

## Neues für die GUT Kids aus Miami vom Gut Microbiota for Health World Summit 2016

Die Darmmikrobiota ist ein komplexes Netzwerk mit wechselseitig wirkenden Mikroben, die eine Schlüsselrolle für die Verdauung und die Immunabwehr spielen. Sie beeinflussen auch hormonelle Funktionen und sogar das Zentrale Nervensystem. Eine stetig wachsende Zahl von Studien lässt keinen Zweifel daran, dass eine vielfältige und ausgewogene Mikrobiota-Zusammensetzung grundlegend für unsere Gesundheit ist.

Im gesunden Darm ist die Mikrobiota sehr vielfältig zusammengesetzt, wobei nützliche Bakterienstämme die potentiell schädlichen überwiegen. Das garantiert eine wirkungsvolle und gesundheitsfördernde Arbeitsteilung im Darm. Wenn allerdings die Vielfalt verlorengeht und sich Ungleichgewichte zwischen den Anteilen der verschiedenen Bakterienstämme einstellen, kann das ernste Folgen haben. Dieser Verlust des Gleichgewichts – Dysbiose genannt – geht einher mit einer ganzen Reihe von Erkrankungen. Dazu gehören Durchfall, Reizdarm, chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Darmkrebs ebenso wie bestimmte Leberkrankheiten und Allergien sowie Typ-2-Diabetes und Zöliakie.

Änderungen in der Zusammensetzung der Darmmikrobiota wirken sich auch auf das Zentrale Nervensystem aus, denn Darm und Hirn sind durch eine Vielzahl von Kommunikationswegen verbunden, die von bakteriellen Stoffwechselprodukten und Botenstoffen genutzt werden. Daher lassen sich auch psychische Erkrankungen und neurologische Entwicklungsstörungen – z.B. Depressionen, Angsterkrankungen und Autismus – mit einer Dysbiose der Darmmikrobiota in Verbindung bringen.

Die Verminderung der mikrobiellen Vielfalt im Darm wird begleitet von einer Instabilität des von den Mikroorganismen gebildeten Ökosystems: Die Zusammensetzung einer dysbiotischen Mikrobiota verändert sich viel schneller als die einer gesunden. Zugleich wird ihre Widerstandsfähigkeit schwächer. Das bedeutet, dass sich die Darmmikrobiota nach Belastungen – z.B durch Antibiotika-Behandlungen, akuten Durchfall oder schlechte Nahrung – nur langsam und oft unvollständig erholt.

### Gleichgewichtsstörungen und ihre Ursachen

Biochemisch gesehen haben alle Dysbiosen einige Merkmale gemeinsam: Die Zahl der Bakterien, die kurzkettige Fettsäuren produzieren ist reduziert. Das ist ungünstig, denn kurzkettige Fettsäuren stärken die Darmbarriere und helfen bei der Bekämpfung von Krankheitserregern. Zugleich vergrößern sich die Anteile an schädlichen Mikroorganismen. Dazu gehören Bakterien, die Lipopolysaccharid (LPS) produzieren, ein Endotoxin, das Entzündungen fördert, wie auch Mikroorganismen, die sauerstoffresistent sind und deshalb in die Nähe der Epithelzellen, die die Schleimhaut auskleiden, gelangen und sie schädigen können. Eine weitere Bedrohung, die diesen Zellen aus einer



