

<b>Muster Arzt</b>	<b>Name</b>	Mustermann, Erika	<b>Patient Nr.</b>	412999
<b>Mustergasse 12</b>	<b>geb. am</b>	17.03.1976	<b>AuftragsID</b>	2904
<b>80999 München</b>	<b>Geschlecht</b>	W	<b>AANR</b>	868982
<b>Fax</b>	<b>Adresse</b>	Musterstrasse 67	<b>Eingang</b>	29.01.2020
<b>APNr 811</b>		D 822969 Musterstadt	<b>Ausgang</b>	03.02.2020

**Groesse**  **cm**    **Gewicht**  **kg**    **Body Mass Index**

### Anamnese:

Ernährung: Mischkost

Lifestyle: Sport, Kaffee

Müdigkeit/Fatigue, Stressbelastung, Schlafstörungen, Depression, Heißhunger, Verstopfung (Obstipation), Meteorismus/Blähungen, Ängste/Panikattacken, Durchfall (Diarrhoe), Reizdarmsyndrom, Völlegefühl nach dem Essen

### Beurteilung:

1. Gallensäuren und Pankreas-Elastase im Normbereich, somit kein Hinweis auf Maldigestion.
2. Entzündungsmarker Alpha-1-Antitrypsin und Calprotectin erhöht,  $\beta$ -Defensin 2 und IAP im Normbereich.
3. Zonulin-Spiegel im Normbereich, somit kein Hinweis auf gestörte Darmpermeabilität (Leaky Gut) aufgrund eines Funktionsverlustes der Tight Junctions.
4. Verhältnis Firmicutes/Bacteroidetes leicht erhöht.
5. Proteobacteria liegen in erhöhter Menge vor.
6. Acetat-/Propionatbildende Bakterien leicht vermindert.
7. Sulfatreduzierende und methanbildende Bakterien erhöht.
8. Keine Parasiten nachweisbar.

## DARMMIKROBIOM

### Diversität

Es besteht eine sehr gute Diversität (>4). Eine Erhöhung der Artenzahl und somit der genetischen Vielfalt hat eine stabilisierende Wirkung und trägt vermutlich zum Schutz vor chronischen entzündlichen Erkrankungen bei.

### Firmicutes/Bacteroidetes (IMP)

Intestinaler mikrobieller Phänotyp (IMP) Typ 2, das Verhältnis der Firmicutes/Bacteroidetes ist grenzwertig (1 -3) und sollte verbessert werden. Vermehrte Firmicutes steigern die Nahrungsverwertung und erhöhen eher das Entzündungsrisiko. Kohlenhydratarme und ballaststoffreiche Diät führt zu einer Beeinflussung des IMP in Richtung IMP 3.

### Enterotyp

Im Befund wurden hauptsächlich Bakterienstämme der Gattung Bacteroides gefunden. Bacteroides verstoffwechseln besonders Eiweiße, aber auch Kohlenhydrate. Ein Übergewicht an Bacteroides wird oft gefunden, wenn fleisch - und fettreiche (gesättigte Fette) Ernährung bevorzugt wird.

### Endotoxin Index

Das Gleichgewicht LPS-tragender Bakterien und der intestinalen AP -Aktivität liegt im Normbereich.

### Bakteriengruppen

Bacteroidetes liegen vermindert vor, was sich im erhöhten IMP widerspiegelt. Fusobacteria, Proteobacteria, Tenericutes und Verrucomicrobia liegen in erhöhten Mengen vor.

### Integrität/Schädigung der Darmbarriere

Die mukonutritiven Bakterien liegen im Normbereich. Allerdings ist ein wichtiger Keime vermindert. Die quantitative Abnahme von *R. gnavus* ist häufig assoziiert mit klinisch manifesten entzündlichen Darmerkrankungen.

### Bildung von kurzkettigen Fettsäuren (SCFAs)

Die Gesamtzahl der buttersäurebildenden Bakterien ist normal. Allerdings liegt *Eubacterium rectale* unter dem Normwert. Weitere Spezies aus dieser Gruppe, *Butyrivibrio crossotus* und *Clostridium butyricum* waren in zu geringer Menge nachweisbar. Die acetat- und propionatbildenden Bakterien *Bacteroides* spp., insbesondere *Bacteroides vulgatus*, wurden in nur geringen Mengen nachgewiesen. Acetat und Propionat dienen als Nährstoffe für andere Bakterien. Propionat ist zudem ein wichtiger Regulator der Insulinsensitivität. Eine zusätzliche Analyse der

kurzkettigen Fettsäuren im Stuhl gibt direkt Aufschluss über die bakteriell produzierten SCFAs im Darm.

### Immunologische Beurteilung

Die Laktatbildner und immunmodulierenden Bakterien insgesamt liegen im Normbereich, aber Enterococcus spp. war nur in geringen Mengen nachweisbar.

### Entzündungsgeschehen an der Darmschleimhaut

Die LPS-tragenden Bakterien liegen insgesamt im Normbereich und tragen somit nicht zu einem Entzündungsgeschehen an der Darmschleimhaut bei.

