

Die Rolle des Darmmikrobioms bei chronischen Krankheiten: Eine narrative Übersichtsarbeit

Amrita Vijay^a Ana M. Valdes^b

^aDivision of Rheumatology, Orthopaedics and Dermatology, School of Medicine, The University of Nottingham, Nottingham, Vereinigtes Königreich; ^bNIHR Nottingham Biomedical Research Centre, Nottingham University Hospitals NHS Trust and University of Nottingham, Nottingham, Vereinigtes Königreich

Was derzeit über das Thema bekannt ist

Das Darmmikrobiom, d. h. die Gemeinschaft von Bakterien und anderen Mikroorganismen, die im menschlichen Darm leben, wurde sowohl direkt als auch indirekt (durch Vermittlung der Auswirkungen der Ernährung) mit der menschlichen Gesundheit in Verbindung gebracht [1, 2]. Über die Zusammenhänge zwischen der Zusammensetzung des Darmmikrobioms und Erkrankungen wurde bereits vielfach berichtet. Jüngste Studien haben gezeigt, dass das Darmmikrobiom auch die Funktion entfernter Organe, der Schleimhäute und des Immunsystems beeinflusst [3, 4]. Derzeit werden erhebliche Anstrengungen unternommen, um den natürlichen Verlauf der Entwicklung des Mikrobioms beim Menschen im Zusammenhang mit den gesundheitlichen Folgen zu verstehen und gleichzeitig unser Wissen über die molekularen Wechselwirkungen zwischen Mikrobiom und Wirt zu verbessern. Diese Bemühungen zielen letztlich darauf ab, wirksame Ansätze zu entwickeln, um gestörte mikrobielle Ökosysteme des Menschen zu rehabilitieren und so die Gesundheit wiederherzustellen und Krankheiten vorzubeugen. Diese Übersichtsarbeit beschreibt die Rolle des Darmmikrobioms bei chronischen Krankheiten (Abb. 1) und die Möglichkeiten, wie es zur Behandlung oder Vorbeugung chronischer Erkrankungen moduliert werden kann.

Unterschiede in der Zusammensetzung und Funktion des Darmmikrobioms werden mit einer Vielzahl von chronischen Krankheiten in Verbindung gebracht, die von Magen-Darm-Erkrankungen und Stoffwechselstörungen bis hin zu neurologischen, kardiovaskulären und Atemwegserkrankungen reichen.

Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, die Zusammenhänge zwischen der Zusammensetzung des Darmmikrobioms und verschiedenen Arten von chronischen Krankheiten zu beschreiben sowie die Zusammenhänge mit der gewohnten Ernährung und Ernährungsbestandteilen zu diskutieren (Tab. 1).

Tab. 1. Zusammenfassung der wichtigsten Erkenntnisse über die Rolle des Darmmikrobioms bei chronischen Krankheiten

Kernaussagen

Die Zusammensetzung des Darmmikrobioms unterscheidet sich erheblich zwischen gesunden Personen und Personen mit einer Reihe an verschiedenen chronischen Krankheiten. Eine geringere Vielfalt des Mikrobioms scheint ein gemeinsamer Faktor bei vielen dieser Krankheiten zu sein.

Autoimmunerkrankungen weisen ebenso wie kardiometabolische Erkrankungen und das Reizdarmsyndrom geringe Mengen an SCFA-produzierenden Bakterien wie *Bifidobacterium sp.*, *Faecalibacterium sp.*, *Roseburia sp.* oder *Coprococcus eutactus* auf.

Bei einigen dieser Krankheiten kommt es häufig zu hohen Abundanzen pathogener Bakterien (wie *E. coli*, *S. aureus* und *C. difficile*).

SCFAs, aber auch andere mikrobielle Stoffwechselprodukte, sind an den gesundheitlichen Auswirkungen der Zusammensetzung des Darmmikrobioms beteiligt, und mikrobielle Stoffwechselprodukte können bessere Prädiktoren für gesundheitliche Outcomes sein als die Mikrobiomdiversität.

Die Zusammensetzung des Darmmikrobioms kann durch verschiedene therapeutische Strategien modifiziert werden. Diätetische Eingriffe können zu starken Veränderungen in der Zusammensetzung und Funktion des Darmmikrobioms und zu den entsprechenden gesundheitlichen Auswirkungen führen.

Darmmikrobiom und Autoimmunerkrankungen

Die Entstehung von Autoimmunerkrankungen wird nicht nur auf genetische Anfälligkeiten zurückgeführt, sondern auch auf Umweltfaktoren, von denen eine gestörte Darmflora zunehmend Beachtung findet. Die Zusammensetzung und Funktion der Darmflora ist bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen verändert, und es gibt immer mehr Hinweise darauf, dass eine gestörte Darmflora zu deren Immunpathogenese beiträgt.

endogener Histon-Deacetylase (HDAC)-Inhibitor und hat sich in Tiermodellen zu RA und anderen entzündlichen Erkrankungen als entzündungshemmend erwiesen [15]. Eine aktuelle Studie hat gezeigt, dass die Funktion der Darmbarriere und insbesondere Zonulin, ein Peptid, das die Permeabilität der epithelialen Tight Junction kontrolliert, eine Rolle bei der Regulierung des Ausbruchs von Gelenkerkrankungen bei Mäusen mit Kollagen-induzierter Arthritis (CIA) und möglicherweise auch bei Patienten mit RA spielt [16]. Erhöhte Zonulinwerte werden mit einer undichten Darmbarriere, Dysbiose und Entzündungen in Verbindung gebracht. Die Wiederherstellung der Darmbarriere in der Zeit vor der klinischen Arthritis, entweder durch eine Nahrungsergänzung mit der kurzkettigen Fettsäure Butyrat oder durch pharmakologische Mittel wie einen Zonulin-Antagonisten, kann dazu beitragen, den Ausbruch der Krankheit zu verzögern und den Schweregrad der RA zu verringern.

Typ-1-Diabetes (T1D)

Bei Menschen gehen Veränderungen der Darmflora, einschließlich des Verlusts der bakteriellen Diversität, dem Auftreten von Stoffwechselsymptomen im Zusammenhang mit T1D voraus [17]. Frühere Studien haben mehrere Facetten der Darmgesundheit mit dem Ausbruch von T1D beim Menschen und in Tiermodellen in Verbindung gebracht [18–20]. In Tiermodellen haben Antibiotika-induzierte Dysbiose, ein veränderter mikrobieller Lipidstoffwechsel und unterdrückte enterische Th17- und T-reg-Zellpopulationen zu einer erhöhten Inzidenz von T1DM-ähnlichen Erkrankungen bei Mäusen geführt [21]. Verschiedene Studien am Menschen haben ebenfalls über eine veränderte Darmflora in Verbindung mit T1D bei verschiedenen ethnischen Gruppen berichtet [17, 20, 22–24]. Zu den gemeinsamen Ergebnissen dieser Studien gehören eine erhöhte Anzahl von Bacteroides-Arten und ein Mangel an Bakterien, die SCFAs produzieren [25, 26], bei T1D. Insbesondere wurde festgestellt, dass das Butyrat-produzierende *Faecalibacterium prausnitzii* bei Kindern mit diabetesbedingten Autoantikörpern in verringerter Abundanz vorhanden ist [26].

Darüber hinaus wurde über eine erhöhte Darmpermeabilität [22] und eine verringerte mikrobielle Diversität [17] vor der Diagnose von T1D berichtet. Eine multizentrische Fall-Kontroll-Studie mit 783 Kindern zeigte, dass das Mikrobiom gesunder Kinder mehr Gene enthielt, die mit der Fermentation und Biosynthese von SCFAs zusammenhängen. Diese waren jedoch nicht konsistent mit der Häufigkeit bestimmter Bakteriengruppen in geografisch unterschiedlichen klinischen Zentren assoziiert, was darauf hindeutet, dass eher die Funktion des Mikrobioms als seine Zusammensetzung mit T1D in Verbindung gebracht wird [27].

Die schützende Wirkung von SCFAs bei T1D wurde in Tierstudien an nicht adipösen diabetischen (nonobese diabetic, NOD) Mausmodellen untersucht [28]. So waren beispielsweise NOD-Mäuse, die mit spezieller Nahrung gefüttert wurden, die zu einer hohen bakteriellen Freisetzung von Acetat und Butyrat führte, fast vollständig vor T1D geschützt [28], hauptsächlich durch die immunmodulierende Wirkung der SCFAs. In Tiermodellen für

Autoimmun-Diabetes geht eine erhöhte Darmpermeabilität der Entwicklung von Diabetes voraus, und Umweltfaktoren, die die Permeabilität modulieren, modulieren folglich auch das Auftreten der Krankheit. Die Darmpermeabilität scheint ein wichtiger Faktor für die Beziehung zwischen der Darmflora und der Entwicklung von T1D zu sein. Sowohl die Darmpermeabilität als auch Entzündungen werden mit der Entwicklung von T1D beim Menschen in Verbindung gebracht [26, 29].

