

## Teil 1

### Der Mensch und sein Mikrobiom- oder: Darm krank – alles krank?

Petja Piehler

Es hat sich herumgesprochen- das Mikrobiom ist der shooting star der Medizin. Lange Zeit wurde diskutiert, ob die Mikroben im Körper Sand im Getriebe oder heimliche Helfer seien. Seit einigen Jahren gibt es bahnbrechende neue Erkenntnisse über die Bedeutung des Mikrobioms für die Entstehung und Therapie von chronischen Krankheiten.

In einem Artikel über das Mikrobiom dürfen einigen Zahlen und Fakten rund um den Darm nicht fehlen: Mit bis zu 9 Meter Länge ist der Darm das größte Organ des Menschen und hat eine Oberfläche von ca. 300 m<sup>2</sup>. Im Darm befindet sich bekanntlich der größte Teil des Immunsystems, dort findet auch die Differenzierung des menschlichen Immunsystems statt. Mit rund 100 Millionen Nervenzellen ist der Darm nach dem Gehirn das am besten innervierte Organ des menschlichen Körpers.

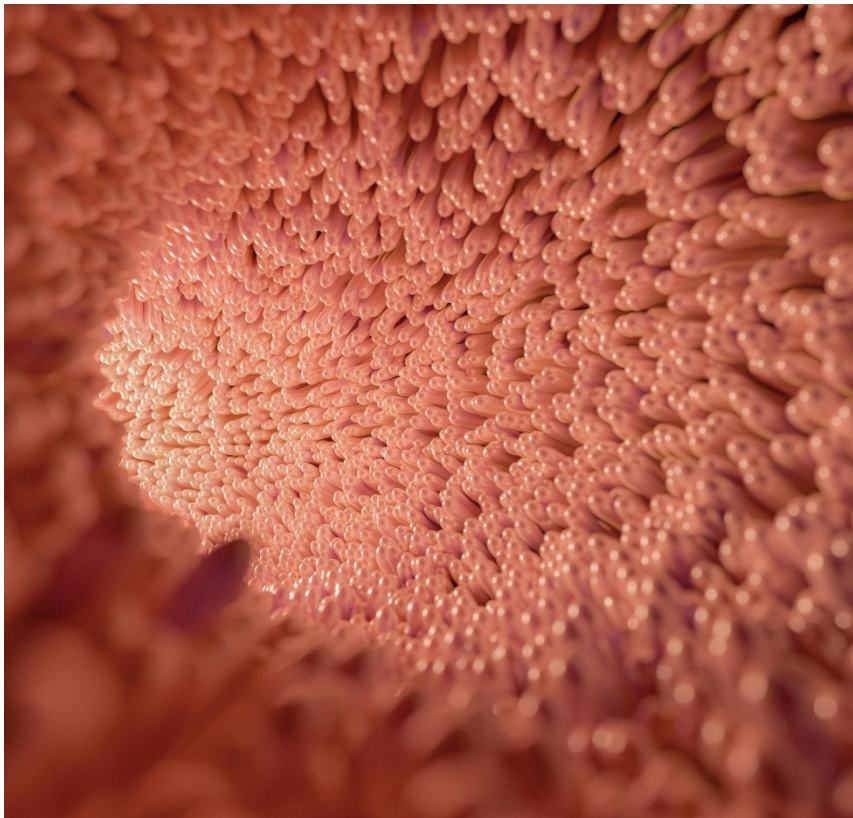


Abb. 1 Microvilli des Dickdarms

Das Verdauungsorgan des Menschen verarbeitet im Laufe eines Lebens durchschnittlich 40 Tonnen Nahrung und 50 Tausend Liter Flüssigkeit.

