

# FORTBILDUNG

Wie füttere ich mein Mikrobiom?

## Beziehung zwischen dem Mikrobiom, Adipositas und Atherosklerose

Die zig-Millionen Bakterien, welche den Menschen besiedeln, werden als **Microbiota** bezeichnet; die genetischen Informationen dieses immensen **Gen-Pools** als **Mikrobiom**. Je nach Körperregion spricht man entsprechend von einem **Darm- oder auch Lungenmikrobiom**.



**Les dizaines de millions de bactéries qui colonisent les humains sont appelés microbiote; l'information génétique de ce vaste patrimoine génétique le microbiome. Selon la région du corps, on parle ainsi d'un microbiome intestinal ou d'un microbiome pulmonaire.**

In diesem Artikel beschränken wir uns auf das Darmmikrobiom und verwenden hierfür vereinfachend die Bezeichnung Mikrobiom.

Alle Menschen brauchen regelmässig Makro- und Mikro-Nährstoffe zum Überleben. Dasselbe gilt auch für die Millionen von Bakterien, die auf und im Körper leben. Was der Mensch essen soll, wird, wie wir alle bestens wissen, nach wie vor sehr kontrovers diskutiert. Wir vergessen aber, dass wir durch unsere „selbst“ ausgewählte Ernährung auch die Darmbakterien füttern und so deren Zusammensetzung und Funktion beeinflussen. Diese Bakterien unterliegen im wahrsten Sinne des Wortes einer Zwangsfütterung. Aufgrund der Bedeutung dieser Bakterien für die Gesundheit und Krankheit lohnt es sich, diese Bakterien möglichst optimal „zu füttern“. Die ideale Ernährung für den Menschen muss also nach vielen verschiedenen Kriterien definiert werden, last but not least auch danach „was für unsere Darmbakterien“ gut ist.

Alte Weisheiten besagen, dass „der Mensch ist, was er isst“ oder „Der Mensch ist, was er nicht isst“. Auf und im Körper leben Tausende von Bakterien, welche uns von der Geburt bis ins Grab begleiten. Entsprechend schrieb bereits im Jahre 1976 Michael Andrews über diese „intimsten Begleiter“, des Menschen ein vielbeachtetes



Prof. Dr. med. Paolo M. Suter  
Zürich

Buch mit dem Titel „The life that lives on man“. In der Tat spielen diese Bakterien bis zum letzten Atemzug und darüber hinaus eine wichtige Rolle. So sprechen wir neuerdings auch vom **Thanatomikrobiom**, das bereits für forensische Zwecke in der Kriminalistik eingesetzt wird. In diesem Artikel soll die Bedeutung der intestinalen Bakterien in der Pathogenese einiger ausgewählter chronischer Erkrankungen vorgestellt und praxisnahe diskutiert werden.

### Über das Mikrobiom

Das intestinale Mikrobiom ist nichts Neues. Früher haben wir einfach von der Darmflora gesprochen. Dank neuer mikrobiologischer Techniken, im Besonderen DNA Sequenzierungstechniken sowie biochemischen Techniken zur Identifizierung von Stoffwechselprodukten, ist die Forschung auf diesem Gebiet im wahrsten Sinne des Wortes explodiert. Dies überrascht nicht, denn man weiss seit langem, dass diese Bakterien die Physiologie und Pathophysiologie des Menschen beeinflussen. Ein paar Zahlen: Die Erde wird von gut 7 Milliarden Menschen bevölkert. Dies erscheint als enorme Zahl. Wir sind uns aber nicht bewusst, dass diese scheinbar grosse Anzahl Menschen weniger als 0.1% der Biomasse des Planeten Erde darstellen. Im menschlichen Darm finden sich ca. 1 bis 1.5 kg Bakterien, was bei einer normalgewichtigen Person ca. 2–3 % des Körpergewichtes ausmacht. Diese Bakterien gehören ca. 1200 verschiedenen bakteriellen Spezies an,

wobei bei einem einzelnen Individuum in der Regel „nur“ ca. 160 verschiedene Spezies identifiziert werden können. Die Anzahl dieser Bakterien beträgt ca.  $10^{14}$ . Dies entspricht dem Zehnfachen der Anzahl menschlicher Zellen! Das mikrobielle Genom wird als Mikrobiom bezeichnet. Das Mikrobiom kodiert entsprechend ca. 100-mal mehr genetische Informationen als das menschliche Genom. Daraus lässt sich das physiologische, aber auch das pathophysiologische Potential der Bakterien erahnen.