Atopisches Ekzem

Das atopische Ekzem, eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung, tritt am häufigsten in der frühen Kindheit auf. Die Pathogenese des Ekzems wird auf Dysfunktionen der Hautbarriere, Dysregulation des Immunsystems sowie auf Wechselwirkungen zwischen Umwelt, Wirt und Mikroorganismen zurückgeführt [30]. Es hat sich gezeigt, dass Umweltfaktoren und moderne Lebensstiltrends über die Modulation des Darmmikrobioms indirekt zur Pathogenese der Krankheit beitragen [31].

Frühere Studien haben ergeben, dass das Darmmikrobiom in der frühen Kindheit mit dem Alter des Ausbruchs, dem Schweregrad und der Remission des atopischen Ekzems zusammenhängt [32, 33]. Der Zusammenhang zwischen der Diversität des Darmmikrobioms und der Entwicklung eines atopischen Ekzems bleibt jedoch widersprüchlich. Nur wenige Studien berichten über einen umgekehrten Zusammenhang zwischen der Diversität des Darmmikrobioms und dem Schweregrad des atopischen Ekzems [34, 35].

Die Entwicklung eines atopischen Ekzems könnte stattdessen durch die Wechselwirkungen zwischen bestimmten Mikrobiom-Signaturen des Darms, dem Immunsystem und dem Wirt bedingt sein. Speziell bei Patienten mit atopischem Ekzem ist der Anteil von Clostridien, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* und *Staphylococcus aureus* im Darmmikrobiom höher als bei gesunden Kontrollpersonen, während der Anteil von *Bifidobakterien*, *Bacteroidetes* und *Bacteroides* verringert ist [34, 36–38]. Die Häufigkeit von *Clostridien* und *Escherichia coli* im Darm kann über eine eosinophile Entzündung mit dem atopischen Ekzem in Verbindung gebracht werden [36]. Butyrat-produzierende Bakterien, wie *Coprococcus eutactus*, sind bei Säuglingen mit milderem atopischem Ekzem oder gesunden Säuglingen stärker vertreten als bei solchen mit schwerem atopischem Ekzem [34]. Außerdem wiesen Stuhlproben von Patienten mit atopischem Ekzem verminderte Werte von Butyrat und Propionat auf, die entzündungshemmend wirken. Dies ist wahrscheinlich eine Folge einer Dysbiose im SCFA-Produzenten *F. prausnitzii*, die die Anzahl der Stämme mit hohem Butyrat- und Propionatgehalt reduziert [38]. Es ist offensichtlich, dass die Unterschiede in der Zusammensetzung und den Proportionen des Darmmikrobioms über eine immunmodulatorische Wirkung des Darmmikrobioms mit der Entwicklung von Autoimmunerkrankungen verbunden sind. Das Darmmikrobiom kann über immunologische, metabolische und neuroendokrine Pfade zur Entwicklung, Persistenz und Schwere von Autoimmunerkrankungen beitragen. Es ist jedoch immer noch unklar, ob Veränderungen in der Zusammensetzung

des Darmmikrobioms der Entwicklung eines atopischen Ekzems vorausgehen und dadurch das Immunsystem verschieben und die epitheliale Barriere des Darms stören, wodurch dieser für die Entwicklung eines atopischen Ekzems zugänglich wird.

Atopisches Asthma

Der rasche Anstieg der Asthma-Prävalenz in den Industrieländern in den letzten Jahrzehnten lässt sich nicht allein durch genetische Risikofaktoren erklären. Es wird vielmehr davon ausgegangen, dass er mit den veränderten Umwelteinflüssen zusammenhängt, die mit dem westlichen Lebensstil verbunden sind. Die frühen Lebensjahre sind der wichtigste Zeitraum, in dem eine Dysbiose der Darmflora zur Entwicklung vieler Atemwegserkrankungen führen kann, da die Darmflora einen bedeutenden Einfluss auf die Reifung der Immunzellen und die Resistenz gegen Krankheitserreger hat [39]. Eine Reihe von validierten epidemiologischen Beobachtungen haben ergeben, dass frühkindliche Umwelteinflüsse das Risiko für Asthma im Kindesalter erhöhen. Es ist bekannt, dass viele dieser Belastungen das entstehende Darmmikrobiom prägen, darunter Kaiserschnittgeburten [40], die Einnahme von Antibiotika [41], die Fütterung mit Säuglingsnahrung und andere Umweltfaktoren, wie z.B. Giftstoffe in der Luft [42]. Weitere Belege für eine komplizierte Beziehung zwischen Umwelteinflüssen, dem Darmmikrobiom und allergischen Atemwegserkrankungen stammen aus einer wachsenden Zahl von Forschungsarbeiten, insbesondere aus experimentellen Tiermodellen. So wurde beispielsweise gezeigt, dass die Behandlung von neugeborenen Mäusen mit Antibiotika die mikrobielle Diversität im Darm verringert, das Metabolitenprofil verändert, die Reaktion der Immunzellen verschärft und die Anfälligkeit für allergische Lungenentzündungen erhöht [43, 44]. Darüber hinaus verbesserte die Ergänzung mit SCFAs die Entzündung der Atemwege in diesen Mäusen, wobei der Mechanismus auf eine verringerte Aktivität immunmodulierender Marker wie T-Zellen, IL-4-produzierende CD4+ T-Zellen und auf verringerte Konzentrationen von zirkulierendem IgE zurückgeführt wird [44].

Beobachtungsstudien beim Menschen haben mehrfach *Proteobakterien* als das dominanteste Phylum identifiziert, das bei Patienten mit Asthma im Vergleich zu nicht asthmatischen Studienteilnehmern überrepräsentiert ist [39]. Der Stamm der *Proteobakterien* wird von potenziell pathogenen Bakterien repräsentiert, darunter auch Bakterien der Gattungen *Haemophilus*, *Moraxella* und *Neisseria* [39].

Die Entstehung und der Schweregrad von Asthma sind mit proinflammatorischen Mechanismen verbunden. Die Auswirkungen der Darmflora auf Asthma werden zumindest teilweise durch bakterielle Stoffwechselprodukte vermittelt, die die Immunreaktionen in distalen Teilen des Körpers beeinflussen können. Die bekanntesten Metaboliten mit nachgewiesenen schützenden Eigenschaften bei Entzündungen der menschlichen Atemwege sind SCFAs. Kinder mit einem hohen fäkalen Butyrat- und Propionatgehalt im Alter von 1 Jahr haben eine deutlich geringere atopische Sensibilisierung und eine geringere Wahrscheinlichkeit, im Alter zwischen 3 und 6 Jahren an Asthma zu

erkranken [45]. Darüber hinaus können lösliche Ballaststoffe die Auswirkungen verbessern, indem sie über die Bindung von SCFAs an assoziierte G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) eine entzündungshemmende Wirkung entfalten [46, 47].

Von aktuellem Interesse sind Studien, die zeigen, dass Darmbakterien beim Menschen in der Lage sind, andere Metaboliten mit pro- und antiinflammatorischem Potenzial zu produzieren, wie biogene Amine (einschließlich Histamin) [48] und Oxylipine wie 12,13-diHOME [49]. Die Anzahl der histaminproduzierenden Bakterien ist in Stuhlproben von Asthmapatienten im Vergleich zu nicht asthmatischen Probanden signifikant höher [50]. Außerdem korreliert die Anzahl der histaminproduzierenden Bakterien mit dem Schweregrad der Erkrankung.

Obwohl die Mechanismen, die die Kommunikation zwischen Darm und Lunge vermitteln, noch unklar sind, wird vermutet, dass Epithelzellen, andere Strukturzellen und Immunzellen Signale vom Darmendothel aufnehmen, um eine lokale Zytokin-Mikroumgebung zu bilden, die zu Veränderungen der Immunreaktionen an distalen Stellen führt [51]. Insbesondere SCFAs aus Darmbakterien haben eine hemmende Wirkung auf proinflammatorische Reaktionen in der Lunge.

Darmmikrobiom – Darmentzündung/Darmerkrankungen

Reizdarmsyndrom (RDS)

RDS ist im Allgemeinen durch Bauchschmerzen, Unwohlsein und veränderte Stuhlgewohnheiten gekennzeichnet. Obwohl die Ätiologie multifaktoriell ist, haben neuere Erkenntnisse über die Pathophysiologie von RDS gezeigt, dass Veränderungen in der normalen Darmflora eine Rolle bei der geringgradigen intestinalen Inflammation spielen können, die mit dem Syndrom assoziiert ist [52]. Es wird vermutet, dass eine mikrobielle Darmdysbiose an der Entstehung von RDS beteiligt ist [53]. Eine kürzlich durchgeführte Studie zeigte eine deutliche Trennung zwischen der Darmflora von Patienten mit RDS und der Darmflora von Kontrollpersonen. RDS war durch einen Anstieg von *Firmicutes* und insbesondere von *Ruminococcus*, *Clostridium* und *Dorea* gekennzeichnet, zusätzlich zu einer deutlichen Verringerung der günstigen Mikroben wie *Bifidobacterium* und *Faecalibacterium spp.* [54]. Darüber hinaus haben systematische Übersichtsarbeiten die potenziell schädliche Darmflora bei Patienten mit RDS aufgezeigt, einschließlich des Stammes *Proteobakterien*, der Familie *Enterobacteriaceae* (Stamm *Proteobakterien*), der Familie *Lactobacillaceae* und der Gattung *Bacteroides* (Stamm *Bacteroidetes*). Die Familie der *Enterobacteriaceae* umfasst mehrere krankheits-erregende Bakterien, zum Beispiel *Escherichia*, *Shigella*, *Campylobacter* und *Salmonella* [55]. Diese könnten entweder auf eine frühere Darminfektion bei diesen Patienten oder auf eine Veränderung des Darmmilieus hinweisen. Die Nebenprodukte dieser potenziell schädlichen Bakterien werden mit einigen der klassischen Symptome von RDS in Verbindung gebracht, darunter Bauchschmerzen, Blähungen und Durchfall [55].

