

Wenn das Mikrobiom krank macht

Anlässlich der Jahrestagung von kinderärzte.schweiz in Pfäffikon beleuchtete Dr. med. George Marx, Gastroenterologe am Ostschweizer Kinderspital, in einem Masterclass-Workshop den Zusammenhang zwischen dem Mikrobiom des Darms und verschiedenen gastroenterologischen Erkrankungen.

Die Mikrobiomforschung steht noch am Anfang, lieferte aber bereits erste vielversprechende Erkenntnisse zu Fragen wie: Wodurch wird die Darmflora beeinflusst? Welcher Zusammenhang besteht zwischen dem Mikrobiom und gewissen Krankheiten? Wie steht es um die Wirksamkeit von Prä- und Probiotika, die auch in der Schweiz als Arzneimittel oder in angereicherten Lebensmitteln erhältlich sind?

Muttermilch fördert das Wachstum nicht pathogener Darmmikroben.

Faktoren, die das Mikrobiom beeinflussen

Die Mikroflora im Dünn- und Dickdarm wird unter anderem durch genetische Faktoren, die Ernährung und den Metabolismus der Darmbakterien beeinflusst. Idealerweise ist die Diversität der Mikroorganismen hoch, und die «guten» und «schlechten» Bakterien stehen im Gleichgewicht zueinander.

Die Ernährung und die Hygiene spielen ebenfalls eine Rolle. Marx erklärte, dass Kinder in Afrika oder Südamerika, die unter weniger hygienischen Bedingungen aufwuchsen als unsere Kinder, nicht an chronisch entzündlichen Darmerkrankungen litten. Wenn sie aber in die industrialisierten Länder der Ersten Welt zögen, erkrankten auch sie plötzlich daran, unter anderem weil sich ihr Mikrobiom veränderte. Nicht zuletzt haben auch Medikamente (z.B. Antibiotika), Lebensstil und Erkrankungen einen Einfluss auf die Diversität der Darmflora. Bei wiederholter Gabe von Antibiotika verändert sich die Darmflora, wahrscheinlich aber nur vorübergehend. Auf die Frage, ob man Antibiotika immer zusammen mit einem Probiotikum geben sollte, antwortete George Marx: «Ja, aber im Prinzip müsste man das Probiotikum bereits zwei Tage vor dem Antibiotikaeinsatz geben, was natürlich in der Praxis nicht möglich ist.» Er verordnet bei Antibiotikatherapie oft parallel *Saccharomyces boulardii* (Perenterol®), weil die Studienlage hier im Moment am besten ist.

Geburt und Stillen

Studien zeigen, dass Kinder, die mittels Sectio geboren und nicht gestillt wurden, eine andere Darmflora und eine andere Mikrobiomdiversität entwickeln als vaginal geborene und gestillte Kinder. Allerdings gleichen sich die Unterschiede in den ersten drei Lebens-

jahren aus. Marx stellte die Frage in den Raum, was diese Mechanismen jedoch in dieser Zeit wohl bereits angerichtet und welche Kaskade sie schon initiiert haben, die man nicht mehr rückgängig machen kann. So leiden Sectio-Kinder beispielsweise häufiger an Diabetes Typ I als vaginal geborene Kinder.

Beim Stillen übertragen sich nicht nur Bakterien in der Muttermilch, sondern auch Keime, die sich auf der Haut der Brustwarzen befinden. Die Milch enthält grampositive und protektiv wirkende Bifidobakterien, die im Darm die Bildung antiinflammatorischer Zytokine fördern. Zudem unterstützen die mütterlichen Keime das Wachstum nicht pathogener Mikroorganismen und erhöhen die Permeabilität der Darmwand. Der Darm von «Flaschenkindern» ist mit signifikant mehr pathogenen Enterobakterien besiedelt. Bei Frühgeborenen verzögert sich die Kolonisierung des Darms mit Bifidobakterien. Durch die Verabreichung von Muttermilch oder Milch anderer Mütter versucht man, dem entgegenzuwirken.

