



Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg  
Hamburg University of Applied Sciences

**Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg**

**Fakultät Life Sciences**

**Studiengang Ökotrophologie**

**Zusammenhang zwischen Mikrobiota und Adipositas**

**Bachelorarbeit**

**Tag der Abgabe:** 20. 12. 2012

**Vorgelegt von:** Viktoria Gembuh

**Matrikelnummer:** 1973378

**Betreuende Prüferin:** Prof. Dr. Silya Ottens

**Zweite Prüferin:** Prof. Dr. Christine Behr-Völtzer

## Danksagung

An der Stelle möchte ich meine Betreuerin Prof. Dr. Silya Ottens und zweite Prüferin Prof. Dr. Christine Behr-Völtzer danken, dass sie mir diese Bachelorarbeit ermöglicht haben.

Frau Prof. Dr. Ottens danke ich für eine ausgezeichnete Betreuung und fachliche Kompetenz.

Ein besonderer Dank geht an meine Familie, die mich nicht nur während meiner Bachelorarbeit sondern auch während meines Studiums mit dem Rat und Tat unterstützte.

Meinen Ehemann möchte ich für seine Motivation, Verständnis und Geduld danken.

Herzlicher Dank geht an meine Freunde für ihre moralische Unterstützung!

## Inhaltverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	5
Abbildungsverzeichnis .....	6
Tabellenverzeichnis .....	6
1. Einleitung.....	7
2. Intestinale Darmflora .....	8
3. Wichtigste Funktionen der physiologischen Darmflora .....	9
3.1 Metabolische Funktion der Mikrobiota.....	10
3.2 Intestinales Immunsystem.....	11
4. Mechanismen zur Aufrechterhaltung der intakten Darmflora.....	12
4.1 Interaktionen zwischen Darmbakterien .....	12
4.2 Symbiose zwischen intestinaler Mikrobiota und dem Wirt.....	13
4.3 Kolonisationsresistenz .....	13
5. Kolonisation des Gastrointestinaltraktes mit Darmbakterien .....	15
5.1 Bakterielle Besiedlung des oberen Magen-Darm-Traktes.....	16
5.2 Bakterielle Besiedlung des Dünndarms .....	16
5.3 Bakterielle Besiedlung des Dickdarms .....	17
6. Wachstumsbedingungen der Darmbakterien .....	17
7. Wichtigste Darmbakterienspezies des Verdauungstraktes.....	18
7.1 Phylum Firmicutes .....	19
7.1.1 Clostridium spp. ....	19
7.1.2 Lactobacillus spp.....	19
7.2 Phylum Bacteroidetes, Gattung Bacteroides.....	20
7.3 Phylum Proteobacteria, Gattung Escherichia.....	21
7.4 Phylum Actinobacteria, Gattung Bifidobakterium .....	22
8. Vier Phasen der mikrobiellen Besiedlung humaner Darmflora .....	22
8.1 Erste Phase: Erstbesiedlung.....	23
8.2 Zweite Phase: Etablierung der Erstflora .....	24
8.3 Dritte Phase: Ab Beginn der Fütterung mit der Nichtmilch-Nahrung .....	24
8.4 Vierte Phase: Stadium des älteren Menschen .....	25
9. Einflussfaktoren auf die Darmflora.....	25
10. Enterotypen und deren Eigenschaften .....	26

11. Veränderung der intestinalen Mikrobiota bei Adipositas.....	27
11.1 Darmflora und Energieausbeute aus der Nahrung.....	28
11.2 Wechselwirkung zwischen Ernährungs- und Darmflorazusammensetzung .....	29
11.3 Veränderung der intestinalen Mikrobiota bei Menschen.....	31
12. Diskussion.....	34
12.1 Studien an Tiermodellen .....	34
12.2 Humanstudien .....	39
12.3 Aussagekraft der Studien .....	43
13. Fazit .....	44
14. Ausblick.....	46
Zusammenfassung.....	47
Abstract.....	48
Literaturverzeichnis .....	49

## Abkürzungsverzeichnis

AMPK	Adenosine Monophosphate- activated Protein Kinase
B/ F-Verhältnis	Bacteroidetes/ Firmicutes-Verhältnis
BF-Kinder	Burkina Faso-Kinder (Burkina Faso, ein Staat in Afrika)
FIAF	Fasten-Induced Adipose Factor
EU-Kinder	Europäische Union-Kinder
GF-Mäuse	Germ Free oder gnotobiotische oder keimfreie Mäuse
GIT	Gastrointestinaltrakt
HF	High Fat
HS	High Sugar
KBE	Koloniebildende Einheit
LF	Low Fat
LPL	Lipoprotein Lipase
LPS	Lipopolysaccharide
PP	Plant Polysaccharide oder pflanzliche Polysaccharide
SCFA	Short Chain Fatty Acid oder kurzkettige Fettsäuren

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b>	Bakterielle Fermentation der komplexen Polymere.....	10
<b>Abbildung 2:</b>	Altersabhängige Entwicklung der Darmflora.....	23
<b>Abbildung 3:</b>	Intestinale Darmflora und Entwicklung von Adipositas.....	35

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b>	Kolonisation des Gastrointestinaltraktes .....	15
<b>Tabelle 2:</b>	Wichtigsten Bakteriengattungen und - phyla in der humanen Darmflora.....	18

## 1. Einleitung

Adipositas ist in Deutschland weitverbreitet. Etwa jeder fünfter Deutscher hat den Body-Mass-Index von über 30 kg/ m<sup>2</sup> und ist somit nach der World Health Organisation-Klassifikation als fettleibig eingestuft. Seit 80-er ist die Anzahl der übergewichtigen sowie adipösen Menschen drastisch angestiegen (NVS II, 2008, S. 81-82; WHO, 2007, S. 4-5). Durch die Evolution hat der Mensch die Fähigkeit entwickelt Unterernährung zu vermeiden und den Überschuss an Energie in Form vom Fett abzuspeichern. Über längere Zeit war es ein vorteilhaftes Attribut für das Überleben. Doch in moderner Gesellschaft erweist sich überflüssige Kalorienzufuhr als Nachteil (Gorkiewicz, 2009, S. 16). Das Überangebot an Lebensmittel mit sehr niedrigem körperlichem Aktivitätsniveau führt dazu, dass immer mehr Menschen unter Adipositas und adipositasassoziierten Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ II, Metabolisches Syndrom, Hypertonie, Atherosklerose leiden (WHO, 2007, S. 8-9; Fankhänel, 2007, S. 418).

Der Magen-Darm-Trakt versorgt den Organismus mit lebensnotwendigen Substraten (Silbernagl, Dispopoulos, 2007, S. 234). Infolgedessen rückt der Verdauungstrakt als Ort der Nährstoffverwertung und -absorption immer mehr in den Vordergrund. Vor allem intestinale Darmflora gewinnt immer mehr an Bedeutung für die Gesundheit des Menschen und wird nach neueren Erkenntnissen als auslösender Faktor für Adipositas vermutet. Das komplexe Ökosystem von Mikroorganismen spielt eine wesentliche Rolle für unsere Entwicklung, Immunität, Wohlbefinden und letztendlich Verdauung (Bischoff, 2011, o. A.). Mehrere Humanstudien sowie zahlreiche Studien an Tiermodellen haben gezeigt, dass ernährungsassoziierte Fettleibigkeit mit veränderter Darmflora einhergeht. Das vermehrte Wachstum bestimmter Bakterienstämme verdrängt andere Bakterienspezies in ihrer Vermehrung und führt somit zur Entgleisung des mikrobiellen Gleichgewichtes. Das Ungleichgewicht der Darmflorazusammensetzung äußert sich durch das veränderte Verhältnis der Bakterienhauptgruppen (Bacteroidetes und Firmicutes). Die Vielfalt der Darmbakterien von Übergewichtigen und Normalgewichtigen ist sehr unterschiedlich. Geringer Anteil von Bacteroidetes und gleichzeitig hohe Anzahl von Firmicutes sind typische Merkmale für intestinale Darmflora der Fettleibigen. Da

Adipöse in der Regel hohen Anteil an Firmicutes haben, beteiligt sich die Darmflora durch ihre enzymatische Kapazität verstärkt an metabolischen Prozessen im Organismus. Bakterielle Verwertung komplexer Kohlenhydrate ermöglicht eine effiziente Energieausbeute aus der Nahrung und leistet somit einen entscheidenden Beitrag für die Energiebilanz des Menschen (Bischoff, 2012, S. 16; Ding et al., 2010, o. A.).

Anhand diverser Untersuchungen und Experimenten versuchen Wissenschaftler einen Zusammenhang zwischen Darmflora und Adipositas herzustellen. Dies werde ich auch in meiner Arbeit auf der Basis der ausgesuchten Studien von 2004 bis 2011 versuchen. Dabei werde ich auf die mögliche relevante Ursachen für Adipositas-Entwicklung wie Ernährungszusammensetzung und Energieausbeute durch Darmbakterien eingehen. Besonders hohen Wert lege ich auf Humanstudien, deswegen stelle ich diese separat von tierischen Studien dar.

Ich habe in meiner Arbeit auf die Darstellung von pathologischen Vorgängen bei Adipositas verzichtet sowie die Aufbereitung der zahlreichen Bakterienarten habe ich stark eingegrenzt, da sonst es die Rahmen meiner Bachelorarbeit sprengen würde.

## **2. Intestinale Darmflora**

Die aufgefaltete Oberfläche des Darms besteht aus Darmzotten, Krypten und Falten, die die Flächenvergrößerung bis zu 500 m<sup>2</sup> ermöglichen (Friedrichsen, 2004, S. 4). Die riesige Darmoberfläche beherbergt große Gemeinschaft an Bakterien, die ein komplexes Ökosystem darstellen (Autenrieth, 2000, S. 6; Gorkiewicz, 2009, S. 15; Silbernagl, Dispopoulos, 2007, S. 234, 246). Die Komplexität und Vielfalt der menschlichen Darmflora blieben über längeren Zeitraum verborgen, da die Kultivierung der dominanten (anaeroben) Darmbakterien unter Normalbedingungen nicht möglich war. Die Entwicklung von Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, kurz PCR) basierend an der Erkennung von spezifischen Markergenen wie 16S- und 18S-rRNA ermöglichte besseren Einblick ins Leben unserer Darmbewohner (Gorkiewicz, 2009, S. 15; Vrieze et al., 2010, o. A.).

Unter der Darmflora, auch Mikrobiota genannt, versteht man die Gesamtheit aller lebendenden Mikroorganismen im Darm des Menschen, dazu gehören sowohl Darmbakterien als auch Viren, Parasiten und Dampilzen (Der Brockhaus, 2004, S. 114; Neumeister et al., 2009, S. 111). Humane Mikrobiota enthält eine große Vielfalt der Darmbakterien ca. 1000 Bakterienspezies, die sogar die Anzahl der körpereigenen Zellen übersteigen (Braegger, 2012, S.19; Vrieze et al., 2010, o. A.). Das Mikrobiom, genetische Information der Darmbakterien, enthält um die 100-150 fache mehr Gene als das Genom des Menschen. Somit stellt der Stoffwechsel des Wirtes durch humane und mikrobielle Eigenschaften ein „Superorganismus“ dar (Blaut, 2012, S. 3; Friedrichs et al., 2012, S. 284; Gorkiewicz, 2009, S. 15; Musso, Gambino, Cassader, 2010, o. A.; Neumeister et al., 2009, S. 113; Vrieze et al., 2010, o. A.).

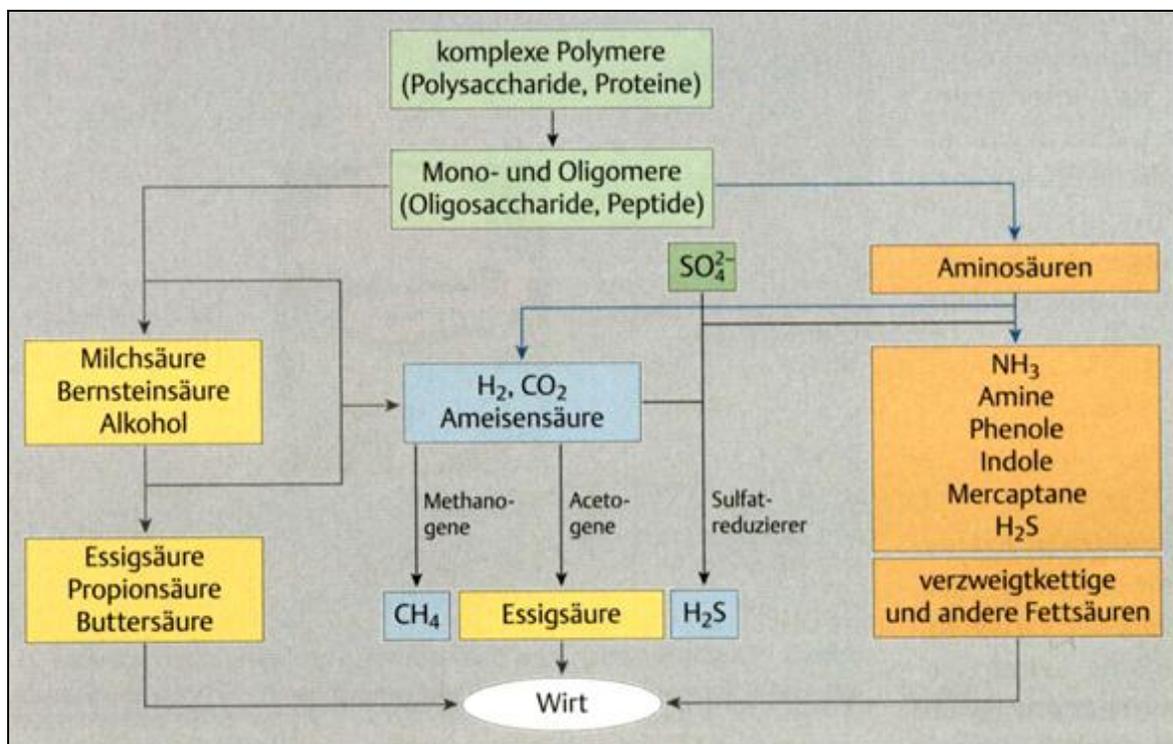
Man unterscheidet zwei Arten der Darmflora, residente und transiente (passagere) Flora. Die residente Darmflora ist durch eine beständige mikrobielle Zusammensetzung gekennzeichnet und ist an der Darmoberfläche gebunden. Transiente Darmflora hingegen stellt eine durch exogene Faktoren kurzfristig veränderte mikrobielle Gemeinschaft dar. Die transiente Flora ist meistens pathogen, deshalb wird sie in der Regel durch die Entfaltung der Schutzmechanismen des intakten Gastrointestinaltrakts (GIT) verdrängt. Die residente Darmflora hingegen ist ein wesentlicher Bestandteil der schützenden Maßnahmen gegen die Einnistung der passageren Flora (Beckmann, Ruffer, 2000, S. 11, 14, 25; Friedrichsen, 2004, S. 5).

### **3. Wichtigste Funktionen der physiologischen Darmflora**

Die intestinale Mikrobiota unterstützt intakte Darmbarriere und stellt somit einen Schutz des Inneren dar. Sie ist nicht nur ein Hindernis zwischen der Umwelt und dem Menschen, sondern auch ein komplexes Ökosystem mit zahlreichen Funktionen wie Vermeidung von Einnisten der pathogenen Mikroorganismen, Energiegewinnung aus der Nahrung, Beteiligung an Immunantwort usw. (Bischoff, 2011, o. A.; Braegger, 2012, S. 19-20).

