- überzustrapazieren.

Nach Teil 2 des Fragebogens wurde eine Zwischenfrage gestellt. Diese lautet: „Ich habe vom Fäkalen-Mikrobiota-Transfer (FMT) zur Therapie des Reizdarmsyndroms gehört“. Durch Beantwortung dieser Frage soll in der Auswertung eine Aussage über den Bekanntheitsgrad des FMT in der gesamten Stichprobe getroffen werden. Für alle Probanden, denen der FMT kein Begriff ist, folgt eine kurze Erklärung in der die Durchführung eines FMT und sein potentieller Nutzen beim RDS beschrieben sind. Im folgenden Teil 3 des Fragebogens geht es um Fragen zum Thema FMT. Durch deren Beantwortung sollen Aussagen über die Akzeptanz der Methode und die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT gemacht werden. Es wird abgefragt, ob die Probanden bereit wären, einen FMT durchzuführen, welche Applikationsform Sie bevorzugen würden und ob sie bereit wären einen DIY-FMT durchzuführen.

3.1.3 Statistische Auswertung

Die Daten wurden deskriptiv und bivariat ausgewertet. Die Analyse wurde mit dem Softwareprogramm SPSS Version 23 für macOS X durchgeführt. Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels SPSS Version 23 für macOS X und Microsoft Power Point Version 14.3 für macOS X.

Die Ergebnisse beziehen sich auf die je Frage gültigen Werte N. Es werden für jede Variable die gültigen Werte N als auch die fehlenden Daten (m.d., missing data) angegeben. Die Beschreibung der Stichprobenmerkmale erfolgt durch Häufigkeiten und explorative Datenanalysen. Als Streuungsmaße werden bei normalverteilten Daten Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle, bei nicht-normalverteilten Daten Median und Interquartilenrang angegeben. Um die Häufigkeitsverteilung in Subgruppen bivariat zu untersuchen, wurde für

dichotome Variablen ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine explorative Studie handelt, wurde auf eine Bonferroni-Korrektur für multiples Testen verzichtet. Bei allen statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von 5% gewählt.

Um den Einfluss des Alters auf die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT mittels Kreuztabelle und Chi²-Test zu untersuchen wurden zwei Altersgruppen gebildet. Dazu wurde die Altersverteilung am Median geteilt, so dass eine Gruppe von 18 bis 36 Jahre entstand und eine Gruppe von 37 bis 78 Jahre.

Um den Einfluss der Dauer der reizdarmtypischen Symptome auf die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT mittels Kreuztabelle und Chi²-Test zu untersuchen wurden zwei Gruppen gebildet. Dazu wurden die Teilnehmer, welche seit weniger als einem Jahr und welche seit zwei bis fünf Jahren an RDS-typischen Symptomen litten, zu einer Gruppe zusammengefasst. Die andere Gruppe setzte sich aus den Teilnehmern zusammen, welche seit über fünf Jahren an RDS-typischen Symptomen leiden.

Um den Einfluss des RDS auf die Lebensqualität, die Leistungsfähigkeit und das Arbeitsleben zu untersuchen wurden fünf Likert-skalierte Fragen gestellt. Die Skala reicht jeweils von 1 (überhaupt nicht), 2 (etwas), 3 (mäßig), 4 (ziemlich) bis 5 (sehr).

Um die Lebensqualität zu untersuchen wurden Fragen aus dem IBS-QOL-Bogen (Fragen 6,7 und 8) und dem IBS-SSS-Bogen (Frage 5) gestellt und sind unter den Unterpunkten „Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch das RDS“ (Frage 5), „Weniger Freude im Leben durch das RDS“ (Frage 6), „Weniger Leistungsfähigkeit durch das RDS“ (Frage 7) und „Vereinnahmung des Lebens durch das RDS“ (Frage 8) in die statistische Bewertung eingeflossen. Der Einfluss des RDS auf das Arbeitsleben wurde unter dem Punkt „Vermehrte Arbeitsausfälle durch das RDS“ (Frage 9) in der statistischen Auswertung behandelt

Um eine übersichtliche und vergleichende Darstellung der Antworten zu den Fragen fünf bis neun zu erreichen, wurden zusätzlich in der statistischen Auswertung die Antwortmöglichkeiten 1 (überhaupt nicht), 2 (etwas) und 3 (mäßig) unter „überhaupt nicht bis mäßig“ zusammengefasst und die Antworten 4 (ziemlich) bis 5 (sehr) unter „ziemlich bis sehr“ zusammengefasst. Diese dichotomisierte Darstellung erlaubt es zudem, dass Zusammenhänge in Kreuztabellen dargestellt werden können.

3.1.4 Ethik und Datenschutz

Das Forschungsvorhaben wurde der Ethikkommission der LMU München (Pettenkofenstr. 8a, 80336) vorgelegt und erhielt nach Beratung der Verantwortlichen am 1.012.2015 ein positives Votum.

Datenschutzrechtliche Fragen wurden dem Datenschutzbeauftragten der LMU vorgetragen. Dieser befand den Fragebogen, als auch die Online-Umfrage als datenschutzrechtlich einwandfrei. Die „Verpflichtungserklärung für Studenten/Doktoranden auf das Datengeheimnis im Rahmen medizinisch-wissenschaftlicher Forschungsstudien“ wurde unterschrieben.

3.2 Individueller Heilversuch

Der Fäkale-Mikrobiota-Transfer des beschriebenen Patienten hat Ende Januar 2014 stattgefunden. Zu dieser Zeit gab es keine deutschsprachigen Empfehlungen zur Durchführung eines FMT. Die englischsprachigen Empfehlungen beschränkten sich weitestgehend auf die Therapie von refraktären *Clostridium difficile* Infektionen.

Zum Zeitpunkt des individuellen Heilversuches gab es bezüglich der Durchführung des FMT keinen gemeinsamen Konsens der verschiedenen Organisationen und Gesellschaften für Gastroenterologie.

Um unserem Patienten eine erfolgreiche und sichere Therapie zu ermöglichen, wurde eine umfassende Literaturrecherche durchgeführt, in der Informationen zum neuesten Stand der Durchführung eines FMT gesammelt und bewertet wurden. Es wurden 31 Veröffentlichungen identifiziert, die Informationen und Empfehlungen zur Durchführung eines FMT geben. Die Grundlagen der Spenderauswahl, des Screenings von relevanten übertragbaren Krankheiten und die Verarbeitung von frischem Stuhl wurden erstmals durch die „Fecal-Microbiota-Transplantation Working Group“ umrissen.⁹ In Anlehnung an diese Veröffentlichung von Bakken et al., in Kombination mit weiteren identifizierten Veröffentlichungen, wurden die im Folgenden beschriebenen Frage- und Screeningbögen erstellt.

3.2.1 Auswahl des Patienten und des Spenders

Der Patient stellte sich mit dem Wunsch einen Fäkalen-Mikrobiom-Transfer durchführen zu lassen in der CED-Sprechstunde der Medizinischen Klinik II des Klinikums der Universität München vor. Der Patient war durch eine Internetrecherche auf diese Therapieform

aufmerksam geworden und hatte konkrete Vorstellungen über den Ablauf der Maßnahme. Als mögliche Spenderin hat er seine Tochter vorgeschlagen.

Die endgültige Zusage, ob die Tochter als Spenderin in Frage kommt, konnte erst gegeben werden, nachdem eine Screening Untersuchung des Blutes und des Stuhls stattgefunden hat und in dieser keine übertragbaren Krankheiten nachgewiesen werden konnten.

3.2.2 Screening Fragebogen und Screening Untersuchungen

Es müssen gewisse Kriterien erfüllt werden, um als Spender in Frage zu kommen. Die Ausschlusskriterien glichen sich in allen Veröffentlichungen weitestgehend. Bakken et al. lehnten ihre Ausschlusskriterien an den „American Association of Blood Banks Donor History Questionnaire“ an, um das Risikoverhalten des Spenders einzuschätzen und somit die Ansteckung mit Infektionskrankheiten so weit wie möglich auszuschließen.⁹ Bei Erstellung des Screening Fragebogens (siehe Anhang, 8.7.1, 8.7.2) wurde sich an ebendiesem Fragebogen orientiert. Zusätzlich wurde der Fragebogen unter Verwendung des Spenderfragebogens für Blutspenden des Deutschen Roten Kreuzes und des Universitätsklinikums Freiburg um einige Punkte erweitert und modifiziert.

Der eigens für den individuellen Heilversuch erstellte Fragebogen enthält Fragen zum Gesundheitszustand und zur Krankengeschichte, Fragen zu Infektionskrankheiten, die durch Blut übertragen werden können und Fragen zu weiteren Risikofaktoren, die eine mögliche Infektion begünstigen, wie beispielsweise ungeschützter Geschlechtsverkehr.

Die Frage zu einer Antibiotikatherapie in den vergangenen 3 Monaten, soll Aufschluss über die Stabilität der intestinalen Mikrobiota geben. Nur Spender mit einer stabilen, nicht durch die Antibiotikatherapie veränderten Darmflora, kommen in Frage.

Um das Risikoverhalten und den Gesundheitszustand von Spender und Empfänger einschätzen zu können, wurde der Bogen von beiden Parteien ausgefüllt.

Ebenso wurden Blut und Stuhl des Spenders als auch des Empfängers untersucht um ein Abbild des aktuellen Gesundheitszustandes zu erlangen und um die Übertragung einer Infektion durch den FMT auszuschließen.

Der Faeces der Spenderin und des Empfängers wurden auf enteropathogene Viren und Bakterien (einschließlich Clostridium-difficile-Toxin), Parasiten, Wurmeier und Pilze untersucht. Es wurde vorab serologisch auf mögliche übertragbare Krankheiten wie Hepatitis A, B und C, HIV, Epstein-Barr-Virus, Zytomegalievirus, Herpes-Simplex-Virus, Varizella-Zoster-Virus und Syphilis getestet.

3.2.3 Patienteninformation und Einwilligung

Der Aufklärungsbogen (siehe Anhang, 8.7.4) gibt allgemeine Informationen zum Fäkalen-Mikrobiom-Transfer und bildet den Stand der Forschung zum Zeitpunkt des von uns durchgeführten individuellen Heilversuchs ab. Er beinhaltet Informationen zum Ablauf des FMT, zu Spender- und Empfänger Screening, Stuhlaufbereitung, Empfängervorbereitung und Durchführung des FMT. Es wird ausführlich auf Risiken und kurz- und langfristige Nebenwirkungen eingegangen. Im letzten Abschnitt wird der Patient über seine Rechte aufgeklärt.

3.2.4 Durchführung des FMT

Der Patient wurde vor dem Transfer über 3 Tage mit Ciprofloxacin und Metronidazol behandelt, um eine stabile Ausgangslage des Mikrobioms vor FMT zu schaffen, und daraufhin einer Darmvorbereitung zur Koloskopie unterzogen. Zwei Stunden vor dem FMT erhielt der Patient 4mg Loperamid.

Der FMT erfolgte im Rahmen einer Koloskopie, in der sich ein Normalbefund zeigte. 500 ml der aufbereiteten Darmflora der Spenderin (150 g Stuhl ad 500 ml NaCl in Suspension) wurden durch den Arbeitskanal des Koloskops in das Zökum eingebracht. Vier und acht Stunden nach dem FMT erhielt der Patient erneut jeweils 2mg Loperamid, um eine lange Kontaktzeit des eingebrachten Fremdstuhls mit dem Empfängercolon zu ermöglichen.¹⁴²

3.2.5 Follow-Up Fragebogen als Erfolgskontrolle

Da das Reizdarmsyndrom eine Ausschlussdiagnose ist, vor allem durch seine klinische Symptomatik definiert ist und kein organpathologisches Korrelat hat, ist es nicht möglich den Erfolg des FMT anhand eines bestimmten Werts abzubilden.

Die klinische Symptomatik als auch Fragen zur Symptomschwere und der Lebensqualität des Patienten erschienen uns als geeignete Indikatoren zur Überprüfung des Erfolgs des FMT.

Wir entwickelten einen Follow-Up-Fragebogen bestehend aus einem Individuellen Symptom Score, dem Birmingham Symptom-Fragebogen bei RDS, der Bristol-Stuhlformen-Skala, dem IBS-QOL zur Erfassung der Lebensqualität und dem IBS-SSS zur Erfassung der Symptomschwere. Die Schmerzen wurden anhand der Visuellen Analogskala abgefragt. Der Fragebogen wurde vor dem FMT, 1 Woche und 12 Wochen nach dem FMT im Rahmen des Follow-Up ausgefüllt.

3.2.5.1 IBS-Quality of life-Fragebogen (IBS-QOL-Fragebogen)

Der IBS-QOL-Fragebogen ist eine für das Reizdarmsyndrom spezifische Messung der Lebensqualität, die verwendet werden kann, um die Auswirkungen des Reizdarmsyndroms und seiner Behandlung zu beurteilen. Er wurde von einem Team von Forschern der Universität Washington, Seattle unter der Leitung von Dr. Donald L. Patrick und Dr. Douglas Drossman mit Unterstützung der Novartis Pharmaceuticals Corporation entwickelt. Der Fragebogen besteht aus 34 Items, mit einer Likert-skalierten Antwortskala (1 = überhaupt nicht, 2= etwas, 3 = mäßig, 4 = ziemlich, 5 = sehr). Die individuellen Antworten auf die 34 Items werden zu einer Gesamtpunktzahl summiert und gemittelt und dann zur Erleichterung der Interpretation in eine 0-100-Skala transformiert, wobei höhere Werte eine bessere IBS-spezifische Lebensqualität anzeigen.

The transformation formula used for the IBS-QOL total and scale scores is:

$$\text{Score} = \frac{\text{The sum of the items - lowest possible score}}{\text{Possible raw score range}} * 100$$

Abbildung 1 IBS-QOL Transformations-Skala

Die Abbildung zeigt die Formel, anhand derer die individuellen Antworten auf die 34 Items des IBS-QOL in eine 0-100 Skala transformiert werden können, um eine übersichtlichere Darstellung und bessere Vergleichbarkeit zweier Ergebnisse zu erzielen.

3.2.5.2 IBS-Severity-Scoring-System (IBS-SSS)

Der IBS-SSS ist ein Fragebogen, der die GI-Symptome von Patienten mit RDS nach ihrem Schweregrad einordnet. Er besteht aus zwei Teilen, wobei der erste Teil die Fragen zur Erfassung der Symptomschwere enthält und 5 Scoring Fragen beinhaltet. Themen der Fragen sind Bauchschmerzen, Bauchblähungen, Zufriedenheit über Stuhlgewohnheiten und die Lebensqualität der Patienten. Die Auswertung des IBS-SSS erfolgt mithilfe einer Skala, auf der 0–100 Punkte für jede Frage vergeben werden können. Das heißt, das insgesamt 0–500 Punkte erreicht werden können, wobei 0 Punkte keine Beschwerden und 500 Punkte maximale Beschwerden bedeuten. Der IBS-SSS wurde von Betz et al. 2013 in deutscher Sprache validiert.¹⁴³

3.2.6 Mikrobiomuntersuchung als Erfolgskontrolle

Um die Mikrobiomveränderungen vor und nach FMT differenzieren zu können, wurden 16 S-rRNA-Mikrobiomanalysen der Stuhlproben durchgeführt. Untersucht wurden Proben der Spenderin und des Empfängers vor dem FMT und Proben des Empfängers 1, 2 und 3 Wochen nach dem FMT.

4 Ergebnisse

4.1 Fragebogenerhebung

4.1.1 Rücklauf

Insgesamt nahmen 365 Teilnehmer an der Umfrage teil. 306 Teilnehmer füllten den Fragebogen online aus, 50 Teilnehmer nahmen an der schriftlichen Umfrage teil. Zur Datenauswertung wurden alle Fragebögen von Personen eingeschlossen, welche die Einschlusskriterien erfüllten. Von den Personen, die den Fragebogen online ausfüllten, erfüllten 243 die Einschlusskriterien. Die Fragebögen von 63 Personen erfüllten die Einschlusskriterien nicht und wurden ausgeschlossen. Von den 243 eingeschlossenen Patienten füllten 204 ihre Bögen komplett aus und 39 füllten ihre Bögen nicht komplett aus.

Es wurden insgesamt 80 Fragebögen zur schriftlichen Bearbeitung ausgegeben, von denen 50 Bögen zurückgegeben wurden. Die Rücklaufquote lag somit bei 62,5%. Von den 50 zurückgegebenen Bögen wurden 25 Bögen bearbeitet. 7 Personen erfüllten die Einschlusskriterien nicht und wurden somit ausgeschlossen. 18 Personen erfüllten die Einschlusskriterien und wurden eingeschlossen. Von diesen 18 Personen, füllten 11 Personen den Fragebogen komplett aus und 7 Personen füllten den Fragebogen nicht komplett aus.

Insgesamt wurden 261 Bögen in die endgültige Datenauswertung eingeschlossen, zusammengesetzt aus 243 online ausgefüllten Bögen und 18 schriftlich ausgefüllten Bögen.

Eingeschlossen wurden Personen im Alter von 18 Jahren und darüber. Die Grunderkrankung Reizdarmsyndrom musste gegeben sein. Dies wurde anhand der ROM-III-Kriterien mithilfe des Fragebogens überprüft. Nur Personen, die die ROM-III-Kriterien erfüllten, wurden eingeschlossen. Zudem musste die Einwilligungserklärung (siehe Anhang, 8.6.1) unterschrieben worden sein.

Personen, die unter 18 Jahre alt waren wurden ausgeschlossen. Personen, die die ROM-III-Kriterien zur Diagnose eines Reizdarmsyndroms nicht erfüllten und Personen, die die Einwilligungserklärung nicht unterschrieben hatten, wurden ausgeschlossen.

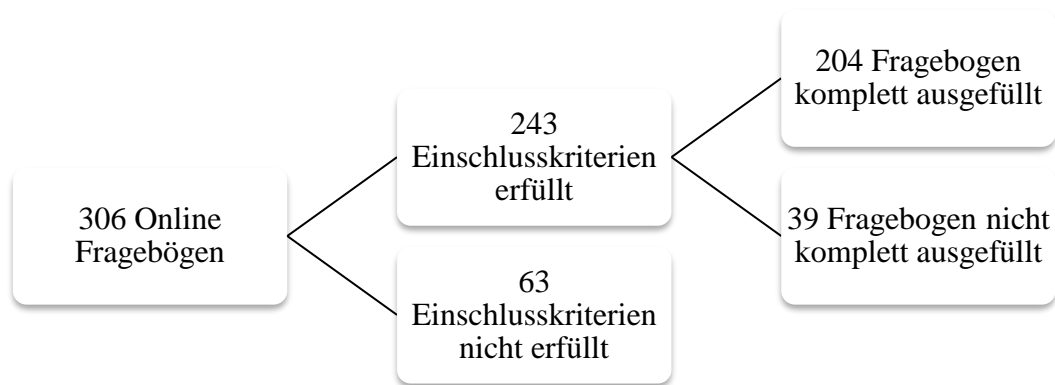


Abbildung 2 Einschluss der Online-Fragebögen

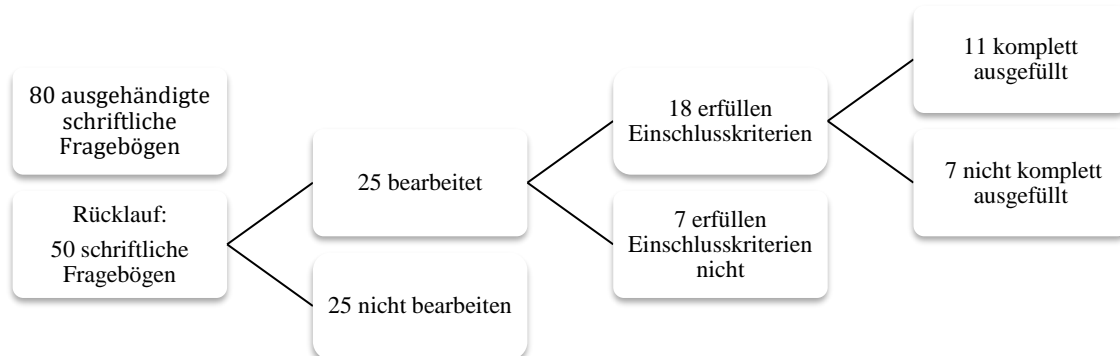


Abbildung 3 Einschluss der Schriftlichen Fragebögen

4.1.2 Merkmale der Stichprobe

Insgesamt wurden 261 von 356 Teilnehmern in die endgültige Datenauswertung eingeschlossen, zusammengesetzt aus 243 Teilnehmern, die den Bogen online ausfüllten und 18 Teilnehmer die den Bogen schriftlich ausfüllten. 104 Teilnehmer wurden aufgrund nicht erfüllter Einschlusskriterien ausgeschlossen. Von den 261 Teilnehmern füllten 215 Teilnehmer den Bogen komplett aus.

4.1.2.1 Alter und Geschlecht

Der jüngste Teilnehmer war 18 Jahre alt, der Älteste 78 Jahre alt. Der Median liegt bei 36 Jahren. Es handelt sich um eine nicht-parametrische Altersverteilung.

Es nahmen 61 Männer (23,4%) und 200 Frauen (76,6%) an der Umfrage teil.

Tabelle 6: Altersverteilung der Stichprobe

		Statistik	Standardfehler
Alter	Mittelwert	39,02	,880
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze Obergrenze	37,29 40,76
	5% getrimmtes Mittel	38,41	
	Median	36,00	
	Varianz	202,023	
	Standardabweichung	14,213	
	Minimum	18	
	Maximum	78	
	Spannweite	60	
	Interquartilbereich	23	
	Schiefe	,546	,151
	Kurtosis	-,696	,300

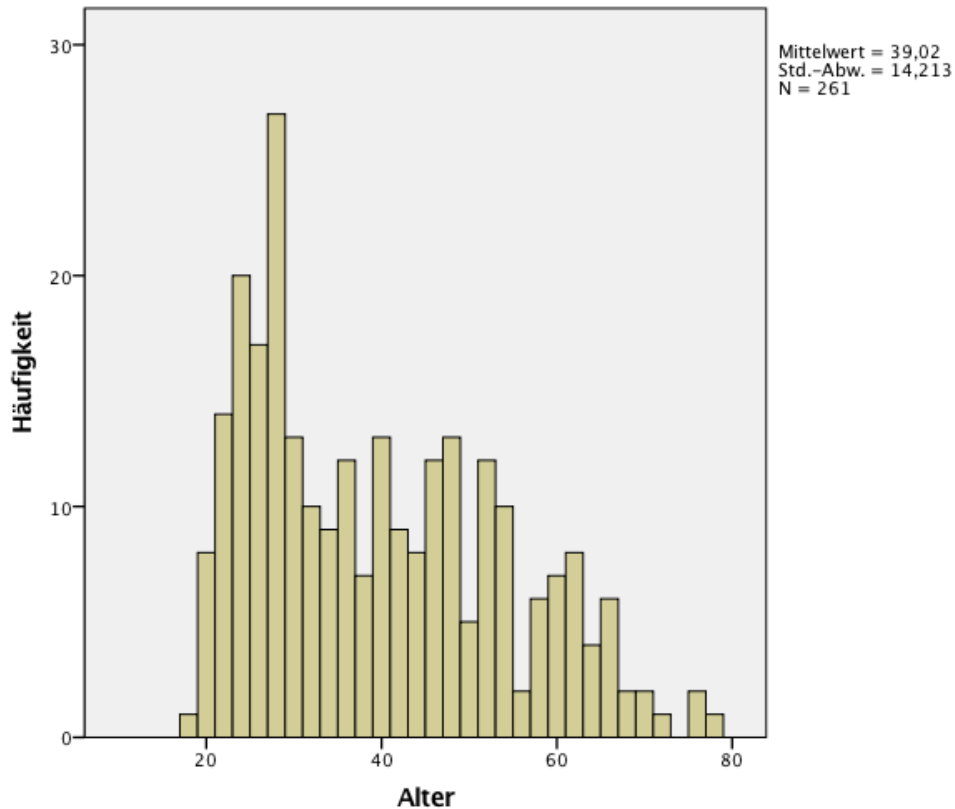


Abbildung 4: Histogramm der Altersverteilung der Stichprobe

4.1.2.2 Symptombdauer

Die Mehrheit der Teilnehmer (55,1%, 141/256; m.d. = 5) leidet seit über fünf Jahren an RDS-typischen Symptomen. 34,4% der Teilnehmer (88/256; m.d. = 5) gaben an seit größer gleich ein bis fünf Jahren an den Symptomen zu leiden. 10,5% (27/256; m.d. = 5) Teilnehmer gaben eine Symptombdauer von weniger als einem Jahr an.