Die Kombination der genetischen Informationen dieser Bakterien wird als Metagenom bezeichnet. Diese Bakterien (aber auch Viren) und die menschlichen Zellen sind einer symbiontischen Interaktion unterworfen und bilden entsprechend eine Art „Super-Organismus“. Es handelt sich dabei um eine Symbiose fürs Überleben, aber je nach Situation auch fürs akute (z.B. Sepsis) oder längerfristige Verderben (z.B. Atherosklerose, Diabetes mellitus). Die Bedeutung der Bakterien für das Biosystem Erde zeigt sich auch darin, dass die Gesamtheit aller terrestrischen Bakterien ca. 50 % der Biomasse unseres Planeten ausmachen.

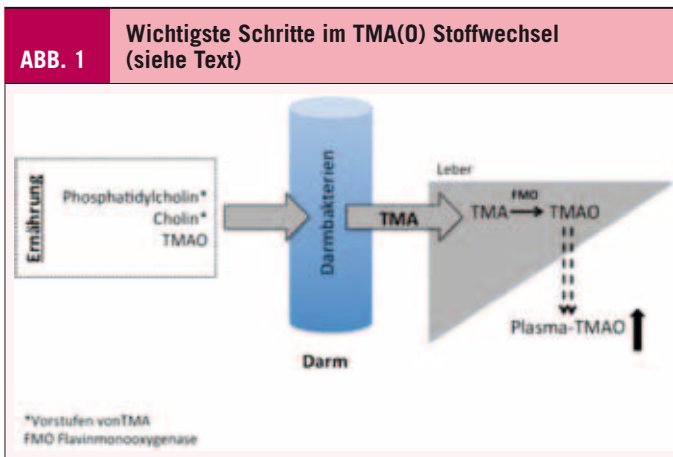
Auch wenn im menschlichen Darm eine Unmenge an Bakterien gefunden wird, machen den Hauptanteil nur einige wenige Bakterienstämme und -gattungen aus. So machen zwei sehr artenreiche Bakterienstämme, nämlich Firmicutes (F., Vertreter dieses Stammes sind z.B. Clostridien oder Lactobazillen) und Bacteroidetes (B., Bacteroides oder Prevotella), über 90% der menschlichen Darmbakterien aus. Die restlichen 10% werden durch einige wenige andere (aber auch relativ artenreiche) Stämme bewerkstelligt. Entscheidend ist das Verhältnis dieser beiden Hauptgruppen. Das Verhältnis F:B hängt von verschiedensten Faktoren ab, wie z.B. Ernährung, geographischer Herkunft, Geschlecht, Alter, Antibiotikakonsum, Zufuhr von Pestiziden, Vorliegen von Erkrankungen und diversen anderen Determinanten inklusive der genetischen.

### Übergewicht und Adipositas

Übergewicht und Adipositas stellen mittlerweile die wichtigsten globalen Risikofaktoren und Risikomodulatoren dar. Unser Essverhalten steht am Anfang der pathogenetischen Kausalkette von Übergewicht. Verschiedene Studien zeigten, dass die Nahrungszusammensetzung (d.h. Mikro- und Makronährstoffe) das Mikrobiom bezüglich bakterieller Zusammensetzung und Funktion modulieren können und so auch das Verhalten und den Appetit modulieren (1). Darmbakterien beeinflussen durch direkte und indirekte Mechanismen den Intermediär-Metabolismus und verschiedene Metaboliten des bakteriellen Stoffwechsels können nach Absorption auf der lokalen und systemischen zellulären Signaling-Ebene aktiv werden. Man weiss, dass die intestinalen Bakterien die Lipogenese, die Inflammation oder auch den oxidativen Stress respektive die Antioxidation beeinflussen können. Auch die Grösse und Funktion der Fettzellen wird durch das intestinale Mikrobiom moduliert, was pathogenetisch von grosser Bedeutung ist, zumal die Fettzellgrösse eine Determinante der funktionellen Charakteristika der Fettzelle darstellt. Diverse Bakterienstämme produzieren kurzkettige Fettsäuren (z.B. Acetat oder Butyrat). Diese beeinflussen ihrerseits z.B. die Transitzeit, aber auch die Synthese verschiedener intestinaler Hormone (z.B. GLP-1) und auch die hormonelle „Gut-Brain-Axis“, die mitunter auch unser Verhalten beeinflussen kann. Die kurzkettigen Fettsäuren können aber auch als Energiequelle benutzt werden, was einen Effekt auf die Energiebilanz ausüben kann.