### 3.1 Metabolische Funktion der Mikrobiota

Darmbakterien sind sehr anpassungsfähig. Je nachdem wie sich die Umgebung verändert, können sie auf diese Veränderungen sofort reagieren. Dies erfolgt über diverse Enzyme, die Darmbakterien produzieren. Es werden zwei Arten von Enzymen unterschieden: konstitutive und induzierbare Enzyme. Die Ersten sind immer aktiv, induzierbare Enzyme hingegen werden nur beim Bedarf aktiviert (Beckmann, Ruffer, 2000, S. 19-20). Solche Anpassungsfähigkeit ermöglicht nach Bedarf sich an der Verdauung und Aufschlüsselung der zugefügten Nährstoffe zu beteiligen (Autenrieth, 2000, S. 7; Bischoff, 2011, o. A.; Neumeister et al., 2009, S. 112).



**Abbildung 1:** Bakterielle Fermentation der komplexen Polymere

Quelle: Blaut, 2012, S. 3.

Die Abbildung 1 veranschaulicht die Beteiligung der Mikrobiota an komplexen Stoffwechselfvorgängen im Organismus. Die Darmflora besitzt die Fähigkeit Energie aus sonst unverdaulichen Nahrungsbestandteilen wie Zellwände von Gemüse und Getreide zu gewinnen (Beckmann, Ruffer, 2000, S. 19-22; Braegger, 2012, S.

19-20; Gorkiewicz, 2009, S. 16; Marchesi, Shanahan, 2007, S. 510; Tilg, Kaser, 2011, o. A.). Alle unverdaulichen Substanzen, die vom Wirt enzymatisch nicht gespalten werden können, wandern in den Dickdarm, in dem unbekömmliche Nahrungsbestandteile dem bakteriellen Abbau unterworfen werden (Blaut, 2012, S. 3). Aus der Verwertung der Kohlenhydrate entstehen resorbierbare Verbindungen wie kurzkettige Fettsäuren (SCFA), die eine wichtige Energiequelle für Enterozyten darstellen. Als Energiequelle unterstützen kurzkettige Fettsäuren die Darmgesundheit des Wirtes und verleihen darmeigenen Bakterien einen Wettbewerbsvorteil gegenüber transiente Darmflora (Blaut, 2012, S. 3; Braegger, 2012, S. 19-20; Gorkiewicz, 2009, S. 16; Kasper, 2004, S. 78).

Ebenfalls spielt intestinale Mikrobiota eine wichtige Rolle für die Vitamin- und Aminosäure-Biosynthese sowie Umwandlung von Medikamenten, Toxinen und Kanzerogenen in ungiftige Substanzen (Greenblum, Turnbaugh, Borenstein, 2012, o. A.; Marchesi, Shanahan, 2007, S. 510; Neumeister et al., 2009, S. 112). Manche Bakterienarten (Bifidobakterien, Bacteriodes spp., Clostridium spp.) sind in der Lage essentielle Vitamine wie B<sub>2</sub>, B<sub>12</sub>, K, Biotin, Thiamin, Nikotinsäure, Pyridoxin und Folsäure herzustellen. Ca. die Hälfte des täglichen Bedarfs an Vitamin K wird im Kolon produziert und absorbiert (Beckmann, Rüffer, 2000, S. 20; Braegger, 2012, S. 19-20; Gorkiewicz, 2009, S. 16; Neumeister et al., 2009, S. 112).

### **3.2 Intestinales Immunsystem**

Die Innenoberfläche des Darms ist die größte Kontaktstelle mit der Außenwelt (Silbernagl, Dispopoulos, 2007, S. 234). Der Magen-Darm-Trakt beherbergt zahlreiche Immunzellen und stellt somit der größte Organ des darmassoziierten Immunsystems (GALT= gut associates lymphoid tissue) dar. Ca. zwei Drittel der Lymphozyten und 60% der Immunglobulin A (Ig A) befinden sich im GIT. Das GALT besteht aus dem angeborenen und erworbenen Immunsystem. Zum angeborenen Immunsystem gehören solche Komponente wie Makrophagen, Dendritische Zellen, Panethzellen usw. (Friedrichsen, 2004, S. 5-6). Außerdem sind an der darmassoziierten Immunantwort beteiligt: Lysozym, Muzine, Schleimhaut des

Darmes und intestinale Mikrobiota (Meier, 2012, S. 11-12; Silbernagl, Dispopoulos, 2007, S. 234).

Einer der wichtigste Bestandteil des GALT ist das sekretorische Ig A, das in der Darmschleimhaut seine Wirkung entfaltet. Das Ig A bindet pathogene Keime, die dann durch peristaltische Aktivität des Darms weitergeleitet und ausgeschieden werden. Diese Schutzfunktion verhindert die Auslösung der entzündlichen Reaktionen und wird als „Immunexklusion“ bezeichnet. Unterstützend zur Immunexklusion verhindern Darmbakterien und ihre Produkte (Lipopolysaccharide kurz LPS, Bakterozine ► siehe Kapitel 4.1) etliche Schleimhautinfektionen und mildern die Überempfindlichkeit des GALTs (Bischoff, 2011, o. A.; Friedrichsen, 2004, S. 6).

Die normale Besiedlung des Darms ist entscheidend für die regelgerechte Entwicklung des intakten Immunsystems. Durch Tierversuche wurde nachgewiesen, dass keimfrei aufgezogene (germ free GF) Mäuse kein intaktes Immunsystem aufbauen können und mehrere Funktionsstörungen im Organismus aufweisen. Aus diesem Grund gilt intestinale Mikrobiota als schützende Maßnahme gegen infektiöse, entzündliche und allergische Reaktionen im Organismus (Friedrichsen, 2004, S. 5; Neumeister et al., 2009, S. 111).

## **4. Mechanismen zur Aufrechterhaltung der intakten Darmflora**

### **4.1 Interaktionen zwischen Darmbakterien**

Die synergistische Wechselwirkung zwischen Darmbakterien erfolgt über ihre Stoffwechselaktivität. Dabei produzieren bestimmte Bakterienarten Stoffe, die für die anderen Bakterienspezies als Nahrungssubstrat dienen können. Dies erklärt, warum einige Bakterienarten in der Gegenwart andere Bakterienspezies sich (besser) vermehren können.

Das Zusammenleben der Bakterien hat allerdings nicht nur Vorteile sondern auch Nachteile für darmeigene mikrobielle Gemeinschaft. Die Konkurrenz um die Nährsubstrate verdrängt nicht nur pathogene Mikroorganismen sondern auch nützlich Darmbakterien auf natürliche Art und Weise. Sowohl die Endprodukte der

bakteriellen Fermentation als auch Bakteriozine, antibakteriell wirkende Proteine, hemmen endogene und exogene Keime in ihrem Wachstum. Deswegen manche Metaboliten wie SCFA, H<sub>2</sub>S, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> können sich als schädlich für darmeigene Bakterien erweisen (Beckmann, Ruffer, 2000, S. 17-18).

#### **4.2 Symbiose zwischen intestinaler Mikrobiota und dem Wirt**

Unter der Symbiose versteht man „eine Organismengemeinschaft, die von gegenseitigem Nutzen geprägt ist“ (Beckmann, Ruffer, 2000, S. 16). Nicht nur Wechselwirkungen zwischen Darmbakterien sondern auch auf Symbiose basierende Beziehung zwischen Mikrobiota und dem Wirt leisten wesentlichen Beitrag für den Erhalt der intakten Darmflora.

Symbiotische Beziehung zwischen dem Wirt und Mikrobiota berührt sich in der ersten Linie auf dem Nährstoffaustausch. Deswegen spielt die Nahrungszusammensetzung eine bedeutende Rolle für Symbiose. Faserreiche Nahrungsbestandteile können durch humane Enzyme nicht gespalten werden und dienen Darmbakterien als Nahrungssubstrat. Die Endprodukte der bakteriellen Fermentation schützen den Darm gegen die Einnistung und den Übertritt der pathogenen Keime in den Makroorganismus. Die Bestandteile der Darmsekrete (Glukoproteine, Peptide, Proteine) sowie im Rahmen der Zellerneuerung abgeschliffene Enterozyten stellen eine gute Stickstoffquelle für Darmbakterien dar und begünstigen Vermehrung nützlicher Darmbewohner (Beckmann, Ruffer, 2000, S. 18-19).

#### **4.3 Kolonisationsresistenz**

Unter der Kolonisationsresistenz wird verstanden, „dass die normale physiologische Darmflora des Darmes verhindert, dass exogene, z. B. durch Nahrung zugeführte, in der Regel aerobe Bakterien den Magen-Darm-Trakt besiedeln“ (Autenrieth, 2000, S. 8). Täglich werden zahlreiche mikrobielle Spezies vom Außen dem Organismus zugefügt. Die Hauptaufgaben der Darmbakterien sind die Aufrechterhaltung des normalen, intakten Darmmilieus sowie Vermeidung der Anheftung und

Vermehrung der pathogenen Bakterien. Im Rahmen der Kolonisationsresistenz werden Fremdkeime entweder wieder eliminiert oder abgetötet. Dazu benötigt intestinale Mikrobiota folgende Schutzmechanismen:

1. Darmbakterien besitzen Nischen und Rezeptoren an der Schleimhautoberfläche, die die Anheftung und das Eindringen der Fremdkeime in die Blutbahn verhindern (Autenrieth, 2000, S. 8).
2. Die Produktion und Freisetzung der Bakteriozine hemmen Vermehrung pathogener Bakterien (Autenrieth, 2000, S. 8; Beckmann, Ruffer, 2000, S. 17-18).
3. Darmbakterien duellieren mit exogen zugefügten Mikroorganismen um Nahrungssubstrate, Vitamine und Wachstumsfaktoren und verhindern somit das Wachstum von Fremdkeimen (Autenrieth, 2000, S. 8; Beckmann, Ruffer, 2000, S. 17-18; Neumeister et al., 2009, S. 113).
4. Intakte Darmflora und ihre Produkte sind in der Lage von pathogenen Mikroorganismen freigesetzte Toxine zu unschädlichen Substanzen umzuwandeln (Autenrieth, 2000, S. 8).
5. Enzymatische Abbauprodukte wie kurzkettige Fettsäuren bieten notwendige Schutzmaßnahmen und eine desinfizierende Wirkung gegen bakterielles Überwucherungssyndrom (Darmfehlbesiedlung) (Hammer, Aichbichler, 2003, S. 17; Neumeister et al., 2009, S. 112).
6. Da aerobe Keime meist pathogen sind, ermöglicht die Knappheit an Sauerstoff im Darm ideale Wachstumsbedingungen für Anaerobier (► siehe Kapitel 6.). Dies gewährleistet eine natürliche Verdrängung der aeroben Fremdkeime (Autenrieth, 2000, S. 8; Beckmann, Ruffer, 2000, S. 17-18; Neumeister et al., 2009, S. 113-114).

Unterstützend zur Kolonisationsresistenz stellen die Darmperistaltik mit ihrem kontinuierlichen Abtransport der passageren Darmflora sowie die Verdauungssäfte (Magensäure, Galle, Pankreassaft) mit deren desinfizierenden Wirkung die Auf-

rechterhaltung der physiologischen Darmflora sicher (Autenrieth, 2000, S. 8; Neumeister et al., 2009, S. 113-114).

## 5. Kolonisation des Gastrointestinaltraktes mit Darmbakterien

Der Magen-Darm-Trakt erfüllt wichtigste Funktion im Organismus wie Verdauung der Nahrung, Absorption von Nährstoffen sowie Ausscheidung der Stoffwechselprodukte. Physiologisch und funktionell bedingt ist der GIT unterschiedlich dicht mit Bakterien besiedelt. Die Anzahl und die Vielfalt der Darmbakterien steigen von der Mundhöhle bis zum Anus stark an (Hammer, Aichbichler, 2003, S. 16; Kasper, 2004, S. 78; Neumeister et al., 2009, S. 113; Musso, Gambino, Cassader, 2010, o. A.). Die Tabelle 1 zeigt im Überblick wichtigsten Bakterienspezies und deren Besiedlungsdichte in jedem Abschnitt des Verdauungstraktes an.

Darmabschnitt	Bakteriendichte	Häufige Bakterienspezies
Magen	$0-10^5/g$	Mundhöhlenflora Laktobakterien grampositive Kokken
Duodenum	$10^3/g$	wie Magen
Ileum	$10^5/g$	Laktobakterien Streptokokken wenige Anaerobier
Kolon	$10^8-10^9/g$	grampositive Kokken Enterobacteriaceae Bacteroides spp. andere Anaerobier
	$10^{11}-10^{12}/g$	Bacteroides spp. Clostridium spp. Bifidobakterien Eubakterien Lactobacillus Enterobacteriaceae Fusobakterien Streptokokken Enterokokken Staphylokokken

**Tabelle 1:** Kolonisation des Gastrointestinaltraktes

Quelle: Autenrieth, 2000, S. 7.

## 5.1 Bakterielle Besiedlung des oberen Magen-Darm-Traktes

Die Keimdichte im Mund-Rachen-Raum beträgt durchschnittlich ca. 200 Bakterienspezies. Verschiedene funktionelle Einheiten der Mundhöhle wie Zunge, Zähne, Wangen werden unterschiedlich dicht und mit unterschiedlichen Bakterienarten besiedelt (Neumeister et al., 2009, S. 113, 116). Die Kolonisierung der Mundhöhle liegt bei ca.  $10^9$  Bakterien pro ml Flüssigkeit oder Gewebe, der Zahnbelag hingegen kann bis zu  $10^{11}$  Koloniebildende Einheit (KBE) pro Gramm aufweisen (Autenrieth, 2000, S. 6).

Die Besiedlung des Magens variiert sehr stark. Solche Bakterienspezies wie Streptokokken, Lactobazillus, Clostridium pf. lassen sich im Magen nachweisen (Kasper, 2009, S. 98-99). Die Anzahl der Bakterien liegt zwischen  $10^1$ - $10^5$  Bakterien pro ml Mageninhalt und ist von der Zeit der Nahrungszufuhr abhängig (Autenrieth, 2000, S. 6). Die Menge der Mikroorganismen im Magen steigt direkt nach der Nahrungsaufnahme an. In der Zeit zwischen den Mahlzeiten hingegen fällt die Anzahl der Bakterien ab, da sie während der Zerkleinerung und Durchmischung der Speisebrei durch die Magensäure abgetötet werden (Hammer, Aichbichler, 2003, S. 16-17).

## 5.2 Bakterielle Besiedlung des Dünndarms

Im proximalen Dünndarm (Duodenum, Jejunum) befinden sich überwiegend Bakterien wie Lactobazillen, Streptokokken. Die Keimdichte beträgt ca.  $10^3$ - $10^4$  KBE pro ml Darminhalt und ist annähernd identisch wie im Magen (Autenrieth, 2000, S. 6; Neumeister et al., 2009, S. 118). Die geringe Anzahl der Darmbakterien im oberen Dünndarmabschnitt ist auf niedrigen PH-Wert des Chymus, desinfizierende Wirkung von Galle und Pankreassaft sowie hohe peristaltische Aktivität des oberen Dünndarms zurückzuführen (Autenrieth, 2000, S. 6; Hammer, Aichbichler, 2003, S. 17; Kasper, 2009, S. 100).

Im distalen Dünndarm (Ileum) steigt die Keimdichte deutlich an. Ca.  $10^8$ - $10^9$  Mikroorganismen pro ml Darminhalt findet man in diesem Darmabschnitt. Das Ileum

wird in der Regel mit Laktobazillen und Streptokokken sowie Enterobacteriaceae (Escherichia coli) besiedelt. Geringe Peristaltik trägt zu einer recht stabilen mikrobiellen Zusammensetzung bei, die aber kurzfristig verändert werden kann, indem sich Bakterien z. B. aus der Nahrung kurzfristig im Darm niederlassen (transiente Darmflora) (Autenrieth, 2000, S. 6; Kasper, 2009, S. 101).

