

AUSWIRKUNGEN DES DARMMIKROBIOMS

Was haben Bakterien mit dem Darm zu tun?

Erhard Siegel, Heidelberg



© Science Photo Library/EYE OF SCIENCE

Im Vergleich mit dem Darm anderer Lebewesen verfügt der menschliche Darm über das kompakteste, am dichtesten besiedelte Ökosystem. Es etabliert sich ab der Geburt. Etwa 100 Billionen Mikroorganismen – Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten – leben im Dickdarm jedes Menschen. Der US-amerikanische Molekularbiologe Joshua Lederberg hat den Begriff „Mikrobiom“ 2008 erstmals geprägt.

Traditionell wird zwischen kommensalen Mikroorganismen und pathogenen Mikroorganismen unterschieden. Das Mikrobiom ist die Summe aller Mikroorganismen, die im menschlichen Dickdarm

leben. Sie sind ein lebensnotwendiger Teil des menschlichen Stoffwechsels mit einem Gewicht von etwa 1,5–2 kg. Über 90 % unserer „Dickdarmbewohner“ sind Bakterien, die im Schleim auf den Epithelzellen des Darmes leben und einen sehr aktiven Biofilm bilden.

Über viele Jahre war es nur möglich Darmbakterien zu kultivieren. Seit dem Aufkommen des Next-Generation-Sequencing kultiviert man den Stuhl nicht mehr, sondern er wird sequenziert, und mit bioinformatischen Methoden werden die Bakterien nach der Ähnlichkeit von genetischen Sequenzen klassifiziert. Als Metagenom bezeichnet man die Gesamtheit der Erbinformation der Mikrobiota.

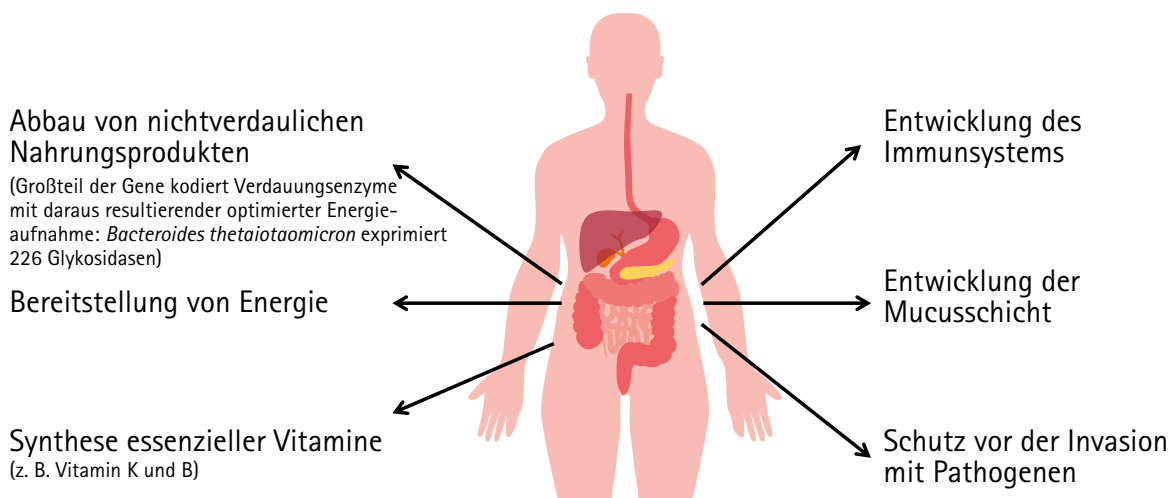


Abbildung 1: Aufgaben der Mikrobiota.

Man weiß heute, dass der Mensch ca. 100.000 verschiedene Arten hat. Bestimmte Darmbakterien treten wiederum in bestimmten Clustern auf. Diese individuelle Vielfalt ist wie ein „Fingerabdruck“ der Bioaktivität der Dickdarmbakterien. Die vielen Tausend Unterarten (Spezies) werden meist durch fünf Hauptarten (Phyla) repräsentiert: Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria und Verrucomicrobia. Das humane Mikrobiom zeigt große interindividuelle Unterschiede. Diese sind auf eine Vielzahl von Einflüssen wie Genetik, Alter, Geschlecht und Medikamenteneinnahme zurückzuführen. Einen signifikanten Einfluss hat auch die Ernährung.

