

Darmflora und Probiotika bei Adipositas und metabolischem Syndrom

St. C. Bischoff

Einleitung

Probiotika als therapeutisches Konzept werden vor allem mit gastrointestalen Infektionen und immunologischen bzw. allergischen Erkrankungen in Verbindung gebracht. Bis vor wenigen Jahren hat man nicht daran gedacht, dass Probiotika auch bei Übergewicht, Adipositas und Adipositas-Folgeerkrankungen wirksam sein könnten. Dies änderte sich schlagartig, als deutlich wurde, dass sich die Darmflora von Übergewichtigen und Normalgewichtigen unterscheidet und dass diese Unterschiede funktionelle Bedeutung haben könnten. Inwieweit Veränderungen der Darmflora bei Adi-

pösen durch Probiotika „normalisiert“ werden können und dadurch der Verlauf der Erkrankungen positiv beeinflusst werden kann, lässt sich derzeit nicht eindeutig beantworten. Dennoch soll das neue Forschungsgebiet im Folgenden dargestellt werden, weil es großes Potenzial für zukünftige Präventions- und Therapiestrategien für eine der wichtigsten medizinischen Herausforderungen unserer Zeit, Adipositas und die damit assoziierten Folgeerkrankungen, wie Typ-2-Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen, Fettstoffwechselstörungen und Steatohepatitis, besitzt.

Metabolische Bedeutung der Darmflora

Aus Experimenten an gnotobiotischen Tieren, die steril, d. h. ohne Darmflora aufgezogen wurden („germ-free animals“), ist deutlich geworden, dass die Darmflora nicht nur für die Homöostase des Gallensäurenmetabolismus und der Cholesterinsynthese, der Entwicklung des Herzens und des mukosalen Immunsystems sowie der adäquaten Vitaminabsorption, sondern auch für die Energiegewinnung aus der Nahrung eine zentrale Rolle spielt (Bäckhed et al. 2005). Tatsächlich trägt das Kolon zu etwa 10 % unserer Energieversorgung bei (Bergman 1990), was dadurch bestätigt wird, dass konventionelle Tiere im Vergleich zu keimfreien Tieren 40 % mehr Körperfett entwickeln und eine erhöhte Insulinresistenz aufweisen, obwohl sie vergleichsweise weniger Nahrung konsumieren (Bäckhed et al. 2004). Ursachen könnten eine gesteigerte Aufnahme von Monosacchariden bzw. eine Suppression des Lipase-Inhibitors Fiaf (fasting-induced adipocyte factor) sein, wie im Tiermode-ll gezeigt wurde.

Aus früheren Untersuchungen ist bereits bekannt, dass Veränderungen der Darmflora die epitheliale Funktion, die Motilität des Darmes und somit generell die Resorption aller Nahrungsstoffe beeinflussen können. Es gibt also direkte und indirekte Mechanismen, wie die Darmflora die Energieaufnahme beeinflussen kann. Somit kommt dem Kolon eine Rolle als Kontrollstelle für die Energiebalance des Körpers zu. Der Darm als Sensing- und Signalorgan, die pankreatischen Langerhanszellen, die Portalvene und die viszerale Fettzellen kommunizieren mittels neuronaler und endokriner Signale untereinander und mit den Regulationszentren für Appetit und Energiebalance im ZNS, die ohne viszerale Input keine Regulationsmechanismen entwickeln können (Badman u. Flier 2005). Wenngleich zahlreiche Fragen zu den molekularen Mechanismen dieses Regelwerks offen sind, ist vorstellbar, dass der Darmflora bei der Gewichtsregulation eine wichtige Rolle zukommen könnte.

