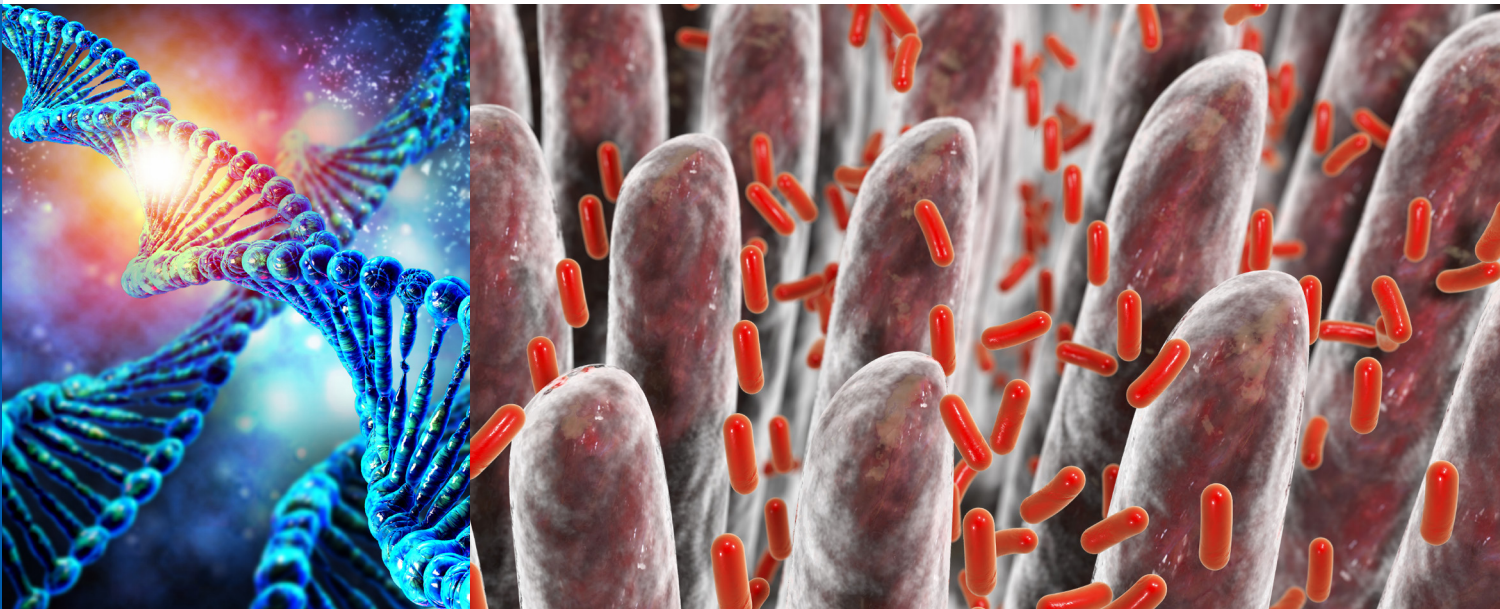


Intestinales Mikrobiom

Neue molekularbiologische Analyse
zur umfassenden Beurteilung der Darmflora



Intestinales Mikrobiom

Neue molekularbiologische Analyse zur umfassenden Beurteilung der Darmflora

Das intestinale Mikrobiom, die Gesamtheit aller den Darm besiedelnden Mikroorganismen, ist für den Gesundheitszustand des Menschen von essentieller Bedeutung. Eine Dysbiose des Darmmikrobioms ist - wie zahlreiche Studien belegen - mit verschiedenen Erkrankungen assoziiert: metabolisches Syndrom, Diabetes, entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, Reizdarmsyndrom, Darmkrebs, Calciumoxalat-Harnsteine, kardiovaskuläre Erkrankungen, rheumatoide Arthritis wie auch neurologische Störungen.

Seit Juni 2016 bietet die GANZIMMUN Diagnostics AG in der Stuhldiagnostik die bisher nur im Forschungsbereich eingesetzte Methode der Next-Generation-Sequencing an. Diese Methode revolutionierte die Diagnostik, weil sie die Erkennung fast aller bisher bekannten Bakterien ermöglicht. Mittels Next-Generation-Sequencing können die Auswirkungen der individuellen hochkomplexen Mikrobiota auf die Kolonisationsresistenz, Verdauungsprozesse, Absorption von Nährstoffen und Vitaminen wie auch auf die Immunität präziser beurteilt werden. In diesem molekularbiologischen Testverfahren werden auch anaerobe Bakterien auf höchstem technischen Niveau erfasst, die sich nicht kulturell anzüchten lassen.

Definition "Intestinales Mikrobiom"

Als Mikrobiom gilt die Gesamtheit aller Mikroorganismen, die ein Biotop besiedeln. Zum intestinalen Mikrobiom gehören Bakterien, Pilze, Viren sowie Parasiten. In der Mikrobiom-Analyse werden im Speziellen die Bakterien untersucht.

Der menschliche Körper besteht aus ca. 10 Billionen (10^{13}) Zellen. Die auf der Haut, auf den Schleimhäuten und im Darm in der Symbiose lebenden Mikroorganismen erreichen eine Zahl, die 10-mal höher ist als die der menschlichen Zellen (10^{14}).

Die Anzahl der Gene des Mikrobioms enthält etwa das 30-fache des menschlichen Genoms (Shreiner A. et al. 2015). So wundert es nicht, dass aufgrund der enormen Stoffwechsellistung der bakteriellen Masse des Darms, die ein Gewicht von bis zu 1,5 kg aufbringt, die Stellung eines eigenständigen Organs zukommt.

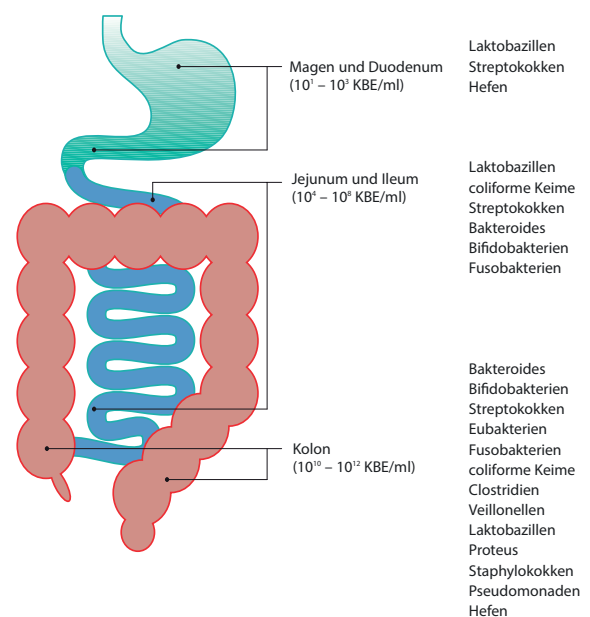


Abb. 1: Mikrobielle Besiedlung des menschlichen Verdauungstraktes (nach HAENEL und BENDIG, 1975; SIMON und GORBACH, 1982)

Die Genese

Nach Schätzungen entstanden vor ca. 3,5 Milliarden Jahren die ersten Mikroorganismen, die mittels Stickstoff aus der Uratmosphäre Energie erzeugen konnten. Diese sogenannten Prokaryonten teilten sich zunächst in zwei Gruppen auf, die Archaea und die Bacteria. Die Archaea können aus Methanol ohne Anwesenheit von Sauerstoff Energie gewinnen. Heute bilden sie den Hauptteil des Meeresplanktons und besiedeln die Erdoberfläche. Die Bacteria entwickelten spezielle Formen der Energiegewinnung wie Photosynthese und die aerobe sowie anaerobe Atmung. Ihnen gemeinsam ist, dass sie keinen Zellkern besitzen und ihre genetische Information (DNS) frei im Zytoplasma liegt. Laut Endosymbiontenhypothese integrierten die Archaea

einzelne Bacteria in ihre Zellen und funktionierten diese in Zellorganellen wie Mitochondrien oder Chloroplasten um. Diese Einzeller bildeten einen Zellkern und werden heute Eukaryonten genannt. Pflanzen und Tiere sind demnach komplexe Organismen, die von einer eukaryonten Urzelle abstammen. Die Bacteria haben sich nicht durch Komplexität, sondern durch ihre Vielfalt weiterentwickelt (Fischer S. 2015). Menschen, Tiere und Pflanzen bildeten im Laufe der Zeit eine Symbiose mit den Bakterien, die zwar bereits vor Jahren entdeckt wurde; ihre Bedeutung und gegenseitige Auswirkungen werden jedoch erst seit einigen Jahren im Rahmen des Human Microbiome Projects genauer untersucht.

Funktionen des Mikrobioms

Bakterien haben im Sprachgebrauch einen nicht unbedingt positiven Ruf, da es sich in der allgemeinen Wahrnehmung um Krankheitserreger handelt. Sie sind für den Menschen jedoch unverzichtbar. Nach dem heutigen Stand der Forschung besiedeln mehr als 1.000 unterschiedliche Bakterienspezies den Menschen und jeder Mensch beherbergt dabei mindestens 160 Spezies, die direkt oder indirekt an den physiologischen Prozessen wie Metabolismus, Immunität und Schutz vor anderen Pathogenen beteiligt sind (Goesser F. 2012).



Kolonisationsresistenz

Bakterien schützen die Haut vor Infektionen und äußeren Umweltfaktoren. Zu den Bakterien des Hautmikrobioms gehören neben *Staphylococcus epidermidis* die Propionibakterien aus dem Stamm Actinobacteria. Diese umfassen 16 Spezies, die zu der natürlichen mikrobiellen Flora einer gesunden Haut gehören (Lomholt H. B, Kilian M. 2010).

Beim Blick auf den Verdauungstrakt eines erwachsenen Menschen zeigt sich demgegenüber eine Besiedelung mit 10 bis 100 Billionen Bakterien, die mindestens 500 bis 1.000 unterschiedlichen Arten zuzuordnen sind. Der Großteil mit über 90% der Bakterien gehört zu den Stämmen Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria und Firmicutes. Diese besetzen Nischen und Rezeptoren für bakterielle Adhäsine an Epithelzellen. So bilden sie eine Barriere für die mit der Nahrung zugeführten pathologischen Bakterien wie *Salmonellen*, *Shigellen*, *Campylobacter* oder andere, indem sie Toxine für exogene Bakterien (Bakteriozine) produzieren.

Die Bifidobakterien und Lactobacillen besiedeln bereits in den ersten Wochen den Darm gestillter Kinder. Durch Ansäuern des Darmmilieus schützen sie vor Ansiedlung von pathogenen Bakterien oder Pilzen (Authenrieth I. 2000).

Nährstoffe und Vitamine

Eine gesunde Darmflora hat für die Menschen eine immense Bedeutung. Sie zersetzt die nicht verdauten Nahrungsbestandteile und erzeugt daraus kurzkettige Fettsäuren wie Milch-, Essig-, Propion- und Buttersäure. In Abhängigkeit von der Zusammensetzung der Bakterien wie bei Firmicutes und Bacteroidetes können die Unterschiede in der Energiegewinnung aus fermentierbaren Kohlenhydraten mehr als 10% betragen (Duncan S. et al. 2007). Diese Fettsäuren tragen nicht nur zur deutlich besseren Energiegewinnung bei, sondern sind die Hauptenergiequelle für Enterozyten und spielen eine große Rolle bei der Prävention vor chronisch entzündlichen Erkrankungen sowie vor Darmkrebs.

Andere Bakterien wie ein Subtyp von *Escherichia coli* (Nissle 1917) können große Mengen des Hormons N-acylphosphatidylethanolamin (NAPE) produzieren, dessen Metabolite appetitzügelnd wirken (Chen Z. et al. 2014).