### **5.3 Bakterielle Besiedlung des Dickdarms**

Die Anzahl der Mikroorganismen im Intestinum beträgt ca.  $10^{11}$ - $10^{12}$  Bakterien pro Gramm Darminhalt (Autenrieth, 2000, S. 6; Hammer, Aichbichler, 2003, S. 16; Kasper, 2009, S. 101; Neumeister et al., 2009, S. 113). Der Kolon beinhaltet etwa 400-500 verschiedene Bakterienspezies davon ca. 96-99% obligate Anaerobier z.B. Bacteroides, Bifidobakterien, Clostridien. Der Rest ca. 1% etwa 10 Bakterien pro Gramm Darminhalt aufgrund des geringen Sauerstoffgehaltes sind Aerobier wie E. coli, Familie Enterobacteriaceae (Autenrieth, 2000, S. 6-7). Die Keimdichte im Kolon wird durch den Anteil an unverdaulichen Nahrungsbestandteilen (Ballaststoffe) bestimmt. Ballaststoffe gelten als guter Nahrungsboden für Darmbakterien und werden dort bakteriell fermentiert, was vermehrtes Wachstum der darm-eigenen Mikroorganismen begünstigt (Kasper, 2004, S. 78).

## **6. Wachstumsbedingungen der Darmbakterien**

Alle Bakterien werden in aerobe, anaerobe und mikroaerophile Bakterien eingeteilt. Diese unterscheiden sich in der ersten Linie in ihrem Sauerstoffbedarf. So genannten Aerobier z. B. Escherichia Coli und Enterococcus sind auf Sauerstoff wie alle Menschen angewiesen. Im Gegensatz zu aeroben Bakterien können Anaerobier z. B. Bifidobacterium, Clostridium ohne Sauerstoff auskommen. Bei mikroaerophilen Bakterien wie Lactobacillus handelt es sich um die Bakterienspezies, die ein Milieu mit geringem Sauerstoffgehalt (ca. 5%) zum Leben benötigen. Im Verlauf der Magen-Darm-Passage verändert sich nicht nur die Anzahl und Vielfalt der Bakterien sondern auch das Verhältnis Aerobier zu Anaerobier. Vom Magen bis zum Kolon steigt der Anteil von Anaerobier drastisch an. Der Dickdarm mit

seinem sauerstoffarmen Milieu verdrängt aerobe Bakterienarten und bietet einen guten Spielraum für die Vermehrung der Anaerobier, bis zu 99% der Gesamtbakterien im Kolon sind anaerob (Beckmann, Ruffer, 2000, S. 10-12, 25-26).

### 7. Wichtigste Darmbakterienspezies des Verdauungstraktes

Biologisch gesehen unterscheidet man insgesamt 22 Bakteriengruppen (Phyla). Die Tabelle 2 zeigt die Übersicht der wichtigsten Darmbakterien in der Darmflora des Menschen. Trotz außerordentlicher Vielfalt der Mikroorganismen dominieren im Darm vier großen Bakterienphyla: obligat anaerobe Bakterien des Phylums Firmicutes, obligat anaerobe Bakterien des Phylums Bacteroidetes sowie Vertreter der Phyla Proteobacteria und Actinobacteria (Friedrichs et al., 2012, S. 284-285; Gorkiewicz, 2009, S. 15; Tilg, Kaser, 2011, o. A.).

Phyla	Representative genera
<b>Bacteria</b>	
Firmicutes	<i>Ruminococcus</i> <i>Clostridium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Enterococcus</i>
Bacteroidetes	<i>Bacteroides</i>
Proteobacteria	<i>Desulfovibrio</i> <i>Escherichia</i> <i>Helicobacter</i>
Verrucomicrobia <sup>b</sup>	
Actinobacteria	<i>Bifidobacterium</i>
Cyanobacteria <sup>b</sup>	
Synergistes <sup>b</sup>	
<b>Archaea</b>	
Euryarchaeota	<i>Methanobrevibacter</i>

<sup>a</sup> Prokaryotic phyla were identified by using an alignment of the 18,348-sequence dataset from reference 18.

<sup>b</sup> Not related to any known genera.

**Tabelle 2:** Wichtigsten Bakteriengattungen und -phyla in der humanen Darmflora  
Quelle: DiBiase et al., 2008, S. 462.

## 7.1 Phylum Firmicutes

Firmicutes (gram-positiv) ist das größte Bakterienphylum. Es besteht aus über 200 Gattungen. Zu den wichtigsten Gattungen zählen zum Beispiel Lactobacillus, Ruminococcus, Clostridium usw. (► siehe Tabelle 2) (Musso, Gambino, Cassader, 2010, o. A.; Vrieze et al., 2010, o. A.).

### 7.1.1 Clostridium spp.

#### Allgemeines

Clostridien haben anaerobe Eigenschaften und sind hochresistent. Sie gehören zur wandbeständigen Flora des Dickdarms. Die Anzahl der Bakterien soll die Grenze von  $10^5$  KBE pro g Stuhl nicht überschreiten. Ausnahme: Im Alter erhöht sich die Anzahl der Clostridien im Darm, was auf physiologische Veränderungen sowie veränderte Essgewohnheiten zurückzuführen ist (► siehe Kapitel 8.4).

#### Metabolische Eigenschaften

Clostridien sind in der Lage die Makronährstoffe wie Fette, Kohlenhydrate sowie Proteine zu verwerten. Die Endprodukte ihres Stoffwechsels können den Organismus stark belasten. Der Abbau von Polysacchariden erfolgt unter der Ausbildung von gasförmigen Stoffen wie  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2$ . Durch die Eiweißverwertung werden nicht nur Kohlendioxid und Wasserstoff sondern auch Ammoniak freigesetzt. Durch die Beteiligung an der Fettverdauung und Transformation der Gallensäure können Clostridien kanzerogene Eigenschaften entfalten (Beckmann, Ruffer, 2000, S. 48-49).

### 7.1.2 Lactobacillus spp.

#### Allgemeines

Lactobacillus spp. ist mikroaerophiler Keim. Das Bakterium ist weitverbreitet. Im Organismus des Menschen besiedelt Lactobacillus spp. den gesamten Darm, den

Mund-Rauchen-Raum und Vagina. Sie gehören zur obligaten Darmflora und schützen im Rahmen der Kolonisationsresistenz den Darm gegen die Fehlbesiedlung mit pathogenen Keimen. Ca.  $10^5$ - $10^7$  KBE pro g im Stuhl gilt als Normalbereich für gesunde Darmflora. *Lactobacillus* spp. besitzt antikanzerogene und cholesterinsenkende Wirkung.

#### Metabolische Eigenschaften

Als Saccharolyten, d. h. sie können nur Kohlenhydrate verwerten, beteiligen sich *Lactobacillien* ausschließlich am Kohlenhydratstoffwechsel. Die Endprodukte von unverdaulichen Kohlenhydraten entfalten antibakterielle Eigenschaften gegen Fremd- und Fäulniskeime. Durch die Bildung der Bakteriozine leisten *Lactobacillien* wichtigen Beitrag zur Kolonisationsresistenz (Beckmann, Ruffer, 2000, S. 42-43).

## **7.2 Phylum Bacteroidetes, Gattung Bacteroides**

#### Allgemeines

Zum Phylum Bacteroidetes (gram-negativ) gehören ca. 20 Gattungen (Musso, Gambino, Cassader, 2010, o. A.; Vrieze et al., 2010, o. A.). Eine der wichtigsten Gattung ist *Bacteroides*. *Bacteroides* spp. sind obligate Anaerobier und lassen sich im Darm in der Menge von ca.  $10^8$ - $10^{10}$  KBE pro g Darminhalt nachweisen. Im Rahmen der Kolonisationsresistenz übernehmen diese eine bedeutende Rolle für die Gesundheit des Menschen.

#### Metabolische Eigenschaften von Bacteroides spp.

*Bacteroides* spp. trotz hoher Präsenz im Darm beteiligen sich nur in geringer Maße an Stoffwechselfvorgängen vergleichsweise mit aeroben Bakterien. Dennoch wird die Kolonisationsresistenz durch den Abbau von unverdaulichen Polysacchariden entscheidend unterstützt. Bei einer fettreichen Ernährung sowie vermehrte Aufnahme vom tierischen Eiweiß können *Bacteroides* spp. kanzerogene Substanzen wie Fecapentaene herstellen (Beckmann, Ruffer, 2000, S. 44-45).

### 7.3 Phylum Proteobacteria, Gattung Escherichia

#### Allgemeines

Zum Phylum Proteobacteria (gram-positiv) gehört der bekannteste Aerobier Escherichia coli kurz E. coli, Gattung Escherichia (Vrieze et al., 2010, o. A.). E. coli ist sowohl im humanen als auch im tierischen Darm nachweisbar. Außerdem findet man es auch in der Vaginalflora, was von großer Bedeutung für die Erstbesiedlung des Darmes ist (► siehe Kapitel 8.1). E. coli machen weniger als 0,1% der Gesamtdarmbakterien aus. Der Toleranzbereich von diesem Aerobier liegt zwischen  $10^6$ - $10^7$  KBE pro Gramm im Stuhl. Als ein unentbehrlicher Teil der residenten Darmflora erfüllt E. coli eine Reihe von lebenswichtigen Funktionen. Die Zellwände von E. coli enthalten LPS, die die Darmbarriere und das darmassoziierte Immunsystem unterstützen. Durch Bildung und Freisetzung der Bakteriozine wird bakterielle Fehlbesiedlung verhindert.

#### Metabolische Eigenschaften von E. coli

Über die Kohlenhydratverwertung gewinnt E. coli kurzkettige Fettsäuren, die als Energiequelle (40 % des Energiebedarfs der Enterozyten) für Dickdarmepithelzellen bereitgestellt werden. Allerdings kann das Wohlbefinden des Menschen durch kohlenhydratreiche Ernährungsweise beeinträchtigt werden, da vermehrte Kohlenhydratzufuhr zur Entstehung von gasförmigen Substraten wie  $H_2$  und  $CO_2$  führen kann. E. coli beteiligt sich nicht nur am Kohlenhydratstoffwechsel sondern auch am Proteinabbau. Als Proteinquelle werden in der Regel im Rahmen der Zellerneuerung abgeschliffene Enterozyten benutzt. Bei der proteinreichen Ernährung werden Eiweiße zu gesundheitsschädlichen Stoffen wie biogenen Aminen (Histamin, Tyramin) abgebaut (Beckmann, Rüffer, 2000, S. 27-29).

## 7.4 Phylum Actinobacteria, Gattung Bifidobakterium

### Allgemeines

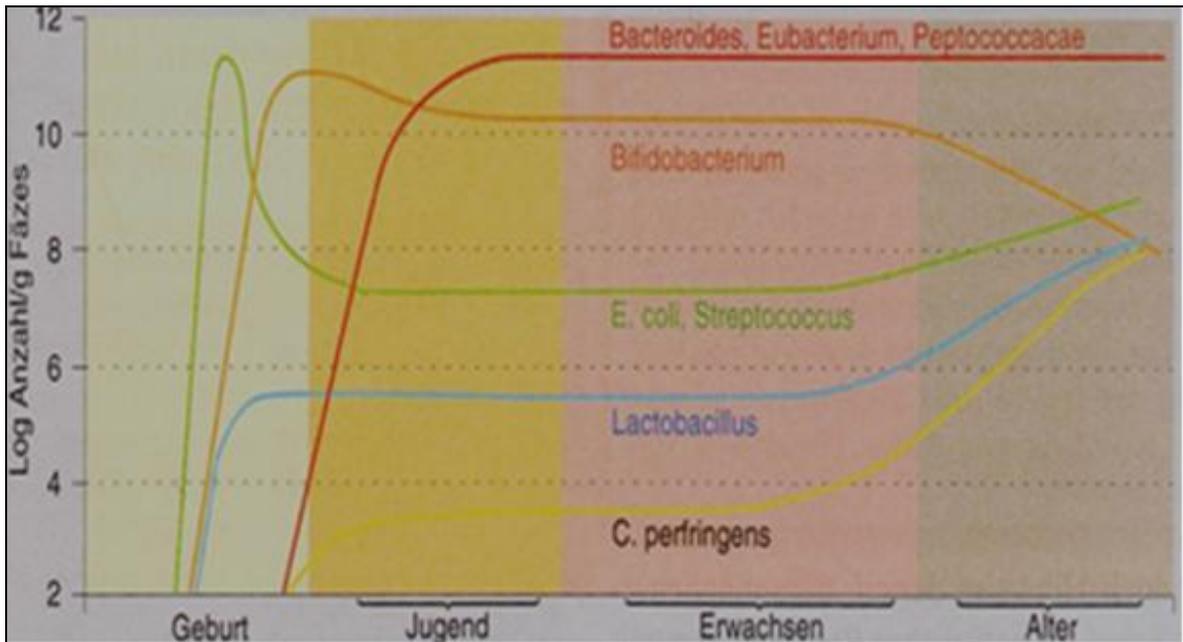
Actinobacteria (gram-positiv) ist ein dominantes Phylum. Allerdings wird die Bakteriengruppe oft übersehen, da sie recht schwer mit der RNA-Sequenzierung zu erfassen ist. Actinobacteria spielt entscheidende Rolle im Kohlenhydratstoffwechsel. Wichtigster Vertreter des Phylums ist Bifidobakterium spp. (Musso, Gambino, Cassader, 2010, o. A.; Vrieze et al., 2010, o. A.). Bifidobakterien sind anaerobe Keime und meistens im Dickdarm (in geringer Menge im Dünndarm) nachweisbar. Der Toleranzbereich beträgt ca.  $10^8$ - $10^{10}$  KBE pro g im Stuhl.

### Metabolische Eigenschaften von Bifidobakterium spp.

Bifidobakterien haben nur saccharolytische Eigenschaften. Über den Abbau der Ballaststoffe leisten Bifidobakterien wichtigen Beitrag zur Kolonisationsresistenz des Darms. Als Endprodukte der Kohlenhydratverwertung (die Gasbildung ist dabei nicht bekannt) entstehen kurzkettige Fettsäuren, die pathogene Bakterien in ihrem Wachstum hemmen können (Beckmann, Ruffer, 2000, S. 45-46).

## 8. Vier Phasen der mikrobiellen Besiedlung humaner Darmflora

Die Besiedlung der humanen Darmflora verläuft in vier Phasen. Für mikrobielle Besiedlung des Darms sind verschiedene endogene und exogene Einflussfaktoren verantwortlich wie Art der Geburt, Umgebung, Ernährungsweise, Hygiene usw. Die Darmflorazusammensetzung im Kindesalter verändert sich sehr dynamisch. Im Erwachsenenalter hingegen bleibt intestinale Mikrobiota in der Regel stabil in ihrer Zusammensetzung. Mit steigendem Alter können etliche Darmfloraveränderungen durch physiologisch bedingte Alterungsprozesse auftreten (► siehe Abbildung 2) (Braune, 2012, S. 7).



**Abbildung 2:** Altersabhängige Entwicklung der humanen Darmflora

Quelle: Kasper, 2004, S. 79.

### 8.1 Erste Phase: Erstbesiedlung

Die Erstbesiedlung erfolgt unmittelbar nach der Geburt durch das Verschlucken des Fruchtwassers und vaginaler Sekrete, die sogenannte „Schluckimpfung“ (Beckmann, Ruffer, 2000, S. 5; Braune, 2012, S. 7). Der Darm des Fötus ist steril und wird von Mikroben während seiner Passage durch den Geburtskanal besiedelt (Vrieze et al., 2010, o. A.). Die Darmbesiedlung erfolgt vorwiegend mit aeroben und mikroaerophilen Keimen wie *E. coli*, Streptokokken und Lactobazillen. Mit der Zeit verzehren die Aerobier Sauerstoff und tragen damit zur Entwicklung einer sauerstoffarmen Umgebung und Vermehrung der Anaerobier bei (Beckmann, Ruffer, 2000, S. 5; Braune, 2012, S. 7; Kasper, 2004, S. 78-79).