Der konsequenteste Nachweis einer potenziell «schützenden» Bakteriengruppe bei RDS-Patienten wurde in der Gruppe der

nicht kultivierten *Clostridiales* gefunden. Der Zusammenhang ist jedoch nicht kausal und der Mechanismus einer schützenden Wirkung bei RDS-Symptomen ist unklar. Die Gattung *Faecalibacterium*, insbesondere *Faecalibacterium prausnitzii*, das zu einer ähnlichen Ordnung wie die nicht kultivierten Clostridien gehört, wird mit der Aufrechterhaltung der Gesundheit der Darmschleimhaut in Verbindung gebracht. Dieses Bakterium wurde als der wichtigste Butyrat-produzierende und entzündungshemmende Organismus angesehen [56] und reduzierte die RDS-Symptome über die Vermittlung der IL-17-Expression in einem Rattenmodell [57, 58] sowie die Aufrechterhaltung der Integrität der Darmbarriere [59]. Außerdem war die Gattung *Bifidobacterium* bei RDS-Patienten unabhängig vom RDS-Subtyp signifikant reduziert. Daher war es eine weitere vielversprechende potenzielle Gattung zur Linderung von RDS-Symptomen. Eine systematische Übersichtsarbeit zu Probiotika bei RDS hat gezeigt, dass Interventionen mit Bifidobakterien die RDS-Symptome reduzieren, was bei Produkten, die nur *Lactobacillus* enthalten, nicht der Fall ist [60].

Die RDS-Symptome können durch die Einschränkung von fermentierbaren Oligosacchariden, Disacchariden, Monosacchariden und Polyolen (FODMAP) gelindert werden. Klinische Studien haben inzwischen die klinische Wirksamkeit der Low-FODMAP-Diät bei der Verringerung der RDS-Symptome gezeigt [61]. Eine Folge dieser Ernährungsintervention ist die Auswirkung auf die Zusammensetzung des Darmmikrobioms, da FODMAPs die mikrobielle Zusammensetzung und die Produktion mikrobieller Metaboliten modulieren können [62]. Außerdem sprechen nicht alle Patienten mit RDS auf diese Intervention an und die Einhaltung einer FODMAP-armen Ernährung kann herausfordernd sein. Angesichts der Rolle des Mikrobioms bei der Verstoffwechslung schlecht absorbierter Kohlenhydrate, die von der individuellen Zusammensetzung des Mikrobioms abhängt, wurde der potenziellen Rolle des Darmmikrobioms bei der Vorhersage der Wirksamkeit einer Low-FODMAP-Diät zunehmende Aufmerksamkeit gewidmet [62]. Neuere Daten deuten darauf hin, dass es potenzielle Ausgangsunterschiede in der Aktivität und Zusammensetzung des Mikrobioms gibt, die zwischen Respondern und Non-Respondern einer Low-FODMAP-Diät unterscheiden können [63].

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED)

Langanhaltende Entzündungen und Geschwüre im Dickdarm sind die Hauptmerkmale von CED, die sich auch in Morbus Crohn (CD) und Colitis ulcerosa (UC) äußern. CED, die sowohl Colitis ulcerosa als auch Morbus Crohn umfassen, sind durch eine chronische und rezidivierende Entzündung des Magen-Darm-Trakts gekennzeichnet. Es wird davon ausgegangen, dass beide Erkrankungen nicht durch einen einzigen Erreger, sondern durch eine allgemeine mikrobielle Dysbiose im Darm ausgelöst werden [64]. Eine Reihe von Studien deuten auf eine Rolle der Darmmikroben bei der Manifestation von CED hin; es wird außerdem davon ausgegangen, dass die Darmflora eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung von Schleimhautläsionen spielt [65].

Die Veränderungen in der Zusammensetzung und Funktionalität der Darmflora bei Patienten mit CED im Vergleich zu Kontrollpersonen ohne CED wurden bereits in der Vergangenheit nachgewiesen. Im Allgemeinen ist die mikrobielle Dysbiose bei CED durch eine Abnahme der Diversität und Stabilität der Darmflora gekennzeichnet [66–69]. Insbesondere ist eine Abnahme der Firmicutes und eine Zunahme der Proteobacteria-Bakteriengruppen das konsistenteste Ergebnis in CED-Mikrobiomstudien. Darüber hinaus ist im Vergleich zu gesunden Kontrollproben ein gemeinsames Kennzeichen der mikrobiellen Dysbiose bei CED-Patienten, insbesondere bei (aktiver) CD, die verminderte Abundanz von Firmicutes-Bakterien, die zu den Familien *Ruminococcaceae* und *Lachnospiraceae* gehören [70–73]. Beide Familien sind wichtige funktionelle Mitglieder der menschlichen Darmflora, da sie die meisten Butyrat-produzierenden Bakterien im menschlichen Darm umfassen. Eine Abnahme dieser Bakterienfamilien bei CED kann somit mit der beobachteten Störung auf funktioneller Ebene in Verbindung gebracht werden, einschließlich einer geringeren Butyrat-produzierenden Kapazität der Darmflora bei CED [74]. Darüber hinaus zeigte eine metagenomische und proteomische Studie der ilealen Darmflora bei CD eine Unterrepräsentation von Genen für die SCFA-Produktion und einen Rückgang der metagenomischen Werte und Proteine der wichtigen Butyratproduzenten *Faecalibacterium prausnitzii* und *Roseburia sp.* [75].

Butyrat hat therapeutisches Potenzial bei CED, da es als Hauptenergiequelle für die Kolonozyten dient, die Integrität der epithelialen Barriere verbessert und die Entzündung hemmt. Jüngste Beobachtungs- und Interventionsstudien haben einen alternativen Ansatz von Probiotika untersucht, der den Verzehr von Butyrat-produzierenden Bakterien beinhaltet, um die Butyratproduktion in situ zu steigern [76–78]. Dies könnte darauf hindeuten, dass eine gezielte Bekämpfung der mikrobiellen Dysbiose durch die Zufuhr von Butyrat-produzierenden Bakterien die Darmhomöostase und Gesundheit bei CED wiederherstellen könnte.

Zusammensetzung des Darmmikrobioms und kardiometabolische Erkrankungen

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Die Veränderungen in der Zusammensetzung der Darmflora und das metabolische Potenzial der Darmflora wurden als ein Faktor identifiziert, der zur Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (cardiovascular disease, CVD) beiträgt [79]. Kürzlich wurden bei Ratten mechanistische Zusammenhänge zwischen der Darmflora und dem Schweregrad eines Myokardinfarkts festgestellt [80, 81]. Bluthochdruck ist der häufigste modifizierbare Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Allerdings sind die Ergebnisse von Studien am Menschen nach wie vor spärlich und widersprüchlich. In der Kohorte «TwinsUK» [82], stand der selbstberichtete Bluthochdruck in keinem Zusammenhang mit 68 verschiedenen Mikrobiota-Markern. Darüber hinaus führte in der CARDIA-Studie mit 529 Personen eine Erhöhung der Alpha-Diversität zu einem bescheidenen Rückgang des objektiv gemess-

senen systolischen Blutdrucks (BD) [83]. In jüngerer Zeit wurde der Zusammenhang zwischen dem Darmmikrobiom und Bluthochdruck an der gut phänotypisierten Population von 6953 Personen im Rahmen der FINRISK-Studie [84] anhand standardisierter Blutdruckmessungen untersucht. Obwohl die Assoziationen zwischen der taxonomischen Gesamtzusammensetzung des Darms und dem Blutdruck schwach waren, wiesen Personen mit Bluthochdruck Veränderungen in mehreren Gattungen der Darmflora auf, wobei die meisten dieser Gattungen zum Stamm der Firmicutes gehörten. Interessanterweise gehörten die meisten negativen Assoziationen mit dem Blutdruck zu den *Lactobacillus*-Arten, insbesondere eine erhöhte Abundanz von *Lactobacillus paracasei*, einem bekannten Probiotikum, das mit einem niedrigeren mittleren arteriellen Druck und einer geringeren Natriumzufuhr in der Nahrung in Verbindung gebracht wurde, wie bereits von Wilck et al. berichtet [85].