Die Darmflora ist ebenfalls in der Lage, unterschiedliche Vitamine zu produzieren. Die Gattung *Bacteroides* unterstützt die Biotin-Synthese, bei *Prevotella* profitiert die Thiamin-Synthese und *Ruminococcus* stärkt die Häm-Synthese und damit die Blutbildung (Hahne D. 2013). Andere können das für die Synthese der Blutgerinnungsfaktoren II, VII, IX und X notwendige Vitamin K herstellen und die Gerinnung positiv beeinflussen (Conly J. & Stein K. 1992).

Peristaltik und Konsistenz

Die Konsistenz des Stuhls wird ebenfalls zum großen Teil von Bakterien bestimmt. Durch die Methan-produzierenden Bakterien wie *Methanobrevibacter smithii* wird der Stuhl eher fest, da Methan eine hemmende Wirkung auf die Motilität des Kolons hat. Bei Überwiegen von *Bacteroides* haben die Stühle dagegen eine weiche Konsistenz, da diese die Darmmotilität stimulieren (Vandeputte D. et al. 2016).

Immunsystem

Die Bakterien stimulieren zudem das Immunsystem. Mit einer Gesamtoberfläche von über 200 m² besitzt der Darm die größte Kontaktfläche mit der Außenwelt. Durch die ständige Präsenz von Bakterien, Pilzen, Viren, Parasiten, ihren Stoffwechselprodukten, Toxinen, Allergenen sowie Nahrungsantigenen bildet der Darm einen Großteil der erworbenen Immunität. Durch diesen Kontakt werden immunregulatorische Effekte auf das lymphatische Gewebe ausgeübt, die zur Differenzierung der regulatorischen T-Lymphozyten und Bildung des anti-inflammatorischen Interleukins IL-10 führen (Maier E. et al. 2015).

Bakterielle Diversität

Wie bereits erwähnt, besteht das Mikrobiom aus unzähligen Arten von Bakterien, die zum größten Teil Bakterien mit anaeroben Wachstum sind. Diese Vielfalt, anders Diversität genannt, garantiert die Stabilität des bakteriellen Zusammenlebens. Je höher sie ist, d.h. je mehr unterschiedliche Spezies der Bakterien vorliegen, desto stabiler ist das Ökosystem.

Wie stark die aktuelle Zivilisation das Mikrobiom durch Diäten und Behandlung mit Antibiotika beeinflusst, hat die Untersuchung der Yanomami-Indianer gezeigt. Das Mikrobiom dieses Stammes, der erst vor wenigen Jahren im südamerikanischen Urwald entdeckt wurde, zeichnet sich durch die höchste Diversität aus, die jemals ermittelt wurde. Diese ist im Schnitt etwa doppelt so groß wie die der US-Amerikaner (Clemente J. et al. 2015). Darüber hinaus ist die interindividuelle Variabilität des Mikrobioms so groß, dass bis heute in den tausenden von untersuchten Proben keine zwei gleichen Mikrobiome gefunden wurden.

Wird die Vielfalt durch Fehlernährung gestört, zeigt sich das durch Auftreten von Krankheiten, die mit der Darmflora assoziiert sind. Eine verminderte Diversität, vor allem bei Säuglingen und älteren Menschen, macht sie anfällig für Infektionen mit toxinbildenden *Clostridien* (Schumacher B. 2014). *Clostridium spp.* ist zu einem gewissen Prozentsatz ein Teil der physiologischen Darmflora der Menschen und verursacht keine Beschwerden. Bei Einsatz von Antibiotika kann es zur Überwucherung einzelner Spezies wie *Clostridium difficile* kommen. Ein Teil dieser Bakterien ist in der Lage, ein Toxin zu bilden, das zu starken Durchfällen führt. Darüber hinaus kann sich *Clostridium difficile* über Endosporen sehr schnell ausbreiten und stellt im Krankenhaus, wo viele

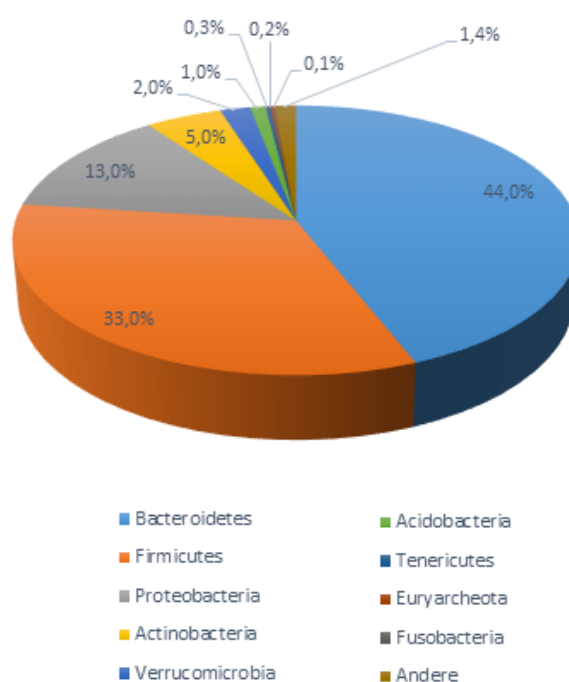


Abb. 2: Beispiel zur Verteilung der Bakterienstämme in der Darmflora

schwerkranke Patienten mit Antibiotika behandelt werden, ein gefürchtetes Bakterium dar. Bei einer schweren *Clostridium difficile* assoziierten Diarrhö, die als **Modellerkrankung eines gestörten Mikrobioms** verstanden wird, werden zurzeit unterschiedliche Therapieoptionen erprobt. Eine davon ist die Transplantation eines gesunden Spendermikrobioms, die in einigen Ländern in der Reetablierung einer Diversität der Darmflora bereits praktiziert wird (Alang N. Kelly C. 2015).

Enterotypen

Dank neuer Technologien können die Daten der Gensequenzierung statistisch ausgewertet werden. Ein Großteil der bakteriellen Gene kommt in jedem menschlichen Darm vor und bildet ein sogenanntes **Kernmikrobiom**. Dieses kann je nach dominierender Bakteriengattung in **drei Enterotypen** eingeteilt werden (Siezen R., Kleerebezem M. 2011).

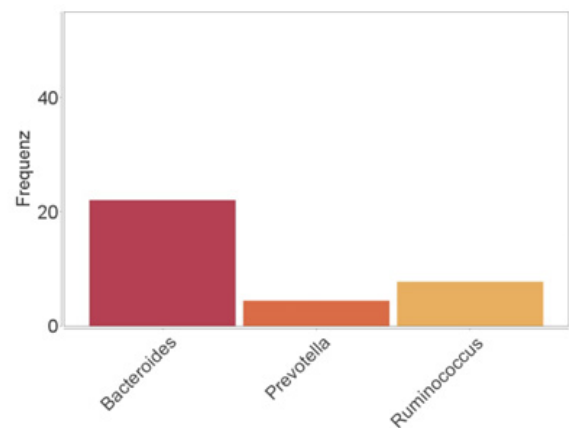
- **Typ 1** ist durch einen Überschuss an Keimen der Gattung *Bacteroides* gekennzeichnet, die die Buttersäure in fermentativen Prozessen herstellt. Dieser Typ ist assoziiert mit einem hohen Anteil an tierischen Proteinen und Fetten in der Ernährung und kommt am häufigsten in der westlichen Bevölkerung vor.
- Beim **Typ 2** dominiert die Gattung *Prevotella*, die eine große Rolle hinsichtlich der Degradation der Glycoproteine auf der Darmschleimhaut spielt. Dieser Typ wird bei Bevölkerungsgruppen angetroffen, die einen hohen Anteil an Kohlenhydraten und einfachem Zucker in ihrer Ernährungsweise aufweisen.
- Der **Typ 3** zeichnet sich durch einen relativ hohen Anteil an *Ruminococcus* aus. Diese Bakteriengattung bindet die Mucine und kann die beinhaltenen Zuckerreste spalten. Darüber hinaus ist beim Typ 3 ein relativ hoher Anteil an methanproduzierenden Bakterien festzustellen.

Mukosaprotektive Flora

Die Artenvielfalt der Bakterien sowie die absoluten Keimzahlen nehmen aboral zu. Neben den Unterschieden in der Zusammensetzung des Mikrobioms zwischen proximalen und distalen Abschnitten des Gastrointestinaltrakts existiert eine unterschiedliche mikrobielle Zusammensetzung zwischen dem Lumen und der Darmschleimhaut. Bakterienarten, die die Mukusschicht besiedeln, sind durch die Produk-

tion von Mucin-bindenden extrazellulären Proteinen und von Mucin-abbauenden Enzymen charakterisiert. Mehrere Mucin-abbauende Bakterien sind Teil des Mukosa-assoziierten Mikrobioms bei gesunden Menschen. Zu diesen kommensalen Bakterien gehört *Akkermansia muciniphila*, die mit diversen Schutzwirkungen verbunden sind (Collado M.C. et al. 2007).

Abb. 3: Beispiel: Enterotyp 1



Die bakterielle Flora, die den Enterotyp charakterisiert, besitzt eine langfristige Stabilität. Laut Studien konnten bei Probanden nach einer mehrtägigen Diätumstellung keine wesentlichen Veränderungen der Enterotypen festgestellt werden. Diese Einteilung erlaubt daher kaum Aussagen über kurzfristige Essgewohnheiten der Patienten. Die Enterotypen korrelieren nicht mit dem BMI oder dem Alter der Patienten. Diese individuelle Mikrobiom-Konstellation könnte jedoch diagnostische und sogar prognostische Bedeutungen für eine Reihe von Erkrankungen wie dem kolorektalen Karzinom, metabolischen Syndrom, Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen haben (Manimozhiyan A. et al. 2011).

Das intestinale Mikrobiom setzt ebenfalls energiereiche Verbindungen durch den Abbau von unverdaulichen Stoffen im Dickdarm in Form kurzkettiger Fettsäuren, wie Essig-, Butter- und Propionsäure frei. Insbesondere Butyrat spielt als eine Hauptenergiequelle für Kolonozyten eine bedeutende Rolle.

In diesem Zusammenhang wurden Veränderungen bei *Faecalibacteria prausnitzii* in der Darmflora von Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen, Reizdarmsyndrom und Zöliakie nachgewiesen. Das *Faecalibacterium prausnitzii* gehört zu den wichtigsten buttersäurebildenden Bakterien im Dickdarm (Cao Y. et al. 2014).

➤ Weiterführende Informationen finden Sie in der Fachinformation FIN0108 „Mukosaprotektive Flora“ unter www.ganzimmun.de.