Veränderung der Darmflora bei Adipositas

In diesem Kontext sind die Arbeiten der Gruppe um J. I. Gordon, die sich mit der Diversität der Darmflora beschäftigt (Bäckhed et al. 2005) von zentraler Bedeutung, weil sie erstmals zeigten, dass übergewichtige Mäuse, denen das Leptin fehlt (*ob/ob*-Mäuse), eine andere Zusammensetzung der Darmflora aufweisen als normalgewichtige Kontrolltiere (Ley et al. 2005). Folge des Mangels an Leptin, das im Fettgewebe gebildet wird, sind Hyperphagie, Hypothermie, neuroendokrine und immunologische Störungen sowie Bewegungsarmut, was zu einer deutlichen Gewichtszu-

nahme führt. Während die Bakteriengruppe der *Firmicutes* bei übergewichtigen *ob/ob*-Mäusen nahezu 80 % der Bakteriensequenzen ausmachte (Kontrollmäuse 60 %), war die Gruppe der *Bacteroides* halbiert (von ca. 40 % auf ca. 20 %). Trotz aller Limitationen, bedingt durch die Quantifizierungstechnik bzw. fragliche Übertragbarkeit auf den Menschen, dessen Flora sich gegenüber der von Nagern deutlich unterscheidet, hat dieser Befund die Spekulationen über eine funktionelle Bedeutung der Darmflora beflügelt und weitere Studien initiiert.

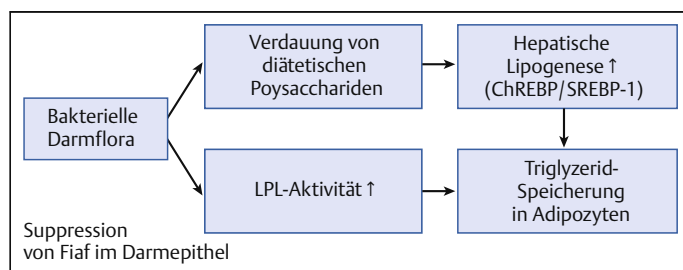


Abb. 24.1 Mechanismen der vermehrten Fettablagerung und der Gewichtszunahme durch eine modifizierte Darmflora (nach Bäckhed et al. 2004). Abkürzungen: LPL, Lipoproteinlipase; Fiaf, fasting-induced adipocyte factor.

		Normalgewicht (Ausgangslage)	Adipositas (<i>ob/ob</i> Mäuse)
Bakterien- gruppen (Phylum) im Zökum	Firmicutes	++	↑
	Bacteroides	+	↓↓
Kurzkettsige Fettsäuren (SCFA) im Zökum	Acetat	++	↑
	Butyrat	+	↑↑

Abb. 24.2 Adipositas-assoziierte Veränderung der Darmflora. Veränderungen der Zusammensetzung der Darmflora und der Menge an kurzkettigen Fettsäuren im Dünndarm von adipösen *ob/ob*-Mäusen mit Leptin-Gendefekt im Vergleich zu normalgewichtigen Kontrolltieren (nach Ley et al. 2005 u. Turnbaugh et al. 2006). Die Daten zur Darmflora konnten bei adipösen bzw. normalgewichtigen Menschen bestätigt werden (Ley 2006).

Pathophysiologische Bedeutung der Veränderung der Darmflora

Dieselbe Arbeitsgruppe konnte keine zwei Jahre später zeigen, dass die Änderungen der Darmflora bei adipösen Mäusen tatsächlich funktionelle Bedeutung haben könnte, da sie die Energieausbeute aus verzehrten Nahrungsmittel beeinflusst (Turnbaugh et al. 2006), und dass es wahrscheinlich auch beim Menschen Unterschiede in der Darmflora zwischen Übergewichtigen und Normalgewichtigen gibt, die analog zu den Tierdaten sind (Ley et al. 2006). In der Humanstudie wurden 12 adipöse Menschen vor und im Verlauf von Diäten über 12 Monate untersucht. Im Verlauf der Gewichtsreduktion stieg der Anteil an *Bacteroides* an, wobei der Anstieg pro kg Gewichtsreduktion unter Kohlenhydrat-restriktiver Diät ausgeprägter war als unter fettreduzierter Diät und interessanterweise unabhängig von der zeitabhängigen Änderung der Energieaufnahme auftrat. In der Tierstudie wurden Daten gezeigt, nach denen die oben genannten Änderungen der Darmflora deren metabolisches Potenzial dahingehend verändern, dass mehr Energie aus der Nahrung gewonnen werden kann. Dies könnte eine Erklärung sein, warum keimfreie Tiere nach Kolonisierung mit einer *Bacteroides*-armen Flora („obese microbiota“) eine größere Ganzkörperfettmasse entwickeln als nach Kolonisierung mit *Bacteroides*-reicher Flora („lean microbiota“).