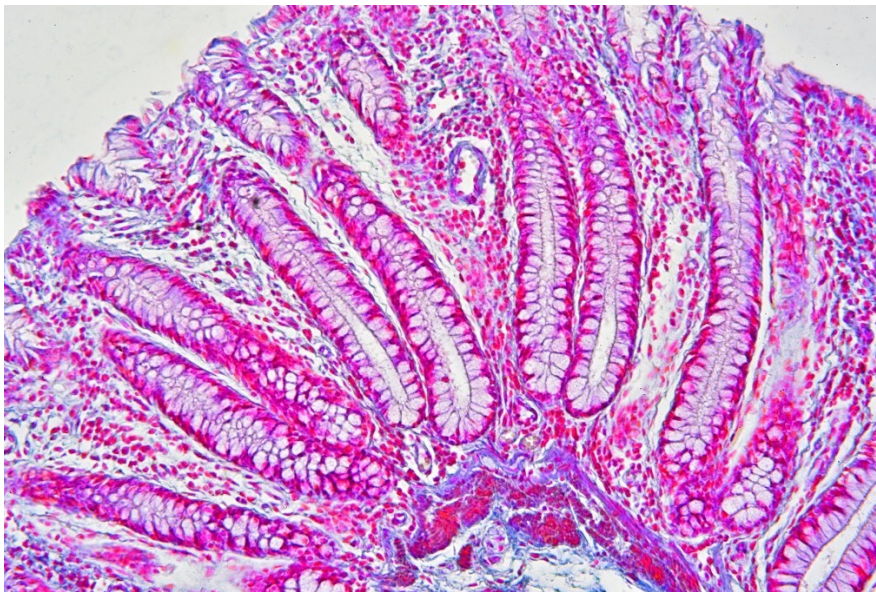
Zu den Hauptfunktionen des Verdauungsorgans gehört die Verdauung selbst, unter anderem Zerkleinerung, Verarbeitung und Aufnahme von Makro- und Mikronährstoffen. Des Weiteren ist das Verdauungsorgan ein Trainer für das menschliche Immunsystem. Weniger bekannt ist die Rolle des

Darms als Hormonzentrale. Der Darm ist ebenso ein Großhersteller von Vitaminen. Er regelt Hungergefühl und Sättigungsgefühl unter anderem durch die Hormone GIP und GLP1.

Neure Erkenntnisse über das Mikrobiom zeigen, dass ca. 100 Tausend Milliarden Bakterien im Darm angesiedelt sind. Damit leben mehr Bakterien in unserem Darm als wir Körperzellen haben. In einen Gramm Stuhl sind mehr Keime vorhanden als Menschen auf der Erde. Sie besitzen 300x mehr Erbinformationen als die Erdbewohner.

Die Zusammensetzung der Darmflora ist eher individuell und abhängig von folgenden Faktoren: Geburtsweg, Genetik, Ernährung, Umwelteinflüsse, Neuroimmunologischer Stress, Medikamenteneinnahme sowie Infektionskrankheiten (z.B Covid).

Spricht man von der Darmbarriere, versteht man darunter folgende Ordnung der Darmschichten: Die innere Seite des Darmlumens bildet die Darmflora (Mikrobiom), darunter befindet sich der Darmschleim (Mucus). In weiter Folge der Darmschleimhaut liegen anatomisch gesehen das GALT<sup>1</sup> und das ENS (enterales Nervensystem). Die Darm Barriere ist intakt, wenn bestimmte Eiweiß Verbindungen in der Darmwand (Schlussleisten, Tight Junctions) in Ordnung sind.



Pathologische Veränderungen dieser Eiweißverbindungen in Richtung durchlässige Darmwand (**Leaky Gut**) bewirken eine gestörte Integrität der Darmbarriere und Lockerung der Zell-Verbindungen bei Verminderung der bakteriellen Vielfalt. Dabei können Bakterien und deren Toxine genauso wie unverdaute

Abb. 2 Histologische Photomicrographik (x100) der Darmmucosa

Ernährungsbestandteile ins Blut gelangen und zu einer pathologischen Aktivierung des Immunsystems sowie zu entzündlichen Veränderung führen.