Positive Einflüsse der mukosaprotektiven Flora:

- niedriger BMI-Index
- reduzierte Adipogenese
- reduzierte adipöse Gewebeeinflammation
- reduzierte metabolische Endotoxinämie
- reduzierte Insulinresistenz
- Erhaltung der physiologischen Darmbarriere
- antiinflammatorische Wirkung

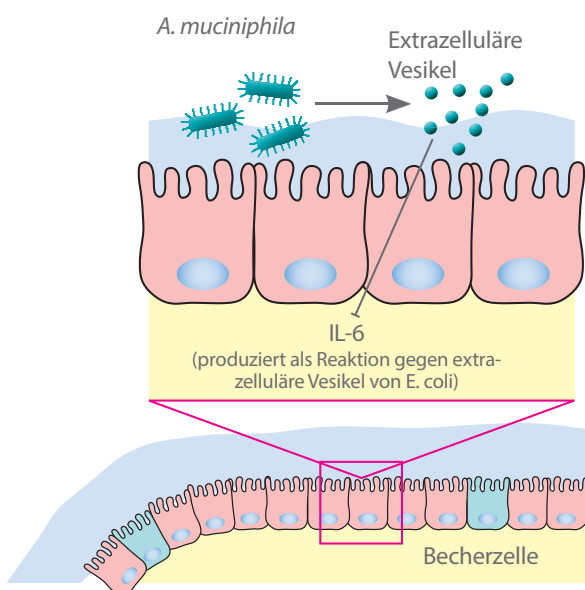


Abb. 4: Einfluss von *Akkermansia muciniphila* auf entzündliche Darmprozesse

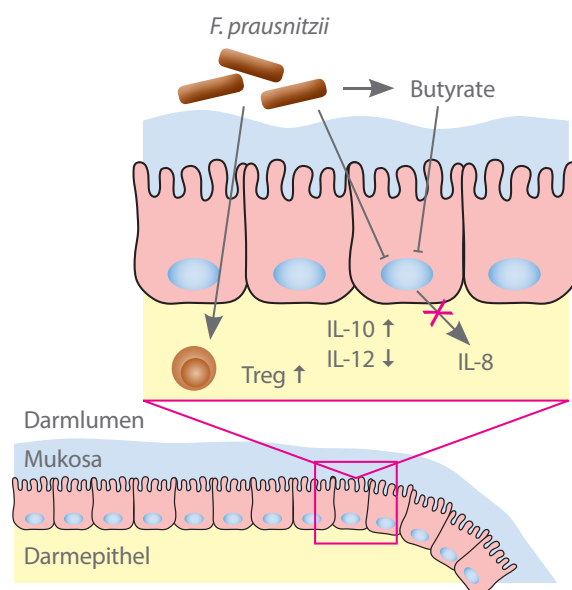


Abb. 5: Einfluss von *F. prausnitzii* auf entzündliche Darmprozesse

Firmicutes/Bacteroidetes-Ratio

In vielen Studien der letzten Jahre wurde eine Korrelation zwischen der Firmicutes/Bacteroidetes-Ratio und dem Körpergewicht des Menschen festgestellt: Je geringer der Anteil an Firmicutes bzw. je höher der Anteil an Bacteroidetes, desto geringer das Körpergewicht.

Abb. 6 zeigt beispielhaft, wie sich in einer amerikanischen Studie der Bacteroidetes-Anteil mit zunehmendem Gewichtsverlust erhöht, und zwar bei sowohl fettreduzierter als auch bei kohlenhydratreduzierter Ernährung (Ley R. et al. 2006).

Einen Ansatz zur Erklärung des höheren Firmicutes-Anteils bei übergewichtigen Menschen stellt die Menge an kurzkettigen Fettsäuren im Darm dar. In einer Untersuchung am Tiermodell konnte bei adipösen Mäusen eine deutlich höhere Konzentration an kurzkettigen Fettsäuren (KKFS) im Stuhl gefunden werden. Die Energie aus KKFS kann 8 – 10 % der Gesamtmenge betragen und damit die höhere Energiegewinnung aus nicht resorbierbaren Kohlenhydraten reflektieren, die durch Firmicutes-Bakterien erzeugt werden (Duncan S. et al. 2007).

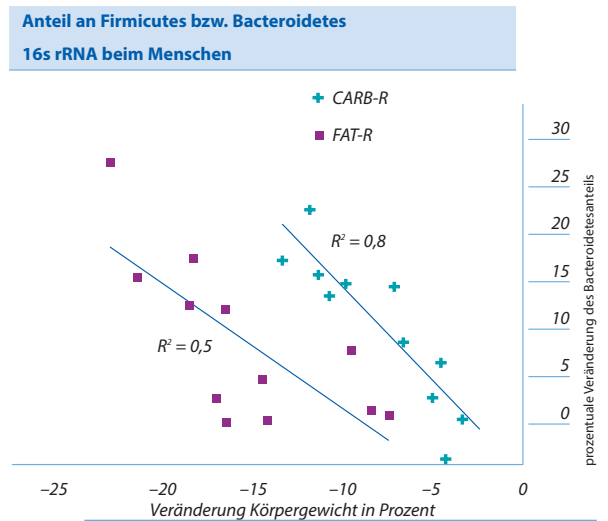


Abb. 6: Veränderung des Bacteroidetesanteil in Abhängigkeit vom Gewichtsverlust der Probanden

➤ Weiterführende Informationen finden Sie in der Fachinformation FIN0040 „Firmicutes/Bacteroidetes-Ratio“ unter www.ganzimmun.de.

Störende Einflüsse auf die Entwicklung eines "gesunden" Mikrobioms

Ungünstige Ernährungsgewohnheiten, die sich negativ auf die Entwicklung des Mikrobioms auswirken, sind bereits im Säuglingsalter zu manifestieren – durch die Verwendung von Formula-Nahrung in den ersten Lebensmonaten. Im jugendlichen sowie Erwachsenenalter stören vor allem Stress, industriell erzeugte Lebensmittel und Zutaten wie Süßstoffe, Alkohol oder Umweltgifte in den Nahrungsmitteln die Entwicklung des Mikrobioms. Darüber hinaus ist oft

eine (unnötige) Antibiotika-Therapie, die nicht zwischen pathogenen und physiologischen Keimen unterscheidet, der Hauptgrund für die Entwicklung von Dysbiosen. Während sowie im Anschluss an eine Antibiotika-Gabe kann mit einer probiotischen oder synbiotischen Therapie präventiv einer Dysbiose vorgebeugt bzw. die Wiederherstellung eines „gesunden“ Mikrobioms angestrebt werden. (siehe Kapitel „Mikrobiom-Therapie“, S. 19)

Mikrobiom-assoziierte Erkrankungsrisiken

Störungen des Mikrobioms (Dysbiose), eine verminderte Diversität oder Fehlbesiedlungen können als Risikofaktoren für zahlreiche Krankheiten in Frage kommen. Zu diesen gehören eine gestörte Peristaltik (Diarrhö bzw. Obstipation), das Reizdarmsyndrom, metabolische Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Adipositas oder Fettstoffwechselstörungen, Autoimmunkrankheiten wie Allergien oder Psoriasis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa bzw. Morbus Crohn), maligne oder sogar neurologisch-psychiatrische Erkrankungen (Frank D. et al. 2011). Die Basis für diese beobachteten Prozesse kann unterschiedlicher Natur sein. Wechselwirkungen zwischen Rezeptoren der Epithel- und Immunzellen der Darmschleimhaut und den Produkten des bakteriellen Metabolismus wie kurzkettigen Fettsäuren oder Lipopolysacchariden sind möglich.

Die GANZIMMUN Diagnostics AG hat - basierend auf Literaturangaben über die risikobehafteten Keime - ein **Risiko-Profil für Mikrobiom-assoziierte Erkrankungen** zusammengestellt. In diesem Profil werden Risiken für folgende Erkrankungen berücksichtigt:

- **Metabolische Erkrankungen**
Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, kardiovaskuläre Erkrankungen, nicht-alkoholische Fettleber, alkoholische Fettleber
- **Reizdarmsyndrom**
Reizdarm, Leaky-Gut-Syndrom, Histaminintoleranz, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, SIBOS
- **Entzündliche Darmerkrankungen**
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, kolorektales Karzinom, Dysbiose, reduzierte Kolonisationsresistenz, gastrointestinale Infektanfälligkeit
- **Autoimmunerkrankungen**
Zöliakie, rheumatoide Arthritis, Psoriasis, Allergie/Asthma, Diabetes mellitus Typ 1
- **Neurologische Erkrankungen**
Depression, Chronisches Fatigue-Syndrom, Autism spectrum disorder, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer

Darüber hinaus können Untersuchungen zu potentiell pathogenen Bakterien durchgeführt werden. Es handelt sich hierbei um Toxin A/B-bildendes *Clostridium difficile*, das Antibiotika induzierte Diarrhöen verursacht, und um zu Ulcera des Magens und Zwölffingerdarms sowie Magenkrebs führenden *Helicobacter pylori*. Besondere Bedeutung bei *Helicobacter pylori* hat seine immer häufiger anzutreffende Antibiotika-Resistenz gegen Clarithromycin.

Metabolisches Syndrom, Adipositas, Diabetes mellitus

Obwohl die Adipositas bei den meisten Patienten durch eine hochkalorische Nahrungsaufnahme und Bewegungsmangel induziert wird, wurde in einigen Studien eine Korrelation zwischen den Bakterien und dem Gewicht der Patienten nachgewiesen. So wurde beobachtet, dass bei adipösen Patienten eine geringe Kolonisierung durch Bacteroidetes sowie ein Überwiegen des Firmicutes-Stammes typisch ist (Cani P. 2013).

In einer anderen Studie mit 115 Patienten konnte mittels qPCR gezeigt werden, dass ein erniedrigter Anteil an Bacteroidetes, *Bifidobacterium spp.* und *Methanobrevibacter smithii* sowie ein erhöhter Anteil an *Lactobacillus reuteri* mit einem Übergewicht assoziiert war (Million M et al. 2012). So ist anzunehmen, dass Bakterienstämme, die eine höhere Effizienz bei Spaltung unverdauter Kohlenhydrate aufweisen, zu einer höheren Energiegewinnung beitragen und die Entwicklung von Übergewicht begünstigen.

John K. Dibaise (Dibaise JK. et al 2008), der die Ergebnisse aus den bis dato bekannten Studien untersuchte, fand einen Zusammenhang zwischen der Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms und der Entwicklung von Risikofaktoren im Sinne des metabolischen Syndroms. Dies kann auf unterschiedlichen Wegen geschehen.

Die Untersuchungen konnten zeigen, dass bei konventionell gezüchteten Mäusen ein 40% höherer Fettanteil im Vergleich zu den „keimfreien“ Mäusen nachweisbar war,

obwohl diese weniger Futter erhalten hatten. Nachdem die Darmkeime der konventionell gezüchteten Tiere auf die keimfreien übertragen wurden, stieg deren Fettanteil um 60% innerhalb von 2 Wochen. Dabei wurden die Zusammensetzung des Futters sowie deren Menge nicht geändert. Die Fettzunahme war auch verbunden mit einer gestiegenen Insulinresistenz, Vergrößerung der Adipocyten sowie erhöhten Spiegeln an Glukose und Leptin im Blut.



Der hinter diesen Veränderungen stehende Mechanismus beruht auf der Fermentation unverdauter Polysaccharide, so dass resorbierbare Monosaccharide und kurzkettige Fettsäuren entstehen, die durch die Leber und die Lipocyten des Fettgewebes aufgenommen, in Fett umgewandelt und gespeichert werden. Die Gewichtszunahme wird darüber hinaus durch die Suppression des intestinalen fasting induced adipocyte Factors (FIAF) induziert. Dieser Faktor unterdrückt die Aktivität der Lipoprotein-Lipase (LPL), deren Funktion in der Freisetzung von Fettsäuren aus den Lipoproteinen besteht. Durch den supprimierten FIAF steigt die Aktivität der LPL und somit die Menge der freigesetzten Fettsäuren. Auf der anderen Seite wird die Aktivität der adenosine monophosphate-activated protein Kinase (AMPK) hochreguliert. Die Aufgabe der AMPK besteht darin, Zellen vor Energiemangel (ATP-Mangel) zu schützen, was durch Abschalten energieaufwändiger Biosynthesen erreicht wird.

Neben den oben genannten Mechanismen fördert die durch die Dysbiose verursachte Gewichtszunahme sowie die damit verbundene Insulinresistenz eine chronische, niedrig gradige, systemische Entzündung im Sinne der Silent Inflammation.

