

Mikrobielle Dysbiose – Schlüssel zu vielen Erkrankungen?

Die Hinweise mehren sich, dass die Zusammensetzung der intestinalen Mikroflora **lokale und systemische Erkrankungen beeinflussen** kann: bei infektiösen Diarrhöen, aber auch bei Adipositas und dem metabolischen Syndrom scheint ein verändertes Mikrobiom eine Rolle zu spielen.

Es bestehen komplexe Interaktionen zwischen dem intestinalen Mikrobiom und zahlreichen Umwelt- und Ernährungsfaktoren, berichtete Prof. Stephan Ott, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel. Eine Dysbiose liegt vor, wenn das Gleichgewicht von pathogenen und nützlichen Bakterien gestört ist – dies könne sich in Form verminderter Bakterienzahl sowie Diversität ausdrücken. Das Spektrum der Erkrankungen, die mit einer Dysbiose einhergehen, reiche von Clostridium difficile-Infektionen (CDI), über chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED), Diabetes, Adipositas bis hin zu Multipler Sklerose und Autismus. „Es gibt kaum eine Erkrankung, die heute nicht mit einer Veränderung des Mikrobioms in Zusammenhang gebracht wird“, sagte Ott.

Antibiose begünstigt Clostridium difficile-Infektionen

Eine Dysbiose wird auch durch den Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika (insbesondere Clindamycin, Cephalosporine, Fluorchinolone) verursacht und führt bei manchen Patienten zu einer Antibiotika-assoziierten Diarrhoe (AAD). Die wiederholte Antibiotika-Gabe könne tiefgreifende und nachhaltige Störungen des Mikrobioms bewirken, die teilweise 2-4 Jahre nach der Therapie noch

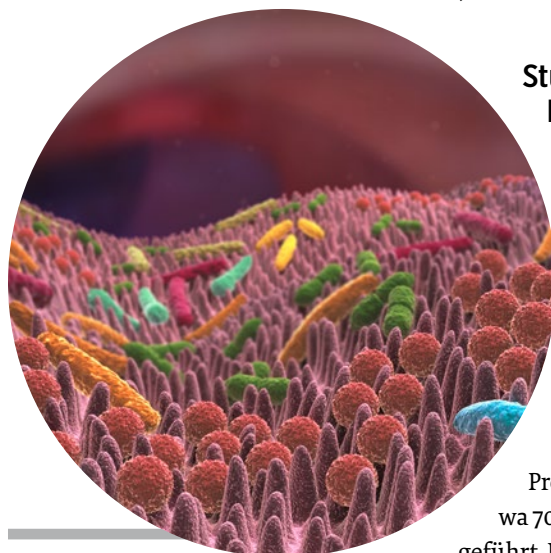
nachweisbar seien, so Ott. Anhand des veränderten Spektrums der intestinalen Mikrobiota sei sogar ein Rückschluss auf die eingenommenen Antibiotika möglich. Bei Menschen mit einem gesunden Mikrobiom regeneriere sich die Flora von selbst wieder, möglicherweise sei dies bei Patienten mit CED oder CDI nicht der Fall. In etwa 30 Prozent der Fälle von AAD liege eine Infektion mit *Clostridium difficile* vor, die sich durch Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerzen, Fieber und Darmentzündung mit blutigen Durchfällen (pseudomembranöse Kolitis) äußern könne. Komplikationen seien häufig und führten nicht selten zu chirurgischer Entfernung des Dickdarmes, Sepsis oder endeten sogar tödlich. Weltweit nehme die Zahl an CDI zu und liege derzeit etwa doppelt so hoch wie bei multiresistenten Staphylokokken (MRSA). Etwa jeder dritte Patient mit CDI erleide trotz initial erfolgreicher Therapie innerhalb von 30 Tagen ein Rezidiv, die Hälfte dieser Patienten sogar ein weiteres, so Ott.

Heute können fast alle Erkrankungen mit der Veränderung des Mikrobioms in Zusammenhang gebracht werden.

ten könne über eine nasogastrale oder nasojejunale Sonde, via Einlauf, Koloskopie oder oral verabreichte Kapseln erfolgen. Als Spender sollten bevorzugt junge Verwandte ersten Grades (Kinder, Geschwister), die im selben Haushalt leben, ausgewählt werden; notfalls könne man auf Fremdspender zurück-

greifen. Obgleich der Spender im Vorfeld sorgfältig auf Erkrankungen (Darmkrebs, Hepatitis, HIV, Parasiten) getestet werde, bestehe das Risiko einer Übertragung von Krankheiten. Da es Hinweise dafür gebe, dass bei der FMT nicht die Darmbakterien des Stuhles an sich,

sondern die von ihnen abgesonderten Stoffe (Peptide, Butyrat etc.) wirksam sind, behandelte Ott fünf Patienten bereits erfolgreich mit steril filtriertem, von lebenden Bakterien befreitem Stuhl („Stuhlwasser“). Auch bei dieser zellfreien Übertragung stieg die Diversität der Mikrobiota beim Empfänger. Auf diese Weise kann das Infektionsrisiko verringert werden - dies sei insbesondere für Patienten mit Immunsuppression relevant. Für die Zukunft wünschte sich Ott einen gezielten Mikrobiom-Transfer, im Zuge dessen fehlende Populationen ersetzt werden können.