### Equolbildende Bakterien

Die Equolbildner liegen insgesamt im Normbereich, einige sind zum Teil erniedrigt nachweisbar. Sie metabolisieren aus dem Soja-Isoflavon Daidzein Equol, welches der Konformation natürlicher Östrogene ähnelt, und tragen somit zum gesundheitlichen Nutzen vom Verzehr von Soja-Produkten bei.

### Fakultativ pathogene Bakterien

Es wurden erhöhte Mengen von Clostridium spp. und Methanobrevibacter smithii nachgewiesen, was ein Hinweis auf eine Störung der intestinalen Barriere-Funktion sein kann und entweder über eine „silent inflammation“ zu chronisch entzündlichen Erkrankungen führen oder auch Auslöser einer akuten Dysbiose sein kann.

Es wurden erhöhte Mengen von sulfatreduzierenden Bakterien gefunden. Eine erhöhte Produktion von Schwefelwasserstoff kann zu chronischen Entzündungen und Zellveränderungen führen, die dann letztendlich die Entwicklung von kolorektalem Karzinom begünstigen können. Schwefelhaltige Nahrungsmittel (Fleisch, Eier, Zwiebeln, Knoblauch) sollten reduziert werden.

Es wurden erhöhte Mengen von methanbildenden Bakterien gefunden. Methan hat einen hemmenden Einfluss auf die intestinale Motilität, was zu Verstopfung, Blähungen und Schmerzen führen kann. Auch kann eine erhöhte Menge dieser Bakterien zu einer Gewichtszunahme führen und letztlich zur Fettleibigkeit beitragen.

### Sonstige Bakterien

Oxalobacter formigenes konnte in der vorliegenden Probe nicht gefunden werden.

Erhöhte Mengen von Fusobacterium nucleatum werden mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von kolorektalem Karzinom assoziiert.

**Empfehlungen:** Leicht erhöhte Entzündungsmarker (alpha-1-Antitrypsin und Calprotectin) weisen auf entzündliche Schleimhautveränderungen hin, die zu einer Beeinträchtigung der Resorption von Nahrungsspaltprodukten und Mikronährstoffen führen können. Durch entzündungshemmende Maßnahmen sollte versucht werden ein Abheilen der Schleimhautreaktionen zu erreichen. Antientzündlich wirkende pflanzliche Naturstoffe wie Curcuma, Boswellia, Teufelskrallen und ähnliches kommen dafür in Frage. Zusätzlich wird für eine Verbesserung der Fermentation die Zufuhr von Ballaststoffen wie Hafer-/Weizenkleie oder Pektin empfohlen. Außerdem könnten durch die Einnahme von Omega-3 Fettsäuren und/oder beta-Glykanen die Menge der Enterokokken gesteigert werden.

## DARMGESUNDHEIT

Analytenname	Ergebnis	Ref.-Bereich	Einheit	Vorwert	Trendline/Datum
--------------	----------	--------------	---------	---------	-----------------

### Eigenschaften des Stuhls

Farbe des Stuhls	<b>braun</b>				
Konsistenz des Stuhls	<b>wg</b>				
pH-Wert im Stuhl	<b>↓ 5,0</b>			6 - 6,5	

### Verdauung, Schleimhaut und Metabolom

#### Verdauungsstörung/Ausnutzung

Gallensäuren im Stuhl	<b>2,2</b>		< 7	µmol/g	
Pankreas-Elastase (Stuhl) ELISA	<b>234</b>		> 200	µg/g	
					<i>&lt;100µg/g Hinweis auf schwere exokrine Pankreasinsuffizienz. 100 - 200µg/g Hinweis auf leichte bis mäßige exokrine Pankreasinsuffizienz.</i>

#### Entzündungsmarker

Alpha-1-Antitrypsin (ELISA)	<b>↑ 440</b>		< 400	µg/gStuhl	
Calprotectin (Stuhl)	<b>↑ 65,0</b>		< 50	µg/g	
β-Defensin 2 (Stuhl)	<b>52,0</b>		8 - 60	ng/ml	
Intestinale alkalische Phosphatase	<b>21,5</b>		20 - 100	U/ml	

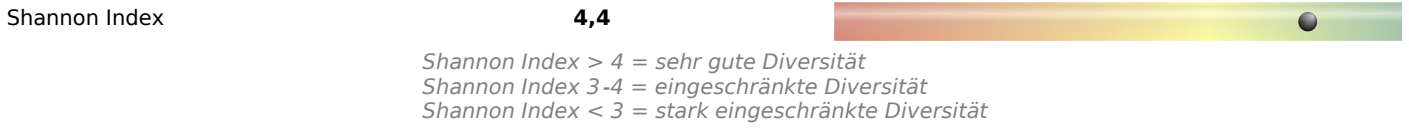
#### Permeabilität

Analytenname	Ergebnis	Ref. -Bereich	Einheit	Vorwert	Trendline/Datum
Zonulin (Stuhl)	45,0	< 120	ng/ml		