Mittels Bakteriengenomanalyse konnte gezeigt werden, dass die obese microbiota vermehrt Sequenzen für Enzyme wie Glykosidhydrolasen (die Stärke und andere Polysaccharide degradieren), Galaktosidasen (die die Produkte der Hydrolasen metabolisieren) und Pyruvat-Format-Lyase (die Endprodukte wie Acetat und Butyrat generieren) enthält. Tatsächlich waren nach Kolonisierung mit

obese microbiota höhere Konzentrationen von kurzkettigen Fettsäuren (SCFA) in der Zökalflüssigkeit nachweisbar. Diese Daten lassen nicht nur vermuten, dass Adipositas die Darmflora verändert, sondern auch, dass die veränderte Darmflora eine Ursache der Adipositas sein könnte.

Allerdings bleibt unklar, ob die veränderten funktionellen Eigenschaften der Darmflora ausreichen, um die erhebliche Gewichtsveränderung bei Adipositas zu erklären. Zweitens wurden die Effekte der Darmflora von *ob/ob*-Mäusen untersucht, deren Übergewicht allein durch Leptindefizienz verursacht ist – eine Kondition, die nicht mit der üblichen Adipositas des Menschen vergleichbar ist. Drittens bleibt unklar, wie und warum Adipositas die Darmflora in der beschriebenen Weise verändert, denn eine Steigerung der Kalorienextraktion aus der Nahrung würde phylogenetisch betrachtet eher beim Schlanken als beim Adipösen Sinn machen (Baijzer u. Seeley 2006). Trotz dieser offenen Fragen haben die Daten der Gordon-Gruppe unser Verständnis der Zusammenhänge zwischen Adipositas und Gastrointestinaltrakt entscheidend bereichert und bieten neue Zielstrukturen zur Prävention von Adipositas-assoziierten Krankheiten wie Steatosis und Typ-2-Diabetes an.

Die Bedeutung der Darmflora für die Pathogenese der Adipositas und ihrer Folgeerkrankungen wird unterstrichen durch kürzliche Befunde, nach denen Unterschiede in der Zusammensetzung der Darmflora zwischen normalgewichtigen und übergewichtigen Kindern bestehen (Kalliomäki et al. 2008). Nach dieser Kohortenstudie scheinen höhere Bifidobakterien-Anteile in der Darmflora mit Gewichtsstabilität assoziiert zu sein.

Rolle der Darmbarriere und der bakteriellen Translokation bei Adipositas und metabolischem Syndrom

Die Darmbarriere kontrolliert das Ausmaß der Darmflora und verhindert die bakterielle Translokation im Gastrointestinaltrakt. Für den Erhalt der Darmgesundheit ist eine intakte Darmbarriere somit essenziell. Sie setzt sich zusammen aus einer mechanischen Barriere (Epithelverband, Mukus), einer immunologischen Barriere (Effekte und Produkte des angeborenen und des spezifi-

schen Immunsystems), einer muskulären Barriere (Tonus, Motilität) und einer neuronalen Barriere (enterisches Nervensystem). Nur das koordinierte Zusammenwirken der Einzelkomponenten dieser Barriere garantiert suffiziente Abwehr von Schadstoffen und bakterielle Translokation (Pédrón u. Sansonetti 2008, Bischoff u. Krämer 2007, Wood 2007). Umgekehrt wird eine gestörte Barriere un-

abhängig von der Ursache (Stress, Virusinfekt, Antibiotika, Durchblutungsstörung etc.) als Wegbereiter für die Entstehung zahlreicher Krankheitsbilder vermutet, darunter Darmentzündungen, Leberentzündungen, Gelenkentzündungen bis hin zu schweren Systementzündungen und bakterieller Sepsis (Xavier u. Podolsky 2007, Mankertz u. Schulzke 2007, Gatt et al. 2007, Sartor 2008, Isolauri et al. 2008). Die Entstehung solcher Entzündungsprozesse kann durch ausgewählte Probiotika reduziert werden (Hatakka u. Saxelin 2008, Lutgendorff et al. 2008, Gionchetti et al. 2005, Boirivant u. Strober 2007).