Stuhltransplantation: Mit Kot gegen Clostridien

Die Stuhltransplantation oder fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT) sei hoch wirksam gegen solche Rezidive und eine sichere und schonende Therapie – die Erfolgsraten liegen laut Ott bei über 80 Prozent. Er selbst habe bei etwa 70 Patienten eine FMT durchgeführt. Das Verfahren sei allerdings noch unzureichend standardisiert,

so dass ein Rezidiv bei CDI die bisher einzig zugelassene Indikation (FDA, EMEA) für dieses alte, in Vergessenheit geratene Heilverfahren sei. Die Übertragung der Darmflora eines gesunden Spenders auf einen Patienten

Adipositas – wer nimmt zu?

„Nicht alle Menschen nehmen gleichermaßen zu und nicht alle, die gleichermaßen adipös sind, sind auch in gleichem Maße von Folgeerkrankungen betroffen“, erklärte Prof. Stephan Bischoff, Universität Hohenheim, Stuttgart. Zwar entstehe prinzipiell keine Adipositas ohne zu viel Energiezufuhr und zu wenig Verbrauch, doch könne das Mikrobiom eine mögliche Stellschraube an der Waage sein, die den Ausschlag steuert, verdeutlichte er. Erste Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Adipositas und dem Mikrobiom lieferten Studien an Mäusen. Keimfreie Tiere entwickelten trotz höherer Nahrungsaufnahme 40 Prozent weniger Körperfett und eine geringere Insulinresistenz als konventionelle Tiere [1]. Die Übertragung

Eine häufige Antibiotika-Gabe kann zu tiefgreifenden und nachhaltigen Störungen des Mikrobioms führen.

Der gestiegene Zucker- und Softdrink-Konsum führt zu einer veränderten Mikrobiota-Zusammensetzung.



menschlicher Mikrobiota von übergewichtigen oder schlanken Zwillingen auf Mäuse zeigte, dass schlanke Mäuse übergewichtig wurden, wenn sie entsprechende Mikrobiota erhalten hatten [2]. Von Mensch zu Mensch sei dieser Nachweis aufgrund komplexer Umweltvariablen schwerer zu erbringen. „Mikrobielle Faktoren müssen daran beteiligt sein, ob oder in welchem Ausmaß jemand dick wird. Adipöse Wesen – ob Maus oder Mensch – weisen eine andere Zusammensetzung der Mikrobiota auf als schlanke Individuen“, sagte Bischoff.

Ernährung: Western Style mit Folgen

Der Zucker- und Softdrinkkonsum sei in der westlichen Welt in den letzten Jahrzehnten extrem gestiegen, so Bischoff. Typisch für die sogenannte „Western-Style-Diet“ sei zudem ein hoher Fett- und Alkoholkonsum sowie wenig Ballaststoffe. Die Antwort auf diese Ernährungsgewohnheiten seien die „Western-Mikrobiota“, die vor allem Zucker gut metabolisieren könnten. „Wir sehen eine reduzierte Diversität der Mikrobiota und einen reduzierten Ballaststoff-Anteil, insbesondere an MAC (Microbiota-accessible carbohydrates), die essenziell für die Gestaltung der Mikrobiota sind. Hat man davon zu wenig, steigt das Risiko für metabolische Erkrankungen“, erklärte Bischoff. Die veränderte Mikrobiota-Zusammensetzung führe so zu einer erhöhten Energieausbeute. Der ernährungsbedingte Verlust der Mikrobiota-Diversität könne über Generationen anhalten, selbst wenn sich die Folgegenerationen gesund ernährten, wie ein Maus-

Modell zeigte [3]. Reversibel war der Effekt lediglich durch die Kombination von Stuhltransplantation (FMT) und MAC-reicher Ernährung. „Die Mikrobiota ist eine entscheidende Stellgröße und wird durch die Ernährung beeinflusst“, resümierte Bischoff.

Volkskrankheit Fettleber

Eine Folgeerkrankung der Adipositas sei die Nicht-alkoholische Fettleber (NAFLD), die sich laut Bischoff zur neuen Volkskrankheit ausweite. Sie sei ein Frühindikator für drohenden Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen. Dabei gehe das metabolische Syndrom mit einer Störung der Darmbarriere-Funktion einher, erklärte Bischoff [4]: „Wir konnten zeigen, dass Permeabilitätsmarker mit dem Bauchumfang und mit dem CRP – als Marker für die subklinische Entzündung – korrelieren“. Erfreulicherweise könne der Verlauf positiv beeinflusst werden, so dass sich durch eine Senkung des BMI auch die Darmpermeabilität wieder vermindere. Vor diesem Hintergrund unterstrich er die Bedeutung von mediterraner Diät und Bewegung. Erste Studiendaten lieferten Hinweise auf günstige Effekte von Probiotika auf die glykämische Kontrolle und ihren Einsatz bei NAFLD. Die intestinale Mikrobiota sei eine neue Zielstruktur für zukünftige Präventions- und Therapiekonzepte von Adipositas und metabolischen Erkrankungen, schloss Bischoff.

Susanne Pickl, Berlin

Mikrobiomtage der Deutschen Gesellschaft für probiotische Medizin in Berlin.

Quellen:

- [1] Bäckhed et al. *PNAS* 2004; 101:15718-23; *PNAS* 2007; 104:979-84; *Clin Exp Immunol* 210; 160:80-84
 [2] Walker AW et al. *Science* 2013
 [3] Sonnenburg et al. *Nature* 2016; 529:212-5
 [4] Bischoff SC et al. *Am J Clin Nutr.* 2017; 105: 127-135