Möglichkeiten einer funktionellen Interaktion zwischen Darmbakterien, Stoffwechsel und Gesundheit	
<b>Kodierungskapazität</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „unerschöpflicher“ Genpool</li> <li>• Modulation und Anpassung der digestiven Kapazität</li> <li>• Bildung eines „Superorganismus“</li> </ul>
<b>Darm-Homeostase</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regulation der Darmfunktion</li> <li>• Regulation der Darmmotilität</li> <li>• Erneuerung des Darmepithels</li> <li>• Regulation der intestinalen Barrierefunktionen</li> <li>• Regulation der sekretorischen Eigenschaften des Darmepithels</li> <li>• Reparaturkapazität der Darmmukosa</li> <li>• Modulation der intestinalen Angiogenese</li> <li>• Kontrolle der Low-Grade Inflammation</li> </ul>
<b>Ausreifung und Modulation der intestinalen Immunität</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Darm Immunität</li> <li>• Steuerung der Kolonisations-Resistenz</li> </ul>
<b>Nährstoffsynthese</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Synthese von kurzkettigen Fettsäuren</li> <li>• Synthese von spezifischen Aminosäuren</li> <li>• Vitamin Synthese</li> <li>• Xenobiotika Metabolismus</li> <li>• Metabolismus von Procarcinogenen</li> </ul>
<b>Andere</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modulation der Funktion des intestinalen Nervensystems</li> <li>• Gut-Brain Achse</li> <li>• Appetitregulation</li> <li>• Verhaltensmodulation</li> </ul>
adaptiert nach 14, 15	

Vor mehr als 10 Jahren konnte sowohl bei übergewichtigen ob/ob Mäusen als auch bei übergewichtigen Menschen eine intestinale Dysbiose nachgewiesen werden, welche durch eine Abnahme der Bacteroidetes- und Zunahme der Firmicutes-Spezies charakterisiert ist (2,3). Die daraus resultierende Abweichung vom normalen respektive einem idealen B/F Verhältnis scheint für einen Teil des Übergewichtes verantwortlich zu sein. Entsprechend dieser Beobachtung stellt sich bei übergewichtigen Menschen durch einen therapeutisch induzierten Gewichtsverlust (interessanterweise unabhängig von der therapeutischen Strategie) erneut ein normales B / F Verhältnis ein. In der Folge konnten verschiedene Studien einen Zusammenhang zwischen dem B/F Verhältnis oder spezifischen funktionellen Charakteristika der Darmbakterien und dem Risiko respektive Schutz vor Übergewicht und / oder T2-Diabetes zeigen (4–6). Die Kolonisierung des Darms von keimfrei aufgezogenen Tieren führt zu einer Zunahme der Fettmasse und erhöht das Risiko für Adipositas (7). Verschiedene Mechanismen werden hierfür postuliert, die hier aber nicht im Detail erörtert werden sollten. Unter anderem bewirkt die bakterielle Besiedlung des Darms eine Unterdrückung von Fiaf (fasting induced adipose factor), einem zirkulierenden Lipoprotein-Lipase (LPL) Inhibitor, was zu einer vermehrten Triglycerid Speicherung in Fettzellen führt (8). Ferner bewirken die Bakterien eine Veränderung des Kohlenhydrat-Stoffwechsels und eine Zunahme der Lipogenese in der Leber, was die Entstehung einer NASH fördert. Ferner wird durch die bereits erwähnten kurzkettigen Fettsäuren die Energiebilanz positiv beeinflusst, zumal diese als Energiequelle verfügbar sind (9). Je nach Zusammensetzung der Nahrung kann dies zwischen 5–10% des Energiebedarfs einer normalgewichtigen Person ausmachen (10).



