

Hochschule für Angewandte Wissenschaften

Fakultät Life Science

Studiengang Ökotoxikologie

**Können Omega-3-Fettsäuren durch Modulation
des Darmmikrobioms die Entzündungsaktivität bei chronisch
entzündlichen Darmerkrankungen lindern?**

Eine Übersicht zu Wirkmechanismen und klinischen Studien

Bachelorarbeit

Tag der Abgabe: 27.02.2018

Betreuender Prüfer: Prof. Dr. Jürgen Lorenz

Vorgelegt von: Vivian Lelleck

Zweite Prüferin: Prof. Dr. Sibylle Adam

Matrikelnummer: XXXXXXXXXX

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1. Einleitung	1
2. Vorgehen	2
3. Darmmikrobiom	3
3.1 Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota.....	3
3.2 Funktion der Darmflora.....	5
3.3 Darmbarriere	5
3.3.1 Darmschleimhaut	6
3.3.2 Darmassoziiertes lymphatisches Gewebe	6
3.3.3 Mikrobielle Barriere	9
3.4 Nutzen für den Wirt	9
3.4.1 Vitaminsynthese.....	10
3.4.2 Mikrobielle Fermentation.....	10
4. Omega-3-Fettsäuren	11
4.1 Chemische Struktur.....	11
4.2 Die verschiedenen Arten der Omega-3-Fettsäuren	12
4.2.1 Gesundheitsförderliche Aspekte der Omega-3-Fettsäuren	13
5. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen.....	15
5.1 Epidemiologie.....	15
5.2 Symptome	15
5.3 Pathophysiologie	16
5.4 Therapie	18
6. Methodik	18
7. Ergebnis der Literaturrecherche	20
7.1 Die veränderte Mikrobiota bei CED.....	20
7.1.1 Ergebnisse der Studien.....	21
7.1.2 Resultat.....	24
7.2 Auswirkungen von Omega-3-Fettsäuren auf das Darmmikrobiom	25

7.2.1	Ergebnisse der Studien.....	25
7.2.2	Resultat.....	30
7.3	Auswirkungen von mikrobiell-produzierten SCFAs auf CED.....	30
7.3.1	Ergebnisse der Studien.....	30
7.3.2	Resultat.....	38
8.	Diskussion	38
9.	Fazit	40
	Literaturverzeichnis	VI
	Anhang	
	1. Bakterienliste	
	Eidesstattliche Erklärung	

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Mengenmäßige Zusammensetzung der Darmmikrobiota auf Phyla-Ebene.....	4
Abbildung 2:	Vereinfachte Darstellung des GALT.....	7
Abbildung 3:	Zusammensetzung der SCFAs.....	10
Abbildung 4:	Vereinfachte Darstellung einer Omega-3-Fettsäure (α -Linolensäure) C18:3n-3.....	12
Abbildung 5:	Vereinfachte Darstellung des Eicosanoid-Stoffwechsels aus Omega-Fettsäuren.....	14
Abbildung 6:	Hauptformen der CED.....	16
Abbildung 7:	Beispiele für die Veränderung der Gattungen nach Omega-3-Aufnahme und Washout.....	26
Abbildung 8:	Nährstoffzusammensetzung der Walnuss- und Ersatzkost...	27
Abbildung 9:	Hemmung der NF- κ B-Aktivität durch SCFAs.....	31
Abbildung 10:	Expressionslevel der Gene unter Einfluss von MG-132, SB203580, Acetat, Propionat und Butyrat.....	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Darstellung der Literaturrecherche und verwendete Studien.....	19
Tabelle 2:	PICOR-Tabelle – die veränderte Mikrobiota bei CED.....	22
Tabelle 3:	PICOR-Tabelle – Auswirkungen von Omega-3-Fettsäuren auf das Darmmikrobiom.....	28
Tabelle 4:	Darstellung der Studienergebnisse von Breuer et al., 1997.....	33
Tabelle 5:	PICOR-Tabelle – Auswirkungen von mikrobiell-produzierten SCFAs auf CED.....	35

Abkürzungsverzeichnis

CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
MC	Morbus Crohn
CU	Colitis Ulcerosa
GALT	Gut associated lymphoid tissue – darmassoziiertes lymphatisches Gewebe
PP	Peyer'sche Plaques
LP	Lamina Propria
IL	Intraepitheliale Lymphozyten
IgA	Immunglobulin-A
sIgA	Sekretorisches Immunglobulin-A
SCFA	Short chain fatty acid – kurzkettige Fettsäuren
EPA	Eicosapentaensäure
DHA	Docosahexaensäure
DSS	Dextran Sodium Sulfat

1. Einleitung

Die menschliche Darmmikrobiota weist circa 100 Billionen Bakterien auf und ist grundsätzlich besonders nutzbringend für den Wirt. Sie schützt etwa vor enteropathogenen Keimen, absorbiert Nährstoffe aus der Nahrung zur Energiegewinnung und gewährleistet eine intakte Immunfunktion. Die Darmmikrobiota hat infolgedessen Einfluss auf die allgemeine Gesundheit und das Wohlbefinden des Menschen (Lozupone, Stombaugh, Gordon, Jansson, & Knight, 2012).

Eine bakterielle Fehlbesiedlung des Darms, welche beispielsweise durch Infektionen, Medikamente, ungesunde Ernährung oder psychischen Stress hervorgerufen werden kann, kann zu einer Fehlsteuerung des Immunsystems führen. So wird eine Vielzahl von gastrointestinalen und systemischen Erkrankungen mit einer veränderten Darmmikrobiota assoziiert.

Eine Dysbiose der intestinalen Mikrobiota könnte aufgrund des unmittelbaren Zusammenhangs zwischen der Darmmikrobiota und dem Immunsystem die Entstehung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) – wie Morbus Crohn (MC) oder Colitis Ulcerosa (CU) – begünstigen (Renz, von Mutius, Brandtzaeg, Cookson, Autenrieth, & Haller, 2011). Grund hierfür könnte sein, dass es bei der CED zu einer dysregulierten immunologischen Abwehrreaktion gegenüber der intestinalen Mikrobiota kommt. In Deutschland leiden Schätzungen zufolge 320.000 Menschen an einer CED, die Tendenz ist steigend (Bokemeyer, 2007). Diese Darmerkrankungen manifestieren sich meist im jungen Erwachsenenalter, werden aber auch schon im Kindesalter vereinzelt diagnostiziert (Wehkamp, Götz, Herrlinger, Steurer, & Stange, 2016). Sie gehen regelmäßig mit starken Schmerzen, Gewichtsverlusten, Mangelzuständen und einer starken Einschränkung der Lebensqualität einher (Novacek & Vogelsang, 2013).

Omega-3-Fettsäuren sind für ihre entzündungshemmende und schmerzlindernde Wirkung bei chronischen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis bekannt (Calder, 2006). Vereinzelt Studien weisen zudem darauf hin, dass die Supplementation von Omega-3-Fettsäuren auch einen entzündungshemmenden Effekt bei CED haben könnte (Scaioli, Liverani, & Belluzzi, 2017).

Da ein direkter Zusammenhang zwischen dem Immunsystem und der Darmmikrobiota besteht (Autenrieth, 2000), wäre es denkbar, dass die Omega-3-Fettsäuren durch eine Modulation der Darmbakterien einen Einfluss auf die Entzündungsaktivität der CED haben könnten.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Beeinflussung und Veränderung der Darmmikrobiota durch Omega-3-Fettsäuren anhand einer Literaturrecherche analytisch zu untersuchen, um sodann zu prüfen, ob eine veränderte Darmmikrobiota wiederum einen immunregulierenden Effekt bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen hat.

2. Vorgehen

Diese Arbeit ist in einen deskriptiven und einen analytischen Teil gegliedert. Der deskriptive Abschnitt befasst sich zu Anfang mit der Beschreibung der Darmmikrobiota sowie deren Aufbau und Funktion im Körper. Hierbei wird genauer auf die Darmschleimhaut, das darmassoziierte lymphatische Gewebe (*gut associated lymphoid tissue*, GALT) und die mikrobielle Barriere – als Teil der Darmbarriere – eingegangen. Ziel dieser Arbeit ist es allerdings nicht, die detaillierten Abläufe des unspezifischen und spezifischen Immunsystems näher zu beleuchten. Es werden im Rahmen dieser Arbeit lediglich die Besonderheiten des intestinalen Immunsystems hervorgehoben und erklärt. Zudem wird spezieller auf die mikrobielle Fermentation der Kohlenhydrate eingegangen, da bei diesem Vorgang ein Stoffwechselprodukt entsteht, das für die Beantwortung der Forschungsfrage im analytischen Teil von Bedeutung sein wird. Auf die Stoffwechselwege der Fette und Proteine wird ebenfalls nicht weiter eingegangen.

Nachfolgend werden sodann die chemische Struktur und die verschiedenen Arten und Funktionsweisen von Omega-3-Fettsäuren im Körper genauer erläutert.

Schließlich folgt die Darstellung der CED, einschließlich Epidemiologie, Symptomatik und Pathophysiologie.

Der vorstehend erläuterte deskriptive Teil der Arbeit wurde weitestgehend mit Literatur der Bibliothek der HAW Hamburg an der Life Science Fakultät erarbeitet. Vereinzelt wurden digitale Magazin-, oder Zeitschriftenartikel verwendet.

Dem deskriptiven Teil schließt sich der analytische Teil dieser Arbeit an, welcher mit der Methodik eingeleitet wird. Im Rahmen dessen wird das Vorgehen während der Literaturrecherche beschrieben, welche für die Beantwortung der Forschungsfrage essentiell ist. Dabei wird die Ausgangsfrage in drei Teilfragen unterteilt, welche nacheinander einer Bearbeitung zugeführt werden. Abgeschlossen wird diese Arbeit mit der Darstellung der Ergebnisse, mit einer anschließenden Diskussion und einem Fazit, welches die gewonnenen Erkenntnisse zusammenfasst.

3. Darmmikrobiom

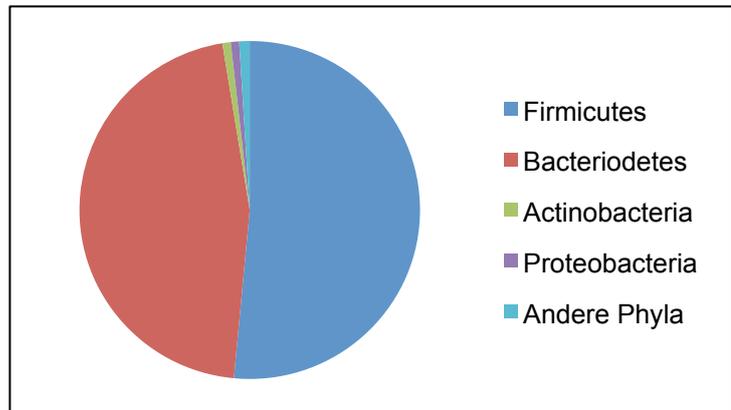
Der menschliche Körper ist sowohl auf seiner äußeren Oberfläche, zu nennen sind hier etwa Haut und Bindehaut, als auch auf seinen inneren Oberflächen, wie etwa Gastrointestinaltrakt, der obere Respirationstrakt, die Vagina und die Harnröhre, mit Mikroorganismen besiedelt. Die Gesamtheit der kolonisierenden Mikroorganismen wird als Mikrobiom, oder auch als Mikrobiota bezeichnet (Heizmann, Döller, Kropp, & Bleich, 1999). Zur Beantwortung der Forschungsfrage ist es notwendig einen Überblick über den Aufbau und die Funktion der Darmmikrobiota zu bekommen. Diese wird im folgenden Abschnitt genauer erläutert.

3.1 Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota

Der Gastrointestinaltrakt wird von Bakterien, Archaeen und Eukaryoten besiedelt. Die Bakterien machen dabei mengenmäßig den größten Anteil der Mikroorganismen im Darm aus. Die intestinale Mikrobiota besteht aus circa 100 Billionen Bakterien. Die Bakteriendichte steigt vom Magen (10^1 - 10^3 Bakterien/ml Darminhalt) bis zum Colon (10^{12} Bakterien/ml Darminhalt) kontinuierlich an (Haller & Hörmannspenger, 2015).

Die gesamte Bakterienanzahl im Darm übersteigt die Anzahl der körpereigenen Zellen um das Zehnfache, was die Darmmikrobiota zu einem hochkomplexen Konstrukt, mit einer Vielfalt von Funktionen, macht.

Die Zusammensetzung der Mikrobiota im Darm ist auf verhältnismäßig wenige Phyla beschränkt. Hingegen ist die Diversität auf der Ebene der Bakterienspezies sehr hoch. Es konnten bereits 1.000 verschiedene Spezies detektiert



werden, welche im Darm vorkommen können. Hierbei bilden die Anaerobier, die zum

Abbildung 1: Mengenmäßige Zusammensetzung der Darmmikrobiota auf Phyla-Ebene.

Eigene Darstellung in Anlehnung an: Haller & Hörmannspenger, 2015; Ley, Peterson, & Gordon, 2006

Überleben nicht auf Sauerstoff angewiesen sind und für die Sauerstoff Zellgift ist, die dominierende Gruppe. Das Verhältnis von Anaerobiern und Aerobiern im Dickdarm beträgt Schätzungen zufolge 10.000 zu 1 (Beckmann & Ruffer, 2000). Die dominierenden anaeroben Phyla sind *Firmicutes*, *Bacteroidetes* sowie *Actinobacteria* und *Proteobacteria*. Sie machen zusammen 99% der Bakterien im Darm aus (Ley, Peterson, & Gordon, 2006) (Abbildung 1).

Der größte Teil der dominierenden Mikrobiota gehört zu den Gattungen der *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Prevotella*, *Alistipes* *Faecalibacterium*, *Streptococcus* und *Bifidobacterium*.

Dabei wird zwischen zwei Gruppen von Mikrobiota differenziert. Zum einen gibt es die wandständigen Bakterien, die in den Mucus des Darms eingebettet sind. Sie werden auch als obligate, residente oder autochthone Flora bezeichnet. Zum anderen werden in der Literatur die passageren Darmbakterien beschrieben, die auch als luminale oder transiente Flora bezeichnet werden und das Darmlumen besiedeln. Sie bestehen aus abgeschilferten Zellen der obligaten Flora sowie aus oral zugeführten Mikroorganismen (Beckmann & Ruffer, 2000).

Die konkrete Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota ist von verschiedenen Wirtsfaktoren, wie Alter, Gesundheitszustand, Lebensumfeld, Medikation oder Ernährungsstatus, abhängig (Haller & Hörmannspberger, 2015). Aus diesem Grund ist die Charakterisierung einer „normalen“ menschlichen Darmmikrobiota kaum möglich (Lozupone, Stombaugh, Gordon, Jansson, & Knight, 2012).

Menschen mit einer faserreichen und vorwiegend vegetarischen Kost weisen eine erhöhte Kolonisierung von aeroben Bakterien auf, wohingegen bei Menschen, die eine fleischreiche Kost bevorzugen, eine höhere Anzahl von anaeroben Bakterien ansässig ist.

3.2 Funktion der Darmflora

Die Mikroorganismen der Darmflora sind für die Aufrechterhaltung des ökologischen Gleichgewichts im Körper von entscheidender Bedeutung. Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Bakterienspezies und zwischen den Bakterien und den Wirtszellen sorgen für ein stabiles Ökosystem (Autenrieth, 2000).