Als Ursachen für das Leaky Gut Syndrom werden heute mehrere Faktoren identifiziert. Dabei spielen der hohe Konsum stark verarbeiteter Lebensmittel sowie Zusatzstoffe eine prominente Rolle. Unvorteilhaft ist ebenfalls der gesteigerte Konsum von Fruktose und fettbetonter Ernährung. Der unsachgemäße wiederholte Gebrauch von Antibiotika und anderen Medikamenten (wie z.B. Protonenpumpenhemmern) tragen ebenfalls zu einer Durchlässigkeit der Darmwand bei. Umweltgifte z.B. Xenobiotika wie das Glyphosat, ungesunder Stress und wenig Bewegung werden ebenfalls als Faktoren für das Leaky Gut Syndrom anerkannt.

Eine beginnende Störung des Mikrobioms verursacht zunächst Warnzeichen, wobei die Liste der möglichen Symptome sehr vielfältig ist. Die Patienten klagen über Blähungen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Durchfall oder Verstopfung. Es kommt in weiterer Folge zu

---

<sup>1</sup> Das darmassoziierte lymphatische Gewebe oder kurz GALT ist lymphatisches Gewebe, das sich in der Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes befindet. Es besteht aus singulären und aggregierten Lymphfollikeln.

Mangelercheinungen z.B. Mangel an Vitaminen. Ein permanenter weißer Belag der Zunge ist ein häufiges Frühsymptom. Auftreten von Allergien, Akne und Neurodermitis kommen dazu. Bei länger bestehender Darmdysbiose kommt es zu einer Zunahme der vermeintlichen Nahrungsmittel Unverträglichkeiten, zu chronischer Müdigkeit (CFS), zu Autoimmunerkrankungen, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und Stoffwechselerkrankungen. Depressionen und Demenz sind auch keine Seltenheit.

Die Forschung über mögliche Zusammenhänge zwischen Mikrobiom und chronischen Erkrankungen explodiert gerade massiv. Dysbiose wird mit Adipositas, Insulinresistenz und Diabetes, multipler Sklerose, Parkinson, Osteoporose, Hauterkrankungen, Infektanfälligkeit und chronischen Entzündungen in Verbindung gebracht.

Die Rolle des Mikrobioms bei Übergewichtigkeit und Diabetes ist schon seit längerem im Fokus der Forschung. Bei Adipositas findet sich eine reduzierte Diversität der Bakterien mit Abnahme der Bakteroides Stämmen. Das Mikrobiom adipöser Lebewesen kann mehr Energie aus der Nahrung gewinnen. Bei Typ 2 Diabetes kommt es zu einer Reduktion von Butyrat bildenden Darmbakterien.

Gut untersucht ist ebenfalls der Zusammenhang zwischen Darmbakterien und Knochenfestigkeit. Dabei stehen im Zentrum der Studien die Stoffwechselprodukte der Darmbakterien, die kurzzeitigen Fettsäuren Propionat und Butyrat. Diese Substanzen sind notwendige Bestandteile von Gelenksflüssigkeit und Knochenmark. Für die Funktionen von Butyrat gibt es eine sehr gute Datenlage im Zusammenhang mit dem Erinnerungsvermögen des Menschen, seiner Konzentrationsfähigkeit, Anfälligkeit für Depressionen, Auftreten von Alzheimerdemenz sowie mit dem Transport von Enzymen und Aminosäuren in die Zellen.

Die Zusammensetzung des Mikrobioms beeinflusst ebenfalls maßgebend die Darmmotilität und die Darmpermeabilität.

Es mehren sich hochkarätig publizierte Daten über Zusammenhänge des Darmmikrobioms und anderen Organen. In der medizinischen Forschung sind mittlerweile folgende Begriffe angekommen: **Darmhirnachse, Darmleberachse und Darmlungenachse.**

Bei der **Darmhirnachse** handelt es sich um bidirektionale Verbindungen zwischen Darm und Hirn, welche mit Neuroimaging-Studien (funktionelles MRI) untersucht wurden. Eine der letzten Studien zeigt den Zusammenhang zwischen unterschiedlichen Stimulationen von Darmregionen und Veränderungen des Verhaltens von Neuronen im ZNS. Die Darmhirnachse ist ein komplexes Netzwerk aus neuronalen, endokrinen, immunologischen sowie humoralen Pfaden.