In einer Reihe von Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass Lipopolysaccharide (LPS) aus der Zellwand gramnegativer Bakterien, die als Endotoxine gelten, in Verbindung mit einer fettreichen Ernährung eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung der chronischen Entzündung und des metabolischen Syndroms spielen. Es wurde beobachtet, wie sich die Veränderung der LPS-Konzentration bei fettreicher Ernährung auf die Zusammensetzung der intestinalen Bakterien auswirkte. Die Endotoxinämie reduzierte sowohl die gramnegativen *Bacteroides* spp. als auch die grampositiven *Eubacterium rectale*, *Clostridium coccoides* und *Bifidobacteria* spp. Dies führte insgesamt zu einer Erhöhung des Anteils gramnegativer Bakterien. Die Endotoxinämie stimuliert durch Bindung von LPS an der Oberfläche der CD14-Lymphozyten die Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen wie Tumor Nekrose Faktor (TNF), Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ-1 (PAI-1), Interleukine IL-1 und IL-6. Demnach wird angenommen, dass diese chronische metabolische Endotoxinämie über das LPS/CD-14-System die Insulinsensitivität und damit die Entwicklung von Übergewicht und Diabetes induziert.

In Untersuchungen an Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 zeigten diese höhere LPS-Spiegel im Blut auf als Patienten ohne Diabetes. Darüber hinaus wurde in einer Behandlung mit Polymixin B, einem speziellen Antibiotikum gegen gramnegative Keime, eine Reduzierung der LPS-Exposition und der Leberverfettung nachgewiesen.

➤ **Weiterführende Informationen finden Sie in den Fachinformationen FIN0090 „Leaky-Gut-Syndrom“ und FIN0086 „Endotoxinämie“ unter www.ganzimmun.de.**

Folgendes Diagramm zeigt die Entwicklung eines Übergewichts durch die intestinalen Bakterien auf:

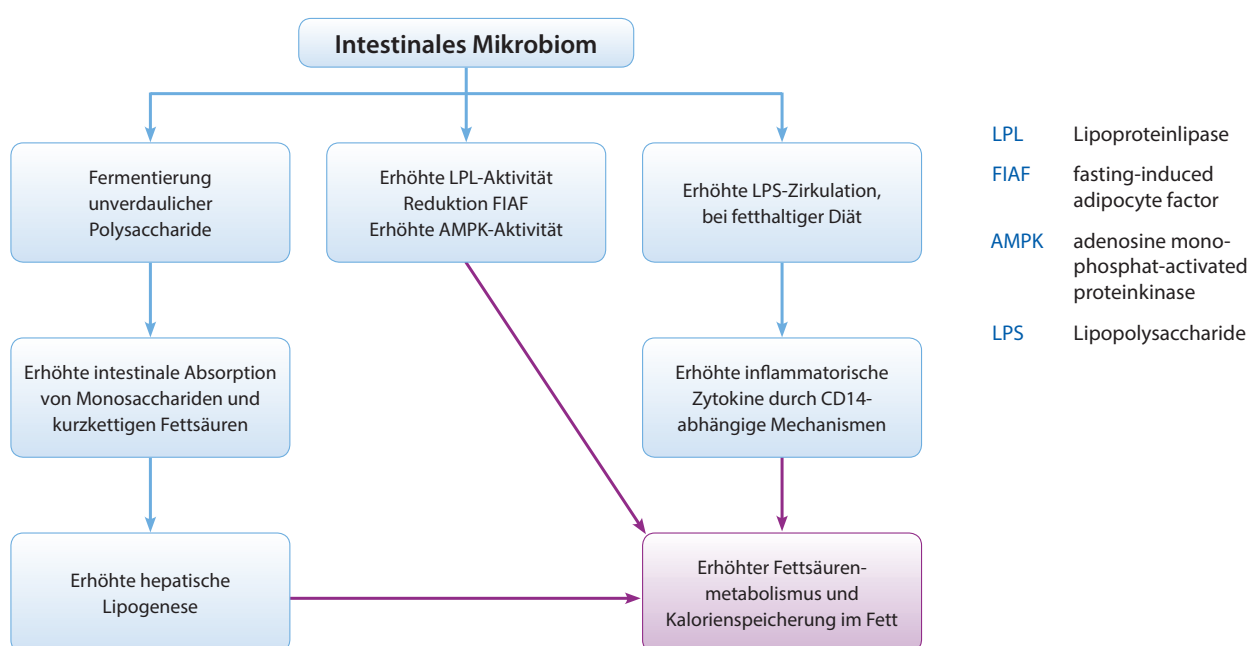


Abb. 7: Einfluss der Darmbakterien auf die Entwicklung der Adipositas

Ein rapider Anstieg von Adipositas, Insulinresistenz und Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen ist vor allem in den Industrieländern zu beobachten. Diese Zivilisationskrankheiten werden in der Literatur mit Dysbiose und Fehlbesiedlung in Verbindung gebracht. Als deren Ursache wird der Einsatz von Antibiotika vermutet. Die Rolle der Penicilline, Chinolone, Cephalosporine und Makrolide hat eine Forschungsgruppe der School of Medicine an der University of Pennsylvania untersucht. Sie analysierten Daten von ca. 10 Millionen Patienten aus Großbritannien. Das Ergebnis: Das Risiko der Erkrankung steigt mit der Anzahl

der Antibiotikatherapien; eine antimykotische bzw. eine antivirale Therapie hat dagegen keinen Einfluss auf die Häufigkeit und Progredienz dieser Erkrankungen (Boursi B. et al. 2015).

Entzündliche Darmerkrankungen

Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa stellen schwerwiegende Diagnosen für Patienten dar. Deren typische Leitsymptome sind Diarrhö, Bauchschmerzen und perianale Blutungen, die rezidivierend auftreten. Obwohl sich die primäre Manifestation im Darm abspielt, sind Gelenke, Augen und

Haut ebenfalls betroffen. Diese Darmerkrankungen sind relativ häufig. In Europa treten sie mit einer Prävalenz von 1:198 für Colitis ulcerosa und 1:310 für Morbus Crohn auf. Als Ursache spielt eine defekte mukosale Barriere gegenüber kommensalen Darmbakterien eine zentrale Rolle (Wehkamp J. et al. 2016).

Bei beiden Darmerkrankungen wird eine erniedrigte Diversität als Abbild einer gestörten Darmflora beobachtet. Diese Störung führt zu geringer Kolonisierung mit den Bakterien *Roseburia spp.*, *Ruminococcus spp.*, *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii* und *Odoribacter splanchnicus*, die zwar eine bestehende Mukusschicht abbauen, jedoch durch die Erzeugung von kurzkettigen Fettsäuren wie Buttersäure eine rasche Erneuerung dieser schützenden Mukusschicht induzieren. Fehlen die Fettsäu-

ren als wichtiger Energieträger für Kolonozyten, werden die Proliferation, Differenzierung und Produktion von Mucin und Defensinen massiv beeinträchtigt und eine bakterielle Invasion ermöglicht. Die Gattungen *Escherichia* und *Shigella* spielen hier eine besondere Rolle, da sie durch die Lipopolysaccharide die Toll-like Rezeptoren 4 (TLR4) aktivieren und den entzündlichen Prozess triggern (Morgan X. et al. 2012). Darüber hinaus wird als eine der möglichen Ursachen bei Colitis ulcerosa eine stärkere Besiedlung mit *Fusobacterium spp.* vermutet (Yukawa T. et al. 2013).

Reizdarmsyndrom

Die häufigste Störung bei Patienten mit Magen-Darmbeschwerden stellt das Reizdarmsyndrom dar. Bei diesem handelt es sich um eine Funktionsstörung des Darms, von der Frauen etwa doppelt so häufig betroffen sind wie Männer.

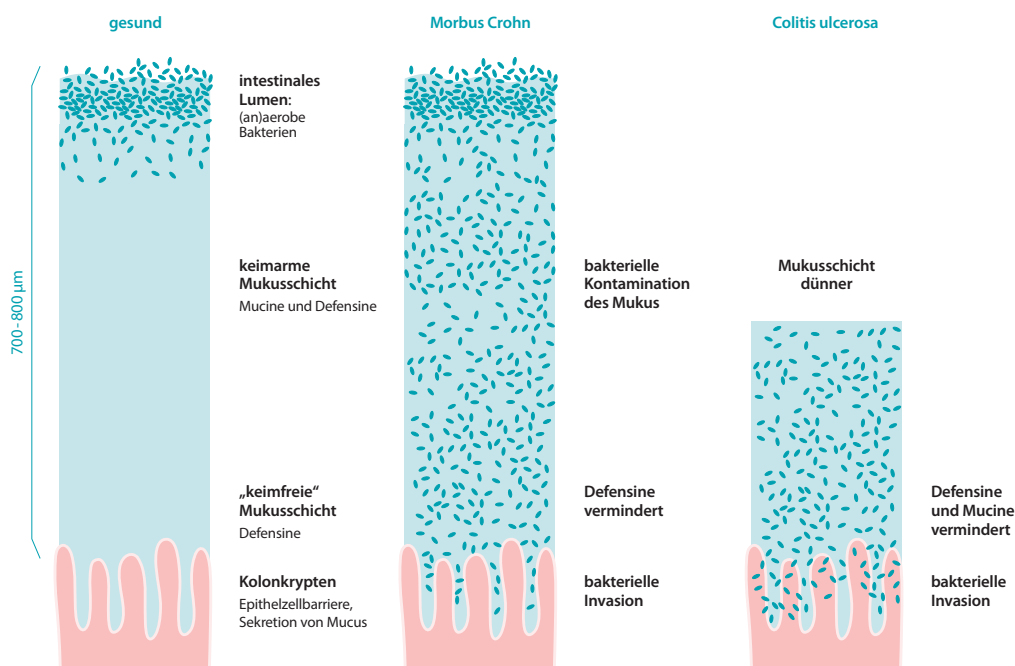


Abb. 8: Veränderungen in der Mukusschicht bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Zu den Symptomen eines Reizdarms zählen unter anderem rezidivierende Bauchschmerzen, Diarrhö, Obstipation sowie Flatulenz. Als Ursachen werden oft enterale Motilitätsstörungen, viszerale Hypersensibilität, familiäre Veranlagung sowie konstitutionelle und psychische Belastungsfaktoren angeführt, weil sich trotz gründlicher ärztlicher Untersuchungen keine organbezogene Ursache feststellen lässt.

In der Grundlagenforschung des menschlichen Mikrobioms wurde bei vielen Patienten ein Zusammenhang dieser Beschwerden mit der Zusammensetzung der Darmbakterien beobachtet. Im Vergleich zur Kontrollgruppe von beschwerdefreien Patienten resultieren diese Unterschiede in einem ca. 1,5-fachen Anstieg der Anzahl an Bakterien der Gattungen *Dorea*, *Ruminococcus* und *Clostridium spp.* sowie einer deutlichen Reduktion der Gattungen *Bifidobacterium spp.* und *Faecalibacterium prausnitzii* (Rajilic-Stojanovic M. et al. 2013).

Darmkrebs

Der Darmkrebs (colorectale carcinoma = CRC) ist die zweithäufigste Tumorart bei Männern in Deutschland. Das Kolonkarzinom hat die höchste Inzidenzrate in Westeuropa. Neben genetischen Faktoren (ca. 10% der Fälle), Rauchen, Ernährungsfehlern und Alkoholkonsum wird die Tumorentstehung vor allem durch langjährige chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Dysbiosen begünstigt.

Zahlreiche Studien der letzten Jahre zeigten, dass dem dysbiotischen Mikrobiom eine ursächliche Bedeutung zukommt: Einzelne Bakterien wie *Fusobacterium nucleatum* bzw. dessen Virulenzfaktor FadA-Protein können die Entstehung von Kolonkarzinomen und deren Metastasierung begünstigen (Flanagan L. et al. 2014).