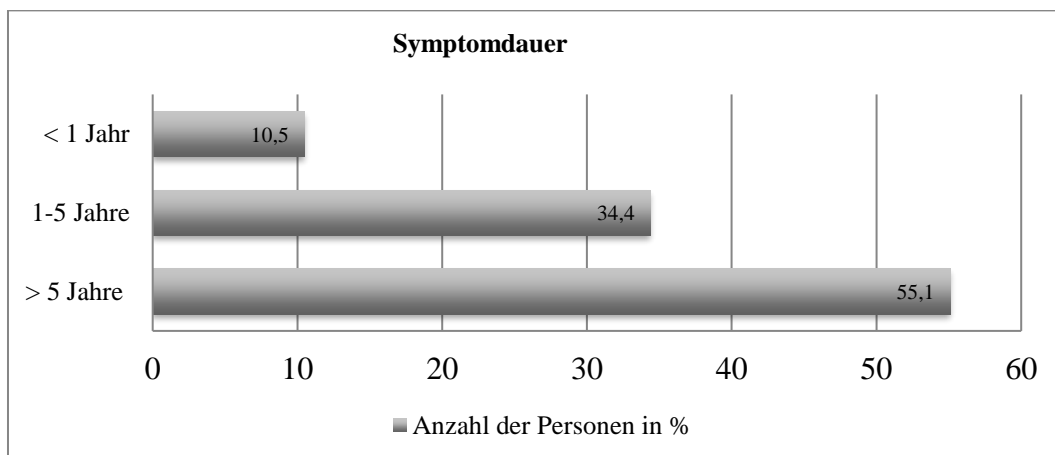


Abbildung 5 Symptombdauer der Befragten (N=256; m.d.=5)

Die Abbildung zeigt die Dauer der reizdarmtypischen Symptome, aufgeteilt in die Gruppen Symptombdauer <1 Jahr, 1-5 Jahre, >5 Jahre. Die Anzahl der Personen in % ist der x-Achse zu entnehmen.

4.1.2.3 Stuhlverhalten

Die Mehrheit der befragten Patienten (57,4%, 147/256; m.d. = 5) litt an RDS-D, 26,6% (68/256; m.d. = 5) an RDS-A und 16,0% (41/256; m.d. = 5) an RDS-O.

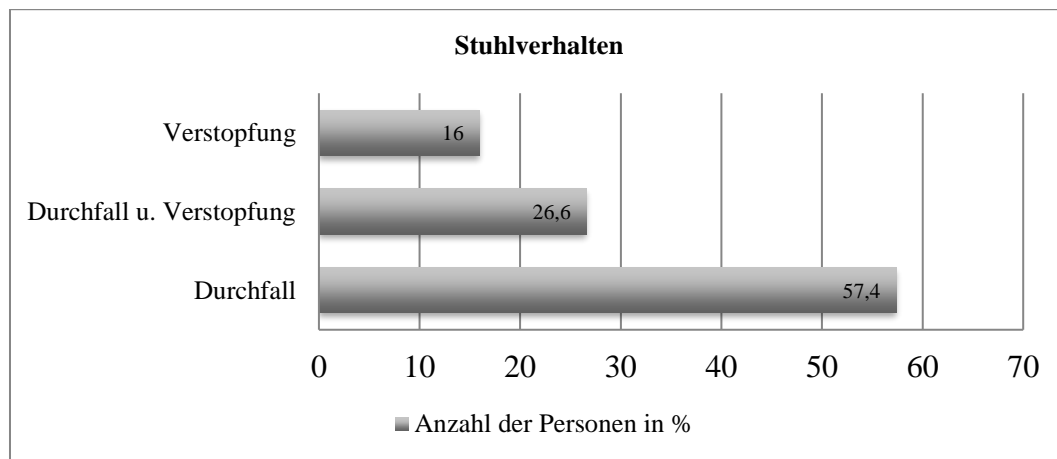


Abbildung 6 Stuhlverhalten der Befragten

Die Abbildung zeigt die Dauer der reizdarmtypischen Symptome, aufgeteilt in die Verstopfung (RDS-O), Durchfall und Verstopfung (RDS-M) und Durchfall (RDS-D). Die Anzahl der Personen ist der x-Achse zu entnehmen

4.1.2.4 Zufriedenheit mit der Therapie und Anzahl der Therapieversuche

96,1% (244/254; m.d. = 7) der Befragten gaben an nicht zufrieden mit ihrer aktuellen Reizdarmtherapie zu sein, 3,9% (10/254; m.d. = 7) gaben an zufrieden zu sein.

69,0% (176/255; m.d. =6) der Befragten gaben an, schon erfolgreiche Therapieversuche hinter sich zu haben. 245 der Befragten machte eine Angabe zur Anzahl der bereits stattgefundenen Therapieversuche, wobei 44 Patienten bisher keine Therapie des RDS erhielten. 201 der Befragten hatten mindestens einen Therapieversuch und mehr. Im Mittel hatten diese Patienten $M=4,40$ (95% Konfidenzintervall: [3,88; 4,92] Therapieversuche. Das Maximum der Therapieversuche lag bei 20 (s. Abbildung 8).

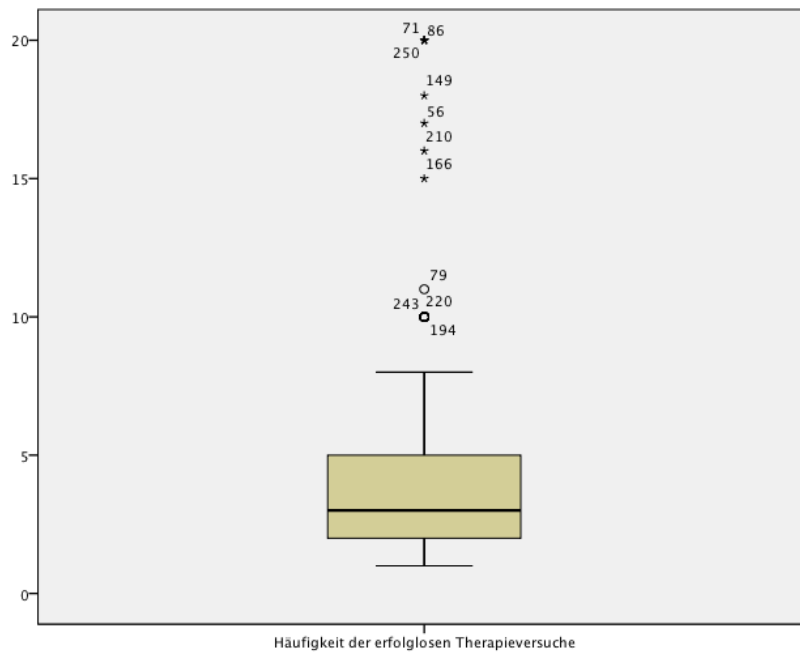


Abbildung 7 Häufigkeit der erfolglosen Therapieversuche
 Die Abbildung zeigt die Häufigkeit der erfolglosen Therapieversuche.

4.1.2.5 Lebensqualität, Leistungsfähigkeit und Arbeitsausfälle

4.1.2.5.1 Beeinträchtigung des Alltags durch das RDS

48% (123/256; m.d. = 5) der Befragten gaben an, dass das RDS ihr Leben sehr beeinträchtigt und sich „sehr störend“ auf ihren Alltag auswirkt. 0% (0/256; m.d. =5) der Teilnehmer gaben an, dass das RDS sich „überhaupt nicht“ auf ihr alltägliches Leben auswirkt. 3,5% (9/256; m.d. = 5) beschreiben die Auswirkung als „etwas störend“, 10,2% (26/256; m.d. =5) als „mäßig störend“ und 38,3% (98/256; m.d.= 5) als „ziemlich störend“.

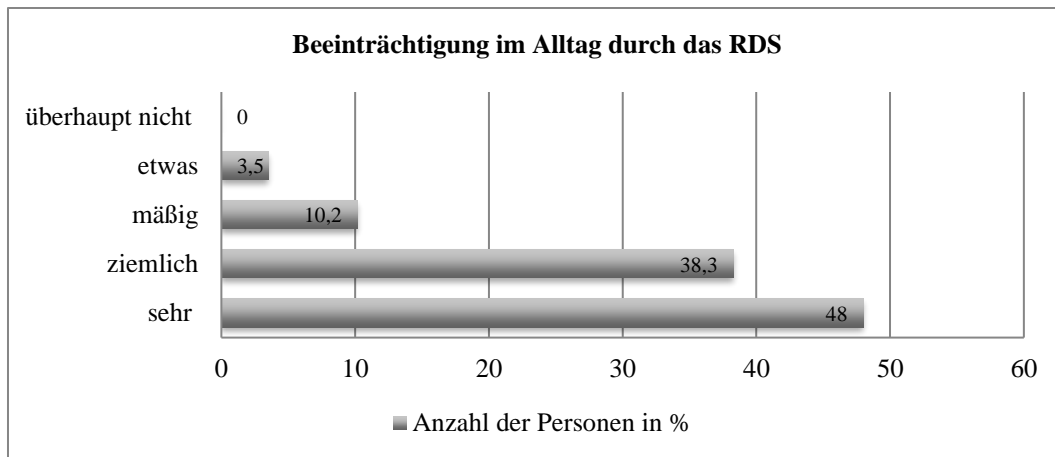


Abbildung 8 Beeinträchtigung des Alltags durch das RDS

Die Abbildung zeigt die Beeinträchtigung des Alltags durch das RDS, welche anhand einer Likert-Skala, unterteilt in überhaupt nicht, etwas, mäßig, ziemlich und sehr, abgefragt wurde. Die Anzahl der Personen in % ist der x-Achse zu entnehmen

4.1.2.5.2 Weniger Freude im Leben durch das RDS

Der Großteil (42% (107/255; m.d. =6) der Befragten bewertete die Aussage „Ich habe das Gefühl weniger Freude am Leben zu haben wegen meiner Darmbeschwerden“ mit „sehr zutreffend“. Nur 3,1% (8/255; m.d. = 6) der Befragten bewerteten die Aussage als „überhaupt nicht zutreffend“. 7,5% (19/255; m.d. = 6) gaben an, dass sie die Aussage als „etwas zutreffend“, 13,7% (35/255; m.d. =6) als mäßig zutreffend und 33,7% (86/255; m.d. = 6) als ziemlich zutreffend erachteten.

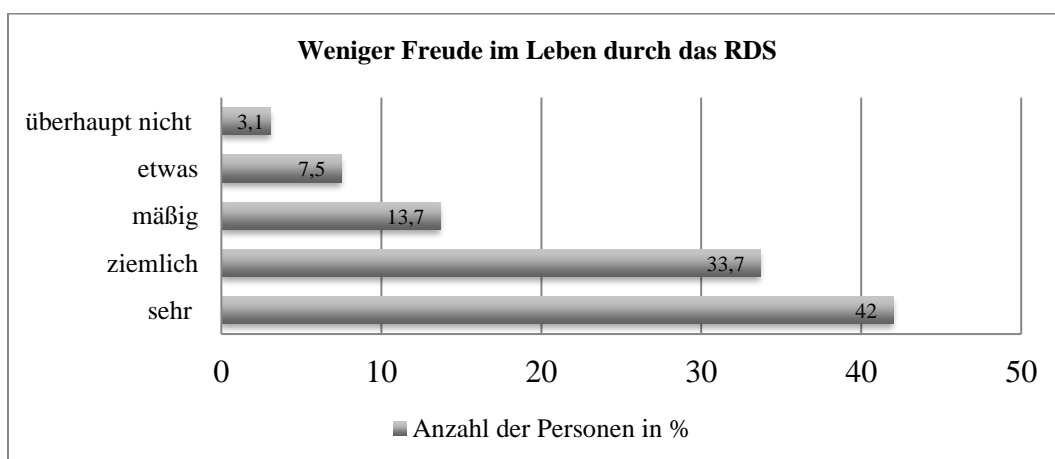


Abbildung 9 Weniger Freude im Leben durch das RDS

Die Abbildung zeigt den Einfluss des RDS auf die Lebensfreude, welche anhand einer Likert-Skala, unterteilt in überhaupt nicht, etwas, mäßig, ziemlich und sehr, abgefragt wurde. Die Anzahl der Personen ist der x-Achse zu entnehmen.

4.1.2.5.3 Weniger Leistungsfähigkeit durch das RDS

37,4% (95/253; m.d. = 7) der Teilnehmer erachten die Aussage „Ich habe das Gefühl wegen meiner Darmbeschwerden weniger leistungsfähig zu sein“ als sehr zutreffend, wohingegen 1,6% (4/254; m.d. = 7) sie als überhaupt nicht zutreffend erachten. 10,6% (27/254; m.d. = 7); gaben an, dass sie die Aussage als etwas zutreffend erachten, 14,6% (37/254; m.d. = 7); erachten sie als mäßig zutreffend und 35,8% (91/254; m.d. = 7) als ziemlich zutreffend.

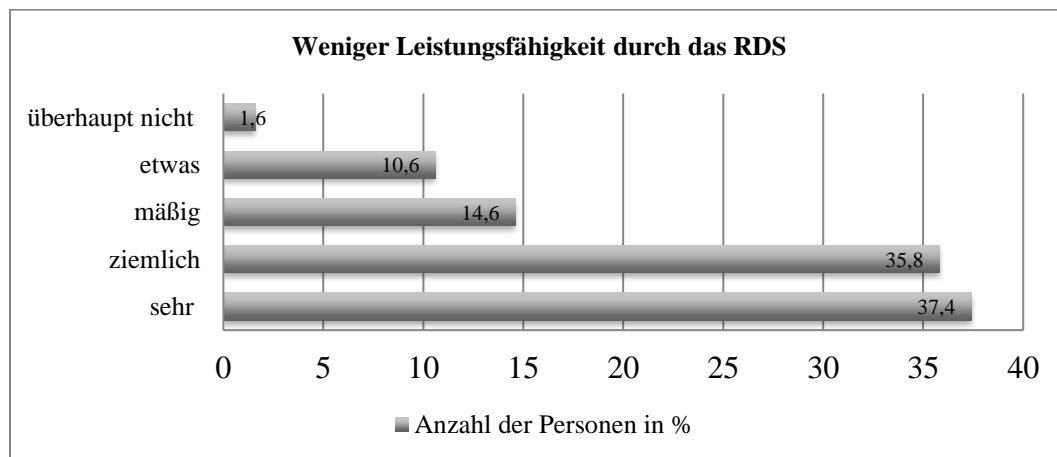


Abbildung 10 Weniger Leistungsfähigkeit durch das RDS

Die Abbildung zeigt den Einfluss des RDS auf die Leistungsfähigkeit, welche anhand einer Likert-Skala, unterteilt in überhaupt nicht, etwas, mäßig, ziemlich und sehr, abgefragt wurde. Die Anzahl der Personen ist der x-Achse zu entnehmen.

4.1.2.5.4 Vereinnahmung des Lebens durch das RDS

34,9% (89/255; m.d. = 6) der Befragten erachten die Aussage, dass sich ihr Leben nur im ihre Darmbeschwerden dreht als sehr zutreffend, wohingegen 3,9% (10/255; m.d. =6) sie als überhaupt nicht zutreffend erachten. 9,8% (25/255; m.d. =6) der Teilnehmer gaben an, die Aussage sei etwas zutreffend, 18,8% (48/255; m.d. =6) erachten sie als mäßig zutreffend und 32,5% (83/255; m.d. = 6) als ziemlich zutreffend.

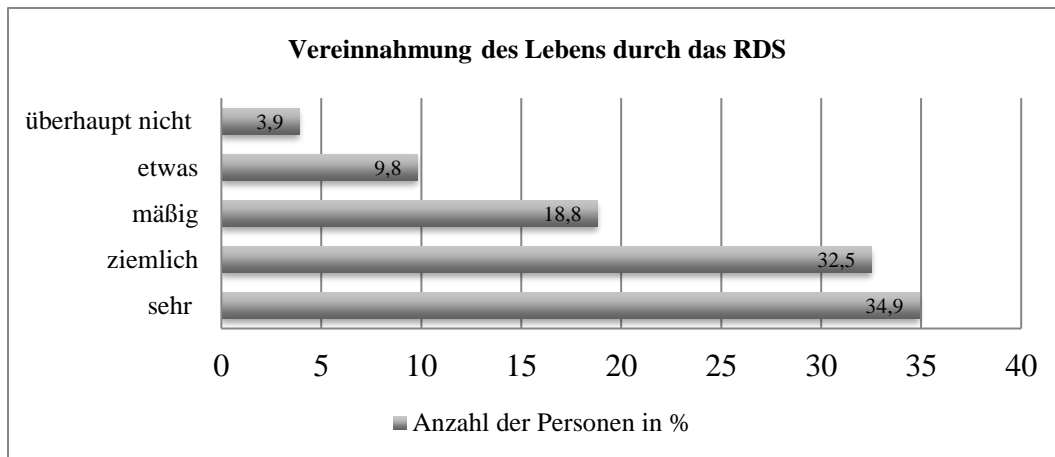


Abbildung 11 Vereinnahmung des Lebens durch das RDS

Die Abbildung zeigt, wie viele Patienten das Gefühl haben, dass das RDS ihr Leben vereinnahmt. Die Abfrage des Grades der Vereinnahmung erfolgte anhand einer Likert-Skala, unterteilt in überhaupt nicht, etwas, mäßig, ziemlich und sehr. Die Anzahl der Personen ist der x-Achse zu entnehmen.

4.1.2.5.5 Vermehrte Arbeitsausfälle und verminderte Produktivität bei der Arbeit durch das RDS

Die Aussage „Wegen meiner Darmbeschwerden fühle ich mich bei der Arbeit weniger produktiv und muss häufiger krankgeschrieben werden“ erachten 14,3% (36/252; m.d. = 9) als überhaupt nicht zutreffend, 17,1% (43/252; m.d. = 9) als etwas zutreffend, 23,0% (58/252; m.d. = 9) als mäßig zutreffend, 21,0% (53/252; m.d. = 9) als ziemlich zutreffend und 24,6% (62/252; m.d. = 9) der Befragten als sehr zutreffend.

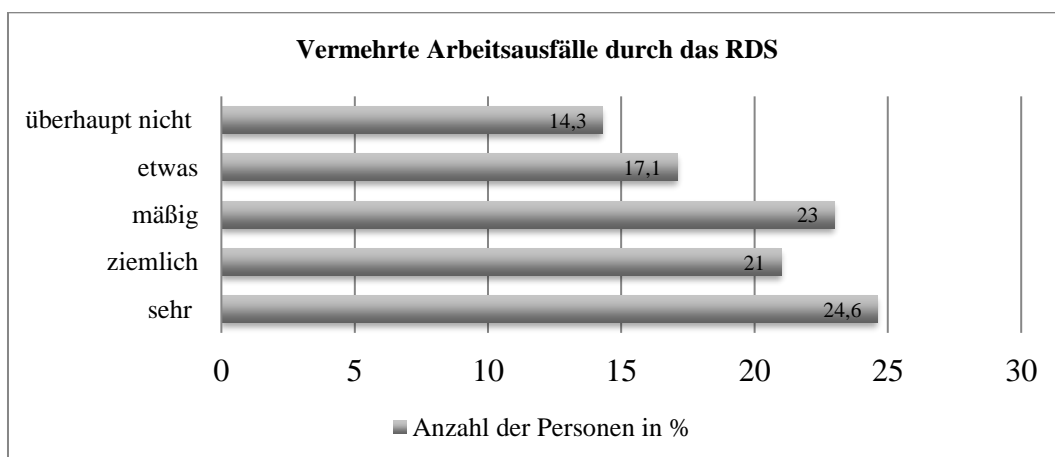


Abbildung 12 Vermehrte Arbeitsausfälle und verminderte Produktivität bei der Arbeit

Die Abbildung zeigt den Einfluss des RDS auf Arbeitsausfälle und verminderte Produktivität am Arbeitsplatz, welche anhand einer Likert-Skala, unterteilt in überhaupt nicht, etwas, mäßig, ziemlich und sehr, abgefragt wurde. Die Anzahl der Personen ist der x-Achse zu entnehmen.

Die Mehrheit der Befragten gab an, dass sich das RDS stark („ziemlich bis sehr“) auf das alltägliche Leben, die Freude im Leben und die Leistungsfähigkeit auswirkt. Der Einfluss des RDS auf die Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens wurde am häufigsten als „ziemlich bis

sehr“ angegeben, gefolgt von dem Einfluss auf die Lebensfreude und die Leistungsfähigkeit. Nur der Einfluss auf die Arbeitsausfälle und die Produktivität am Arbeitsplatz stellte sich in der gruppierten Darstellung als weniger stark beeinflusst dar. Hier gab die Mehrheit der Teilnehmer den Einfluss als „überhaupt nicht bis mäßig“ an.

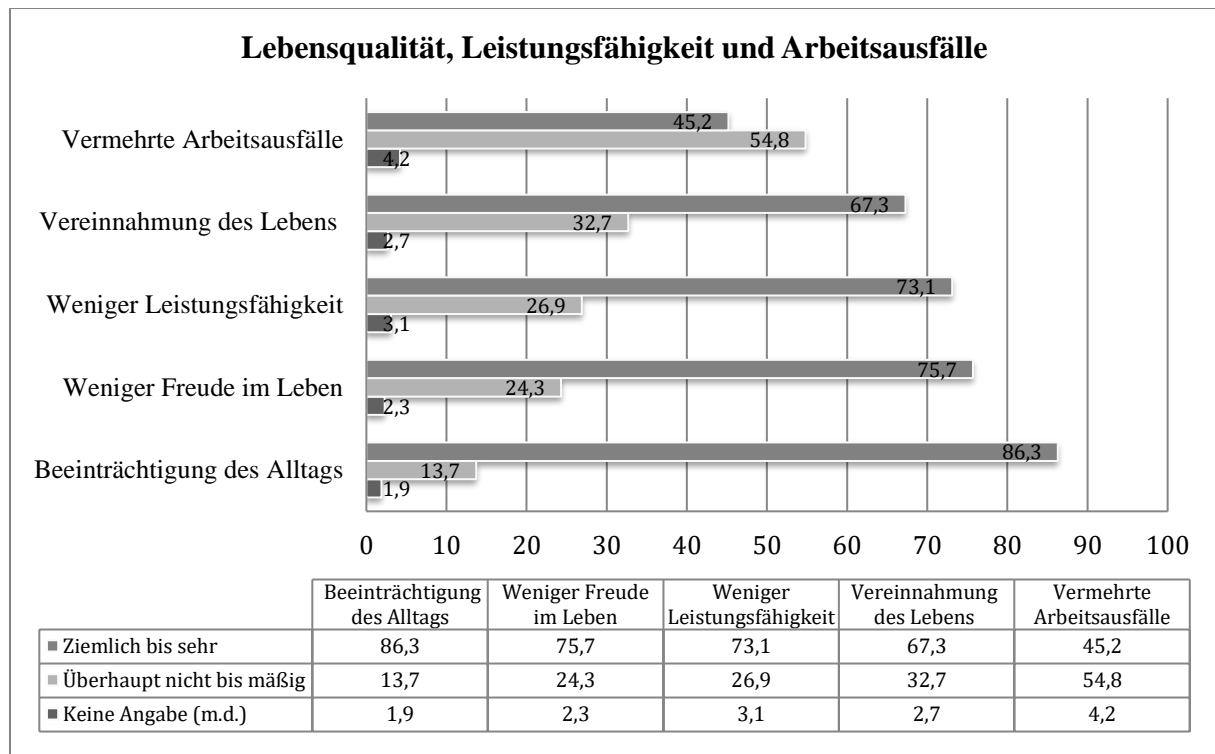


Abbildung 13 Übersicht und gruppierte Darstellung der Antworten zu Lebensqualität, Leistungsfähigkeit und Arbeitsausfällen

Die Abbildung zeigt die gruppierte Darstellung des Einflusses des RDS auf Beeinträchtigung des Alltags, Freude im Leben, Leistungsfähigkeit, Vereinnahmung des Lebens und Arbeitsausfälle dar. Die Antwortmöglichkeiten der Likert-Skala 0 (überhaupt nicht), 1 (etwas) und 2 (mäßig) wurden zu „überhaupt nicht bis mäßig“ zusammengefasst. Die Antwortmöglichkeiten 4 (ziemlich) und 5 (sehr) wurden zu „ziemlich bis sehr“ zusammengefasst. Die Anzahl der Personen ist der x-Achse zu entnehmen.