Dieses Gleichgewicht schützt vor pathogenen Invasionen sowie chronischen Entzündungen und reguliert die Immunität des Wirts. Eine Dysbiose der Darmmikrobiota kann die Wahrscheinlichkeit einer erhöhten Infektanfälligkeit und Immunverwirrung erhöhen. So sind viele gastrointestinale und systemische Erkrankungen mit einer veränderten Darmmikrobiota assoziiert (Renz, von Mutius, Brandtzaeg, Cookson, Autenrieth, & Haller, 2011).

Doch die intestinale Mikrobiota ist nicht nur für die Prävention von gastrointestinalen oder systemischen Erkrankungen essentiell, sondern sie hat auch einen entscheidenden Einfluss auf die Darmbarriere und gewährleistet so eine intakte Immunfunktion.

3.3 Darmbarriere

Über den Darm kann eine Vielzahl von pathogenen Keimen in den Körper gelangen. Grund hierfür ist, dass die physiologische Funktion des Darms, im Sinne der Nährstoffresorption und Sekretionsmechanismen, trotz notwendiger Abwehrbarriere-

ren die Permeabilität des Darms gewährleistet muss (Janeway, Travers, Walport, & Shlomchik, 2002). Neben den unspezifischen Faktoren wie Acidität des Magensaftes, mikrobizide Wirkung von Verdauungssekreten, Darmperistaltik und Muzinsekretion (Beckmann & Rüffer, 2000, S. 68), nehmen die Darmschleimhaut, das darmassoziierte Immunsystem und die Darmmikrobiota – als funktionelle Einheit – eine entscheidende Rolle bei der Schutzfunktion des Wirtes ein.

3.3.1 Darmschleimhaut

Die Epithelzellen der Darmschleimhaut bilden als dichter Zellverbund eine Grenzfläche gegen eindringende Mikroorganismen. Diese Epithelschicht ist durch *tight junctions* zwischen den Epithelzellen abgedichtet. Dies verhindert ein parazelluläres Eindringen von Stoffen und Mikroorganismen. Eine auf dem Epithel aufliegende Mukos-Schicht verhindert zusätzlich das Anheften pathogener Mikroorganismen (Bischoff & Meuer, 2012).

Die Epithelzellen sind zum einen für die Aufnahme von Nährstoffen zuständig, dienen aber zum anderen auch als intestinale Barriere und immunologischer Wächter im kontrollierten Austausch des Organismus mit der Umwelt (Haller & Hörmannspurger, 2015).

Die epitheliale Grenzschicht ist in der Lage Mustererkennungsrezeptoren (Pattern Recognition Receptors, PRR), Zytokine, Chemokine sowie deren Rezeptoren, MHC-Moleküle und kostimulatorische Moleküle zu exprimieren. In einem gesunden Menschen löst die Expression bei omnipräsenten, nicht gefährlichen Molekülen keine dauerhafte, entzündliche Aktivierung der Epithelzellen aus. Zudem kann sie über diverse Signalwege mit dem darmassoziierten lymphatischen Gewebe kommunizieren und so immunologische und entzündliche Prozesse begünstigen.

3.3.2 Darmassoziiertes lymphatisches Gewebe

Das GALT, welches auch als darmassoziiertes Immunsystem bezeichnet wird, ist Teil der spezifischen Immunabwehr und weist die größte Ansammlung von Immunzellen in unserem Körper auf. Das GALT gewährleistet durch diverse Funktio-

nen eine orale Toleranz und die Toleranz gegenüber körpereigenen Antigenen. Die Immunzellen differenzieren zwischen potentiell pathogenen Keimen und gesunden Molekülen und sorgen so für die angesprochene Toleranz.

Der Darm verfügt über spezielle Kompartimente, die durch spezielle Charakteristika den anspruchsvollen Bedürfnissen der Immunfunktion des Darms gerecht werden. Dazu gehören organisierte, lymphatische Strukturen, wie die Peyer'schen Plaques (PP), die mesenterialen Lymphknoten, die lymphatischen

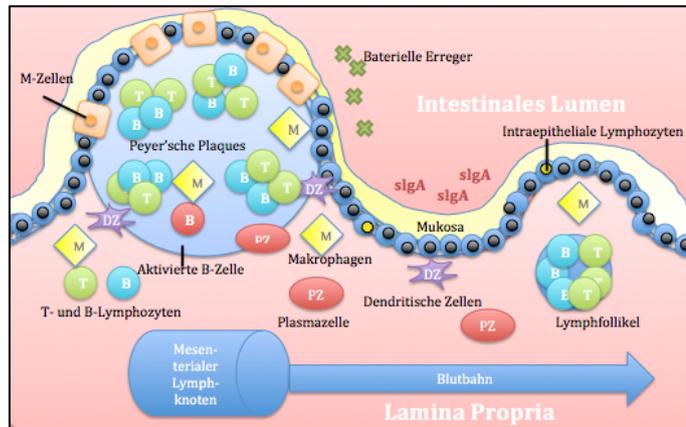


Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung des GALT.
Eigene Darstellung, in Anlehnung an Fagarasan & Honjo, 2003

Follikel sowie die lymphatische Infiltration der Lamina Propria (LP) und die intraepithelialen Lymphozyten (IEL) (Duchmann, Hoffmann, Marth, Schneider, Sallmach, & Zeitz, 1999).

Bei den PP handelt es sich um Kompartimente, bestehend aus einer Anhäufung von Lymphfollikeln, die direkt unter der follikelassoziierten Epithelschicht liegen und mit dem bloßen Auge erkennbare Aufwölbungen im Darmlumen bilden. In der Epithelschicht befinden sich Mikrofaltenzellen (M-Zellen) statt Mikrovilli. Die M-Zellen haben engen Kontakt zum Darminhalt und sind für die Aufnahme und Weiterleitung der Mikroorganismen und Antigene an die Makrophagen, mittels Transzytose, zuständig. Zudem besitzt die Basalmembran, welche die Epithelzelle umgibt, Poren, durch die Makrophagen und dendritische Zellen Fortsätze in das Darmlumen führen und so Antigene aufnehmen können (Bischoff & Meuer, 2012).

Die Makrophagen präsentieren das Antigen über die T-Lymphozyten den B-Lymphozyten, die durch diesen Vorgang aktiviert werden. Die aktivierten B-Zellen werden über die mesenterialen Lymphknoten ins Blut und anschließend wieder zurück in den Darm geleitet. Um diese spezifische Eigenschaft zu unterstützen, werden die aktivierten B-Zellen der PP mit sogenannten Adressmolekülen ausgestattet, die es ihnen ermöglichen, spezifisch in den Darm zurückzugelangen (Pabst, 2012) (Abbildung 2).

Der größte Teil der B-Zellen zirkuliert in die Lymphfollikel der PP. Es folgt die Umwandlung der B-Zellen in Immunglobulin A (IgA) produzierende Plasmazellen. Diese Antikörper werden an die Darmschleimhautzellen abgegeben und zum Schutz vor Verdauungsenzymen und endogenen und mikrobiellen Proteasen, mit einer Glykoproteinschicht versehen (sekretorisches Immunglobulin A, sIgA). Die IEL in der Epithelschicht dienen dabei als Regulator- und Effektorzellen. Sie induzieren und unterhalten die Schleimhautimmunität durch Regulierung der sIgA-Produktion. Die Antikörper binden sich an das entsprechende Antigen und werden so nicht resorbiert, sondern ausgeschieden. Das sIgA dient insoweit als Schutzschicht der Darmschleimhautoberfläche. Hierdurch kann das Anheften und die Invasion von pathogenen Substanzen durch eine Immunexklusion verhindert werden (Faller & Schünke, 2012).

Bei einer Infektion durch intestinale Erreger werden proinflammatorische Signalmoleküle anhaltend hochreguliert um so eine effektive Immunabwehr einzuleiten. Diese Immunreaktion bleibt solange aktiv, bis der Erreger vollständig eliminiert ist (Haller & Hörmannspurger, 2015).

Bei der Aufnahme unbekannter Antigene aus der Nahrung kommt es zur Generation von antigenspezifischen T-Lymphozyten in den PP, wodurch es zur Ausschüttung von supprimierenden Zytokinen, beziehungsweise Interleukinen wie IL-4 oder IL-10, sowie TNF- β kommt (aktive Suppression). Diese Zytokin-produzierenden Zellen werden auch als T-Helfer-Th₃-Zellen bezeichnet und werden nur bei oraler Antigengabe, nicht aber bei systemischer Antigengabe generiert. Die Induktion dieser oralen Toleranz wird ebenfalls durch die Mechanismen der klonalen Deletion und klonalen Anergie der antigenspezifischen T-Zelle vermittelt. Die Antigenexpression moduliert dabei die Art des immunologischen Mechanismus. Eine hohe Antigenexpression führt zur klonalen Deletion und Anergie, eine geringe Expression zu einer aktiven Suppression (Marth & Zeitz, 1999).

Durch die orale Toleranz werden die Aktivierung des Epithels und die Immunantwort durch die IEL unterdrückt. Die Hauptaufgabe der IEL ist es also – auch im Sinne der oralen Toleranz – suppressiv auf systemische Immunreaktionen zu wirken (Beckmann & Ruffer, 2000).

3.3.3 Mikrobielle Barriere

Der menschliche Darm besitzt eine circa 300-500 m² große resorptive Oberfläche und benötigt aufgrund der morphologisch-funktionellen Durchlässigkeit, für die Aufnahme von Nährstoffen, einen Schutz vor eindringenden pathogenen Keimen und Schadstoffen aus der Nahrung. Dieser Schutz bedarf einer extrinsischen Barriere, die durch eine Kolonisationsresistenz den Wirt vor dem Eindringen, dem Ansiedeln und der Vermehrung von pathogenen Mikroorganismen in der Darmmukosa schützt (Beckmann & Ruffer, 2000).

Ein intaktes mikrobielles Ökosystem kann über die direkte Mikroben-Pathogen-Wechselwirkung, als auch durch die Modulation von Wirtsfunktionen zur Prävention von Infektionserkrankungen beitragen.

Die Besetzung von Adhäsionsstellen durch kommensale Mikroorganismen verhindert die Anheftung potentiell pathogener Mikroorganismen. Außerdem sondern manche Mikroorganismen antibakterielles Sekret ab, sogenannte Bakteriozine oder Mikroazine, wodurch ebenfalls die Ansiedlung, beziehungsweise das Überleben von Bakterien verhindert werden kann (Bischoff & Meuer, 2012). Eine Vermehrung von potentiell schädigenden Mikroorganismen kann zudem durch die Depletion von bestimmten limitierenden Nährstoffen und Spurenelementen durch die zahlenmäßig überwiegenden vorkommenden kommensalen Mikroorganismen verhindert werden. Eine Ansäuerung des Darmmilieus, durch die Produktion von kurzkettigen Fettsäuren durch Laktobazillen oder Bifidobakterien, kann ebenfalls die Überlebenschance säuresensitiver pathogener Bakterien herabsenken (Haller & Hörmannspurger, 2015).

3.4 Nutzen für den Wirt

Neben dem skizzierten Schutz vor eindringenden Mikroorganismen, ist die intestinale Mikrobiota auch in weiterer Hinsicht nutzbringend für den Wirt.

Zusätzlich zu der beschriebenen Barrierefunktion haben die intestinalen Mikroorganismen unter anderem Einfluss auf den Stoffwechsel der Darmschleimhaut, auf die Darmmotilität und auf die Vitaminsynthese.

3.4.1 Vitaminsynthese

Einige Mikroorganismen produzieren verschiedene Vitamine, wie zum Beispiel Folsäure, Biotin, Niacin, Pantothersäure und auch Vitamin K.

Zudem spielt die Mikrobiota eine wichtige Rolle bei den Protein-, Fett- und Kohlenhydratstoffwechseln (Beckmann & Ruffer, 2000). Auf letzteren wird im nachfolgenden Kapitel genauer eingegangen, da die Fermentation ein entscheidendes Endprodukt liefert, das im Hinblick auf die Forschungsfrage, einen Einfluss auf Entzündungsreaktionen im Körper haben kann.

3.4.2 Mikrobielle Fermentation

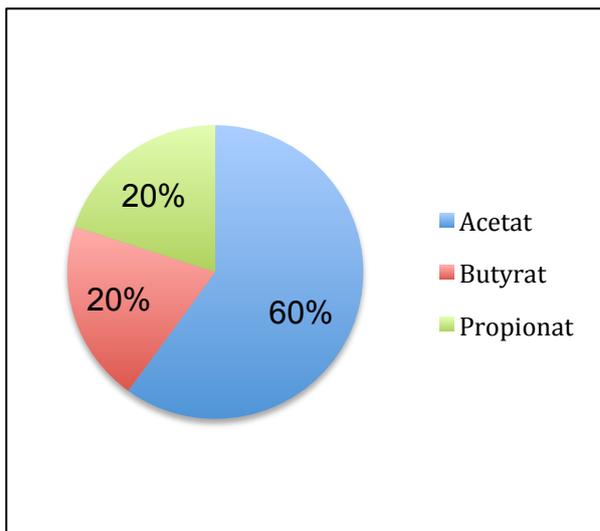


Abbildung 3: Zusammensetzung der SCFAs.
Eigene Darstellung, in Anlehnung an Martin, Fijalkowski, & Dörrschuck, 2017

Durch die Fermentation von vorwiegend komplexen Kohlenhydraten, die durch die Alpha-Amylase im Duodenum nicht abgebaut werden können, kommt es durch die anaerobe Mikrobiota zur Produktion von H_2 , CO_2 und kurzkettigen Fettsäuren (Short Chain Fatty Acids, SCFA) (Schoefer, 2014). Diese mikrobiell produzierten kurzkettigen Fettsäuren – insbesondere Acetat (Essigsäure), Propionat (Propionsäure) und Butyrat (Buttersäure) – werden fast vollständig aus dem Darm resorbiert und durch Oxidation metabolisiert. Bei einem gesunden Menschen beträgt das Verhältnis von Acetat zu Propionat zu Buttersäure 3:1:1 (Martin, Fijalkowski, & Dörrschuck, 2017) (Abbildung 3).

Acetat wird ins periphere Blut aufgenommen und in verschiedenen Geweben verstoffwechselt. Die Propionsäure wird hingegen von der Leber metabolisiert. Die Buttersäure wiederum trägt zum Energiestoffwechsel der Kolonozyten bei und deckt den Energiebedarf der Darmepithelzellen zu 80%. Darüberhinaus ist sie zu 30% an dem Energiehaushalt des Körpers beteiligt.

Zu den butyratproduzierenden Mikroorganismen gehören insbesondere Bakterien der Familie der *Clostridien*, wie *Faecalibacterium*, *Roseburia* oder *Rominococcus* (LeBlanc, Chain, Martín, Bermúdez-Humáran, Courau, & Langella, 2017).

Butyrat stimuliert zudem die Mukusbildung in den Kolonozyten und trägt damit zur Stabilisierung der Darmbarriere bei.