Relativ neu sind die Erkenntnisse über den Mikrobiom Einfluss auf die Hypothalamus-Hypophysen- Nebennierenrindachse und somit auf die Sexual- und Stresshormone. Weitere Erkenntnisse gibt es über Zusammenhänge zwischen Mikrobiom und der Sympathisch-Adrenerg-Medullären Achse. Dabei sind mehrere Strukturen in der Informationsübertragung involviert: das limbische System, der Hypothalamus, der Locus Coeruleus, das sympathische Nervensystem und das Nebennierenmark.

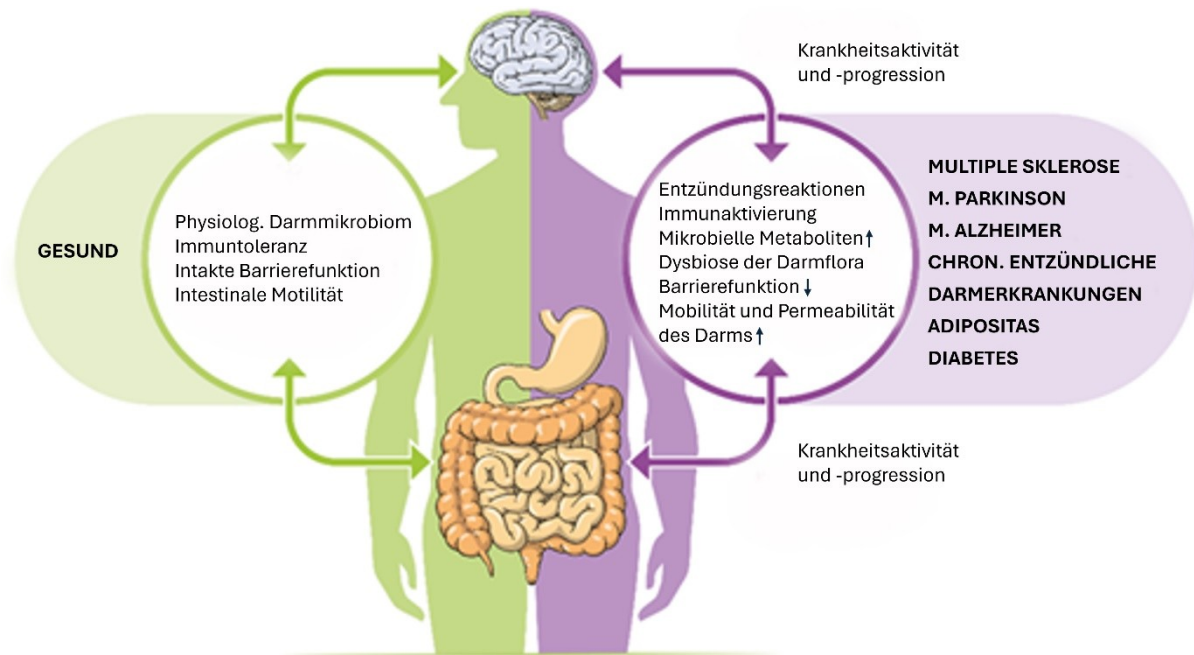


Abb. 3 Das Gehirn kommuniziert mit dem Darm über unterschiedliche „Kanäle“, etwa über Darmmikroben, Hormone, Botenstoffe oder sensorische Neuronen. Diese Verbindung wird Darm-Hirn-Achse genannt. © Klinik für Neurologie, UKSH Campus Kiel

Humorale Pfade bestimmen über die Kommunikation zwischen Darm und Gehirn. Dabei produzieren endokrine Zellen im Darm Hormone und Neuropeptide, Darmbakterien produzieren ebenfalls Hormone und Neurotransmitter.

Unter Hormone versteht man biochemische Botenstoffe, die als Antwort auf verschiedene Reize vom direkt ins Blut abgegeben werden. Sie können als Antwort auf ein Signal sehr zeitnah ausgeschüttet werden und sind daher ein sehr schneller Reaktionsweg. Das Darmmikrobiom spielt eine zentrale Rolle bei der Regulierung körpereigener Hormone, sodass die Darmgesundheit bei hormonell bedingten Erkrankungen zunehmend an Bedeutung gewinnt.