4.1.3 Bekanntheitsgrad des Fäkalen-Mikrobiota-Transfers und Akzeptanz der Maßnahme

4.1.3.1 Bekanntheitsgrad, Informationsquelle und Wissensstand

Auf die Frage nach dem Bekanntheitsgrad des FMT: „Ich habe vom Fäkalen-Mikrobiom-Transfer (FMT) zur Therapie des Reizdarmsyndroms gehört“, antworteten 51,6% (128/248; m.d. = 13) der Teilnehmer mit “Ja” und 48,4% (120/248; m.d. = 13) mit “Nein”.

146 Teilnehmer machten eine Angabe dazu, woher Sie ihre Informationen bezüglich des FMT haben. Die meisten Teilnehmer hatten ihre Informationen aus dem Internet (47,3%, (69/146;

m.d. = 115). Die wenigsten Teilnehmer 6,2%, (9/146; m.d. = 115) gaben ihren Arzt als Informationsquelle an.

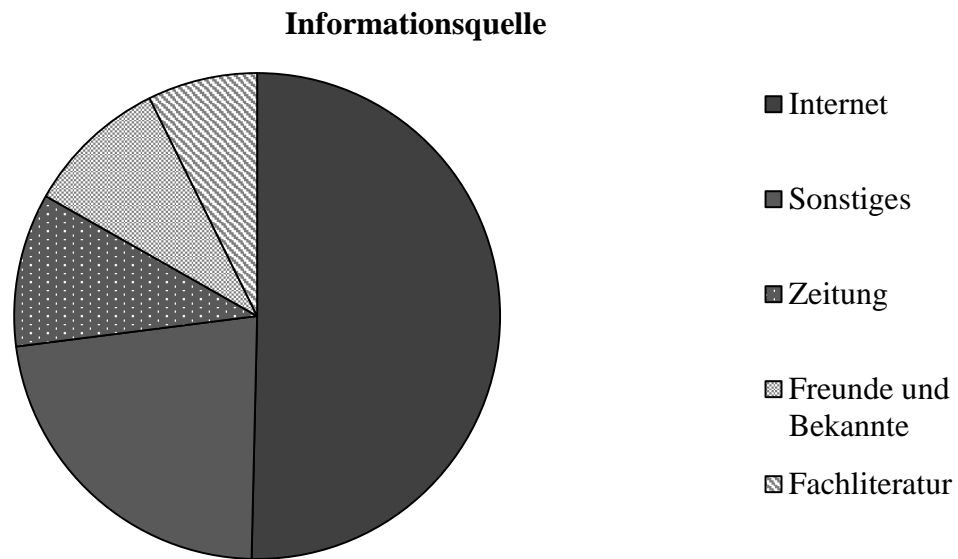


Abbildung 14 Informationsquelle

Die Abbildung zeigt, wo die Befragten Informationen über die Therapieform FMT bekommen haben.

Tabelle 7: Informationsquelle

Der Tabelle sind die genauen Werte zur Informationsquelle der Befragten zu entnehmen.

Informationsquelle

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Sonstiges	31	11,9	21,2	21,2
	Aus dem Internet	69	26,4	47,3	68,5
	Aus Fachliteratur	10	3,8	6,8	75,3
	Von Freunden und Bekannten	13	5,0	8,9	84,2
	Aus einer Zeitung	14	5,4	9,6	93,8
	Von meinem Arzt	9	3,4	6,2	100,0
	Gesamt	146	55,9	100,0	
Fehlend	System	115	44,1		
Gesamt		261	100,0		

4.1.3.2 Akzeptanz der Maßnahme und Einstellung gegenüber FMT

77,3% (177/229; m.d. = 32) der Befragten würden einen Fäkalen Mikrobiota-Transfer in Anspruch nehmen, wenn sie die Möglichkeit dazu hätten. 22,7% (52/229; m.d. = 32) der Teilnehmer wären nicht bereit einen FMT in Anspruch zu nehmen.

64% (144/225; m.d. = 36) der Befragten wären dazu bereit, trotz fehlender Evidenz dieser Therapie beim Reizdarmsyndrom und der Tatsache, dass lediglich Fallberichte vorliegen, einen FMT durchführen zu lassen.

39,3% (90/229; m.d. = 32) empfinden den FMT als „eklig“. Frauen [44,9%;(89/176)] bewerteten den FMT im Gegensatz zu Männern [20,8%; (11/53)] häufiger als „eklig“ ($p = <0,002$). Teilnehmer, welche den FMT als nicht abstoßend erachten zeigen eine signifikant höhere Bereitschaft einen FMT durchführen zu lassen [95,0%; (132/139)], als solche, die den FMT als „eklig“ erachten [50,0%; (45/90)]. [41,2%, (49/119)] der Befragten der Altersgruppe von 18-37 Jahre, sowie [37,3%, (41/110)] der Befragten der Altersgruppe von 37-78 Jahre gaben an, den FMT als „eklig“ zu erachten. 41,2% (49/119) der Befragten Altersgruppe von 18-37 Jahre und 37,3% (41/110) der Befragten der Altersgruppe von 37-78 Jahre gaben an, den FMT als „eklig“ zu erachten.

66,5% (151/227; m.d. = 34) gaben an, dass sie sich darüber im Klaren sind, dass durch den FMT auch Infektionskrankheiten übertragen werden können.

77,5% (117/151) der Patienten, welche sich im Klaren darüber sind, dass Infektionskrankheiten durch einen FMT übertragen werden können, würde die Therapie trotzdem durchführen lassen, wohingegen 58,6% (51/87) der Befragten einen FMT durchführen lassen würden, welchen ihn als „eklig“ erachten.

62,5% (140/224; m.d. = 37) der Teilnehmer lehnen eine private Kostenübernahme der Screening Untersuchung zur Identifikation potentiell übertragbarer Krankheiten ab.

4.1.3.3 Applikationsweg des FMT

Die Teilnehmer wurden gefragt, ob Sie einen FMT via Koloskopie, via Magensonde oder via Kapsel durchführen lassen würden. Jede Methode wurde durch eine Frage abgedeckt, so dass sie Teilnehmer sich nicht zwischen den verschiedenen Applikationswegen unterscheiden mussten, sondern vielmehr pro Frage erneut abwägen sollten, ob sie sich diesen Applikationsweg vorstellen könnten.

77,7% (174/224; m.d. = 37) der Teilnehmer würden einem FMT via Koloskopie zustimmen, wohingegen 22,3% (50/224; m.d. = 37) diesen Applikationsweg ablehnen würden.

ja 39,7% (89/224; m.d. = 37) der Befragten würden einem FMT via Magensonde zustimmen, wohingegen 60,3% (135/224; m.d. = 37) sich diese Art der Applikation nicht vorstellen könnten. 86,2 (193/224; m.d. = 37) der Teilnehmer würden einem FMT via Kapsel, welche die aufbereitete und hochkonzentrierte Zusammensetzung der Mikrobiota eines

„darmgesunden“ Stuhlspenders enthält, zustimmen. 13,8% (31/224; m.d. = 37) lehnen das Schlucken einer solchen Kapsel ab..

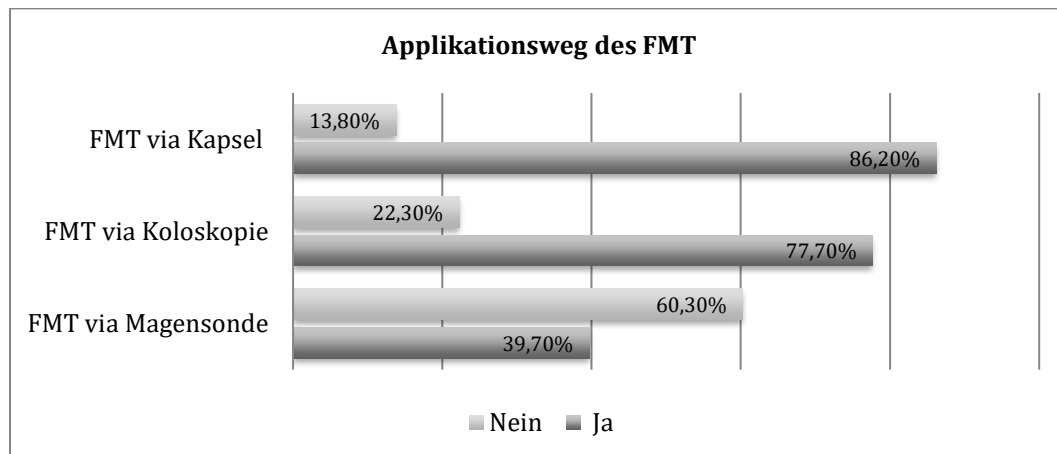


Abbildung 15 Unterschiedliche Applikationsweg des FMT

Die Abbildung zeigt die unterschiedlichen Möglichkeiten der Applikation von Spenderstuhl. Die abgefragten Applikationswege beinhalteten den FMT via Koloskopie und Magensonde oder die Verabreichung einer Kapsel, welche die aufbereitete Mikrobiota eines darmgesunden Spenders enthält. Die Anzahl der Personen in %, welche die unterschiedlichen Applikationswege entweder ablehnte oder ihnen zustimmte ist auf der x-Achse dargestellt.

4.1.3.4 „Do-it-yourself FMT“

17,8% (40/225; m.d. = 36) der Befragten haben schon mal etwas von Do-it-yourself Anleitungen zur Durchführung eines FMT gehört. 12% (27/225; m.d. = 36) der Teilnehmer wären bereit einen DIY-FMT durchzuführen ohne, dass ein vorheriges Screening des Spenders und des Spenderstuhls stattgefunden hat.

4.1.4 Einfluss unterschiedlicher (Krankheits-)Merkmale auf die Bereitschaft zur Durchführung eines Fäkalen-Mikrobiota-Transfers

4.1.4.1 Alter

81,5 % (97/119) der Altersgruppe der 18 bis 36 Jährigen würden einen FMT in Anspruch nehmen. 72,7% (80/110) der Altersgruppe der 37 bis 78 Jährigen wären ebenso bereit einen FMT in Anspruch zu nehmen, so dass hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen erkennbar ist ($p=0,113$).

4.1.4.2 Geschlecht

90,6% (48/53) der befragten Männer und 73,3% (129/176) der befragten Frauen würden einen FMT in Anspruch nehmen, wohingegen 26,7% (47/176) der Frauen und 9,4% (5/53) der

Männer nicht bereit wären einen FMT in Anspruch zu nehmen. Männer zeigen demnach eine signifikant größere ($p=0,009$) Bereitschaft zur Durchführung eines FMT.

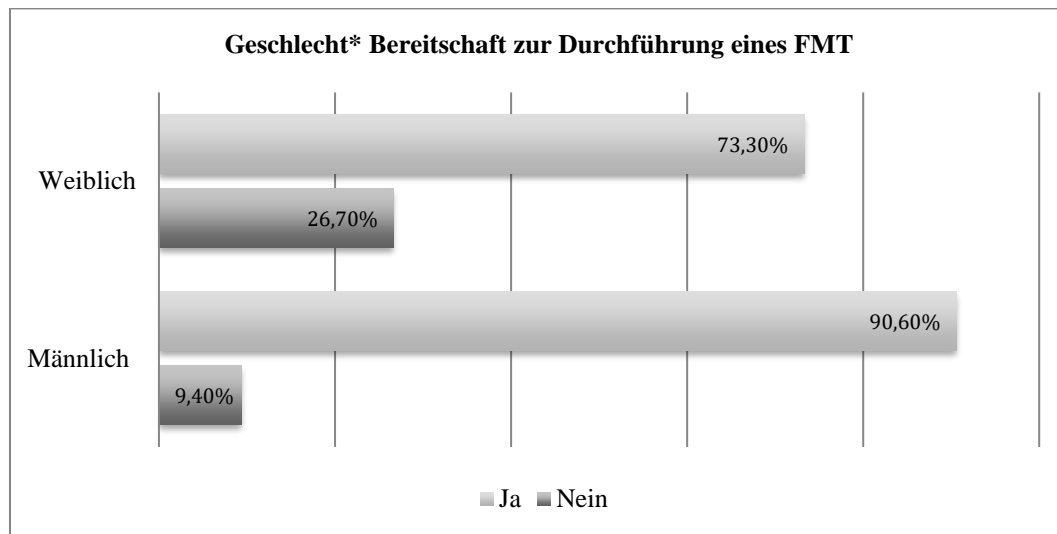


Abbildung 16 Einfluss des Geschlechts auf die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT

Die Abbildung zeigt den Einfluss des Geschlechts auf die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT.

4.1.4.3 Symptombdauer

75,8% (75/99) der Befragten, welche seit weniger als einem Jahr bis fünf Jahre an RDS-typischen Symptomen leiden, wären bereit einen FMT durchführen zu lassen. Ebenso wären 78,5% (102/130) der Befragten, welche die Symptome seit über fünf Jahren haben, dazu bereit einen FMT durchführen zu lassen. Somit wirkt sich die Symptombdauer nicht signifikant ($p=0,628$) auf die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT aus.

4.1.4.4 Erfolgreiche Therapieversuche

85,4% (135/158) Patienten, welche bereits erfolgreiche Therapieversuche in ihrer Krankheitsgeschichte hinter sich haben, würden einen FMT in Anspruch nehmen, wohingegen 14,6% (23/158) der Befragten dieser Gruppe die Maßnahme ablehnen würden. 60,0% (42/70) der Teilnehmer, welche keine erfolgreichen Therapieversuche hinter sich haben, würden einem FMT zustimmen, wohingegen 40,0% (28/70) der Patienten dieser Gruppe die Maßnahme ablehnen würden.

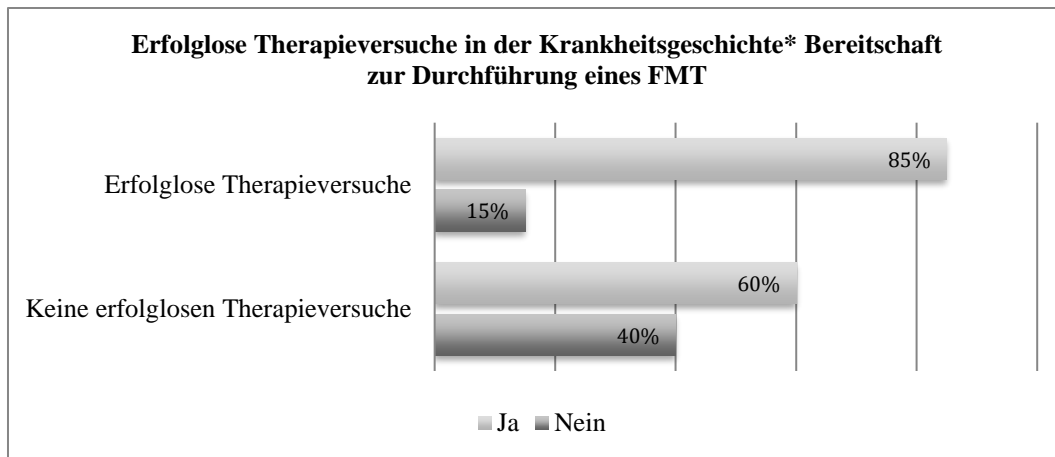


Abbildung 17 Einfluss erfolgreicher Therapieversuche auf die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT
 Die Abbildung zeigt den Einfluss erfolgreicher Therapieversuche auf die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT. Die Abbildung zeigt die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT von Teilnehmern, welche bereits erfolglose Therapieversuche hinter sich haben wurde mit der Bereitschaft zur Durchführung eines FMT der Teilnehmer im Vergleich zu Teilnehmern, welche keine erfolglosen Therapieversuche hinter sich haben.

4.1.4.5 Lebensqualität

4.1.4.5.1 Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens

79,4% (158/199) der Befragten, welchen den Einfluss des RDS auf ihr alltägliches Leben als „ziemlich bis sehr“ einstufen wären bereit einen FMT durchführen zu lassen. 20,6% (41/199) der Befragten dieser Gruppe würden die Maßnahme ablehnen. 63,3% (19/30) der Patienten die den Einfluss als „überhaupt nicht bis mäßig“ einstufen wären ebenso bereit einen FMT durchführen zu lassen, wohingegen 36,7% (11/30) dieser Patientengruppe die Maßnahme ablehnen würden. Patienten, welche einen stärkeren Einfluss der Erkrankung auf ihr alltägliches Leben angaben, zeigten eine höhere Bereitschaft einen FMT durchführen zu lassen als die Befragten, welche den Einfluss als überhaupt nicht bis mäßig erachten ($p = 0,050$).

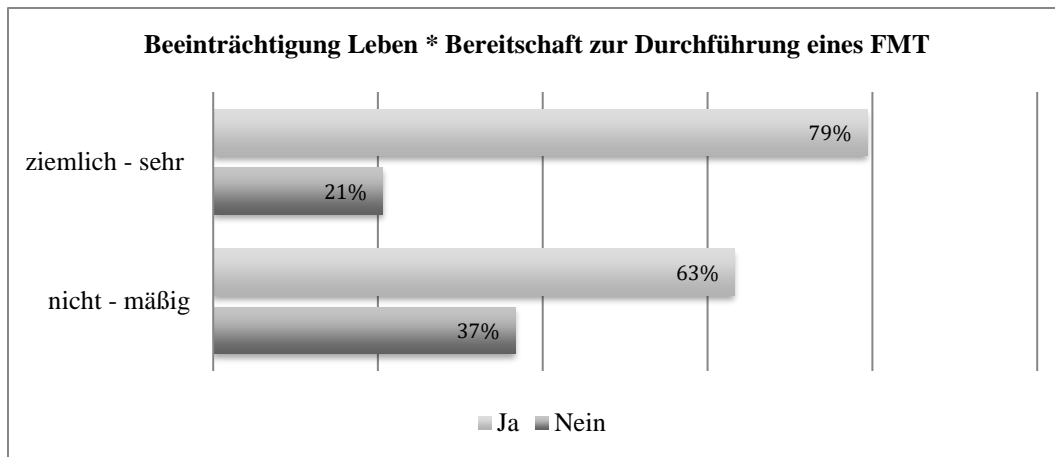


Abbildung 18 Einfluss der Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens auf die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT

Die Abbildung zeigt den Einfluss der Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens auf die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT innerhalb zweier Gruppen, welche den Einfluss der Erkrankung auf die Beeinträchtigung ihres Lebens als unterschiedlich stark bewerteten.

4.1.4.5.2 Weniger Freude im Leben

80,3% (139/173) der Befragten, welche durch das RDS weniger Freude im Leben verspüren und den Einfluss des RDS auf ebendiese als „ziemlich bis sehr“ stark angaben, wären bereit einen FMT in Anspruch zu nehmen. 19,7% (34/173) der Befragten dieser Gruppe würden die Maßnahme ablehnen. 67,9% (38/56) die den Einfluss als „überhaupt nicht bis mäßig“ einstufen wären bereit einen FMT durchführen zu lassen, wohingegen 32,1% (18/56) die Maßnahme ablehnen würden. Patienten, welche einen stärkeren Einfluss der Erkrankung auf die Freude im Leben angaben, zeigten im Vergleich zu denen, welche den Einfluss als überhaupt nicht bis mäßig erachten, eine höhere Bereitschaft einen FMT durchführen zu lassen ($p= 0,052$).

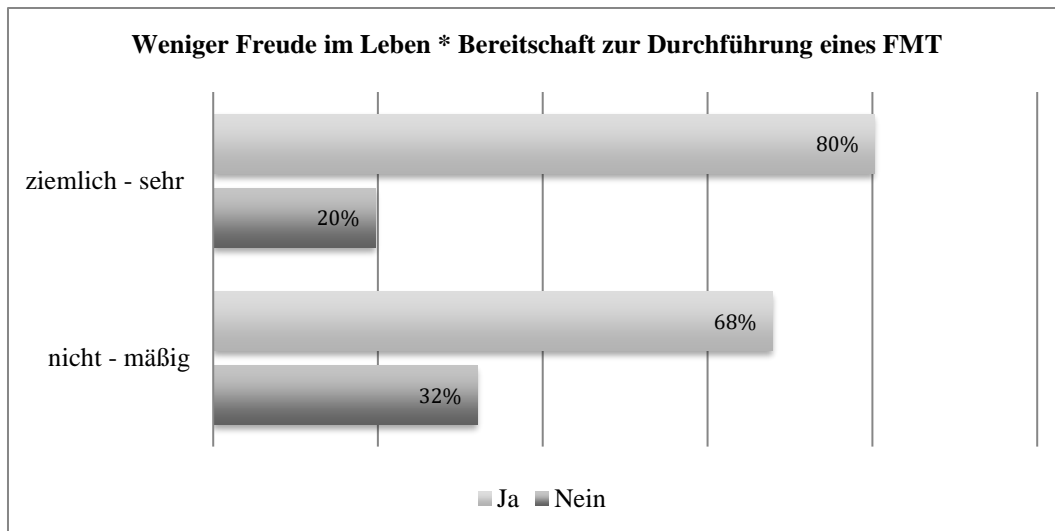


Abbildung 19 Einfluss der verminderten Freude im Leben durch das RDS auf die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT

Die Abbildung zeigt den Einfluss der verminderten Freude im Leben auf die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT innerhalb zweier Gruppen, welche den Einfluss der Erkrankung auf die Freude im Leben als unterschiedlich stark bewerten.

4.1.4.5.3 Weniger Leistungsfähigkeit

80,2% (134/167) der Befragten, welche den Einfluss der Erkrankung auf ihre Leistungsfähigkeit als „ziemlich bis sehr“ stark angaben und 70,0% (42/60) der Befragten, welche den Einfluss auf das RDS auf die Leistungsfähigkeit als „überhaupt nicht bis mäßig“ einschätzen, wären bereit einen FMT in Anspruch zu nehmen. Somit wäre die Gruppe der Befragten, welche den Einfluss auf die Leistungsfähigkeit als stärker im Gegensatz zur Vergleichsgruppe betrachten eher bereit einen FMT durchführen zu lassen. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p = 0,103$)

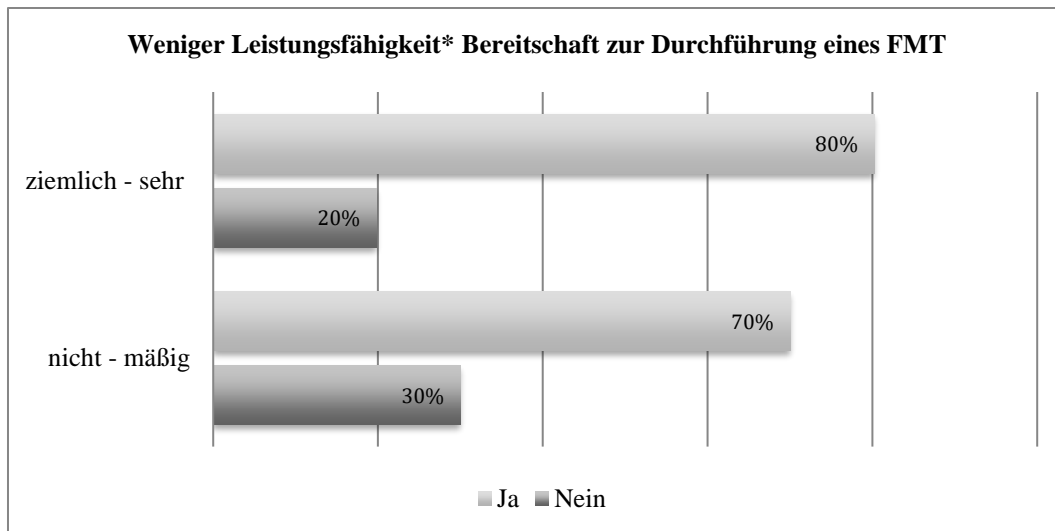


Abbildung 20 Einfluss der verminderten Leistungsfähigkeit durch das RDS auf die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT

Die Abbildung zeigt den Einfluss der verminderten Leistungsfähigkeit durch das RDS auf die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT innerhalb zweier Gruppen, welche den Einfluss der Erkrankung auf die Leistungsfähigkeit als unterschiedlich stark bewerten.

