

## Das gastrointestinale Mikrobiom - Darmcheck

Mit der modernen molekulargenetischen Hochdurchsatz-Sequenzierung erschliesst sich die Gesamtheit der mikrobiellen Darmflora in einer stabilisierten Stuhlprobe. Es kann eine gesunde von einer dysbiotischen Besiedelung unterschieden werden. Publikationen stellen fortlaufend neue Zusammenhänge zwischen dem gastrointestinales Mikrobiom und Krankheitsbildern fest. Im Rahmen einer umfassenden Abklärung von entzündlichen Darmerkrankungen, Nahrungsmittelintoleranzen, Diabetes mellitus, Autoimmunerkrankungen und intestinaler Dysbiose kann die zusätzliche Bestimmung biochemischer Parameter sinnvoll sein.

Die allgemeine Bakteriologie unterscheidet grampositive und gramnegative sowie aerobe und anaerobe Bakterien. Die kulturelle Methode setzt voraus, dass die Probenabnahme und der Transport optimal ablaufen, so dass lebende Bakterienkeime im Versandlabor anwachsen können. Trotz der Verwendung spezieller Transportmedien gelingt dies bei anaeroben Bakterien nur bedingt. Viele Anaerobier werden deshalb nicht nachgewiesen oder wurden sogar noch nie beschrieben. Durch die molekulargenetischen Methoden wird die Fülle und Diversität dieser Bakterien erst bekannt und ihre Bedeutung wird immer klarer.

### Die Darmflora: Bacteroidetes & Firmicutes

Die meisten anaeroben Bakterien einer Stuhlprobe kann man den **Bacteroidetes** und **Firmicutes** zuordnen. Diese Grossfamilien sind massgeblich am Verdauungsprozess beteiligt. Im sauerstofffreien Milieu findet dies durch Fermentation statt. Dabei bilden sich sekundäre Abbauprodukte, die als Nahrung und Botenstoffe zu den Zellen des Colons gelangen. Als essentiell gilt **die kurzkettige Fettsäure Butyrat**, die immunmodulierend latenten Entzündungen entgegenwirken soll. Das Bakterium **Faecalibacterium prausnitzii** wird als Butyratproduzent besonders hervorgehoben. Des Weiteren werden auch Acetat, L-Laktat, Propionat, Succinat und andere kurzkettige Fettsäuren produziert und umgesetzt. Diese dienen zum Beispiel als Nahrung für andere Bakterienarten. Ein Mangel einer Fettsäure kann einen negativen Trend auslösen, wodurch wichtige Bakteriengattungen verloren gehen.

### Milchsäurebakterien und der pH-Wert

Das Dickdarmmilieu sollte für einen optimalen Fermentationsprozess leicht sauer sein. Ideale pH-Werte liegen zwischen 6 und 7. Dabei entstehen zwar Verdauungsgase (z.B. H<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>), jedoch wirken diese nicht blähend. Dazu können die Milchsäurebakterien entscheidend beitragen. Typischerweise besiedeln weder Lactobacillen noch Enterokokken oder andere Milchsäurebakterien in hoher Anzahl den Dickdarm, jedoch haben sie einen sehr positiven transienten

Effekt. Deshalb werden sie als L-Laktat Produzenten gerne als **Probiotika** eingesetzt.

### Diversität, Enterotyp und Dysbiose

Bei der Darmflora kann man vom Grundsatz «Je mehr Bakterienarten, desto besser» ausgehen. Diese sollten aus den Grossfamilien Bacteroidetes und Firmicutes sowie den Actinobacteria stammen. Zur Überwachung dieser Diversität haben sich der **Shannon-Index** und **die Firmicutes zu Bacteroidetes-Ratio** durchgesetzt. Diese beiden Messwerte geben eine gute Übersicht über den Gesundheitszustand der Darmflora. Die Diversität sollte «divers» oder sogar «sehr divers» sein und die Firmicutes und Bacteroidetes müssen im Gleichgewicht vorliegen. Das Überhandnehmen der einen oder der anderen Grossfamilie kann als Dysbiose (krankhafte Zusammensetzung) gewertet werden. Dysbiose wird auch als Verlust von obligat anaeroben Bakterien (z.B. Bacteroides, Ruminococcus) zu Gunsten von fakultativ anaeroben Bakterien, insbesondere den **Proteobakterien**, beschrieben. Die Konsequenz ist die verminderte metabolische Leistung der Darmflora (= fehlende kurzkettige Fettsäuren). Wenn die Energieträger für die Darmzellen fehlen, kommt es zum Abbau der Schleimschichtbarriere und die Darmwand wird angegriffen (= leaky gut). Die Zellen erfahren oxidativen Stress und somit wird die intestinale Entzündung begünstigt. Ohne ein gesundes Mass an Bakterien im Bereich der Schleimbarriere leidet auch das Immunsystem. **Akkermansia muciniphila** ist für den Haushalt der Schleimschicht ein essentielles Bakterium, da es Mucin abbaut und regulierend auf die 'tight junctions' der Darmwand wirkt.