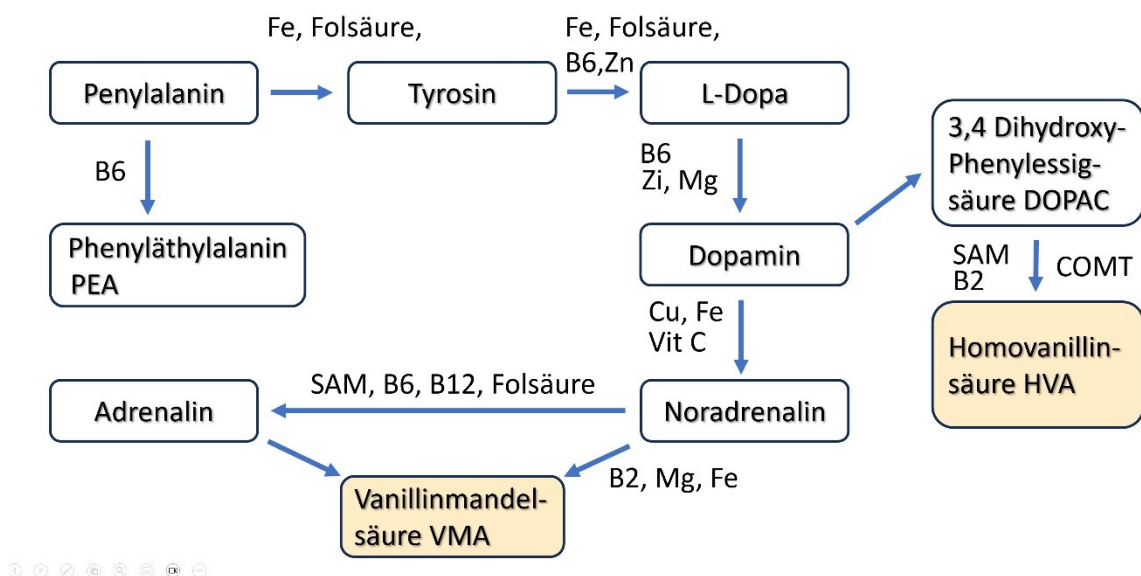
Die hormonelle Rolle des Darms besteht in der Synthese und Sekretion der meisten Hormone, in der Regulierung und Expression dieser Hormone, in der Hemmung bzw. Steigerung deren Produktion. Man spricht mittlerweile aufgrund der Vielfalt dieser enterochromaffinen Zellen über eine „Alphabetsuppe“ im Darm. Die lokalen Enteroendokrinen Zellen werden nach verschiedenen Buchstaben genannt: P/D1, D, S, M, L, I Zellen usw. Über einige Hormone, die im Darm sezerniert werden, liegen seit längerem wissenschaftliche Erkenntnisse vor:

**Cholecystokinin** und **Sekretin** stimuliert die Freisetzung von Verdauungsenzymen des Pankreas, **Gastrin** reguliert die Freisetzung von Magensäure, **Ghrelin** meldet dem Körper Hungergefühl, **Leptin** ist für das Sättigungsgefühl zuständig, **Motilium** reguliert die Peristaltik, **Somatostatin** bremst andere Botenstoffe aus. Insulin und Glucagon regulieren den Insulinstoffwechsel, dazu kommen noch VIP, GIP, GLP1 und mehrere andere.

Der bisherige Wissensstand zeigt, dass der Darm im Stande ist über selbst produzierte Hormone seine eigene Aktivität zu steuern, Botschaften an das Gehirn und an sämtliche andere Drüsen zu senden. Dabei gehen Darm und Hormone eine Kooperation ein.

Die Effekte des Mikrobioms auf die Hormonproduktion sind noch nicht eindeutig erforscht. Bekannt ist allerdings, dass das ZNS und das sogenannte Enterische Nervensystem (ENS) ähnlich aufgebaut sind. Dabei finden sich sämtliche Nervenzelltypen des ZNS auch im Darm. Alle Botenstoffe (Dopamin, Serotonin, Melatonin und 28 andere) werden in beiden Organen produziert. Die Stresshormone (Adrenalin, Noradrenalin, Kortisol) werden ebenfalls vom Darm gesteuert. Die Darmflora balanciert auch die Schilddrüsenhormone, sowie den Serumspiegel der Sexualhormone. Ein Beispiel dazu: das gesunde Mikrobiom sorgt für einen ausgeglichenen Östrogenspiegel über eine ausreichende BETA Glucuronidase <sup>2</sup>Produktion.