## Mikrobiom und Atherosklerose: Ist TMAO ein Hauptverantwortlicher in der Atherogenese?

Trotz der vielen verschiedenen nicht-pharmakologischen und pharmakologischen Präventions- und Therapiemöglichkeiten stellen atherosklerotisch bedingte Erkrankungen die wichtigste Todesursache dar. Im Verlauf der Jahre wurden weit über 700 verschiedene Atherosklerose Risikofaktoren identifiziert. Aus naheliegenden Gründen sind deren Auflistung und besonders auch deren Implementierung unmöglich. In den letzten paar Jahren wurden verschiedene durch intestinale Bakterien synthetisierte Metabolite identifiziert, welche in der Pathogenese der Atherosklerose von Bedeutung sein könnten. Hierzu gehört auch das aktuell intensiv diskutiert Trimethylamin (TMA) respektive sein Oxidationsprodukt Trimethylaminoxid (TMAO). Dabei handelt es sich um durch Bakterien synthetisierte Amine, welche aus Cholin und anderen mit der Ernährung zugeführten Vorstufen synthetisiert werden. Die wichtigsten Schritte des TMA-Stoffwechsels sind in Abbildung 1 zusammengefasst. Cholin wird durch Darmbakterien zu TMA metabolisiert, welches nach Absorption in der Leber oxidiert wird und in die Zirkulation gelangt. TMAO wird physiologischer Weise in geringer Konzentration im Plasma gefunden. Aber, einmal mehr, „macht die Dosis das Gift“. Verschiedene potentiell ungünstige pathophysiologische Effekte von TMAO sind seit langem bekannt, doch die mögliche Bedeutung in der Atherosklerose wurde erst durch eine Publikation einer Forschungsgruppe aus der Cleveland Clinic im NEJM (13) im Frühjahr 2013 erneut ins Zentrum aktueller Forschung gerückt: In dieser prospektiven Studie wurde gezeigt, dass Patienten mit einer hohen Konzentration an TMAO, unabhängig von anderen klassischen Risikofaktoren, ein signifikant höheres Myokardinfarkt Risiko aufweisen als Patienten mit einer geringeren Plasmakonzentration an TMAO. TMA Präkursoren in der Nahrung sind Betaine, Carnitin, Phosphatidylcholin und Cholin, Lecithin, vorgebildetes TMAO kann z.B. durch den Konsum von Salzwasserfisch aufgenommen werden. Die bakterielle Umwandlung aus Cholin und anderen Vorstufen stellen allerdings die wichtigsten systemischen Quellen dar. In der Leber wird TMA durch Oxygenasen (FMO, Flavinmonooxygenase) oxidiert und gelangt so in die Zirkulation und kann im Plasma und auch im Urin nachgewiesen werden (Abb. 1). Die wichtigsten Ernährungsquellen für Phosphatidylcholin und Cholin sind Eier, Fleisch, Milch, bestimmte Nahrungsmittelzusätze (z.B. E 322) oder Gemüse und last but not least auch Supplemente. TMAO kann durch verschiedene Mechanismen atherogen wirken: Unter anderen durch Hemmung des Reverse Cholesterol Transportes (RCT), einer Verminderung der Gallensäuresynthese, eine Förderung des Cholesterintransportes in die Peripherie oder auch eine vermehrte Cholesterin-Ablagerung in den Gefäßen. Ferner moduliert TMAO diverse immunologische Faktoren auf systemischer und lokaler Ebene (u.a. Förderung von Low-Grade Inflammation) oder moduliert die Funktion diverser Rezeptoren. Je nach Zusammensetzung der Darmflora wird mehr oder weniger TMA synthetisiert, welches nach Absorption in die Leber gelangt und durch die FMO oxidiert wird. Determinanten der Darmflora sind einerseits die Adipositas und die moderne (westliche) Ernährung (i.e. fettreich und nahrungsfaserarm).

Eine intestinale Darmflora, welche für die TMA Bildung förderlich ist, ist auch für die Entwicklung von Übergewicht und Diabetes ungünstig (siehe oben). Es handelt sich also um ein Netzwerk von ungünstigen Faktoren, sodass der genaue Stellenwert

Eine „proof-of-concept“ Studie zeigte, dass eine Stuhltransplantation von einer schlanken Person auf ein Tier unter Laborbedingungen vor Übergewicht schützt. Die Transplantation von Stuhl einer übergewichtigen Person favorisierte jedoch eine Gewichtszunahme und Übergewicht (11, 12). Der Gewichtsphänotyp scheint sich also u.a. auch im Mikrobiom zu exprimieren und ist durch das Mikrobiom modulierbar. Die Möglichkeiten einer funktionellen Interaktion zwischen den Darmbakterien und wie diese zur Gesundheit respektive bei Störungen zu Krankheit führen können, sind in der Tabelle 1 zusammengefasst. Auch wenn die hier skizzierten Zusammenhänge interessant sind und zum Teil auch Kausalität enthalten, ist eine ausgewogene Energiebilanz nach wie vor die wichtigste Strategie zur Beibehaltung eines normalen Körpergewichts.