Neuere tierexperimentelle und Humanstudien zeigen, dass Adipositas und Folgeerkrankungen wie Arteriosklerose, Steatohepatitis oder Typ-2-Diabetes durch eine subklinische Entzündung gekennzeichnet sind, welche die Entwicklung von Folgeerkrankungen verursachen oder zumindest begünstigen (Cani et al. 2008). Zunächst vermutete man, dass die Entzündungsmediatoren von den vermehrt vorhandenen bzw. vermehrt aktiven Adipozyten, insbesondere Adipozyten des Abdominalfetts, gebildet werden. Kürzliche Studien be-

legen allerdings, dass diese für Adipöse relevante subklinische Entzündung auch durch eine gesteigerte intestinale bakterielle Translokation zustande kommt, die weniger durch invasive Darmkeime, sondern eher durch eine gestörte Darmbarriere verursacht wird. Inwiefern die vermehrte bakterielle Translokation bei Adipösen mit den beschriebenen Veränderungen der Komposition der Darmflora in Zusammenhang steht, ist nicht geklärt.

In Tiermodellen konnten einige Nahrungsstoffe identifiziert werden, die die Darmbarriere gezielt beeinträchtigen, die subklinische Entzündung fördern und somit zur Entwicklung des Krankheitsbildes bzw. seiner Folgen wie beispielsweise Leberverfettung und Leberentzündung, aber auch Diabetes und KHK, beitragen. Dazu gehören fettreiche Diät (Cani et al. 2008) und fruktosereiche Diät (Bergheim et al. 2008), die zu einer Endotoxinämie führen, welche die Entwicklung metabolischer Folgeerkrankungen begünstigen. Diese wichtigen Befunde konnten teilweise in Humanstudien bestätigt werden (Thuy et al. 2008, Gubern et al. 2006).

Therapeutische Konsequenzen

Die bakterielle Darmflora und die gastrointestinale Barriere sind neue Zielstrukturen für zukünftige, innovative Therapieansätze zur Behandlung oder Prävention von Adipositas und Adipositas-assoziierten Folgeerkrankungen (Bischoff u. Krämer 2007, Raoult 2008). Probiotika, Präbiotika und Synbiotika sind neben anderen diätetischen Ansätzen grundsätzlich geeignete Therapeutika, deren klinische Wertigkeit in Interventionsstudien getestet werden muss. Erste Studien in Mäusen zeigen, dass Probiotika zur Behandlung von Adipositas und Folgeerkrankungen tatsächlich wirksam sein könnten. In Mäusen mit Diät-induzierter Adipositas konnten die Blutglukosespiegel, das Körpergewicht sowie die Körperfettmenge durch Behandlung mit *Lactobacillus plantarum* PL62, welches *trans*-10,*cis*-12-konjugierte Linolsäure (CLA) produziert, signifikant reduziert werden (Lee et al. 2007). In einer anderen Arbeit konnte gezeigt werden, dass VSL#3, ein Probiotikagemisch, sowie anti-TNF-Antikörper in *ob/ob*-Mäusen die Fettlebererkrankung (NAFLD) reduziert, indem der Leberfettgehalt vermindert, die Leberhistologie verbessert und die Serumtransaminasen ge-

senkt werden (Li et al. 2003). Beide Therapieansätze reduzierten die Aktivität der Jun N-terminal kinase (JNK), und die Bindungsaktivität von NF- κ B, die Zielstruktur von IKK β (I κ B kinase). Sowohl JNK als auch IKK β sind TNF-regulierte Enzyme, welche die Entwicklung einer Insulinresistenz fördern.