4.1.4.5.4 Vereinnahmung des Lebens

82,5% (127/154) der Befragten, welche eine starke Vereinnahmung ihres Lebens durch das RDS, im Sinne einer ständigen Beschäftigung mit dem Thema und eines großen Stellenwerts der Erkrankung in ihrem Leben angaben, wären bereit einen FMT durchführen zu lassen. 17,5% (27/154) der Befragten dieser Gruppe würden die Maßnahme nicht in Anspruch nehmen. 66,2% (49/74) der Befragten, welche sich „überhaupt nicht bis mäßig“ durch ihre Erkrankung vereinnahmt fühlen, wären bereit einen FMT durchführen zu lassen, 33,8% (25/74) der Befragten dieser Gruppe würden eine solche Maßnahme ablehnen. Patienten, wessen Leben sich maßgeblich („ziemlich bis sehr“) um die Erkrankung dreht, zeigten eine signifikant höhere Bereitschaft ($p = 0,006$) einen FMT durchführen zu lassen.

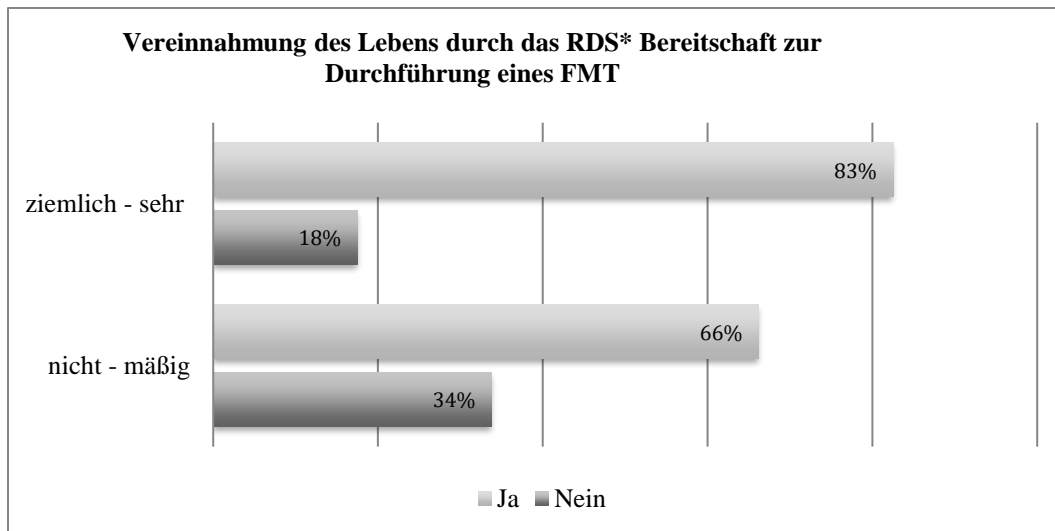


Abbildung 21 Einfluss der Vereinnahmung des Lebens durch das RDS auf die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT

Die Abbildung zeigt den Einfluss der Vereinnahmung des Lebens durch das RDS auf die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT innerhalb zweier Gruppen, welche den Grad der Vereinnahmung ihres Lebens durch die Erkrankung als unterschiedlich stark bewerten.

4.1.4.6 Arbeitsausfälle

87,4% (90/103) der Befragten, welche den Einfluss des RDS auf die Produktivität am Arbeitsplatz und die vermehrte Anzahl an Arbeitsausfällen als „ziemlich bis sehr“ stark angaben, wären bereit einen FMT durchführen zu lassen, wohingegen 12,6% (13/103) der Befragten dieser Gruppe die Maßnahme ablehnen würden.

69,7 % (85/122) der Befragten, welche den Einfluss des RDS auf die Produktivität am Arbeitsplatz und die vermehrte Anzahl an Arbeitsausfällen als „überhaupt nicht bis mäßig“ angaben, wären bereit einen FMT in Anspruch zu nehmen. 30,3% (37/122) der Befragten dieser Gruppe lehnten die Maßnahme ab.

Befragte, die den Einfluss ihrer Erkrankung auf ihr Arbeitsleben als stärker betrachten zeigen eine signifikant höhere Bereitschaft ($p = 0,001$) einen FMT durchführen zu lassen als solche, die durch ihre Erkrankung am Arbeitsplatz weniger eingeschränkt sind.

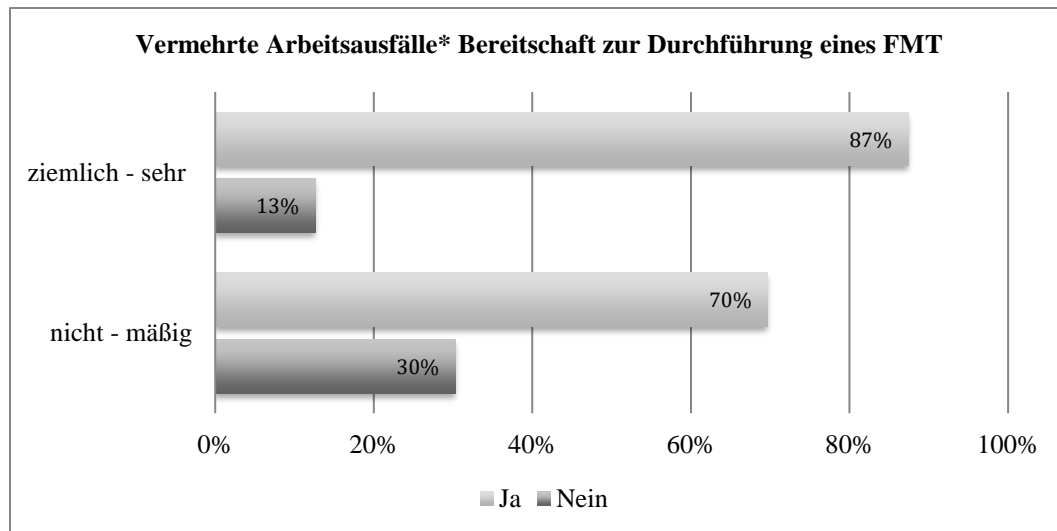


Abbildung 22 Einfluss der vermehrten Arbeitsausfälle und der verminderten Produktivität am Arbeitsplatz durch das RDS auf die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT

Die Abbildung zeigt den Einfluss der vermehrten Arbeitsausfälle und der verminderten Produktivität auf die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT innerhalb zweier Gruppen, welche den Einfluss auf das Arbeitsleben der Erkrankung als unterschiedlich stark bewerten.

4.2 Individueller Heilversuch

4.2.1 Auswahl des Patienten und der Spenderin

Ein 47-jähriger Mann stellte sich mit persistierenden abdominalen Beschwerden in der gastroenterologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Klinikums Großhadern vor. Er berichtete von seit 10 Jahren bestehenden täglichen abdominalen Schmerzen und Blähungen, begleitet von nicht-blutigen Diarrhoen (5–7×/Tag). Die Krankheit schränke ihn in seiner Lebensqualität erheblich ein. Im Laufe seiner langjährigen Krankengeschichte erfolgten zahlreiche Gastroskopien, Koloskopien, Abdomensonografien, Nahrungsmittelunverträglichkeitstests, Stuhluntersuchungen sowie eine Cholezystektomie und eine Appendektomie. Nach leitliniengerechter Ausschlussdiagnostik anderer Ursachen wurde vor 5 Jahren die Diagnose eines Diarrhoe-betonten Reizdarmsyndroms gestellt. Um die Beschwerden zu lindern, wurden mehrere Therapien durchgeführt, die aber alle erfolglos blieben. Unter anderem wurde der Patient mit Loperamid und verschiedenen Probiotika und Antibiotika wie Metronidazol und Rifaximin behandelt. Seit mehr als 10 Jahren war zudem eine stabile, nicht-alkoholische Steatosis hepatis mit diskreter Bilirubin- und GPT-Erhöhung bekannt. Die hepatologische Abklärung in der Vergangenheit brachte keine anderweitige Ursache. Weitere Begleitdiagnosen bestanden nicht.¹⁴²

Bei Aufnahme befand sich der Patient in gutem Allgemeinzustand und adipösem Ernährungszustand (181 cm, 96 kg, BMI: 29 kg / m²). Der körperliche Untersuchungsbefund war unauffällig. Laborchemisch war der Patient nur mit einem leicht erhöhten Bilirubin von

1,7 mg / dl sowie einer leicht erhöhten GPT von 94 U / I auffällig. In der Abdomensonografie konnte sich eine milde Steatosis hepatis, welche sich unverändert zu den Vorbefunden darstelle, gezeigt werden. Zur genaueren Quantifizierung der Beschwerden wurden der IBS-QOL, die Anzahl der Diarrhöen und die führenden Reizdarmsyndrom-Symptome quantitativ erfasst.¹⁴²

Durch Internetrecherche war der Patient auf die Methode des fäkalen Mikrobiom-Transfers gestoßen. Der Patient sprach an, ob es die Möglichkeit der Durchführung eines FMT gäbe.. Einen Patientenleitfaden zur Selbstdurchführung eines FMT hatte er zur Erstvorstellung mitgebracht. Da das Reizdarmsyndrom seine Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit stark einschränkte, wurde nach ausführlicher Aufklärung und Diskussion gemeinsam mit dem Patienten beschlossen, einen Fäkalen-Mikrobiom-Transfer als individuellen Heilversuch durchzuführen. Die 22-jährige leibliche Tochter des Patienten, die nicht im gleichen Haushalt lebte und bei der keine gastrointestinalen Erkrankungen bestanden, wurde als Mikrobiomspenderin ausgewählt.¹⁴²

4.2.2 Screening Fragebogen und Screening Untersuchung

Tabelle 8: Screening Faeces¹⁴²

enteropathogene Viren und Bakterien (einschließlich Clostridium-difficile-Toxin)
Parasiten
Wurmeier
Pilze

Tabelle 9: Screening Serum¹⁴²

Untersuchung des Blutes der Spenderin und des Empfängers auf übertragbare Krankheiten

Hepatitis A, B und C
HIV
Zytomegalievirus
Herpes-Simplex-Virus
Varizella-Zoster-Virus
Syphilis

4.2.3 Durchführung des FMT

Der Patient wurde vor dem Transfer über 3 Tage mit Ciprofloxacin und Metronidazol behandelt, um eine stabile Ausgangslage des Mikrobioms vor FMT zu schaffen. Darauf folgte eine Darmvorbereitung zur Koloskopie. 2 Stunden vor dem FMT erhielt der Patient 4mg Loperamid. Der FMT erfolgte im Rahmen einer Koloskopie, in der sich ein Normalbefund zeigte. 500ml der aufbereiteten Darmflora der Spenderin (150 g Stuhl ad 500 ml NaCl in Suspension) wurden durch den Arbeitskanal des Koloskops in das Zoekum eingebracht. Vier und acht Stunden nach dem FMT erhielt der Patient erneut jeweils 2 mg Loperamid, um eine lange Kontaktzeit des eingebrachten Fremdstuhls mit dem Empfängercolon zu ermöglichen.¹⁴² [11] [SEP]

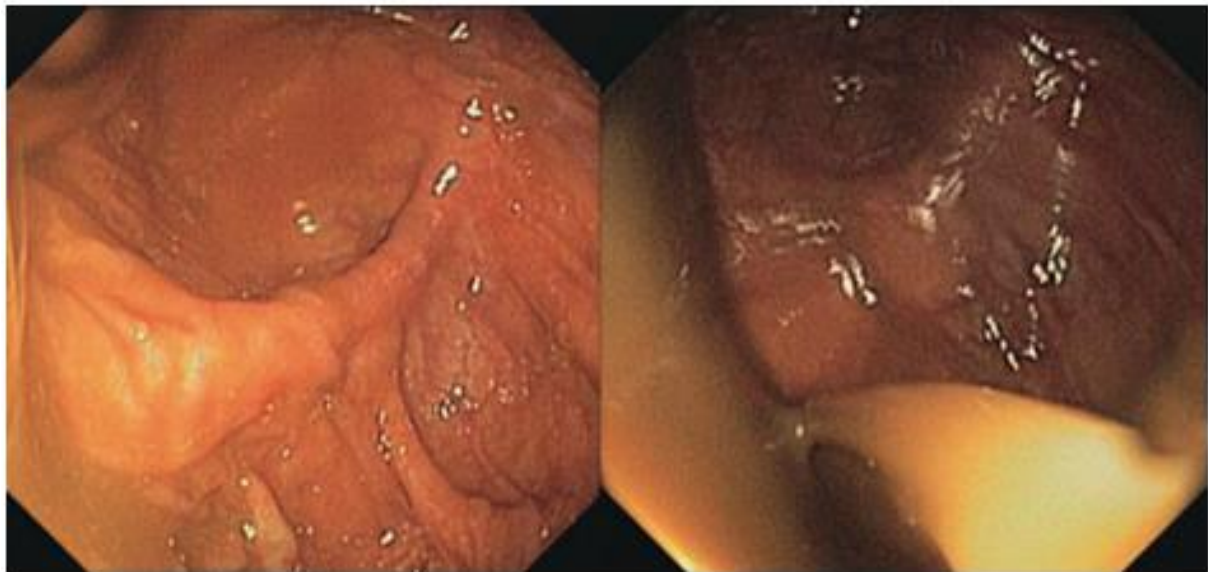


Abbildung 23 Zoekum des Patienten vor und während des FMT¹⁴²
Die Abbildung zeigt das Zoekum des Patienten vor (links) und während (rechts) des Einbringens der Stuhlsuspension.

4.2.4 Klinische Symptomatik

Unmittelbar nach der Koloskopie sowie am Folgetag war der Patient beschwerdefrei. Im Rahmen der ambulanten Nachsorge wurde 2 und 12 Wochen nach dem FMT seine klinische Beschwerdesymptomatik erfasst. Nach 12 Wochen hat sich die Konsistenz der Stuhlgänge von ursprünglich wässrigen Diarrhoen zu breiigem Stuhlgang entwickelt, was für den Patienten eine deutliche Verbesserung bedeutete und ihm ermöglichte, wieder zu arbeiten. Der Patient berichtete weiterhin, dass er vor dem FMT das Haus nicht ohne Loperamid verlassen konnte. 12 Wochen nach FMT nahm er Loperamid allenfalls noch sporadisch ein. Auch die Blähungen sowie die Anzahl der Tage mit Bauchschmerzen haben sich deutlich reduziert. Die Anzahl der Stuhlgänge blieb mit ca. 4×/Tag aber unverändert.¹⁴²

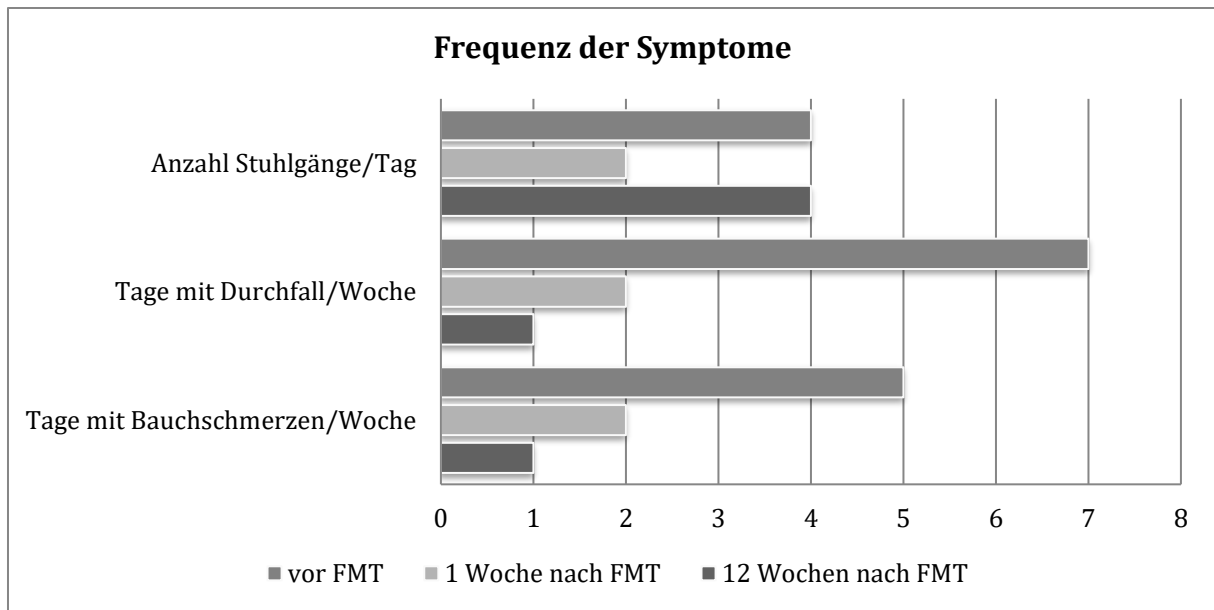


Abbildung 24 Frequenz der Symptome vor und 1, sowie 12 Wochen nach FMT¹⁴²

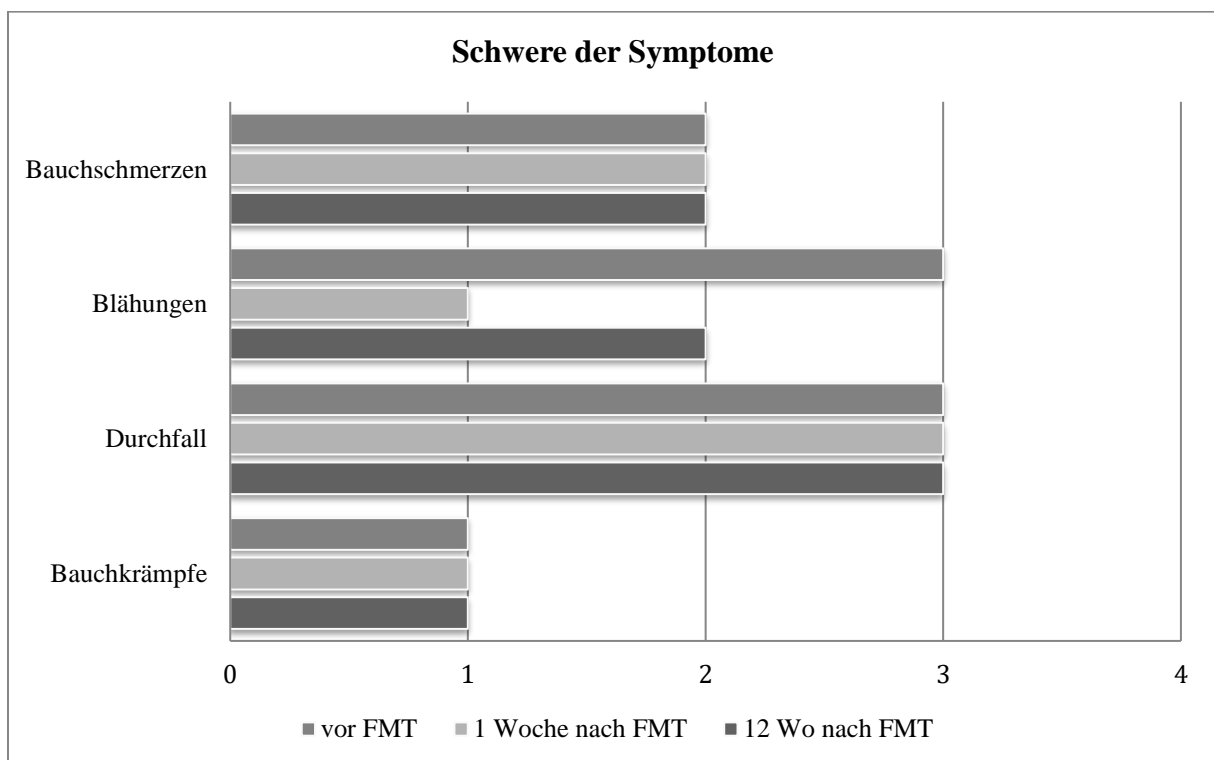


Abbildung 25 Schwere der Symptome vor und 1, sowie 12 Wochen nach FMT anhand der Visuellen Analogskala von 1-10¹⁴²

Die Abbildung zeigt die klinische Symptomatik des Patienten vor dem Fäkalen-Mikrobiota-Transfer sowie 1 und 12 Wochen danach anhand der visuellen Analogskala (VAS) von 1-10¹⁴².

4.2.5 Lebensqualität und Schweregrad der RDS-Symptome

4.2.5.1 IBS-QOL-Fragebogen

Vor Durchführung des FMT betrug die mittels Fragebogen abgefragte Punktzahl 121. Zwölf Wochen nach Durchführung des FMT betrug sie 111.

4.2.5.2 IBS-SSS

Die erreichte Punktzahl betrug vor FMT 310 Punkte von maximal 500 Punkten. Zwölf Wochen nach FMT betrug sie 275 Punkte.

4.2.6 Bristol-Stuhl-Skala

Vor FMT wurde die Stuhlkonsistenz als flüssig bis flüssig mit festen Bestandteilen angegeben (Bristol-Stuhl-Skala 5-6). Nach FMT wurde die Konsistenz als fester angegeben (Bristol-Stuhl –Skala 4-5).

4.2.7 Mikrobiomuntersuchung

Die Principal Component Analyse (PCoA) ergab, dass die Proben von Spender und Empfänger vor dem FMT eine unterschiedliche Biodiversität aufwiesen. Ein und 2 Wochen nach dem FMT hingegen glich die Empfängerprobe der Spenderprobe. 3 Wochen nach dem FMT war die Zusammensetzung der Empfängerprobe und der Spenderprobe wieder zunehmend unterschiedlich, kehrte aber auch nicht zur ursprünglichen Zusammensetzung zurück.¹⁴²

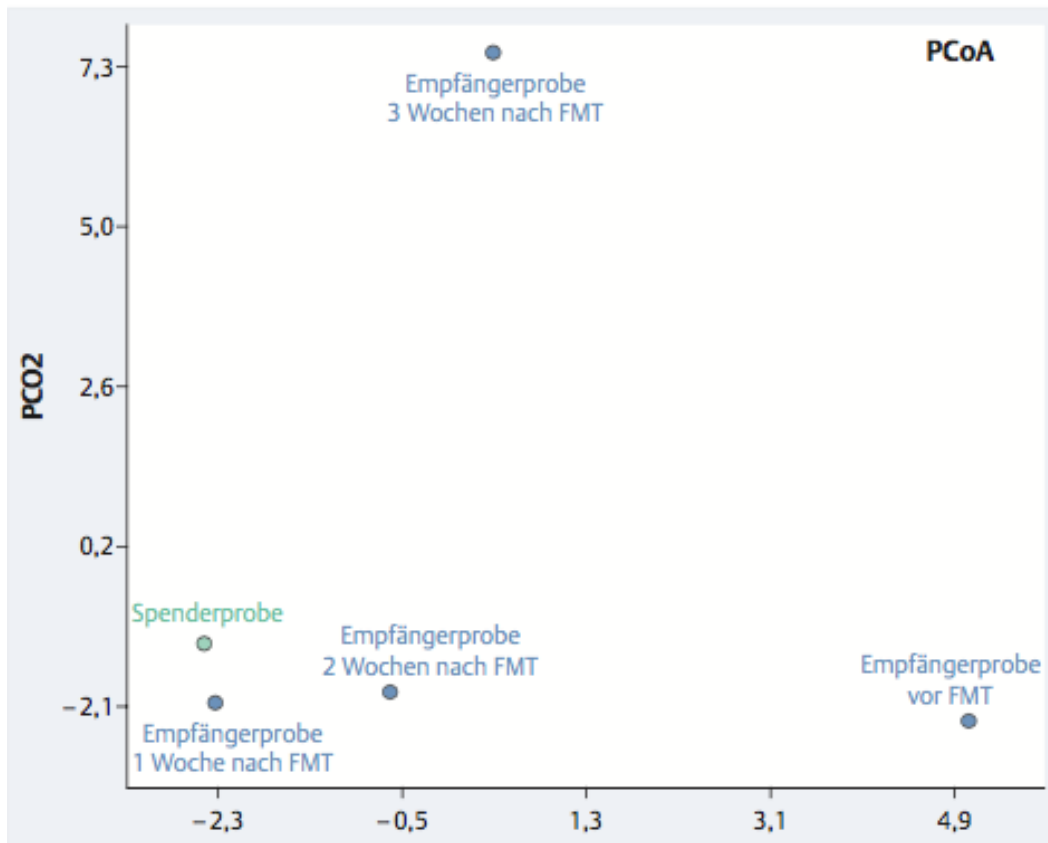


Abbildung 26 Principal Component Analyse¹⁴²

Die Abbildung zeigt die Principal Component Analyse (PCoA) der 16S-rRNA-Sequenzdaten. Die 16 S-rRNA-Sequenzdaten wurden basierend auf extrahierten Variationskomponenten der normalisierten Häufigkeitsprofile geclustert. Vor dem fäkalen Mikrobiom-Transfer (FMT) war die Empfängerprobe der Spenderprobe am unähnlichsten. Nach dem Transfer gleicht sich die Zusammensetzung der Proben zunächst an. Nach 3 Wochen waren die Proben wieder zunehmend unterschiedlich¹⁴².

