

Bile acid malabsorption in diarrhea – cause or consequence?

Zusammenfassung:

In diesem Projekt untersuchen wir die Zusammenhänge zwischen Gallensäure-Malabsorption und Diarrhoe.

Studienteam:

Dr. Florian Rainer, UP Dr. Heinz F. Hammer, UP Dr. Peter Fickert, Assoz.-Prof. Dr. Martin Wagner, PD Dr. Patrizia Kump, Dr. Lukas Binder, PD Dr. Andreas Blesl, Andreas Posch, BSc

Hintergrund:

Ein Großteil der Gallensäuren wird im terminalen Ileum resorbiert und zirkuliert innerhalb des enterohepatischen Kreislaufes¹. Gelangen vermehrt Gallensäuren in den Dickdarm (z.B. bei entzündl. Erkrankungen des term. Ileums), führen diese dort zu einer verstärkten Sekretion von Wasser & Elektrolyten und bei relevanten Mengen zur Entwicklung einer chologen Diarrhoe². Aber auch ohne morphologische Veränderungen im Bereich des Ileums scheint eine solche Malabsorption von Gallensäuren denkbar, z.B. bei Defekten im Bereich der Gallensäure-Transporter. So zeigen sich etwa bei knapp einem Drittel der Patient:innen mit Diarrhoe-dominantem Reizdarmsyndrom Hinweise für eine Gallensäure-Malabsorption als Auslöser ihrer Beschwerden³.

Zur Diagnose einer Gallensäure-Malabsorption wird aktuell die Bestimmung der Serumkonzentrationen von 7α -Hydroxy-4-cholesten-3-on (7α C4) und Fibroblast growth Factor 19 (FGF19) empfohlen. FGF19 wird von Enterozyten des Ileums nach Aufnahme von Gallensäuren freigesetzt und reguliert in der Leber die endogene Gallensäure-Synthese, 7α C4 spiegelt als zentrales Enzym die Rate der Gallensäure-Synthese wider und ist bei der Gallensäure-Malabsorption erhöht. Allerdings wurde bei der Etablierung dieser Tests nicht berücksichtigt, dass durch eine Diarrhoe anderer Ursache die Gallensäuren möglicherweise ausgewaschen werden und diese Tests verfälscht werden könnten. Es bleibt damit im Einzelfall die Frage zu klären, ob eine Gallensäure-Malabsorption bzw. ein Gallensäuren-Verlust Folge oder Ursache einer Diarrhoe ist. Angesichts der Absorption von Gallensäuren spezifisch im Ileum sollte ein solcher Auswascheffekt auf Durchfälle mit erhöhtem Fluss durch den distalen Dünndarm begrenzt sein.

Hypothese:

Durch Induktion von Diarrhoe werden Gallensäuren vermehrt ausgewaschen, was sich in veränderten Serumkonzentrationen von 7α C4 und FGF19 widerspiegelt. Ein solcher Gallensäure-Verlust tritt spezifisch bei Durchfall mit erhöhtem Fluss & beschleunigtem Transit im Dünndarm auf.

Methoden & aktueller Stand:

In einem ersten Schritt wurden die Veränderungen der 7α C4- und FGF19- Serumspiegel bei Patient:innen untersucht, die mittels PEG-Lavage zu einer Coloskopie vorbereitet wurden. In einem zweiten Schritt wird bei 25 gesunden Proband:innen jeweils für 7 Tage eine medium-volume Diarrhoe induziert, abwechselnd mittels PEG-Lavage (osmotisches Laxans mit Wirkung primär im Dünndarm) bzw. Bisacodyl (stimulierendes Laxans mit Wirkung primär im Dickdarm). Bei diesen Patient:innen werden die Veränderungen der 7α C4- und FGF19- Serumspiegel mit den Gallensäuren im Stuhl verglichen. Zusätzlich wird der diagnostische Nutzen beider Serummarker in der Abklärung von Patient:innen mit chron. Diarrhoe untersucht.

Referenzen:

¹ Hofmann AF. The syndrome of ileal disease and the broken enterohepatic circulation: choleraic enteropathy. *Gastroenterology* 1967;52(4):752-7. ² Mekhjian HS, Phillips SF, Hofmann AF. Colonic Secretion of Water and Electrolytes Induced by Bile Acids: Perfusion Studies in Man. *J. Clin. Invest.* 1971;50(8):1569-1577. ³ Wedlake L, A'Hern R, Russell D, Thomas K, Walters JRF, Andreyev HJN. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009;30(7):707-17.