Die Mikroben stehen in ständiger Wechselwirkung mit dem darmassoziierten Immunsystem, dem enterischen Nervensystem und dem Stoffwechsel des Menschen. Folglich übernehmen sie zahlreiche lebenswichtige Funktionen (Abbildung 1).

Dysbiose

Durch den hohen interindividuellen Unterschied ist die Definition einer normalen Darmflora sehr

schwierig. Die Diagnose einer Dysbiose ist nicht durch den alleinigen Nachweis oder die Abwesenheit einer der verschiedenen Leitkeime ohne weiteres möglich. Hinweise auf eine normale Besiedlung ist die hohe Alpha-Diversität (Artenvielfalt) und das Vorhandensein von *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium* spp., *Roseburia* spp. sowie *Christensenellaceae*. Hinweise für eine Dysbiose sind die niedrige Alpha-Diversität (Artenvielfalt) und der hohe Nachweis von Fusobakterien und Proteobakterien.

Dysbiose und immunologische Folgen

Viele Erkrankungen gehen mit veränderten Mikrobiota sowie einer erhöhten intestinalen Permeabilität einher. Dies betrifft nicht nur Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wie Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, das Reizdarmsyndrom und intestinale Allergien, sondern auch extraintestinale Geschehen wie Adipositas, metabolisches Syndrom und weitere. Allen sind Entzündungsprozesse gemeinsam (Abbildung 2).