Der Buttersäure wird zudem eine anti-inflammatorische und immunmodulierende Wirkung bei CED zugesagt (Hamer, Jonkers, Venema, Vanhoutvin, Troost, & Brummer, 2008). Eine genauere Betrachtung und Analyse dieser These wird in der Literaturrecherche dieser Arbeit vorgenommen (Kapitel 7.3)

Um weiter auf die Forschungsfrage einzugehen, bedarf es eines Einblicks in die Physiologie und Wirkmechanismen der Omega-3-Fettsäuren um im nachfolgenden analytischen Teil der Arbeit die Verbindung zwischen der Darmmikrobiota und den Omega-3-Fettsäuren herzustellen (Kapitel 7.2)

4. Omega-3-Fettsäuren

Omega-3-Fettsäuren sind essentielle, mehrfach ungesättigte, langkettige Fettsäuren, die der Körper nicht selber synthetisieren kann. Sie müssen über die Nahrung dem Körper zugeführt werden.

4.1 Chemische Struktur

Omega-3-Fettsäuren weisen dieselbe Grundstruktur auf wie alle anderen Fettsäuren. Die kettenähnliche Struktur aus Methylen (CH_2) besitzt an einem Ende eine Carboxylgruppe (COOH) und am anderen Ende eine Methylgruppe (CH_3) (Abbildung 4).

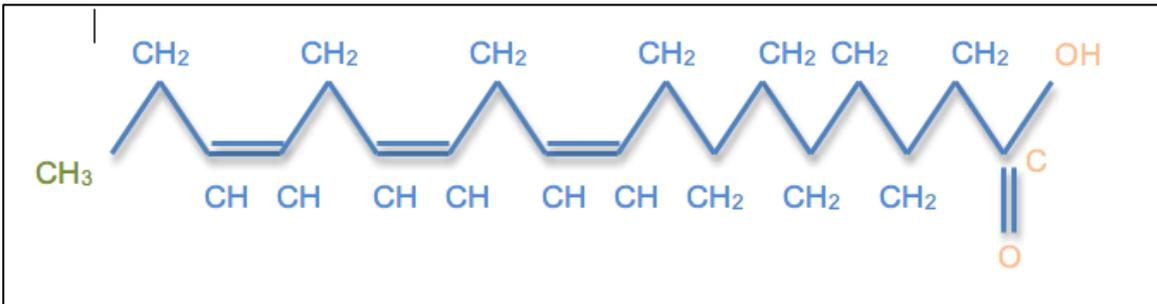


Abbildung 4: Vereinfachte Darstellung einer Omega-3-Fettsäure (α -Linolensäure) C18:3n-3.
Eigene Darstellung in Anlehnung an Fachgesellschaft für Ernährungstherapie und Prävention e.V., 2015

Eine Fettsäure wird als ungesättigt bezeichnet, wenn jeweils ein Wasserstoffatom von zwei benachbarten Methylengruppen entfernt wird und sich zwischen den Kohlenstoffatomen eine Doppelbindung ausbildet. Liegt eine Doppelbindung vor, gilt die Fettsäure als einfach ungesättigt. Sobald mindestens zwei Doppelbindungen vorhanden sind, ist die Fettsäure mehrfach ungesättigt. Liegt keine Doppelbindung vor, gilt sie als gesättigt.

Bei der Omega-3-Fettsäure liegt die erste Doppelbindung am dritten Kohlenstoffatom vor, ausgehend von der Methylgruppe, oder auch „Omega-Ende“ genannt. Die anderen beiden Doppelbindungen folgen am sechsten und neunten Kohlenstoffatom (Nettleton, 1995).

4.2 Die verschiedenen Arten der Omega-3-Fettsäuren

Man unterscheidet verschiedene Arten von Omega-3-Fettsäuren. Die α -Linolensäure (ALA), die Eicosapentaensäure (EPA) und die Docosahexaensäure (DHA) sind die am häufigsten vorkommenden Omega-3-Fettsäuren in der Nahrung. Die ALA kommt vor allem in pflanzlichen Ölen, Nüssen und Samen vor. Lein- und Hanföl haben den höchsten Gehalt an ALA mit bis zu 50%. EPA und DHA sind hingegen nur in fettreichem Seefisch oder Algen zu finden. Als gehaltvolle Quellen gelten hier der Lachs, die Makrele und der Hering.

Neben der Herkunft unterscheidet die Fettsäuren auch ihre chemische Struktur. ALA, wie in Abbildung 1 gezeigt, baut sich aus einer Kette von 18 Kohlenstoffatomen auf und hat drei Doppelbindungen (C18:3n-3). EPA hat eine Kohlenstoffkette von 20 Atomen und fünf Doppelbindungen (C20:5n-3) und DHA weist eine Kohlenstoffkette von 22 Atomen auf mit sechs Doppelbindungen (C22:6n-3).

Der menschliche Körper kann EPA und DHA aus ALA synthetisieren, weshalb diese Fettsäuren streng genommen nicht als essentiell gelten. Nur etwa 5% der ALA können zu EPA und 2-5% zu DHA umgewandelt werden (Wijendran & Hayes, 2004).

Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren konkurrieren um Elongasen und Desaturase-Enzyme. Das führt zusätzlich dazu, dass bei einer überwiegend Omega-6-haltigen Kost, weniger EPA und DHA synthetisiert werden können, als bei einer Kostform, die ausreichend Omega-3-Fettsäuren beinhaltet.

Das Verhältnis von Omega-6 zu Omega-3 sollte unter 5:1 liegen. Die meisten Menschen konsumieren allerdings zu viele Omega-6-Fettsäuren, weshalb das Verhältnis zugunsten der Omega-6-Fettsäuren verschoben ist (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2006).

Im nachfolgenden Kapitel wird der Vollständigkeit halber die gesundheitsförderliche Wirkung der Omega-3-Fettsäuren anhand der Eicosanoid-Synthese verdeutlicht. Diese Darstellung ist für die Beantwortung Forschungsfrage jedoch nicht relevant.

4.2.1 Gesundheitsförderliche Aspekte der Omega-3-Fettsäuren

EPA und DHA sind Fettsäuren, die aktiv die Regulation der hormonähnlichen Eicosanoide beeinflussen und somit Entzündungen, Herz-Kreislauffunktionen und das Immunsystem steuern können. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, die in den Phospholipiden von zellulären Membranen liegen, können herausgelöst und durch Oxidationsreaktionen oder Umlagerungsreaktionen zu Eicosanoiden umgewandelt werden (Szefel, Kruszewski, & Sobczak, 2015).

Je nachdem, ob es sich dabei um eine Omega-3- oder Omega-6-Fettsäure handelt, kommt es zur Ausbildung unterschiedlicher Untergruppen der Eicosanoide. Dazu gehören die Prostaglandine und Leukotriene (Abbildung 5). Die Gruppe 2 der Prostaglandine und die Gruppe 4 der Leukotriene – jeweils aus den Omega-6-Fettsäuren – wirken vermehrt entzündungsfördernd. Sie erzeugen Schmerzempfindungen und führen darüberhinaus zu einer Vasodilatation und Vasokonstriktion und können eine Thrombozytenaggregation auslösen. Die Eicosanoide der

Gruppe 3 und 5 aus den Omega-3-Fettsäuren führen hingegen zu einem gegen- teiligen Effekt. Sie reduzieren Entzündungen und hemmen kompetitiv die Cyc- loxygenase, das Enzym, welches für die Entstehung der Eicosanoide der Gruppe 2 und 4 verantwortlich ist. Bei einer vermehrten Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren kann so die Produktion von entzündungsfördernden Prostaglandinen gehemmt werden (Schmiedel, 2017).

Dieser Mechanismus führt nach- weislich dazu, dass ein erhöhter Omega-3-Konsum die Sympto- me und Entzündungen bei Auto- immunerkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis, herunter reguliert kann (Kremer, et al., 1987; Sperling, et al., 1987; James & Cleland, 1997).

Ein erhöhter Konsum von Ome- ga-3-Fettsäuren hat zudem Ein- fluss auf die Prävalenz von nicht- übertragbaren Krankheiten wie Arteriosklerose, Diabetes oder Krebs. Desto höher der Konsum, umso geringer scheint die Prä-

valenz. Zu dieser Erkenntnis gelangten Forscher schon im frühen 19. Jahrhundert bei Exkursionen in die Antarktis, auf denen sie das Konsumverhalten und das Auf- treten von Krankheiten der Inuit mit denen der Dänen verglichen (Bang, Dyerberg, & Sinclair, 1980).

Mit Bezug auf die Forschungsfrage soll nachfolgend untersucht werden, ob die Omega-3-Fettsäuren über die Modulation der Darmmikrobiota auch einen entzün- dungshemmenden Effekt bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen besit- zen. Nachfolgend werden die Besonderheiten dieses Krankheitsbildes genauer er- läutert.

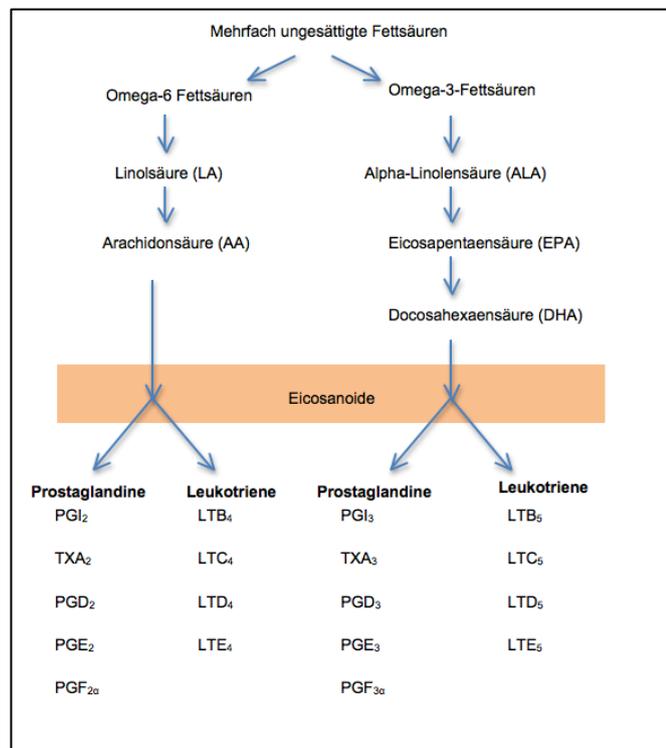


Abbildung 5: Vereinfachte Darstellung des Eicosanoid-Stoffwechsels aus Omega-Fettsäuren.

Eigene Darstellung in Anlehnung an Allayee, Roth, & Hodies, 2009

5. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Verschiedene Formen von schubartig verlaufenden, entzündlichen Erkrankungen der Darmschleimhaut werden als CED zusammengefasst. Die häufigsten Formen der CED sind CU und MC, auf welche nachfolgend genauer eingegangen wird. Bei den CED handelt es sich nicht um klassische Autoimmunkrankheiten. Die CED-assoziierten Antikörper richten sich nämlich nicht nur gegen Gewebsantigene, sondern auch gegen bakterielle Epitope. CED treten langfristig auf und führen regelmäßig zu nachhaltigen Gewebeschäden (Stange, Wehkamp, Gersemann, & Wittig, 2009).

5.1 Epidemiologie

In Deutschland leiden Schätzungen zufolge 320.000 Menschen an einer CED, die Tendenz ist steigend (Bokemeyer, 2007). Eine erste Manifestation dieser Darmerkrankungen tritt meist im jungen Erwachsenenalter, zwischen 15 und 35 Jahren auf, kann aber auch schon im Kindesalter vereinzelt diagnostiziert werden (Wehkamp, Götz, Herrlinger, Steurer, & Stange, 2016).

5.2 Symptome

CED gehen häufig mit einer starken Symptomatik in Form von kolikartigen Schmerzen, Diarrhoe, blutigem Stuhl, Gewichtsverlust und Mangelzuständen und einer starken Einschränkung der Lebensqualität einher (Novacek & Vogelsang, 2013; Baumgart, 2009). Die Krankheiten verlaufen dabei typischerweise wellenförmig. Das heißt, dass sich akute Schübe und Remissionsphasen abwechseln (Beckmann & Ruffer, 2000). Als Korrelate extraintestinaler Manifestationen können weiter Gelenkbeschwerden, Augenentzündungen, sowie Hauterkrankungen auftreten (Schölmerich, Herfarth, & Rogler, 2010).

5.3 Pathophysiologie

Während bei MC der gesamte Gastrointestinaltrakt Entzündungsreaktionen aufweisen kann, ist die Entzündungsaktivität bei CU lediglich auf das Colon und das Rektum beschränkt (Abbildung 6). Bei der CU dominieren Mikroabzesse der Kolonkrypten und ulcerative Veränderungen der Darmschleimhaut. Die Infiltrationen sind typischerweise auf die Mukosa und Submukosa beschränkt. Bei MC hingegen dominieren aphtoide Ulcerationen, epitheloidzellige Granulome sowie transmurale Infiltrationen mit Lymphozyten und Makrophagen. CU charakterisiert sich demnach durch oberflächlich-kontinuierliche Entzündungen, MC hingegen durch transmural granulomatöse Entzündungen (Duchmann, Hoffmann, Marth, Schneider, Sallmach, & Zeitz, 1999).

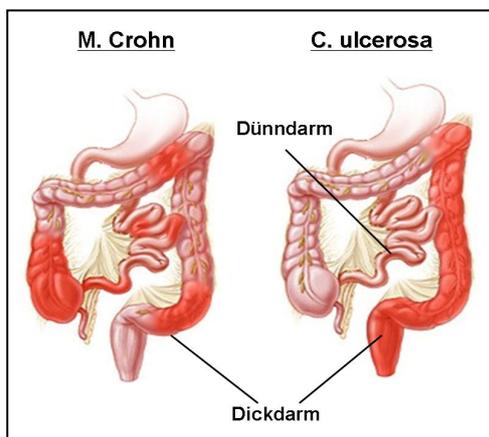


Abbildung 6: Hauptformen der CED
Quelle: mh-Hannover, 2018

Es ist anzunehmen, dass die Entstehung der Erkrankungen auf verschiedene Faktoren zurückzuführen ist. Sowohl eine genetische Disposition als auch äußere Einflüsse, wie Nikotinkonsum, Ernährungsverhalten sowie eine angeborene Immunität und die mikrobielle Darmflora beeinflussen die Entstehung der CED. Die chronisch-entzündlichen Prozesse an der Darmschleimhaut können im fortgeschrittenen Krankheitsstadium zu Mangeler-

scheinungen führen. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn resorptive Oberflächen beschädigt werden, wie zum Beispiel im Bereich des Ileums. Würde an dieser Stelle des Colons Gewebe durch die Entzündung beschädigt werden, kann es zu einer gestörten Resorption der Gallensäure und des Vitamin B12 kommen. Durch manifestierte Blutverluste über den Stuhl lässt sich ebenso eine schleichende Eisenmangelanämie feststellen.

Weiter wurde der pathologische Zustand einer gesteigerten Permeabilität des Darms bei Patienten mit CED diagnostiziert. Dies führt dazu, dass Antigene die Darmschleimhaut ungehindert durchdringen können. Es wird vermutet, dass es infolge dessen durch die Penetration von infektiösen Antigenen bei disponierten Patienten zur Ausbildung von CED kommen kann (Ottenjan, 1990).

Zudem wird angenommen, dass eine Fehlregulation von intestinalen T-Lymphozyten und Makrophagen der Entstehung von CED zugrunde liegt. Daraus resultieren eine gesteigerte Immunantwort und ein Ungleichgewicht zwischen proinflammatorischen und anti-inflammatorischen Zytokinen (Duchmann, Hoffmann, Marth, Schneider, Sallmach, & Zeitz, 1999).