5 Diskussion

Insgesamt handelt es sich bei der vorliegenden Untersuchung um die Beleuchtung eines wichtigen, klinisch relevanten Themas. Das Reizdarmsyndrom und reizdarmtypische Symptome weisen eine hohe Prävalenz und eine hohe sozioökonomischer Relevanz auf. Zudem handelt es sich um Patienten mit hohem Leidensdruck. Die wissenschaftliche Beschäftigung mit neuen Therapieformen ist unabdingbar.

5.1 Individueller Heilversuch

Der individuelle Heilversuch hatte für unseren Patienten einen positiven Nutzen. Vor allem die Anzahl der Tage mit abdominellen Schmerzen und Diarrhöen pro Woche reduzierten sich merklich, so dass der Patient weniger krankheitsbedingt in seinem Job fehlte. Die Besserung der Beschwerden ließ sich auch anhand des IBS-QOL, des IBS-SSS und der Bristol-Stuhl-Skala objektivieren. Der Erfolg der Maßnahme ist aber größtenteils nur anhand subjektiver Parameter greifbar, da das Reizdarmsyndrom eine klinische Diagnose beziehungsweise eine Ausschlussdiagnose ist. Durch das Fehlen eines organpathologischen Korrelats ist es nicht möglich, den Erfolg des FMT anhand einer einzigen bestimmten Untersuchung abzubilden. Dies unterscheidet die Erfolgskontrolle der Durchführung des Fäkalen-Mikrobiota-Transfers beim Reizdarmsyndrom maßgeblich von der Erfolgskontrolle des FMT in der Behandlung von Clostridien Infektionen und macht den Vergleich schwierig. Insgesamt kann durch die Ergebnisse der Kasuistik nicht auf eine Mehrheit geschlossen werden. Für einen echten medizinischen Einsatz sind randomisiert-kontrollierte Studien zu heranzuziehen, welche in der Zwischenzeit auch schon publiziert sind.

5.1.1 Durchführung des Fäkalen-Mikrobiota-Transfers

Es gibt in der Literatur bis dato keine Hinweise dafür, dass es von Nachteil ist einen Verwandten als Spender auszuwählen.¹⁴⁴ Es kann sogar von Vorteil sein, enge Verwandte als Spender auszuwählen, da sie infektiöse Risikofaktoren mit dem Patienten teilen. Somit wird das Risiko der Übertragung eines infektiösen Erregers durch den FMT minimiert.⁹ Als Nachteil kann der potentielle Einfluss geteilter Umweltfaktoren auf das intestinale Mikrobiota gesehen werden.

Die Koloskopie scheint, im Gegensatz zur Applikation via Magensonde, bessere Erfolgchancen zu haben.¹⁶ Dieser Effekt ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass durch eine Koloskopie größere Mengen des Spenderstuhls in den Darm des Empfängers eingebracht

werden können, als es durch eine andere Applikationsform möglich wäre. Zudem bietet die Koloskopie die Chance, die Beschaffenheit des Darms vor der Transplantation zunächst noch einmal zu explorieren. Eine Applikation via Magensonde erschien uns aufgrund der Applikation des Fäkalen Mikrobioms in den physiologisch nicht besiedelten Dünndarm nicht sinnvoll. Zudem erschien uns die Gefahr einer Aspiration bei Applikation via Magensonde zu groß. Im Gespräch mit dem Patienten stellte sich außerdem heraus, dass er die Koloskopie den anderen in Frage kommenden Maßnahmen vorziehen würde.

Wir entschieden uns für die Aufbereitung des Stuhls mittels Kochsalzlösung, da dies die in der Literatur am häufigsten beschriebene Vorgehensweise der Herstellung einer Spenderlösung entspricht. Es erschien uns nicht sinnvoll, die alternativ beschriebene Trägerlösung Milch zu verwenden, da diese mutmaßlich zu einer Beeinflussung der fäkalen Mikrobiota beziehungsweise zu einer Durchmischung mit den milcheigenen Bakterien geführt hätte. Zudem entschieden wir uns dazu den Stuhl schnell und ohne vorheriges Einfrieren zu verwenden, um eine möglichst physiologische Flora zu erhalten. Die durch uns favorisierte Applikation mittels Koloskopie zeigte auch in einer kürzlich veröffentlichten randomisiert-kontrollierten Studie gute Ergebnisse¹⁹, wohingegen in einer weiteren randomisiert-kontrollierten Studie die Applikation mittels Kapsel (FMT-Kapsel vs. Placebo-Kapsel) untersucht wurde und hier ein signifikant höherer Rückgang der Symptome in der Placebo-Gruppe gezeigt wurde.¹⁸

5.1.2 Anpassung der intestinalen Mikrobiota des Spenders an die Mikrobiota des Empfängers

Die Ergebnisse des individuellen Heilversuches unterstützen die allgemeine Annahme, dass eine veränderte Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota an der Ätiologie des Reizdarmsyndroms beteiligt ist. Die Symptomatik des Patienten besserte sich nach FMT und dem daraus resultierenden Angleich seiner fäkalen Mikrobiota an die Mikrobiota des Spenders.

Die Principal Component Analyse (PCoA) der 16S-rRNA-Sequenzdaten zeigte, dass die Empfängerprobe der Spenderprobe vor dem fäkalen Mikrobiom-Transfer (FMT am unähnlichsten war. Nach dem Transfer gleicht sich die Zusammensetzung der Proben zunächst an. Nach 3 Wochen waren die Proben wieder zunehmend unterschiedlich (vgl. Abb. 27). Es bleibt unklar, ob mit einem einzelnen FMT eine dauerhafte Symptomlinderung oder gar eine Heilung erreicht werden kann, da die bakterielle Darmbesiedlung von vielen

verschiedenen Einflüssen, wie dem Ernährungsverhalten und weiteren individuell vorgegebenen Bedingungen beeinflusst ist.¹⁴²

Auch Angelberger et al., welche den Einfluss des FMT bei Colitis ulcerosa Patienten untersuchten, konnten eine vorübergehenden Zunahme der Ähnlichkeit der Empfänger-Mikrobiota hin zur Spender-Mikrobiota zeigen. Das Ausmaß und die Persistenz dieser Änderungen in der Zusammensetzung der Mikrobiota waren zwischen den untersuchten Patienten sehr unterschiedlich. Die Annäherung an die Spender-Mikrobiota war beim Großteil (4/5) der Patienten nur vorübergehend. Die Patienten-Mikrobiota wies zwei bis vier Wochen nach FMT eine zunehmende Unähnlichkeit zur Spender-Mikrobiota auf. Es machte keinen Unterschied, ob die Patienten einen FMT erhielten oder zwei aufeinanderfolgende. Die Mikrobiota des Patienten, bei dem zwei aufeinanderfolgende FMT durchgeführt wurden, wies zwei bis vier Wochen nach Transfer wieder eine zunehmend unähnliche Zusammensetzung auf. Die Mikrobiota eines Patienten, dem Einzigen dessen Erkrankung nach FMT in Remission war, war auch 12 Wochen nach FMT der Spender-Mikrobiota noch sehr ähnlich.³⁷

Zu diskutieren ist grundsätzlich der Einfluss des Placebo Effektes auf die Symptomatik der Patienten. Es ist bekannt, dass eine ärztliche Beschäftigung mit der Erkrankung einen positiven Einfluss auf die Symptomatik haben kann. Wir sehen trotz einer über die Zeit wieder ungleicher werdender Mikrobiota eine weiter bestehende Beschwerdebesserung des Patienten. Interessanterweise zeigt sich, gegensätzlich zu dieser Annahme, allerdings vor allem der objektive Parameter der Anzahl der Tage mit Diarrhoen in einer Woche deutlich gebessert.

5.1.3 Henne-Ei-Problematik der Veränderung der Zusammensetzung der Mikrobiota bei Patienten mit RDS

Die aktuelle Arbeitshypothese ist, dass durch die abnormale Mikrobiota eine mukosale Immunantwort hervorgerufen wird, welche die epitheliale Permeabilität erhöht, nozizeptive Sinneswege aktiviert und das Darmnervensystem dysreguliert.¹⁴⁵ Grundsätzlich ist die mikrobielle Pathophysiologie beim RDS jedoch noch nicht eindeutig verstanden. Mikrobiota-Veränderungen bei Patienten mit RDS könnten entweder ursächlich für das RDS sein oder eine Folge der veränderten Darmsekretion und Motilität bei RDS sein.²⁰ („Henne-Ei-Problematik“)

Solange die molekularen Mechanismen hinter den Zusammenhängen zwischen Mikrobiota und Erkrankung nicht geklärt sind, lässt sich nicht abschließend sagen, ob die Erkrankung das Darm-Mikrobiom verändert oder ob das umgekehrte Phänomen der Fall sei.

5.1.4 Severe adverse events (SAE) und Indikationsstellung

Insgesamt muss man in Bezug auf die Indikationsstellung eines Fäkalen-Mikrobiota-Transfers im Hinterkopf haben, dass es sich dabei um eine nicht ausreichend evidenzbasierte Maßnahme bei Erkrankungen wie dem Reizdarmsyndrom oder chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen handelt.

Es ist es wichtig anzumerken, dass der Erfolg des Fäkalen-Mikrobiota-Transfers bei Clostridium difficile Infektionen noch nicht in aussagekräftige Informationen für RDS- oder CED- Patienten umzusetzen ist. Bei RDS , CED und Clostridium difficile-Infektion handelt es sich um verschiedene Krankheitsbilder und die Schlussfolgerung (von Patienten oder Ärzten), dass Daten zur Wirksamkeit oder Sicherheit der Maßnahme in Bezug auf die eine Erkrankung auf eine andere einfach zu übertragen sind, ist eine falsche Annahme. Vielmehr erfordert jede Maßnahme eine zunächst eine ausreichende Prüfung der Indikation und einen geregelten Ablauf zur Sicherheit der Patienten.

In einer Übersichtsarbeit von Baxter et al., welche die unerwünschte Ereignisse nach FMT untersucht haben, sind die aufgetretenen Nebenwirkungen meist mild und selbstlimitierend; es wurden jedoch auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wie Bakteriämie, Perforationen und Todesfälle berichtet. Bei den untersuchten Veröffentlichungen handelt es sich vorwiegend um kleinere Fallserien oder Case Reports. Es muss daher angemerkt werden, dass in einigen Fällen aufgrund fehlender kontrollierter Daten keine kausale Verbindung zwischen FMT und SAE hergestellt werden kann.¹⁴⁶ Nach einem FMT auftretende Folgen, werden zudem meist in Veröffentlichungen erwähnt, die den FMT hinsichtlich seiner Wirksamkeit bei unterschiedlichen gastrointestinalen Erkrankungen untersuchen. Es ist daher häufig nicht einfach abzugrenzen, ob es sich um direkte Folgen des FMT handelt oder um Zustände, die aufgrund des generellen Gesundheitszustandes des Patienten zu erklären sind.

Auch wenn die Maßnahme des FMT nach ausreichender Vorbereitung und umfassenden Untersuchungen zum Ausschluss übertragbarer Erkrankungen sicher zu sein scheint, gibt es aktuell keine Langzeitdaten zu unerwünschten Nebenwirkungen. Es ist wichtig, dies mit den Patienten eindringlich zu besprechen.

5.2 Fragebogenerhebung

Es gibt international nur wenige Studien, welche die Sichtweise und die Wünsche der Patienten im Hinblick auf die Akzeptanz und die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT untersuchen. Die Tatsache, dass es im Internet Anleitungen für den FMT zuhause gibt, ob in schriftlicher Form oder als YouTube Video, lässt darauf schließen, dass bei Patienten mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen eine Akzeptanz gegenüber einem FMT herrscht oder sogar der Wunsch besteht, einen FMT für sich in Anspruch zu nehmen.^{1,147}

Bei der hier präsentierten Fragebogenerhebung handelt es sich um die erste in Deutschland durchgeführte Befragung, welche die Patientensichtweise zum Thema Fäkaler-Mikrobiota-Transfer beleuchtet. International handelt sich um die erste Untersuchung, welche die Sichtweise von Reizdarmpatienten hinsichtlich der Akzeptanz und der Bereitschaft zur Durchführung eines FMT untersucht.

Aufgrund der hohen Teilnehmerzahl konnten statistisch signifikante Ergebnisse generiert werden, welche in ihrer Aussage die bisher bestehenden internationalen Publikationen zum Thema Patientensichtweise des FMT stützen können.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss beachtet werden, dass das Patientenkollektiv durch eine spezialisierte Praxis, sowie die RDS Selbsthilfe Deutschland e.v. akquiriert wurde. Hierbei handelt es sich sicher um ein Kollektiv von Patienten, die eine höhere Teilnahmebereitschaft aufweisen, als Patienten die aktuell mit der Therapie und des Managements ihrer Erkrankung zufrieden sind.

Insgesamt nahmen 365 Teilnehmer an der Befragung teil. Die hohe Teilnehmerzahl sowie die vielen Anfragen von Patienten, die vom durchgeführten individuellen Heilversuch über diverse Kanäle erfuhren (TV-Beitrag, Publikation), bestätigten die Hypothese. Anhand der Stichprobe konnte zudem gezeigt werden, dass die Methode bei Patienten unterschiedlichen Lebensalters von Interesse ist. An der Fragebogenerhebung nahmen Patienten im Alter von 18 bis 78 teil. Die Mehrheit der Teilnehmer (76,6%), die sich mit dem Thema FMT auseinandersetzen, scheinen Frauen zu sein, welches sicherlich nicht zuletzt der höheren Prävalenz der Erkrankung bei Frauen geschuldet ist. Auch an anderen Fragebogenerhebungen, wie beispielsweise von Kahn et al., sowie Zeitz et al. nahmen mehr weibliche Personen teil. Zudem nahmen mehrheitlich Personen an der Umfrage teil, welche schon seit langer Zeit mit der Diagnose Reizdarmsyndrom leben.

Die Untersuchung konnte zeigen, dass der Fäkale-Mikrobiota-Transfer eine bekannte Methode bei Reizdarmpatienten ist. 51,6% der Befragten gaben an, dass ihnen die Methode

des FMT bekannt ist. Die meisten Teilnehmer hatten ihre Informationen aus dem Internet, die wenigsten von ihrem behandelnden Arzt. Dies lässt vermuten, dass die Methode unter Ärzten recht unbekannt ist, beziehungsweise gibt einen Hinweis darauf, dass sie im Therapiegespräch eine sehr untergeordnete Rolle spielt, mutmaßlich aufgrund der bis dato fehlenden Evidenz in der Therapie des Reizdarmsyndroms.

Bezüglich der Bereitschaft zur Durchführung eines FMT gaben die Befragten mehrheitlich (77,3%) an, dass die Methode als Therapieform für sie in Frage käme. Bei Zipursky et al., welcher die Patientensichtweise hinsichtlich eines FMT bei Clostridium difficile Infektionen untersuchte, würden 81% der Befragten einem FMT zustimmen.³¹ Bei Kahn et al., welcher die Fragestellung bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen untersuchte, antworteten 46% der Teilnehmer mit ja, 43% gaben an, sie seien unsicher und 11% der Teilnehmer lehnten die Maßnahme ab. Teilnehmer, die wegen ihrer Colitis ulcerosa ins Krankenhaus eingeliefert wurden, waren eher bereit sich einem FMT zu unterziehen (54% gegenüber 34% $p = 0,035$).³³ In der Erhebung von Xu et al., welche einen FMT bei Patienten mit Morbus Crohn durchführten, waren 74,29% der Befragten bereit, einen zweiten FMT zu erhalten. Darüber hinaus zeigten 89,52% der Befragten die Bereitschaft, den FMT anderen Patienten zu empfehlen.³⁴ Bei Zeitz et al. stimmten vor Lesen des Informationsblattes mit Fakten zum 36,9% der Methode zu, nach Lesen des Informationsblattes waren es 60,1%.³⁵ Der Fäkale-Mikrobiota-Transfer gilt somit als bekannte Maßnahme bei Reizdarmpatienten, aber auch Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Patienten, welche Informationen und Aufklärung über den Ablauf, die Wirksamkeit aber auch zu Risiken des FMT bekamen, waren eher bereit die Maßnahme in Anspruch zu nehmen. Die Tatsache, dass ein Großteil der Patienten die einen FMT erhielten, einer zweiten Sitzung zustimmen würden zeigt, dass die Maßnahme von Patienten gut toleriert wird und der Nutzen überwiegt. Mit unserer Untersuchung und der zugrunde liegenden Literaturrecherche kann gezeigt werden, dass der Fäkale-Mikrobiota-Transfer von Reizdarmpatienten als Therapieform in Frage kommt. Die Fragebogenerhebung wurde initiiert, nachdem sich einige Patienten die vom individuellen Heilversuch gehört haben meldeten, dass für sie eine etwaige Therapie in Frage käme und ob es die Möglichkeit gebe diese bei Ihnen durchzuführen. Den Bekanntheitsgrad und die Bereitschaft zur Durchführung hätten wir zu Beginn dennoch nicht so hoch eingestuft, da es sich um ein experimentelles Verfahren handelt, zu dem es zur Zeit der Untersuchung wenige Fallberichte in Fachjournalen gab. Diese Nachfrage beziehungsweise die Beschäftigung mit dem Thema durch die Patienten ist Ausdruck des hohen Leidensdrucks und

der gefühlten Perspektivlosigkeit in Bezug auf die aktuellen Therapien des Reizdarmsyndroms.

Diese Annahme wird von Xu et al. untermauert, welche die Patientensichtweise von Morbus Crohn Patienten hinsichtlich des FMT untersuchten. 94% der Befragten gaben an, den FMT gemacht zu haben, weil sie keine andere Alternative sahen. Allerdings gaben auch 78% der Patienten an, den FMT gemacht zu haben, weil sie bessere klinische Ergebnisse oder sogar eine Heilung erreichen wollten, obwohl die derzeitige Behandlung für sie wirksam war³².

Die in dieser Untersuchung und in der Literatur am häufigsten genannten Bedenken gegenüber eines FMT beziehen sich auf den insgesamt als unattraktiv empfundenen, beziehungsweise „ekligen“ Charakter der Prozedur des Übertragens von Fremdstuhl.

In der Fragebogenerhebung empfinden 39,3% der Patienten den FMT als „eklig“, wobei Frauen den FMT im Gegensatz zu Männern häufiger als „eklig“ ($p = <0,002$) bezeichnen. Teilnehmer, welche den FMT als nicht abstoßend erachten, zeigen eine signifikant höhere Bereitschaft einen FMT durchführen zu lassen als solche, die den FMT als „eklig“ erachten. Das Alter der Patienten hatte keinen Einfluss darauf, dass die Methode als weniger unattraktiv empfunden wurde. Die Tatsache, dass der FMT als eklig erachtet wird wiegt in der Entscheidung eine Durchführung abzulehnen höher als die Tatsache einen FMT aufgrund des bestehenden Infektionsrisikos nicht durchführen zu lassen, was darauf zurückzuführen ist, dass man mit einer potentiell übertragbaren Krankheit nicht direkt konfrontiert ist sondern eine potentielle Infektion als ein eher abstraktes, fernes Risiko wahrgenommen wird.

Auch die Untersuchung von Zipursky et al. zeigte, dass Frauen den FMT insgesamt als eher abstoßend bewerten. Hier bewerteten Ältere Befragte die Methode allerdings als weniger unattraktiv.³¹ Hinsichtlich der Bedenken zur Sicherheit eines FMT gaben die Befragten bei Kahn et al. sogar an, dass sie den FMT durch seinen natürlichen Charakter als weniger gefährlich als herkömmliche Therapieformen einstufen.³²

5.2.1 Krankheitsmerkmale und ihre Auswirkung auf die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT

Es zeigte sich eindeutig, dass die Limitationen im alltäglichen Leben durch die Erkrankung einen maßgeblichen Einfluss auf die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT haben.

Patienten, welche einen stärkeren Einfluss der Erkrankung auf ihr alltägliches Leben angaben, zeigten eine signifikant höhere Bereitschaft einen FMT durchführen zu lassen als die Befragten, welche den Einfluss als überhaupt nicht bis mäßig erachten ($p = 0,050$).

Ebenso zeigten Patienten, wessen Leben sich maßgeblich („ziemlich bis sehr“) um die Erkrankung dreht, eine signifikant höhere Bereitschaft ($p = 0,006$) einen FMT durchführen zu lassen, also solche bei denen die Erkrankung im täglichen Leben eine untergeordnete Rolle spielt.

Befragte, die den Einfluss ihrer Erkrankung auf ihr Arbeitsleben als stärker betrachten zeigen eine signifikant höhere Bereitschaft ($p = 0,001$) einen FMT durchführen zu lassen als solche, die durch ihre Erkrankung am Arbeitsplatz weniger eingeschränkt sind.

Patienten, welche einen stärkeren Einfluss der Erkrankung auf die Freude im Leben angaben, zeigten im Vergleich zu denen, welche den Einfluss als überhaupt nicht bis mäßig erachten, eine höhere Bereitschaft einen FMT durchführen zu lassen ($p = 0,052$).

Die Gruppe der Befragten, welche den Einfluss auf die Leistungsfähigkeit als stärker im Gegensatz zur Vergleichsgruppe betrachten sind eher bereit einen FMT durchführen zu lassen (80% zu 70%).

Dies zeigt, dass die Patienten vor allem unter dem Diktat des Alltags, welches durch die Erkrankung auferlegt wird, leiden. Durch diese alltäglichen Einschränkungen im Alltag durch die Erkrankung und die ständige Beschäftigung mit ebendieser haben die Patienten eine extrem eingeschränkte Lebensqualität.

In der Literatur wurde von Patienten in der Vergangenheit kritisiert, dass durch die Scores zur Erfassung der Lebensqualität und der Schwere der Symptome vorrangig die Sicht des Arztes wiedergespiegelt wird, nicht aber die vom Patienten empfundene Schwere der Erkrankung. Diese scheint stärker von den krankheitsbedingten Limitationen im alltäglichen Leben abzuhängen als von der Stärke der Symptome selbst.^{65,148}

Patienten, die schon mehrere erfolglose Therapieversuche hinter sich haben sind eher bereit einen FMT durchführen zu lassen, als solche die keine erfolglosen Therapien erlebt haben. Allerdings zeigte sich in letzterer Gruppe insgesamt auch eine große Bereitschaft gegenüber der Durchführung eines FMT (85,4% zu 60,0%). Dies deckt sich mit den oben genannten Ergebnissen von Xu et al. Somit scheint der FMT nicht nur als letzter möglicher Versuch zur Behandlung eines RDS gesehen zu werden, sondern vielmehr besteht die Hoffnung, dass es sich um eine vielversprechende Alternative zu herkömmlichen Therapien handelt. Diese zeigt sich auch daran, dass die Symptombdauer keinen signifikanten Einfluss auf die Bereitschaft zur Durchführung hat. 75,8% der Befragten, welche seit weniger als einem Jahr bis fünf Jahre an RDS-typischen Symptomen leiden, wären bereit einen FMT durchführen zu lassen. Ebenso wären 78,5% der Befragten, welche die Symptome seit über fünf Jahren haben, dazu bereit

einen FMT durchführen zu lassen. Somit scheinen auch Patienten in frühen Stadien der Erkrankung im FMT eine sinnvolle Therapiealternative zu sehen.