dysbiotischen Mikrobiota erwächst, ist das erhöhte Potential zur Bildung von Schwefelwasserstoff, das für Epithelzellen giftig ist. Die Ursachen für Dysbiosen sind vielfältig. Zu den wichtigsten gehören die moderne Hygiene und der weitverbreitete Gebrauch von Antibiotika sowie zunehmend schlechte Nahrungsmittel. In welchem Maße solche durch Medizin und Lebensweise bedingten Gewohnheiten die angestammte mikrobielle Umgebung bei Angehörigen westlicher Gesellschaften gestört haben, wird klar, beim Vergleich mit Menschen, die unter vorindustriellen Bedingungen leben. Sie verfügen über eine größere mikrobielle Vielfalt als Europäer oder Nordamerikaner und ihre Darmmikrobiota haben gemeinsame Merkmale, die sie von "westlichen" Mikrobiota deutlich unterscheiden. Die entscheidende Frage, wie Dysbiose und die damit einhergehenden Krankheiten ursächlich verknüpft sind, ist an vielen Stellen immer noch offen. Während manche mikrobiellen Veränderungen die Folge zugrunde liegender Krankheiten sein mögen, sind andere wahrscheinlich krankheitsverursachend. Dass solche kausalen Beziehungen bestehen, zeigen Versuche, bei denen Stoffwechselstörungen und entzündliche Erkrankungen ebenso wie bestimmte Kognitions- und Verhaltensmuster durch die Transplantation fäkaler Mikrobiota von einem Tier zum anderen übertragen wurden.

## Möglichkeiten der Dysbiose-Behandlung

Zurzeit werden verschiedene Möglichkeiten untersucht, die Dysbiose rückgängig zu machen und so das Krankheitsrisiko zu vermindern. Die Fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT) hat sich als höchst wirksam für die Behandlung von *C. difficile*-Colitis erwiesen und ist eine der besten Therapiemöglichkeiten, um Rückfällen vorzubeugen. FMT schien auch geeignet, die Insulinempfindlichkeit bei Typ-2-Diabetikern zu erhöhen, aber die Besserungen waren nicht dauerhaft. Bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind die Ergebnisse bislang uneinheitlich. Inwieweit sich FMT bei autistischen Störungen einsetzen lässt, wird gerade untersucht. Insgesamt ist FMT bisher keine Therapie-Strategie mit einem großen Anwendungsbereich. Die Einschränkungen betreffen unter anderem die mangelnde Standardisierung, eine unzureichende Bestimmung der hilfreichen gegenüber den möglicherweise gesundheitsgefährdenden Mikro-Organismen und den Verlust an lebensfähigen, sauerstoffempfindlichen Arten während des Verfahrens.

Ernährungsstrategien, die zurzeit systematisch getestet werden, eröffnen auch vielversprechende Wege. Nahrungsmittel, die darauf abzielen, die Menge gesundheitsfördernder Bakterienarten zu erhöhen, könnten dysbiosebedingte Erkrankungen eindämmen oder verhindern. Präbiotika – Nahrungsmittel, die nützliche Bakterien mit "Futter" versorgen – verbessern die Stoffwechselaktivitäten der Darmmikrobiota, indem sie die Produktion kurzkettiger Fettsäuren und die Anzahl gesundheitsfördernder Spezies wie *Faecalibacterium* und *Akkermansia* steigern. So ließ sich nachweisen, dass eine mit Präbiotika angereicherte



Ernährung bei übergewichtigen Menschen mit Typ-2-Diabetes die Kalorienzufuhr zu begrenzen half.

### Das Potential der Probiotika

Gesundheitsfördernde Bakterien in Form von Probiotika ziehen die Aufmerksamkeit der Experten wie der Öffentlichkeit seit längerem auf sich, weil auch sie offenbar bedeutende Möglichkeiten bieten. Indem sie das Ökosystem des Dünndarms fluten, setzen Probiotika entzündungshemmende Mechanismen in Gang und stärken die Schleimhaut-Barriere. Versuche zeigen, dass Probiotika sich beispielsweise für die Prävention und die Behandlung von Durchfall wirkungsvoll einsetzen lassen. Das gilt auch für einige Formen von Reizdarm, bestimmte Allergien und möglicherweise die hepatische Enzephalopathie. Laufende Studien erforschen, was eine langfristige Probiotika-Einnahme für die Vorbeugung und Behandlung von Stoffwechselerkrankungen wie Adipositas und Typ-2-Diabetes bringen kann. Natürlich ist das gesundheitsfördernde Potential von Probiotika noch längst nicht voll ausgeschöpft. Manche Mikroben im Darm könnten Kandidaten für neue Probiotika sein. Dazu gehören *Akkermansia muciniphila* und *Faecalibacterium prausnitzii* zusammen mit anderen bakteriellen Butyrate-Produzenten wie *Roseburia species* und *Eubacterium hallii*.