Der Stoffwechsel bestimmter Nahrungsbestandteile wie Cholin und Carnitin, die einen großen Teil der westlichen Ernährung ausmachen, erhöht nachweislich das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, vor allem durch die Verstoffwechselung dieser Verbindungen zu Trimethylaminoxid (TMAO) [86, 87]. Kürzlich wurde gezeigt, dass aus dem Darm stammende Metaboliten wie SCFAs den Blutdruck beeinflussen [88]. Der vorgeschlagene Mechanismus zur Modulation des Blutdrucks durch SCFAs läuft über die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPR) des Wirts, die die Sekretion von Renin und die Blutdruckregulierung beeinflussen [88]. Eine Reihe von Studien mit GPR41-Knockout-Mäusen liefert weitere Nachweise für die Beteiligung dieser Rezeptoren an der Blutdruckkontrolle. Dies deutet darauf hin, dass die Darmmikrobiota möglicherweise funktionell miteinander vernetzt sind, um den Blutdruck zu kontrollieren, und ihre Funktionsstörungen mit Bluthochdruck in Verbindung gebracht werden könnten. In einer kürzlich durchgeführten Studie wurde eine ballaststoffreiche mediterrane Ernährung mit anschließendem Fasten mit einer mediterranen Ernährung allein verglichen und festgestellt, dass erstere 3 Monate nach der Intervention den systolischen Blutdruck, den Bedarf an blutdrucksenkenden Medikamenten und den Body-Mass-Index senkte [89]. Diese Daten zeigen, dass Fasten, gefolgt von einer Umstellung auf eine gesundheitsfördernde Ernährung, eine vielversprechende nicht pharmakologische Intervention für Patienten mit Bluthochdruck und anderen kardiometabolischen Erkrankungen darstellt.

In Studien mit Nagetieren wurde die Verabreichung von Probiotika wie *Lactobacillus plantarum* und *Lactobacillus rhamnosus* mit einer Verbesserung der Herzkammerfunktion und einer Abschwächung der Herzinsuffizienz nach einem Myokardinfarkt in Verbindung gebracht [80, 90]. Außerdem zeigte eine Metaanalyse eine signifikante Senkung des Blutdrucks bei Patienten, die mit Probiotika behandelt wurden [91]. Schließlich schützte die Supplementierung von Mäusen, die zu Atherosklerose neigten, mit *A. muciniphila*, einem Keim, der sich vom Schleim der Dickdarmwand ernährt, vor der Entwicklung von Atherosklerose, die durch Futter, das der westlichen Ernährung entsprach, ausgelöst wurde

[92]. Diese Beobachtungen könnten darauf hindeuten, dass die Einnahme von Probiotika in Kombination mit Standardmedikamenten zusätzliche Vorteile bei der Vorbeugung und Behandlung von kardiovaskulären Vorfällen bieten könnte.

Typ-2-Diabetes

Erwachsene mit T2DM haben eine veränderte Zusammensetzung der Darmflora im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Es ist jedoch unklar, ob diese Veränderungen eine Ursache oder eine Wirkung darstellen, was weitere Untersuchungen erfordert. Unter den häufig berichteten Befunden waren die Gattungen *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* und *Roseburia* negativ mit T2D assoziiert, während die Gattungen *Ruminococcus*, *Fusobacterium* und *Blautia* positiv mit T2D assoziiert waren [93, 94]. Eine große metagenomweite Assoziationsstudie ergab ein moderates Ausmaß an Dysbiose im Darm bei Patienten mit T2DM [95]. Was die identifizierbaren Bakterienarten anbelangt, so waren die Kontrollproben mit verschiedenen Butyrat-produzierenden Bakterien und einer erhöhten Abundanz von *Lactobacillus* spp. angereichert, während Patienten mit T2DM durch eine Zunahme bestimmter opportunistischer Krankheitserreger wie einer Reihe von *Clostridium* spp. gekennzeichnet waren. [95]. Insgesamt war T2DM mit einer verminderten Abundanz von Butyrat-produzierenden Bakterien und SCFAs verbunden, insbesondere Butyrat, das mit der Insulinsensitivität in Verbindung gebracht wurde [9, 96, 97]. Die Verbindung zwischen SCFAs und der Insulinsensitivität liegt in der Fähigkeit der SCFAs, die Sekretion von GLP-1 durch die L-Zellen des Darms über spezifische G-Protein-Rezeptoren (GPR41, GPR43) auszulösen, die einen erheblichen Einfluss auf die Funktion der Bauchspeicheldrüse und die Insulinausschüttung sowie auf zentrale Effekte zur Regulierung des Appetits haben [98, 99].

Neben den SCFAs wurden viele andere Metaboliten mit der Rolle der Zusammensetzung des Darmmikrobioms und dem T2DM-Risiko in Verbindung gebracht. In der Tat wurden bei 1018 Personen aus der Kohorte «TwinsUK» reproduzierbare Assoziationen zwischen Serum-Metaboliten mikrobiellen Ursprungs und der Alpha-Diversität des Darmmikrobioms berichtet [100]. Die zirkulierenden Spiegel dieser Metaboliten wurden mithilfe einer linearen Kombination zu einem Mikrobiom-Metaboliten-Wert kombiniert. Wichtig ist, dass die Assoziation des Mikrobiom-Metaboliten-Wertes mit kardiometabolischen Merkmalen stärker war als die Assoziation zwischen der Diversität des Darmmikrobioms und denselben klinischen Merkmalen. Insbesondere war der Mikrobiom-Metaboliten-Wert mit der Prävalenz und Inzidenz von T2DM in der Entdeckungskohorte assoziiert. Dieses Ergebnis wurde in einer multiethnischen, unabhängigen US-Kohorte ($n = 1522$) wiederholt, was die Relevanz von aus dem Mikrobiom stammenden Metaboliten bei der Risikovorhersage zeigt und ihre Rolle als mechanistisches Bindeglied zwischen der Zusammensetzung des Mikrobioms und der Gesundheit unterstützt [100].

Nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)

Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) und die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) im fortgeschrittenen Stadium sind häufige Begleiterscheinungen von Adipositas und T2DM und stellen eine zunehmende Belastung für die Gesellschaft dar [101]. Es gibt immer mehr Hinweise auf eine Verbindung zwischen der Darm-Leber-Achse und der Entwicklung von NAFLD. Die Darmdysbiose steht in direktem Zusammenhang mit einer erhöhten Darmpermeabilität als Folge einer Verschlechterung der epithelialen Barriere, einer Veränderung der Tight Junctions und einer bakteriellen Translokation, die eine Endotoxämie verursacht, welche über die Pfortader die Leber erreichen und schädigen kann [102–104]. In mehreren Studien wurden Veränderungen im Darmmikrobiom von Menschen mit NAFLD im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen festgestellt. Wir und andere haben über eine Abnahme der Alpha- und Beta-Diversität bei NAFLD und ihren fortgeschrittenen Stadien im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen berichtet [105, 106]. Fallkontrollstudien haben übereinstimmend veränderte mikrobielle Signaturen auf Stammebene, wie z.B. vermehrte *Proteobakterien* [107–110], auf Familienebene, wie z.B. vermehrte *Enterobacteriaceae*, und auf Gattungsebene, wie z.B. eine Zunahme der Abundanz von *Collinsella sp.*, *Escherichia*, *Dorea* und eine Abnahme der Abundanz von *Coprococcus*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium* und *Prevotella* berichtet [107, 111]. Ähnliche mikrobielle Signaturen wurden bei NASH gefunden, wie in dieser kürzlich erschienenen Übersichtsarbeit beschrieben wird [112]. Obwohl diese ersten Ergebnisse auf einen messbaren Unterschied in den mikrobiellen Signaturen zwischen Personen mit Lebersteatose und Kontrollpersonen hindeuten, gibt es jedoch große Diskrepanzen zwischen den Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen in der Literatur. Eine gemeinsame mikrobielle Signatur, die mit anderen Stoffwechselkrankheiten in Verbindung gebracht wurde, ist jedoch die Verringerung der Konzentration des Butyratproduzenten *F. prausnitzii* bei fortgeschrittenen Formen von NAFLD [106, 113]. Mehrere Hypothesen haben mechanistische Einblicke in die Art und Weise geliefert, wie die Darmflora zur Entwicklung von NAFLD und dem Fortschreiten der Krankheit beitragen könnte. Es wurde gezeigt, dass bestimmte mikrobielle Spezies wie *Collinsella sp.* Gallensäuren zu Oxo-Gallensäure-Zwischenprodukten metabolisieren, die die Darmpermeabilität erhöhen und zur Entwicklung von NAFLD beitragen können [114, 115]. Eine erhöhte Darmpermeabilität kann zur Freisetzung von Lipopolysaccharid (LPS) in den Wirt führen, was Gewebe- und systemische Entzündungen auslösen kann. Darüber hinaus können die Wirkung von mikrobiell produzierten Metaboliten (einschließlich TMAO, Cholin oder Ethanol) und Gallensäuresignale auch die Immunität des Wirtes beeinflussen [108, 116, 117]. Interessanterweise scheinen SCFAs im Gegensatz zu anderen Krankheiten die Entwicklung von NAFLD und NASH zu verhindern, aber auch zu fördern, je nachdem, welchen Signalweg oder Mechanismus sie aktivieren. Im Hinblick auf SCFAs wurde festgestellt, dass Acetat in Stuhlproben von Erwachsenen mit fortgeschrittener NAFLD (d.h. Fibrose) in höheren Mengen vorhanden ist [110], während Butyrat und Pro-

pionat in Stuhlproben von Erwachsenen mit leichter oder mittelschwerer NAFLD stärker vertreten waren. Dies könnte darauf hindeuten, dass die Konzentrationen und Subtypen von SCFAs mit dem Schweregrad der Fettlebererkrankung korrelieren. Da jede SCFA spezifische und in gewisser Weise unterschiedliche Stoffwechseleffekte ausübt, kann die Bewertung ihres Gleichgewichts sowohl auf fäkaler als auch auf systemischer Ebene bei Patienten und nach einer Ernährungsintervention mit verschiedenen Substraten dazu beitragen, mehr Informationen über ihre allgemeine Rolle bei der Entwicklung, Verschlimmerung oder Verbesserung der NAFLD zu erhalten.

