

Artenvielfalt im Darm schützt vor Krankheit

Mikrokosmos Magen-Darm

Zwar weiss man nicht so ganz genau, wie eine «normale» Darmflora auszusehen hat, doch eines ist klar: Eine möglichst grosse Artenvielfalt ist auch für das Ökosystem Magen-Darm vorteilhaft. Professor Lars Engstrand informierte in einem der Hauptvorträge am ECCMID über die Zusammenhänge zwischen Alter, Lebensstil, Gesundheit und Darmflora.

Die Anzahl der Mikroben, die sich im Magen-Darm-Trakt eines Erwachsenen tummeln, übersteige die Zahl der Körperzellen um rund das Zehnfache, sagte Professor Lars Engstrand vom schwedischen Institut für Infektionskrankheiten und verdeutlichte damit die enorme Bedeutung der Darmflora für unseren Organismus. Um mehr über deren Vielfalt zu erfahren, bedient man sich heutzutage automatisierter genetischer Verfahren (siehe *Kasten*). Beispielsweise analysierte auf diese Weise kürzlich ein internationales Team die DNA aus den Stuhlproben von 124 Personen und fand insgesamt 1000 bis 1150 verschiedene Mikrobenarten, 99 Prozent davon waren Bakterien; bei jedem einzelnen Menschen waren es mindestens 160 verschiedene.



Lars Engstrand

Trotz grosser analytischer Fortschritte weiss man aber noch nicht ganz genau, welche Darmflora normal ist und welche nicht. Klar ist bis anhin: Eine möglichst

vielfältige Darmflora ist vorteilhaft, ihre Zusammensetzung hängt von zahlreichen Faktoren ab und sie ändert sich im Lauf des Lebens.

Kinder übernehmen Darmflora der Mutter

In einem Vergleich der Darmflora von Kindern nach einer normalen Geburt und nach einem Kaiserschnitt fanden Lars Engstrand und sein Team heraus, dass alle Kinder nach etwa sechs Monaten die annähernd gleiche Darmflora aufwiesen wie ihre Mütter. Dabei handelte es sich nicht um bakterielle Durchschnittsspektren, sondern die Kinder übernahmen die individuelle Darmflora ihrer eigenen Mutter. Bei allen Kindern dauerte es zirka zwei Jahre, bis sich eine vollständige Darmflora etabliert hatte. Die Kaiserschnitt-Säuglinge wiesen nur in der ersten Woche nach der Geburt eine deutlich ärmere Darmflora auf als die normal geborenen. «Das ist bei uns in Schweden ver-

mutlich aber kein Problem, weil praktisch alle Säuglinge gestillt werden», sagte Engstrand.

Helicobacter – normal oder pathogen?

In letzter Zeit ist vermehrt zu lesen, dass *Helicobacter pylori* im Grunde zu unserer normalen Magen-Darm-Flora gehöre und seine Eradikation möglicherweise auch negative Folgen haben könnte. Lars Engstrand teilt diese Ansicht nicht. Seine Untersuchungen zeigten, dass bei Infizierten *Helicobacter* zum dominierenden Magenkeim wird und die bakterielle Artenvielfalt des Magens stark vermindert. Richtig ist auf der anderen Seite, dass es verschiedene Formen der *Helicobacter*-Besiedelung des Magens gibt, die mit unterschiedlichen Risiken einhergehen (*Abbildung 1*). Den «Duodenalulkus-Phänotyp» weisen 10 bis 15 Prozent der Infizierten auf. Die Infektion ist vorwiegend im Antrum lokalisiert, die Säuresekretion hoch. Dieser Phänotyp ist aus unbekanntem Gründen mit einem niedrigeren Magenkrebsrisiko verbunden. Beim einfachen gastritischen Phänotyp, der sich bei den meisten *Helicobacter-pylori*-Infizierten findet, ist eine (leichte) Entzündung diffus im ganzen Magen zu finden. Die Säuresekretion ist normal, wesentliche klinisch relevante Konsequenzen treten in der Regel nicht auf und die meisten bleiben ihr Leben lang gesund. Beim «Magenkrebs-Phänotyp» hingegen, der zirka 1 Prozent der Infizierten betrifft, sitzt der Keim vorwiegend im Corpus, die Säuresekretion ist niedrig und das Magen-

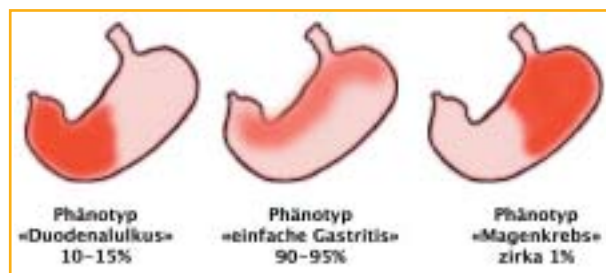


Abbildung 1: Die drei Typen chronischer *H.-pylori*-Infektionen (nach L. Engstrand, ECCMID Wien 2010).