Die Geburtsart (per Kaiserschnitt oder natürliche Geburt) beeinflusst die bakterielle Zusammensetzung der Mikrobiota. Während einer natürlichen Geburt werden Säuglinge bakteriellen Quellen wie vaginaler und fäkaler Flora der Mutter ausgesetzt und vorwiegend mit Bifidobakterien und *Bacteroides* spp. kolonisiert. Die Mikrobiota der Kaiserschnitt-Kinder setzt sich in der Regel aus Umweltmikroorga-

nismen (Hautoberfläche der Mutter, Pflegepersonal, Hygienemaßnahmen) zusammen. Als Folge weisen Kaiserschnitt-Kinder weniger Bifidobakterien und *Bacteroides* spp. auf und haben ein höheres Risiko der bakteriellen Fehlbesiedlung (Braune, 2012, S. 7; Gorkiewicz, 2007, S. 16; Musso, Gambino, Cassader, 2010, o. A.).

## **8.2 Zweite Phase: Etablierung der Erstflora**

Die anfängliche Darmflora ist recht einfach zusammengesetzt und ändert sich dynamisch in den ersten Lebensmonaten. Dabei spielen die Fütterungsart und die Exposition gegenüber zahlreichen Umwelteinflüssen eine entscheidende Rolle. Gestillte Kinder weisen eine andere bakterielle Zusammensetzung als Flaschenkinder auf. Brustkinder werden in der Regel bis zu 99% der Gesamtfloora mit Bifidobakterien kolonisiert, Flaschenkinder dagegen sind häufiger mit *Enterobacteriaceae* spp., *Clostridium difficile*, *Bacteroides* spp. und *Streptococcus* spp. besiedelt. Nicht gestillte Kinder besitzen zwar Bifidobakterien, aber in deutlich geringerer Menge als Brustkinder (Beckmann, Rüffer, 2000, S. 5; Gorkiewicz, 2007, S. 16; Kasper, 2004, S. 78-79; Musso, Gambino, Cassader, 2010, o. A.; Neumeister, 2009, S. 111). Da das Stillen die Vermehrung von nützlichen Bifidobakterien begünstigt, werden Brustkinder vor Darminfektionen (besser) geschützt. Bifidobakterien produzieren Milch- und Essigsäure, die das Darmmilieu ansäuern und pathogene Keime abtöten. Auf dieser Art und Weise verhindert die Bifidoflora des Säuglings bakterielle Darmfehlbesiedlung (Kasper, 2004, S. 78-79).

## **8.3 Dritte Phase: Ab Beginn der Fütterung mit der Nichtmilch-Nahrung**

Die Darmflora eines Säuglings besteht aus ca. 20 Bakterienspezies (Braune, 2012, S. 7). Intestinale Mikrobiota ist vollständig in ersten 1-2 Lebensjahren zeitgleich mit der Entwöhnung von der Muttermilch und nach der Einführung der Beikost ausgereift. Die Anzahl der Darmbakterien vervielfacht in dieser Zeit bis zu 800-1000 Spezies (Braune, 2012, S. 7; Musso, Gambino, Cassader, 2010, o. A.).

In dem Stadium wird die Zusammensetzung der mikrobiellen Darmflora festgelegt. Die Darmflora stabilisiert sich und besteht überwiegend bis zu 99,9% aus Anaerobier (Beckmann, Ruffer, 2000, S. 5, 11; Braune, 2012, S. 7). Falls irgendwelche Darmfloraveränderungen in dem Stadium auftreten, dann kommen sie meistens durch unerwünschte Hygienevorschriften, Adipositas, Erkrankungen des GITs zustande (Beckmann, Ruffer, 2000, S. 6; Vrieze et al., 2010, o. A.).

#### **8.4 Vierte Phase: Stadium des älteren Menschen**

Die erwachsene Darmflora bleibt in Laufe des Lebens annähernd konstant bis der Mensch das Alter von ca. 50-60 Jahren erreicht hat (Beckmann, Ruffer, 2000, S. 6; Vrieze et al., 2010, o. A.). Der Alterungsprozess ist mit einer Reihe von physiologischen Veränderungen verbunden, die auf bakterielle Diversität der Mikroflora auswirken können. Die Abbildung 2 veranschaulicht zahlreiche mikrobielle Veränderungen der Mikrobiota. Die Anzahl der Clostridien steigt drastisch an und der Anteil der nützlichen Bifidobakterien erfährt quantitativen Rückgang. Dies wurde in der kontrollierten Kohortenstudie mit 161 Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren bestätigt. Ältere Probanden besaßen eine viel höhere Anzahl an Faecalibacterium spp. und Clostridium-Cluster als die Kontrollgruppe (n = 9) aus jüngeren Probanden im Alter von 28 bis 46 Jahren (Claesson et al., 2011, o. A.). Dieser Wandel in der bakteriellen Vielfalt findet unter altersbedingten Veränderungen wie Inappetenz, Schluckstörungen, Sinnes- und Geschmackverlust statt. Das wiederum kann eine Minderung der Nahrungsaufnahme bzw. Veränderung der Essgewohnheiten verursachen, die zur dramatischen Entgleisungen des bakteriellen Gleichgewichtes beitragen können (Beckmann, Ruffer, 2000, S. 5.).

### **9. Einflussfaktoren auf die Darmflora**

Intestinale Darmflora setzt sich unter dem Einfluss endogener und exogener Faktoren zusammen. Sowohl endogene Wirtsfaktoren (Geschlecht, Alter, Gesundheitszustand) als auch exogene Umweltfaktoren (Stress, Hygiene) können Verschie-

bungen in der Art und Zusammensetzung der Mikrobiota hervorrufen (Autenrieth, 2000, S. 7; Braune, 2012, S. 8; Hammer, Aichbichler, 2003, S. 18; Neumeister et al., 2009, S. 113-114). Ebenfalls erweist sich die Ernährung als wesentlicher Einflussfaktor für die bakterielle Veränderung der Darmflora. Dabei ist entscheidend, um welchen Makronährstoff es sich handelt und wie sich die Kost zusammensetzt. Mikrobielle Gemeinschaft bevorzugt meistens komplexe Polysaccharide als Nahrungssubstrat (Braune, 2012, S. 8). Ballaststoffreiche oder vegetarische Ernährungsweise begünstigt das Wachstum der wertvollen Mikroorganismen wie Bifidobakterien. Obwohl faserreiche Ernährung die Darmgesundheit erheblich unterstützt, geht die Verwertung der Ballaststoffe mit vermehrter Bildung von gasförmigen Metaboliten einher, was den Wirt stark belasten kann (Der Brockhaus, 2004, S. 114). Proteinreiche Kost begünstigt Kolonisierung vorwiegend mit anaeroben Bakterien (Autenrieth, 2000, S. 7). Eine fettreiche Ernährungsweise wirkt negativ auf die Darmflorazusammensetzung aus und führt zur vermehrten Freisetzung der proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- $\alpha$ , IL 1, IL 6 (DiBiase, 2008, S. 464; Vrieze et al., 2010, o. A.).

## **10. Enterotypen und deren Eigenschaften**

Die Darmflora von Mensch zu Mensch weist große Diskrepanzen in ihrer Art und Zusammensetzung auf (Blaut, 2012, S. 3; Gophna, 2011, S. 45). Man spricht von einer personenspezifischen Mikrobiota, die in ihrer Einzigartigkeit mit einem Fingerabdruck vergleichbar ist (Gorkiewicz, 2009, S. 15). Je nachdem welche Bakterienart im Darm dominieren, werden drei Enterotypen unterschieden: Bacteroides, Prevotella (beide gehören zum Phylum Bacteroidetes) und Ruminococcus (Phylum Firmicutes) (Blaut, 2012, S. 4-5; Gophna, 2011, S. 45).

Die Einteilung in drei Enterotypen hängt weder vom Geschlecht, BMI noch von der Nationalitätsangehörigkeit des Menschen ab (CORDIS, 2011, o. A.; Gophna, 2011, S. 45; Wu et al., 2011, S. 105). Die Zuordnung zu einem oder dem anderen Enterotyp wird vermutlich durch Essgewohnheiten und Nahrungszusammensetzung sowie das Genom des Menschen bestimmt (Blaut, 2012, S. 4). Kontrollierte

Querstudie (n = 98) von Wu et al. hat gezeigt, dass der Enterotyp *Bacteroides* mit eiweißreicher und gleichzeitig faserarmer Ernährung (westliche Ernährungsweise) korreliert. Zum Enterotyp *Prevotella* hingegen gehören meistens in Agrargesellschaften lebende Personen und Vegetarier (Kontrollgruppe n = 11), die sich überwiegend faserreich und gleichzeitig proteinarm ernähren (Wu et al., 2011, S. 106, 108). Vergleichbare Ergebnisse wurden in der Humanstudie (n = 33) von Arumugam et al. herausgefunden. Die Auswertung der Stuhlproben von Probanden aus vier verschiedenen Ländern zeigte, dass Vertreter vom Enterotyp *Bacteroides* einen stark ausgeprägten sacchrolytischen Charakter besitzen. Vertreter von Enterotyp *Prevotella* und *Ruminococcus* gemeinsam mit *Akkermansia* spezialisieren sich auf den Abbau von Muzin (ein Glykoprotein der Schleimschicht). Außerdem ist der Enterotyp *Ruminococcus* in der Lage intestinale Zuckerabsorption zu erhöhen. Zwei Enterotypen *Bacteroides* und *Prevotella* beteiligen sich durch deren enzymatische Kapazität an der Vitaminproduktion von Biotin, Riboflavin (Enterotyp *Bacteroides*) und Thiaminen sowie Folaten (Enterotyp *Prevotella*), was einen hohen Gesundheitswert für den Wirt hat (Arumugam et al., 2011, S. 178). Die Enterotypen sind recht stabil in ihrer Zusammensetzung. Für die Veränderung des Enterotypen ist entscheidend, wie lange bestimmte Essgewohnheiten beibehalten werden. So erwies sich eine langanhaltende Diät als wesentlicher Einflussfaktor für die Veränderung des Enterotypen. Eine kurzfristige Umstellung der Essgewohnheiten hingegen reichte nicht aus, um den Enterotyp zu verändern (Gophna, 2011, S. 45; Wu et al., 2011, S. 106, 108).

Mit der Einordnung der Menschen in drei Enterotypen versuchen Wissenschaftler die Mikrobiota als Ganzes zu verstehen. Welche Konsequenzen diese Einteilung auf das Körpergewicht und die Gesundheit des Individuums insgesamt haben kann, ist noch umstritten (Blaut, 2012, S. 4-5).

## **11. Veränderung der intestinalen Mikrobiota bei Adipositas**

Die Darmflora des Menschen stellt eine komplexe Einheit dar, die den Erhalt der Darmgesundheit, Schutz gegen pathogene Keime und Energieversorgung des

Wirtes gewährleistet (Marchesi, Shanahan, 2007, S. 508). Der neue Wissensstand weist auf mögliche Veränderungen der Darmflora bei Adipositas hin. Die Ursachen, die zur Entgleisung des mikrobiellen Gleichgewichtes führen können, sind vielfältig. Übermäßige Kalorienzufuhr gilt als wesentliche Ursache für Adipositas und veränderte Darmflorazusammensetzung. Die Veränderung der Darmflora äußert sich in einem verschobenen Bacteroidetes zu Firmicutes-Verhältnis (B/ F-Verhältnis). Mehrere Studien zeigten, dass der Anteil an Firmicutes bei übergewichtigen Tieren und Menschen deutlich höher als der Anteil an Bacteroidetes. Die Vermehrung der Firmicutes-Vertreter korreliert mit einer effizienten Energieausbeute aus sonst unverdaulichen Nahrungsbestandteilen. Verstärkte Beteiligung an metabolischen Prozessen trägt entscheidend zu der Energiebilanz des Wirtes bei (Bischoff, 2012, S. 16).

### **11.1 Darmflora und Energieausbeute aus der Nahrung**

Intestinale Darmflora ist in der Lage durch metabolische Aktivität die Energie aus der Nahrung zu extrahieren. Die Mikrobiota leistet dabei eine enorme Hilfe für die Verdauungskapazität des Wirtes, indem sie die unverdaulichen Nahrungsbestandteile, die humane Enzyme nicht spalten können, verwertet. Zahlreiche auf Tierexperimenten basierende Studien haben gezeigt, dass die Anwesenheit der Mikroorganismen im Darm zur vermehrten Energieausbeute und Fettakkumulation beitragen kann (Marchesi, Shanahan, 2007, S. 510). Die Arbeitsgruppe von Bäckhed et al. konnte in einem Tierversuch nachweisen, dass gnotobiotische d. h. keimfrei aufgezogene Mäuse vor der Darmbesiedlung um 40% weniger Körperfettanteil als herkömmliche Tiere hatten, obwohl sie mehr Nahrung konsumierten. Die Kolonisierung der keimfreien Mäuse (die Kolonisationsdichte mit *Bacteroides thetaotaomicron* im Darm lag zwischen  $10^8$  und  $10^{11}$  KBE/ ml luminalen Inhalt) führte zu einem Rückgang der fettfreien Muskelmasse und gleichzeitig zu einer 60% Zunahme an Körperfett trotz reduzierter Nahrungsaufnahme (Bäckhed et al., 2004, o. A.). Dieser Befund zeigt, dass die Darmflora eine Schlüsselrolle für die Energiebilanz und vermehrte Fetteinlagerung spielen kann.

Eine andere Studie hat nachgewiesen, dass nicht nur die Kolonisierung des Darms für dramatische Gewichtszunahme verantwortlich ist, sondern auch das Ungleichgewicht in der bakteriellen Zusammensetzung vermehrte Fetteinlagerung auslösen kann. Die Arbeitsgruppe von Ley et al. untersuchte den Zusammenhang zwischen der Darmflorazusammensetzung und der Energieausbeute bei Mäusen mit dem Leptin-Gendefekt. Das Team hat das Experiment an zwei Generationen von Mäusen durchgeführt. Die Untersuchungsobjekte bestanden aus ob/ ob Mäusen mit der Mutation im Leptin-Gen, schlanken ob/ + und +/ + Tieren und deren ob/ + Müttern. Allen Tieren wurde polysaccharidreiche Diät verabreicht. Die Diät bewirkte bei ob/ ob Mäusen eine 50% Reduktion der Bacteroidetes und einen proportionalen Anstieg der Firmicutes ( $P < 0,01$ ). Durch das bakterielle Ungleichgewicht bei ob/ ob Mäusen wurde signifikante Gewichtszunahme verursacht. Keine signifikante Veränderungen lagen bei schlanken ob/ + und +/ + Mäusen bezüglich deren Körpergewicht und Energieausbeutung vor (Ley et al., 2005, o. A.).

## **11.2 Wechselwirkung zwischen Ernährungs- und Darmflorazusammensetzung**

Die bakterielle Zusammensetzung der Mikrobiota ist von mehreren Faktoren wie Lebensstil, Alter, Geschlecht, medikamentöse Behandlung, Herkunft etc. abhängig. Als wesentlicher Einflussfaktor für die Veränderung der Mikrobiota und die Entwicklung von Adipositas wird Ernährung vor allem ihre Zusammensetzung vermutet (Braune, 2012, S. 8).