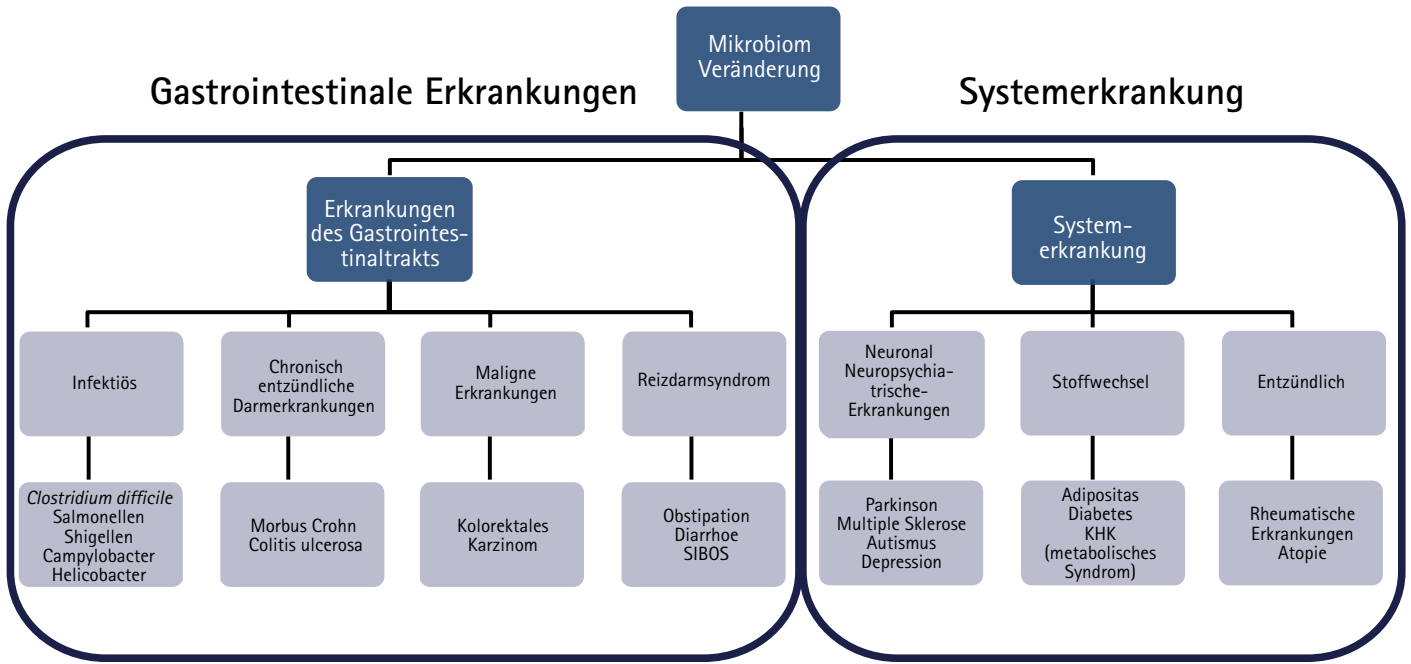


Abbildung 2: Erkrankungen, die mit Veränderungen des Mikrobioms assoziiert sind.

Einfluss der Ernährung

Ernährung verändert das humane intestinale Mikrobiom schnell und reproduzierbar [4]. Eine ballaststoffreiche Ernährung sorgt für ein „großes“ Nahrungsangebot für die Bakterien im Dickdarm. Wird die Ernährung umgestellt, ändert sich die Zusammensetzung der im Dickdarm vorhandenen Bakterien. Beispielsweise führt ein hoher Fleischkonsum zu einer Zunahme an *Bacteroides*. Innerhalb von 24 Stunden kann sich durch Änderung der Ernährung der Enterotyp ändern.

Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2

Die Entwicklung einer Insulinresistenz ist ein dominanter pathophysiologischer Faktor in der Entstehung des Diabetes mellitus Typ 2. Die Entwicklung der Adipositas wird durch die *Western-style diet* (Tabelle 1) ausgelöst und zahlreiche Studien unterstreichen die Schlüsselfunktion des intes-

Tabelle 1: Zusammenhang zwischen Ernährung, Adipositas und intestinalem Mikrobiom.

Western-Style Diet	Western Microbiome
Zuckerreich	Reduzierte Diversität
Fettreich	Reduzierte Bakterienphyla
Proteinreich	Reduzierte Bakterienspecies (z. B. <i>Akkermansia muciniphila</i>)
Ballaststoffarm	Gestörte Darmpermeabilität
„Western microbiome“ führt zu einer 5–10 % gesteigerten Energieaufnahme und einer Steigerung der Inzidenz metabolischer Folgeerkrankungen.	

tinalen Mikrobioms [2]. Diese zucker-, fett- und proteinreiche sowie ballaststoffarme Kost führt zu reduzierter Diversität und gestörter Darmpermeabilität. Die *Western-style diet* führt zu einer Anreicherung einer bestimmten Gruppe von Firmicutes-Erysipelotrichia, mit der Folge einer Anreicherung der Fermentation einfacher Zucker und Zunahme der Fettleibigkeit [3]. Verändert sich die Darmflora infolge übermäßigen Fettkonsums, so

AUSWIRKUNGEN DES DARMMIKROBIOMS

ändert sich die Durchlässigkeit der Darmschleimhaut. Toxische Moleküle, die normalerweise diese Barriere nicht durchdringen können, gelangen in die Blutbahn und verursachen subtile Entzündungsreaktionen, mit dem Ergebnis, dass überflüssige Kalorien nicht „verbrannt“, sondern in Fettsäuren umgewandelt und in Fettzellen deponiert werden. Die geringe Alpha-Diversität ist mit der Ausbildung von Übergewicht, Adipositas und Insulinresistenz assoziiert [5]. Butyratproduzierende Bakterien sind bei adipösen Patienten mit niedriger Artenvielfalt reduziert, der Muzinabbau ist erhöht mit der Folge einer gestörten Barrierefunktion des Darms [1, 6, 7].