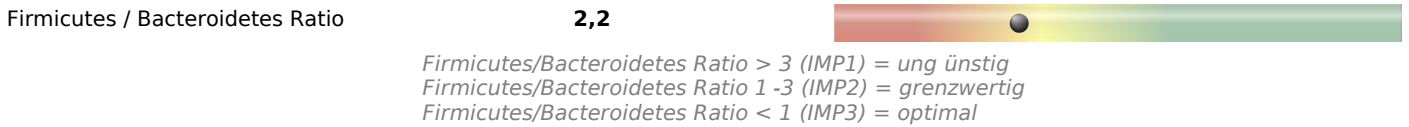
Bitte beachten Sie den geänderten Normbereich ab 15.4.2019

### Lab4gut NGS - Darmmikrobiom

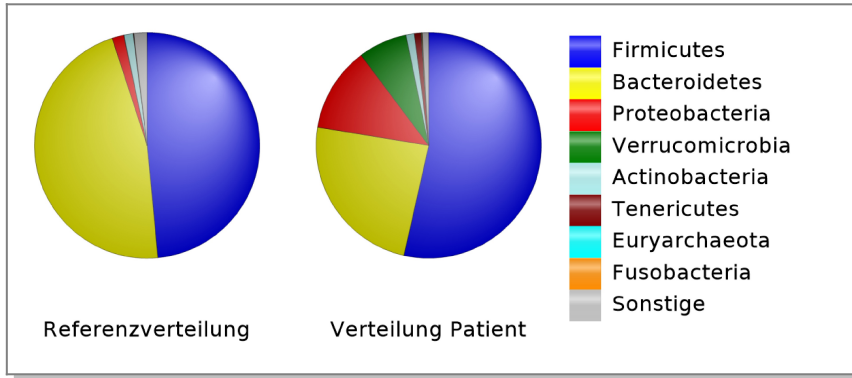
#### Diversität



#### IMP (Intestinaler Mikrobieller Phänotyp)



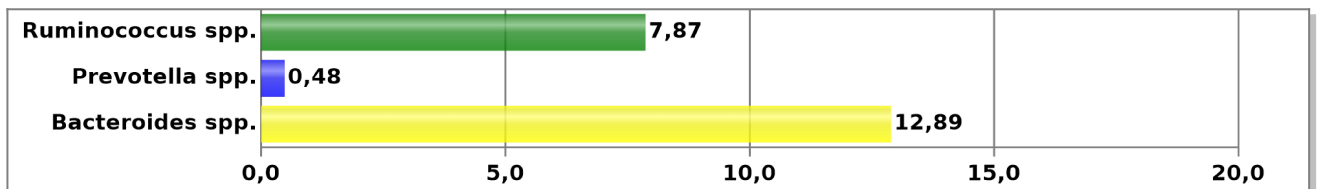
#### Bakteriengruppen (Phyla)



Firmicutes	↑ 53,5		30 - 53	%
Bacteroidetes	↓ 24,1		34 - 61	%
Proteobacteria	↑ 12,2		3,4 - 8,5	%
Verrucomicrobia	7,00		> 0,1	%
Actinobacteria	1,20		0,5 - 1,9	%
Tenericutes	↑ 0,96		0,02 - 0,4	%
Euryarchaeota	↑ 0,07		0,01 - 0,06	%
Fusobacteria	↑ 0,10		0,01 - 0,05	%
Sonstige	0,92			%

#### Enterotyp













1



Enterotyp 1: Bacteroides-dominant bei einem hohen Konsum an Proteinen (Fleisch) und gesättigten Fetten.  
 Enterotyp 2: Prevotella-dominant bei ballaststoff- und kohlenhydratreicher Ernährung (eher vegetarisch).  
 Enterotyp 3: Ruminococcus-dominant bei kohlenhydratreicher Mischkost und ungesättigten Fetten.








#### Endotoxin Index












Analytenname	Ergebnis	Ref. -Bereich	Einheit	Vorwert	Trendline/Datum
<b>Funktionelle Diversität/Bakterielle Stoffwechselaktivität</b>					
Mukonutritive Bakterien	<b>12,16</b>		> 4,5	%	
Buttersäurebildende Bakterien	<b>13,65</b>		> 6,5	%	
Acetat- / Propionatbildner	<b>↓ 19,00</b>		> 23,5	%	
Laktatb./Saccharolyt. Bakterien	<b>2,142</b>		> 0,75	%	
Immunmodulierende Bakterien	<b>1,165</b>		> 0,25	%	
LPS-tragende Bakterien	<b>0,277</b>		< 3,5	%	
Equolbildende Bakterien	<b>0,120</b>		> 0,02	%	
Fakultativ Pathogene Proteobakt.	<b>0,005</b>		< 0,15	%	
Pathobionten	<b>2,820</b>		< 3,5	%	
Sulfatreduzierende Bakterien	<b>↑ 9,163</b>		< 1,7	%	
Methanbildende Bakterien	<b>↑ 0,069</b>		< 0,05	%	
Histaminbildende Bakterien	<b>0,018</b>		< 1	%	