Die Ernährungsweise in Industrieländern wird durch hohen Gehalt an Fett, Zucker und Protein charakterisiert. Vor allem hoher Fettgehalt der Kost wird als ausschlaggebende Ursache für Fettleibigkeit angenommen. Zahlreiche Tierversuche haben gezeigt, dass es eine Beziehung zwischen der Veränderung der Mikrobiota und Energiebilanz der Nahrung besteht. Die repräsentative Studie von Turnbaugh et al. untersuchte am Tiermodell den Einfluss der Nahrungszusammensetzung auf mikrobielle Veränderungen der Darmflora und deren Auswirkung auf das Gewicht. Die keimfreien C57BL/6J Tiere wurden mit dem Kot eines gesunden Menschen

humanisiert (dabei konnten die GF-Mäuse die Darmflora des Spenders exakt reproduzieren). Demnach erfolgte eine Umstellung von low fat/ plant polysaccharide (LF/ PP) zu high fat/ high sugar (HF/ HS) Diät, letztere Diät entspricht westlicher Ernährungsweise (Western diet). Die HF/ HS-Diät korrelierte mit einem signifikanten Anstieg von Firmicutes und gleichzeitig einer signifikanten Abnahme von Bacteroidetes ( $P < 0,01$ ). Die mit westlicher Diät gefütterten Mäuse wiesen relativ hohen Anteil an Erysipelotrichi (Firmicutes Phylum) auf. Im Gegensatz zu Mäusen, denen LF/ PP-Diät verabreicht wurde, sie besaßen geringen Anteil der Firmicutes-Vertreter (Turnbaugh et al., 2009, o. A.).

Die Ernährung scheint das bakterielle Gleichgewicht zu verändern. In der Kohortenstudie von Hildebrandt et al. wurde die Beziehung zwischen der Diversität der Mikrobiota und fettreicher Kost erneut untersucht. Fünf Generationen von RELM $\beta$  KO-Mäusen und Wildmäusen wurden zuerst auf der Standarddiät gehalten und dann auf fettreiche Ernährung umgestellt. Sowohl Wildtiere als auch RELM $\beta$  KO-Mäuse hatten ursprünglich gleiches Gewicht und relativ ähnliche mikrobielle Zusammensetzung. Die Umstellung auf die fettreiche Kost assoziierte mit dem Anstieg des Körpergewichtes bei Wildmäusen. Die RELM $\beta$  KO-Mäusen hingegen blieben schlank trotz hoher Fettaufnahme. Obwohl RELM $\beta$  KO-Tiere keine signifikanten Gewichtveränderungen aufwiesen, wurde die Veränderung in der bakteriellen Zusammensetzung der Mikrobiota bei beiden Untersuchungsgruppen festgestellt. Das B/ F-Verhältnis hat sich so verschoben, dass die Firmicutes und Proteobacteria Phyla dominant geworden sind und vorher dominierendes Bacteroidetes Phylum verdrängt wurde. (Hildebrandt et al., 2009, o. A.).

Oben vorgestellten Studien zeigen, die Ernährung kann nicht nur die Entwicklung von Adipositas verursachen sondern auch mikrobielle Vielfalt im Darm stark verändern. Das bakterielle Ungleichgewicht der Mikrobiota bedeutet höheres Risiko für Fettleibigkeit und entzündliche Prozesse. Entzündungsreaktionen werden in der Regel durch übermäßig hohe Fettzufuhr hervorrufen. Vermehrte Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- $\alpha$  begünstigt hohe Wahrscheinlichkeit an Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ II zu erkranken (DiBaise et al., 2008, S. 464). Die Arbeitsgruppe von Ding et al. prüfte diese Hypothese an Mäu-

sen in einer randomisierten, kontrollierten Studie. Dabei getestet wurden konventionelle und keimfreie Tiere, die entweder mit einer HF-Diät (45% kcal aus Fett) oder einer LF-Diät (10% kcal aus Fett) gefüttert wurden. Welche Diät die Versuchstiere erhielten, wurde per Zufall ausgewählt. Nach 12 Wochen des Experiments wiesen konventionelle Mäuse, die die HF-Ernährung bekamen, statistisch signifikanten Anstieg des Körpergewichts im Vergleich zu GF-Mäusen auf ( $P < 0,01$ ). Je länger verlief das Experiment, desto höher stieg das Gewicht von konventionellen Mäusen an ( $P < 0,001$ ). Keimfreie Tiere hingegen zeigten weder auf der HF-Diät noch auf der LF-Diät keine signifikante Unterschiede im Hinblick auf die Gewichts- und Körperfettanteilveränderungen im Laufe des Experiments ( $P > 0,05$ ). Nicht nur die Gewichtszunahme sondern auch der Anstieg vom Entzündungsmarker TNF- $\alpha$  waren bei konventionellen Mäusen auffällig. Während der Fütterung mit fettreicher Ernährung stieg der TNF- $\alpha$ -Spiegel signifikant an und korrelierte mit der Zunahme an Körpergewicht und hohem Körperfettanteil bei konventionellen Mäusen, aber nicht bei GF-Tieren ( $P < 0,01$ ). Außerdem zeigte der TNF- $\alpha$ -Spiegel bei konventionellen Tieren eine starke und hoch signifikante Korrelation mit dem Plasma-Insulin und Plasma-Glukose am Ende der Untersuchung (R-Werte: Insulin = 0,89,  $P < 0,05$ ; Glukose = 0,93,  $P < 0,05$ ) (Ding et al., 2010, o. A.).

### 11.3 Veränderung der intestinalen Mikrobiota bei Menschen

Im Laufe des Lebens verändert sich intestinale Mikrobiota. Die Erstbesiedlung erfolgt direkt nach der Geburt und ist entscheidend für die Entwicklung der intakten Darmflora (Vael, Desager, 2009, S. 794-795). In der Studie von Vael et al. wurde die Beziehung zwischen der intestinalen Darmflora und dem Body-Mass-Index in den ersten 3 Lebensjahren untersucht. Es handelt sich um eine prospektive Studie mit Kindern ( $n = 138$ ). Die Auswahlkriterien für die Teilnahme waren vaginale termingerechte Entbindungen und eine unkompliziert verlaufende Perinatalperiode. Die Daten über Größe, Gewicht und Risikofaktoren für Adipositas der Kinder und deren Eltern wurden mittels Fragebögen erfasst. Die Auswertung von Stuhlproben der Kinder hat gezeigt, dass *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*) eine positive Korrela-

tion mit dem BMI im Alter von 3 und 26 Wochen aufweist, die aber mit dem steigenden Alter (und zwar im Alter von 2,5 Jahren) verschwand. Das Verhältnis von niedrigem Staphylococcus-Anteil zu hohem Bacteroides fragilis-Gehalt war mit einem hohen BMI in den ersten drei Jahren des Lebens verbunden ( $p = 0,002$ ). Staphylococcus selbst zeigte eine negative Korrelation mit dem BMI (Vael et al., 2011, o. A.).

Wie und auf welche Art und Weise das Gewicht der Kinder beeinflusst wird, ist wichtiger Forschungsgegenstand der Wissenschaft. Um die Ursachen für Gewichtsveränderungen rauszufinden, wurde eine Vergleichsstudie mit Kindern ( $n = 30$ ) aus EU (Italien) und Afrika (Burkina Faso) durchgeführt. Das Ziel der Studie war, die Unterschiede in der Darmflorazusammensetzung der Kinder (falls es gab) zu bestimmen. Das Alter der Probanden lag zwischen 1 und 6 Jahren. Mit Hilfe der Fragebogen und Befragungen der Mütter wurde die Ernährungsweise der Kinder ermittelt. Burkina Faso (BF)-Kinder sind in der Regel bis zum zweiten Lebensjahr ergänzend zur Beikost gestillt worden. Das Stillen der EU-Kinder hingegen dauerte bis zur Vollendung des ersten Lebensjahrs. Die Nahrung der BF-Kinder besteht vorwiegend aus pflanzlichen Lebensmitteln mit geringem Anteil an Fett und tierischem Eiweiß. Die EU-Kinder nahmen zu sich typische westliche Ernährung, die durch hohen Anteil an Protein und Fett sowie gleichzeitig geringen Ballaststoffgehalt gekennzeichnet ist. Die ausgewerteten Stuhlproben haben gezeigt, dass intestinale Darmflora von BF-Kindern vermehrt Actinobacteria und Bacteroidetes im Vergleich zu EU-Kindern enthielt (10,1% versus 6,7% und 57,7% versus 22,4%). Die Gruppen Firmicutes und Proteobacteria waren häufiger bei EU- als bei BF-Kindern vertreten. (63,7% versus 27,3% und 6,7% versus 0,8%). Das Phylum Bacteroidetes konnte häufiger bei afrikanischen Kindern nachgewiesen werden (58,8% versus 37,4%). Das Phylum Firmicutes hingegen traf vermehrt bei EU-Kindern auf (70,4% versus 29,1%). Prevotella, Xylanibacter (Bacteroidetes Mitglieder) und Treponema sowie hoher Anteil an SCFA wurden ausschließlich in Mikrobioten der BF-Kinder nachgewiesen ( $P < 0,001$ ) (De Filippo et al., 2010, o. A.).

Zur weiteren Beurteilung des Zusammenhangs zwischen Mikrobiota und Adipositas werden die Studien mit erwachsenen Probanden miteinbezogen. Die Zusammensetzung der Mikrobiota im Erwachsenenalter ist durch mikrobielle Stabilität gekennzeichnet. Die Diversität der Darmflora kann sich allerdings durch gestörtes Essverhalten dramatisch verändern. Die randomisierte Studie von Jumpertz et al. zeigte, wie unterschiedliche Diäten die Diversität der Darmflora und die Energieausbeute aus der Nahrung beeinflussen können. Die Stichprobe bestand aus 12 schlanken (BMI > 18,5 und < 25 kg/ m<sup>2</sup>) und 9 fettleibigen Probanden (BMI ≥ 30 kg/ m<sup>2</sup>). Die Auswertung der Kotproben vor dem Experiment zeigte keine signifikante Unterscheide in der Darmflorazusammensetzung bei beiden Versuchsgruppen. Welche Diät (2400 kcal/ d oder 3400 kcal/ d Diät) die Probanden erhielten, wurde randomisiert. Der Versuch zeigte unabhängig von der experimentellen Diät zwei herrschenden Phyla: Bacteroidetes und Firmicutes (vor allem Clostridien) (2400 kcal/d Diät: 15,4% + 76,4% = 91,8%; 3400 kcal/ d Diät: 17,3% + 75,5% = 92,8%). Veränderte Energieaufnahme führte zu einer Veränderung mikrobieller Zusammensetzung der Darmflora. Die relative Häufigkeit von Firmicutes veränderte sich von 8% bis 34% und Bacteroidetes von 35% bis 8%. Eine 20% Erhöhung von Firmicutes assoziierte gleichzeitig mit angestiegener Energieaufnahme von etwa 150 kcal, während eine 20% Erhöhung von Bacteroidetes ging mit ca. 150 kcal reduzierter Energieabsorption einher. Wobei nur innerhalb der Gruppe aus schlanken Probanden wurden Energieverluste über den Kot festgestellt. Die Umstellung auf die 2400 kcal/ d Diät bei schlanken Personen verursachte signifikant größeren Energieverlust über den Stuhl als die Umstellung auf die 3400 kcal/ d Diät (-1,3 ± 1,9% (P = 0,04) und -0,2 ± 1,2% (P = 0,59) (Jumpertz et al., 2011, o. A.).

Um genetischen Einfluss und den Effekt der Verwandtschaft auf die Vielfalt der Mikrobiota zu prüfen, wurde in der Kohortenstudie eine Vier-Generationen Familie untersucht. Die Stichprobe bestand aus einer freiwilligen chinesischen Familie da drunter drei männlichen Testpersonen im Alter von 18-55 Jahren und vier weiblichen Probanden im Alter von 1,5-95 Jahren. Die Untersuchungspersonen (n = 7) wurden im Hinblick auf die Zusammensetzung der Darmflora innerhalb der Familie untersucht. Die Ergebnisse bezüglich der dominanten Bakteriengruppen (Bactero-

idetes und Firmicutes) entsprachen früheren Befunden. Die Familienmitglieder besaßen durchschnittlich den BMI von 25,6 kg/ m<sup>2</sup> und das typische für Übergewichtige Bacteroidetes/ Firmicutes-Verhältnis. Das ähnliche B/ F-Muster hatte ebenfalls ein nicht übergewichtiges Familienmitglied (Li et al., 2008, o. A.).

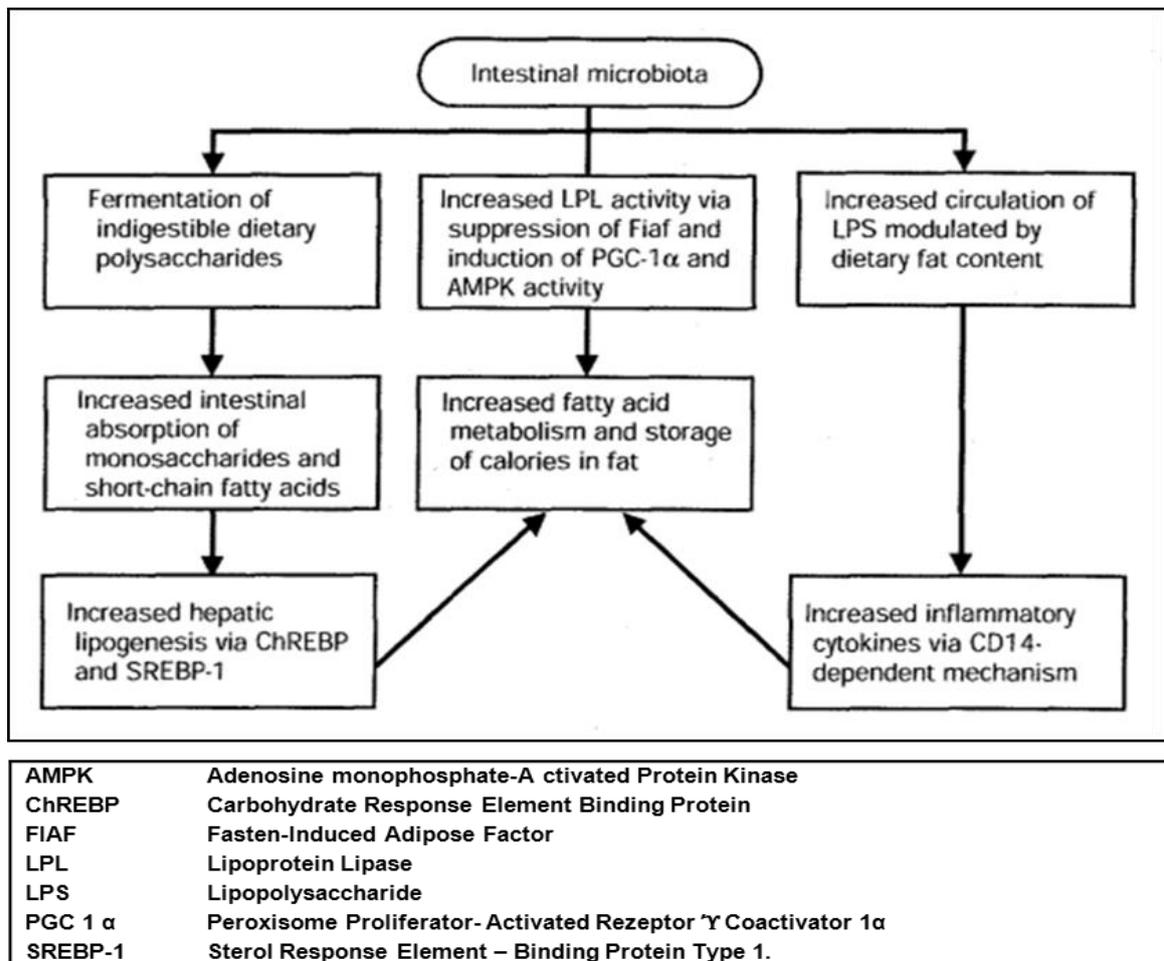
## 12. Diskussion

### 12.1 Studien an Tiermodellen

Die Vermutung, dass Darmbakterien an der Energie-Homöostase des Wirtes beteiligt sind, wurde von der Arbeitsgruppe von Bäckhed et al. überprüft. Die Darmkolonisierung mit *Bacteroides (B) thetaiotaomicron* löste vermehrte Körperfetteinlagerung bei Versuchstieren aus. *B. thetaiotaomicron* gehört zu dominantem Phylum Bacteroidetes und erfüllt wichtige Funktionen wie effiziente Nährstoffabsorption und Energieversorgung der Enterozyten. Diese Bakterienart besitzt zwar ein kleineres Genom im Vergleich zu Menschen, aber es enthält vier Mal mehr Gene, die für die Kohlenhydratverwertung verantwortlich sind. (Eckburg, 2005, o. A.; Gorkiewicz, 2009, S. 16). Während des bakteriellen Abbaus von komplexen Kohlenhydraten entstehen kurzkettige Fettsäuren wie Acetat, Propionat und Butyrat (Autenrieth, 2000, S. 7; Musso, Gambino, Cassader, 2010, o. A.; Neumeister et al., 2009, S. 112). Butyrat als Hauptenergiequelle für Enterozyten sorgen für die Aufrechterhaltung der intakten Darmepithelzellen. Acetate und Propionate hingegen wandern über die Blutbahn in die Leber, in der sie für die Lipidsynthese benutzt werden (Sanz, Santacruz, De Palma, 2008, o. A.; Vrieze et al., 2010, o. A.).