Einfluss der Mikroorganismen auf die Kalorienaufnahme

Mikroorganismen des Gastrointestinaltrakts spielen eine wichtige Rolle bei der Extraktion von Energie aus der Nahrung. Viele pflanzliche Polysaccharide und komplexe Kohlenhydrate sind durch die im menschlichen Dünndarm vorhandenen Verdauungsenzyme nicht metabolisierbar. Die Gruppe der Firmicutes-Bakterien können Ballaststoffe, die mit dem Nahrungsbrei im Dickdarm ankommen, besser abbauen und zu Monosacchariden und kurzkettigen Fettsäuren umsetzen [1]. Butyrat (Buttersäure) dient als Energiequelle für die Epithelzellen des Darmes, Propionat (Propionsäure) und Acetat (Essigsäure) sind für die Lipogenese und Glukoneogenese notwendig. Die von den Firmicutes-Bakterien abgebauten Kohlenhydrate werden von der Dickdarmschleimhaut resorbiert und dienen somit als zusätzlicher Kalorienlieferant. Menschen, die eine „aktive“ Firmicutes-Besiedlung in ihrem Dickdarm haben, nehmen so pro Tag etwa 150 kcal mehr auf. Menschen, die eine weniger aktive Firmicutes-Besiedlung haben, scheiden diese Ballaststoffe weitestgehend unverdaut mit dem Stuhl aus.



Priv.-Doz. Dr. med. Erhard Siegel
e.siegel@st.josefskrankenhaus.de

Darm–Hirn–Mikrobiom–Achse

Die Botschaften des Verdauungstraktes sind untrennbar mit den Billionen von Mikroorganismen verbunden, die in ihm leben. Die Kommunikation läuft dabei nicht nur über Nervenbahnen, sondern auch über Botenstoffe wie Hormone, Neuropeptide oder Zytokine. Die Erkenntnis, dass gastrointestinale Peptide auch im Gehirn vorkommen, führte im Grunde erst zur intensiveren Erforschung der Darm–Hirn–Achse. Neuere Studien deckten einen Zusammenhang zwischen der Produktion von Serotonin und Melatonin und der mikrobiellen Besiedlung des Darms auf. Beide Hormone sind für die Stimmungslage und Schlafregulation bedeutend.

Darüber hinaus werden von Darmbakterien durch Abbau von Ballaststoffen kurzkettige Fettsäuren hergestellt, die einerseits als Energielieferanten dienen, andererseits als Hormone mit sättigender Wirkung fungieren und auf diese Weise die Nahrungsaufnahme hemmen (Abbildung 3).

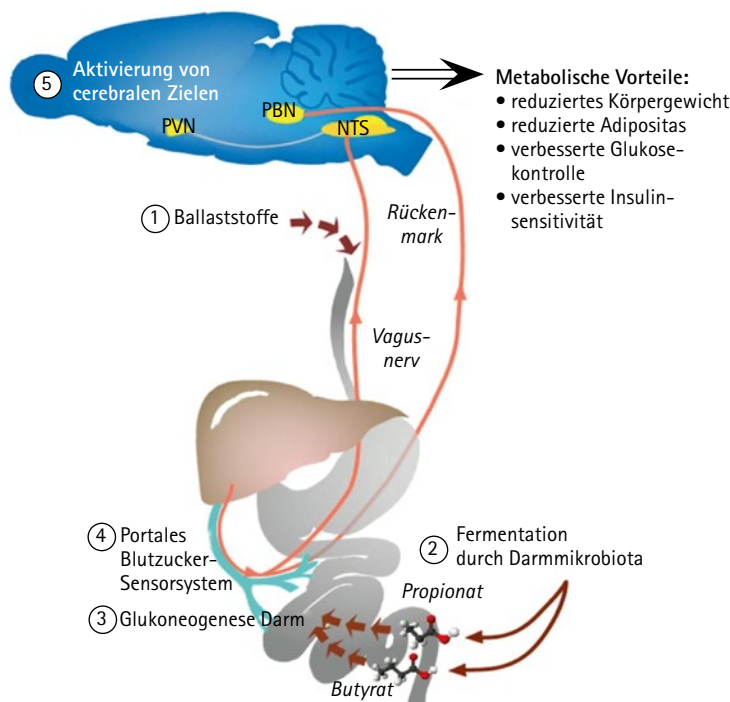


Abbildung 3: Intestinale Glukoneogenese aus bakteriellen kurzkettigen Fettsäuren (short chain fatty acids, SCFA) steuert cerebrale Antworten via Vagusafferenzen (modifiziert nach De Vadder et al. Cell 2014).