Auf Grundlage der obigen Ausführungen könnten Fortschritte bei der Entdeckung der Darmflora oder Darmflora-bezogener Metaboliten-Signaturen als nicht invasive Diagnoseinstrumente bei NAFLD und ihrer Ätiologie eingesetzt werden.

Chronische Nierenerkrankung (CNE)

Es gibt ein wachsendes Interesse an der Untersuchung der Zusammensetzung der Darmflora bei Patienten mit CNE sowie der Mechanismen, durch die eine Darmdysbiose zum Fortschreiten der CNE beiträgt. Der Einfluss der Darmflora auf die Darm-Nieren-Achse wirkt wechselseitig, wobei beide bei CNE die Zusammensetzung und Funktionen der Darmflora signifikant verändern. Die Darmflora kann auch die Prozesse, die zum Ausbruch und Fortschreiten von CNE führen, über inflammatorische, endokrine und neurologische Wege beeinflussen. Daher könnte das Verständnis der komplexen Interaktion zwischen diesen beiden Organen neue Interventionen ermöglichen, um das Fortschreiten von CNE durch gezielte Eingriffe in die Darmflora zu verhindern. Das Vorhandensein von Veränderungen in der Intestinalflora, wie z.B. die Abnahme des mikrobiellen Reichtums, der Diversität und der Einheitlichkeit, wurde mit CNE in Verbindung gebracht [118]. Patienten mit CNE zeigen eine geringere Besiedlung mit den Gattungen *Bifidobacterium sp.*, *Lactobacillaceae*, *Bacteroidaceae*, *Akkermansia* und *Prevotellaceae* und höhere Darmwerte von *Enterobacteriaceae*, insbesondere *Enterobacter*, *Klebsiella* und *Escherichia*, sowie erhöhte Werte von *Enterokokken* und *Clostridium perfringens* [119, 120]. Die Abnahme der Abundanz von *Akkermansia muciniphilla*, einem wichtigen Probiotikum, bei Patienten mit CNE korrelierte negativ mit den IL-10-Spiegeln im Plasma, was darauf hindeutet, dass eine veränderte Darmflora bei CNE eine chronische systemische Entzündung fördern kann [121]. Dieser chronische systemische Entzündungszustand ist ein wichtiger Risikofaktor für das Fortschreiten von CNE.

CNE-Patienten zeichnen sich durch eine verminderte Aufnahme von Ballaststoffen aus, die für die SCFA-Produktion benötigt werden. Ein Mangel an Ballaststoffen führt zu erhöhtem Aminostickstoff, der von der Darmflora in urämische Toxine umgewandelt werden kann [122]. Patienten mit CNE zeichnen sich durch ein Ungleichgewicht zwischen fermentativer und proteolytischer Darmflora zugunsten der letzteren aus. Das Ungleichgewicht zugunsten der proteolytischen Arten ist mit schädlichen Auswirkungen verbunden und spielt auch eine grundlegende Rolle beim Fortschreiten von CNE [123]. Außerdem wurde festgestellt, dass

Tab. 2. Studien (oder Übersichtsarbeiten) zu nicht diätetischen Interventionen, die auf das Darmmikrobiom abzielen

Therapie	Indikation	Art der Studie/Referenz
FMT	T2D/Metabolisches Syndrom	Interventionsstudien [163, 151]
FMT	oder C.-difficile-Infektion –	Systematisches Review von RCTs [164]
FMT	bei Colitis ulcerosa –	Systematisches Review von RCTs [165]
FMT	T1D –	RCT in [166]
TMAO-Synthese-Inhibitoren	Senkung des Cholesterin- und Gallensäurestoffwechsels	Präklinisch [167]
TMAO-Synthese-Inhibitoren	Chronische Nierenerkrankung	Präklinisch [168]
TMAO-Synthese-Inhibitoren	Herzkrankungen	Präklinisch [169]

die wichtigsten SCFAs, insbesondere Butyrat, im Stuhl und im Serum von Patienten während der Entwicklung von CNE reduziert sind [123]. Weitere Untersuchungen sind jedoch erforderlich, um festzustellen, ob eine Erhöhung der zirkulierenden SCFAs einen direkten klinischen Nutzen für Patienten mit CNE hat.

Mehrere experimentelle und klinische Studien haben die positiven Auswirkungen von präbiotischen, probiotischen und synbiotischen Nahrungsergänzungsmitteln auf die Darmflora-Nieren-Achse gezeigt [124]. Diese haben sich als potenzielle therapeutische Intervention erwiesen, um das Ungleichgewicht der Darmflora wiederherzustellen, Entzündungen oder oxidative Stressmarker zu reduzieren und aus dem Darm stammende urämische Toxine wie P-Kresylsulfat (PCS), Indoxylsulfat (IS) und Trimethylamin-N-Oxid (TMAO) zu modulieren, die mit dem Fortschreiten von CNE in Verbindung gebracht werden [125–127].

Psychische Erkrankungen

Es ist erwiesen, dass Darmmikroben auch die neurologischen Funktionen beeinflussen; diese Verbindungen werden als «Darm-Gehirn-Achse» bezeichnet. [128]. Die Darmflora kommuniziert mit dem Gehirn über drei Hauptwege – den neuralen Weg (Vagusnerv, Darmnervensystem), den Immunweg (Zytokine) und den endokrinen Weg (HPA-Achse, Darmhormone). Eine gestörte Funktion dieser Verbindung kann zur Manifestation psychischer Erkrankungen führen. Gewöhnliche Darmmikroben, die zu den Stämmen Firmicutes und Actinobacteria sowie zu den Gattungen *Bacteroides* und *Bifidobacterium* gehören, können zu psychischen Erkrankungen beitragen [129]. Verschiedene psychische Erkrankungen sind durch eine unterschiedliche mikrobielle Gemeinschaft im Darm gekennzeichnet, die in der Regel von einer Bakteriengattung oder -familie dominiert wird, wie in Tabelle 2 zusammengefasst. Bei einigen der Erkrankungen gibt es eine Überfülle an bestimmten Mikrobenarten. Zum Beispiel wurde eine Abundanz von *Lactobacillus sp.* und *Bifidobacterium sp.* bei Erkrankungen wie Schizophrenie (SCZ) [130] und Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) [131] beobachtet. Der wahrscheinliche Grund dafür liegt in der Komplexität der Darmflora.

Die Darmflora moduliert die Darm-Gehirn-Achse über zahlreiche direkte und indirekte Wege. Dies beinhaltet die Aufrechterhaltung der Darmpermeabilität durch Modulation der Integrität

der Tight Junctions im Darmepithel und die Produktion einer Vielzahl von Metaboliten, einschließlich Neurotransmittern, SCFAs und Aminosäuren. Diese aus dem Darm stammenden Metaboliten können das zentrale Nervensystem beeinflussen, indem sie lokal auf das enterische Nervensystem wirken oder in den Blutkreislauf gelangen und das Gehirn beeinflussen. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass Veränderungen in der Konzentration von Stoffwechselprodukten des Darmmikrobioms wie SCFAs, Ammoniak, Tryptophan und Histamin direkt oder durch den Abbau zu neuroaktiven Stoffwechselprodukten mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen wie der Parkinson-Krankheit (PD) [132], Anorexia nervosa (AN) [133], der Alzheimer-Krankheit (AD) [134], Autismus-Spektrum-Störungen (ASD) [135] sowie chronischem Stress und Depressionen [136] in Verbindung stehen. Ob diese Störung der Homöostase bei psychischen Erkrankungen die Ursache oder die Folge von Veränderungen der Darmflora und ihrer Funktionen ist, ist jedoch nicht eindeutig geklärt und erfordert weitere Untersuchungen.