In der aktuellen Forschung konnte zudem demonstriert werden, dass eine hohe relative Häufigkeit von *Providencia spp.* bei Patienten mit kolorektalem Karzinom deutlich öfters an-

zutreffen ist als bei Gesunden. Eine Besiedlung des Darmes mit *Escherichia coli* vom Typ NC101 oder *Bacteroides fragilis* können ebenfalls eine karzinogene Wirkung entfalten. Eine verminderte Diversität sowie eine stark reduzierte mukosaprotektive Flora gehören zu den bedeutendsten Risikofaktoren der Tumorentstehung. *Akkermansia muciniphila* und *Faecalibacterium prausnitzii* werden zurzeit als der wichtigste Schutzfaktor vor Neoplasien (Burns M. et al. 2015) betrachtet.

Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis (RA) zählt zu den häufigsten chronisch-entzündlichen Autoimmunerkrankungen. In einer Studie wurden Stuhlproben von Patienten mit RA untersucht und mit einem gesunden Kollektiv verglichen. Obwohl sich auf der Stammebene keine relevanten Unterschiede ergaben, wurde eine deutliche Abweichung der Gattung *Prevotella spp.* bei 75% der Patienten mit RA festgestellt. Zudem konnte die *Prevotella copri* als häufigste Spezies identifiziert werden und dabei offenbarten sich zwei pathophysiologische Phänomene: Zu einem stellte man bei *Prevotella* dominierten Mikrobiomen – im Gegensatz zu mit *Bacteroides* dominierten Mikrobiomen – erhöhte Spiegel an proinflammatorischen Trimethylamine-N-Oxid (TMAO) im Serum fest. Zum anderen zeigte sich eine reduzierte Folsäure-Biosynthese (THF) des Mikrobioms.

Methotrexat (MTX) ist ein THF-Antagonist und Inhibitor der Dihydrofolatreduktase (DHF). MTX wird zur Behandlung der RA eingesetzt. Die Entdeckung der reduzierten Folsäure-Biosynthese bei *Prevotella* dominierten Metagenomen führte bei Patienten mit RA unter MTX-Therapie zu einer interessanten Beobachtung. Etwa die Hälfte der Patienten reagierte auf die primäre MTX-Dosierung adäquat. Die andere Patientenhälfte benötigte oft eine zusätzliche intravenöse Gabe an MTX, um den gewünschten Effekt zu erzielen. Die Analyse des intestinalen Mikrobioms zeigte, dass die erste Patientengruppe ein durch *Prevotella* dominiertes Metagenom hatte; die Patientengruppe mit erhöhtem Bedarf

an MTX dagegen wies ein durch *Bacteroides* dominiertes Metagenom (Scher J. et al. 2013) auf. So könnten zukünftig aus Ergebnissen der metagenomischen Untersuchung der Darmflora alternative Therapieoptionen resultieren.

Kardiovaskuläre Krankheiten

Kardiovaskuläre Krankheiten (KVK) sind die häufigsten Erkrankungen weltweit. Die Progredienz dieser Erkrankungen wird unter anderen durch das proinflammatorische Trimethylamine-N-Oxid (TMAO) begünstigt. TMAO entsteht in der Leber aus Trimethylamin (TMA), das durch Bakterien produziert wird, die den Dickdarm besiedeln. TMA wird in höheren Konzentrationen vor allem bei Menschen mit hohem Fleischkonsum gemessen (Ettinger G. et al. 2014).

In Studien über die metabolischen Eigenschaften der Darmbakterien wurde beobachtet, dass einige Bakterien TMA aus dem Substrat Cholin herstellen. Die Stämme Firmicutes und Proteobacteria wurden als Hauptproduzenten von TMA identifiziert (Kymberleigh A. et al. 2015). Diese Bakterien stehen demnach in Konkurrenz mit dem Menschen um das Substrat Cholin, aus dem im Körper der wichtige Neurotransmitter Acetylcholin entsteht. Eine

reduzierte Aufnahme führt daher zu Fehlfunktionen unterschiedlicher Organe und begünstigt die Entstehung von KVK, Krebs oder Leberparenchymschäden.

Bei einer ausgewogenen Ernährung ist eine zusätzliche Aufnahme von Cholin nicht notwendig, solange die Nahrung genügend Methionin und Folsäure enthält. Darüber hinaus kann die Kenntnis möglicher kardiovaskulärer Risiken seitens der Darmflora helfen, durch gezielte Therapien mit Probiotika bzw. Präbiotika einer Progression dieser Erkrankungen vorzubeugen.

Calciumoxalat-Harnsteine

Oxalsäure ist in fast allen pflanzlichen Lebensmitteln enthalten. Besonders große Mengen finden sich in **Sauerampfer, Rhabarber, rote Bete, Buchweizen, Spinat und in allen Früchten**. Wird die Oxalsäure im Darm nicht abgebaut, wird sie resorbiert und durch die Nieren ausgeschieden. Die Oxalsäure ist schwer löslich, so dass sie leicht im Urin Kristalle bildet. In Verbindung mit Calcium kommt es zur Entstehung von Calciumoxalat-Steinen, die bei einer ausgeprägten Nephrolithiasis zu schmerzhaftem Urinstau, Entzündungen der Blase und/oder des Nierenbeckens bis zur

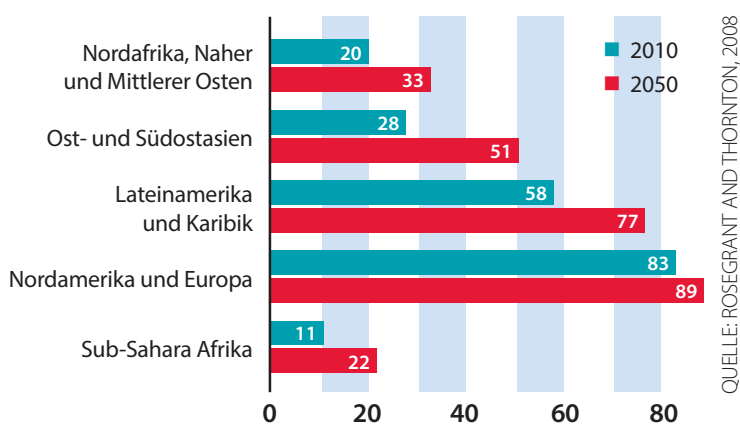


Abb. 9: Zukünftige Entwicklung des Fleischkonsums; erwarteter Fleischkonsum pro Person in kg/Jahr

Pyelonephritis oder postrenalem Nierenversagen führen können. Diese belastende Nierensteinbildung betrifft ca. 10 % der Bevölkerung in Nordamerika und Europa.

Oxalobacter formigenes, ein gramnegativer und anaerober Keim, sorgt im Darm für die Degradation von Oxalaten in Formiate und CO₂ und wird daher als ein nephroprotektiver Keim angesehen. Kinder im Alter 6 bis 8 Jahren sind fast vollständig mit diesem Keim besiedelt. In der späteren Lebensphase verlieren die Menschen diesen Keim, so dass seine Präsenz im Darm auf ca. 70 % geschätzt wird. Die häufigste Ursache für den Verlust dieses Keims im Darm ist die oft unnötige breite Anwendung von Antibiotika (Stewart C. et al. 2004).

Ein gesunder Lebensstil sowie die Reduktion von häufig unnötiger Antibiotikaeinnahme bei Infektionskrankheiten viralen Ursprungs könnten eine spontane Wiederbesiedelung der Darmflora mit diesem Keim ermöglichen.

Neuropsychiatrische Erkrankungen

In den letzten Jahren wurden verstärkt Untersuchungen über den Einfluss der Darmflora auf die Entwicklung von Erkrankungen wie Autismus und Demenz sowie neuropsychiatrische Störungen durchgeführt. Es wurde dabei beobachtet, dass inflammatorische Prozesse die Genese von Schizophrenie, Depression und bipolaren Störungen begünstigen. Diese Erkrankungen in Verbindung mit den Veränderungen der Darmflora könnten suggerieren, dass Veränderungen im Gastrointestinaltrakt bei neuropsychiatrischen Erkrankungen eine bedeutende Rolle spielen.

Bei Untersuchungen von Stuhlproben autistischer Kinder konnte gegenüber dem gesunden Kollektiv eine bis zu 10-fache Erhöhung der relativen Häufigkeit der Gattung *Clostridium spp.* festgestellt werden. Zusätzlich manifestierte sich eine Verschiebung der Häufigkeitsverteilung der Stämme Bacteroidetes und Firmicutes zu Gunsten von Bacteroidetes

und weiteren Darmbakterien wie *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Sutterella*, *Prevotella*, *Ruminococcus* und *Alcaligenaceae*. Des Weiteren konnten chronische Darminfektionen durch *Clostridium tetani* nach Antibiotikatherapie, Fehlbesiedlungen und eine daraus resultierende Produktion von Neurotoxinen sowie eine signifikante Erhöhung der Lipopolysaccharide (LPS) im Blut autistischer Kinder beobachtet werden (Mangiola F. et al. 2016).

Im Falle von Depressionen wurden als Ursache bisher eine neuropsychiatrische Störung, immunologische Prozesse, genetische Veranlagung oder Umweltfaktoren in Betracht gezogen. Die seit kurzem beobachtete Korrelation mit dem intestinalen Mikrobiom wird mit wachsendem wissenschaftlichem Interesse verfolgt. In klinischen Studien, in denen das intestinale Mikrobiom charakterisiert wurde, konnte eine überdurchschnittliche Häufung an *Alistipes* aus dem Stamm Bacteroidetes sowie *Lactobacillus spp.* und *Bifidobacterium* bei Patienten mit Depression und Angstsymptomatik festgestellt werden.

Die Veränderungen im Mikrobiom verursachen eine Erhöhung der Permeabilität der Darmschleimhaut und somit eine Steigerung von LPS im Blut, was zur Aktivierung von entzündlichen Prozessen führt und letztendlich als ursächlicher Faktor bei neuropsychiatrischen Erkrankungen vermutet wird. Bei *Faecalibacterium prausnitzii* konnte dagegen eine negative Korrelation zwischen der relativen Häufigkeit des Keimes und der Schwere der Manifestation einer Depression festgestellt werden. *Oscillibacter spp.*, ein Keim, der zur Klasse der Clostridien gehört, bildet Valeriansäure als Hauptstoffwechselprodukt. Valeriansäure hat eine strukturelle Ähnlichkeit mit γ -Aminobuttersäure (GABA) und es wurde nachgewiesen, dass sie am GABA_A-Rezeptor binden kann. Es wird vermutet, dass Bakterien, die an der Produktion oder dem Stoffwechsel von Valeriansäure beteiligt sind, einen Zusammenhang mit Depressionen haben können.

Labordiagnostik

Die von der GANZIMMUN Diagnostics AG angebotene metagenomische Stuhlanalyse zur Erkennung von Dysbiosen umfasst die molekulargenetische Analyse des gesamten bakteriellen intestinalen Mikrobioms - im Gegensatz zur konventionellen Stuhldiagnostik, mit der nur ein eingeschränkter Bereich der vorhandenen Darmkeime identifiziert werden kann. Die Mikrobiom-Daten und ihre Expertise werden in regelmäßigen Abständen aktualisiert und erweitert, so dass neue Erkenntnisse in dem Befund wiedergegeben werden.