Indirekte Mechanismen könnten bei der Probiotika-Wirkung auf Adipositas beteiligt sein. Kürzlich wurde gezeigt, dass *Bifidobacterium breve* (KFRI 00 744) durch Deglycosilierung von Isoflavonen aus Soja diese in ihre biologisch aktive Aglycon-Form bringen, welche effektiver als die Glycoside die Pankreaslipase-Aktivität und die Adipozytendifferenzierung *in vitro* als auch die Lipidabsorption im Darm von Ratten *in vivo* hemmen (Choi et al. 2007). Dieser Effekt könnte stammspezifisch sein, denn in einer anderen Arbeit, in der statt *B. breve* eine Mischung aus *Lactobacillus acidophilus* (LA140), *L. casei* subsp. *casei* (LC 107) und *B. bifidum* (BBL 730) verwendet wurde, konnte die potenzierende Wirkung von Probiotika auf metabolische Protektion durch Flavonoide nicht bestätigt werden (Ali et al. 2005).

Diese präliminären Daten zur Wirksamkeit einzelner Probiotikapräparationen bei Adipositas und ihren Folgeerkrankungen zeigen, dass umfangreiche Studien erforderlich sind, um zentrale Fragen wie Auswahl der effektivsten Stämme, Art der Administration, Dosis-Wirkungskurven, Nebenwirkungsrisiko etc. zu beantworten. Neue mikrobiologische Analysetechniken wie Genomics und Metabolomics können dabei hilfreich sein, die zugrunde liegenden Mechanismen der Wechselwir-

kung zwischen Probiotika, Darmflora und Darm-immunsystem genauer zu beleuchten und, entweder populationsbasiert oder sogar individuell für jeden einzelnen Menschen ausgerichtet auf dessen Darmflora, die geeigneten Probiotika-Stämme und Diäten auszuwählen (O'Sullivan 2008, Wolowczuk et al. 2008, DiBase et al. 2008, Marchesi u. Shanahan 2007, Egert et al. 2006, Ordovas u. Mooser 2006).

Adipositaschirurgie und Darmflora

Bereits in der 1970er und 1980er Jahren wurde die Darmflora bei adipösen Patienten nach chirurgischer Intervention untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Dünndarmflora nach intestinaler Bypass-Chirurgie sowohl im Funktionsteil als auch im aus der Passage ausgeschlossenen Loop gegenüber der normalen Dünndarmflora deutlich ändert. Die Anzahl der Keime steigt nach Operation auf ca. 10^5 – 10^8 KBE/ml im Funktionalsteil bzw. auf 10^6 – 10^{10} /ml im exkludierten Teil des Dünndarms und die Zusammensetzung der Flora gleicht sich dem aus dem Kolon bekannten Muster an (Corrodi et al. 1978, Prakash et al. 1987). Diese Form der „Darmfehlbesiedlung“ bestätigt sich in pathologischen H₂-Atemtests nach oraler Glukose-Belastung (Bjornekleit et al. 1981).

Kürzlich wurden entsprechende Untersuchungen zum Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGBP) publi-

ziert (Ishida et al. 2007), die zeigen, dass die Anzahl der Bakterien sowohl im proximalen Magencorpus, der einen neutralen pH aufweist, als auch im distalen Magen mit saurem pH, wenngleich weniger ausgeprägt als im proximalen Teil, steigt. Auch nach dieser Intervention fallen in über 40 % der Patienten die Atemtests positiv aus, ohne dass dieser Befund mit einer auffälligen klinischen Symptomatik einhergehen muss. Die therapeutischen Konsequenzen aus diesen Untersuchungen sind derzeit unklar. Es wäre aber vorstellbar, negative Effekte der am ehesten durch die chirurgischen Eingriffe verursachten bakteriellen Fehlbesiedlung mittels Probiotika auszugleichen, wobei geklärt werden muss, inwieweit sich ein solcher Effekt auf die der Nahrungspassage zugänglichen Abschnitte beschränken oder auch blind loops einschließen würde.