### Bakteriengruppen nach Funktionalität







#### Mukonutritive Bakterien

Faecalibacterium prausnitzii	<b>3,641</b>		> 3,5	%
Akkermansia muciniphila	<b>6,934</b>		> 0,1	%
Roseburia intestinalis	<b>0,525</b>		> 0,4	%
Bacteroides thetaiotaomicron	<b>0,528</b>		> 0,4	%
Bifidobacterium longum	<b>0,053</b>		> 0,01	%
Ruminococcus gnavus	<b>↓ 0,001</b>		> 0,002	%
Prevotella spp.	<b>0,482</b>		0,1 - 6,8	%

#### Buttersäurebildende Bakterien

Faecalibacterium prausnitzii	<b>3,641</b>		> 3,5	%
Ruminococcus spp.	<b>7,866</b>		> 1	%
Eubacterium spp.	<b>0,951</b>		> 0,7	%
Eubacterium rectale	<b>↓ 0,109</b>		> 0,3	%
Roseburia intestinalis	<b>0,525</b>		> 0,4	%
Anaerobutyricum hallii	<b>0,462</b>		> 0,03	%
Coprococcus spp.	<b>0,079</b>		> 0,01	%
Butyrivibrio crossotus	<b>↓ 0,000</b>		> 0,01	%
Clostridium butyricum	<b>↓ 0,002</b>		> 0,01	%

#### Acetat- / Propionatbildner

Bacteroides spp.	<b>↓ 12,889</b>		15 - 45	%
Bacteroides vulgatus	<b>↓ 2,958</b>		> 5,3	%
Bacteroides fragilis	<b>0,953</b>		> 0,6	%
Alistipes spp.	<b>6,032</b>		2,2 - 7,2	%
Dorea spp.	<b>0,052</b>		> 0,01	%
Veillonella spp.	<b>0,025</b>		> 0,01	%

#### Laktatbildner und Saccharolytische Bakterien

Analytenname	Ergebnis		Ref.-Bereich	Einheit	Vorwert	Trendline/Datum
Lactobacillus spp.	<b>1,147</b>		> 0,2	%		
Bifidobacterium spp.	<b>0,151</b>		> 0,1	%		
Bifidobacterium adolescentis	<b>0,094</b>		> 0,01	%		
Enterococcus spp.	↓ <b>0,002</b>		> 0,01	%		
Ruminococcus bromii	↑ <b>0,842</b>		0,1 - 0,8	%		

### Immunmodulierende Bakterien

Lactobacillus spp.	<b>1,147</b>		> 0,2	%
Escherichia coli	↓ <b>0,016</b>		0,1 - 1	%
Enterococcus spp.	↓ <b>0,002</b>		0,01 - 0,04	%

### LPS-tragende Bakterien

Sutterella spp.	<b>0,251</b>		< 2,5	%
Escherichia spp.	↓ <b>0,016</b>		0,1 - 1	%
Citrobacter spp.	<b>0,000</b>		< 0,01	%
Enterobacter spp.	<b>0,000</b>		< 0,01	%
Klebsiella spp.	<b>0,001</b>		< 0,01	%
Providencia spp.	<b>0,001</b>		< 0,01	%
Pseudomonas spp.	<b>0,009</b>		< 0,01	%

### Equolbildende Bakterien

Eggerthellaceae	<b>0,120</b>		> 0,02	%
Eggerthella lenta	<b>0,063</b>		> 0,01	%
Adlercreutzia spp.	↓ <b>0,000</b>		> 0,01	%
Slackia spp.	↓ <b>0,003</b>		> 0,01	%

### Fakultativ Pathogene Proteobakterien

Acinetobacter spp.	<b>0,001</b>		< 0,01	%
Enterobacter spp.	<b>0,000</b>		< 0,01	%
Haemophilus spp.	<b>0,002</b>		< 0,03	%
Hafnia spp.	<b>0,000</b>		< 0,01	%
Klebsiella spp.	<b>0,001</b>		< 0,01	%
Morganella spp.	<b>0,002</b>		< 0,05	%
Proteus spp.	<b>0,000</b>		< 0,01	%
Serratia spp.	<b>0,000</b>		< 0,01	%

### Pathobionten

Prevotella copri	<b>0,001</b>		< 2,3	%
Clostridium spp.	↑ <b>2,745</b>		0,3 - 1,2	%
Desulfovibrio piger	<b>0,000</b>		< 0,01	%
Methanobrevibacter smithii	↑ <b>0,069</b>		< 0,01	%
Clostridioides difficile	<b>0,006</b>		< 0,01	%

### Sulfatreduzierende Bakterien

Desulfofabia fastidiosa	↑ <b>8,924</b>		< 1,5	%
Desulfovibrio spp.	↑ <b>0,239</b>		< 0,2	%
Desulfovibrio piger	<b>0,000</b>		< 0,01	%
Desulfobacter spp.	<b>0,000</b>		< 0,01	%