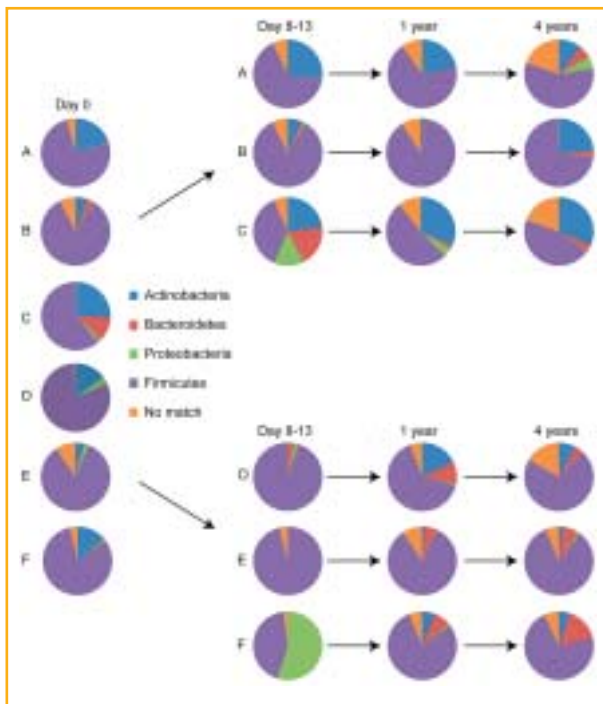


Abbildung 2: Verschiebungen des Bakterienspektrums im Stuhl bei drei gesunden Personen (A, B, C) und drei Personen nach Antibiotikatherapie (D, E, F) über 4 Jahre (Quelle: Jakobsson HE et al.: Short-Term Antibiotic Treatment Has Differing Long-Term Impacts on the Human Throat and Gut Microbiome. PLoS ONE 2010; 5[3]: e9836.)

krebsrisiko erhöht. Theoretisch wäre es demnach möglich, dass eine künstliche Absenkung der Säure die Magenflora auch in eine nicht erwünschte Richtung verschieben könnte. Bei Untersuchungen der Magenflora einiger Patienten nach einer Helicobacter-Eradikationstherapie war bis anhin aber kein derartiger Effekt nachweisbar, sagte Engstrand.

Im Gespräch mit ARS MEDICI bekräftigte der schwedische Forscher, dass Helicobacter seiner Ansicht nach zweifellos ein bedeutendes Pathogen sei: «Es wäre schön, wenn

Genetisches Massenscreening der Darmflora

Vereinfacht gesagt funktioniert das so: Man extrahiert die gesamte DNA aus den (Stuhl-)Proben und vermischt sie mit verschiedenen definierten, kurzen DNA-Markern, die als Sonden an die entsprechenden DNA-Stellen in der zu untersuchenden Mischung binden – oder eben nicht, wenn kein Gegenstück in der Probe vorhanden ist. Gebundene Sonden bewirken eine künstliche Neusynthese definierter DNA-Teilstücke, die man anschliessend auftrennen und als Bandenmuster sichtbar machen kann.

Was sich kompliziert anhört, ist – wenn man seine passenden Sonden erst einmal gefunden hat – relativ einfach und preiswert: «Es kostet rund 50 Euro, um 120 Proben zu screenen», sagte Lars Engstrand.

man das Bakterium ohne Nebenwirkungen eradizieren könnte.» Da dies aber nicht so ist, sollte man auf der einen Seite versuchen, Hochrisikopatienten zu identifizieren, bei denen die Eradikation sehr sinnvoll ist, und auf der anderen Seite nach neuen therapeutischen Wegen suchen, die nicht die Vernichtung des Keims, sondern eine Verschiebung des Bakterienspektrums hin zu einem weniger entzündlichen Milieu bewirken könnten.

Normale und pathologische Fluktuationen des Bakterienspektrums

Dass Antibiotika eine Veränderung der Darmflora bewirken, ist nicht erstaunlich, aber die Nachhaltigkeit dieser Veränderung grösser als viele glauben. Selbst eine nur einwöchige Antibiotikatherapie bewirke eine noch nach Jahren anhaltende Verschiebung des Bakterienspektrums von anaerob zu aerob, sagte Engstrand (Abbildung 2).

Auch gastroenterologische Krankheiten können die Darmflora verändern. Beim Reizdarmsyndrom fand Engstrands Team per genetischer Massenanalyse zwar keine grossen Unterschiede auf dem Niveau der grossen Bakteriengruppen, doch es gab Anhaltspunkte dafür, dass sich auf der Ebene der verschiedenen Bakterienstämme oder -arten gewisse Unterschiede finden. Bei Morbus Crohn ergab der Vergleich der Darmflora von eineiigen Zwillingen (beide gesund, einer erkrankt, beide erkrankt), dass bei den Erkrankten generell eine geringere Bakterienvielfalt festzustellen war. Die Bakterienspektren an sich unterschieden sich jedoch auch zwischen eineiigen Zwillingen. «Die Kombination der Darmflora spielt eine Rolle bei Entzündungsprozessen», sagte Engstrand. Sie spielt auch eine Rolle bei der Anfälligkeit gegenüber Infektionen. So hätten Tierversuche gezeigt, dass eine möglichst vielfältige Darmflora die Empfänglichkeit für neue Keime senkt und damit vor Infektionen schützen kann.

Auch die genetische Disposition des Wirtsorganismus, Ernährung und Lebensstil führen zu einer unterschiedlichen, individuell ausgeprägten Darmflora. Das Alter spielt ebenfalls eine grosse Rolle. Je älter man ist, umso mehr aerobe Keime leben im Darm. Fluktuationen im Darmfloraspektrum kommen während des gesamten Lebens vor. Sie könnten – zumindest teilweise – die unterschiedliche Anfälligkeit auf Infektionen aber beispielsweise auch die unterschiedlichen Ansprechraten auf Probiotika erklären, schloss Engstrand seinen Überblick über den Mikrokosmos Magen-Darm.

Renate Bonifer

Keynote lecture von Lars Engstrand: Impact of commensal flora on health and disease. ECCMID Wien, 11. April 2010.