Welche weiteren Aufgaben erfüllt das Darmmikrobiom?

Die Bakterien im Dickdarm besiedeln die komplette Oberfläche des Dickdarms und lassen somit keinen Platz für pathogene Keime. Bakterien, die in unserem Dickdarm leben, können Vitamine bilden (z. B. Vitamin B6, Vitamin B12, Vitamin K, Biotin, Coenzym F). Diese Vitamine werden über die Dickdarmschleimhaut resorbiert. Die Dickdarmbakterien beeinflussen und modulieren das Immunsystem. Kurzkettige Fettsäuren und Butyrat haben einen positiven Einfluss auf die Differenzierung regulatorischer T-Zellen (Treg) und die Zahl der TH17-Zellen. Das Gleichgewicht der Treg und TH17-Zellen spielt wahrscheinlich eine wichtige

Rolle in der Pathophysiologie vieler Autoimmunerkrankungen wie z. B. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Allergien, Asthma bronchiale, Schuppenflechte etc. Man geht davon aus, dass ein gestörtes Darmmikrobiom diese Krankheiten auslösen oder zumindest fördern kann.

Das Mikrobiom beeinflusst die Wirkungen und die Nebenwirkungen von Medikamenten. Manche oral zugeführten Medikamente werden erst durch den Einfluss der Bakterien im Dickdarm zu wirksamen Medikamenten (z. B. Sulfasalazin), andere Medikamente werden durch die Aktivität der Dickdarmbakterien in ihrer Wirkung abgeschwächt oder verstärkt.

Regulation des Metabolismus durch Darmmikrobiota

Unverdaute Kohlenhydrate werden durch das Darmmikrobiom in kurzkettige Fettsäuren (SCFA), Acetat, Propionat und Butyrat fermentiert. Kurzkettige Fettsäuren beeinflussen den Metabolismus auf unterschiedlichen Wegen. Über den G-Protein-gekoppelten Rezeptor 41 (GPR41) auf enteroendokrinen Zellen kommt es zu einer Sekretionssteigerung von PYY, das die Darmmotilität inhibiert. Darüber hinaus wird über die Sekretion von *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) die Insulinsensitivität verbessert. Kurzkettige Fettsäuren supprimieren die Fasting-induced-Adipose-Factor (Fiaf)-Expression im Ileum, das über die Lipoproteinlipase (LPL)-Aktivität die Fettspeicherung inhibiert. Die SCFA-vermittelte Aktivierung von GPR43 führt zu einer Verminderung der Fettakkumulation. Die intestinale Glukoneogenese aus bakteriellen SCFAs steuert über Vagusafferenzen (Darm-Hirn-Achse) cerebrale Antworten. In der Folge kommt es zu einer Verbesserung des Glukosemetabolismus und verminderten Nahrungsaufnahme (Abbildung 4) [10].

AUSWIRKUNGEN DES DARMMIKROBIOMS

Wie kann ein Darmmikrobiom beim „Regenerieren“ unterstützt werden?

Eine ballaststoffreiche Ernährung wirkt sich auf die Bakterienzusammensetzung im Dickdarm aus. Präbiotika – komplexe Kohlenhydrate – wirken ähnlich wie Ballaststoffe auf das Wachstum und die Funktion von Bakterien im Dickdarm. Derzeit können bestimmte Bakterienarten noch nicht gezielt „gefördert“ werden.

Probiotika sind Lebensmittel mit lebenden Mikroorganismen, wie z. B. Joghurt oder Kefir, die Milchsäurebakterien und/oder Hefen enthalten. Beim Verzehr dieser Nahrungsmittel wird ein großer Teil der Mikroben bei der Passage durch den Magen und den Dünndarm zerstört; nur ein Bruchteil kommt im Dickdarm an und kann so das Darmmikrobiom beeinflussen. Auch durch den Verzehr von Probiotika kann derzeit die Zusammensetzung des Darmmikrobioms nicht gezielt gesteuert oder beeinflusst werden.