Analytenname	Ergebnis	Ref. -Bereich	Einheit	Vorwert	Trendline/Datum
Bilophila wadsworthia	0,000	< 0,01	%		
<b>Methanbildende Bakterien</b>					
Methanobrevibacter spp.	↑ 0,069	< 0,01	%		
Methanobacterium spp.	0,000	< 0,01	%		
Methanomassiliicoccus luminyensis	0,000	< 0,01	%		
Methanosphaera stadtmanae	0,000	< 0,01	%		
<b>Histaminbildende Bakterien</b>					
Escherichia coli	↓ 0,016	0,1 - 1	%		
Morganella morganii	0,002	< 0,05	%		
Klebsiella aerogenes	0,001	< 0,01	%		
Raoultella planticola	0,000	< 0,01	%		
<b>Sonstige Bakterien</b>					
Dialister invisus	0,616	0,1 - 1,4	%		
Oxalobacter formigenes	↓ 0,000	> 0,01	%		
Christensenellaceae	0,011	> 0,01	%		
Fusobacterium nucleatum	↑ 0,102	< 0,04	%		
<b>Lab4gut Parasiten</b>					
<b>Parasiten PCR</b>					
Blastocystis hominis (PCR)	negativ				
Dientamoeba fragilis (PCR)	negativ				
Entamoeba histolytica (PCR)	negativ				
Entamoeba dispar (PCR)	negativ				
Giardia lamblia (PCR)	negativ				
Cryptosporidium spec. (PCR)	negativ				

Vorstehender Bericht basiert auf den labordiagnostischen Befunden des MVZ Labor Bavariahaus sowie ggf. dessen Kooperationspartnern, die die ausgewiesenen Leistungen zur Abrechnung bringen.

#### Abkürzungen:

wg = weich geformt

#### Erläuterung:

Ein niedriger pH-Wert kann Hinweis auf einen vermehrten mikrobiellen Kohlenhydratumsatz sein. Ein gesteigertes Kohlenhydratangebot im Darm kann auftreten bei einer exokrinen Pankreasinsuffizienz oder auch Hinweis auf eine Laktose-/Fruktose-Intoleranz sein. Wir empfehlen daher eine Bestimmung der Pankreas -Elastase sowie einen Atemtest zur Abklärung einer Laktose -/Fruktose-Intoleranz.

Alpha-1-Antitrypsin ist ein normalerweise im Blutplasma vorkommendes Protein (unspezifischer Proteaseinhibitor). Das vermehrte Auftreten im Stuhl deutet auf eine erhöhte Durchlässigkeit der Darmschleimhaut hin (sog. Leaky-Gut-Syndrom). Damit steigt die Gefahr eines unkontrollierten Übertritts von potentiellen Schadstoffen, sowie von Allergenen aus dem Darm in den Körper. Eine gestörte Darmflora, sowie eine verminderte Schleimhautabwehr (sIgA) können zu Permeabilitätssteigerungen an der Darmschleimhaut führen. Auch unterschiedliche entzündliche Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa, infektiöse Enteritis, Zöliakie), sowie Erkrankungen des allergischen Formenkreises müssen als mögliche Ursache einer erhöhten intestinalen Permeabilität in Betracht gezogen werden.

Erhöhte Alpha-1-Antitrypsin-Werte treten auch unter dem Einfluss einer langfristigen Verabreichung nicht steroidaler Antiphlogistika auf. Häufig ist eine Störung der Darmpermeabilität assoziiert mit einer rheumatoiden Arthritis oder

entzündlicher Hautreaktion.

Viele Allergiker weisen eine erhöhte Durchlässigkeit der Darmschleimhaut auf, einen solchen Zustand bezeichnet man als sog. „Leaky-gut-Syndrom“. Ein unkontrollierter Übertritt von potentiellen Antigenen aus dem Darm wird dadurch möglich und fördert die Entstehung und Aufrechterhaltung von manifesten Nahrungsmittelallergien.

Calprotectin ist ein Calcium bindendes Protein, das von neutrophilen Granulozyten und Monozyten gebildet wird und bei einer entzündlichen Darmerkrankung vermehrt freigesetzt wird. Immer mehr Studien belegen, dass die Calprotectin-Bestimmung im Stuhl geeignet ist, um eine chronische Darmentzündung von einem Reizdarmsyndrom zu differenzieren. Die Höhe des Calprotectin -Wertes korreliert dabei mit der Entzündungsaktivität. Durch einen Calprotectin-Anstieg können frühzeitig akute Schübe erkannt und noch vor Auftreten von klinischen Symptomen therapiert werden. Zu beachten ist allerdings, dass auch bei einem Colon -Carcinom infolge verstärkter Proliferation das fäkale Calprotectin erhöht ist.

## Allgemein Mikrobiom

Das Darmmikrobiom besteht aus ca. 40 Billionen Bakterien und Mikroben, deren Zusammensetzung durch eine molekulargenetische Analyse des Stuhls mit Hilfe des Next -Generation Sequencing (NGS) bestimmt werden kann. Dadurch ist es möglich Verschiebungen und Auffälligkeiten in der Zusammensetzung des Mikrobioms zu erkennen und die Beschaffenheit der Darmbarriere einzuschätzen.