In Anbetracht dieser Erkenntnisse wurden mehrere Studien durchgeführt, um die Darmflora durch verschiedene therapeutische Interventionen gezielt zu beeinflussen, darunter die Verabreichung von Prä- und Probiotika (Psychobiotika) zur Behandlung psychischer Erkrankungen und/oder ihrer Symptome [137, 138]. Interventionsstudien am Menschen mit Psychopharmaka wie probiotischen Kombinationen aus Laktobazillen und Biobakterien zeigten eine signifikante Verringerung der psychischen Belastung [139], eine verbesserte Kognition und Kommunikation bei Patienten mit Alzheimer [140] und ASD [141] sowie eine Verbesserung der Symptome bei Parkinson-Patienten [142]. Aufgrund der vielversprechenden Wirkung von Psychobiotika auf die Modulation der Darm-Gehirn-Achse werden derzeit weitere klinische Studien durchgeführt, um die Bakterienstämme zu identifizieren, die für die Behandlung psychischer Erkrankungen von Nutzen sein könnten.

Das Darmmikrobiom als therapeutisches Ziel bei chronischen Krankheiten

Angesichts des engen Zusammenspiels zwischen den mikrobiellen Symbionten des Darms und der Immunität des Wirtes (Abb. 1) haben sich die Bemühungen auf die Umsetzung verschiedener Strategien konzentriert, die auf die Darmflora abzielen, um chro-

Tab. 3. Übersichtstabelle der wichtigsten Ergebnisse

Krankheitsgruppe	Spezifische Krankheit	Darmmikroben	Wichtigste Ergebnisse
Autoimmun- erkrankungen	Rheumatoide Arthritis	<i>Prevotella copri</i> , <i>Collinsella</i> sp., <i>Faecalibacterium</i> sp.	Erhöhte Abundanz [12, 13] Erhöhte Abundanz [13] Verringerte Abundanz, verknüpft mit SCFA-Produktion [25]
	Typ-1-Diabetes	<i>Dialister invisus</i> , <i>Gemella sanguinis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> <i>F. prausnitzii</i>	Erhöhte Abundanz (Kinder), Darmpermeabilität [25] Verringerte Abundanz (Kinder), Butyrat- (SCFA-) Produktion [28]
	Atopisches Ekzem	<i>Clostridium difficile</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Bifidobacteria</i> spp. <i>Bacteroidetes</i> spp. <i>Coprococcus eutactus</i> <i>F. prausnitzii</i>	Erhöhte Abundanz [37] Erhöhte Abundanz, eosinophile Inflammation [37] Erhöhte Abundanz [37] Verringerte Abundanz [37] Verringerte Abundanz [38, 39] Verringert (bei Kindern), verknüpft mit Butyrat-Produktion [39] Erhöhte Abundanz, SCFA-Produktion [41]
	Atopisches Asthma	Verschiedene – <i>Clostridium</i> , <i>Pediococcus</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Morganella</i> , and <i>Proteus</i> spp. <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Lactobacillus</i> spp.	Erhöhte Abundanz, erhöhte Produktion von biogenen Aminen (Histamin) [55] Erhöhte Abundanz, erhöhte Bioamin- (Histamin-) Spiegel, erhöhte Epoxidhydrolase-Produktion von Oxylipinen (12,13-diHOME) [55, 56]
Entzündliche Darmerkrankungen	Reizdarmsyndrom	<i>Ruminococcus</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Dorea</i> spp. <i>Bifidobacterium</i> spp. <i>Faecalibacterium</i> spp. <i>Enterobacteriaceae</i> spp. <i>Lactobacillaceae</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp.	Erhöhte Abundanz [62] Signifikant verringerte Abundanz (alle RDS-Subtypen) [62, 68] Verringerte Abundanz, entzündungshemmend, Butyrat-Produktion [62, 64, 65] Erhöht, Verbindungen zu früheren Darminfektionen und Nebenprodukten von Krankheitserregern [63] Erhöhte Abundanz [63]
	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	<i>Ruminococcaceae</i> spp., <i>Lachnospiraceae</i> spp. <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Roseburia</i> sp.	Verringert im Mikrobiom, Butyrat-Produktion [78–81] Verringert im Mikrobiom, Butyrat-Produktion [83]
Kardiometabolische Erkrankungen	Kardiovaskuläre Erkrankungen (einschließlich Hypertension)	<i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Akkermansia muciniphila</i>	Verbesserung der Herzkammerfunktion und Abschwächung der Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt [90, 107]. Verbesserter Blutdruck [110] Schutz vor Atherosklerose bei Mäusen [111]
	Typ-2 Diabetes	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Faecalibacterium</i> <i>Akkermansia</i> and <i>Roseburia</i> spp. <i>Ruminococcus</i> , <i>Fusobacterium</i> , and <i>Blautia</i> <i>Lactobacillus</i> spp. <i>Clostridium</i> spp.	Negativ Assoziation [112, 113] Positive Assoziation [112, 113] Angereichert im Kontrollmikrobiom, Butyrat-Produktion [112, 114, 115], Insulinempfindlichkeit durch GLP-1 [116–120] Erhöht, opportunistisches Pathogen
NAFLD		<i>Collinsell</i> spp. <i>Escherichia</i> spp., <i>Dorea</i> spp. <i>Coprococcus</i> spp., <i>Eubacterium</i> spp., <i>Faecalibacterium</i> spp., <i>Prevotella</i> spp.	Erhöhte Abundanz [128]. Erhöhte intestinale Permeabilität und Freisetzung von Lipopolysacchariden durch Metabolisierung von Gallensäuren zu Oxo-Galle [144, 145] Erhöhte Abundanz [131, 135, 136] Verringerte Abundanz [131, 135, 137]
Chronische Nierenerkrankung		<i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillaceae</i> , <i>Prevotellaceae</i> <i>Enterobacter</i> <i>Klebsiella</i> <i>Clostridium perfringens</i>	Verringerte Abundanz, SCFA-Produzenten assoziiert mit entzündungshemmenden Zytokinen [148, 149] Erhöhte Abundanz [149] Erhöhte Abundanz, Pathogen assoziiert mit entzündlichen Erkrankungen einschließlich Morbus Crohn [148, 149] Erhöhte Abundanz, Pathogen assoziiert mit Darmerkrankungen [148]
Psychische Erkrankungen	SCZ, ADHD	<i>Lactobacillus</i> spp, <i>Bifidobacterium</i>	Erhöhte Abundanz bei spezifischen Erkrankungen wie SCZ und ADHD [157, 158]
	Generalisierte Angststörung (general anxiety disorder, GAD)	<i>Bacteroidetes</i> , <i>Ruminococcus gnavus</i> und <i>Fusobacterium</i> <i>Bacteroidaceae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> und <i>Burkholderiaceae</i>	Verringerte Abundanz bei generalisierter Angststörung (GAD) [170]. Erhöhte Abundanz bei GAD [171, 172]
	Post-traumatische Belastungsstörung (PTSD)	Actinobacteria, Lentisphaerae, and Verrucomicrobia	Verringerte Abundanz bei post-traumatischer Belastungsstörung (PTSD) [173]
	Depression	<i>Eggerthella</i> , <i>Holdemania</i> , <i>Turicibacter</i> , <i>Paraprevotella</i> <i>Prevotella</i> , <i>Dialister</i>	Erhöhte Abundanz bei Personen mit Depression [174, 175]. Verringerte Abundanz bei Personen mit Depression [176]
	Demenz	<i>Escherichia</i> , <i>Blautia</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Dorea</i> spp <i>Actinobacteria</i> , <i>Bacteroides</i>	Erhöhte Abundanz bei Personen mit Demenz [177]. Verringerte Abundanz bei Personen mit Demenz [177]

nische Krankheiten zu behandeln oder zu verhindern. Klinische Ansätze zur Veränderung der Darmflora konzentrieren sich in der Regel darauf, überzählige Mitglieder oder die gesamte mikrobielle Belastung mit Antibiotika oder Antimykotika zu reduzieren, die Ernährung zu modulieren oder lebende Mikroben (einzelne oder gemischte Arten) zuzuführen. Es gibt eine Reihe von vorgeschlagenen therapeutischen Ansätzen, wie z.B. Ernährungsumstellung, Präbiotika, Probiotika und TMAO-Synthesehemmer, die auf das Darmmikrobiom abzielen. In jüngerer Zeit wurde die fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT) bei einer Reihe von infektiösen, neurologischen und gastrointestinalen Erkrankungen mit vielversprechenden Ergebnissen eingesetzt (Tab. 3).

Kürzlich wurde auch die Zusammensetzung des Darmmikrobioms mit der Vorhersage des Schweregrads von COVID-19 in Verbindung gebracht, möglicherweise durch seine immunmodulierenden Eigenschaften. Insbesondere wurde festgestellt, dass Darmbakterien mit bekanntem immunmodulatorischem Potenzial, wie z.B. *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* und *Bifidobacterium adolescentis*, bei Patienten mit COVID-19 im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen deutlich unterrepräsentiert waren und auch nach Berücksichtigung des Antibiotikaeinsatzes und des Alters der Patienten mit dem Schweregrad der Erkrankung assoziiert waren [143]. Das mikrobielle Ungleichgewicht, das bei den COVID-Patienten festgestellt wurde, war außerdem mit erhöhten Werten von entzündungsfördernden Zytokinen und Blutmarkern für Gewebeschäden, wie dem C-reaktiven Protein und bestimmten Enzymen, verbunden. Basierend auf diesen Ergebnissen könnte die Erhöhung des Gehalts an nützlichen Darmspezies, die bei COVID-19 erschöpft sind, als neuer Weg zur Linderung schwerer Erkrankungen dienen und die Bedeutung der Darmflora in der Pathophysiologie von COVID-19 unterstreichen.