Zusammenfassung und Fazit

Der Darm ist ein komplexes Ökosystem. Zahlreiche Faktoren beeinflussen die Zusammensetzung des Darmmikrobioms (z. B. Ernährung, Geburtsmodus, Hygiene, Medikamente, Lebensstil). Das Darmmikrobiom hat eine zentrale Rolle in der Entwicklung des Immunsystems und einen Einfluss auf Gehirnfunktionen (Darm-Hirn-Achse). Kommensale Darmbakterien spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Adipositas und metabolischer Folgeerkrankungen. Diese Erkenntnis hat nicht nur Konsequenzen für die Diagnostik, sondern auch für die Behandlung.

Das Mikrobiom entwickelt sich zu einer neuen Zielstruktur nicht nur in der Therapie der Adipositas, des Diabetes mellitus und metabolischer Folgeerkrankungen.

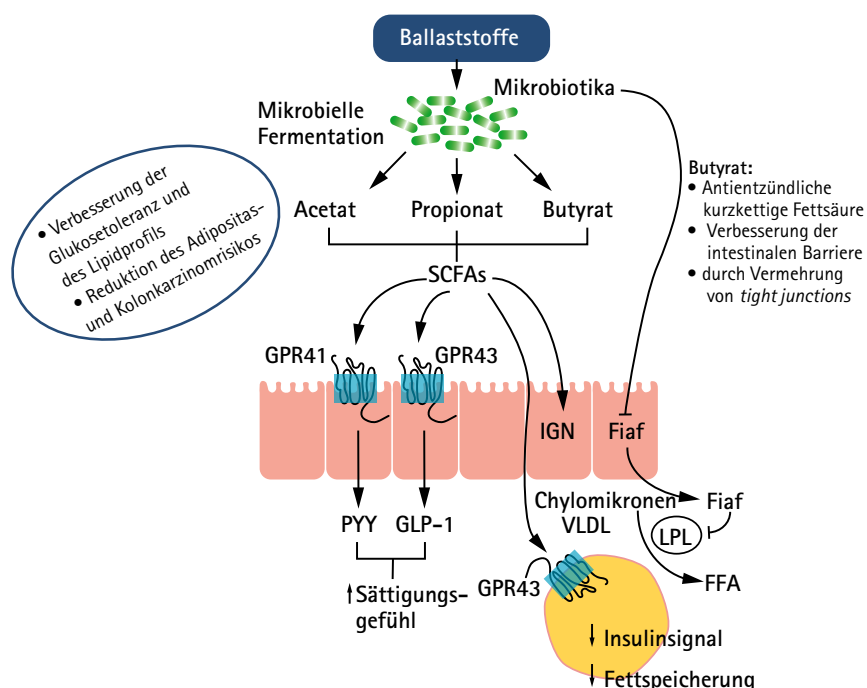


Abbildung 4: Unverdaubare Kohlenhydrate (Zellulose, Inulin etc.) können durch intestinale Mikroben zu kurzkettigen Fettsäuren und Energie fermentiert werden

Das menschliche Mikrobiom wird mit Hilfe der Metagenomik weitervermessen. Gelingt der Ansatz, könnten sich mit Hilfe der Daten weitere Biomarker und Risikofaktoren für bestimmte Erkrankungen definieren lassen. Das Darmmikrobiom bietet dann einen geeigneten Ansatz für die Diagnostik und Intervention bei diesen Erkrankungen. Anti-, Pre- und Probiotika könnten eine ungünstige Zusammensetzung der Mikrobiota gezielt beeinflussen. ●

Literatur beim Verfasser

Priv.-Doz. Dr. Erhard Siegel
Abteilung für Gastroenterologie, Diabetologie und Stoffwechsel, St. Josefskrankenhaus
Landhausstraße 25, 69115 Heidelberg