Aufgrund des Zusammenbruchs der intestinalen Barriere bei CED, kommt es zu einer anhaltenden Aktivierung des adaptiven Immunsystems (Renz, von Mutius, Brandtzaeg, Cookson, Autenrieth, & Haller, 2011). Gleichzeitig kommt es zu einer proinflammatorischen Zytokinausschüttung und dem klinischen Bild der Gewebeschädigung. Bei MC-Patienten ist eine Th-1-polarisierte Immunantwort, die durch eine vermehrte Ausschüttung von IFN α und TNF α gekennzeichnet ist, zu beobachten. Die Zytokine IL-12 und IL-23 wirken proinflammatorisch, regulieren die T-Zelldifferenzierung und stabilisieren mit IL-18, IL-15 und IL-21 die Immunantwort. Das Immunsystem von CU-Patienten zeigt sich weniger polarisierend und führt zu einer NK-T-Zell-induzierten Ausschüttung von IL-13 und IL-5.

Zytokine sind zu verschiedenen Zeitpunkten und in unterschiedlicher Reihenfolge an der Pathogenese von CED beteiligt und haben einen entscheidenden Einfluss auf den Verlauf und das Ausmaß der Krankheit. Das Zytokin IL-6 wird bei CED-Patienten vermehrt in der Lamina propria gebildet. IL-6 bildet einen Komplex mit IL-6R. Dieser Komplex aus IL-6 und IL-6R bindet an das Glykoprotein (gp-) 130 an (*trans signaling*). Das *trans signaling* führt dazu, dass das Wirkungsspektrum vom inflammatorisch wirkendem IL-6 stark erweitert wird und die Aktivität der CED erhöht wird.

TNF α fördert wiederum die zentralen Entzündungsmechanismen von CED, indem es die Akut-Phase-Reaktion mit der Produktion von IL-1 α und IL-6 aktiviert, Adhäsionsmoleküle exprimiert und Fibroblasten aktiviert (Stange, Wehkamp, Gersemann, & Wittig, 2009). Proinflammatorische Zytokine aktivieren den Transkriptionsfaktor NF- κ B, welcher zur Entstehung der Entzündung beiträgt (Lawrence, 2009).

5.4 Therapie

Bei der Therapie von CED kommen in der Regel entzündungshemmende und immunsuppressive Medikamente, wie zum Beispiel Cortison oder TNF-Blocker zum Einsatz (Baumgart, 2009).

6. Methodik

Die systematische Literaturrecherche dieser Arbeit wurde mit der Online-Datenbank *Pubmed* nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin durchgeführt.

Im Rahmen dieser Bachelorarbeit wurde die Forschungsfrage in drei verschiedene Untersuchungen unterteilt. Die Ergebnisse der Recherche und die Studien, die für die Arbeit herangezogen wurden, sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Untersucht wurden folgende Aspekte:

1. Die veränderte Darmmikrobiota bei CED
2. Die Auswirkungen von Omega-3-Fettsäuren auf das Darmmikrobiom
3. Die Auswirkungen von mikrobiell-produzierten SCFAs auf CED

Für den ersten Teil der Forschungsfrage wurden die Suchwörter „inflammatory bowel disease“ und „gut microbiota“ in die Datenbank eingegeben. Durch die Einschränkung auf RCT-Studien war das Suchergebnis übersichtlich und es konnte schon anhand der Titel eine erste Selektion durchgeführt werden.

Da die Ergebnisse jedoch dahingehend nicht ausreichend waren, dass eine evidenz-basierte Aussage über die Zusammensetzung der Darmmikrobiota bei CED getroffen werden konnte, wurde mit denselben Suchwörtern die Recherche auf „Systematic Review“ ausgeweitet und diese Recherche ebenfalls auf die Suchwörter „inflammatory bowel disease“ und „microbiome“ beschränkt.

Vor dem Hintergrund, dass in den verschiedenen Studien für die intestinale Mikrobiota oftmals unterschiedliche Begrifflichkeiten benutzt wurden, musste sowohl nach dem Begriff „microbiota“, „microbiome“ als auch „intestinal flora“ gesucht

werden. Haben die erneuten Suchvorgängen keine neuen und relevanten Studien ergeben, sondern wurden lediglich identische Studien gefunden, so sind diese nicht in Tabelle 1 zu finden.

Im Rahmen des zweiten Teils der Forschungsfrage wurde die Suche anhand der Suchwörter „Omega-3 fatty acids AND gut“ mit der Einschränkung auf RCT-Studien und anschließend auf Reviews, Systematic Reviews und Meta-Analysen durchgeführt.

Sodann wurde unter denselben Einschränkungen nach „Omega 3 AND gut microbiome“ sowie nach „Omega 3 AND microbiota“ und „Omega 3 AND intestinal flora“ gesucht. Die zwei letztgenannten Suchvorgänge führten indes nicht zu dem Fund neuer Studien. Die identischen Studien sind wiederum nicht in die Tabelle 1 aufgenommen wurden.

Für den letzten Teil der Forschungsfrage wurden die Suchwörter „inflammatory bowel disease AND immunomodulation AND microbiota“ verwendet. Unter dem Filter RCT konnten keine Studien gefunden werden. Die Suche wurde deshalb auf Reviews ausgeweitet, was zu relevanten Ergebnissen geführt hat. Anschließend wurden unter der Einschränkung RCT und folgend Review, die Suchwörter „Short chain fatty acids AND inflammatory bowel disease“ verwendet.

Bei genauerer Betrachtung der Quellenangaben und Literaturverzeichnisse der ausgewählten Übersichtsartikel und Reviews, konnten weitere relevante Studien gefunden werden. In Tabelle 1 sind die relevanten Ergebnisse und die verwendeten Publikationen aufgeführt. Insgesamt wurden zwölf relevante Studien gefunden, dessen Ergebnisse im folgenden Kapitel analysiert werden.

Suchwörter	Filter	Treffer	Relevante	Verwendete Publikationen
"Inflammatory bowel disease AND gut microbiota"	RCT	14	1	Sokol, et al., 2008
	Systematic Review	61	2	Frank, et al., 2007 Ott, et al., 2004

“Inflammatory bowel disease AND microbiome”	RCT	30	1	Morgan, et al., 2012
“Omega 3 AND gut”	Review, systematic Review, Meta-analysis	70	4	Menni, et al., 2017; Norienga, Sanchez-Gonzalez, Salyakina, & Coffman, 2016 Byerley, et al., 2017
“Inflammatory bowel disease AND immunomodulation AND microbiota”	Review	61	3	Huda-Faujan, et al., 2010
Short chain fatty acids AND inflammatory bowel disease	RCT	29	1	Breuer
	Review	134	1	Tedelind, Westberg, Kjerrulf, & Vidal, 2007 Scheppach, et al., 1992 Segain, et al., 2000

Tabelle 1: Darstellung der Literaturrecherche und verwendete Studien

7. Ergebnis der Literaturrecherche

7.1 Die veränderte Mikrobiota bei CED

Für die Beantwortung der Forschungsfrage, ob durch Modulation der Darmmikrobiota eine Linderung der Entzündungsaktivität bei CED erreicht werden kann, muss zunächst die Zusammensetzung der Darmmikrobiota bei CED betrachtet werden, um zu erkennen, ob eine veränderte Zusammensetzung im Vergleich zu gesunden Patienten vorliegt und in welchem Maß die mikrobielle Struktur maßgebend für die Entzündungsaktivität ist. Die Studien sind in Tabelle 2 zusammengefasst dargestellt.

Zum besseren Verständnis der Zusammenhänge zwischen Phylum, Klasse, Ordnung, Familie und Gattung der Bakterien, ist eine Bakterien-Liste in Anlage 1 hinterlegt.

7.1.1 Ergebnisse der Studien

Im Rahmen einer Studie aus dem Jahr 2004 wurde die Mikroflora von 57 Patienten mit CED und einer Kontrollgruppe von 46 Patienten analysiert. Dabei wurde die Diversität und Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota untersucht.

Bei den Patienten, die unter einer CED litten, war die Diversität der Mikroflora geringer als in der Kontrollgruppe. Dies lässt sich auf einen Rückgang der *Bacteroides*-Gattung, welche zum Phylum *Bacteroidetes* gehört und der *Eubacterium*- und *Lactobacillus*-Gattung, die dem *Firmicutes*-Phylum angehören, zurückführen. Die überwiegend detektierten Bakterien-Gattungen waren *Streptococcus* (34%), *Ruminococcus* (22%), *Escherichia* (12.8%), *Clostridium* (6.5%), sowie *Fusobacterium* (1.1%), *Enterobacter* (1.1%), *Peptostreptococcus* (0.2%) und *Eubacterium* (0.1%) (Ott, et al., 2004).

In einer weiteren Studie, welche drei Jahre später durchgeführt wurde, gelangten die Wissenschaftler zu der Erkenntnis, dass bei einer Vielzahl der Proben die vier Phyla *Firmicutes* (49%), *Bacteroidetes* (23%), *Proteobacteria* (21%) und *Actinobacteria* (5%) zu finden waren. Für die Studie wurden 1,5 cm² große Darmabschnitte solcher Patienten resektiert, die an einer CED erkrankt waren. Im Vergleich zu den Kontrollproben waren das *Bacteroidetes*-Phylum und *Lachnospiraceae*, eine Familie der *Firmicutes*, weniger in den CED-Darmproben enthalten. Es waren jedoch vergleichsweise mehr Bakterien des Phylums *Proteobacteria* und der Gattung *Bacillus*, die zu dem Phylum *Firmicutes* gehören, vorhanden (Frank, Amand, Feldmann, Boedeker, Harpaz, & Pace, 2007).

Eine weitere Studie aus dem Jahr 2012 untersuchte die gleiche Fragestellung anhand von Fäzes- und Biopsie-Proben von 121 MC-Patienten, 75 CU-Patienten, 27 gesunden Probanden und 8 Personen, deren Diagnose noch ungewiss war.

Roseburia und *Phascolarctobacterium* zeigten sich sowohl in den Proben der CU als auch in den MC-Proben stark reduziert, *Clostridium* war hingegen in beiden

Proben erhöht. *Rominococcus* hingegen war stark in den MC-Proben minimiert, in den CU-Proben trat diese Minimierung indes bei der *Leuconostocaceae*-Familie auf. Die Bakterien-Familie *Enterobacteriaceae*, aus dem *Proteobacteria*-Phylum – im Speziellen die *Escherichia* und *Shigella* – waren in der MC-Proben signifikant erhöht.

Besonders reduziert war das *Faecalibacterium* in den CED-Proben im Vergleich zu den Kontrollgruppen vorzufinden (Morgan, et al., 2012).

Zu diesem Ergebnis kam auch eine weitere Studie und belegte, dass das *Faecalibacterium* – insbesondere das *Faecalibacterium prausnitzii* – reduziert in der intestinalen Mikrobiota von CED-Patienten vorzufinden ist. Diese Studie aus dem Jahr 2008 zeigt auf, dass Patienten, die eine geringere Konzentration an *Faecalibacterium prausnitzii* im Darm aufwiesen, eher prädestiniert waren, Entzündungen auszubilden, beziehungsweise nach einer Resektion von entzündeten Darmabschnitten Rückfälle zu erleiden. Dem *Faecalibacterium* kann insoweit eine besonders entzündungshemmende Wirkung zugeschrieben werden. (Sokol, et al., 2008)

Problem	Intervention	Controll	Outcome	Result
Ott, et al., 2004				
Ziel der Studie war es, die veränderte Diversität der Darmmikrobiota bei CED-Patienten zu charakterisieren.	Bei 57 Patienten mit einer CED und 46 gesunden Menschen wurde mittels 16S rDNA basierende SSCP, Klonexperimenten und PCR die Mikroflora untersucht.	46 gesunde, nicht an CED-erkrankte Probanden	Die Bakterien-diversität bei CED-Patienten	Die Diversität bei MC war, im Vergleich zur Kontrollgruppe, um die Hälfte, bei CU um 30% reduziert. Minimiert waren vor allem die Spezies: <i>Bacteroides</i> , <i>Eubacterium</i> - und <i>Lactobacillus</i>
Frank, Amand, Feldmann, Boedeker, Harpaz, & Pace, 2007				
Ziel der Studie war die Charakterisierung der mikrobioti-	Es wurde bei 190 CED-Patienten ein 1,5 cm ² großes	44 gesunde, nicht an CED-erkrankte	Die Bakterien-diversität bei CED-	Vier Hauptphyla: <i>Firmicutes</i> (49%), <i>Bacteroidetes</i>

schen Dysbalance bei CED.	Stück Darmmukosa resektiert. Das Gewebe wurde mit molekular-phylogenetischen Sequenz analysiert.	Probanden	Patienten	(23%), <i>Proteobacteria</i> (21%) und <i>Actinobacteria</i> (5%). Das <i>Bacteroidetes</i> -Phylum und <i>Lachnospiraceae</i> waren weniger bei CED enthalten, jedoch mehr Bakterien des Phylums <i>Proteobacteria</i> und der Gattung <i>Bacillus</i> , im Vergleich zur Kontrollgruppe
Morgan, et al., 2012				
Ziel der Studie war die Charakterisierung des intestinalen Mikrobioms bei CED.	136 Fäzes- und 95 Biopsieproben vom Dün- und Dickdarm von 121 MC-, 75 CU-Patienten, 27 gesunden Probanden und 8, dessen Diagnose ungewiss war. Die Proben kamen von der „Ocean State Crohn’s and Colitis Area Registry“- und der „Prospective Registry in IBD Study at MGH“-Datenbank	Randomisiert-kontrollierte Studie 27 gesunde Probanden	Die Bakterien-diversität bei CED-Patienten	<i>Roseburia</i> , <i>Phascolarctobacterium</i> und <i>Faecalibacterium</i> waren in CED stark reduziert, <i>Clostridium</i> war hingegen erhöht, im Vergleich zur Kontrollgruppe. <i>Rominococcus</i> war stark in den MC-Proben minimiert, in den CU-Proben hingegen war es die <i>Leuconostocaceae</i> -Familie. Die Gattungen <i>Escherichia</i> und <i>Shigella</i> – waren in der MC-Proben signifikant erhöht.
Sokol, et al., 2008				
Ziel der Studie war es, das entzündungshemmende Bakterium <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> in der Mikrobiota von MC-Patienten ausfindig zu machen.	Der Zustand der Mukosa und Darmmikrobiota wurde bei 21 MC-Patienten zum Zeitpunkt der operativen Resektion als auch sechs Monate später mit FISH (Fluoreszenz-	Randomisiert-kontrollierte Studie	Der Zusammenhang zwischen dem Vorhanden sein des <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> und einem erhöhten Risiko erneut an MC zu erkranken.	Eine Reduktion des <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> zum Zeitpunkt der Resektion, ist mit einem erhöhten Risiko assoziiert, sechs Monate nach Resektion einen MC-Rückfall zu erlei-

	in-situ-Hybridisierung) analysiert.			den, verglichen mit Patienten die mehr <i>Faecalibacterium</i> vorwies und sich in Remissionsphase befanden.
--	-------------------------------------	--	--	--

Tabelle 2: PICOR-Tabelle – die veränderte Mikrobiota bei CED

7.1.2 Resultat

Die Ergebnisse der Studien zeigen, dass die artenmäßige Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota auf Phyla-Ebene bei CED, gegenüber der Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota bei gesunden Probanden, nicht verändert ist. Die Hauptphyla waren weiterhin *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* und *Actinobacteria*. Allerdings zeigen die Studien eine Korrelation zwischen der geringeren Menge an *Firmicutes*-Bakterien und CED. Die Bakterienvielfalt bei CED-Patienten war minimiert, was auf eine geringere Präsenz des *Firmicutes*-Phylum und der *Bacteroides*-Gattung, im Vergleich zu den Kontrollgruppen, zurückzuführen ist.