Trotz ermutigender Ergebnisse aus Tiermodellen, in denen entzündliche Zustände erfolgreich durch Manipulation der Darmflora behandelt wurden, sind Daten aus Studien am Menschen weniger schlüssig. Jüngste Forschungsarbeiten haben gezeigt, dass die Fähigkeit einer eingeführten Mikrobe, den Darm erfolgreich zu besiedeln, von der Struktur der ansässigen Darmflora abhängt [144], ein Faktor, der bei klinischen Studien, die auf mikrobiellen Interventionen beruhen, bisher übersehen wurde und der die Diskrepanzen zwischen Tiermodellen und menschlichen Studien erklären könnte. Dennoch hat sich die Intervention mit einem Multispezies-Bakterienkonsortium als wirksam bei der Aufrechterhaltung der Remission bei Patienten mit UC erwiesen, nicht jedoch bei Patienten mit CD [145]. Eine Metaanalyse von Interventionsstudien, in denen Erwachsenen mit T2DM verschiedene Kombinationen von Bakterienstämmen verabreicht wurden, zeigte moderate Verbesserungen der Hyperglykämie [146]. Außerdem verringerte die ergänzende Verabreichung von Probiotika in den ersten 27 Lebenstagen das Risiko einer Inselzellen-Autoimmunität in einer großen multizentrischen prospektiven Kohortenstudie an Kindern mit einem hohen genetischen Risiko für T1DM im Vergleich zu keiner Verabreichung oder einer Verabreichung im späteren Kindesalter [147].

Interventionsstudien, bei denen lebende Mikroorganismen supplementiert wurden, haben ebenfalls ermutigende Ergebnisse gezeigt. Allerdings könnte eine stärkere Beachtung der Auswahl von Mikrobenstämmen auf der Grundlage funktioneller Eigenschaften, eines bestimmten Zeitpunkts oder einer bestimmten Dauer der Supplementierung und/oder eine Anpassung der supplementierten Organismen an das endogene Darmmikrobiom des Empfängers die Wirksamkeit in künftigen Studien deutlich verbessern. Laufende Studien konzentrieren sich darauf, die Grundlagen der Mikroben-Mikroben-Interaktionen zu verstehen, um diskrete Darmmikrobiome zu identifizieren, die besser auf spezifische mikrobielle Interventionen ansprechen.

Es besteht auch ein großer Bedarf an maßgeschneiderten Interventionen, die die mikrobielle Individualität des Empfängers berücksichtigen, um chronischen Krankheiten vorzubeugen oder diese zu behandeln. Solche Ansätze werden wahrscheinlich zu einem Übergang von den bisher verwendeten probiotischen Stämmen, die häufig schlecht an die Mikroumgebung des Darms angepasst sind, zu personalisierten, artenreichen Mikrobekonsortien, die aus gesunden Ökosystemen des menschlichen Darms stammen, führen. Um die Wirksamkeit der mikrobiellen Supplementierung weiter zu erhöhen, sollte auch eine Ernährungsunterstützung in Form von gezielten Ernährungsmodifikationen, die auf die spezifischen Substratanforderungen zugeschnitten sind, in Betracht gezogen werden [148], wie im folgenden Abschnitt beschrieben. Ein solcher integrierter Ansatz für mikrobiombasierte Therapeutika, der auf unabhängigen Beobachtungen im Bereich der Darmmikrobiomforschung aufbaut, könnte eine effektivere, vorhersehbare und nachhaltige Wiederherstellung des Mikrobioms bei chronischen Krankheiten ermöglichen, bei denen Mikrobiomstörungen und der Verlust funktioneller Gene eine wichtige Rolle spielen.

FMT hat sich bei >90% der Patienten mit wiederkehrenden antibiotikaresistenten *C. difficile*-Infektionen als wirksam erwiesen [149]. Die Erfolgsrate der FMT-Verabreichung bei anderen chronischen Darmentzündungen wie CED ist jedoch bescheidener, und die klinische Remission ist weniger vorhersehbar [150]. In jüngster Zeit wird FMT auch bei chronischen Entzündungen eingesetzt, die Organe außerhalb des Magen-Darm-Trakts betreffen. FMT von schlanken Spendern verbesserte die Insulinsensitivität bei Männern mit Fettleibigkeit und metabolischem Syndrom, wobei diese Verbesserung mit Veränderungen der Plasmastoffwechselprodukte verbunden war, insbesondere mit einem Anstieg von Gamma-Aminobuttersäure (GABA), Tryptophan und Phenylalanin [151].

Die Auswirkungen einer gesunden Ernährung werden über das Darmmikrobiom vermittelt

Der offensichtlichste Weg, das Darmmikrobiom zu beeinflussen, ist daher eine Veränderung der Ernährung. Es gibt bereits mehrere kontrollierte klinische Ernährungsinterventionsstudien, die auf die menschliche Darmflora abzielen [2, 152]. So konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass eine ballaststoffreiche Ernährungs-

weise die Blutzuckerkontrolle bei T2DM-Patienten deutlich verbessert und ein gesünderes Stoffwechselprofil fördert sowie das Risiko einer koronaren Herzerkrankung verringert [153]. Andere Studien zeigten deutliche interindividuelle Unterschiede in der postprandialen glykämischen Reaktion nach dem Verzehr der gleichen Mahlzeiten [154, 155]. Die Berücksichtigung der mikrobiellen Zusammensetzung zusammen mit bekannten Krankheitsrisikofaktoren (z.B. Body-Mass-Index, Nüchternblutglukose) ermöglichte eine genaue Vorhersage der Glukosewirkung und damit die Entwicklung effektiverer, personalisierter Diäten zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle [155] in diesen Studien. Einige dieser Studien haben kürzlich die Zusammenhänge zwischen der Struktur des Darmmikrobioms, den Ernährungsgewohnheiten und den kardiometabolischen Markern im Blut [156] in einer Kohorte von 1100 gesunden Personen aus den USA und Großbritannien untersucht. In dieser Studie wurde festgestellt, dass die mikrobielle Diversität und Zusammensetzung sowohl mit den Nüchtern- als auch mit den postprandialen Biomarkern hoch korreliert waren. Die stärksten Assoziationen gab es beim High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C), das positiv mit dem mikrobiellen Artenreichtum korrelierte. Kardiometabolische Marker wie das Glykoprotein Acetyl (GlycA), die sich in der jüngeren Vergangenheit als stark prädiktiv für das Auftreten von Diabetes und Herzerkrankungen erwiesen haben, wurden ebenfalls (positiv oder negativ) mit dem Reichtum des Mikrobioms in Verbindung gebracht. Eines der auffälligsten Ergebnisse der Studie war, dass die Zusammensetzung des Darmmikrobioms die postprandiale Triglycerid- und Insulinkonzentration besser vorhersagt als den Glukosespiegel. Die Verfasser berichten auch, dass die Diversität gesunder pflanzlicher Lebensmittel in der gewohnten Ernährung die Zusammensetzung des Darmmikrobioms beeinflusst. Etwa 10% der Varianz in der Zusammensetzung des Darmmikrobioms könnte durch Unterschiede im gesunden Ernährungsverhalten erklärt werden [156]. Es wurde festgestellt, dass sich die Bakterienarten in Gruppen aufteilen, die mit mehr und weniger gesunden pflanzlichen und tierischen Lebensmitteln in Verbindung stehen. Darüber hinaus berichteten die Verfasser über eine mikrobielle Signatur der kardiometabolischen Gesundheit, die mit der Ernährung, den Adipositas-Indikatoren und den kardiometabolischen Risiken übereinstimmt. Die Verfasser berichteten über eine Reihe von Mikrobenarten, die in engem Zusammenhang mit folgenden Faktoren standen: gesunde Ernährungsgewohnheiten, Indikatoren für Fettleibigkeit und kardiometabolische Gesundheit sowie zirkulierende Stoffwechselprodukte im Nüchtern- und Postprandialzustand, die mit kardiometabolischen Risiken verbunden sind [156]. Andere, sehr viel kleinere Studien haben ebenfalls berichtet, dass die Ernährungsgewohnheiten stark mit der Zusammensetzung des Darmmikrobioms, dem Krankheitsstatus und der SCFA-Produktion korreliert sind [129]. Obwohl ein wesentlicher Schwachpunkt der oben genannten Studie darin besteht, dass es sich um eine Querschnittsbeobachtung handelt, hat ein internationales Konsortium, das die Auswirkungen einer 12-monatigen mediterranen Ernährung bei 612 älteren Menschen aus 5 Ländern untersuchte, vor kurzem konsistente