### Take-Home Message

- ◆ Darmbakterien können durch viele verschiedene direkte und indirekte Mechanismen das Krankheitsrisiko für chronische Erkrankungen beeinflussen
- ◆ Viele beeinflussbare (z.B. Ernährung) und nicht beeinflussbare Faktoren (Alter oder Genetik) vermögen die Zusammensetzung des Darmmikrobioms und dessen Funktion zu modulieren
- ◆ Zur Prävention und auch Therapie der chronischen Erkrankungen muss das Mikrobiom entsprechend „gut gefüttert werden“. Die ideale Ernährung für das Mikrobiom hängt vom Ziel ab. Allgemein scheint jedoch eine bedarfsgerechte vegetarische Ernährung am günstigsten zu sein

### Message à retenir

- ◆ Les bactéries intestinales peuvent influencer le risque de maladies chroniques par de nombreux mécanismes différents directs et indirects
- ◆ Beaucoup de facteurs influençables (par exemple alimentaires) et non-influençables (âge ou génétique) peuvent moduler la composition du microbiome intestinal et sa fonction
- ◆ Pour la prévention et le traitement des maladies chroniques, le microbiome doit donc „être bien nourri“. Le régime alimentaire idéal pour le microbiome dépend du cible. En général cependant, un régime végétarien en fonction des besoins semble être le meilleur



von einem einzelnen Metaboliten wie dem TMA und TMAO relativiert wird. Im Tiermodell entwickeln Knockout-Tiere, die wenig oder kein TMAO produzieren können, kaum Atherosklerose. Eine rein vegetarische Ernährung ist ebenfalls mit deutlich tieferen oder kaum nachweisbaren TMAO Plasmaspiegeln verbunden. Obwohl die meisten Studien nur assoziativer Natur sind, findet sich zunehmend auch Kausalität, deren Stellenwert im Vergleich zu anderen Risikofaktoren aber erst noch etabliert werden muss. Jeder Exzess ist ungünstig und der aktuelle Hype um TMA und TMAO erinnert etwas an die Versprechen um die Aminosäure Homocystein und die entsprechenden Gegenmassnahmen (Vitaminsupplemente), welche – wie wir alle bestens wissen - einmal mehr nicht zielführend waren. Es würde nicht überraschen, wenn TMA und TMAO dasselbe Schicksal träge.

**Prof. Dr. med. Paolo M. Suter**

KPIM

Hypertonie- und Adipositasprechstunde

Universitätsspital, 8091 Zürich

paolo.suter@usz.ch

**Literatur:**

1. Tillisch K et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology* 2013;144(7):1394-40
2. Ley RE et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(31):11070-5
3. Tsukumo DM et al. A novel endoplasmic reticulum export signal: proline at the +2-position from the signal peptide cleavage site. *J Biol Chem* 2009;284(40):27500-10
4. Turnbaugh PJ et al. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med*. 2009;1(6):6ra14
5. Qin J et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012;490(7418):55-600
6. Karlsson et al. 2013
7. Bäckhed F et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*;101(44):15718-23
8. Vrieze A et al. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia* 2010;53(4):606-13
9. Turnbaugh PJ et al. An invitation to the marriage of metagenomics and metabolomics. *Cell* 2008;134(5):708-13
10. McNeil NI. The contribution of the large intestine to energy supplies in man. *Am J Clin Nutr*. 1984 Feb;39(2):338-42
11. Walker AS et al. Relationship between bacterial strain type, host biomarkers, and mortality in *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2013;56(11):1589-600
12. Ridaura VK et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013;341(6150):1241214
13. Tang WH et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2013;368(17):1575-84
14. Rath CM et al. Molecular analysis of model gut microbiotas by imaging mass spectrometry and nanodesorption electrospray ionization reveals dietary metabolite transformations. *Anal Chem* 2012;84(21):9259-67
15. Kovatcheva-Datchary P, Arora T. Nutrition, the gut microbiome and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27(1):59-72

**Ausgewählte weiterführende Literatur:**

- Ningwen T et al. The role of gut microbiota in the development of type 1, type 2 diabetes mellitus and obesity. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2015;16:55-65
- Phimister EG. Microbiota, Antibiotics, and Obesity. *N Engl J Med* 2015;371:2526-8
- Blaut M. Gut microbiota and energy balance: role in obesity. *Proceedings of the Nutrition Society* 2014;1-8
- Kovatcheva-Datchary P, Arora T. Nutrition, the gut microbiome and the metabolic syndrome. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2013;27:59-72
- Wilson TWH et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2013;368:1575-84
- Hansen TH et al. The gut microbiome in cardio-metabolic health. *Genome Medicine* 2015;7:1-16
- Zhang YJ et al. Impacts of Gut Bacteria on Human Health and Diseases. *Int J Mol Sci* 2015;16:7493-7519