Ob man diese Mikroben für Nahrungszusätze oder Medikamente wird verwenden können, wird von Sicherheits- und Wirksamkeitsnachweisen für ihren Gebrauch und von den betreffenden Regularien abhängen. Es könnte sich herausstellen, dass weniger einzelne Stämme als vielmehr Gemeinschaften definierter Stämme, die aus menschlichen Proben gewonnen und deren Sicherheit und Wirksamkeit nachgewiesen wurden, sich als das optimale Mittel erweisen werden, um Dysbiosen zu korrigieren und das aus ihnen resultierende Erkrankungsrisiko zu verringern.

### Die Zusammensetzung der Darmmikrobiota: Ein neuer Biomarker?

Die Zusammensetzung der Darmmikrobiota hängt nicht nur eng mit der Ernährung oder mit der Darm- und Stoffwechselgesundheit zusammen. Sie eignet sich auch gut als Indikator für viele Facetten der körperlichen Verfassung. Sie kann vorhersagen, ob eine bestimmte Ernährung wahrscheinlich zu Übergewicht führen wird, sie vermag Darmentzündungen anzuzeigen und sie kann bei der Prognose des Darmkrebsrisikos helfen. Untersuchungen der Mikrobiota können dazu beitragen, frühzeitig zu erkennen, wer ein Risiko für bestimmte Erkrankungen trägt.

Wichtiger noch: Die Unterscheidung verschiedener Typen der mikrobiellen Zusammensetzung und ihre Verknüpfung mit klassischen klinischen Biomarkern könnte diagnostische Muster liefern, mit deren Hilfe sich bestimmen lässt, welche Art vorbeugender oder therapeutischer Maßnahmen für den jeweiligen Patienten am passendsten ist. Personalisierte Behandlungen wären äußerst wünschenswert, um die breite Palette möglicher gesundheitsverbessernder Maßnahmen einzugrenzen: Während für manche Patienten Änderungen im



Lebensstil, zum Beispiel durch sportliche Aktivitäten, geeignet sein mögen, benötigen andere vielleicht eine besondere Diät, Präbiotika, Probiotika, bestimmte Medikamente oder – in schweren Fällen – chirurgische Eingriffe.

### **Verringerung des Darmkrebsrisikos durch Ernährungswechsel**

Die Darmmikrobiota ist eng mit der täglichen Nahrungsaufnahme verbunden. Deshalb kann ihre Zusammensetzung als Biomarker sowohl für Ernährungsgewohnheiten als auch damit zusammenhängende Krankheitsrisiken dienen. Prof Stephen J. O’Keefe (Universität Pittsburgh/USA) und sein Team haben in einer Untersuchung, in der es um die Verbindungen zwischen Ernährung und Risikofaktoren für Darmkrebs ging, gezeigt, wie schnell sich die Darmmikrobiota durch einen Ernährungswechsel ändern lässt. Mehr noch: Ihre Forschungen haben aufgedeckt, dass Darmbakterien nicht nur von entscheidender Bedeutung als Indizien für Krankheitsrisiken sind, sondern auch als Verbindungsglieder zwischen der Ernährung und diesen Risiken. Das weist den Mikro-Organismen des Darms einen Ort in der Kausalkette der Krankheitsentstehung zu.