Es ist zudem anzunehmen, dass durch die verminderte Präsenz von Bakterien des Phylums *Firmicutes*, und vor allem der *Lachnospiraceae*-, *Lactobacillaceae*- und *Clostridiaceae*-Familie, wichtige Bakterien für die Regulation von Entzündungsabläufen fehlen. Wie bereits in Kapitel 3.4.2 beschrieben, sind vor allem Bakterien dieser Familien, insbesondere *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium* und *Roseburia*, an der Produktion von entzündungshemmenden, kurzkettigen Fettsäuren beteiligt.

Die Studien ergaben zudem eine erhöhte Menge des Phylums *Proteobacteria* – insbesondere *Escherichia* und *Shigella*. *Escherichia*, besonders der *E.coli*, sind an der Entstehung von Krankheiten maßgeblich beteiligt. Es wird zudem vermutet, dass sie sich proinflammatorisch auf CED auswirken und damit die Krankheiten begünstigen (Rhodes, 2007).

7.2 Auswirkungen von Omega-3-Fettsäuren auf das Darmmikrobiom

Diversen Studien liegt die Fragestellung zugrunde, ob eine erhöhte Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren einen positiven Effekt auf das Darmmikrobiom haben kann. Zuerst soll untersucht werden, ob Omega-3-Fettsäuren bei gesunden Menschen eine Veränderung in der Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota bedingen können. Die Ergebnisse der Studien sind in Tabelle 3 zusammengefasst dargestellt.

7.2.1 Ergebnisse der Studien

Im Rahmen einer „Ein-Mann-Studie“ wurde 2016 untersucht, welche Auswirkungen ein erhöhter Konsum von Omega-3-Fettsäuren auf die Darmbakterien haben kann. Der Proband stellte seine Ernährung drastisch um und nahm ausschließlich Kost zu sich, welche aus Fischprotein und Gemüse bestand. Die aufgenommene Menge an Omega-3-Fettsäuren betrug nach der Umstellung circa 600 mg pro Tag. Der Proband musste vor der Intervention, nach der Intervention und nach einer zweiwöchigen Washout-Phase Stuhlproben abgeben, die im Labor analysiert wurden.

Diese Analyse ergab, dass die vorherrschenden Phyla sich durch die Omega-3-Einnahme nicht verändert hatten. Die Diversität hingegen war – wenn auch nur minimal – reduziert. Als Haupt-Phyla wurden *Firmicutes*, *Bacteroidetes* und *Actinobacteria* identifiziert. Die dominierenden Gattungen, die vor der Intervention am meisten zu detektieren waren, waren *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Lachnospira*, *Subdoligranulum* und *Blautia*.

Die Menge der *Firmicutes* stieg von 89,52% (vor der Intervention) auf 95,49% nach der Intervention an. Die Phyla *Bacteroidetes* und *Actinobacterium* waren hingegen reduziert (4,62% auf 1,23% & 3,15% auf 2,75%).

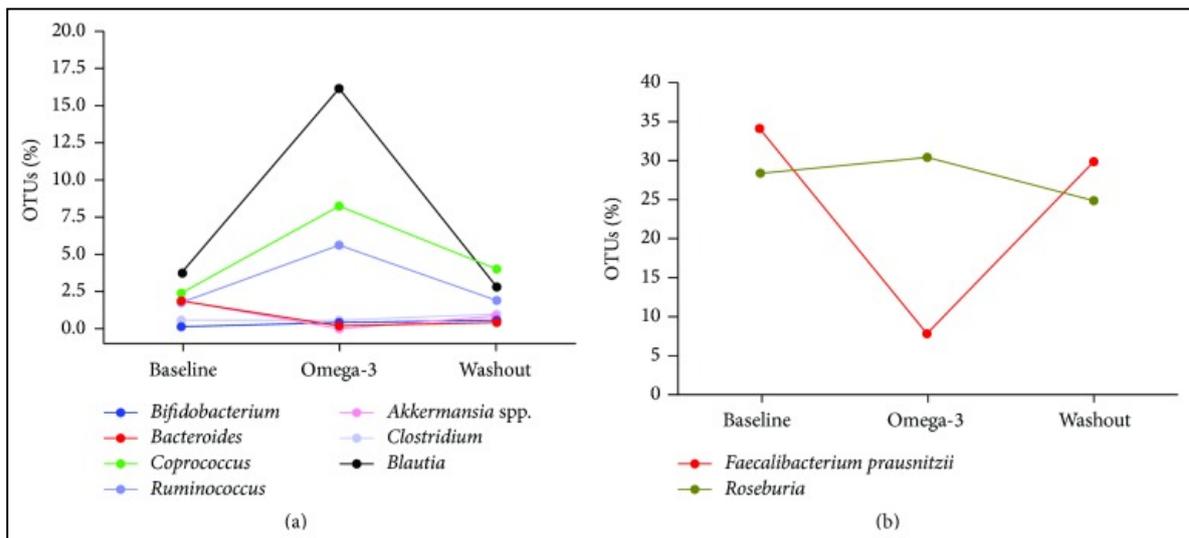


Abbildung 7: Beispiele für die Veränderung der Gattungen nach Omega-3-Aufnahme und Washout,
 Quelle: Norienga, Sanchez-Gonzalez, Salyakina, & Coffman, 2016

Nach der Omega-3-reichen Ernährung war das *Faecalibacterium* stark minimiert. Die Anzahl der Gattungen *Anaerostipes*, *Blautia*, *Coprococcus*, *Eubacterium*, *Pseudobutyrvibrio* *Roseburia*, *Ruminococcus* und *Subdoligranulum* stieg hingegen an. Die Gattung *Bacteroides* sank nach der Omega-3-Aufnahme minimal ab, wohingegen die Menge des *Bifidobacterium*, der *Akkermansia* und des *Clostridium* konstant blieb (Abbildung 7).

Nach einem zweiwöchigen Washout und dem erneuten Konsum von Fleisch-Protein anstelle des Fischproteins, kehrte sich der beschriebene Effekt wiederum ins Gegenteil. Das Phylum *Bacteroidetes* stieg mengenmäßig von 1,23% auf 13,27% an, das Phylum *Firmicutes* sank hingegen von 95,48% auf 83,23% und war somit relativ in einer geringeren Konzentration vorzufinden als vor der Intervention (Norienga, Sanchez-Gonzalez, Salyakina, & Coffman, 2016).

Auch wenn diese Studie aufgrund der Probandenmenge nicht repräsentativ ist, gibt sie dennoch einen ersten Aufschluss über die flexiblen und spontanen Veränderungsmöglichkeiten von Menge und Vielfalt der Darmbakterien und zeigt, dass in einem relativ kurzen Zeitraum die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota durch die veränderte Ernährung beeinflusst werden kann.

Aussagekräftiger ist hingegen eine Querschnittsstudie aus dem Jahr 2017, an der 876 Zwillinge teilnahmen und der eine ähnliche Forschungsfrage zugrunde lag, in deren Rahmen die Probanden anhand von Blut-Parametern und Ernährungsstatus

untersucht wurde. Es wurden verschiedene Blut-Parameter und Ernährungsstatus erhoben und mit der Diversität der Darmmikrobiota verglichen. Sowohl die Omega-3-Spiegel als auch die DHA-Serumspiegel korrelierten mit der Diversität der Mikrobiota. Ein Zusammenhang zwischen gesättigten, einfach ungesättigten Fettsäuren und der Diversität der Mikrobiota war hingegen nicht gegeben. Die Zusammenhänge zwischen DHA und dem Microbiom stellten sich hier als besonders signifikant dar. Eine besonders starke Korrelation fand man zwischen dem Omega-3-Spiegel und der Menge der Bakterien der *Lachnospiraceae*-Familie, wie etwa *Coprococcus* und *Roseburia*. Die Gattungen *Ruminococcus* und *Clostridium* waren ebenfalls erhöht. (Menni, et al., 2017).

Eine Studie aus demselben Jahr untersuchte die Wirkungen einer „Walnuss-Diät“ auf das intestinale Mikrobiom von 20 Ratten. Eine Gruppe erhielt die Walnuss-Kost, die andere erhielt ein Ersatzprodukt, welches an die Nährstoffbilanz der Walnuss angepasst wurde (Abbildung 8).

Der einzige und prägnante Unterschied zwischen den zwei Interventionen war jedoch das Verhältnis zwischen Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren. Das Verhältnis von Omega-6 zu Omega-3 lag bei der Walnuss-Diät bei 4,5/1. Das Verhältnis bei der Kontrollgruppe lag indes bei 23,3/1.

Für die Analyse wurden die Ratten nach 10 Wochen getötet und die Fäzes untersucht. Die Ratten, welche die Walnüsse verabreicht bekommen hatten, zeigten eine ausgeprägtere Bakteriendiversität als die Kontrollgruppe. Außerdem war bei dieser Gruppe das Verhältnis zwischen Firmicutes und Bacteroidetes, zugunsten der Firmicutes höher – insbesondere die Anzahl der *Lachnospiraceae* waren signifikant erhöht.

The composition of the walnut and replacement diet		
Ingredient	Walnut ¹	Replacement
	Percent by weight	Percent by weight
Casein ^a	18.3	20
Sucrose ^b	45	45
Corn starch ^a	13.5	15
Cellulose ^a	4.8	5
Choline bitartrate ^a	0.2	0.2
DL-methionine ^a	0.3	0.3
Mineral mix ^c	3.5	3.5
Vitamin mix ^d	1	1
Ground walnuts ^e	11.1	0
Corn oil ^a	2.63	10
Content determined by chemical analysis ^m		
Protein ^f (g/100 g)	15.6	15.5
Fat ^g (g/100 g)	4.3	5.8
Crude Fiber ^h (g/100 g)	3.67	2.7
Moisture ⁱ	16.2	15.7
Ash ^j	2.2	2.17
Mathematically derived from chemical analysis		
Carbohydrate ^k (g/100 g)	61.7	60.9
Total Energy Content (Cal/100 g) ^l	348	358
Omega 6/Omega 3 ratio	4.5/1	23.3/1

Abbildung 8: Nährstoffzusammensetzung der Walnuss- und Ersatzkost

Quelle: Byerley, et al., 2017

Auf Ebene der Phyla waren neben *Bacteroidetes* auch *Proteobacteria* und *Tenericutes* durch die Walnuss-Kost reduziert.

Zudem waren die Gattungen *Oscillospira*, *Moyella*, *Roseburia* und *Rominococcus* vermehrt detektierbar. Die Gattungen *Bautia*, *Coprococcus*, *Bacteroides* und *Anaerotruncus* waren hingegen in geringerer Anzahl zu finden (Byerley, et al., 2017).

Problem	Intervention	Controll	Outcome	Result
Norienga, Sanchez-Gonzalez, Salyakina, & Coffman, 2016				
<p>Ziel der Studie war es, die Auswirkungen von Omega-3-Fettsäuren auf die Zusammensetzung des Darmmikrobioms zu ermitteln</p>	<p>Ein 45-jähriger gesunder Mann. Ernährungsveränderung: Fisch als einzige Proteinquelle mit Gemüse (600 mg Omega-3-Fettsäuren / Tag). Über 2 Wochen mit einer 2-wöchigen Wash-out-Phase, in der anstelle des Fisches wieder Fleisch gegessen wurde. Stuhlproben wurden am Anfang, nach der 2-wöchigen Einnahme und nach dem Wash-out analysiert.</p>	<p>Keine Kontrollgruppe vorhanden</p>	<p>Bakterien-Phyla und Gattungen, die sich durch die Ernährungsumstellung in ihren verhältnismäßigen Mengen verändert haben</p>	<p><i>Firmicutes</i> war erhöht (von 89,52% auf 95,49%), <i>Bacteroidetes</i> und <i>Actinobacter</i> waren reduziert (4,62% auf 1,23% und 3,15% auf 2,75%). Nach dem Wash-Out war <i>Bacteroidetes</i> erhöht auf 13,37% und das <i>Firmicutes</i> reduziert auf 83,23%. Das <i>Faecalibacterium</i> war reduziert. Gesteigert waren <i>Bautia</i> (3,75% auf 16,16%), <i>Coprococcus</i> (2,42% auf 8,25%), <i>Ruminococcus</i> (1,76% auf 5,60%), <i>Subdoligranulum</i> (4,93% auf 7,57%), nach dem Wash-out waren diese Anstiege zurückgegangen. <i>Faecalibacterium</i> und <i>Bacteroides</i> nahmen mengenmäßig zu (7,80% auf 29,92% und 1,11% auf 12,62%).</p>

Menni, et al., 2017				
Ziel der Studie war es, den Zusammenhang zwischen dem Ernährungsstatus, Blutfettwerten und der Darmmikrobiota zu ermitteln	Querschnittsstudie. Bei 876 Zwillinge wurden Blutfettwerte (DHA, Total-Omega-3-Fettsäuren, Linolsäure, Total-Omega-6-Fettsäure, gesättigte, einfach-ungesättigte Fettsäuren) , Ernährungsstatus (anhand food frequency questionnaires) und Darmmikrobiota-Diversität untersucht.	Es war keine Kontrollgruppe vorhanden.	Die mit den Blutfettwerten und dem Ernährungsstatus assoziierte Darmmikrobiota.	Die Omega-3- und die DHA Serumspiegel korrelierten mit der Diversität der Mikrobiota. Eine Korrelation zwischen gesättigten oder einfach ungesättigten Fettsäuren und der Diversität war nicht gegeben. Ein signifikanter Zusammenhang war mit dem DHA-Spiegel und den Bakterien <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Ruminococcaceae</i> und <i>Bacteroidetes</i> gegeben. Diese machten 58%, 19% und 14% der detektierten Bakterien aus.
Byerley, et al., 2017				
Ziel der Studie war es, die Auswirkungen einer Walnuss-Diät auf das Darmmikrobiom zu untersuchen.	344 Ratten wurden zehn Wochen mit einer Walnuss- oder Placebo-Kost gefüttert. Danach wurden sie getötet und die Fäzes untersucht.	Randomisierte, placebo-kontrollierte Studie. Placebo war an die Nährstoffzusammensetzung der Walnuss-Diät angepasst, mit dem Unterschied, dass die Walnüsse ein Omega-6 zu Omega-3-Verhältnis von 4,5/1 und das Placebo ein Verhältnis von 23.3/1 besaß.	Veränderte Darmmikrobiota durch Walnuss-Diät	<i>Firmicutes</i> – insbesondere die <i>Lachnospiraceae</i> – waren im Vergleich zu <i>Bacteroidetes</i> signifikant erhöht. Auf der Ebene der Phyla waren zudem <i>Proteobacteria</i> und <i>Tenericutes</i> durch die Walnuss-Kost reduziert. Die Gattungen <i>Oscillospira</i> , <i>Moyella</i> , <i>Roseburia</i> und <i>Rominococcus</i> waren vermehrt detektierbar. Die Gattungen <i>Bautia</i> , <i>Coproccoccus</i> , <i>Bacteroides</i> und <i>Anaerotruncus</i> waren in geringerer Anzahl zu finden,

Tabelle 3: PICOR-Tabelle – Auswirkungen von Omega-3-Fettsäuren auf das Darmmikrobiom

7.2.2 Resultat

Die Ergebnisse der Studien zeigen, dass die Omega-3-Fettsäuren in erster Linie einen Einfluss auf Bakterien der *Firmicutes* haben. Eine erhöhte Omega-3-Aufnahme kann mit einer erhöhten Menge dieser Bakterien assoziiert werden. Insbesondere die Bakterienmenge der Familie *Lachnospiraceae* – wie *Roseburia*, *Blautia*, *Coprococcus* und *Pseudobutyrvibrio* – sowie die Gattung *Rominococcus* steigt bei erhöhter Einnahme von Omega-3-Fettsäuren. Darüberhinaus scheinen auch andere butyratproduzierende Bakterien durch die erhöhte Menge an Omega-3-Fettsäuren positiv beeinflussbar zu sein, wie zum Beispiel *Clostridium* und *Eubacterium*.