Effekte des Mikrobioms

Zu den Stoffwechselmetaboliten der Darmbakterien gehören unter anderem kurzkettige Fettsäuren, die einen grossen Einfluss auf die Beschaffenheit der Darmwand, die Nervenzellen, die neuroendokrinen Zellen, das Hirn und auch die Entstehung von Erkrankungen wie Diabetes Typ I, Adipositas, funktionelle Darmerkrankungen, Morbus Crohn und andere Autoimmunerkrankungen haben. Dieser Prozess wird neben der Genetik wesentlich von der Ernährung beeinflusst. Das sieht man zum Beispiel daran, dass sich Anteil und Zusammensetzung der Fettsäuren im Mikrobiom afrikanischer Kinder stark von jenem europäischer Kinder unterscheiden. Diverse Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen den kurzkettigen Fettsäuren und dem Insulinstoffwechsel hin. So unterscheidet sich das Mikrobiom von Diabetikern stark vom Mikrobiom gesunder Menschen. Tierversuche ergaben, dass Mäuse, denen man Mikrobiom von diabetischen Artgenossen transplantiert, ebenfalls häufig Diabetes entwickeln.

Das Mikrobiom beeinflusst auch unser Immunsystem. Verschiedene Fettsäuren stimulieren unterschiedliche Immunzellen, die in der Folge pro- und

Das Mikrobiom hat wahrscheinlich Einfluss auf den Insulinstoffwechsel.

antiinflammatorische Zytokine produzieren. Heute weiss man, dass das Mikrobiom von Morbus-Crohn-Patienten mehr proinflammatorische Zytokine enthält als das Mikrobiom gesunder Personen. Ein Zusammenhang zwischen dem Mikrobiom und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist also naheliegend. Es ist auch davon auszugehen, dass das Mikrobiom die Entstehung von Nahrungsmittelallergien und Autoimmunerkrankungen beeinflusst. Gleichzeitig warnte der Referent vor voreiligen Schlüssen: «Das letzte Wort ist hier natürlich noch lange nicht gesprochen, aber erste Erkenntnisse helfen uns, Zusammenhänge zu erklären.»

Auch chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Adipositas werden vom Mikrobiom beeinflusst.

Wenn das Mikrobiom krank macht

Die Metaboliten der Darmbakterien wirken sich auch auf die Serotoninausschüttung aus, die bei Depression und funktionellen Darmerkrankungen (z.B. Reizdarmsyndrom) eine Rolle spielt. Zudem verändern sich dadurch Motilität und Permeabilität des Darms. Letztere ist ein wichtiger Faktor für die Entstehung von Nahrungsmittelallergien.

Studien konnten den Einfluss des Mikrobioms auf unser Körpergewicht unabhängig von der Ernährung nachweisen. Das Mikrobiom adipöser Menschen unterscheidet sich stark von jenem Normalgewichtiger. Hier stellt sich die Frage, inwieweit das Mikrobiom für die Entstehung der Adipositas verantwortlich ist und ob es auch dazu beiträgt, dass übergewichtige Menschen nicht so leicht abnehmen können.

Ein Versuch bei Mäusen zeigte, dass eine magere Maus ohne Darmflora, der man Mikrobiom einer adipösen Maus transplantiert hat, unabhängig von der Ernährung zunahm. In einer weiteren Studie wurde Mikrobiom eines schlanken und eines übergewichtigen Zwilling in eine keimfreie Maus transplantiert. Die Maus, die das Mikrobiom des übergewichtigen Zwilling erhalten hatte, wurde trotz unveränderter Ernährung dick, während die Maus, die das Mikrobiom des schlanken Zwilling erhalten hatte, schlank blieb. Interessant an diesem Versuch war aber auch die Tatsache, dass beide Mäuse schlank blieben, wenn sie sich im gleichen Käfig aufhielten, wo sie gegenseitig auch ihren Kot frassen.

Zur Stuhltransplantation sind noch viele Fragen offen.