Der Standard der mikrobiologischen Stuhldiagnostik im 20. Jahrhundert basierte vor allem auf einer kulturellen Anlage auf Nährmedien und anschließender enzymatischer Differenzierung. Bei den kulturellen Methoden wachsen jedoch die wenigsten der anaeroben Bakterien (ca. 99% der Darmbakterien). In den letzten Jahren fand eine rapide Entwicklung der Untersuchungsmethoden statt. In modernen Laboratorien erfolgt heutzutage die Identifizierung

der Bakterien aus der Anlage auf Nährmedien zum größten Teil mittels Massenspektrometrie (MALDI-TOF = Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight) oder direkt aus dem eingesandten Material mittels molekularbiologischer Methoden (PCR = Polymerase Chain Reaction). Nachteilig ist jedoch, dass die PCR eine sehr selektive und kostenintensive Technologie ist.

Die molekulargenetische Untersuchung umfasst die

1. Analyse der Artenvielfalt des intestinalen Mikrobioms (Diversität)
2. Aussage über die bakterielle Dysbiose
3. Erfassung des Enterotyps
4. Häufigkeitsverteilung der bedeutendsten Bakterienstämme
5. Ermittlung der Firmicutes/Bacteroidetes-Ratio
6. Beurteilung der mukosaprotektiven Flora
7. Analyse von Risikofaktoren für Mikrobiom-assoziierte Erkrankungen
8. Befundinterpretation
9. Therapieempfehlungen inkl. ernährungstherapeutischer Maßnahmen

Mikrobiom-Analyse

Präanalytik und Probenentnahme

Probenmaterial:	Stuhl-Testset
Bitte anfordern:	Tel.: +49 (0)6131 72050
Probenversand:	keine Besonderheiten

Abrechnung und Preise

GOÄ:	4780, 4783, 4785
Preis Selbstzahler:	99,09 Euro
Preis Privatpatient	113,95 Euro



GANZIMMUN AG - Hans-Böckler-Straße 109 - 55128 Mainz

Praxis
Dr. med. Hugo Muster
Facharzt für Allgemeinmedizin

Hans-Böckler-Str. 109
55128 Mainz

Test, Dieter

geb. 01.10.1955 m
Barcode 42240237
Labornummer 1710091656
Probenabnahme am 09.10.2017
Probeneingang am 09.10.2017 16:21
Ausgang am 11.10.2017

Laborärztlicher Befundbericht

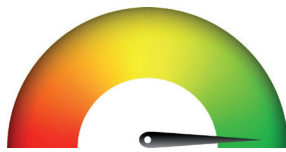
Endbefund, Seite 1 von 1

Benötigtes Untersuchungsmaterial: Stuhl



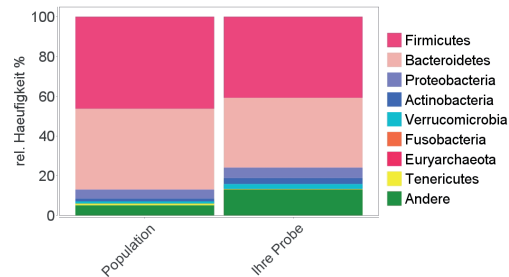
Befundbericht - intestinales Mikrobiom

Diversität



Die Diversität entspricht der Vielfalt der bakteriellen Flora im Darm. Sie repräsentiert die Stabilität und Kolonisationsresistenz.

Verteilungsdiagramm Bakterienstämme



Die Häufigkeitsverteilung bildet die Verhältnisse unter den häufigsten Bakterienstämmen ab und vergleicht Ihre Probe mit der durchschnittlichen Verteilung innerhalb der Population.

Dysbiose



Gesamtbeurteilung Dysbiose



Die Dysbiose-Pfeilgrafik zeigt die Abweichungen des pH-Wertes, der Fäulnis-, Säuerungs- und histaminbildenden Flora sowie der Hefen und Schimmelpilze von den zugrundeliegenden Referenzbereichen.

GANZIMMUN AG Hans-Böckler-Straße 109 55128 Mainz
T. + 49 (0) 6131 - 7205-0 F. + 49 (0) 6131 - 7205-100 info@ganzimmun.de www.ganzimmun.de

Grundsätze der Mikrobiom-Therapie

Die Entwicklung, die Diversität und die Stabilität des intestinalen Mikrobioms sind empfindlich mit den Lebens- und Ernährungsgewohnheiten des Menschen verknüpft. Daher ist das intestinale Mikrobiom immer als Produkt des Lebensstils zu betrachten. Im Umkehrschluss lässt sich daraus ableiten, dass eine dauerhafte Stabilisierung des intestinalen Mikrobioms nur durch Beseitigung von Ernährungsfehlern und anderen ungünstigen Lebensumständen möglich ist.

So basiert die Mikrobiom-Therapie einerseits auf einer langfristigen Umstellung der Ernährung und andererseits auf der Verabreichung präbiotischer Präparate. Mit dieser Therapie werden auf biologische Weise die intestinalen Milieuverhältnisse stabilisiert. Dies zieht gleichsam die gewünschte Anpassung des Mikrobioms nach sich. Damit wird deutlich, dass nicht die Gabe von lebensfähigen Mikroben in Form von Probiotika im Vordergrund stehen kann, sondern vielmehr ein geeignetes Substratangebot für die gewünschte Modulation des Mikrobioms zu priorisieren ist.

Andererseits kann mit Hilfe von sinnvollen Ernährungskonzepten auch ein Substratentzug hinsichtlich unerwünschter Keimspezies umgesetzt werden. Die Prinzipien sind unkompliziert und den Patienten einfach zu vermitteln:

- Wünschenswerte Mikroben erhalten durch ein passendes Substratangebot Überlebens- und damit Selektionsvorteile.
- Unerwünschte Mikroben werden einerseits durch Substratentzug in ihrer Vermehrung und Stoffwechselleistung gehemmt sowie andererseits durch die damit verbundene Förderung der antagonistischen Flora verdrängt.



In diesem Kontext sind auch längerfristige Ernährungsumstellungen zu überdenken, die sich durch eine hohe Protein- und Fettzufuhr bei maximaler Reduktion fermentierbarer Kohlenhydrate auszeichnen - wie z.B. im Rahmen von Abnehmdiäten oder bei onkologischen Erkrankungen. Bei fehlender Aufnahme einer ausreichenden Ballaststoffmenge ist in diesen Fällen mit einer substanziellen Umgestaltung der gastrointestinalen Mikrobiota im negativen Sinne zu rechnen. Diese Tatsache gilt es, bei der Beurteilung des Nutzens einer Diät viel stärker zu berücksichtigen.

Voraussetzung für ein physiologisches Darmmikrobiom bei hoher Diversität ist somit eine **dauerhaft abwechslungsreiche, fettarme, ballaststoffreiche und sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe enthaltene Ernährungsform**, wie sie beispielsweise der **vegetarischen Vollwertkost** entspricht! Demgegenüber stehen die westlichen, hyperkalorischen Ernährungsformen, die sich durch reichlich Fett, Eiweiß und einfache Kohlenhydrate sowie geringe Ballaststoffzufuhr auszeichnen. Die ungünstigen westlichen Ernährungsgewohnheiten, die oftmals bereits im Säuglingsalter

Info

durch die Verwendung der Formula-Nahrung ihren Anfang finden, stehen somit der Entwicklung eines gesunden Mikrobioms diametral entgegen.

Eine **kurzfristige Ernährungsumstellung bzw. Substitution von probiotischen Präparaten** wird das intestinale Mikrobiom nicht nachhaltig verändern.

Stress, ein gestörter Schlaf-Wach-Rhythmus, der zu hohe Konsum industriell erzeugter Lebensmittel, die regelmäßige Zufuhr von Zusatzstoffen wie künstliche Aromen, Farbstoffe, Zuckeraustauschstoffe und Nahrungsemulgatoren, Alkohol sowie diverse toxische Rückstände in den Nahrungsmitteln verhindern die Entwicklung eines gesunden, stabilen Mikrobioms. Darüber hinaus sind oft unnötige **Antibiotika-Therapien** ein bedeutender Grund für die Entwicklung von Dysbiosen. Daher sollte während sowie im Anschluss an eine Antibiotika-Gabe eine präventive, probiotische oder symbiotische Therapie durchgeführt werden.

<p>Substrate, die ein physiologisches Mikrobiom begünstigen</p>	<p>Ballaststoffe (Präbiotika) wie</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Flohsamenschalen ■ Leinsamen ■ Akazienfaser ■ Weizenkleie ■ resistente Stärke (z.B. resistentes Dextrin) ■ Fructo-/Galaktooligosaccharide ■ Amylopektin ■ Citruspektin ■ Vollkornhirse ■ Buchweizen ■ Erdmandeln ■ Baobab (afrikanischer Affenbrotbaum) <p>Sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe aus der Gruppe der Polyphenole wie</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Epicatechin/Catechin (grüner Tee) ■ Procyanidine (rote Trauben) ■ Flavanole (Kakao) ■ Tannine (Tee)
<p>Substrate, die ein unphysiologisches Mikrobiom begünstigen</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Eiweiß in zu hohen Mengen (unabhängig von der Quelle; auch Entzündungseiweiß steht der putriden Flora als Substrat zur Verfügung) ■ Fett in zu hohen Mengen ■ raffinierte Kohlenhydrate/Stärke

Grundsätzliche Informationen zu Ballaststoffen

Ballaststoffe sind unverdauliche Kohlenhydrate pflanzlicher Nahrungsmittel, die ausschließlich dem Mikrobiom, nicht aber dem Menschen als Nahrungssubstrat dienen. Aus diesem einfachen Sachverhalt lässt sich direkt ableiten, dass durch eine unzureichende Ballaststoffaufnahme zwangsläufig „Versorgungsstörungen“ des Mikrobioms resultieren, die zu gravierenden und ausschließlich nachteiligen Veränderungen für die gesamte gastrointestinale Mikrobiota führen, die letztlich in entsprechendem Umfang auch auf den Wirt durchschlagen.

Prinzipiell wird unterschieden zwischen **wasserlöslichen** (z.B. Inulin, Pektin, β -Glucan) und **wasserunlöslichen** (z.B. Zellulose) Rohfaserstoffen, mit zum Teil unterschiedlichen Einflüssen auf die gastrointestinale Mikrobiota (siehe Tab. 1, S. 23) sowie das Verdauungsgeschehen. Da der menschliche Organismus nicht über eine Enzymausstattung zum Abbau der Ballaststoffe verfügt, gelangen diese in den Dickdarm und dienen dort - insbesondere in Form der wasserlöslichen „dietary fibres“ - dem Mikrobiom als Substrat was zu den bereits erwähnten Überlebens- und Selektionsvorteilen führt. Bei der Metabolisierung der Ballaststoffe erhöht sich die Konzentration wichtiger kurzkettigen Fettsäuren wie Butyrat, Acetat und Propionat, die von der Standortflora metabolisiert werden.

Rohfaserstoffe sind in der Lage, aufgrund ihres hohen Wasserbindungsvermögens, sowohl das Stuhlgewicht als auch das Stuhlvolumen zu vergrößern. Dabei ist diese Bindungskapazität entscheidend von der Löslichkeit des Ballaststoffs im Wasser abhängig. Prinzipiell profitieren alle Bakterienspezies von einem erhöhten Wassergehalt. Je nach Art der Ballaststoffe, sind einige Bakterienspezies anderen gegenüber im Vorteil, so dass sich mit der Menge und der Auswahl von Ballaststoffen das intestinale Mikrobiom modulieren lässt.