Die Darmkolonisierung bewirkt nicht nur erhöhte SCFA-Produktion sondern auch Verdopplung der Dichte von Darmzotten und Kapillaren. Über quantitativen Anstieg der Darmzotten und verstärkte Vernetzung des Darms mit Blutgefäßen wird intestinale Absorptionsrate von SCFA und Monosacchariden enorm erhöht (Bäckhed et al., 2004, o. A.). Allerdings werden kurzkettige Fettsäuren nicht passiv aufgenommen, sondern sie binden sich an G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR) vor allem an den GPR41. Der Mangel des GPR41 vermindert die Freisetzung von Peptid YY (PYY) und hemmt somit periphere Glukoseverwertung (Tilg,

2010, S. 17; Musso, Gambino, Cassader, 2010, o. A.; Vrieze et al., 2010, o. A.). Das Überangebot an einfachem Zucker und SCFA in der Peripherie induziert in der Leber via ChREBP und SREBP-1 hepatische Lipogenese und regt erhöhte Fettakkumulation in Adipozyten an (► siehe Abbildung 3) (Marchesi, Shanahan, 2007, S. 510; Musso, Gambino, Cassader, 2010, o. A.).



**Abbildung 3:** Intestinale Darmflora und Entwicklung von Adipositas

Quelle: DiBiase et al., 2008, S. 465.

Als weiterer entscheidender Mediator für die Regulierung der Energiebilanz in Organismus tritt der Fasten-Induced Adipose Factor (FIAF, auch Angiopoetin-like protein 4 genannt) auf. Die Darmkolonisierung unterdrückt den FIAF und löst somit vermehrte Fetteinlagerung aus (Musso, Gambino, Cassader, 2010, o. A.; Tilg, Kaiser, 2011, o. A.). Die FIAF-Suppression steigert die LPL-Aktivität, was zur erhöhten intestinalen Aufnahme von Fettsäuren führt (DiBaise et al., 2008, S. 464;

Tilg, Kaiser, 2011, o. A.). Die Unterdrückung von FIAF aktiviert die AMPK, die die Energiestatus im Organismus überwacht. Keimfreie Tiere besitzen erhöhten AMPK-Spiegel in Leber- und Muskelzellen und weisen gesteigerte Fettoxidation auf. Die FIAF-Suppression hemmt dagegen die AMPK abhängige Fettoxidation bei kolonisierten Mäusen und löst den PGC 1  $\alpha$  aus, der vermehrte Fettakkumulation begünstigt (Musso, Gambino, Cassader, 2010, o. A.; Tilg, 2010, S. 16-17; Vrieze et al., 2010, o. A.).

Zahlreiche durch die Darmkolonisierung ausgelöste Mechanismen (AMPK, FIAF etc.) scheinen das Risiko für Adipositas-Entwicklung zu steigern. Die Abwesenheit der Mikrobiota bewirkt das Gegenteil und minimiert die Wahrscheinlichkeit an Fettleibigkeit zu erkranken. Nach der Kolonisation der GF-Tieren mit Darmbakterien werden Schutzmechanismen gegen Fettleibigkeit aufgehoben (Turnbaugh et al, 2009, o. A.; Vrieze et al., 2010, o. A.). Die Unterdrückung von FIAF, vermehrte SCFA- und Monosaccharid-Aufnahme fördern hepatische Lipogenese sowie vermehrte Fettakkumulation im Fettgewebe (DiBaise et al., 2008, S. 464; Marchesi, Shanahan, 2007, S. 510; Musso, Gambino, Cassader, 2010, o. A.; Tilg, 2010, S. 16). Auf dieser Art und Weise kann zusätzlich ca. 10% der Energiezufuhr bei „Allesfressern“ und bis zu 70% bei „Pflanzenfressern“ im Kolon gewonnen werden (Bischoff, 2009, S. 252; 2012, S. 16; Sanz, Santacruz, De Palma, 2008, o. A.; Tilg, 2010, S. 16-17). Da adipositasassoziierte Signalwege bei GF-Tieren nicht aktiviert werden können, sind gnotobiotische Mäuse vor metabolischen Erkrankungen wie Fettleibigkeit, Insulinresistenz, Glukoseintoleranz (besser) als kolonisierte Mäuse geschützt (Marchesi, Shanahan, 2007, S. 511; Musso, Gambino, Cassader, 2010, o. A.; Sanz, Santacruz, De Palma, 2008, o. A.; Vrieze et al., 2010, o. A.). Die bakterielle Darmbesiedlung erwies sich als ausschlaggebende Ursache für Adipositas und ist wahrscheinlich ein wichtiger Faktor für die Energiegewinnung und –speicherung. Die exzessive Fettakkumulation nach der Kolonisierung der keimfreien Mäuse ist ein wichtiger Hinweis für außerordentlich hohe intestinale Kalorienaufnahme.

Nicht nur die Wiederherstellung der herkömmlichen Darmflora führt zu dramatischen Gewichtsveränderungen, sondern auch Veränderung der Darmflorazu-

sammensetzung vor allem des B/ F-Verhältnisses bewirkt zunehmende metabolische Aktivität der Darmbakterien und effiziente Energiegewinnung aus der Nahrung. Das Experiment von Ley et al. hat gezeigt, dass übergewichtige ob/ ob Mäuse auf polysaccharidreicher Diät einen signifikanten Anstieg des Körpergewichtes aufwiesen. In diesem Fall wurde die Gewichtszunahme durch bakterielle Veränderung der Darmflorazusammensetzung bei ob/ ob Mäusen verursacht (Ley et al., 2005, o. A.). Trotz gleicher Nahrungszusammensetzung konnten die ob/ ob Mäusen deutlich besser als ihre schlanken ob/ + und +/ + Tiere die Nahrungsenergie extrahieren. Die ausschlaggebende Ursache ist der Leptin-Gendefekt, dessen Mangelercheinung sich als Bewegungsarmut, vermehrte Fettakkumulation sowie körperliche Beeinträchtigungen in Form von Hyperphagie, Hypothermie äußert. Der Gendefekt bewirkt Veränderung der Mikrobiota, die durch den Anstieg von Firmicutes und Rückgang von Bacteroidetes bei fettleibigen ob/ ob Tieren gekennzeichnet ist (Bischoff, 2009, S. 253). Mit der mengenmäßigen Erhöhung von Firmicutes steigt deren enzymatische Aktivität stark an (Bischoff, 2012, S. 16). Die Verschiebung von Bacteroidetes zugunsten Firmicutes führt zum vermehrten Metabolismus der komplexen Polysaccharide und ebenfalls zum Anstieg der SCFA bei übergewichtigen ob/ ob Tieren (Tilg, Kaser, 2011, o. A.; Vrieze et al., 2010, o. A.). Als Folge extrahiert das Phylum Firmicutes durch metabolische Aktivität effizienter Energie aus der Nahrung und speichert diese im Form von Fett ab (Ley et al., 2005, o. A.; Musso, Gambino, Cassader, 2010, o. A.).

Die Ernährung hat großen Einfluss auf den Gesundheitszustand des Wirtes und die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota (Braune, 2012, S. 8-9; Ding et al., 2010, o. A.). Das Team von Turnbaugh et al. untersuchte in einem Tierexperiment zwei ausschlaggebenden Ursachen für Fettleibigkeit: Erstens, die Darmbesiedlung als auslösender Faktor für vermehrte Fettakkumulation und zweitens, westliche Ernährungsweise (Western diet) als Mitverursacher für bakterielles Ungleichgewicht und den Anstieg des Körpergewichtes. Ähnlich wie in der Studie von Bäckhed et al. löste die Darmbesiedlung der C57BL/6J Mäuse vermehrte Fetteinlagerung aus. Dabei wurden schon bekannte adipositasassoziierte Mechanismen (AMPK, FIAF usw.) aktiviert (► siehe oben). Sowohl Gewichtsveränderung als auch Veränderung der Darmflorazusammensetzung (der Anteil an Firmicutes ist

gestiegen und der Anteil an Bacteroidetes gesunken) waren besonders bei den C57BL/6J Mäusen auf der HF/ HS-Diät auffällig (Turnbaugh et al., 2009, o. A.). Fettreiche Ernährungsweise kann Veränderungen in verhältnismäßiger Verteilung der Bakterienhauptgruppen (Firmicutes und Bacteroidetes) bewirken. Das exzessive Wachstum der Firmicutes wird durch fettreiche Kost begünstigt und zeitgleich die Vermehrung von Bacteroidetes gehemmt. Das deutet darauf hin, dass fettreiche Kost guten Nährboden für die Vermehrung des Firmicutes Phylums bietet. Die Studie hat bewiesen, dass beide Variable (Ernährung und Darmflora) in der Lage sind die Energiebalance des Wirtes zu beeinflussen. Im weiteren Tierexperiment an RELM $\beta$  KO-Mäuse und Wildmäusen wurde das Ergebnis der Studie von Turnbaugh et al. noch einmal bestätigt. Dabei wurde veränderte Diversität der Darmflora nach der Einführung der fettreichen Ernährung beobachtet, allerdings unabhängig von Fettleibigkeit. D. h. die RELM $\beta$  KO-Mäuse wiesen genauso wie Wildmäuse ein verändertes B/ F-Verhältnis auf, die ersten nahmen allerdings während des Experiments nicht zu (Hildebrandt et al., 2009, o. A.). In der Studie wurde experimentell demonstriert, dass das mikrobielle Ungleichgewicht ohne Gewichtsveränderungen auftreten kann, dabei ist die Nahrungszusammensetzung für mikrobielle Vielfalt der Mikroflora ausschlaggebend.

Fettleibigkeit ist eine metabolische Erkrankung, die mit einer chronischen Entzündung einhergehen kann (Sanz, Santacruz, De Palma, 2008, o. A.). In der Tat hoher Anteil des Körperfetts verursacht proinflammatorische Veränderungen im Darm. Dies wurde in der Studie von Ding et al. deutlich. Keimfreie und konventionelle Mäuse wurden auf fettreicher Diät gehalten. Dabei beobachtete das Arbeitsteam bei herkömmlichen Mäusen eine Gewichtszunahme und den Anstieg des TNF- $\alpha$ -Spiegels (Ding et al., 2010, o. A.; Vrieze et al., 2010, o. A.). Die Abbildung 3 stellt schematisch Fetteinlagerung dar, die durch Freisetzung der proinflammatorischen Zytokinen ausgelöst werden kann. Die HF-Kost im Zusammenspiel mit intestinaler Mikrobiota löst den Anstieg von gram-positiven Firmicutes zu Lasten von gram-negativen Bacteroidetes aus. Dadurch wird LPS freigesetzt und via CD14 metabolische Endotoxämie ausgelöst. Das LPS/ CD14-System scheint ein auslösender Faktor für die Freisetzung der proinflammatorischen Zytokinen und vermehrte Fettakkumulation zu sein (DiBiase et al., 2008, S. 464-465; Sanz,

Santacruz, De Palma, 2008, o. A.). Erhöhter TNF- $\alpha$ -Spiegel, metabolische Endotoxämie und Darmfloraveränderungen steigern intestinale Permeabilität und verursachen chronische Entzündung. Diese Erkenntnis unterstreicht die Befunde aus oben beschriebenen Studien und weist nach, dass die Interaktion zwischen intestinaler Mikrobiota und Ernährung entscheidend für die Entwicklung von Fettleibigkeit und chronischen Entzündungen ist. Keimfreie Mäuse hingegen besitzen durch fehlende Mikrobiota einen Schutz gegen Adipositas und adipositasassoziierte Folgeerkrankungen wie Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ II.

Zusammenfassend kann man feststellen, es besteht eine Beziehung zwischen der veränderten Darmflorazusammensetzung und Fettleibigkeit, die mehrfach in Tierversuchen bewiesen wurde. Intestinale Darmflora kann die Energiebilanz sowie entzündliche Reaktionen über mehrere Wege (AMPK, FIAF, LPS, PYY) auslösen und vermehrte Fettakkumulation fördern.

## 12.2 Humanstudien

Die Mikrobiota des Säuglings wird in den ersten Lebensmonaten durch verschiedene Umwelteinflüsse dynamisch verändert (Musso, Gambino, Cassader, 2010, o. A.). In der Studie von Vael et al. korrelierte erhöhter Gehalt an *Bacteroides fragilis* mit hohem BMI der Neugeborenen. Dies stimmt mit der Studie von Bäckhed et al. überein, dass *Bacteroides*-Spezies via hepatische Lipogenese vermehrte Fetteinlagerung induzieren können. *B. fragilis* spezialisiert sich am Abbau der komplexen Kohlenhydrate und stellt die Energieversorgung des Wirtes sicher. Als Nahrungssubstrat benutzt *B. fragilis* vorwiegend Oligofruktose aus der Muttermilch. Durch die Spaltung der Fructooligosacchariden wird nicht nur das Wachstum von *B. fragilis* sondern auch die Vermehrung von nützlichen Darmbakterien wie *Bifidobacterium* und *Lactobacillus* spp. gefördert. Der Rückgang an *B. fragilis* mit steigendem Alter hängt mit der Einführung der Beikost und zeitgleich dem Absetzen des Stillens zusammen. Die Umstellung auf die Mischkost führt zur Veränderung der kindlichen Mikrobiota, da andere Ernährungsart das Wachstum anderer Bakterienpezies begünstigt (Musso, Gambino, Cassader, 2010, o. A.; Vael, Desager,

2009, S. 796, 798). Ebenfalls unterstützen diese Bakterienspezies die Entwicklung des Immunsystems des Neugeborenen. *B. fragilis* produziert das Polysaccharid A (PSA), das chronischen Darmentzündungen entgegenwirkt. Das PSA wirkt vorbeugend gegen Freisetzung der Entzündungsfaktoren und unterstützt somit altersgerechte Entwicklung des Immunsystems (Gorkiewicz, 2009, S. 17). Die Studie von Vael et al. liefert wichtiger Hinweis, dass das Körpergewicht sowie gesunde Mikrobiota im frühen Alter festgelegt wird. Die metabolische Prägung des Fötus beginnt schon im Mutterleib. Die Darmflorazusammensetzung im Kindesalter wird von zahlreichen Faktoren wie Gewichtszunahme während der Schwangerschaft, Geburts- und Ernährungsart beeinflusst. Die Ernährungsweise und deren Zusammensetzung (Flaschenkinder, Brustkinder, Einführung der Beikost etc.) (► siehe Kapitel 8.2-8.3) spielen dabei wesentliche Rolle für das Körpergewicht und die Ausbildung der gesunden Darmflora. (Vael, Desager, 2009, S. 795-798).