Das Alter der Patienten hat keine Auswirkung auf die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT, wohingegen das Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf die Bereitschaft zur Durchführung hat. 90,6% (48/53) der befragten Männer und 73,3% (129/176) der befragten Frauen würden einen FMT in Anspruch nehmen. Männer zeigen demnach eine signifikant größere ($p=0,009$) Bereitschaft zur Durchführung eines FMT

6 Zusammenfassung

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass der Fäkale-Mikrobiota-Transfer (FMT) bei Reizdarmpatienten eine bekannte und gefragte Therapiealternative ist. Vielen Patienten, die an unserer Befragung teilnahmen, ist die noch recht experimentelle Methode FMT bekannt und der Großteil der Befragten wäre bereit, einen FMT durchführen zu lassen. Als Informationsquelle diente den meisten Patienten das Internet. Vor allem Patienten, welche sich durch Ihre Erkrankung in den täglichen Dingen des Alltags massiv eingeschränkt fühlen, zeigten eine signifikant hohe Bereitschaft zur Durchführung eines FMT.

Im Rahmen des individuellen Heilversuches erfolgte - nach ausführlicher Vorbereitung und umfassender Aufklärung des Patienten – ein komplikationsloser FMT. Postinterventionell traten keine Beschwerden in Bezug auf die Maßnahme auf. Der FMT brachte einen symptomatischen Benefit für unseren Patienten, der noch im 12 Wochen Follow-Up greifbar war. Auf molekularer Ebene konnte anhand von 16S-rRNA-Sequenzdaten gezeigt werden, dass sich das Patientenmikrobiom an das Spendermikrobiom anpasst, und dass diese Veränderung temporär ist.

Für medizinisches Fachpersonal, vor allem für Ärzte ist es wichtig, sich mit dem Thema zu beschäftigen, um Patienten adäquat informieren zu können. Ein FMT sollte nur nach strenger Indikationsstellung, sowie nach sorgfältiger Vorbereitung und Aufklärung des Patienten erfolgen. Es muss allen Parteien bewusst sein, dass bisher weder der Nutzen noch die Risiken des FMT ausreichend bekannt sind. Bezüglich der Durchführung scheint die Applikation mittels Koloskopie günstig zu sein. Häufig verläuft der FMT komplikationslos. Es kann in einigen Fällen aber zu Fieber, abdominellen Schmerzen und einem Anstieg der Entzündungswerte kommen. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden in der Literatur sehr selten beobachtet. Es gibt aktuell zwei randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Studien und verschiedene Fallberichte und Fallserien zum FMT bei Patienten mit Reizdarmsyndrom. Insbesondere die beiden randomisiert-kontrollierten Studien kommen zu einem unterschiedlichen Ergebnis in Bezug auf die Verbesserung der Symptome von Reizdarmpatienten durch einen FMT. Insgesamt überwiegen in der Literatur allerdings positive Verläufe nach FMT. Der genaue Einfluss der Veränderung der intestinalen Mikrobiota auf den symptomatischen Benefit ist nicht abschließend geklärt.

Insbesondere aufgrund der diskrepanten Ergebnisse der randomisiert-kontrollierten Studien bedarf es weiteren groß angelegten Studien um den Effekt des Fäkalen-Mikrobiota-Transfers auf das Mikrobiom sowie auf die Symptomatik von Patienten mit Reizdarmsyndrom und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen zu untersuchen. Bis dahin sollte der FMT im

klinischen Alltag zurückhaltend und nur nach strenger Indikationsstellung und Vorbereitung erfolgen.

Die in der Dissertation untersuchten Fragen lassen sich wie folgt beantworten. Insgesamt zeigen RDS-Patienten eine hohe Bereitschaft zur Behandlung ihrer Beschwerden einen FMT durchführen zu lassen. Insbesondere Patienten, die sich im Alltag stark durch die Erkrankung eingeschränkt fühlen, sind bereit einen FMT durchführen zu lassen. Die Durchführung eines FMT als individueller Heilversuch ist praktikabel. Er bedarf einer sehr genauen Vorbereitung, sowie einer präzisen Durchführung und eines Follow-Up. Der klinische Erfolg ist für den Einzelnen nicht vorhersehbar.

8 Anhang

8.1 Literaturverzeichnis

1. DIY Fecal Transplant to cure yourself of Ulcerative Colitis. <https://www.youtube.com/watch?v=WEMnRC22oOs> **Letzter Zugriff: 10.11.2015.**
2. Zhang, F., Luo, W., Shi, Y., Fan, Z. & Ji, G. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* **107**, 1755; author reply p.1755-1756 (2012).
3. Eiseman, B., Silen, W., Bascom, G.S. & Kauvar, A.J. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* **44**, 854-859 (1958).
4. Borody, T.J. & Campbell, J. Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. *Gastroenterol Clin North Am* **41**, 781-803 (2012).
5. Schwan, A., Sjolín, S., Trottestam, U. & Aronsson, B. Relapsing clostridium difficile enterocolitis cured by rectal infusion of homologous faeces. *Lancet* **2**, 845 (1983).
6. van Nood, E., *et al.* Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med* **368**, 407-415 (2013).
7. Bakken, J.S. Fecal bacteriotherapy for recurrent Clostridium difficile infection. *Anaerobe* **15**, 285-289 (2009).
8. Hirsch, B.E., *et al.* Effectiveness of fecal-derived microbiota transfer using orally administered capsules for recurrent Clostridium difficile infection. *BMC Infect Dis* **15**, 191 (2015).
9. Bakken, J.S., *et al.* Treating Clostridium difficile infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* **9**, 1044-1049 (2011).
10. Kelly, C.R., *et al.* Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook. *Gastroenterology* **149**, 223-237 (2015).
11. Hamilton, M.J., Weingarden, A.R., Sadowsky, M.J. & Khoruts, A. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent Clostridium difficile infection. *Am J Gastroenterol* **107**, 761-767 (2012).
12. Borody, T., Fischer, M., Mitchell, S. & Campbell, J. Fecal microbiota transplantation in gastrointestinal disease: 2015 update and the road ahead. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 1-13 (2015).
13. Surawicz, C.M., *et al.* Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol* **108**, 478-498; quiz 499 (2013).
14. Debast, S.B., Bauer, M.P. & Kuijper, E.J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect* **20 Suppl 2**, 1-26 (2014).
15. Kump, P.K., *et al.* [Recommendations for the use of faecal microbiota transplantation "stool transplantation": consensus of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology (OGGH) in cooperation with the Austrian Society of Infectious Diseases and Tropical Medicine]. *Zeitschrift für Gastroenterologie* **52**, 1485-1492 (2014).
16. Kassam, Z., Lee, C.H., Yuan, Y. & Hunt, R.H. Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* **108**, 500-508 (2013).
17. Paramsothy, S., *et al.* Faecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Crohn's & colitis* **11**, 1180-1199 (2017).
18. Halkjaer, S.I., *et al.* Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut* **67**, 2107-2115 (2018).
19. Johnsen, P.H., *et al.* Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled,

- parallel-group, single-centre trial. *The lancet. Gastroenterology & hepatology* **3**, 17-24 (2018).
20. Halkjaer, S.I., Boolsen, A.W., Gunther, S., Christensen, A.H. & Petersen, A.M. Can fecal microbiota transplantation cure irritable bowel syndrome? *World journal of gastroenterology* **23**, 4112-4120 (2017).
 21. Borody, T.J., *et al.* Bowel-flora alteration: a potential cure for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome? *Med J Aust* **150**, 604 (1989).
 22. Andrews P, Barnes P & T, B. Chronic constipation reversed by restoration of bowel flora - a case and a hypothesis. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 245-247 (1992).
 23. Borody, T.J., *et al.* Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions. *J Clin Gastroenterol* **38**, 475-483 (2004).
 24. Pinn D, Aroniadis O & L, B. Follow-up study of fecal microbiota transplantation (FMT) for the treatment of refractory irritable bowel syndrome (IBS). *The American Journal of Gastroenterology* **108**, S561-S572 (2013).
 25. Holvoet, T., *et al.* Assessment of faecal microbial transfer in irritable bowel syndrome with severe bloating. *Gut* **66**, 980-982 (2017).
 26. Cruz Aguilar R, Buch T & Babouji M. Fecal microbiota transplantation as a novel therapy for irritable bowel syndrome with predominant diarrhea. *Neurogastroenterol Motil* 110 (2015).
 27. Hong J, Bang B, Shin Y, Kim H & K, K. OP257 Treatment of Irritable Bowel Syndrome with Fecal Microbiota Transplantation: A case series of 10 patients. *United European Gastroenterology Journal* **4**, A102 (2016).
 28. Syzenko G, Budovska L & K, P. P0397 Efficiency of FMT in cases of 'Treatment-resistant' IBS. *United European Gastroenterology Journal*, A157-A720 (2016).
 29. van Nood, E., Speelman, P., Nieuwdorp, M. & Keller, J. Fecal microbiota transplantation: facts and controversies. *Curr Opin Gastroenterol* **30**, 34-39 (2014).
 30. Andreas Stallmach, M., Vehreschild. *Mikrobiom: Wissensstand und Perspektiven.*, (De Gruyter, Berlin 2016).
 31. Zipursky, J.S., Sidorsky, T.I., Freedman, C.A., Sidorsky, M.N. & Kirkland, K.B. Patient attitudes toward the use of fecal microbiota transplantation in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* **55**, 1652-1658 (2012).
 32. Kahn, S.A., Gorawara-Bhat, R. & Rubin, D.T. Fecal bacteriotherapy for ulcerative colitis: patients are ready, are we? *Inflammatory bowel diseases* **18**, 676-684 (2012).
 33. Kahn, S.A., *et al.* Patient perceptions of fecal microbiota transplantation for ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases* **19**, 1506-1513 (2013).
 34. Xu, L., *et al.* Clinical efficacy maintains patients' positive attitudes toward fecal microbiota transplantation. *Medicine* **95**, e4055 (2016).
 35. Zeitz, J., *et al.* Patients' views on fecal microbiota transplantation: an acceptable therapeutic option in inflammatory bowel disease? *European journal of gastroenterology & hepatology* **29**, 322-330 (2017).
 36. Kump, P.K., *et al.* Alteration of intestinal dysbiosis by fecal microbiota transplantation does not induce remission in patients with chronic active ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases* **19**, 2155-2165 (2013).
 37. Angelberger, S., *et al.* Temporal bacterial community dynamics vary among ulcerative colitis patients after fecal microbiota transplantation. *Am J Gastroenterol* **108**, 1620-1630 (2013).
 38. Rossen, N.G., *et al.* Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* **149**, 110-118.e114 (2015).

39. Kelly, C.R., *et al.* Fecal microbiota transplant for treatment of Clostridium difficile infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol* **109**, 1065-1071 (2014).
40. Hagel, S., *et al.* Fecal Microbiota Transplant in Patients With Recurrent Clostridium Difficile Infection. *Deutsches Arzteblatt international* **113**, 583-589 (2016).
41. Brandt, L.J. American Journal of Gastroenterology Lecture: Intestinal microbiota and the role of fecal microbiota transplant (FMT) in treatment of C. difficile infection. *Am J Gastroenterol* **108**, 177-185 (2013).
42. Vrieze, A., *et al.* Fecal transplant: a safe and sustainable clinical therapy for restoring intestinal microbial balance in human disease? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* **27**, 127-137 (2013).
43. Eckburg, P.B., *et al.* Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* **308**, 1635-1638 (2005).
44. Sekirov, I., Russell, S.L., Antunes, L.C. & Finlay, B.B. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* **90**, 859-904 (2010).
45. Rajilic-Stojanovic, M., *et al.* Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **141**, 1792-1801 (2011).
46. Ley, R.E., Peterson, D.A. & Gordon, J.I. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* **124**, 837-848 (2006).
47. NIH Integrative Human Microbiome Project. Vol. 2017 (Institute for Genome Sciences, University of Maryland School of Medicine).
48. Hooper, L.V., *et al.* Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* **291**, 881-884 (2001).
49. Cryan, J.F. & Dinan, T.G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* **13**, 701-712 (2012).
50. Forsythe, P. & Kunze, W.A. Voices from within: gut microbes and the CNS. *Cell Mol Life Sci* **70**, 55-69 (2013).
51. Forsythe, P., Sudo, N., Dinan, T., Taylor, V.H. & Bienenstock, J. Mood and gut feelings. *Brain Behav Immun* **24**, 9-16 (2010).
52. Collins, S.M., Kassam, Z. & Bercik, P. The adoptive transfer of behavioral phenotype via the intestinal microbiota: experimental evidence and clinical implications. *Curr Opin Microbiol* **16**, 240-245 (2013).
53. Marchesi, J.R., *et al.* The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut* (2015).
54. Albenberg, L.G. & Wu, G.D. Diet and the Intestinal Microbiome: Associations, Functions, and Implications for Health and Disease. *Gastroenterology* **146**, 1564-1572 (2014).
55. Harmsen, H.J., *et al.* Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* **30**, 61-67 (2000).
56. Lyte, M. Microbial endocrinology and the microbiota-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol* **817**, 3-24 (2014).
57. Bienenstock, J., Kunze, W. & Forsythe, P. Microbiota and the gut-brain axis. *Nutr Rev* **73 Suppl 1**, 28-31 (2015).
58. Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M.A. & Severi, C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of gastroenterology* **28**, 203-209 (2015).
59. Mayer, E.A., Naliboff, B.D. & Craig, A.D. Neuroimaging of the brain-gut axis: from basic understanding to treatment of functional GI disorders. *Gastroenterology* **131**, 1925-1942 (2006).

60. Gershon, M.D. & Tack, J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* **132**, 397-414 (2007).
61. Jarcho, J.M., *et al.* Neural and psychological predictors of treatment response in irritable bowel syndrome patients with a 5-HT₃ receptor antagonist: a pilot study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* **28**, 344-352 (2008).
62. Fichna, J. & Storr, M.A. Brain-Gut Interactions in IBS. *Front Pharmacol* **3**(2012).
63. Brandt, L.J., *et al.* An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* **104 Suppl 1**, S1-35 (2009).
64. Andresen, V., *et al.* Irritable bowel syndrome--the main recommendations. *Deutsches Arzteblatt international* **108**, 751-760 (2011).
65. Layer, P., *et al.* [Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* **49**, 237-293 (2011).
66. Longstreth, G.F., *et al.* Functional bowel disorders. *Gastroenterology* **130**, 1480-1491 (2006).
67. Adeyemo, M.A. Meta-analysis: do irritable bowel syndrome symptoms vary between men. **32**, 738-755 (2010).
68. Drossman, D.A., Camilleri, M., Mayer, E.A. & Whitehead, W.E. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **123**, 2108-2131 (2002).
69. Young, S.J., Alpers, D.H., Norland, C.C. & Woodruff, R.A., Jr. Psychiatric illness and the irritable bowel syndrome. Practical implications for the primary physician. *Gastroenterology* **70**, 162-166 (1976).
70. Lydiard, R.B. Increased prevalence of functional gastrointestinal disorders in panic disorder: clinical and theoretical implications. *CNS Spectr* **10**, 899-908 (2005).
71. Roy-Byrne, P.P., *et al.* Anxiety disorders and comorbid medical illness. *Gen Hosp Psychiatry* **30**, 208-225 (2008).
72. Kaplan, D.S., Masand, P.S. & Gupta, S. The relationship of irritable bowel syndrome (IBS) and panic disorder. *Ann Clin Psychiatry* **8**, 81-88 (1996).
73. Lydiard, R.B. Irritable bowel syndrome, anxiety, and depression: what are the links? *J Clin Psychiatry* **62 Suppl 8**, 38-45; discussion 46-37 (2001).
74. Noyes, R., Jr., Cook, B., Garvey, M. & Summers, R. Reduction of gastrointestinal symptoms following treatment for panic disorder. *Psychosomatics* **31**, 75-79 (1990).
75. Woodman, C.L., *et al.* The relationship between irritable bowel syndrome and psychiatric illness. A family study. *Psychosomatics* **39**, 45-54 (1998).
76. Grzesiak, M., *et al.* The lifetime prevalence of anxiety disorders among patients with irritable bowel syndrome. *Adv Clin Exp Med* **23**, 987-992 (2014).
77. Aaron, L.A. & Buchwald, D. A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions. *Ann Intern Med* **134**, 868-881 (2001).
78. Kanaan, R.A., Lepine, J.P. & Wessely, S.C. The association or otherwise of the functional somatic syndromes. *Psychosom Med* **69**, 855-859 (2007).
79. Whitehead, W.E., Palsson, O. & Jones, K.R. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology* **122**, 1140-1156 (2002).
80. Hausteiner-Wiehle, C. & Henningsen, P. Irritable bowel syndrome: relations with functional, mental, and somatoform disorders. *World journal of gastroenterology* **20**, 6024-6030 (2014).
81. Whitehead, W.E., Burnett, C.K., Cook, E.W., 3rd & Taub, E. Impact of irritable bowel syndrome on quality of life. *Dig Dis Sci* **41**, 2248-2253 (1996).
82. El-Salhy, M. Irritable bowel syndrome: diagnosis and pathogenesis. *World journal of gastroenterology* **18**, 5151-5163 (2012).

83. Gralnek, I.M., Hays, R.D., Kilbourne, A., Naliboff, B. & Mayer, E.A. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology* **119**, 654-660 (2000).
84. Drossman, D.A., *et al.* International survey of patients with IBS: symptom features and their severity, health status, treatments, and risk taking to achieve clinical benefit. *J Clin Gastroenterol* **43**, 541-550 (2009).
85. Amouretti, M., *et al.* Impact of irritable bowel syndrome (IBS) on health-related quality of life (HRQOL). *Gastroenterol Clin Biol* **30**, 241-246 (2006).
86. Canavan, C., West, J. & Card, T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *Alimentary pharmacology & therapeutics* **40**, 1023-1034 (2014).
87. Muller-Lissner, S.A. & Pirk, O. Irritable bowel syndrome in Germany. A cost of illness study. *European journal of gastroenterology & hepatology* **14**, 1325-1329 (2002).
88. Sandler, R.S., *et al.* The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology* **122**, 1500-1511 (2002).
89. Spanier, J.A., Howden, C.W. & Jones, M.P. A systematic review of alternative therapies in the irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med* **163**, 265-274 (2003).
90. Spiller, R., *et al.* Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* **56**, 1770-1798 (2007).
91. Talley, N.J., Zinsmeister, A.R., Van Dyke, C. & Melton, L.J., 3rd. Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **101**, 927-934 (1991).
92. Jones, R. & Lydeard, S. Irritable bowel syndrome in the general population. *Bmj* **304**, 87-90 (1992).
93. Drossman, D.A., *et al.* U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci* **38**, 1569-1580 (1993).
94. Wittkamp, P., *et al.* Prävalenz des Reizdarmsyndroms nach den Rom-III-Kriterien in Deutschland und Zusammenhänge mit potentiellen Risikofaktoren. *Zeitschrift für Gastroenterologie* **50**, V36 (2012).
95. Saito, Y.A., *et al.* The effect of new diagnostic criteria for irritable bowel syndrome on community prevalence estimates. *Neurogastroenterol Motil* **15**, 687-694 (2003).
96. Icks, A., Haastert, B., Enck, P., Rathmann, W. & Giani, G. Prevalence of functional bowel disorders and related health care seeking: a population-based study. *Zeitschrift für Gastroenterologie* **40**, 177-183 (2002).
97. Andrews, E.B., *et al.* Prevalence and demographics of irritable bowel syndrome: results from a large web-based survey. *Alimentary pharmacology & therapeutics* **22**, 935-942 (2005).
98. Muller-Lissner, S.A., *et al.* Epidemiological aspects of irritable bowel syndrome in Europe and North America. *Digestion* **64**, 200-204 (2001).
99. Saito, Y.A. The role of genetics in IBS. *Gastroenterol Clin North Am* **40**, 45-67 (2011).
100. Saito, Y.A., *et al.* Irritable bowel syndrome aggregates strongly in families: a family-based case-control study. *Neurogastroenterol Motil* **20**, 790-797 (2008).
101. Kanazawa, M., *et al.* Patients and nonconsulters with irritable bowel syndrome reporting a parental history of bowel problems have more impaired psychological distress. *Dig Dis Sci* **49**, 1046-1053 (2004).
102. Saito, Y.A., *et al.* Familial aggregation of irritable bowel syndrome: a family case-control study. *Am J Gastroenterol* **105**, 833-841 (2010).

103. Morris-Yates, A., Talley, N.J., Boyce, P.M., Nandurkar, S. & Andrews, G. Evidence of a genetic contribution to functional bowel disorder. *Am J Gastroenterol* **93**, 1311-1317 (1998).
104. Levy, R.L., *et al.* Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology* **121**, 799-804 (2001).
105. Bengtson, M.B., Ronning, T., Vatn, M.H. & Harris, J.R. Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment. *Gut* **55**, 1754-1759 (2006).
106. Mohammed, I., Cherkas, L.F., Riley, S.A., Spector, T.D. & Trudgill, N.J. Genetic influences in irritable bowel syndrome: a twin study. *Am J Gastroenterol* **100**, 1340-1344 (2005).
107. D'Amato, M. Genes and functional GI disorders: from casual to causal relationship. *Neurogastroenterol Motil* **25**, 638-649 (2013).
108. Saito, Y.A., Mitra, N. & Mayer, E.A. Genetic approaches to functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* **138**, 1276-1285 (2010).
109. Camilleri, M. Serotonin in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* **16**, 53-59 (2009).
110. Camilleri, M., Lasch, K. & Zhou, W. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **303**, G775-785 (2012).
111. van der Veek, P.P., van den Berg, M., de Kroon, Y.E., Verspaget, H.W. & Masclee, A.A. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* **100**, 2510-2516 (2005).
112. Gonsalkorale, W.M., Perrey, C., Pravica, V., Whorwell, P.J. & Hutchinson, I.V. Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: evidence for an inflammatory component? *Gut* **52**, 91-93 (2003).
113. Villani, A.C., *et al.* Genetic risk factors for post-infectious irritable bowel syndrome following a waterborne outbreak of gastroenteritis. *Gastroenterology* **138**, 1502-1513 (2010).
114. Saito, Y.A., Petersen, G.M., Locke, G.R., 3rd & Talley, N.J. The genetics of irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* **3**, 1057-1065 (2005).
115. Mertz, H., Naliboff, B., Munakata, J., Niazi, N. & Mayer, E.A. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **109**, 40-52 (1995).
116. Whitehead, W.E., *et al.* Tolerance for rectosigmoid distention in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **98**, 1187-1192 (1990).
117. Buhner, S., *et al.* Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **137**, 1425-1434 (2009).
118. Coffin, B., Bouhassira, D., Sabate, J.M., Barbe, L. & Jian, R. Alteration of the spinal modulation of nociceptive processing in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* **53**, 1465-1470 (2004).
119. Chan, Y.K., *et al.* Alterations in cerebral potentials evoked by rectal distension in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* **96**, 2413-2417 (2001).
120. Camilleri, M., *et al.* Prospective study of motor, sensory, psychologic, and autonomic functions in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* **6**, 772-781 (2008).
121. Manabe, N., *et al.* Lower functional gastrointestinal disorders: evidence of abnormal colonic transit in a 287 patient cohort. *Neurogastroenterol Motil* **22**, 293-e282 (2010).

122. Larsson, M.H., *et al.* Elevated motility-related transmucosal potential difference in the upper small intestine in the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* **19**, 812-820 (2007).
123. Groschwitz, K.R. & Hogan, S.P. Intestinal Barrier Function: Molecular Regulation and Disease Pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* **124**, 3-22 (2009).
124. Dunlop, S.P., *et al.* Abnormal intestinal permeability in subgroups of diarrhea-predominant irritable bowel syndromes. *Am J Gastroenterol* **101**, 1288-1294 (2006).
125. Zhou, Q., Zhang, B. & Verne, G.N. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain* **146**, 41-46 (2009).
126. Piche, T., *et al.* Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut* **58**, 196-201 (2009).
127. Piche, T. Tight junctions and IBS--the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? *Neurogastroenterol Motil* **26**, 296-302 (2014).
128. Simren, M., *et al.* Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion* **63**, 108-115 (2001).
129. Bijkerk, C.J., *et al.* Irritable bowel syndrome in primary care: the patients' and doctors' views on symptoms, etiology and management. *Can J Gastroenterol* **17**, 363-368; quiz 405-366 (2003).
130. El-Salhy, M. Recent developments in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World journal of gastroenterology* **21**, 7621-7636 (2015).
131. Gibson, P.R. & Shepherd, S.J. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *Journal of gastroenterology and hepatology* **25**, 252-258 (2010).
132. Biesiekierski, J.R., *et al.* Quantification of fructans, galacto-oligosaccharides and other short-chain carbohydrates in processed grains and cereals. *J Hum Nutr Diet* **24**, 154-176 (2011).
133. Muir, J.G., *et al.* Measurement of short-chain carbohydrates in common Australian vegetables and fruits by high-performance liquid chromatography (HPLC). *J Agric Food Chem* **57**, 554-565 (2009).
134. Barrett, J.S., *et al.* Dietary poorly absorbed, short-chain carbohydrates increase delivery of water and fermentable substrates to the proximal colon. *Alimentary pharmacology & therapeutics* **31**, 874-882 (2010).
135. Bohn, L., *et al.* Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome as Well as Traditional Dietary Advice: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* (2015).
136. Pozuelo, M., *et al.* Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Scientific reports* **5**, 12693 (2015).
137. Zhuang, X., Xiong, L., Li, L., Li, M. & Chen, M. Alterations of gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology* **32**, 28-38 (2017).
138. Dunlop, S.P., Jenkins, D., Neal, K.R. & Spiller, R.C. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology* **125**, 1651-1659 (2003).
139. El-Salhy, M., Gundersen, D., Hatlebakk, J.G. & Hausken, T. Low-grade inflammation in the rectum of patients with sporadic irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep* **7**, 1081-1085 (2013).
140. Di Lorenzo, C., *et al.* Chronic Abdominal Pain In Children: a Technical Report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* **40**, 249-261 (2005).