Veränderungen in der Zusammensetzung des Darmmikrobioms und der Gesundheitsergebnisse festgestellt [157]. Shankar Ghosh et al. [157] berichteten über signifikante Unterschiede in den Assoziationsmustern von Bakteriengruppen, die als Reaktion auf die mediterrane Ernährungsintervention zunahmen (ernährungspositiv) oder abnahmen (ernährungsnegativ). Die ernährungspositiven Bakterien hatten durchweg negative Assoziationen (signifikant niedriger als die ernährungsnegativen Bakterien) mit den pro-inflammatorischen zirkulierenden Markern hsCRP- und IL-17-Spiegeln sowie mit Funktionsmaßen, die mit erhöhter Gebrechlichkeit in Verbindung stehen. Im Gegensatz dazu zeigten ernährungspositive Bakteriengruppen positive Korrelationen, mit Messungen der verbesserten kognitiven Funktion, der Handgriffstärke und zwei der anti-inflammatorischen Zytokine. Zu den ernährungspositiven Arten gehörten butyroge Bakteriengruppen wie *F. prausnitzii*, *Eubacterium* und *Roseburia*, während *Ruminococcus torques*, *Collinsella aerofaciens*, *Coprococcus comes*, *Dorea formicigenerans* und *Clostridium ramosum* zu den ernährungsnegativen Bakterien zählten. Interessanterweise gibt es keine Überschneidungen zwischen den «ernährungspositiven» Bakterien, deren Abundanz nach einer 12-monatigen mediterranen Ernährung zunahm, wie von Shankar Ghosh et al. berichtet [157], und den Bakteriengruppen, die nach Asnicar et al. mit «gesunden Ernährungsindizes» in Verbindung stehen. Andererseits überschneiden sich die «ernährungspositiven» und «ernährungsnegativen» Bakteriengruppen erheblich mit den Ergebnissen unserer eigenen aktuellen Interventionsstudie. Wir haben die Veränderungen in der Zusammensetzung des Darmmikrobioms nach einer 6-wöchigen Einnahme von 500 mg Omega-3-Fettsäuren oder 20 g löslichem Ballaststoff (Inulin) bei 70 Personen mittleren und höheren Alters, die zu Beginn eine geringe Ballaststoffaufnahme hatten, verglichen [158]. Wir stellten fest, dass ,in Übereinstimmung mit dem, was über Präbiotika wie Inulin bekannt ist, *Bifidobacterium sp* deutlich zunahm und dies mit der Butyratproduktion korrelierte. Andererseits führte eine Omega-3-Supplementierung zu einem signifikanten Rückgang von *Collinsella sp*, was mit den Ergebnissen der multizentrischen Studie zu einer Intervention mit einer mediterranen Ernährung übereinstimmt [157]. Wichtig ist, dass viele der Veränderungen der Bakterien-Abundanz und der SCFA-Konzentrationen mit einem Rückgang der inflammatorischen oder atherogenen molekularen Mediatoren wie VLDL oder IL4 einhergingen. Im Gegensatz zu den Auswirkungen einer komplexen Ernährungsintervention, wie z.B. mit einer mediterranen Ernährung, haben wir gezeigt, dass es möglich ist, signifikante Auswirkungen sowohl auf die Zusammensetzung des Mikrobioms als auch auf die Mediatoren der kardiometabolischen Gesundheit zu erzielen. Andere aktuelle Studien haben die Rolle der Art des mit der Nahrung aufgenommenen Fetts für die Zusammensetzung des Darmmikrobioms hervorgehoben. In einer randomisierten Studie wurden 38 übergewichtige und fettleibige Studienteilnehmer angewiesen, 3 Wochen lang mehr als 1000 kcal/Tag an gesättigten Fetten, ungesättigten Fetten oder Einfachzuckern zu sich zu nehmen [159]. Die relativen Abundanzen der einzelnen Bakterien-

gruppen veränderten sich auf ernährungsspezifische Weise, wobei die übermäßige Aufnahme von gesättigten Fetten zu einer Zunahme der *Proteobacteria* führte, während ungesättigte Fette die Butyratproduzenten erhöhten.

Es ist in der Tat möglich, die Vermehrung bestimmter Bakteriengruppen und die Produktion bestimmter Stoffwechselprodukte gezielt zu steuern. Inwieweit verschiedene Kohlenhydratquellen (die von den Darmbakterien, nicht aber vom Menschen verdaut werden können) die Zusammensetzung und Funktion des Darmmikrobioms verändern, haben Deehan et al. [148] kürzlich in einer randomisierten, kontrollierten Studie mit einem vierarmigen Design untersucht. Sie verabreichten steigende Dosen von drei Formen resistenter Stärke aus Mais, Kartoffel oder Tapioka sowie eine für den Menschen verdauliche Maisstärke (Placebo) an 10 gesunde Studienteilnehmer pro Studienarm. Sie verglichen die Auswirkungen dieser Kohlenhydratsubstrate auf die Zusammensetzung des Darmmikrobioms beim Menschen und fanden heraus, dass chemisch modifizierte resistente Stärken mit geringen strukturellen Unterschieden hochspezifische Auswirkungen auf das Darmmikrobiom haben, die sich direkt auf die Produktion von Propionat oder Butyrat auswirken. Die dominanten Effekte waren innerhalb der Behandlungsgruppen bemerkenswert konsistent und dosisabhängig mit einem Plateau bei einer Dosis von 35 g/Tag. Zum Beispiel führte resistente Stärke aus Mais zu einer Zunahme von *B. adolescentis*, *E. rectale*, *Oscillibacter* und *Ruminococcus*-verwandten Bakteriengruppen, was mit einer Zunahme der Butyratproduktion korrelierte. Tapioka-resistente Stärke hingegen, die eine Verschiebung des Propionatanteils bewirkte, korrelierte positiv mit der Zunahme von *P. distasonis*, einem wichtigen Succinat-produzierenden Bakterium. Succinat wird dann von anderen kommensalen Bakterien im Darm in Propionat umgewandelt. Dieses sehr elegante Design zeigte auch deutlich die Dosisabhängigkeit zwischen den Kohlenhydratquellen und der Produktion von bestimmten SCFAs. Ähnlich starke und spezifische Auswirkungen auf die Zusammensetzung des Darmmikrobioms wurden auch in vielen weiteren Interventionsstudien beobachtet, sowohl in gesunden [160, 161] als auch in kranken Bevölkerungsgruppen [162].

Wohin bewegt sich dieses Feld?

In den letzten zehn Jahren haben sich sowohl in Tier- als auch in Humanstudien zahlreiche Belege für einen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Darmmikrobiom und chronischen

Krankheiten angesammelt, darunter entzündliche Autoimmunerkrankungen, entzündungsbedingte Darmerkrankungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Abb. 1). Es wird zunehmend deutlich, dass bakterielle Stoffwechselprodukte zumindest teilweise die Schlüsselrolle bei der Auswirkung des Darmmikrobioms auf die menschliche Gesundheit spielen, wobei unter diesen Stoffwechselprodukten SCFAs von größter Bedeutung zu sein scheinen. Butyrat-produzierende Bakterien werden mit einem geringeren Risiko für entzündliche Autoimmun- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie für das Reizdarmsyndrom in Verbindung gebracht (Tab. 1). Es gibt eine Reihe von therapeutischen Strategien, die auf das Darmmikrobiom abzielen, aber eine Ernährungsumstellung scheint die offensichtlichste, nichtinvasive und unmittelbarste Möglichkeit zu sein, die Zusammensetzung und Funktion des Darmmikrobioms zu verändern. Jüngste randomisierte, kontrollierte Studien haben gezeigt, dass sowohl die Zusammensetzung als auch die Funktion in gleicher Weise auf spezifische Ernährungsinterventionen reagieren. Ballaststoffe und ungesättigte Fette, separat oder in einer gesunden Ernährung wie der Mittelmeer-Diät, führen zu einer höheren relativen Abundanz von Butyrat-produzierenden Bakterien, und diese Bakterien und die produzierten SCFAs führen wiederum zu verbesserten Gesundheitsergebnissen. Verschiedene Arten von Ballaststoffen führen zu unterschiedlichen bakteriellen Veränderungen und unterschiedlichen SCFAs. Die Möglichkeit, Ernährungsinterventionen zu entwerfen, die speziell auf die Erhöhung bestimmter bakterieller Metaboliten abzielen, um die kardiometabolischen und inflammatorischen Gesundheitsergebnisse zu verbessern, scheint innerhalb des nächsten halben Jahrzehnts in greifbare Nähe zu rücken.

Disclosure Statement

Die Verfasser erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Lizenzangabe

Vijay A, Valdes AM: Role of the gut microbiome in chronic diseases: a narrative review. *Eur J Clin Nutr.* 2021;1–13 (DOI:10.1038/s41430-021-00991-6) © 2021 The Author(s) (Übersetzung; Additional Information gekürzt), lizenziert unter CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>).

Literatur

Die Literatur ist unter www.karger.com/doi/10.1159/000524069 abrufbar.