Kriterien sind:

- Artenvielfalt (Diversität) der Darmmikrobiota
- Integrität/Schädigung der Darmbarriere
- Bildung von Buttersäure, Acetat, Propionat, Laktat
- Einschätzung des Entzündungsgeschehens an der Darmschleimhaut
- Ausmaß pathogener Bakterienarten

Biodiversität ist ein Maß für die qualitative, quantitative und funktionelle Vielfalt der Arten in einem ökologischen System. Eine Erhöhung der Artenzahl und somit der genetischen Vielfalt hat eine stabilisierende Wirkung und trägt im Fall des Mikrobioms vermutlich zum Schutz vor chronischen entzündlichen Erkrankungen bei.

Die Diversität des Mikrobioms wird durch den Shannon -Index ausgedrückt, der eine Einschätzung hauptsächlich der Artenvielfalt, aber auch der Artengleichheit (Ausgewogenheit der Arten) der in diesem Biotop vorkommenden Arten darstellt. Die Diversität ist am Höchsten je mehr unterschiedliche Arten vorhanden sind und je ausgewogener die Individuenzahlen zwischen den Arten verteilt sind. Eine verminderte Diversität (Artenvielfalt) des intestinalen Mikrobioms kann durch verschiedene Faktoren verursacht werden. Einseitige Ernährung, Rauchen, Medikamente (z.B. Antibiotika) aber auch Entzündung, Übergewicht, Fettleber und TypII Diabetes bewirken eine Verminderung der Diversität.

Die Diversität wird in drei Stufen angegeben:

Shannon Index >4: Gute Diversität, kontrollierte Immunität

Shannon Index 3-4: Mittlere Diversität, Tendenz zu verstärkter Inflammation

Shannon Index <3: Niedrige Diversität, Risiko für unkontrollierte Inflammationsreaktion

Die Bestimmung der Diversität des intestinalen Mikrobioms in Verbindung mit Entzündungsparametern der Darmwand, wie Alpha-1-Antitrypsin, Beta-Defensin und Calprotectin ermöglicht die Einschätzung der aktuellen Balance zwischen kontrollierter Immunität und unkontrolliert ablaufender Entzündungsreaktionen an der Darmwand.

Eine ausgeprägte Dysbiose mit stark eingeschränkter Diversität in Verbindung mit erhöhten Entzündungsmarkern spricht für eine bereits fortgeschrittene Störung der intestinalen Barriere -Funktion (Permeabilitätsstörung). Mögliche Folgeerscheinungen sind eine Antigen -T ranslokation (einschl. bakterieller Antigene) sowie metabolische Folgen wie Insulinresistenz, nicht-alkoholische Fettleber und eine Beeinflussung von Beschwerden/Erkrankungen mit rheumatologischem/entzündlichem Hintergrund. Eine zentrale Bedeutung wird der erhöhten inflammatorischen Reaktionsbereitschaft der intestinalen Mukosa auch bei der Entstehung und dem Verlauf eines Chronic Fatigue Syndrom, Burn-out, sowie der Fibromyalgie zugeschrieben. Auswirkungen von oxidativem/nitrosativem Stress werden durch diese „silent inflammation“ verstärkt.

## IMP-Phänotyp und Phyla Übersicht

Im menschlichen Darm finden sich hauptsächlich Vertreter der Bakteriengruppen Bacteroidetes und Firmicutes, gefolgt von Proteobacteria, Verrucomicrobia und Actinobacteria. Einige andere Phyla sind seltener und meistens nur zu unter 1 Prozent detektierbar (z.B. Euryarchaeota, Fusobacteria, Tenericutes). Für die Berechnung des Intestinalen Mikrobiellen Phänotyps (IMP) wird das Verhältnis von Firmicutes zu Bacteroidetes ermittelt.

IMP1- ungünstig	Ratio Firmicutes/Bacteroidetes Ratio	>3
IMP2- grenzwertig	Ratio Firmicutes/Bacteroidetes Ratio	1-3
IMP3- optimal	Ratio Firmicutes/Bacteroidetes Ratio	<1

Das Verhältnis von Firmicutes zu Bacteroidetes (IMP) ist ein Spiegel der kurz- bis mittelfristig (Wochen bis Monate) zurückliegenden Ernährungssituation in Bezug auf die Kalorienaufnahme. Das heißt, dass sich bei sehr kalorienreicher Ernährung (insbesondere bei hoher Kohlenhydrat-Zufuhr) der IMP zugunsten der Firmicutes verschiebt. Die Verhältniszahl korreliert nicht unmittelbar mit dem Body Mass Index, das heißt, eine normalgewichtige Person kann eine erhöhte IMP-Ratio haben, wenn sie sich in den letzten Monaten sehr kalorienreich ernährt hat und eine übergewichtige Person kann eine günstige IMP-Ratio haben, wenn sie sich in den letzten Monaten sehr kalorienarm ernährt hat. Kohlenhydratarme Diät und die Zufuhr von Laktobazillen und Bifidobakterien führen zu einer Beeinflussung des IMP vom eher ungünstigen IMP 1 in Richtung IMP 3.