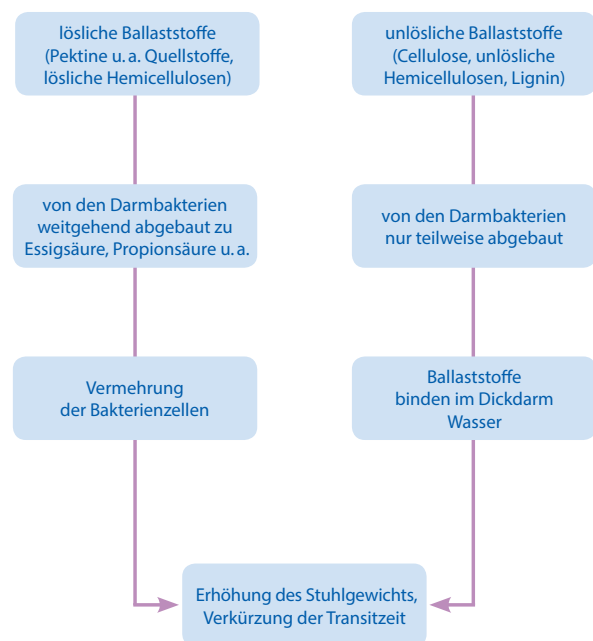


Abb. 13: Einflüsse von löslichen und unlöslichen Ballaststoffen auf die gastrointestinale Mikrobiota

Ballaststoffe reduzieren die intestinale Transitzeit von (bei der üblichen Ernährung) durchschnittlich 1 bis 3 Tagen auf 20 bis 28 Stunden, was sich ebenfalls stabilisierend auf das Mikrobiom auswirkt. Dabei besteht eine direkte Beziehung zwischen der ballaststoffbedingten Erhöhung des Stuhlgewichtes und -volumens und der Verweilzeit der Ingesta im Verdauungstrakt: Je höher das Stuhlgewicht ist, umso geringer ist die Transitzeit. Im Übrigen führt eine kürzere Transitzeit zu einer schnelleren Ausscheidung toxischer Substanzen.

Grundsätzliche Informationen zu Präbiotika

Präbiotika sind Lebensmittelbestandteile, die in die Gruppe der löslichen Ballaststoffe gehören. Sie bestehen aus unverdaulichen natürlichen Fructo-Oligosacchariden (FOS) oder Galacto-Oligosacchariden (GOS), sind magensäurestabil und stehen - entsprechend den o.g. Grundsätzen über Ballaststoffe - dem Mikrobiom und nicht menschlichen Organismus als Nährsubstrat zur Verfügung. Somit beeinflussen Präbiotika im Colon selektiv das Wachstum sowie die Stoffwechsellleistung des intestinalen Mikrobioms. Ihnen kommt daher eine bedeutende gesunderhaltende Wirkung zu. Bewährt haben sich Mischungen verschiedener Präbiotika, wie sie in Fertigformulierungen in unterschiedlicher Kombination vorliegen:

- Akazienfasern (Gummiarabikum)
- resistente Stärke
(z. B. resistente Dextrine, Amylopektin)
- Flohsamenschalen
- Baobabfrucht (afrikanischer Affenbrotbaum)
- Pektin usw.

Viele pflanzliche Lebensmittel enthalten natürlicherweise Präbiotika:

- Artischocken
- Chicorée
- Lauch
- Zwiebeln
- Roggen
- Topinambur
- Hafer, Gerste
- Sojabohnen
- Knoblauch
- Bananen
- Weizen
- Mais

Präbiotische Oligosaccharide - die bedeutendste Gruppe innerhalb der Präbiotika - enthalten auch die Muttermilch. Sie sind Voraussetzung für eine gesunde Entwicklung des kindlichen Mikrobioms. Damit wird deutlich, dass der Einsatz von Präbiotika bereits auch im Kindesalter angebracht sein kann.



Grundsätzliche Informationen zu sekundären Pflanzeninhaltsstoffen

Sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe gehören zu einer Stoffgruppe, die von Pflanzen u.a. als Abwehrstoffe gegen Schädlinge und Krankheiten, als Wachstumsregulatoren oder als Farbstoffe gebildet werden. Sie kommen in nur geringen Mengen vor und zählen für den Menschen nicht zu den Nährstoffen. Dennoch besitzen sie aufgrund ihrer allgemeinen Bioaktivität bedeutende gesundheitsfördernde Eigenschaften. So konnten Stoffe nachgewiesen werden, die pharmakologische Effekte aufweisen und z.B. gegen Krebs, Infektionen oder freie Radikale wirksam sind. Daher findet man auch den Begriff *Ernährungspharmakologie* im Kontext mit sekundären Pflanzeninhaltsstoffen. Die bekanntesten sind z.B. Carotinoide, Polyphenole, Phytosterine, Glucosinolate, Phytoöstrogene.

Aus Sicht der Evolution ist anzunehmen, dass bioaktive Substanzen aus Pflanzen an der Erhaltung und Förderung der menschlichen Gesundheit und Leistungsfähigkeit essentiell beteiligt sind. Dies scheint auch für das intestinale Mikrobiom zu gelten, was im besonderen Maße auch durch **Polyphenole** moduliert wird. In die Gruppe der Polyphenole gehören Stoffe wie **Procyanidine** sowie Farbstoffe wie **Flavonoide** und **Anthocyane**. Eine abwechslungsreiche, an frischem Obst und Gemüse reiche Ernährung enthält ausreichend hohe Konzentrationen an sekundären Pflanzeninhaltsstoffen. Die westlichen Ernährungsgewohnheiten genügen üblicherweise diesen Anforderungen nicht mehr, so dass sich immer wieder die Frage nach entsprechenden Nahrungsergänzungen stellt.

Polyphenole weisen einerseits wichtige präbiotische Wirkungen auf, andererseits wirken sie selektiv antimikrobiell (siehe Tab. 2, S. 24). Die Effekte können direkt durch die Substanzen eintreten oder nach mikrobieller Biotransformation entstehen, so dass erst die Abbauprodukte der Polyphenole eine Auswirkung auf das Gleichgewicht des Mikrobioms – sowie seines Wirtes – haben.

Eine aktuelle Studie (Anonye B. O. 2017) belegt die Bedeutung von sekundären Pflanzeninhaltsstoffen auch für die Spezies *Akkermansia muciniphila*. Durch Polyphenole erhält *Akkermansia* verwertbare Substrate, die Überlebensvorteile nach sich ziehen und so zu seiner Stabilisierung bzw. Vermehrung beitragen.

Pflanzen mit hohem Polyphenolgehalt:

- Apfelbeeren (z.B. Aronia)
- Blätter und Trauben der Weinreben (auch Traubenkerne/Traubenkernmehl und Rotwein)
- Granatapfelsaft
- Ginkgo
- Grün- und Schwarztee
- Zistrosen
- Curcuma (Gelbwurz)



Ballaststoffe	Präparatebeispiele	Diversität	Saccharolyten	Butyratbildner	Acetat-/Propionatbildner	Mucindegradation	LPS-tragende Keime	Firmicuten-/Bacterioidetes-Ratio	Prevotella-/Bacterioidetes-Ratio	Sulfatreduzierer
Resistente Stärke	ColonBalance® Pulver, Biogena	+	+	+	-	+	-	-	-	-
Inulin	Darm Formula Plus Kapseln, Biogena	+	+	+	-	-	+	-	+	-
Pektin	ColonBalance® Pulver, Biogena		-			+		-	-	
FOS (Fructo-oligosaccharide)	NutraFlora® FOS Pulver, Supplementa	+		+		+		+	+	
Akazienfaser	ColonBalance® Pulver, Biogena	+	+	+		+	-	-	-	
Flohsamenschalen	Prälasan® Pulver, nutrimun	+	+	+		+	-	-	-	
Butyrat	Butyri Plex® Kapseln, Supplementa	+		+						

Legende:

- + für Wachstum und Aktivität förderlich
- auf Wachstum und Aktivität hemmend
- Mucindegradation im Sinne eines physiologischen Mucinabbaus zur Reinigung und Stimulierung der Schleimneubildung
- LPS-tragende Keime LPS = Lipopolysaccharide = antigene Bestandteile auf der äußeren Membran gramnegativer Bakterien. Sie wirken nach Aufnahme in die Zirkulation proinflammatorisch.
- Firmicutes/Bacterioidetes-Ratio Eine Korrelation zwischen dem Verhältnis Firmicuten und Bacterioidetes besteht hinsichtlich der Entwicklung des Körpergewichts.
- Prevotella/Bacterioidetes-Ratio Der Nachweis einer erhöhten Prevotella/Bacterioidetes-Ratio ist ein potentieller Risikofaktor in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis.

Tab. 2: Einfluss von Polyphenolen auf bestimmte Darmbakterien mit Präparatebeispielen

Polyphenole	Präparatebeispiele	Keime								
		Clostridium spp.*	E. coli*	Propioni-bacterium*	Lactobacillus*	Bifidum-bakterium*	Bacteroides*	Akkermanisa mucin.**	Clostridium histolyticum*	Clostridium coccooides eubac-terium rectale*
Epicatechin/ Catechin	Darm Formula Plus Kapseln, Biogena		+						-	+
(grüner Tee)	Grüner Tee Formula 150 Kapseln Biogena	-	-	-	+	+		+		
Procyanidine (rote Trauben)	OPC-Resveratrol Formula Kapseln (Biogena)	-			+					
Flavanole (Kakao)	als Getränk oder als Bitterschokolade	-					+			
Tannine (Tee)	als Getränk	+	+	+			-	-	-	-

Quellen:

- * Cardona et al 2013.
- ** Anonye, B. O. 2017.



Grundsätzliche Informationen zu Probiotika

Probiotika sind lebende, stoffwechselaktive Mikroorganismen, die aufgrund ihrer Säureresistenz die Magenpassage überstehen und im Darm spezifische und unspezifische Wirkungen entfalten. Durch ihre metabolische Aktivität kräftigen sie die physiologische, patienteneigene Flora, so dass unerwünschte Keimspezies verdrängt werden können. Durch Substratkonkurrenz hemmen sie Fäulnisbakterien wie z.B. Histaminbildner und stabilisieren so ein physiologisches mikrobielles Darmmilieu.

Die positiven Effekte wurden bisher insbesondere bei der Prävention von Infekten und von Antibiotika-assoziierten Diarrhö sowie bei der Rezidivprophylaxe, bei Colitis ulcerosa und bei der Behandlung des Reizdarm-Syndroms nachgewiesen.

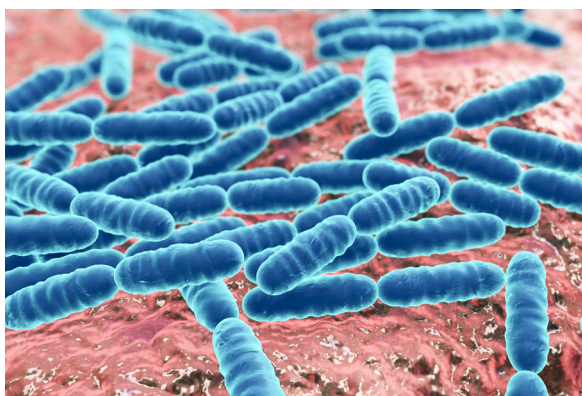
Neuere Untersuchungen konnten allerdings auch zeigen, dass mit Hilfe probiotischer Strategien auch erhöhte Stresslevel sowie neuropsychiatrische Störungen wie Ängstlichkeit und Depression beeinflusst werden können. So weisen z.B. *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus helveticus* oder *Bifidobacterium longum* psychotrope Effekte auf, die sich durch Gabe entsprechend hochdosierter Keimaufbereitungen therapeutisch nutzen lassen.