141. Moayyedi, P., *et al.* The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* **59**, 325-332 (2010).
142. Zoller, V., *et al.* [Fecal microbiota transfer (FMT) in a patient with refractory irritable bowel syndrome]. *Dtsch Med Wochenschr* **140**, 1232-1236 (2015).
143. Betz, C., Mannsdorfer, K. & Bischoff, S.C. [Validation of the IBS-SSS]. *Zeitschrift für Gastroenterologie* **51**, 1171-1176 (2013).
144. Brandt, L.J. & Aroniadis, O.C. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest Endosc* **78**, 240-249 (2013).
145. Simren, M., *et al.* Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* **62**, 159-176 (2013).
146. Baxter, M. & Colville, A. Adverse events in faecal microbiota transplant: a review of the literature. *The Journal of hospital infection* **92**, 117-127 (2016).
147. Fecal Transplant at Home. <http://thepowerofpoop.com/epatients/fecal-transplant-instructions>. **Letzter Zugriff: 7.10.15.**
148. Hahn, B.A., Kirchdoerfer, L.J., Fullerton, S. & Mayer, E. Patient-perceived severity of irritable bowel syndrome in relation to symptoms, health resource utilization and quality of life. *Alimentary pharmacology & therapeutics* **11**, 553-559 (1997).

8.2 Abkürzungsverzeichnis

BSS	Bristol-Stuhl-Skala
CDH1	Cadherin-1
CDI	Clostridium difficile Infektion
CI	confidence interval
FBDS	Functional Bowel Disorder Severity Index
FDA	Food and Drug Administration
FMT	Fäkaler-Mikrobiota-Transfer, fecal microbiota transplantation
FODMAP	Fermentierbare Oligo-, Di-, Monosaccharide und Polyole Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität
GSRS-IBS	Gastrointestinal Symptom Rating Score
HMP	human microbiome project
HRQOL	health related quality of life
HTR2A	5-Hydroxytryptamine Receptor 2A
HTR3E	5-Hydroxytryptamine Receptor 3E
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IBS	Irritable bowel syndrome
IBS-QOL	Irritable bowel syndrome quality of life survey
IBS-SSS	Irritable bowel syndrome severity scoring system
IL10	Interleukin 10
m.d.	missing data
MAGDA	Informationsforum für Magen-Darm-Erkrankungen der Deutschen
NIH	National Institute of Health
ÖGGH	Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie
OR	odds ratio
PMC	Pseudomembranöse Kolitis
RDS	Reizdarmsyndrom

RDS-A	Reizdarmsyndrom mit alternierendem Stuhlverhalten
RDS-D	Diarrhö-prädominantes RDS
RDS-M	Reizdarmsyndrom mit wechselnden Stuhlgewohnheiten
RDS-O	Obstipation-prädominantes RDS
RDS-PI	postinfektiöses Reizdarmsyndrom
SMCCV	Schweizerische Morbus Crohn und Colitis ulcerosa Vereinigung
VAS	Visuelle Analogskala
ZO-1	Zonula occludens 1

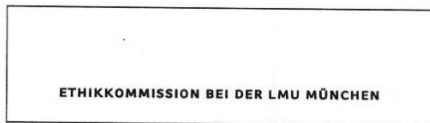
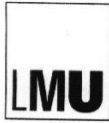
8.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 IBS-QOL Transformations-Skala	33
Abbildung 2 Einschluss der Online-Fragebögen	36
Abbildung 3 Einschluss der Schriftlichen Fragebögen	36
Abbildung 4: Histogramm der Altersverteilung der Stichprobe	38
Abbildung 5 Symptomdauer der Befragten (N=256; m.d.=5)	38
Abbildung 6 Stuhlverhalten der Befragten.....	39
Abbildung 7 Häufigkeit der erfolglosen Therapieversuche	40
Abbildung 8 Beeinträchtigung des Alltags durch das RDS	41
Abbildung 9 Weniger Freude im Leben durch das RDS	41
Abbildung 10 Weniger Leistungsfähigkeit durch das RDS	42
Abbildung 11 Vereinnahmung des Lebens durch das RDS	43
Abbildung 12 Vermehrte Arbeitsausfälle und verminderte Produktivität bei der Arbeit	43
Abbildung 13 Übersicht und gruppierte Darstellung der Antworten zu Lebensqualität, Leistungsfähigkeit und Arbeitsausfällen	44
Abbildung 14 Informationsquelle	45
Abbildung 15 Unterschiedliche Applikationsweg des FMT	47
Abbildung 16 Einfluss des Geschlechts auf die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT ..	48
Abbildung 17 Einfluss erfolgloser Therapieversuche auf die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT	49
Abbildung 18 Einfluss der Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens auf die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT	50
Abbildung 19 Einfluss der verminderten Freude im Leben durch das RDS auf die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT	51
Abbildung 20 Einfluss der verminderten Leistungsfähigkeit durch das RDS auf die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT	52
Abbildung 21 Einfluss der Vereinnahmung des Lebens durch das RDS auf die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT	53
Abbildung 22 Einfluss der vermehrten Arbeitsausfälle und der verminderten Produktivität am Arbeitsplatz durch das RDS auf die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT.....	54
Abbildung 23 Zoekum des Patienten vor und während des FMT	56
Abbildung 24 Frequenz der Symptome vor und 1, sowie 12 Wochen nach FMT	57
Abbildung 25 Schwere der Symptome vor und 1, sowie 12 Wochen nach FMT anhand der Visuellen Analogskala von 1-10	57
Abbildung 26 Principal Component Analyse.....	59

8.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Unerwünschte Ereignisse nach FMT.	13
Tabelle 2: Krankheiten, die mit einem veränderten Mikrobiom assoziiert sind	15
Tabelle 3: Definition des RDS aus der S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom	16
Tabelle 4: ROM IV Kriterien	17
Tabelle 5: Basislabor und individuell weiterführende Laboruntersuchungen zur Diagnosestellung RDS	23
Tabelle 6: Altersverteilung der Stichprobe	37
Tabelle 7: Informationsquelle	45
Tabelle 8: Screening Faeces	55
Tabelle 9: Screening Serum	55

8.5 Ethikvotum



Ethikkommission · Pettenkoferstr. 8 · 80336 München

Frau
Dr. Verena Zoller
Med. Klinik II
Klinikum Großhadern
81377 München

Vorsitzender:
Prof. Dr. W. Eisenmenger
Telefon+49 (0)89 440055191
Telefax+49 (0)89 440055192
Ethikkommission@
med.uni-muenchen.de
www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de

Anschrift:
Pettenkoferstr. 8a
D-80336 München

01.12.2015 Hb /sc

Unser Zeichen: **670-15** (bitte bei Schriftwechsel angeben)

Beratung nach Fakultätsrecht

Studientitel: Bekanntheitsgrad und Bereitschaft zur Durchführung eines Fäkalen- Mikrobiom Transfers bei Reizdarmpatienten - eine Fragebogenerhebung
Antragsteller: Dr. Verena Zoller, Med. Klinik II, Klinikum Großhadern, 81377 München

Sehr geehrte Frau Dr. Zoller,

die o. g. Studie hat den Mitgliedern der Ethikkommission (EK) der Medizinischen Fakultät unserer Universität zur Prüfung vorgelegen.

Es wurden keine ethisch- rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der Studie erhoben. Dennoch bittet die EK, folgende Hinweise /Empfehlungen in der Probandeninformation und Einwilligungserklärung zu berücksichtigen:

- a) Die Zielsetzung und Vorgehensweise sollte präziser beschrieben werden, nämlich dass ein Fragebogen ausgefüllt werden soll, und was der Grund dafür ist.
- b) Es sollte dargelegt werden, dass und wie die Fragebögen irreversibel anonymisiert werden. Falls die Fragebögen nur verschlüsselt werden sollen, sind die Art der Verschlüsselung und der Verschlüsselungscode anzugeben, und auch mitzuteilen, was mit den Fragebögen und den Daten im Falle eines Widerrufs der Einwilligung geschieht.
- c) Die Telefonnummer der Ansprechpartnerin, Dr. Zoller, ist anzugeben.
- d) Der Datenschutzpassus sollte drucktechnisch hervorgehoben werden.

Vorsorglich möchte ich darauf hinweisen, dass auch bei einer positiven Beurteilung des Vorhabens durch die EK die ärztliche und juristische Verantwortung für die Durchführung des Projektes uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern verbleibt. Änderungen des Studienprotokolls sind der EK mitzuteilen.

Mitglieder der Kommission:
Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Held (stellv. Vorsitzender), Prof. Dr. C. Bausewein, PD Dr. Th. Beinert, Prof. Dr. B. Emmerich, Prof. Dr. H. U. Gallwas, Prof. Dr. K. Hahn, Dr. B. Henrikus, Dr. V. Mönch, Prof. Dr. D. Nowak, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. K. Pfeifer, Dr. A. Yassouridis, Dr. Ch. Zach

8.6 Fragebogenerhebung

8.6.1 Probandeninformation und Einwilligungserklärung

Probandeninformation und Einwilligungserklärung

zur Studie
„Bekanntheitsgrad und Bereitschaft zur Durchführung eines
Fäkalen-Mikrobiom-Transfers bei Reizdarmpatienten – Eine Fragebogenerhebung“

Sehr geehrte Damen und Herren,

Die Ätiologie des Reizdarmsyndroms ist bislang nur unzureichend verstanden. Fakt ist, dass Patienten mit Reizdarmsyndrom oft viele erfolglose Therapieversuche hinter sich haben. Wir befassen uns wissenschaftlich mit neuen Therapieansätzen, insbesondere mit dem Fäkalen-Mikrobiom-Transfer („Stuhltransplantation“, FMT).

Zurzeit gibt es nur wenige Studien, die die Einstellung (Ängste und Wünsche) der Patienten hinsichtlich des Fäkalen-Mikrobiom-Transfers beleuchten. Diese Umfrage soll dazu dienen den Bekanntheitsgrad des Fäkalen-Mikrobiom-Transfers bei Reizdarmpatienten zu ermitteln und zu erfassen ob eine derartige Maßnahme von Patienten als akzeptabel empfunden wird. Zudem soll ermittelt werden, ob gewisse Krankheitsmerkmale einen Einfluss auf die Bereitschaft zur Durchführung eines FMT haben.

Die Ergebnisse könnten eine Grundlage für weitere Forschungsvorhaben auf dem Gebiet des FMT schaffen.

Darum bitten wir Sie den folgenden Fragebogen auszufüllen.

Die Daten werden in Form von anonymisierten Fragebögen erhoben.

Für die Datenerhebung ist der Zeitraum bis Juli 2016 vorgesehen, deren Auswertung soll im Ende 2016 abgeschlossen werden. Über die Ergebnisse informieren wir Sie bei Interesse selbstverständlich gerne.

Die Teilnahme an der Studie erfolgt freiwillig und das Einverständnis zur Teilnahme an dem Forschungsvorhaben kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen zurückgenommen werden, ohne dass Ihnen als Teilnehmer daraus Nachteile entstehen.

Da sämtliche erhobenen Daten anonymisiert und statistisch ausgewertet werden, ist eine Aussonderung von Fragebogen nach Abschluss der Datenerhebung jedoch nicht mehr möglich. In das Statistikprogramm werden keine personenbezogenen Daten eingetragen. Die Fragebögen werden nach Eingabe der Informationen in das Statistikprogramm vernichtet.

Wir hoffen, mit dieser Studie Verbesserungen in Ihrem Interesse zu erreichen und wären Ihnen für Ihre Unterstützung sehr dankbar. Für Fragen stehen wir jederzeit zur Verfügung.

Einverständniserklärung

Icherkläre mich bereit, an einer Studie zum Thema „Bekanntheitsgrad und Bereitschaft zur Durchführung eines Fäkalen-Mikrobiom-Transfers bei Reizdarmpatienten“ der Medizinischen Klinik und Poliklinik II teilzunehmen. Meine Teilnahme erfolgt freiwillig und mir ist bekannt dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen mein Einverständnis zur Teilnahme an dem Forschungsvorhaben zurücknehmen kann, ohne dass mir hieraus Nachteile entstehen. Da sämtliche erhobenen Daten und persönlichen Aussagen werden anonymisiert und statistisch ausgewertet werden, ist eine Aussonderung von Fragebogen und/ oder

Interview nach Abschluss der Datenerhebung jedoch nicht mehr möglich.

Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.

----- Ort, Datum, Unterschrift

Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung!

Prof. Dr. med. A. L. Gerbes

Komm. Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik II

8.6.2 Fragebogen der Fragebogenerhebung

Fragebogen

Teil 1: Fragen zur Person

männlich weiblich Alter: _____

Rome 3 Kriterien		
Hatten Sie in den letzten 3 Monaten an mindestens 3 Tagen im Monat sich wiederholende Bauchschmerzen oder Unwohlsein?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Bessern sich die Beschwerden nach dem Stuhlgang?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Ist der Beginn der Symptome mit einer Veränderung in der Häufigkeit des Stuhlgangs assoziiert?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Ist der Beginn der Symptome mit einer Änderung der Stuhlkonsistenz assoziiert?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Teil 2: Angaben zur Krankheitsgeschichte

Krankheitsgeschichte und -verlauf	
1. Ich habe die reizdarmtypischen Symptome seit	<input type="checkbox"/> < 1 Jahr <input type="checkbox"/> 1-5 Jahre <input type="checkbox"/> > 5 Jahre
2. Ich leide vor allem an	<input type="checkbox"/> Durchfall <input type="checkbox"/> Verstopfungen <input type="checkbox"/> Durchfall und Verstopfungen
3. Ich bin mit der aktuellen Therapie meines Reizdarmsyndroms (RDS) zufrieden	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
4. Ich habe schon verschiedene erfolglose Therapien hinter mir	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Wenn ja, wie viele:	Anzahl:
5. <u>Bitte machen Sie einen Kreis um die Zahl vor der Antwort</u> , wie sehr Ihr Reizdarmsyndrom Ihr Leben im Allgemeinen beeinträchtigt oder sich störend darauf auswirkt 1 überhaupt nicht 2 etwas 3 mäßig 4 ziemlich 5 sehr	
6. Ich habe das Gefühl weniger Freude am Leben zu haben wegen meiner Darmbeschwerden. 1 überhaupt nicht 2 etwas 3 mäßig 4 ziemlich 5 sehr	
7. Ich habe das Gefühl wegen meiner Darmbeschwerden weniger leistungsfähig zu sein. 1 überhaupt nicht 2 etwas 3 mäßig 4 ziemlich 5 sehr	

Krankheitsgeschichte und -verlauf	
8. Mein Leben dreht sich um meine Darmbeschwerden. 1 überhaupt nicht 2 etwas 3 mäßig 4 ziemlich 5 sehr	
9. Wegen meiner Darmbeschwerden fühle ich mich bei der Arbeit weniger produktiv und muss häufiger krankgeschrieben werden 1 überhaupt nicht 2 etwas 3 mäßig 4 ziemlich 5 sehr	

ZWISCHENFRAGE		
10. Ich habe vom Fäkalen-Mikrobiom-Transfer (FMT) zur Therapie des Reizdarmsyndroms gehört.	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
11. Wenn ja: Ich habe davon gehört/ meine Informationen habe ich (bitte kreuzen Sie nur <u>eine</u> Antwort an)	<input type="checkbox"/> von meinem Arzt <input type="checkbox"/> aus einer Zeitung <input type="checkbox"/> aus Fachliteratur <input type="checkbox"/> aus dem Internet <input type="checkbox"/> von Freunden und Bekannten <input type="checkbox"/> sonstiges:	
Wenn JA : weiter mit Teil 3 Wenn NEIN : lesen Sie bitte die Informationen zum FMT und beantworten sie im Anschluss daran Teil 3		

Informationen zum Fäkalen-Mikrobiom-Transfer

Man geht davon aus, dass die veränderte Mikrobiota (Darmflora) beim Reizdarmsyndrom eine Entzündungsreaktion des Darms verursacht. Deshalb bedient man sich in der Reizdarmtherapie Medikamenten, die die Darmflora beeinflussen und somit die Symptome lindern sollen (Beispiel: Probiotika). Der Fäkale-Mikrobiom-Transfer setzt genau an dieser Stelle an. Er beschreibt einen Vorgang, bei dem die Darmflora eines „darmgesunden“ Spenders einem an Reizdarmsyndrom erkrankten Patienten übertragen wird, um eine „gesunde“ Darmflora zu erzielen. Konkret wird eine Suspension aus dem Stuhl des „darmgesunden“ Spenders erstellt, welche dem Reizdarmpatienten in einer Darmspiegelung oder über eine Magensonde verabreicht wird. Mittlerweile ist der FMT als Therapieoption bei therapieresistenten Darminfektionen mit dem Bakterium Clostridium difficile etabliert, bei anderen Indikationen (wie beispielsweise Reizdarmsyndrom) ist die Datenlage bisher unzureichend.

Teil 3: Fragen zum Fäkalen-Mikrobiom-Transfer („Stuhltransplantation“)

Der Fäkale-Mikrobiom-Transfer (FMT)		
12. Ich finde den Gedanken eines Fäkalen-Mikrobiom-Transfers „eklig“	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
13. Ich würde einen FMT in Anspruch nehmen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
14. Ich weiß, dass ein FMT auch Risiken haben kann (z.B Übertragung von Parasiten; Infektionen wie Hepatitis durch den Spenderstuhl)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Der FMT als Therapieangebot im Rahmen von Studien / im Krankenhaus		
15. Ich würde einen FMT, der durch einen Arzt durchgeführt und beaufsichtigt ist, in Anspruch nehmen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
16. Ich würde einen FMT machen, obwohl seine Wirksamkeit beim RDS bis jetzt nur in Fallberichten beschrieben ist und es noch keine große Studie zum Thema FMT beim RDS gibt	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
17. Ich wäre bereit, die Kosten der Screening-Untersuchungen (zum Ausschluss übertragbarer Krankheitserreger) selber zu übernehmen (ca. 600-900€)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
18. Ich könnte mir vorstellen, die Stuhlsuspension im Rahmen einer Koloskopie (Darmspiegelung) appliziert zu bekommen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
19. Ich könnte mir vorstellen, die Stuhlsuspension über eine Magensonde appliziert zu bekommen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
20. Ich könnte mir vorstellen eine Kapsel zu schlucken, welche die aufbereitete und hochkonzentrierte Zusammensetzung der Mikrobiota eines „darmgesunden“ Stuhlspenders enthält.	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
DIY-FMT		
21. Ich weiß, dass es im Internet Anleitungen zur DIY („do it yourself“ = selbstdurchzuführenden) – Stuhltransplantation gibt	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
22. Ich könnte mir vorstellen einen DIY-FMT mithilfe einer Anleitung aus dem Internet durchzuführen (ohne ärztliche Aufsicht)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
23. Ich würde versuchen alle Risiken auszuschließen, doch auch wenn es noch verbleibende Risiken geben sollte (kein Zugriff auf Labortests, sehr teure Untersuchungen) würde ich einen FMT zuhause (DIY-FMT) durchführen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

8.6.3 Datenschutzerklärung

Anlage 5.)

Verpflichtungserklärung für Studenten/Doktoranden auf das Datengeheimnis im Rahmen medizinisch-wissenschaftlicher Forschungsstudien

Thema der Forschungsstudie:

Betreuende(r) Ärztin/Arzt:
Frau/Herr

Klinik/Abteilung

Student(in)/Doktorand(in)
Frau/Herr

Klinik/Abteilung

"Ich verpflichte mich, im Rahmen dieser Forschungsstudie Daten nur in anonymisierter Form zu erheben und für meine medizinisch-wissenschaftliche Studien-/Forschungsarbeit zu speichern. Ich werde die erhobenen Daten nur im Rahmen dieser medizinisch-wissenschaftlichen Studien-/Forschungsarbeit verarbeiten und nutzen und nicht an Dritte weiterleiten. Ohne Genehmigung des Klinikums der Universität München darf ich von dienstlichen Schriftstücken weder Abschriften noch Fotokopien fertigen.

Krankenakten, Röntgenbilder oder genehmigte Ablichtungen dürfen nicht aus den Räumen der Klinik entfernt werden, weder physisch noch elektronisch das Gewahrsam des Klinikums verlassen."

Eine Kopie dieser Verpflichtung auf das Datengeheimnis im Rahmen medizinisch-wissenschaftlicher Forschungsstudien geht an die betreuende Ärztin/den betreuenden Arzt sowie an den lokalen und behördlichen Datenschutzbeauftragten.

Unterschrift der/des Verpflichteten

Unterschrift der/des betreuenden Ärztin/Arztes

München, den

Kopie für Student(in)/Doktorand(in)

Ort und Datum der Verpflichtung

8.7 Individueller Heilversuch

8.7.1 Screening Fragebogen für Empfänger

Fragebogen für Empfänger - FMT bei IBS

Name: _____ Vorname: _____

Fragen zu Ihrem Gesundheitszustand			
1.	Größe: _____ cm/ Gewicht: _____ kg		
2.	Fühlen Sie sich krank oder sind sie krankgeschrieben ? Wenn ja, weshalb:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
3.	Hatten Sie in der letzten Woche: <ul style="list-style-type: none"> ▶ einen unkomplizierten Infekt (z.B. Schnupfen, Erkältung, Harnwegsinfekt), ▶ eine zahnärztliche Behandlung, ▶ eine Verletzung oder einen kleinen operativen Eingriff? Wenn ja, welche:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nein
4.	Hatten Sie in den letzten 4 Wochen Durchfall, anhaltende Bauchschmerzen, Erbrechen, eine Entzündung oder Fieber?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
5.	Waren Sie in den letzten 4 Monaten in medizinischer Behandlung (im Krankenhaus, beim Arzt, beim Heilpraktiker oder in sonstiger Behandlung)? Wenn ja, weshalb:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Fragen zu Infektionskrankheiten, die durch Blut übertragen werden können			
6.	a) Wurde bei Ihnen jemals eine Leberentzündung (z.B. Gelbsucht, Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C) festgestellt? Wenn ja, welche: b) Wurde bei Ihnen jemals eine Infektion mit dem Immunschwächevirus (HIV-1/2: AIDS) oder HTLV-Virus (HTLV-1/2) nachgewiesen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nein
7.	Wurden Sie in den letzten 4 Monaten akupunktiert? Wenn ja, von wem: Haben Sie sich in den letzten 4 Monaten einer hautverletzenden Maßnahme unterzogen, wie Tätowierung, Piercing, Ohrlochstechen oder kosmetische Behandlung (z.B. Botoxspritzen, permanentes Make-up)?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nein
8.	Sind Sie in den letzten 4 Monaten in Berührung mit Blut einer anderen Person gekommen, z.B. über die Schleimhaut (auch Auge) oder durch eine Verletzung mit einem Instrument (z.B. Injektionsnadel)?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
9.	Waren Sie in den letzten 6 Wochen, auch kurzzeitig, im Ausland? Wenn ja, wo: _____ Wann: _____	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Fragebogen für Empfänger - FMT bei IBS

Fragen zu möglichen Rückständen von Arzneimitteln im Blut			
10.	Haben Sie innerhalb den letzten 3 Monaten Medikamente eingenommen, wie z.B. Antibiotika oder nehmen sie regelmäßig Medikamente ein? Wenn ja, welche: Wann etwa, war die letzte Anwendung:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Fragen zu weiteren möglichen Risikofaktoren			
12.	Sind Sie alkoholkrank? Sind Sie medikamenten- oder rauschgiftabhängig?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nein
13.	Hatten Sie in den letzten 4 Monaten ungeschützten Intimkontakt (vaginal, oral oder anal ohne Kondom) mit einer neuen Partnerin / einem neuen Partner?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
14.	Hatten Sie in den letzten 4 Monaten Intimkontakt, ▶ mit einer Person, die eine schwere Infektionskrankheit (AIDS oder Hepatitis) übertragen könnte?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
15.	Haben oder hatten Sie eine Syphilis?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Fragen zur Krankengeschichte			
16.	Kommen in Ihrer Krankengeschichte Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom, Chronisch Entzündliche Darmerkrankung, kolorektale Polypen, kolorektales Karzinom oder Magenerkrankung vor? Wenn ja, welche:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
17.	Haben Sie Allergien? Wenn ja, welche:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
18.	Haben Sie eine Autoimmunkrankheit? Wenn ja, welche:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
19.	Haben Sie eine maligne Erkrankung (Krebs)? Wenn ja, welche?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
20.	Haben Sie in den letzten 6 Monaten eine immunsuppressive Therapie/ Chemotherapie erhalten? Wenn ja, weshalb:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
21.	Für Frauen: Sind Sie schwanger?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Fragebogen für Empfänger - FMT bei IBS

Fragen zur Krankengeschichte			
22.	Wurde bei Ihnen oder einem Ihrer Blutsverwandten die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) oder die Variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) festgestellt oder bestand jemals ein Verdacht auf eine dieser Erkrankungen?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> ja
23.	▶ Sind Sie jemals mit Hormonen der Hirnanhangdrüse, z.B. wegen Wachstumsstörungen, Unfruchtbarkeit, Endometriose behandelt worden? Wenn ja, mit welchen:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
	▶ Haben Sie jemals Hornhaut (Cornea)-, Hirnhaut (Dura mater)- oder andere Transplantate erhalten? Wenn ja, welche:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Ich erkläre mit meiner Unterschrift, dass ich alle Angaben wahrheitsgemäß und nach bestem Wissen und Gewissen gemacht habe.