Auf Phyla-Ebene wirken die Omega-3-Fettsäuren vor allem suppressiv auf *Bacteroidetes* und *Proteobacterium*.

7.3 Auswirkungen von mikrobiell-produzierten SCFAs auf CED

Um Rückschlüsse auf den Zusammenhang zwischen bestimmten Wirkmechanismen der SCFAs und der Entzündungsaktivität von CED ziehen zu können, muss weiter untersucht werden, ob ein genereller Zusammenhang zwischen SCFAs und dem Auftreten von CED besteht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst dargestellt.

7.3.1 Ergebnisse der Studien

Im Jahr 2010 wurde eine Studie mit 50 gesunden Probanden sowie acht kranken Probanden, die an CED litten, durchgeführt. Die Analyse von Stuhlproben sollte Rückschlüsse auf den Zusammenhang zwischen der mikrobiell-produzierten Menge an SCFAs und CED zulassen. Es zeigte sich, dass der Gehalt von Butyrat und Propionat in den Stuhlproben der Probanden, die an CED litten, signifikant geringer war (86,9 und 65,6 $\mu\text{mol/g}$) als bei den gesunden Probanden (176,0 und 93,3 $\mu\text{mol/g}$). Die Menge an Acetat hingegen war leicht reduziert (Huda-Faujan, et al., 2010).

Auch wenn die Stichprobengröße dieser Studie nicht aussagekräftig ist, zeigt sie dennoch, dass durchaus ein Zusammenhang zwischen der Abwesenheit von

SCFAs und dem Auftreten von CED angenommen werden kann. Um die Forschungsfrage jedoch abschließend beantworten zu können, muss noch überprüft werden, ob und in welcher Weise SCFAs die Entzündungsaktivität bei CED beeinflussen.

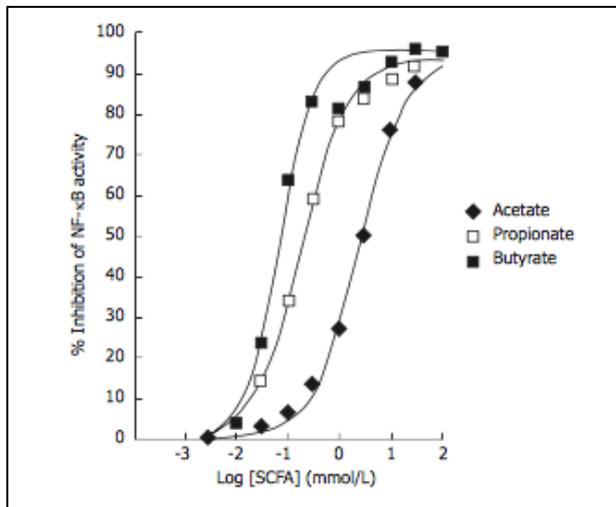


Abbildung 9: Hemmung der NF-κB-Aktivität durch SCFAs

Quelle: Tedelind, Westberg, Kjerrulf, & Vidal, 2007

Im Rahmen einer Studie aus dem Jahr 2007 wurden die regulatorischen Eigenschaften von SCFAs auf die NF-κB-Aktivität und die Zytokinproduktion bei CED *in vitro* an einem Mäusedarm untersucht. Dextran Sodium Sulfat (DSS) wurde verwendet, um eine Dickdarmentzündung hervorzurufen.

Die SCFAs verringerten die lipopolysaccharid-gesteuerte Abgabe von TNFα. Der erhöhte IL-8-Level konnte

hingegen nicht von SCFA beeinflusst werden.

Um die Hemmung der NF-κB-Aktivität durch SCFA zu untersuchen, wurde die NF-κB-Aktivität durch TNFα induziert. Durch die Anwesenheit von SCFAs wurde die Aktivität stark gehemmt. Sowohl das Acetat, als auch das Propionat und Butyrat führten als Einzeldosen zu einer Hemmung der Aktivität, wobei das Butyrat am effektivsten war und im Vergleich zu Acetat (2,4 mmol/l) und Propionat (120 μmol/l) nur 64 μmol/l benötigt wurden um eine Hemmung der Aktivität zu erzielen (Abbildung 9).

Außerdem wurde der anti-entzündliche Effekt von Propionat auf den entzündeten Mäusedickdarm getestet. Bei der höchsten Dosis von 30 mmol/l kam es zu einer Verringerung des IL-6 mRNA Levels von 7,5 auf 1,7.

Zusätzlich wurde die Hemmung der immunologischen Genexpression durch SCFAs in kultivierten Darmzellen untersucht. IL-1 α sowie IL-6 waren im entzündeten Darm stark erhöht. Alle SCFAs konnten diese erhöhten Werte jedoch herabregulieren. Es wurde zudem das Expressionslevel von zwölf verschiedene-

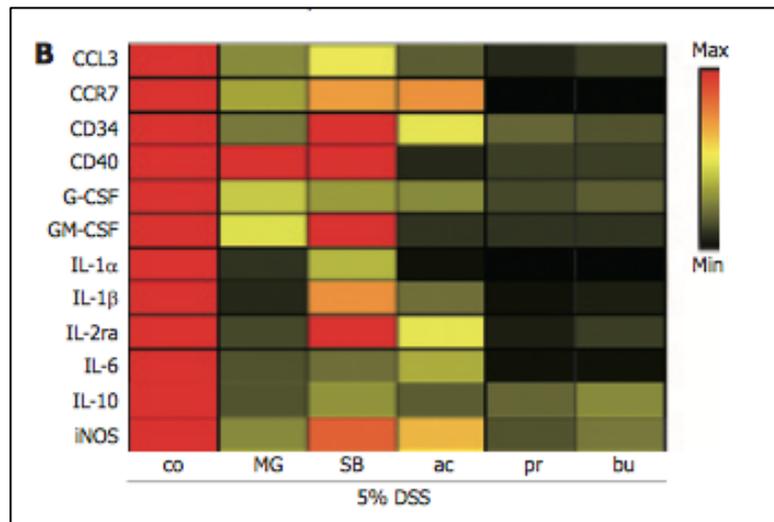


Abbildung 10: Expressionslevel der Gene unter Einfluss von MG-132, SB203580, Acetat, Propionat und Butyrat
 Quelle: Tedelind, Westberg, Kjerrulf, & Vidal, 2007

nen Genen bei Zufuhr von SCFAs, MG-132 (ein Proteasom- und NF- κ B- Hemmer) oder SB203580 (ein p38 MAPK-Hemmer) untersucht (Abbildung 10). Aus der Abbildung wird deutlich, dass im Vergleich zur Kontrolle (co), Propionat und Butyrat die Expressionen der Gene am effektivsten herabregulieren konnten.

Letztendlich wurde auch der Einfluss der SCFAs auf die IL-6-Abgabe getestet. In Dosen von jeweils 30 mmol/l wurde der IL-6-Level von anfänglichen 507 pg/ml durch Acetat auf 169 pg/ml, durch Propionat auf 39 pg/ml und durch Butyrat auf 87 pg/ml signifikant herabgesenkt (Tedelind, Westberg, Kjerrulf, & Vidal, 2007).

Diese Studie zeigt anschaulich die immunregulierende Wirkung der SCFAs bei einem entzündeten Darm. Da die Studie *in vitro* an einem Mäusedickdarm, dessen Entzündung durch DSS induziert wurde, durchgeführt worden ist, kann man jedoch keine unmittelbaren Rückschlüsse auf die immunsuppressiven Auswirkungen der SCFAs im menschlichen Organismus ziehen. Allerdings lässt diese sehr detaillierte Studie darauf schließen, dass SCFAs mit großer Wahrscheinlichkeit einen Einfluss auf die entzündungs-assoziierten Marker bei CED haben können.

Eine weitere Studie, die im Jahre 1997 durchgeführt wurde, zeigt die Auswirkungen von SCFAs auf CU über rektale Einläufe. 91 Patienten mit einer distalen CU nahmen an dieser doppel-blinden, placebo-kontrollierten Studie teil. Zweimal täglich wurde über sechs Wochen rektal eine Probe, bestehend aus 80 mmol/l Sodi-

um-Acetat, 30mmol/l Natrium-Propionat und 40 mmol/l Natrium-Butyrat, oder ein Placebo, bestehend aus 140 mmol/l NaCl, verabreicht. 46 Patienten erhielten das Placebo, 45 erhielten die SCFAs. Die Tabelle 4 zeigt die mengenmäßige Verteilung der Probanden, die eine komplette Remission, starke Verbesserung, geringe Verbesserung, keine Veränderungen oder eine Verschlechterung des Krankheitsbildes durch die Einläufe erfahren haben.

	Komplette Remission	Starke Verbesserung	Geringe Verbesserung	Keine Veränderung	Verschlechterung
SCFA (n=45)	4	11	3	22	5
Placebo (n=46)	1	8	6	25	6

Tabelle 4: Darstellung der Studienergebnisse von Breuer, et al., 1997

Aus den Ergebnissen geht hervor, dass relativ gesehen mehr Probanden der SCFA-Gruppe eine starke Verbesserung oder eine komplette Remission verzeichnen konnten, als in der Placebo-Gruppe. Jedoch ist die Zahl der Probanden, die keine Veränderungen wahrgenommen, haben zu groß um von einem repräsentativen Ergebnis zugunsten eines SCFAs-Einlaufs sprechen zu können. Die Veränderungen zwischen der anfänglichen Charakteristik und der Charakteristik nach sechs Wochen war zudem nicht signifikant – weder in der SCFA-Gruppe, noch in der Placebo-Gruppe (Breuer, et al., 1997).

Ein Grund, weshalb diese Studie keine eindeutig signifikanten Ergebnisse zeigt, könnte sein, dass 20% der Teilnehmer zu Beginn der Studie anderweitig erkrankt waren und Medikamente einnahmen. Außerdem litten einige Patienten an einer besonders hartnäckigen Form der CU. Bei vorherigen akuten Krankheitsphasen lag die Reaktion auf verabreichte Einläufe nur bei 50%. Vielleicht würde eine Studie mit gesunden Probanden ein signifikanteres Ergebnis zeigen.

In einer weiteren Studie wurde hingegen ausschließlich Butyrat in Form von Einläufen verabreicht und die Auswirkungen auf eine distale CU untersucht. Bei dieser placebo-kontrollierten und einzel-blind durchgeführten Cross-over-Studie bekamen zehn Probanden entweder 100 mmol/l Natrium-Butyrat oder 140 mmol/l

Natriumchlorid (NaCl) (Placebo) jeweils über zwei Wochen und zweimal am Tag verabreicht. Zwischen den Durchgängen lag jeweils eine zweiwöchige Washout-Phase, nach welcher mit dem anderen Einlauf fortgefahren wurde.

Vor und nach der Verabreichung von NaCl stellte sich kein Unterschied bei der Stuhlfrequenz ein. Nach der Verabreichung von Butyrat hingegen war die Anzahl der Stuhlgänge pro Tag signifikant reduziert. Ein ähnliches Ergebnis war bei den Probanden, welche blutigen Stuhl hatten, zu verzeichnen. Nach den NaCl-Einläufen hatte sich die Anzahl der Personen, die Blut im Stuhl hatten, nicht verändert. Bei der Butyrat-Gruppe sank die Anzahl dieser Personen von 9/10 auf 1/10.

Bei der endoskopischen Untersuchung wurde sowohl vor als auch nach der Intervention die makroskopische Erscheinung der Mukosa untersucht. Anhand von Rötungen, Ödemen oder Erosionen wurde der Zustand auf einer Skala von 1-10 (1 am besten, 10 am schlechtesten) eingestuft. Zudem wurden Gewebeproben entnommen um so den Grad der Entzündung zu evaluieren.

Bei der NaCl-Intervention war keine Verbesserung des Mukosa-Zustandes zu erkennen. Bei neun von zehn Probanden, die Butyrat erhielten, verbesserte sich der Zustand der Mukosa hingegen von 6,5 auf 3,8.

Die Entzündungsaktivität wurde in verschiedene Level zwischen 0 (nicht vorhanden) und 3 (stark) eingestuft. Die Aktivität stieg bei der NaCl-Gruppe von 2,1 auf 2,4 an. Bei sieben von zehn Patienten stellte sich nach der Verabreichung von Butyrat indes eine Linderung der Entzündungsaktivität von 2,4 auf 1,5 ein (Scheppach, et al., 1992).

Weiter wurde die entzündungshemmende Wirkung von Butyrat durch die Inaktivierung von NF- κ B bei MC-Patienten untersucht. An dieser Studie nahmen 17 Probanden teil, die an MC erkrankt waren sowie sechs gesunde Probanden, die als Kontrollgruppe dienten. Vor der Intervention wurde allen Probanden Darm-Gewebe-Proben in Form einer Biopsie entnommen. Die Lamina Propria Zellen wurden isoliert und anschließend mit und ohne Butyrat kultiviert.

Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes wurde vom Heparinblut isoliert und mit und ohne Lipopolysacchariden (LPS) kultiviert. Nach 24 Stunden wurde das kultivierte Medium durch ein reines Medium oder durch ein mit LPS oder Butyrat angereichertes Medium ersetzt.

Durch die Biopsie zeigte sich, dass die entzündete Mukosa mehr TNF, IL-1 β und IL-6 produzierten als die nicht-entzündete Mukosa. Durch die Zugabe von Butyrat nahm die produzierte Menge in beiden Vergleichsgruppen ab. Bei einer Menge von 10mmol/l Butyrat sank die TNF-Sekretion auf das Level der Kontrollgruppe herab. Zudem unterdrückte Butyrat die LPS induzierte TNF-Produktion der mononukleären Zellen im peripheren Blute, sowohl in der MC-, als auch in der Kontrollgruppe.

Darüberhinaus wurden Butyrat-Einläufe *in vivo* an Ratten getestet. Die Entzündung im Darm wurde dabei durch Trinitrobenzolsulfonsäure hervorgerufen. Der Versuch ergab, dass die erhöhten TNF-Level in dem entzündeten Darm durch die Einläufe minimiert werden konnten. Auch die NF- κ B-Aktivität in dem entzündeten Darm, konnte durch die Einläufe minimiert werden (Segain, et al., 2000).