In einem gesunden Darm bildet sich eine Verdauungsmaschinerie, der so genannte Enterotyp, aus. Aus der Grossfamilie der Bacteroidetes buhlen die streng anaeroben Gattungen Bacteroides und Prevotella um den Zugang zu komplexen, langkettigen Kohlenhydraten. Die ersten Studien, welche die Enterotypen beschrieben haben, gingen davon aus, dass sich bei «westlichem» Essen typischerweise **der Bacteroides dominierte Enterotyp 1** und bei häufigem Verzehr von Rohkost

der «ursprünglichere» *Prevotella dominierte Enterotyp 2* ausbildet. Jedoch ist es wahrscheinlich, dass hierbei das Zusammenspiel der Gene mit dem Nahrungsverhalten einer Person massgebend ist.

#### Darmmikrobiom und chronische Krankheiten

Studien am Mausmodell und mit Patientenkohorten haben aufgezeigt, dass bei Übergewicht und Diabetes mellitus Typ2 insbesondere Bakterienarten der Bacteroidetes verloren gehen. Eine geringe Bakteriendiversität wurde eindeutig mit Übergewicht, niedriggradiger Entzündung und Stoffwechselentgleisung in Verbindung gebracht. Im Umkehrschluss weisen die Resultate auch darauf hin, dass eine (sehr) diverse Darmbakterien-Flora als Indikator für metabolische Homöostase und eventuell sogar als schützender Faktor gegen Stoffwechselentgleisung betrachtet werden kann.

Auch die entzündlichen Darmkrankheiten (engl. IBD) werden mit der Darmmikrobiom-Dysbiose in Verbindung gebracht. Dabei spielen die folgenden

Mechanismen eine Rolle: die Verteilung der vorteilhaften Darmbakterien ist aus dem Gleichgewicht geraten (vgl. Firmicutes zu Bacteroidetes-Ratio), potentiell pathogene Bakterienarten siedeln sich an ( $\gamma$ -Proteobakterien: insbesondere die Enterobacteriaceae Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Morganella) und der Verlust von Bakterien (v.a. Firmicutes-Arten), die kurzkettige Fettsäuren produzieren, führt zu einer gestörten Immunsystemregulation.

Im Rahmen einer umfassenden Abklärung von entzündlichen Darmerkrankungen, Nahrungsmittelintoleranzen, Diabetes mellitus, Autoimmunerkrankungen und intestinaler Dysbiose kann neben der Untersuchung des Mikrobioms die zusätzliche Bestimmung biochemischer Parameter sinnvoll sein: erhöhte Zonulinspiegel können mit einer gestörten Darmbarriere und gesteigerter Darmpermeabilität korrelieren (leaky gut), das Calprotectin weist auf entzündliche Prozesse hin, die Pankreas-Elastase ist im Falle einer Pankreasinsuffizienz erniedrigt.

#### Anforderungsprofil: Profil 7588 Darmcheck mit Mikrobiom

##### Molekulargenetische Mikrobiomanalyse mittels Sequenzierung:

Aerobe und anaerobe Leitkeime (Fäulnis- und Säuerungsflora, Fettsäureproduzenten, Butyratbildner, Milchsäurebildner, Equolbildner), Biodiversitätsindex, Einteilung des Enterotyps, Verhältnis Firmicutes/Bacteroidetes

**Kultureller Nachweis:** Spross- und Schimmelpilze

**Biochemische Parameter:** Calprotectin, Zonulin, Pankreaselastase, pH-Wert

**Material:** Stuhlentnahmeset M900567 (Stuhl nativ & Stuhl in DNA/RNA Stabilisierungslösung)

**Preis:** CHF 281.10 (davon 100.00 als Nicht-Pflichtleistung)

#### Literatur:

- Arumugam M. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011; 473: 174-180.
- Huttenhower et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature. 2012, 486: 207-214.
- Le Chatelier et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. Nature. 2013; 500: 541-549.
- The Human Microbiota and Chronic Disease – Dysbiosis as a Cause of Human Pathology. Nibali L. and Henderson B (Eds.). John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey. 2016.
- MIKROBIOM Wissensstand und Perspektiven. Stallmach A. und Vehreschild M. J. G. T. (Hrsg.). Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston. 2016.
- The Human Microbiota in Health and Disease – An Ecological and Community-based Approach. Wilson M. CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, 2019
- Lloyd-Price J. et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. Nature. 2019; 569: 655-662.
- Zhou W. et al. Longitudinal multi-omics of host-microbe dynamics in prediabetes. Nature. 2019; 569: 663-671.

Weitere Literaturempfehlungen sind auf Anfrage im Labor erhältlich.