## Enterotypen

Das Darmmikrobiom kann anhand der Studien im Rahmen des Human Microbiome Projects in drei sogenannte Enterotypen eingeteilt werden, die sich dadurch unterscheiden, dass jeweils eine Bakteriengruppe dominiert, die einen speziellen Stoffwechsel abhängig von der Ernährungsform des Individuums bevorzugt. Nach diesen vorherrschenden Bakteriengruppen werden die drei Enterotypen benannt: Bacteroides -, Prevotella- und Ruminococcus-Typ.

Enterotyp 1: Hauptsächlich Keime der Gattung Bacteroides, die vor allem Proteine verstoffwechseln. Der Bacteroides - Enterotyp ist assoziiert mit der westlichen Ernährung, das heißt dem Verzehr von tierischem Eiweiß, Aminosäuren und gesättigtem Fett.

Enterotyp 2: Erhöhte Keimzahlen der Gattung Prevotella. Diese spalten vorwiegend Kohlenhydrate. Der Prevotella - Enterotyp ist assoziiert mit dem Verzehr von Kohlenhydraten und Einfachzuckern. Vegetarier gehören zu einem höheren Prozentsatz zu Enterotyp 2 als zu den anderen Enterotypen.

Enterotyp 3: Erhöhte Keimzahlen der Gattung Ruminococcus, die wesentlich an der Spaltung von Muzinen aus der Mucusschicht, pflanzlichen Polysacchariden und Zucker beteiligt ist.

Es wird vermutet, dass die Enterotypen diagnostische und sogar prognostische Bedeutungen für verschiedene Erkrankungen haben, wie das metabolische Syndrom, Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen, und kolorektales Karzinom.

## Endotoxin Index

Bakterielle Endotoxine bestehen aus Lipopolysacchariden (LPS), die sich in der äußeren Zellwand gram-negativer Bakterien befinden und nach dem Absterben der Bakterienzellen freigesetzt werden. Auch Bakterien der normalen Darmflora tragen Lipopolysaccharide. Gelangen diese durch eine erhöhte Permeabilität der Darmschleimhaut in den Blutkreislauf, lösen sie dort eine pro-inflammatorische Reaktionskaskade aus. Zusätzlich werden toxische Sauerstoffverbindungen und hydrolytische Enzyme ausgeschüttet. Damit diese Endotoxine nicht in den Blutkreislauf gelangen, muss die Integrität des Darmepithels gewährleistet sein bzw. müssen diese Endotoxine neutralisiert werden. Die intestinale alkalische Phosphatase (IAP) wird von Darmepithelzellen sezerniert und ist in der Lage diese Lipopolysaccharide zu dephosphorylieren und dadurch unschädlich zu machen. Somit ist ein ausgeglichenes Gleichgewicht der LPS-tragenden Bakterien und der Mengen an IAP notwendig, um die Homöostase des Darmepithels zu unterstützen.

## Funktionelle Diversität

### Mukonutritive Bakterien

Eine kritische Barriere gegen kommensale Mikroben und einwandernde Pathogene und eine Abnahme der Mukusdicke ist assoziiert mit dem Verzehr von Ballaststoffen und einer veränderten Empfindlichkeit gegenüber pathogenen Keimen. Die Mukusschicht ist eine dynamische und chemisch komplexe Barriere, die an der Innenseite hauptsächlich aus Mucin-2 Glycoprotein (MUC2) besteht, das aus den Becherzellen in der Darmbarriere sezerniert wird. Am luminalen Rand dieser Schicht hydrolysieren kontinuierlich bakterielle und Wirtsenzyme die lockere äußere Mukusschicht, die zu 80% aus Mucin-O-Glycan - polysacchariden besteht. Nur bestimmte Bakterienspezies können diese Polysaccharide abbauen. Akkermansia muciniphila ist auf den Abbau dieses Polysaccharids spezialisiert, während verschiedene Bacteroidesarten (B. thetaiotaomicron) eher mucinabbauende Generalisten sind, die auch für den Aufbau der Becherzellen und die Mucinschicht verantwortlich sind. Neben Akkermansia und B. thetaiotaomicron gehören zu den Mucindegradierern Bifidobacterium longum/bifidum, B. fragilis, Ruminococcus gnavus u.a. Roseburia intestinalis baut besonders gut Polysaccharide wie Amylopectin, Glycogen, Xylan und Cellobiose ab, während Faecalibacterium prausnitzii hauptsächlich Monosaccharide wie Fructose, Galactose, Glucose und Glucuronsäure zu kurzkettigen Fettsäuren abbaut.