### STRESS – HORMON - METABOLISMUS



Bei intestinaler Dysbiosen kommt es zu einer pathologischen Veränderung der Östrogenspiegel, mit den Folgen von Adipositas, Herz-Kreislaufkrankungen sowie Osteoporose. Des Weiteren wichtig ist die Aufrechterhaltung einer hormonellen Balance über eine suffiziente Aufnahme von Ballaststoffen und Kreuzblütler-Gemüsen sowie ein ausreichend hoher Progesteronspiegel.

Bei einer durch Dysbiose bedingten Störung der Darm-Hirn-Achse kommt es zunächst zu einer pathologischen Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke, was erhöhte Serotoninausschüttung zur Folge hat. Dabei ist Serotonin ein direkter Aktivator der Darmmotilität und lokaler

<sup>2</sup> Bakterielle  $\beta$ -Glucuronidasen werden im menschlichen Organismus durch verschiedene Bakterienspezies der Darm-Mikrobiota gebildet. Sie sind in der Lage, einige zuvor durch Glucuronidierung inaktivierte Substanzen (z.B. Hormone, Toxine, Medikamente) wieder zu reaktivieren.

Schmerzreizes. Serotonin verstärkt auch die Schmerzleitung über absteigende serotonerge Neurone im Hinterhorn des Rückenmarkes. Infolge kommt es über den Faktor Zeit zu einer Serotoninverarmung mit den Folgen Obstipation, depressive Verstimmung, Auftreten von Ängsten. Die gestörte Darmhirnachse führt zunehmend zu psychischen Störungen, Depressionen, Autismus, Schizophrenie, bipolaren Störungen, neurodegenerativen Erkrankungen und Epilepsie.

Die **Bedeutung der Darmlungenachse** wurde während der Corona Epidemie zunehmend erforscht<sup>3</sup>, dabei zeigte sich, dass der Schweregrad von Covid-19 von der ursprünglichen Mikrobiom Zusammensetzung abhängt. Umgekehrt gibt es auch eine langfristige Auswirkung der akuten Covid-19 Erkrankung auf das Mikrobiom.

Lunge und Darm sind phylogenetisch sowie über das Schleimhaut-Immunnetzwerk miteinander verbunden. In diesem „Cross talk“ spielt offensichtlich die Darmmikrobiota eine wichtige Rolle, insbesondere bei allergischem Asthma und bei Infekten der Atemwege. Sie können potenzielle Effekte auf die Lungenhomöostase erzielen, indem sie Immunzellen im Magen-Darm-Epithel trainieren, die anschließend in das Lungenepithel einwandern und/oder bakterielle Stoffwechselprodukte mit wichtigen immunmodulatorischen Effekten in den Blutkreislauf abgeben. Hierzu gehören zum Beispiel die oben erwähnten kurzkettigen Fettsäuren Acetat, Butyrat und Propionat, die in der Lage sind, die Produktion entzündungshemmender Botenstoffe anzuregen. Die Fettsäuren wirken entzündungshemmend, indem sie die Interleukin-8-Synthese reduzieren und Immunglobulin A induzieren. Das von den in der Studie verabreichten Stämmen produzierte Acetylcholin bindet an alpha-7-Nicotinrezeptoren, hemmt die Produktion des Zytokins TNF-alpha und trägt damit ebenfalls zur Reduzierung von Entzündungsreaktionen in Darm und Lunge bei.

Bei der Behandlung akuter und chronischer Lungenerkrankungen und Funktionsstörungen ist daher unterstützend die diagnostische und therapeutische Berücksichtigung der Darmmikrobiota hilfreich.

---

<sup>3</sup> “Probiotic improves symptomatic and viral clearance in Covid19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial”.