In der humanen Vergleichsstudie von De Filippo et al. wird es noch einmal deutlich, dass die Ernährungsweise eine zentrale Rolle für die Zusammensetzung der Mikroflora spielen kann. In der Studie wurden Mikrobioten von Kindern aus der EU und Afrika untersucht. Kinder in entwickelten Ländern leiden öfter unter Fettleibigkeit und ihren Folgen als Kinder aus Drittländern. Das B/ F-Verhältnis unterschied sich gravierend bei beiden Untersuchungsgruppen. Die Gruppe Firmicutes dominierte bei EU-Kindern vermutlich aufgrund für Industrieländer typische, hochkalorische Ernährung. Mikrobioten der BF-Kinder hingegen wiesen zunehmend Bacteroidetes-Vertreter auf. Das deutet darauf hin, dass faserreiche Ernährung zur Vermehrung der Bacteroidetes beiträgt (De Filippo et al., 2010, o. A.). Grundsätzlich weist die Mikrobiota von Adipösen eine niedrige Vielfalt an Darmbakterien und ist im Vergleich mit Normalgewichtigen öfter mit Enzymen angereichert. Darmbewohner produzieren vermehrt Enzyme, um geringe bakterielle Vielfalt zu kompensieren. Großer Anteil dieser Enzyme wird vom Stamm Firmicutes produziert, um bessere Energieausbeute aus der Nahrung zu gewährleisten (Greenblum, Turnbaugh, Borenstein, 2012, o. A.).

Weiterer relevanter Befund in der Studie von De Filippo et al. war das Vorhandensein bakterieller Gemeinschaften wie *Prevotella*, *Xylanibacter* (Bacteroidetes) und

Treponema, die ausschließlich bei BF-Kindern nachgewiesen wurden. Diese Bakterienspezies spezialisieren sich auf dem Abbau von Polysacchariden und produzieren hohe Menge an SCFA, die im Zusammenspiel mit komplexen Kohlenhydraten wie Xylan, Xylose und Carboxymethylcellulose schützende Wirkung gegen Fehlbesiedlung mit pathogenen Keimen entfalten (De Filippo et al., 2010, o. A.). Das Stillen ist eine weitere Schutzmaßnahme gegen Darminfektionen. Da die BF-Kinder bis zur Vollendung des zweiten Lebensjahrs ergänzend zur Beikost gestillt werden, begünstigt die Muttermilch die Entwicklung der darmfreundlichen Bifidoflora, die durch Produktion von Milch- und Essigsäure zusätzlichen Schutz gegen Infekte verschafft (Kasper, 2004, S. 78-79; Sanz, Santacruz, De Palma, 2008, o. A.). In der Studie wurde grundlegende Unterschiede im B/ F-Verhältnis zweier verschiedener Nationen gezeigt. Diese Diskrepanzen sind hauptsächlich auf Ernährung zurückzuführen. Die Ernährungsweise scheint ein auslösender Faktor für unterschiedliche Zusammensetzung der Darmflora verantwortlich zu sein. Wobei Umweltfaktoren, Hygienemaßnahme, Herkunft sowie die Dauer des Stillens sind wahrscheinlich auch in der Lage intestinale Mikrobiota entscheidend zu verändern.

Das hohe Körpergewicht in der Kindheit führt zu Gewichtsproblemen in der Pubertät und letztendlich im Erwachsenenalter. Dass die Ernährung ein wesentlicher Einflussfaktor für die Darmflorazusammensetzung ist, zeigt auch weitere Studie mit Erwachsenen. Die Darmflora eines Erwachsenen ist durch hohe Stabilität in der bakteriellen Vielfalt gekennzeichnet. Die meisten intestinalen Veränderungen im Erwachsenenalter können durch Einflussfaktoren wie Lebensstil, Essgewohnheiten, Gesundheitszustand, medikamentöse Behandlung auftreten (Tilg, Kaser, 2011, o. A.). Zahlreiche Studien an Tiermodellen sowie Humanstudien haben bewiesen, dass Adipösen vermehrt Firmicutes besitzen und bei schlanken Personen hingegen meist das Phylum Bacteroidetes dominiert (Bischoff, 2012, S. 16). Vor dem Beginn des Experimentes wurden Mikrobioten der fettleibigen und schlanken Probanden miteinander verglichen. Überraschenderweise zeigten Darmflora beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede in ihrer Zusammensetzungen, was vermutlich an einer sehr geringen Teilnehmerzahl (n = 21) liegen konnte. Erst nach der Verabreichung der Diäten (2400 kcal/ d Diät oder 3400 kcal/ d Diät) hat sich das B/ F-Verhältnis ähnlich wie in Tierversuchen verschoben. Die Überfütte-

runge (3400 kcal/ d Diät) schlanker Probanden erwies sich als wesentlicher Einflussfaktor für effiziente Energieausbeute, je mehr Kalorien zugeführt wurde, desto mehr Energie wurde aus der Nahrung extrahiert. Die Ursache dazu ist das Ungleichgewicht im B/ F-Verhältnis, das durch hyperkalorische Diät induziert wurde. Hohe Anzahl von Firmicutes begünstigt vermehrte Energieausbeute und geringe Energieverluste. Der hohe Anteil an Bacteroidetes dagegen führt zu reduzierter Energieabsorption und einem höheren Energieverlust über den Stuhl. Dies wurde an der Energieausscheidung bei Normalgewichtigen deutlich, aber nicht bei Adipösen. Niedrigkalorische Diät bewirkte größere Energieverluste über den Kot als hochkalorische Ernährungsweise. Die Reduktion des Energiegehaltes im Stuhl ist ein wichtiger Hinweis für vermehrte intestinale Energieaufnahme (Musso, Gambino, Cassader, 2010, o. A.). Die Balance im B/ F-Verhältnis ist entscheidend für die Energie-Homöostase des Wirtes. Eine Veränderung des Energiegehaltes der Nahrung führte zum veränderten B/ F-Verhältnis, was ausgewogene Energiebilanz im Organismus des Wirtes zerstört.

In der Kohortenstudie untersuchte das Team von Li et al. Unterschiede in der mikrobiellen Darmflorazusammensetzung innerhalb einer Familie. Der durchschnittliche BMI der Familie lag bei 25,6 kg/ m<sup>2</sup>. Alle Familienmitglieder besaßen das typische für Übergewichtige B/ F-Muster (Li et al., 2008, o. A.). Der schlanke Familienangehörige wies überraschenderweise das gleiche B/ F-Verhältnis wie seine Verwandten auf. Trotz seinem langen Aufenthalts in England (2 Jahre) und neuen Essgewohnheiten konnte keine Unterscheidung in der Darmflorazusammensetzung festgestellt werden. Aus früheren Studien ging hervor, dass die Ernährung eine wesentliche Rolle für die Gestaltung der Darmflora spielt. Diese Studie zeigte allerdings genau das Gegenteil, die Mikroflora vom nicht übergewichtigen Proband blieb trotz neuen Essgewohnheiten unverändert und war sogar genauso wie das typische B/ F-Verhältnis beim Übergewicht zusammengesetzt. Aus diesem Grund scheint genetische Prädisposition die Art und Diversität der Darmflora festzulegen (Braune, 2012, S. 9). Das Ergebnis der Untersuchung deutet auf hohe Relevanz der Verwandtschaft für die Zusammensetzung der Mikrobiota hin. Das Genom des Menschen bestimmt die Darmflorazusammensetzung im größeren Ausmaß als es vielleicht angenommen wurde. Dieser Befund muss allerdings in weiteren Unter-

suchungen mit der größeren Anzahl der Probanden bestätigt werden. Diese Beobachtung kann nur als Einzelfall bzw. Ausreißer aufgrund der geringen Teilnehmerzahl beurteilt werden.

### 12.3 Aussagekraft der Studien

Die oben dargestellten klinischen Studien an Tiermodellen bieten gute Datenlage für die Darlegung des Zusammenhangs zwischen Mikrobiota und vermehrter Fetteinlagerung. Die Studien mit Mäusen sind methodisch gut angelegt und haben hohe Evidenz: Randomisierte kontrollierte Studie von Ding et al. ist aufgrund des hochwertigen Aufbaus mit einem Evidenzgrad (EV) von Ib zu beurteilen, die beiden Kohortenstudien von Hildebrandt et al. sowie Ley et al. sind mit dem Evidenzgrad von IIa und die restlichen Studien von Bäckhed et al., Turnbaugh et al. sind mit dem Evidenzgrad von IIb zu bewerten. Trotz guter Beurteilung der Studien, ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Menschen äußerst schwierig, obwohl humane Darmflora gleiche dominierende Bakterienphyla wie Mäuse besitzt (Bäckhed et al., 2004, o. A.; Ley et al., 2005, o. A.).

Der Lebensstil der Menschen unterscheidet sich gravierend von einem zu dem anderen Individuum. Diese Unterschiede liegen in allen möglichen Bereichen des Lebens wie körperliche Aktivität, Herkunft, Essgewohnheiten, Hygiene usw. (Musso, Gambino, Cassader, 2010, o. A.). Unterschiedliche Lebensweisen führen zur Entwicklung der personenspezifischen Mikrobiota, die trotz gleichen dominierenden Bakteriengruppen große interindividuelle Vielfalt aufweist. Diese beeindruckende Vielfalt führt dazu, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse von einem zu dem andern Mensch nur eingeschränkt möglich ist. Nicht nur Lebensstilpräferenzen sondern auch Stichprobengröße sowie Studiendesign beeinflussen die Ergebnisse. Die Humanstudien, die ich hier vorgestellt habe, erwiesen sich als relevant, um die Rolle der intestinalen Mikrobiota für die Entwicklung von Fettleibigkeit zu verstehen. Was die Beurteilung der Nachweisebarkeit angeht, sind die Humanstudien methodisch zwar gut aufgebaut, aber sie bieten keine gute Basis für die eine endgültige Empfehlung (► siehe EV unten). Das liegt vorwiegend an den Stich-

probengrößen der Humanstudien. Kleine Stichproben der vorgestellten Studien (Studie von Li et al. (EV III), Vergleichsstudie von De Filippo et al. (EV III), Studie von Jumpertz et al. (EV IIa), Ausnahme die Studie von Vael et al. (EV III)) liefern nur geringfügige Aussage und ermöglichen nur eingeschränkte Übertragbarkeit auf die Gesamtpopulation. Um eine bessere Datenlage zu verschaffen, bedarf es weitere Untersuchungen mit mehreren Probanden in diesem Forschungsgebiet.

Weitere Verzerrung der Ergebnisse konnte an der methodischen Auswertung der Stuhlproben von Probanden liegen. Die Kotproben der Menschen spiegeln nicht in vollem Ausmaß der Gesamtflorazusammensetzung wieder, da die transiente Flora sich von der mukosalen Darmflora (residente Flora) unterscheidet (Eckburg, 2005, o. A.). In Tierversuchen wurden bei Mäusen meistens Darmresektionen durchgeführt, um das Gesamtbild der mikrobiellen Vielfalt zu bestimmen. In Humanstudien hingegen wurden größtenteils die Stuhlproben ausgewertet, dadurch konnten das Gesamtbild der Darmflorazusammensetzung und deren Veränderungen nur eingeschränkt bestimmt werden. Außerdem manche Bakteriengruppen wie zum Beispiel Actinobacteria sind schwierig mit herkömmlichen Technologien zu erfassen, deswegen wird das Phylum oft übersehen bzw. vernachlässigt, was einen gewissen Ungenauigkeitsgrad für die Auswertung bedeutet.

Aus oben genannten Gründen stößt die Wissenschaft hier auf ihre Grenzen, da Untersuchungen durch beeindruckende Vielfalt an Mikroorganismen und durch interindividuelle Unterschiede wesentlich erschwert sind.

### **13.Fazit**

Die oben dargestellten Studien haben gezeigt: Erstens, die Mikrobiota und der Stoffwechsel des Wirtes sind über symbiotische Beziehungen eng miteinander verbunden. Verdauliche Nahrungsbestandteile werden vom Wirt gespaltet und aufgenommen, nichtverdauliche hingegen werden in den Dickdarm befördert und bakteriell fermentiert. Somit erfüllt intestinale Mikrobiota wichtige metabolische Funktion im Organismus des Wirtes. Das wurde deutlich nach der Darmbesiedlung der keimfreien Mäuse, die mit der starken Gewichtszunahme korrelierte.

Gnotobiotische Mäuse hingegen scheinen einen Schutz gegen Fettleibigkeit und deren Folgeerkrankungen zu besitzen, da adipositasassoziierte Mechanismen wie AMPK, FIAF nicht aktiviert werden.

Zweitens, es besteht eine Wechselwirkung zwischen diätetischer Intervention und mikrobieller Vielfalt. Eine veränderte Ernährungsweise und Darmflorazusammensetzung können vermehrte Fetteinlagerung und Freisetzung der entzündlichen Faktoren wie TNF- $\alpha$ , IL1, IL 6 im Organismus auslösen. Obwohl die übermäßige Kalorienzufuhr eine wesentliche Ursache für Fettleibigkeit ist, kann sich die Mikrobiota durch enzymatische Aktivität an der Energiebilanz des Wirtes verstärkt beteiligen.

Drittens, veränderte Darmflorazusammensetzung ist entscheidend für effiziente Energieausbeute aus der Nahrung. Anhand der Untersuchungen an Tieren und Menschen konnte gezeigt werden, dass verhältnismäßige Verschiebung der dominierenden Bakterienhauptgruppen (Fermicutes zu Bacteroidetes) effiziente Energieausbeute begünstigt. Darüber hinaus beteiligt sich die Darmflora an der Energie-Homöostase des Wirtes und wird somit als wesentliche Ursache für die Entwicklung von Adipositas inzwischen anerkannt.

Viertens, die Umweltfaktoren wie Verwandtschaft, Hygiene, Herkunft können auch eine wesentliche Rolle für die Diversität der Darmflora spielen. Obwohl die Ursache-Wirkung-Beziehung zwischen der Mikrobiota und Adipositas noch nicht endgültig aufgeklärt ist, kann intestinale Darmflora in ihrer Art und Diversität durch zahlreiche exogene und endogene Einflussfaktoren verändert werden.

Und schließlich Entwicklung von Adipositas stellt durch das Zusammenspiel zahlreicher Einflussfaktoren einschließlich intestinale Darmflora einen komplexen Prozess dar. Die Unterschiede in der Zusammensetzung der Mikrobiota bei fettleibigen Menschen und Mäusen konnten eine entscheidende Rolle bei der Umwandlung der Nährstoffe in Energie spielen. Wobei ist der Zusammenhang zwischen Fettleibigkeit und Mikrobiota wahrscheinlich komplizierter als das einfache B/ F-Verhältnis. Mikrobielle Veränderung der intestinalen Darmflora ist ein wesentlicher aber nicht einziger Faktor für die Entwicklung von Adipositas. Umso wichtiger die

Ursachen für Fettleibigkeit zu bestimmen, um therapeutische oder präventive Implikationen einleiten zu können.