Darmkrebs hat bekanntermaßen viel mit dem westlichen Lebensstil und insbesondere einer fleisch- und fettlastigen Ernährung mit nur wenigen Ballaststoffen zu tun. Dementsprechend sind die Darmkrebsraten in der westlichen Welt viel höher als in Afrika oder im fernen Osten. Um zu untersuchen, welche Rolle Ernährung und Darmbakterien spielen, führten die Wissenschaftler eine Studie durch, an der zum einen 20 gesunde, Afro-Amerikaner mittleren Alters – die Bevölkerungsgruppe mit dem höchsten Darmkrebsrisiko in den USA – teilnahmen. Eine zweite Gruppe umfasste 20 Teilnehmer aus dem ländlichen Südafrika, wo diese Krankheit nur sehr selten auftritt. Beide Gruppen tauschten unter kontrollierten Bedingungen und strikter Beobachtung ihre Ernährungsweisen: Die Amerikaner erhielten „traditionelle afrikanische“ Kost mit vielen Ballaststoffen und einem niedrigen Fleisch und Fettanteil, während die Afrikaner westliche Nahrung mit viel Fleisch und Fett und wenig Ballaststoffen zu sich nahmen. Die Teilnehmer unterzogen sich vor und nach dem Ernährungswechsel einer Darmspiegelung und einer Analyse ihrer Darmmikrobiota. Zu Beginn, als die Gruppen noch ihrem üblichen Speiseplan folgten, entdeckte man bei fast der Hälfte der amerikanischen Teilnehmer Polypen, die entfernt wurden, da sie zu Tumoren werden können. Von den Afrikanern hatte niemand eine solche Geschwulst. Biopsie-Proben, der Schleimhaut, an verschiedenen Stellen im Darm entnommen, zeigten bei den Amerikanern nach dem Wechsel zur „traditionell afrikanischen“, also fettarmen und ballaststoffreichen Ernährung deutlich eingedämmte Entzündungsprozesse und eine Reduktion der Zellteilungs- und Zellwachstumsraten. Gleichzeitig bewirkte der Tausch den umgekehrten Prozess in den Därmen der afrikanischen Teilnehmer. Nach zwei Wochen westlicher Ernährung hatte sich so das Darmkrebsrisiko der Afrikaner dramatisch erhöht, wobei Entzündungen und die Wachstums- und Teilungsraten der Epithelzellen der Schleimhaut als wichtige



Biomarker für diese Krankheit gelten. Diese Veränderungen waren begleitet von bedeutsamen Veränderungen in den darmmikrobiellen Populationen. Sie betrafen aber weniger die Zusammensetzung der Darmmikrobiota als vielmehr das Wechselspiel zwischen den Bakterien: Die Forscher fanden heraus, dass ein wesentlicher Grund für die Veränderungen des Krebsrisikos in der Art lag, wie die Darmbakterien ihren Stoffwechsel änderten, um sich der Ernährung anzupassen. Bakterien, die Buttersäure erzeugen und solche, die komplexe Kohlenhydrate fermentieren können, verstärkten offenbar ihre Zusammenarbeit, als sie mit einer fettarmen und ballaststoffreichen Nahrung versorgt wurden, während die alternative Ernährungsart genau diese Verbindungen reduzierte. Die Auswirkungen dieser unterschiedlich gearteten Netzwerkaktivitäten waren beträchtlich: In der Gruppe der Amerikaner bewirkte die afrikanische Kost unter anderem eine erhöhte Erzeugung der zu den kurzkettigen Fettsäuren gehörenden Buttersäure, die durch die bakterielle Metabolisierung von Ballaststoffen entsteht. Buttersäure hat, ähnlich wie andere kurzkettige Fettsäuren wichtige krebsverhindernde Wirkungen. Dazu gehören die Stärkung der Darmbarriere, die Unterstützung des Immunsystems und eine Säuerung des Darminnen, die die Zahl der Krankheitskeime verringert. Zugleich waren sekundäre Gallensäuren – ein bakterielles Stoffwechselprodukt, das an der Krebsentstehung beteiligt ist – reduziert. Und wieder bewirkte die westliche Nahrung bei den afrikanischen Teilnehmern den gegenteiligen Effekt.