_____ Datum

_____ Unterschrift

8.7.2 Screening Fragebogen für Spender

Fragebogen für Spender - FMT bei IBS

Name: _____ Vorname: _____

Fragen zu Ihrem Gesundheitszustand			
1.	Größe: _____ cm/ Gewicht: _____ kg		
2.	Fühlen Sie sich krank oder sind sie krankgeschrieben ? Wenn ja, weshalb:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
3.	Hatten Sie in der letzten Woche: ► einen unkomplizierten Infekt (z.B. Schnupfen, Erkältung, Harnwegsinfekt), ► eine zahnärztliche Behandlung, ► eine Verletzung oder einen kleinen operativen Eingriff? Wenn ja, welche:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nein
4.	Hatten Sie in den letzten 4 Wochen Durchfall, anhaltende Bauchschmerzen, Erbrechen, eine Entzündung oder Fieber?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
5.	Waren Sie in den letzten 4 Monaten in medizinischer Behandlung (im Krankenhaus, beim Arzt, beim Heilpraktiker oder in sonstiger Behandlung?) Wenn ja, weshalb:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Fragen zu Infektionskrankheiten, die durch Blut übertragen werden können			
6.	a) Wurde bei Ihnen jemals eine Leberentzündung (z.B. Gelbsucht, Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C) festgestellt? Wenn ja, welche: b) Wurde bei Ihnen jemals eine Infektion mit dem Immunschwächevirus (HIV-1/2: AIDS) oder HTLV-Virus (HTLV-1/2) nachgewiesen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nein
7.	Wurden Sie in den letzten 4 Monaten akupunktiert? Wenn ja, von wem: Haben Sie sich in den letzten 4 Monaten einer hautverletzenden Maßnahme unterzogen, wie Tätowierung, Piercing, Ohrlochstechen oder kosmetische Behandlung (z.B. Botoxspritzen, permanentes Make-up)?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nein
8.	Sind Sie in den letzten 4 Monaten in Berührung mit Blut einer anderen Person gekommen, z.B. über die Schleimhaut (auch Auge) oder durch eine Verletzung mit einem Instrument (z.B. Injektionsnadel)?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
9.	Waren Sie in den letzten 6 Wochen, auch kurzzeitig, im Ausland? Wenn ja, wo: _____ Wann: _____	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Fragebogen für Spender - FMT bei IBS

Fragen zu möglichen Rückständen von Arzneimitteln im Blut			
10.	Haben Sie innerhalb den letzten 3 Monaten Medikamente eingenommen, wie z.B. Antibiotika oder nehmen sie regelmäßig Medikamente ein? Wenn ja, welche: Wann etwa, war die letzte Anwendung:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Fragen zu weiteren möglichen Risikofaktoren			
12.	Sind Sie alkoholkrank? Sind Sie medikamenten- oder rauschgiftabhängig?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nein
13.	Hatten Sie in den letzten 4 Monaten ungeschützten Intimkontakt (vaginal, oral oder anal ohne Kondom) mit einer neuen Partnerin / einem neuen Partner?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
14.	Hatten Sie in den letzten 4 Monaten Intimkontakt, ▶ mit einer Person, die eine schwere Infektionskrankheit (AIDS oder Hepatitis) übertragen könnte?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
15.	Haben oder hatten Sie eine Syphilis?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Fragen zur Krankengeschichte			
16.	Kommen in Ihrer Krankengeschichte Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom, chronischer Durchfall, chronische Verstopfung, Chronisch Entzündliche Darmerkrankung, Chronisches Reizdarmsyndrom, kolorektale Polypen, kolorektales Karzinom oder Magenulkus vor? Wenn ja, welche:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
17.	Haben Sie Allergien? Wenn ja, welche:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
18.	Haben Sie eine Autoimmunkrankheit? Wenn ja, welche:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
19.	Haben Sie eine maligne Erkrankung (Krebs)? Wenn ja, welche?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
20.	Haben Sie in den letzten 6 Monaten eine immunsuppressive Therapie/ Chemotherapie erhalten? Wenn ja, weshalb:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
21.	Für Frauen: Sind Sie schwanger?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Fragebogen für Spender - FMT bei IBS

Fragen zur Krankengeschichte			
22.	Wurde bei Ihnen oder einem Ihrer Blutsverwandten die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) oder die Variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) festgestellt oder bestand jemals ein Verdacht auf eine dieser Erkrankungen?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> ja
23.	▶ Sind Sie jemals mit Hormonen der Hirnanhangdrüse, z.B. wegen Wachstumsstörungen, Unfruchtbarkeit, Endometriose behandelt worden? Wenn ja, mit welchen:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
	▶ Haben Sie jemals Hornhaut (Cornea)-, Hirnhaut (Dura mater)- oder andere Transplantate erhalten? Wenn ja, welche:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Ich erkläre mit meiner Unterschrift, dass ich alle Angaben wahrheitsgemäß und nach bestem Wissen und Gewissen gemacht habe.

_____ Datum

_____ Unterschrift

Von Ärztin/Arzt auszufüllen: Ärztliche Beurteilung lässt Spende zu?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Bemerkungen zur Anamnese und Untersuchung, Ablehnungsgrund: _____ Datum _____ Unterschrift		

8.7.3 Checkliste Screening Untersuchung

Screening Checkliste FMT bei IBS

Empfänger

Patient Nr.: _____

Name: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Anmerkungen:

Rome 3 Kriterien		
Sich wiederholende Bauchschmerzen oder Unwohlsein an mind. 3 Tagen im Monat in den letzten 3 Monaten in Verbindung mit einem oder mehreren der folgenden Kriterien:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Besserung nach Stuhlgang	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Beginn der Symptome durch eine Veränderung in der Häufigkeit des Stuhlgangs	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Beginn der Symptome durch veränderte Art und Form des Stuhlgangs	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Rome 3 Kriterien für RDS erfüllt?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Blut

Untersuchung	erledigt	positiv/negativ	Anmerkungen
HIV-Blutbild			
Anti-HAV			
Anti-Hbc			
HBs-Antigen			
Anti-HCV			
CMV IgG			
CMV IgM			
EBV IgG			

Screening Checkliste FMT bei IBS

Untersuchung	erledigt	positiv/negativ	Anmerkungen
EBV IgM			
Lues-Serologie			
Blutbild, Gerinnung, Krea, Na, K, CRP			
Differentialblutbild			
HTLV-1			
Herpes simplex			
Varizella zoster			

Stuhl

Untersuchung	erledigt	positiv/negativ	Anmerkungen
Noroviren			
Rotaviren			
Astroviren			
Adenoviren			
Clostridium difficile Toxin			
Campylobacter			
Salmonellen			
Shigellen			
Parasiten/ Wurmeier			
Cryptosporidien			
Yersinien			
darmpathogene E.coli			
Helicobacter pylori			

Screening Checkliste FMT bei IBS

Spender

Name: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Anmerkungen:

Blut

Untersuchung	erledigt	positiv/negativ	Anmerkungen
HIV-Blutbild			
Anti-HAV			
Anti-Hbc			
HBs-Antigen			
Anti-HCV			
CMV IgG			
CMV IgM			
EBV IgG			
EBV IgM			
Lues-Serologie			
Blutbild			
Differentialblutbild			
HTLV-1			
Herpes simplex			
Varizella zoster			

Screening Checkliste FMT bei IBS

Stuhl

Untersuchung	erledigt	positiv/negativ	Anmerkungen
Noroviren			
Rotaviren			
Astroviren			
Adenoviren			
Clostridium difficile Toxin			
Campylobacter			
Salmonellen			
Shigellen			
Parasiten/ Wurmeier			
Cryptosporidien			
Yersinien			
darmpathogene E.coli			
Helicobacter pylori			

Befunde anbei

8.7.4 Patienteninformation und Einwilligung



PATIENTENINFORMATION UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

Stuhltransplantation bei Patienten mit Clostridium difficile- Infektion oder Reizdarmsyndrom

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir würden uns sehr freuen, wenn Sie an diesem Heilversuch teilnehmen. Das vorliegende Informationsblatt dient dazu, Sie über Zweck und Nutzen sowie die möglichen Risiken des Heilversuches aufzuklären. Falls Sie im nachfolgenden Text irgendetwas nicht verstehen, zögern Sie bitte nicht, uns danach zu fragen.

Allgemeine Informationen:

Viele gastrointestinale Erkrankungen, wie beispielsweise das Reizdarmsyndrom, die Infektion mit dem Bakterium Clostridium difficile oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie M.Crohn und Colitis ulcerosa, sind Erkrankungen mit wiederkehrenden, teils anhaltenden Krankheitsschüben mit teilweise großer Einschränkung der Lebensqualität. Therapiemöglichkeiten gibt es viele, jedoch sind die meisten mit starken Nebenwirkungen assoziiert, sodass man auf der Suche nach neuen nebenwirkungsärmeren Behandlungsmöglichkeiten ist.

Es gilt als gesichert, dass das Microbiom, die Darmflora, eine wichtige Rolle bei bestimmten Darmerkrankungen spielt. Bei

chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist beispielsweise die mukosale Toleranz, die sich bei gesunden Personen entwickelt und eine Immunantwort des intestinalen Immunsystems gegen den Darminhalt verhindert, gestört, so dass es zu einer Immunreaktion auf Nahrungsmittelantigene und die normale Darmflora selbst mit einer unkontrollierten Entzündung kommt. Man vermutet, dass die normale intestinale Flora bei diesen Patienten als Pathogen; d.h. als Krankheitserreger empfunden wird. Zwei weitere gastrointestinale Erkrankungen die die Darmflora betreffen, ist zum einen die Infektion mit dem Clostridium difficile-Bakterium, die zu einer akuten Entzündungsreaktion des Darms mit hochinfektiösen Diarrhoen führt, zum andern das Reizdarmsyndrom, eine gastrointestinale Funktionsstörung, die durch abdominale Schmerzen und Unwohlsein mit veränderten Stuhlgewohnheiten charakterisiert ist, ohne erkennbare organische Störung. Alle drei Erkrankungsgruppen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Clostridium difficile Infektion und das Reizdarmsyndrom haben gemeinsam, dass bei ihnen eine Veränderung der Darmflora zu beobachten ist. Sogenannte anaerobe Keime, insbesondere Keime der Gruppe Bacteroides und der Gruppe Clostridium sowie einige aerobe Spezies scheinen für die Auslösung der Entzündung verantwortlich zu sein. Entzündungsregulierende Bestandteile der normalen, gesunden Darmflora wie beispielsweise die probiotischen Bakterien Lactobacillus und Bifidobacterium sind bei diesen Patienten in der Minderheit. In mehrfachen Therapieversuchen wurden Probiotika therapeutisch angewendet. Man vermutet jedoch, dass die beste wirksame Kombination von Probiotika die gesamte Fäkalflora eines gesunden Menschen ist. Die Idee, die auch hinter diesem Heilversuch steht, ist, die normale Stuhlflora eines gesunden Menschen als eine therapeutische probiotische Mixtur von lebenden Organismen anzusehen und mittels Stuhltransplantation auf einen Patienten mit beispielsweise Clostridium difficile-Infektion zu übertragen, mit dem Ziel, dass die gesunde bakterielle Stuhlflora übernommen wird. Es gibt gute medizinische Gründe, dass dies als Therapie in

Zukunft erfolgreich sein wird. Laut einer Studie von Borody et al., 1989, konnten 29 von 55 Patienten mit Reizdarmsyndrom eine Verbesserung durch eine Stuhltransplantation erlangen. Auch bei Patienten mit chronischer Verstopfung war eine Änderung der bakteriellen Flora mittels Stuhltransplantation von Erfolg (Borody et al., 2001). Ganz aktuell wurde ein ähnlicher Ansatz bei Patienten mit einer wiederkehrenden Infektion des Darms mit *Clostridium difficile* getestet. Es konnte gezeigt werden, dass nach einer Stuhltransplantation von gesunden Spendern 94% der Empfänger geheilt wurden (van Nood et al., 2013) und die Stuhltransplantation der bisherigen Therapie mit Vancomycin überlegen war.

Der zu Grunde liegende Mechanismus, den man sich auch in diesem Heilversuch erhofft, und damit das Ziel, ist die Wiederherstellung der normalen mikrobiotischen Darmflora durch die gesunde, pathogenfreie Stuhlspende, und dadurch die Bekämpfung bzw. Abwehr der chronischen Entzündung.

Vor und nach der Stuhltransplantation wird eine Analyse des vorhandenen Microbioms (Darmflora) durchgeführt und zum einen die Vielfalt und Anzahl der Bakterien vor und nach Transplantation dokumentiert, zum anderen deren Stoffwechselprodukte (Metabolom) untersucht, da Bakterien wie *Lactobacillus* und *Bifidobacterium* hauptsächlich kurzkettige Fettsäuren (SCFA) wie Butyrate (Buttersäuren) produzieren, welches Substrate sind mit immunregulatorischen Eigenschaften.

Ablauf

1. Spenderabklärung

Die Voraussetzung zur Stuhltransplantation ist ein geeigneter, freiwilliger, gesunder Spender. Dieser kann entweder von Ihnen selbst vorgeschlagen werden, oder er wird von uns ausgesucht. Er sollte jedoch kein Verwandter 1. Grades sein; sowie auch kein Mitbewohner, da sonst eine ähnliche Stuhlflora wie beim Patienten vorkommen kann. Der potentielle Spender wird aufgefordert einen

Fragebogen über seinen aktuellen Gesundheitszustand, sowie über durchlaufene ansteckende/übertragbare Krankheiten auszufüllen. Desweiteren wird der Spender einer Blutuntersuchung sowie einer Stuhluntersuchung unterzogen.

Hier sollen Infektionskrankheiten wie z.B. Hepatitis oder HIV, sowie eigene chronisch-entzündliche, infektiöse oder Reizdarkerkrankungen ausgeschlossen werden.

Erst wenn alle Voruntersuchungen unauffällig sind, kann die Freigabe des Spenders erfolgen.

Folgende Untersuchungen werden durchgeführt:

Blutuntersuchung	Stuhluntersuchung
<ol style="list-style-type: none"> 1. Differenzialblutbild, Elektrolyte, Nieren- und Leberfunktionswerte 2. Hepatitisserologie A/B/C 3. HIV-Serologie 4. CMV- und EBV-Serologie 5. Syphilis-Serologie 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stuhlkulturen auf Campylobacter spp., Shigellen, Salmonellen, Yersinien und darmpathogene E.coli 2. Stuhl auf Adeno-, Rota- und Noroviren 3. Stuhlmikroskopie auf Parasiten/Wurmeier und Cryptosporidium/ Microsporidium 4. Clostridium-difficile-Toxin A & B 5. Mikrobiom- und Metabolomanalyse

2. Empfängervorbereitung

Auch der Empfänger wird gebeten einen Fragebogen über seinen aktuellen Gesundheitszustand auszufüllen. Zusätzlich erfolgt auch beim Empfänger vorab eine Blut- und Stuhluntersuchung auf eventuell schon vorhandene Infektionskrankheiten, sowie eine Mikrobiom- und Metabolomanalyse des Stuhls.

3. Stuhlaufarbeitung

Die Verarbeitung der Stuhlspende erfolgt in einem Labor unter sterilen Bedingungen. Die gespendete Stuhlmenge wird mit Hilfe von steriler Kochsalzlösung durch Rühren homogenisiert und anschließend filtriert. Die Suspension wird in 50ml Spritzen aufgezogen und im Kühlschrank bis zur Applikation aufbewahrt.

4. Durchführung der Stuhltransplantation

Die Applikation der Spenderstuhlsuspension erfolgt mittels Darmspiegelung. Zur Vorbereitung sollte der Stuhlempfänger am Vortag der Stuhltransplantation eine Darmspülung durchführen.

Die aufgearbeitete Stuhlsuspension wird im Rahmen der Darmspiegelung zum größten Teil im Bereich des terminalen Ileums bzw. Coecums appliziert. Um eine möglichst lange Verweildauer der Stuhlsuspension zu erlangen, erhalten die Patienten Loperamid direkt nach dem Eingriff. Zur Nachbeobachtung sollte der Patient mindestens 1 Nacht stationär bleiben.

Nach der Behandlung wird in kurzen Abständen (nach 1,2,4 und 8 Wochen) der Stuhl mittels einer Mikrobiom- und Metabolomanalyse untersucht um festzustellen ob die bakterielle Darmflora und deren Stoffwechselendprodukte sich verändert haben.

Risiken und Nebenwirkungen

Die Stuhltransplantation bei Menschen ist bisher noch kein etabliertes Verfahren. In den letzten Jahren wurden mehrere Studien veröffentlicht, in denen Stuhltransplantationen durchgeführt wurden. Dabei wurden nur in seltenen Fällen einige Risiken und Nebenwirkungen beobachtet. Dazu zählten Meteorismus (Blähungen), Bauchkrämpfe, Völlegefühl, Diarrhoe (Durchfälle) und Obstipation. Diese Symptome haben jeweils nicht länger als wenige Stunden bis Tage gedauert.

Bis heute unbekannte Risiken oder schicksalshafte Verläufe auf Grund der Prozedur (Koloskopie) (siehe Koloskopieaufklärung), sowie der dadurch veränderten Darmflora sind nicht absolut auszuschließen. Andere Forscher untersuchen aktuell bestimmte

Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Multiple Sklerose, Tumorerkrankungen, Atherosklerose, Fettleber und Adipositas im Zusammenhang mit Mikrobiota. Die Konsequenz dessen ist aktuell nicht vorhersehbar.

Der für die Behandlung benötigte Stuhl kann nicht künstlich hergestellt werden. Die Stuhlspende ist eine solidarische Leistung von Menschen für Menschen. Dadurch besteht grundsätzlich das Risiko, dass durch die Spende Krankheiten vom Spender auf den Empfänger übertragen werden, insbesondere Infektionen.

Die Stuhlspenden unterliegen einer strengen Auswahl und sorgfältigen gesundheitlichen Kontrolle. Der Spender wird Tests unterzogen, die erkennen lassen, ob er Erreger für Hepatitis A, B oder C sowie HIV, EBV, CMV oder Syphilis hat. Die Laboruntersuchungen können die genannten Infektionen, besonders in der Frühphase jedoch nicht zu 100% ausschließen, sodass ein gewisses Restrisiko der Übertragung bleibt. Auch der Stuhl des Spenders wird auf enteropathogene Bakterien, Viren, Parasiten und C. difficile Toxin getestet. Allerdings bleibt trotz Screening ein gewisses Restrisiko, dass mittels Stuhltransplantation Erkrankungen übertragen werden. Auch gibt es immer noch Krankheiten die bisher noch nicht erforscht bzw. bekannt sind, womit auch hier ein Risiko besteht, diese mittels Stuhltransplantation eventuell zu übertragen.

Rechte

Entschließen Sie sich nach eingehender Lektüre dieser Information für den Heilversuch, bleibt dies auch nach Unterschrift freiwillig und Sie können Ihr Einverständnis jederzeit zurückziehen und die Teilnahme abbrechen, ohne Auswirkungen auf Ihre medizinische Versorgung haben zu müssen.

In diesem Heilversuch werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Ausschließlich die Ärzte erhalten Kenntnis über Ihre Identität und Ihre persönlichen Daten. Die Daten und Befunde die über Sie erhoben

werden, werden verschlüsselt gespeichert (pseudonymisiert), d.h. weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode.

Hiermit bestätige ich, dass ich den Zweck der Studie und die Methode verstanden habe. Sämtlich noch aufkommende Fragen von mir wurden in einem ausführlichen Gespräch mit dem Arzt geklärt. Nach ausreichender Bedenkzeit willige ich in die Teilnahme an dem Heilversuch als

Spender_____

Empfänger_____

ein.

Ich bin mit der Teilnahme an dem oben genannten Heilversuch sowie der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.

Unterschrift des Patienten_____

Datum, Ort_____

Unterschrift des Arztes_____

Datum, Ort_____

8.9 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt allen, die am Gelingen meiner Dissertation beteiligt waren. Dabei sind als Erstes Herr Professor Burkhard Göke und seine Nachfolgerin Frau Professor Julia Mayerle zu nennen, denen ich für die Möglichkeit meine Doktorarbeit an der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der LMU durchführen zu können, danken möchte.

Meinem Doktorvater Herrn Professor Martin Storr danke ich für die sehr freundliche Aufnahme in sein Team, für großes wissenschaftliches Engagement und Hilfsbereitschaft, für die vielen Denkanstöße und für die Möglichkeit die Ergebnisse zu publizieren. Trotz hoher Arbeitsbelastung zeigte er stets großes Interesse und nahm sich immer Zeit für meine Fragen, Ideen und Anregungen und hatte damit einen entscheidenden Anteil am Abschluss der Arbeit.

Ein großes Dankeschön geht an Dr. Verena Zoller, die dieses Projekt betreute.

Zudem bedanke ich mich bei der Deutschen Reizdarmselbsthilfe e.V. für die Unterstützung bei der Verbreitung des Fragebogens.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei Professor Thorsten Buch und Olivia Prazeres da Costa des Institutes für medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene an der Technischen Universität München, für ihre Hilfe bei komplexen Fragestellungen inhaltlicher oder methodischer Natur.

Ich danke meinem Partner Herrn Dr. Tobias Jorg und meinen Freunden, die mich fortlaufend motivierten und mir bei Fragen immer zur Seite standen.

Zu guter Letzt danke ich meinen Eltern und meinen Großeltern, denen diese Dissertation gewidmet ist. Danke für die Ermöglichung meines Studiums, die großartige Unterstützung und den dauerhaften Rückhalt während meiner gesamten Ausbildung.

8.10 Veröffentlichungen

Teile dieser Arbeit wurden wie folgt veröffentlicht

Zoller, V., **Laguna, A.**, Prazeres Da Costa, O., Buch, T., Göke, B., Storr, M.

Fäkaler Mikrobiom-Transfer bei therapierefraktärem Diarrhö-betontem Reizdarmsyndrom

Deutsche Medizinische Wochenschrift; 2015, 140: 1232-1236