Trotz neuen Erkenntnissen und Befunden bleiben noch viele Fragen offen. Die Frage was bewirkt was, ist noch nicht endgültig beantwortet. Ist es Fettleibigkeit, die Veränderungen der Mikrobiota verursacht? Oder ein ungünstiges Essverhalten induziert dramatische Veränderungen in der Darmflorazusammensetzung? Welche Rolle spielen dabei solche Faktoren wie genetische Prädisposition, Lebensstil, Geografie, Herkunft, Hygiene usw.? Dies bleibt noch umstritten.

#### **14.Ausblick**

Die oben beschriebenen Untersuchungen beweisen die Relevanz der intestinale Mikrobiota für die Energiebilanz des Wirtes. Sowohl humane als auch tierische Studien zeigen mikrobielle Veränderungen der Darmflora und damit verbundenes Risiko krankhaftes Übergewicht zu entwickeln. Traditionelle Behandlungen wie Ernährungsumstellung auf kalorienarme Kost und mehr körperliche Aktivität können Fettsucht bis zu einem gewissen Grad bekämpfen. Eine gesunde Mikroflora kann vorteilhaft bei der Adipositasprävention sein (Sanz, Santacruz, De Palma, 2008, o. A.). Als neue Behandlungsstrategie im Kampf gegen Adipositas könnte intestinale Mikrobiota so manipuliert werden, dass das Auftreten von metabolischen Erkrankungen bei Menschen herabgesetzt wird. Die Idee dahinter berührt sich auf dem Ergebnis von Turnbaugh et al. Die Kolonisierung der keimfreien Mäuse mit dem Kot eines gesunden Menschen wurde erfolgreich fast identisch reproduziert und von Generation zu Generation ohne Rückgang in der Vielfalt übertragen. So könnte bspw. die Darmflora eines Adipösen durch die Mikrobiota einer schlanken Person ersetzt werden, um bessere Resultate im Kampf gegen überflüssige Pfunde erzielen zu können.

## Zusammenfassung

Diese Arbeit befasst sich mit der großen Pandemie moderner Gesellschaft, Adipositas und seinen Ursachen. Fettleibigkeit ist eine multifaktorielle metabolische Erkrankung. Als wesentliche Ursache für die Entstehung von Adipositas wird intestinale Darmflora zurzeit intensiv erforscht. Menschliche Darmflora besitzt enorme Vielfalt an Darmbakterien und als Bestandteil des Verdauungstraktes erfüllt die Darmflora wichtige metabolische Funktion im Organismus des Wirtes. Die unverdaulichen Nahrungsbestandteile, die der Wirt nicht spalten kann, werden durch enzymatische Aktivität der Darmbakterien abgebaut und dem Wirt zugänglich gemacht.

Mehrere Befunde zeigen gravierende Unterschiede in der Darmflorazusammensetzung von fettleibigen und schlanken Personen. Um den Zusammenhang zwischen Adipositas und Mikrobiota zu verstehen, wurden in die Arbeit mehrere Studien an Tiermodellen und Humanstudien miteinbezogen. Dabei wurden die Studien unter Berücksichtigung möglicher Ursache für die Entwicklung von Fettleibigkeit ausgewählt: Energieausbeute durch intestinale Mikrobiota und deren Einfluss auf die Energiebilanz des Wirtes sowie Wechselwirkung zwischen Ernährungs- und Darmflorazusammensetzung. Die ausgesuchten Studien haben gezeigt, dass Fettleibige und Normalgewichtige unterschiedliche Darmflorazusammensetzungen aufweisen. Der Unterschied besteht in dem Verhältnis, in dem zwei dominanten Bakterienphyla Bacteroidetes und Firmicutes zueinander stehen. Adipöse Menschen im Gegensatz zu schlanken Personen haben einen hohen Anteil an Firmicutes und geringen Anteil an Bacteroidetes. Der große Anteil an Firmicutes führt zur besseren Energiegewinnung aus der Nahrung. Dies kann erhöhte Fettakkumulation in Adipozyten und somit Adipositas-Entwicklung begünstigen.

Trotz zahlreichen Studien wird die Ursache-Wirkung-Beziehung zwischen Darmflora und Adipositas kontrovers diskutiert. Die Datenlage basiert meistens auf Tierexperimenten, Humanstudien hingegen liefern nicht ausreichende Beweise, um eine endgültige Empfehlung zu machen.

## Abstract

This work deals with the great pandemic of modern society, obesity and its causes. Obesity is a multifactorial metabolic disease. As a major cause for the development of obesity intestinal flora is being investigated intensely. Human intestinal flora has enormous variety of intestinal bacteria and as a constituent of the digestive tract it fulfills important metabolic function in the body of the host. The indigestible food components cannot be digested by the host, but that can be degraded by enzymatic activity of intestinal bacteria and made available for the host.

Several findings show very significant differences in the gut flora composition of obese and lean people. To understand the link between obesity and microbiota, in the work, several studies have been included in animal models and human studies. The studies were selected in consideration of possible causes for the development of obesity: energy yield by intestinal microbiota and their influence on the energy balance of the host as well as interaction between diet and gut flora composition. In fact, the selected studies have shown that the obese and normal-weight different intestinal flora compositions. The difference is in the ratio in which two dominant groups of bacteria (Firmicutes to Bacteroidetes) relate to each other. Obese people, in contrast to slim people have a high proportion of Firmicutes and low proportion of Bacteroidetes. The large amount of Firmicutes leads to better energy extraction from the food. This may favor increased fat accumulation in adipocytes and thus obesity development.

Despite numerous studies, the cause-effect-relationship between intestinal flora and obesity is controversial. The data is based mostly on animal studies, human studies, however, do not provide sufficient evidence to make a final recommendation.

## Literaturverzeichnis

- Arumugam, M.** (2011). Enterotypes of the human gut microbiome, in: Nature. Vol 473. S. 174-180.
- Autenrieth, I. B.** (2000). Die Ökologie der humanen Darmflora: physiologische und pathophysiologische Aspekte, in: J. Ernährungsmedizin. Nr. 4. S. 6-9.  
<http://www.kup.at/kup/pdf/409.pdf>. Stand 06.11.2012.
- Bäckhed, F. et al.** (2004). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage, in: Proc Natl Acad Sci USA. 101(44): 15718–15723.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC524219/>. Stand 06.11.2012.
- Beckmann G., Ruffer A.** (2000). Mikroökologie des Darms, Grundlagen, Diagnostik, Therapie. Hannover: Schlütersche GmbH & Co. KG.
- Bischoff, S. C.** (2012). Checkpoint für die Energiebalance, in: Aktuelle Ernährungsmedizin. 37. Jahrgang, Supplement 1. S. 15-18.
- Bischoff, S. C.** (2011). „Gut Health“: a new objective in medicine? in: BMC Medicine. 9:24 doi: 10.1186/1741-7015-9-24. <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/24>. Stand 06.11.2012.
- Bischoff, S. C.** (2009). Darmflora und Probiotika bei Adipositas und metabolischem Syndrom. Georg Thieme Verlag KG.  
[http://www.thieme.de/detailseiten/musterseiten/pdf/9783131448910\\_252\\_256.pdf](http://www.thieme.de/detailseiten/musterseiten/pdf/9783131448910_252_256.pdf). Stand 06.11.2012.
- Blaut, M.** (2012). Vielfalt der Kulturen. Zusammensetzung und Funktion der Mikrobiota im Darm, in: Aktuelle Ernährungsmedizin. 37. Jahrgang, Supplement 1. S. 2-6.
- Braegger, C.** (2012). Stopp den Pathogenen! Probiotika in der Pädiatrie: Hintergrund und Evidenz, in: Aktuelle Ernährungsmedizin. 37. Jahrgang, Supplement 1. S. 19-22.

**Braune, A.** (2012). Für gesundes Gedeihen! Einflussfaktoren auf die Entwicklung und Zusammensetzung der Bakteriengemeinschaft im Darm, in: Aktuelle Ernährungsmedizin. 37. Jahrgang, Supplement 1. S. 7-10.

**CORDIS, Forschungs- & Entwicklungsinformationsdienst.** (2011). Einteilung von Darmbakterien in drei Enterotypen.

[http://cordis.europa.eu/fetch?CALLER=DE\\_NEWS&ACTION=D&SESSION=&RCN=33426](http://cordis.europa.eu/fetch?CALLER=DE_NEWS&ACTION=D&SESSION=&RCN=33426). Stand 28.10.2012.

**Claesson M. J. et al.** (2011). Microbiology: Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly, in: Proc Natl Acad Sci USA. 108(Supplement\_1): 4586–4591.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3063589/>. Stand 06.11.2012.

**De Filippo, C. et al.** (2010). Evolution. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa, in: Proc Natl Acad Sci USA. 107(33): 14691–14696.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2930426/>. Stand 06.11.2012.

**Der Brock Haus (Hrsg.)** (2004). Ernährung. Gesund essen, bewusst bleiben. 2. überarbeitete Auflage. Leipzig Mannheim: F.A. Brockhaus GmbH.

**DiBaise, J. K. et al.** (2008). Gut Microbiota and Its Possible Relationship With Obesity, in: Mayo Clinic Proceeding. April 2008, 83(4). S.460-469.

**Ding, S. et al.** (2010). High-Fat Diet: Bacteria Interactions Promote Intestinal Inflammation Which Precedes and Correlates with Obesity and Insulin Resistance in Mouse, in: PLoS One. 5(8): e12191.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2922379/>. Stand 06.11.2012.

**Eckburg, P. B. et al.** (2005). Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora, in: Science. 308(5728): 1635–1638.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1395357/>. Stand 30.11.2012.

**Fankhänel, S.** (2007). Epidemie Adipositas, in: Ernährung, Wissenschaft und Praxis. Band 1, Heft 9, Springer Verlag. S. 418-420. <http://www.springer->

[gup.de/media/pdf/fuer\\_alle\\_lesbar/ewp/ausgabe\\_09\\_07/ewp\\_09\\_07\\_418\\_420.pdf](http://gup.de/media/pdf/fuer_alle_lesbar/ewp/ausgabe_09_07/ewp_09_07_418_420.pdf).  
Stand 12.11.2012.

Friedrichs, A. et al. (2012). Beeinflusst die Darmflora Gesundheit und Krankheit - oder umgekehrt? in: BIOSpektrum. 18. Jahrgang. S. 284-286.  
<http://biospektrum.de/sixcms/media.php/1093/12268-012-0179-7.pdf>. Stand  
05.12.2012.

Friedrichsen, H.-P. (2004). Darmschleimhaut-Barriere, intestinale Immunregulation und Mikronährstoffe, in: OM Zeitschrift für Orthomolekulare Medizin. Nr. 3. S.4-9.

Gophna, U. (2011). The Gut of Dietary Habits, in: Science. Vol. 334. S. 45-46.

Gorkiewicz, G. (2009). Bedeutung der normalen Darmflora für Gesundheit und Krankheitsentstehung, in: J Gastroenterol .Hepatol .Erkrankungen. Nr. 7 (1). S. 15-17. <http://www.kup.at/kup/pdf/7811.pdf>. Stand 25.11.2012.

Greenblum, S., Turnbaugh, P. J., Borenstein, E. (2012). Metagenomic systems biology of the human gut microbiome reveals topological shifts associated with obesity and inflammatory bowel disease, in: PNAS. vol. 109 no. 2 594-599.  
<http://www.pnas.org/content/109/2/594.full>. Stand 07.11.2012.

Hammer, H.F., Aichbichler, B. (2003). Probiotika und Präbiotika: Grundlagen, Einsatz und Wirkungen beim gesunden und kranken Menschen, in: J. Ernährungsmedizin. Nr. 2. S. 16-24. <http://www.kup.at/kup/pdf/1477.pdf>. Stand 28.10.2012.

Hildebrandt, M. A. et al. (2009). High Fat Diet Determines the Composition of the Murine Gut Microbiome Independently of Obesity, in: Gastroenterology. 137(5): 1716–24.e1-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2770164/>. Stand  
06.11.2012.

Jumpertz, R. et al. (2011). Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans, in: Am J Clin Nutr. 94(1): 58–65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3127503/>. Stand  
9.11.2012.

- Kasper, H.** (2009). Ernährungsmethodik und Diätetik. 11. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag.
- Kasper, H.** (2004). Ernährungsmethodik und Diätetik. 10. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag.
- Ley, R. E. et al.** (2005). Microbiology. Obesity alters gut microbial ecology, in: Proc Natl Acad Sci USA. 102(31): 11070–11075.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1176910/>. Stand 07.11.2012.
- Li, M. et al.** (2008). Microbiology. Symbiotic gut microbes modulate human metabolic phenotypes, in: Proc Natl Acad Sci USA. 105(6): 2117–2122.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2538887/>. Stand 07.11.2012.
- Marchesi, J., Shanahan, F.** (2007). The normal intestinal microbiota, in: Current Opinion in Infectious Diseases. Nr. 20. S. 508-513.
- Meier, R.** (2012). Die Abwehr unterstützen. Wie die intestinale Mikrobiota das adaptive und angeborene Immunsystem stimulieren kann, in: Aktuelle Ernährungsmedizin. 37. Jahrgang, Supplement 1. S. 19-22.
- Musso, G., Gambino, R., Cassader, M.** (2010). Obesity, Diabetes, and Gut Microbiota. The hygiene hypothesis expanded? in: Diabetes Care. 33(10): 2277–2284.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2945175/>. Stand 06.11.2012.
- Neumeister, B. et al.** (2009). Mikrobiologische Diagnostik. Bakteriologie, Mykologie, Virologie, Parasitologie. 2. vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart New York: Thieme Verlag.
- NVS National Verzehrstudie II, Max Rubner-Institut Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel (Hrsg.).** (2008). NVS Ergebnisbericht Teil 2. Bundesweite Befragung zur Ernährung von Jugendlichen und Erwachsenen. Karlsruhe.  
[http://www.was-esse-ich.de/uploads/media/NVSII\\_Abschlussbericht\\_Teil\\_2.pdf](http://www.was-esse-ich.de/uploads/media/NVSII_Abschlussbericht_Teil_2.pdf).  
 Stand 12.11.2012.

**Sanz, Y., Santacruz, A., De Palma, G. (2008).** Insights into the Roles of Gut Microbes in Obesity, in: *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2008: 829101.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2648620/>. Stand 02.12.2012.

**Silbernagl, S., Despopoulos, A. (2007).** Taschenatlas Physiologie, Verdauung. 7. Auflage. Stuttgart New York: Thieme Verlag.

**Tilg, H. (2010).** Obesity, Metabolic Syndrome, and Microbiota, in: *J Clin Gastroenterol.* Volume 44, Suppliment 1. S. 16-18.

**Tilg, H., Kaser, A. (2011).** Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction, in: *J Clin Invest.* 121(6): 2126–2132.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3104783/>. Stand 06.11.2012.

**Turnbaugh P. J. et al. (2009).** The Effect of Diet on the Human Gut Microbiome: A Metagenomic Analysis in Humanized Gnotobiotic Mice, in: *Sci Transl Med.* 1(6): 6ra14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2894525/>. Stand 28.10.2012.

**Vael, C., Desager, K. (2009).** The importance of the development of the intestinal microbiota in infancy, in: *Current Opinion in Pediatrics.* Nr. 21. S. 794-800.

**Vael, C. et al. (2011).** Intestinal microflora and body mass index during the first three years of life: an observational study, in: *Gut Pathog.* 3: 8.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3118227/>. Stand 06.11.2012.

**Vrieze, A. et al. (2010).** The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition, in: *Diabetologia.* 53(4): 606–613.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2830587/>. Stand 12.11.2012.

**WHO World Health Organisation. (2007).** Die Herausforderung Adipositas und Strategie zu ihrer Bekämpfung in der Europäischen Region der WHO.

[http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0003/98247/E89858G.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/98247/E89858G.pdf). Stand 07.11.2012.

**Wu, G. D. et al. (2011).** Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes, in: *Science.* Vol. 334. S. 105-108.