Frühere Untersuchungen zeigen, dass das ursprünglich niedrige Darmkrebsrisiko von Immigranten nach einer Generation der Verwestlichung das Niveau des Einwanderungslandes erreicht. Den Ergebnissen zufolge braucht eine westliche Ernährungsweise sogar nur zwei Wochen, um Veränderungen in den Darmkrebs-Biomarkern der Schleimhaut und der Mikrobiota auszulösen. Dabei spielt der Stoffwechsel der Darmbakterien als Zwischenglied eine sehr wichtige Rolle. Anders herum betrachtet sind das aber gute Nachrichten: Es ist wahrscheinlich nie zu spät, um durch eine Änderung der täglichen Essgewohnheiten das eigene Darmkrebsrisiko zu senken. Die Resultate besagen, dass eine Erhöhung des Ballaststoff-Anteils in westlicher Kost auf etwa 50 Gramm pro Tag und eine Verminderung des Fettanteils um die Hälfte das Darmkrebsrisiko wahrscheinlich um das Zehnfache verringert. Zudem erscheinen Darmbakterien jetzt als lohnender Ansatzpunkt für die Entwicklung von Maßnahmen zur Prävention und Behandlung von Darmkrebs.

### **Gefährliches Ungleichgewicht: Krebserzeugenden Bakterien auf der Spur**

Zu den wichtigsten Krankheiten, die mit einer unausgewogenen Darmmikrobiota in Verbindung stehen, gehören chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) wie Colitis und Morbus Crohn sowie Darmkrebs. Diese Krankheiten hängen eng zusammen, da das Risiko von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, an Darmkrebs zu erkranken, etwa 60 % höher ist als das gesunder Personen. Zahlreiche Studien belegen, dass die Vielfalt der Darmmikrobiota bei solchen Patienten insgesamt vermindert ist und dass sich die



Anteile bestimmter Bakterienarten verändert haben. Wie Bakterien, insbesondere zu den *Enterobakterien* gehörende *E.coli*-Arten an der Entstehung von Colitis und Darmkrebs beteiligt sein können, stand im Mittelpunkt des Beitrages von Prof. Christian Jobin (Universität von Florida, Gainesville/USA).

*E. coli* ist ein häufiger Bewohner auch gesunder menschlicher Därme. Er gehört zu den sogenannten kommensalen Bakterien, die sich von denselben Substanzen ernähren wie ihre menschlichen „Gastgeber“, auch wenn sie andere Bestandteile nutzen. Man würde also *E. Coli* nicht von vornherein für den typischen Bösewicht der mikrobiellen Gemeinschaft halten. Es gibt jedoch, bestimmte Stämme, die bei CED- und Darmkrebs-Patienten vorkommen und besonders gefährlich sind, weil sie sich an die Epithelzellen, die die Darmschleimhaut auskleiden, anheften und in sie eindringen. Diese sogenannten adhäreninvasiven *E. coli* (AIEC) können nicht nur Entzündungen auslösen, sondern sind auch in der Lage, Abfallprodukte der Entzündung als Energiequellen zu nutzen. Das heißt, sie erzeugen nicht nur eine schädliche mikrobielle Umgebung, sondern ernähren sich zugleich davon – eine Fähigkeit, die konkurrierenden Bakterien fehlt. Noch mehr Grund zur Besorgnis gibt, dass AIEC ein Genotoxin namens Colibactin erzeugen, das die DNA schädigt und eine wichtige Rolle bei der Tumorentstehung spielt. Das krebserzeugende Potential dieses Proteins wurde in vorklinischen Versuchen bestätigt.

Da eine westliche – fett- und zuckerlastige – Ernährungsweise die Besiedelung des Darms durch AIEC fördert, spielen Essgewohnheiten für die Krankheitsentwicklung wahrscheinlich eine wichtige Rolle. Wie Experimente zeigten, verlieren *E.coli*-Stämme, deren Fähigkeit, Colibactin zu erzeugen, genetisch ausgeschaltet war, ihre Darmkrebs fördernde Wirkung, obwohl sie immer noch Entzündungen auslösen können. Daraus folgt, dass Entzündung und Tumorentstehung auf mikrobiologischer Ebene als zwei getrennte Prozesse zu betrachten sind. Der klinische Nutzen, der sich aus der Erforschung dieser und anderer Verknüpfungen zwischen Menschen mit CED oder Darmkrebs und ihrer Mikrobiota ergibt, ist enorm, denn sie wird es ermöglichen, innovative Strategien zu entwerfen, um diese Krankheiten vorherzusagen, sie zu entdecken und zu behandeln.

(Hut ab vor den Bakterien!)