Problem	Intervention	Controll	Outcome	Result
Huda-Faujan, et al., 2010				
Ziel der Studie war es, die Menge der mikrobiell-produzierten SCFAs bei CED zu analysieren.	Bei 50 gesunden und acht CED-erkrankten Menschen wurden Stuhlproben von März 2007 bis Dezember 2008 gesammelt und anschließend analysiert.	Kontrollgruppe von 50 gesunden Probanden	Die Menge von mikrobiell-produzierten SCFAs in der Fäzes bei CED-Patienten	Butyrat und Propionat waren in den CED-Stuhlproben signifikant ($P < 0.05$) geringer, als bei den gesunden Probanden (86,9 und 65,6 $\mu\text{mol/g}$, im Vergleich zu 176,0 und 93,3 $\mu\text{mol/g}$). Das Acetat war leicht, aber nicht signifikant verringert ($p = 0.16$).

Tedelind, Westberg, Kjerrulf, & Vidal, 2007				
Ziel der Studie war es, die regulatorischen Eigenschaften von SCFAs auf die NF-κB-Aktivität und Zytokinproduktion bei CED zu untersuchen	<i>In vitro:</i> An einem Mäuse-darm. Dextran Sulfat (DSS) wurde verwendet, um eine Dickdarmentzündung hervorzurufen. Die NF-κB-Aktivität wurde durch TNFα induziert. Zusätzlich untersuchte man die Expressionslevel von zwölf verschiedenen Genen bei Zufuhr von entweder SCFAs, MG-132 (ein Proteasom- und NF-κB-Hemmer) und SB203580 (ein p38 MAPK-Hemmer) untersucht.	Es war keine Kontrollgruppe vorhanden.	Auswirkungen der SCFA auf die NF-κB-Aktivität und auf die Zytokine IL-1α, IL-1β, IL-2ra, IL-6, IL-8, IL-10	Die SCFA verringerten die Abgabe von TNFα. Der erhöhte IL-8-Level konnte hingegen nicht von SCFA beeinflusst werden. Durch die Anwesenheit von SCFAs wurde die NF-κB-Aktivität stark gehemmt. Bei der Hemmung der Genexpression von IL-1α, IL-1β, IL-2ra, IL-6 und IL-10 waren Propionat und Butyrat am effektivsten.
Breuer, et al., 1997				
Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit von SCFAs auf CU über rektale Einläufe, zu untersuchen	91 Patienten mit einer distalen CU bekamen zweimal täglich über sechs Wochen einen Einlauf, bestehend aus 80 mmol/l Natrium-Acetat, 30mmol/l Natrium-Propionat und 40 mmol/l Natrium-Butyrat, oder ein Placebo	Doppel-blinde, placebo-kontrollierte Studie. 46 Patienten erhielten das Placebo, bestehend aus 140 mmol/l NaCl	Menge der Patienten, die eine komplette Remission, starke Verbesserungen, geringe Verbesserungen, keine Veränderung oder eine Verschlechterung durch die Einläufe erfahren haben.	Durch die SCFAs (und das Placebo) hatten 4 (1) Personen eine komplette Remission, 11 (8) Personen starke Verbesserungen, 3 (6) Personen geringe Verbesserungen, 22 (25) keine Veränderungen und 5 (6) eine Verschlechterung erfahren.
Scheppach, et al., 1992				
Ziel der Studie war es, die Wirkung von Butyrat-Einläufen	Zehn Probanden bekamen entweder einen 100 mmol/l	Placebo-kontrollierte einzelblind durchgeführte	Wirkung von Butyrat auf Stuhlfrequenz, Anzahl der	Stuhlfrequenz wurde durch Butyrat minimiert. Die An-

auf die entzündete Darmmukosa zu untersuchen.	Sodium-Butyrat- oder Placebo-Einlauf jeweils über zwei Wochen, zweimal am Tag verabreicht. Zwischen den Durchgängen lag eine zweiwöchige Washout-Phase. Es folgte eine endoskopische Untersuchung.	Cross-over-Studie. Das Placebo waren 140 mmol/l Natrium-Chlorid.	Probanden mit blutigem Stuhl, Mukosazustand, Entzündungslevel,	zahl der Probanden mit blutigem Stuhl litten konnte von 9/10 auf 1/10 reduziert werden. Der Mukosazustand konnte sich von 6,5 auf 3,8 verbessern. Das Entzündungslevel sank von 2,4 auf 1,5. Der NaCl-Einlauf brachte keine signifikanten Unterschiede.
Segain, et al., 2000				
Ziel der Studie war es, die entzündungshemmende Wirkung von Butyrat durch die Inaktivierung von NF-κB und die Hemmung der proinflammatorischen Zytokinproduktion bei MC-Patienten zu untersuchen	<i>In vitro:</i> 17 MC-Patienten und sechs gesunde Probanden. Es wurde Darm-Gewebe-Proben entnommen. Die Lamina Propria Zellen wurden isoliert. Diese Zellen wurden dann mit oder ohne Butyrat kultiviert. Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes wurde von Heparinblut isoliert und mit oder ohne Lipopolysacchariden (LPS) kultiviert. Nach 24 Stunden wurde das Medium durch reines Medium oder durch ein mit LPS oder Butyrat angereichertem Medium ersetzt. <i>In vivo:</i> Es wurde die Wirksamkeit von Butyrat-Einläufe an Ratten getestet. Die Entzündung im Darm wurde durch Trinitrobenzolsulfonsäure indiziert.	<i>In vitro:</i> Sechs gesunde Probanden als Kontrollgruppe <i>in vivo:</i> Keine Kontrollgruppe	Wirkung von Butyrat auf NF-κB-, TNF-, IL-1β- und IL-6-Level im entzündeten Darm	<i>In vitro:</i> Durch die Biopsie waren vermehrt TNF, IL-1β und IL-6 in der entzündeten, als in der nicht-entzündeten Mukosa zu finden. Durch die Butyrat nahmen die Mengen in beiden Gruppen ab. Bei einer Menge von 10mmol/l Butyrat sank die TNF-Sekretion der entzündeten Mukosa auf das Level der Kontrollgruppe herab. Zudem unterdrückte Butyrat TNF-Produktion durch die mononukleären Zellen des peripheren Blutes, sowohl in der MC-, als auch in der Kontrollgruppe. <i>In vivo:</i> Die erhöhten TNF-Level konnten durch die Einläufe minimiert werden. NF-κB konnte durch die Einläufe minimiert werden.

Tabelle 5: PICOR-Tabelle – Auswirkungen von mikrobiell-produzierten SCFAs auf CED

7.3.2 Resultat

Die Studien zeigen, dass vor allem Butyrat einen entzündungshemmenden Effekt im Rahmen von CED haben kann. Sowohl *in vitro* als auch *in vivo* – in Form von Einläufen – konnten die inhibierenden Eigenschaften der Fettsäure aufgezeigt werden. Durch die gehemmte Aktivierung von NF- κ B in den Immunzellen, kommt es zu einer verminderten Aktivität der Krankheit. Durch Butyrat-Einläufe wurde die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen, wie IL-1 α , IL-1 β , IL-6 und TNF, unterdrückt.

Zudem verbesserte sich das klinische Bild der entzündeten Mukosa nach den Einläufen und auch die Anzahl der Menschen, die einen blutigen Stuhl hatten, ging zurück.

Das Ergebnis der Studien wurde jedoch insoweit verzerrt, als dass die Studien mit Patienten durchgeführt wurden, die entweder an CU oder an MC litten. Hierdurch fehlte es an direkter Vergleichbarkeit der Studien und damit ist ein eindeutiger Rückschluss auf CED im Allgemeinen nicht möglich. Um hier fundierte Ergebnisse zu erlangen, bedarf es meines Erachtens Studien, in deren Rahmen bei beiden Erkrankungen dasselbe Präparat verabreicht wird um so einen direkten Vergleich der beiden CED im Bezug auf das Butyrat-Präparat zu erlangen.

8. Diskussion

Die Studien zeigen, dass Omega-3-Fettsäuren durchaus eine Auswirkung auf die Darmmikrobiota haben können. Sowohl bei gesunden Menschen als auch bei Personen, die an CED leiden, besitzen die Omega-3-Fettsäuren die Fähigkeit, die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota zu verändern. Bei CED konnte eine verminderte Anzahl an Bakterien des Phylums *Firmicutes* und eine gesteigerte Anzahl der Bakterien des Phylums *Bacteroidetes*, im Vergleich zu gesunden Menschen, festgestellt werden. Die Studien deuten daraufhin, dass die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren zu einer vermehrten Präsenz des Phylums *Firmicutes* führen kann. Bezüglich der Menge des Phylums *Bacteroidetes* gibt es allerdings keinen eindeutigen Beleg dafür, dass die Omega-3-Fettsäuren diese beeinflusst. Zwar wird in einer Vielzahl von Studien ein minimierender Effekt dargestellt, jedoch tritt

dieses Phänomen nur vereinzelt auf, hingegen nicht bei jedem Probanden. Eine Zunahme der *Firmicutes*-Bakterien war jedoch flächendeckend zu beobachten.

Die Bakterien des Phylums *Firmicutes*, insbesondere die der *Clostridien*, die kaum in der Darmmikrobiota von CED-Patienten detektierbar sind, produzieren unter anderem bei der Fermentation von unverdaulichen Kohlenhydraten im Dickdarm SCFAs. Bei diesen SCFAs handelt es sich um Propionat, Acetat und Butyrat. Alle drei wirken im Körper entzündungshemmend. Vor allem bei Butyrat konnte in einigen Studien eine entzündungsregulierende Wirkung bei CU und MC beobachtet werden. Bei der Pathophysiologie von CU und MC kommt es zu einer anhaltenden Aktivierung des adaptiven Immunsystems, wodurch es zu einer vermehrten Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen und Interleukinen kommt. Es lassen sich vermehrt IL-1 α und IL-6 in der Lamina Propria von CED-Patienten detektieren. Bei MC kommt es zu einer zusätzlichen Freisetzung der Zytokine TNF, INF α , IL-12 und IL-23, sowie IL-18, IL-15 und IL-21. Bei der CU lassen sich hingegen mehr IL-13 und IL-5 finden. Durch Butyrat-Einläufe oder der Indizierung des Butyrats in kultivierte, entzündete Darmepithelzellen, konnte eine Reduzierung dieser Zytokine festgestellt werden. Zudem konnte die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B, der maßgeblich an der Entzündungsentstehung beteiligt ist, durch die Zuführung von Butyrat gehemmt werden.

Die Omega-3-Fettsäuren sind mithin in der Lage, über die Modulation der Darmbakterien, einen Beitrag zur Linderung der Entzündungsaktivität bei CED zu leisten. Hierfür essentiell ist eine – wie bereits erläutert – hohe Menge von Lachnospiraceae und Clostridiaceae im Rahmen der Mikrobiota.

Es ist jedoch nicht möglich eine allgemein gültige Aussage dahingehend zu treffen, dass die alleinige Supplementation von Omega-3-Fettsäuren zur Linderung von CED führt. Wie beschrieben, wird die intestinale Mikrobiota von vielen verschiedenen Faktoren beeinflusst. Dazu gehören neben dem Ernährungsstatus auch Krankheiten, Medikation, Nikotinkonsum und andere externe Variablen. Um einen möglichst nachhaltigen Effekt zu erzielen, ist ein gesunder Lebensstil essentiell. Dazu gehört auch die Reduzierung des Fleischkonsums sowie der gesättigten Fettsäuren, die zum Beispiel in Fertigprodukten und Süßwaren enthalten sind. Außerdem ist es ratsam die komplexen Poly- und Oligo-Saccharide den Mono-

Sacchariden vorzuziehen. Diese unverdaulichen Kohlenhydrate dienen den Bakterien als Grundstoff für die mikrobielle Fermentation und bilden damit auch die Basis für die Produktion der SCFAs.

Fraglich ist allerdings, ob diese Maßnahmen genügen, um eine ausreichende Produktion der SCFAs zu sichern. Huda-Faujan et al. kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass in der Fäzesprobe gesunder Menschen eine durchschnittliche Butyratmenge von 176 $\mu\text{mol/g}$ und bei CED-Patienten eine Menge von 86,9 $\mu\text{mol/g}$ zu finden ist. Breuer et al. fand in den Fäzesproben von CED-Patienten einen durchschnittlichen Butyratgehalt von 14,75 mmol/l . Jedoch geht man davon aus, dass circa 80-90% der mikrobiell-produzierten SCFAs vom Darm wieder resorbiert werden (Huda-Faujan, et al., 2010).

Wie viel Butyrat tatsächlich von den Darmbakterien produziert werden kann ist demnach unklar und wohl auch vom individuellen Einzelfall abhängig.

Ein immunregulierender Effekt durch Butyrat-Einläufe trat in den Studien bei Dosierungen von 30 mmol/l bis hin zu 200 mmol/l pro Tag auf.

Um eine klare Aussage über die Effektivität der Darmmikrobiota-Modulation durch Omega-3-Fettsäuren zu tätigen, bedarf es weiterer evidenzbasierter Studien, welche die mikrobiell-produzierten Butyratmengen nach einer Omega-3-Supplementation untersuchen. Dies kann im Rahmen dieser Arbeit nicht geleistet werden.

9. Fazit

Omega-3-Fettsäuren sind in der Lage das Darmmikrobiom in der Zusammensetzung zu modulieren. Die durch die Modulation vermehrt auftretenden *Firmicutes*-Bakterien sind in der Lage durch die Produktion von Butyrat die Entzündungsaktivität im Darm zu minimieren.

Der Supplementation von Omega-3-Fettsäuren bei der Salutogenese der CED kann – Stand heute – jedoch keine ausreichend belegte Wirksamkeit nachgewiesen werden und sie ist demnach kein Ersatz für eine konventionelle Therapieform.

Es ist fraglich, ob die intestinalen Bakterien ausreichend Butyrat produzieren können, um eine effektive Linderung der Entzündungsaktivität hervorzurufen.

Alternativ zur konventionellen Therapieform, zum Beispiel mit Cortison, zeigten sich Butyrat-Einläufe in den Studien jedoch als wirksame Ergänzung, da durch die Hemmung proinflammatorischer Zytokine eine Reduzierung der Entzündungsaktivität nachweislich erzielt werden konnte.

Als gesichert schein jedoch, dass durch eine ausreichende Aufnahme vom Omega-3-Fettsäuren (im Verhältnis Omega-6 zu Omega-3 von mindestens 5:1), eine Grundlage für entzündungshemmende Prozesse im Körper gewährleistet werden kann (Kapitel. 4.2.1).

Zusammenfassung

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) sind dahingehend zu charakterisieren, dass sich die Entzündungsreaktion gegen die körpereigene Darmmukosa und intestinale Mikrobiota richtet. Hervorgerufen wird dieses Phänomen durch eine Fehlsteuerung des Immunsystems. Die Darmmikrobiota hat, als wichtiger Bestandteil des darmassoziierten Immunsystems, einen entscheidenden Einfluss auf die Immunfunktion des Körpers. Eine Dysbiose der intestinalen Mikrobiota kann aufgrund des unmittelbaren Zusammenhangs zwischen der Darmmikrobiota und dem Immunsystem die Entstehung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen begünstigen. Die Omega-3-Fettsäuren sind hingegen für ihr entzündungshemmendes Potential bei Erkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis bekannt. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Fragestellung, ob die Omega-3-Fettsäuren durch die Modulation der Darmmikrobiota die Entzündungsaktivität bei CED lindern können. Omega-3-Fettsäuren sind in der Lage, die Darmmikrobiota zu modulieren. Durch eine Veränderung der Mikrobiota mit einer anhaltend hohen Konzentration an Lachnospiraceae und Clostridiaceae, werden im Darm vermehrt kurzkettige Fettsäuren produziert, die anti-inflammatorisch bei CED wirken können.