Des Weiteren spielen die Probiotika bei Durchfallerkrankungen eine große Rolle. Sie bilden kurzkettige Fettsäuren (vor allem Butyrat) sowie Vitamine (B6, B12, K, Biotin, Folsäure) und tragen damit zu verbesserter Nährstoffversorgung der Schleimhautzellen, zur Regeneration der Darmbarriere und Stärkung der Funktion der „tight junctions“ bei. *Lactobacillus rhamnosus* hilft, die Dauer der Durchfallerkrankungen zu verkürzen. Präparate mit *Bifidobacterium bifidum* entfalten zudem eine antientzündliche Wirkung. Die präventive Einnahme von Probiotika reduziert laut Studien das Auftreten nosokomialer Durchfallerkrankungen von 17% auf 2%. Neben den bakteriellen Probiotika wird auch die lyophilisierte Trockenhefe *Saccharomyces boulardii* zur Re-

gulation der Darmperistaltik, Linderung der Beschwerden bei stress-, reise- und insbesondere antibiotika-bedingter Diarrhö angewandt.

In der Mikrobiom-Therapie dient die Verabreichung von Probiotika der Ergänzung der oben beschriebenen präbiotischen Maßnahmen im Sinne einer weiteren Optimierung der Milieuverhältnisse. Mit Hilfe der verschiedenen, heute zur Verfügung stehenden Keimkompositionen, können die Maßnahmen in Abhängigkeit des Befundes sowie des klinischen Bildes variiert werden.

Um eine effiziente probiotische Wirkung zu erreichen, sind sowohl tägliche Gaben hochkonzentrierter Probiotika (mindestens 1×10^9) als auch eine möglichst hohe Vielfalt der eingesetzten Bakterienarten erforderlich (sog. Multi-spezies-Probiotika).



Literaturangaben

- Alang N, Kelly C. Weight gain after fecal microbiota transplantation. *Open Forum Infect Dis.* 2015 Feb 4; 2 (1).
- Anonye B. O. Commentary: Dietary Polyphenols Promote Growth of the Gut Bacterium *Akkermansia muciniphila* and Attenuate High-Fat Diet-Induced Metabolic Syndrome. *Front Immunol.* 2017, 8:850.
- Authenrieth I. Die Ökologie der humanen Darmflora: physiologische und pathophysiologische Aspekte. *Journal für Ernährungsmedizin* 2000; 2 (4), 6-9.
- Boursi B, Mamtani R, Haynes K, Yang Y. The effect of past antibiotic exposure on diabetes risk. *European Journal of Endocrinology* 2015. 172:6, 639-648.
- Burns M, Lynch J, Starr T, Knights D, Blekhman R. Virulence genes are a signature of the microbiome in the colorectal tumor microenvironment. *Genome Medicine* 2015; 7:55.
- Chen Z, Guo L, Zhang Y, Walzem R, Pendergast J, Printz R, Davies S. Incorporation of therapeutically modified bacteria into gut microbiota inhibits obesity. *The Journal of Clinical Investigation* 2014; 124(8), 3391.
- Clemente H, Pehrsson E, Blasr M, Sandhu K, Gao Z, Wang B, Magris M, Hidalgo G, Contreras M, Noya-Alarcon O, Lander O, McDonald J, Cox M, Walter J, Lyn Oh P, Ruiz J, Rodriguez S, Shen N, Jin Song S, Metcalf J, Knight R, Dantas G, Dominguez-Bello M. The microbiome of uncontacted Amerindians. *Science Advances* 2015 Apr 17; 3/1.
- Cani P. Gut microbiota and obesity: lessons from the microbiome. *Briefings in Functional Genomics Advance Access* 2013 Apr 24; 1-7.
- Cao Y, Shen J, Ran Z. Association between *Faecalibacterium prausnitzii* Reduction and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature. *Gastroenterology Research and Practice.* 2014; Article ID 872725.
- Cardona F. et al. Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. *J Nutr Biochem.* 2013, 24(8): 1415-1422.
- Collado C, Derrien M, Isolauri E, de Vos W, Salminen S. Intestinal Integrity and *Akkermansia muciniphila*, a Mucin-Degrading Member of the Intestinal Microbiota Present in Infants, Adults, and the Elderly. *Applied and Environmental Microbiology*, 2007 Dec; 77:6767-7770.
- Conly J, Stein K. The production of menaquinones (vitamin K2) by intestinal bacteria and their role in maintaining coagulation homeostasis. *Progress in food & nutrition science.* 1992 Oct-Dec; 16:4, 307-343.
- Dibaise J, Zhang H, Crowell M, Krajmalnik-Brown R, Decker A, Rittmann B. Gut Microbiota and Its Possible Relationship With Obesity. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83/4, 460-469.
- Duncan S, Belenguer A, Holtrop G, Johnstone A, Flint H, Lohley G. Reduced Dietary Intake of Carbohydrates by Obese Subjects Results in Decreased Concentrations of Butyrate and Butyrate-Producing Bacteria in Feces. *Applied and Environmental Microbiology*, 2007 Feb; 1073-1078.
- Ettinger G, MacDonald K, Reid G, Burton J. The influence of the human microbiome and probiotics on cardiovascular health. *Gut Microbes* 2014 Nov/Dec; 5/6, 719-728.
- Fischer S. Genom, Proteom und Mikrobiom – Ein mikrobiologischer Blick in den menschlichen Organismus. *Die Naturheilkunde* 5/2015.
- Flanagan L, Schmid J, Ebert, Soucek P, Kunicka T, Liska V, Bruha J, Neary P, Dezeuw N, Tommasino M, Jenab M, Prehn J, Hughes D. *Fusobacterium nucleatum* associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014 Aug; 33(8), 1381-90.
- Frank D, Wei Z, Sartor B, Li E. Investigating the biological and clinical significance of human dysbioses. *Trends in Microbiology*, 2011 Sep; 9/19.
- Goeser F. Wie körpereigene Keime als „Superorgan“ agieren. *Deutsches Ärzteblatt*, 2012 Jun 22.; 109/25.
- Hahne D. Intestinale Mikrobiota: Ein „Ökosystem“ mit Potenzial. *Deutsches Ärzteblatt* 2013; 110/8, A-320 / B-295 / C-295.

Kymerleigh R, Vivas E, Amador-Noguez D, Rey F. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-Oxide. *Mbio.asm.org* 2015 Oct 6.

Ley R, Turnbaugh P, Klein S, Jeffrey I. Human gut microbes associated with obesity. *Gordon Nature* 2006 Dec; 444, 21/28.

Lomholt H, Kilian M. Population genetic analysis of *Propionibacterium acnes* identifies a subpopulation and epidemic clones associated with acne. *PloS one*. 2010; 5/8, 12277.

Maier E, Andreson R, Roy N. Understanding How Commensal Obligate Anaerobic Bacteria Regulate Immune Functions in the Large Intestine. *Nutrients* 2015; 7, 45-73.

Mangiola F, Ianio G, Franceschi F, Fagioli, Gasbarrini G, Gesbarrini A. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World Gastroenterology* 2016 Jan 7; 22(1): 361-368.

Manimozhayan A, Raes J, Pelletier E, Paslier D, Yamada T, Mende D, Fernandes G, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichan C, Nielsen B, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal E, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos W, Brunak S, Dore J, Weissenbach J, Ehrlich D, Bork P. Enterotypes of the human microbiome. *Nature* 2011 May 12; 473 (7346): 174-180.

Million M, Maraninchi M, Henry M, Armougom F, Richet H, Carrieri P, Valero R, Raccach D, Vialettes B, Raoult D. Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. *International Journal of Obesity* 2012; 36, 817-825.

Morgan X, Tickle T, Sokol H, Gevers D, Devaney K, Ward D, Reyes J, Shah S, LeLeiko N, Snapper S, Bousvaros A, Korzenik J, Sands B, Xavier R, Huttenhower C. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment *Genome Biology* 2012; 13:R79.

Rajilic-Stojanovic M, Biagi E, Heilig H, Kajander K, Kekkonen R, Tims S, de Vos W. Global and Deep Molecular Analysis of Microbiota Signatures in Fecal Samples From Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2011; 141:1792-1801.

Ruas-Madiedo P, Margolles A, Gueimonde M, de Los Reyes-Gavilán CG, Salazar N. Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health. *Frontiers in Microbiology*. 2016 Feb 17; 7:185.

Rosegrant, MW and Thornton, PK. Do higher meat and milk prices adversely affect poor people? <https://cgspace.cgiar.org/handle/10568/2363>; 2008.

Scher J, Sczesnak A, Longman R, Segata N, Ubeda C, Bielski C, Rostron T, Cerundolo V, Pamer G, Abramson S, Huttenhower C, Littman D. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *eLife* 2013;2:e01202.

Schumacher B. Störungen im Darm machen krank. *Ärzte Zeitung* 2014 Oct 10; 03:05.

Shreiner A, Kao J, Young V. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 2015 Jan; 31 (1): 69-75.

Siezen R, Kleerebezem M. The human gut microbiome: are we our enterotypes? *Microbial Biotechnology* 2011; 4(5), 550-553.

Stewart C, Duncan S, Cave D. *Oxalobacter formigenes* and its role in oxalate metabolism in the human gut. *Microbiology Letters* 2004; 230, 1-7.

Vandeputte D, Falony G, Vieira-Silva A, Tito R, Joossens M, Raes J. Stool consistency is strongly associated with gut microbiota richness and composition, enterotypes and bacterial growth rates. *Gut* 2016; 65: 57-62.

Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange E. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen *Deutsches Ärzteblatt* 2016 Feb 5; 113/5.

Yukawa T, Ohkusa T, Shibuya T, Tsukinaga S, Mitobe J, Takakura K, Takahara A, Odahara S, Matsudaira H, Nagatsuma K, Kitahara T, Kajihara M, Uchiyama K, Arakawa H, Koido S, Tajiri H. Nested Culture Method Improves Detection of *Fusobacterium* from Stool in Patients with Ulcerative Colitis. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2013; 66, 109-114.

Ansprechpartner

Bei der GANZIMMUN AG sind Sie gut beraten!
Ihre persönlichen Ansprechpartner zu allen Fragen:

■ **Kundenbetreuung**

bei Fragen zu Service, Befund, (Express-)Versand etc.
Tel. **+49 (0)6131 7205-0**
Fax **+49 (0)6131 7205-100**
info@ganzimmun.de

■ **wissenschaftlicher Außendienst**

fordern Sie Ihre persönliche Betreuung an unter
Tel. **+49 (0)6131 7205-0**

■ **GANZIMMUN-Akademie**

täglich 8-16 Uhr
Tel. **+49 (0)6131 7205-277**
Fax **+49 (0)6131 7205-50277**
seminar@ganzimmun.de

■ **Buchhaltung**

bei Fragen zur Abrechnung von Selbstzahlern
und Privatpatienten
Tel. **+49 (0)6131 7205-132**
bei Fragen zur Abrechnung von Kassenleistungen
Tel. **+49 (0)6131 7205-178**
buchhaltung@ganzimmun.de

■ **Bestellung von kostenlosen Probennahme-
und Versandmaterialien**

Tel. **+49 (0)6131 7205-201**
Fax **+49 (0)6131 7205-50208**
bestellung@ganzimmun.de
www.ganzimmun.de

Impressum

Herausgeber

GANZIMMUN Diagnostics AG
Hans-Böckler-Straße 109-111
55128 Mainz

Tel. +49 (0)6131 7205-0
Fax +49 (0)6131 7205-100

www.ganzimmun.de
info@ganzimmun.de

Ärztlicher Leiter

Dr. med. Ralf Kirkamm

Verantwortlich

Dr. med. Ralf Kirkamm

Autoren

Dr. med. Christoph Milczynski
Hippokrates Messaritakis

Bildnachweis

shutterstock