Probiotika bei Säuglingskoliken und chronisch funktionellen Bauchschmerzen

8 bis 23 Prozent aller Säuglinge leiden unter Koliken, was das Risiko für elterliche Erschöpfung erhöht. Die Ursachen sind noch nicht restlos geklärt. Einflussfaktoren sind unreife Nerven- und Muskelzellen im Magen-Darm-Trakt, eine Nahrungsmittelunverträglichkeit, eine unreife Darmflora mit niedriger Diversität und/oder die Beziehung zu den Eltern. Nicht gestillte oder Sectio-Kinder sind häufiger davon betroffen als gestillte oder vaginal geborene Kinder.

Die Forschung ist auf der Suche nach Keimen oder Keimkombinationen, die die Motilität, die viszerale Hypersensitivität und den intestinalen Blutfluss verbessern, die Darmpermeabilität und die Entzündungen vermindern, die Diversität der Darmflora und die «brain-gut-axis» positiv beeinflussen.

Sind Probiotika eine Lösung? Ja, aber nicht alle. Diverse Studien belegen, dass *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 nicht nur die Schreiphasen signifikant reduziert, sondern auch die Lebensqualität der Eltern deutlich erhöht. In einer Studie erzielte das Bakterium bei 95 Prozent der Schreikinder eine Verbesserung. In der Vergleichsgruppe, die mit Simecicon behandelt wurde, lag die Rate nur bei 7 Prozent. In einer weiteren Studie wurde die Wirkung desselben Keims mit Plazebo verglichen. Am Tag 7 erzielte *L. reuteri* DSM 17938 bei 80 Prozent der Kinder eine Verbesserung, mit Plazebo waren es 38 Prozent. Am Tag 14 lag die Ansprechrate des Probiotikums bei 96 Prozent. In einer dritten Studie mit gestillten Kindern halbierten sich die Schreiphasen nach drei Wochen bei 98 Prozent der Teilnehmer. Aufgrund der positiven Evidenzlage empfahl George Marx die Abgabe von *L. reuteri* DSM 17938 bei Schreikindern. Eine präventive Verschreibung könne man ebenfalls in Betracht ziehen. Erste Anzeichen für den positiven Einfluss von *L. reuteri* DSM 17938 gibt es auch bei Kindern mit chronisch funktionellen Bauchschmerzen.

Stuhltransplantation

Welchen Einfluss das Mikrobiom auf die Gesundheit hat, lässt sich eindrücklich anhand der Stuhltransplantation, einer eigentlichen «Probiotika-Bombe», zeigen. Bei der durch *Clostridium difficile* verursachten Enterokolitis ist die Evidenz der Stuhltransplantation eindeutig. Auch bei Kindern mit den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wurden in ersten Studien positive Resultate erzielt.

Eine Studie mit 30 erwachsenen therapierefraktären Morbus-Crohn-Patienten hat gezeigt, dass sich der Aktivitätsgrad der Krankheit bei allen Teilnehmern durch diese Behandlung signifikant reduziert hat. Der positive Effekt liess erst nach mehreren Monaten nach. Erste Studien haben die Sicherheit, die Verträglichkeit und die Wirkung der Stuhltransplantation bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Colitis ulcerosa untersucht. Auch hier sind die Resultate trotz schwacher Datenlage vielversprechend.

Im Internet finden sich bereits Anleitungen zur «Do-it-yourself»-Stuhltransplantation. So berichtet eine Mutter auf YouTube (www.youtube.com/watch?v=xLlndT7fuGo), dass sie ihrer dreijährigen Tochter mit Colitis ulcerosa alle zwei Wochen ihren eigenen präparierten Stuhl via Einlauf verabreichte. Seither sei das Kind in Remission und nehme keine Medikamente mehr. George Marx riet von derlei Experimenten ab, denn in Bezug auf die Stuhltransplantation sind noch viele Fragen offen. Welche Anforderungen muss der Spender erfüllen? Wie oft und in welcher Form soll das Spendermikrobiom verabreicht werden? Wie sicher ist die Methode? Fest steht, dass der Spender gesund sein muss, keine Immundefekte, keine Autoimmunerkrankheiten, keine Nahrungsmittelintoleranzen, keinen Diabetes und keinen Morbus Crohn haben darf.

Susanna Steimer Miller

Quelle: Masterclass Gastroenterologie. Jahrestagung kinderärzte.schweiz am 7. September 2017 in Pfäffikon.