Abstract

Inflammatory bowel diseases (IBD) are characterized by a strong inflammatory response to the intestinal mucosa and intestinal microbiota. Caused by a malfunction of the immune system, it leads to a persistent inflammation with consequences of tissue damage. The gut microbiota, as an important component of the gut-associated immune system, has a decisive influence on the immune function of the body. Dysbiosis of the intestinal microbiota may favor the development of inflammatory bowel disease due to the direct relationship between the gut microbiota and the immune system. The omega-3 fatty acids, however, are known for their anti-inflammatory potential in diseases such as rheumatoid arthritis. This work addresses the question of whether the omega-3 fatty acids can alleviate the inflammatory activity of CED by modulating the intestinal microbiota. Omega-3 fatty acids are able to modulate the gut microbiota. By changing to a Lachnospiraceae and Clostridiaceae rich microbiota, short-chain fatty acids are increasingly produced in the gut, which can have an anti-inflammatory effect on IBD.

Literaturverzeichnis

Allayee, H., Roth, N., & Hodies, H. N. (2009). Polysaturated fatty acids and cardiovascular disease: Implications of Nutrigenetics. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics* , pp. 140-148.

Autenrieth, I. B. (2000). Ökologie der humanen Darmflora: pysiologische und pathologische Aspekte. *Journal für Ernährungsmedizin* , 2 (4), 6-9.

Bang, O. H., Dyerberg, J., & Sinclair, H. M. (1980). The composition of the Eskimo food in northwestern Greenland. *Am. J. Clin. Nutr.* , 33, pp. 2657-2661.

Baumgart, D. C. (2009). Diagnostik und Therapie von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. *Deutsches Ärzteblatt* , 106 (8), 123-133.

Beckmann, G., & Ruffer, A. (2000). *Mikroökologie des Darmes- Grundlagen, Diagnostik, Therapie*. Hannover: Schlütersche.

Bischoff, S. C., & Meuer, S. (2012). Darm und Immunsystem-Abwehr aus dem Bauch heraus. *Der Allgemeinarzt* (16), 50-55.

Bokemeyer, B. (2007). CED-Behandlungen in Deutschland. *Der Gastroenterologe* , 2 (6), 447-455.

Breuer, R. I., Soergel, K. H., Lashner, B. A., Christ, M. L., Hanauer, S. B., Vanagunas, A., et al. (1997). Shortchainfattyacidrectalirrigationforleft-sided ulcerativecolitis:a randomised,placebocontrolled trial. *Gut* , 40, pp. 485-491.

Bundesinstitut für Risikobewertung. (2006). *Müssen Fischverzehrer ihre Ernährung durch Fischöl-Kapseln ergänzen?* Bundesinstitut für Risikobewertung, Information Nr. 034/2006.

Byerley, L. O., Samuelson, D., Blanchard, E., Luo, M., Lorenzen, B. N., Banks, S., et al. (2017). Changes in the gut microbial communities following addition of walnuts to the diet. *Journal of Nutritional Biochemistry* , 94-102.

- Calder, P. C. (2006). n 3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *The American Journal of Clinical Nutrition* , 83, 1511.
- Duchmann, R., Hoffmann, J., Marth, T., Schneider, T., Sallmach, A., & Zeitz, M. (1999). Mukosales Immunsystem im Darm - Immunologische Grundlagen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen und der HIV-induzierten Enteropathie. *Magazin Forschung* , 47-53.
- Fachgesellschaft für Ernährungstherapie und Prävention e.V. (2015). *Omega-3-Fettsäuren - Synthese und Stoffwechsel*. Retrieved Februar 15, 2018, from FETeV : <https://fet-ev.eu/omega-3-fettsaeuren-synthese-und-stoffwechsel/>
- Fagarasan, S., & Honjo, T. (2003). Intestinal IgA synthesis: regulation of front-line body defences. *Nature Reviews - Immunology* , 3, p. 64.
- Faller, A., & Schünke, M. (2012). Blut, Immunsystem und lymphatische Organe. In A. Faller, & M. Schünke, *Der Körper des Menschen-Einführung in Bau und Funktion* (16 ed., pp. 338-341). Stuttgart, New York: Thieme.
- Frank, D. N., Amand, A. L., Feldmann, R. A., Boedeker, E. C., Harpaz, N., & Pace, N. R. (2007). Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel disease. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* , 104, pp. 13780-13785.
- Haller, D., & Hörmannspurger, G. (2015). *Darmgesundheit und Mikrobiota-Ein Überblick über die Bedeutung der Darmbakterien für die Gesundheit*. Wiesbaden: Springer Spektrum.
- Hamer, H. M., Jonkers, D., Venema, K., Vanhoutvin, S., Troost, F. J., & Brummer, R. J. (2008). Review article: the role of butyrate and colonic function. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* , 27 (2), 104-119.
- Heizmann, W. R., Döller, P. C., Kropp, S., & Bleich, S. (1999). *Kurzlehrbuch Medizinische Mikrobiologie und Immunologie zur Vorbereitung auf das 1. Staatsexamen*. Stuttgart: Schattauer.

Huda-Faujan, N., Abdulmir, A. S., Fatimah, A. B., Anas, O. M., Shuhaimi, M., Yazid, A. M., et al. (2010). The Impact of the Level of the Intestinal Short Chain Fatty Acids in Inflammatory Bowel Disease Patients Versus Healthy Subjects. *The Open Biochemistry Journal* , 4, pp. 53-58.

James, M. J., & Cleland, L. G. (1997). Dietary n-3 fatty acids and therapy for rheumatoid arthritis. *Seminars in Arthritis & Rheumatism* , 27 (2), pp. 85-97.

Janeway, C. A., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. (2002). *Immunologie* (Vol. 5). (K. Beginnen, L. Seidler, & I. Haußer-Siller, Trans.) Heidelberg, Berlin: Spektrum Akademischer Verlag.

Kremer, J. M., Jubiz, W., Michalek, A., Rynes , R. I., Bartholomew, L. E., Biagouette, J., et al. (1987). Fish-oil fatty acids supplementation in active rheumatoid arthritis. A double-blinded, controlled, crossover study. *Annal of Internal Medicine* , 106 (4), pp. 497-503.

Lawrence, T. (2009). *The Nuclear Factor NF- κ B Pathway in Inflammation*. Marseille: Cold Spring Harbor Laboratory Press.

LeBlanc, J. G., Chain, F., Martín, R., Bermúdez-Humáran, L. G., Courau, S., & Langella, P. (2017). Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria. *16* (79), 1-10.

Ley, R. E., Peterson, D. A., & Gordon, J. I. (2006). Ecological and Evolutionary Forces Shaping Microbial Diversity in the Human Intestine. *Cell* , 124 (4), 837-848.

Lozupone, C. A., Stombaugh, J. I., Gordon, J. I., Jansson, J. K., & Knight, R. (2012). Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* , 489 (7415), 220-230.

Marth, T., & Zeitz, M. (1999). Orale Toleranz- Immunologische Mechanismen und potentielle klinische Anwendung. *Deutsches Ärzteblatt* , 96 (23), 1568-1569.

Martin, M., Fijalkowski, A., & Dörrschuck, A. (2017). *Kurzkettige Fettsäuren im Stuhl*. Fachinformation, Ganzimmun Diagnostics AG, Mainz.

Menni, C., Zierer, J., Pallister, T., Jackson, M. A., Long, T., Mohny, R. P., et al. (2017). Omega-3 fatty acids correlate with gut microbiome diversity and production of N-carbamylglutamate in middle aged and elderly women. *Scientific Reports* .

mh-Hannover. (2018 йил 20-Januar). *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen*. Retrieved 2018 йил 20-Januar from Medizinische Hochschule Hannover: <https://www.mh-hannover.de/kch-ced.html>

Morgan, X. C., Tickle, T. L., Sokol, H., Gevers, D., Devaney, K. L., Ward, D. V., et al. (2012). Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biology* , 13, 1-18.

Nettleton, J. A. (1995). *Omega-3 Fatty Acids and Health*. New York.

Norienga, B. S., Sanchez-Gonzalez, M. A., Salyakina, D., & Coffman, J. (2016). Case Report-Understanding the Impact of Omega-3 Rich Diet on the Gut Microbiota. *Case Reports in Medicine* , 1-6.

Novacek, G., & Vogelsang, H. (2013). Chronisch entzündliche Darmerkrankung. *Österreichische Ärztezeitung* , 20-32.

Ott, S. J., Musfeldt, M., Wenderoth, D. F., Hampe, J., Brant, O., Fölsch, U. R., et al. (2004). Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease . *Gut* , pp. 685-693.

Ottenjan, R. (1990). Zur Pathogenese des Morbus Crohns. In R. Ottenjan, J. Müller, & J. Seifert, *Ökosystem Darm II- Mikrobiologie, Immunologie, Morphologie-Klinik und Therapie akuter und chronischer entzündlicher Darmerkrankungen* (pp. 47-51). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

Pabst, O. (2012). Aufbau und Funktion des intestinalen Immunsystems. *Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin* (1), pp. 28-31.

Renz, H., von Mutius, E., Brandtzaeg, P., Cookson, W. O., Autenrieth, I. B., & Haller, D. (2011). Gene-environment interactions in chronic inflammatory disease. *Nature Immunology* , 12 (4), 273-277.

Rhodes, J. M. (2007). The role of *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. *Gut* , 56 (5), pp. 610-612.

Scaiola, E., Liverani, E., & Belluzzi, A. (2017). The Imbalance between n-6/n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review and Future Therapeutic Perspectives . *International Journal of Molecular Science* .

Schölmerich, J., Herfarth, H., & Rogler, G. (2010). *Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn-Eine Übersicht über die Krankheitsbilder und ihre Behandlungen*.

Scheppach, W., Sommer, H., Kircher, T., Paganelli, G.-M., Bartram, P., Christl, S., et al. (1992). [OBJ] Effect of Butyrate Enemas on the Colonic Mucosa in Distal Ulcerative Colitis . *Gastroenterology* , 103, pp. 51-56.

Schmiedel, V. (2017, März 4). *Warum wirken Omega-3-Fettsäuren entzündungshemmend?* Retrieved Januar 18, 2018, from Dr. Schmiedel: <https://www.dr-schmiedel.de/video-omega-3-entzündungshemmend/>

Schoefer, L. (2014). Resistente Stärke - Futter für die guten Bakterien im Darm. *Symbio Lact & mehr* , 3-5.

Segain, J.-P., Raingeard de la Blétière, D., Bourreille, A., Leray, V., Gervois, N., Rosales, C., et al. (2000). Butyrate inhibits inflammatory responses through NF B inhibition: implications for Crohn's disease . *Gut* , 47, pp. 397-403.

Sokol, H., Pigneur, B., Watterlot, L., Lakhdari, O., Bermúdez-Humarán, L. G., Gratadoux, J.-J., et al. (2008). *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc.Natl.Acad.Sci USA* , 105 (43), pp. 16731-16736.

Sperling, R. I., Weinblatt, M., Robin, J.-L., Ravalese, J., Hoover, R. L., House, F., et al. (1987). Effects of dietary supplementation with marine fish oil on leukocyte lipid mediator generation and function in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology* , 30 (9), pp. 988-997.

Stange, E. F., Wehkamp, J., Gersemann, M., & Wittig, B. (2009). Epidemiologie, Ätiologie und Pathophysiologie. In E. F. Stange, *Colitis Ulcerosa- Morbus Crohn* (pp. 14-27). Bremen.

Szefel, J., Kruszewski, W. J., & Sobczak, E. (2015). Factors Influencing the Eicosanoid Synthesis in Vivo. *BioMed Research International* , pp. 1-4.

Tedelind, S., Westberg, F., Kjerrulf, M., & Vidal, A. (2007). Anti-inflammatory properties of the short-chain fatty acids acetate and propionate: A study with relevance to inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology* , 13 (20), pp. 2826-2832.

Wehkamp, J., Götz, M., Herrlinger, K., Steurer, W., & Stange, E. F. (2016). Inflammatory bowel disease: Crohn's disease and ulcerative colitis. *Deutsches Ärzteblatt* , 113, 72-82.

Wijendran, V., & Hayes, K. C. (2004). Dietary n-6 and n-3 fatty acid balance and cardiovascular health. *Annual Review of Nutrition* , 24, pp. 597-615.

Anhang

1. Bakterienliste

Domäne	Phylum	Klasse	Ordnung	Familie	Gattung
Eukarya	Ascomycota		Saccharomycetales		Candida
Archaea	Euryarchaeota		Methanobacteriales	Methanobacteriaceae	Methanobrevibacter
					Methanosphaera
Bacteria	Firmicutes	Clostridia	Clostridiales	Lachnospiraceae	Abyssivirga
					Acetatifactor
					Acetitomaculum
					Agathobacter
					Anaerostipes
					Anaerotruncus
					Blautia
					Butyrivibrio
					Cantonella
					Coprococcus
					Dorea
					Hespella
					Johnsonella
					Lachnoanaerobaculum
					Lachnobacterium
					Lachnospira
					Marvinbryantia
					Mobilitalea
					Monyella
					Oribacterium
					Parasporobacterium
					Pseudobutyrvibrio
					Robinsoniella
					Roseburia
					Shuttleworthia
					Syntrophococcus
				Clostridiaceae	Clostridium
					Faecalibacterium
				Eubacteriaceae	Eubacterium
				Ruminococcaceae	Ruminococcus
		Bacilli	Bacillales	Bacillaceae	Bacillus
				Staphylococcaceae	Staphylococcus
			Lactobacillales	Streptococcaceae	Streptococcus
					Lactococcus
				Acidaminococcaceae	Phascolarctobacterium
				Lactobacillaceae	Lactobacillus
				Enterococcaceae	Enterokokken
				Leuconostocaceae	Fructobacillus
					Leuconostoc
					Oenococcus
					Weissella
	Bacteroidetes	Bacteroidia	Bacteroidales	Bacteroidaceae	Bacteroides
				Prevotellaceae	Prevotella
				Porphyromonadaceae	Porphyromonas
				Rikenellaceae	Alistipes
	Proteobacteria	Gammaproteobacteria	Enterobacteriales	Enterobacteriaceae	Enterobacterium
					Escherichia
					Shigella
					Klebsiella
					Proteus
	Fusobacteria	Fusobacteriia	Fusobacteriales	Fusobacteriaceae	Fusobacterium
	Verrucomicrobia	Verrucomicrobiae	Verrucomicrobiales	Verrucomicrobiaceae	Akkermansia
	Actinobacteria	Actinobacteria	Bifidobacteriales	Bifidobacteriaceae	Bifidobacterium
			Coriobacteriales	Coriobacteriaceae	Coriobacterium
					Collinsella
		Coriobacteriia	Coriobacteriales	Coriobacteriaceae	Atopobium
	Tenericutes	Mollicutes	Haloplasmatales	Haloplasmataceae	Haloplasma

Eigene Darstellung, erstellt mit der Organismen-Datenbank des Bundesamtes für Verbraucher-
schutz und Lebensmittelsicherheit: <http://apps2.bvl.bund.de/organismen/organisms.jsf>

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, den 27.02.2018

Vivian Lelleck