### Buttersäurebildende Bakterien

Schlüsselprodukte des Darmmikrobioms sind die kurzkettigen Fettsäuren (SCFAs) einschließlich der Buttersäure. Buttersäure wird im Säugetierdarm durch Fermentation von Ballaststoffen, Butter und Milchprodukten gebildet. Buttersäure und andere kurzkettige Fettsäuren und strukturverwandte Ketonkörper zeigen vielversprechende Effekte bei Übergewicht, Diabetes, entzündlichen Darmerkrankungen, kolorektalem Krebs und neurologischen Störungen. Es ist klar, dass der Energiemetabolismus des Wirtes und die Immunfunktion stark abhängig von der Buttersäure als Regulator sind. Besonders ist die Buttersäure als Mediator des Crosstalks zwischen Wirt und Mikroben zu erwähnen. Viele Bakterienspezies, die den Darm besiedeln, können Ballaststoffe in Abwesenheit von Sauerstoff abbauen. Sie gehören nicht zu einer einheitlichen Bakteriengruppe. Das bedeutet, dass sich die Buttersäureproduktion durch Darmbakterien mehrfach in der Evolution der Wirt-Mikroben-Coexistenz etablierte. Die meisten butyrogenen Bakterien gehören zu der Bakteriengruppe der Firmicutes und dort zu den Clostridiencluster IV (Ruminococcaceae) und XIVa (Lachnospiraceae). Der Abbau von Ballaststoffen führt zu einer verstärkten Säureproduktion mit einem Absinken des pH-Wertes im Darmlumen. Dies führt zu einer veränderten Darmflora. Hauptsächlich *Roseburia* spp. und *Eubacterium rectale* steigen an. Bei einer Low Carb Diät sinken die Butyratbildung und die Menge dieser Keime ab mit der Tendenz, dass *Faecalibacterium prausnitzii* der Haupt-Buttersäureproduzent wird. Die proteolytische Aktivität steigt gleichzeitig an und Calciumabsorption sowie die Expression des Calcium-bindenden Proteins sinken ab.

### Acetat und Propionatbildner

Propionsäure wird natürlicherweise in unterschiedlichen Mengen in Milch, vergorenen Milchprodukten und Käse gefunden. Die Hauptquellen von Propionsäure im Darm sind jedoch unverdauliche Kohlenhydrate wie Ballaststoffe und resistente Stärke. Auch Milchsäure-degradierende Bakterien (*Eubacterium rectale*, *Anaerobutyricum hallii*, *Roseburia*, *Anaerostipes* und *Ruminococcaceae*) bilden bei hoher intestinaler Laktatkonzentration aus diesem Propionsäure oder Buttersäure. Die Menge an produziertem Propionat ist dabei stark abhängig von der Zusammensetzung der Darmbakterien. Propionat ist involviert in die hepatische Cholesterin-Syntheserate, in die Regulation der HDL und Triglyceride und beeinflusst die Gluconeogenese. Zu den wichtigsten Propionsäurebildnern gehören: hauptsächlich Bacteroidesarten wie *B. fragilis* und *B. vulgatus*, aber auch Clostridien, Propionibakterien und *Veillonella*.

Acetatproduzierer gehören hauptsächlich zu den Firmicutes. Zu ihnen gehören *Ruminococcaceae*, Bifidobakterien, Clostridien, Eubakterien, Peptokokken und Propionibakterien.

### Laktatbildner und Saccharolytische Bakterien

Milchsäurebakterien oder Laktobazillen sind eine Gruppe Gram-positiver coccoider oder stäbchenförmiger Bakterien, die zum Phylum Firmicutes und der Klasse Bacilli gehören. Sie haben eine hohe Toleranz gegenüber einem niedrigen pH-Wert (optimal 5,5-5,8) und sind charakterisiert durch die Produktion von Milchsäure (Laktat) als Hauptprodukt aus Glucose. Einige, sog. heterofermentative Arten, bilden zusätzlich  $\text{CO}_2$  und Essigsäure in geringeren Mengen. Außerdem sind sie in der Lage Bacteriocine und Wasserstoffperoxide zu bilden, die die Vermehrung von Pathogenen unterbinden. Laktobazillen gewinnen ihre Energie aus der Fermentation von Kohlenhydraten. Sie verwenden endogene Kohlenstoffquellen statt Sauerstoff als Elektronenakzeptoren. Bifidobakterien, die typische Darmbewohner sind, bilden ebenfalls Milchsäure als Hauptendprodukt. Sie gehören zu dem Phylum Actinobacteria. Besonders effektiv können Bakterien wie *Bifidobacterium adolescentis* und *Ruminococcus bromii* Ballaststoffe und resistente Stärke im Vergleich zu anderen stärke-degradierenden Bakterien wie *Bacteroides thetaiotaomicron* im menschlichen Darm abbauen. *Ruminococcus* ist eine Gruppe von Bakterien, die vor allem im Pansen und im Dickdarm von Pflanzenfressern vorkommen. Sie gehören zu dem Phylum Firmicutes und dem Clostridiencluster IV. Sie besitzen das Exoenzym Cellulase, welches das Polysaccharid Zellulose in Glucosereste aufspaltet. Weitere Fermentationsprodukte sind Essigsäure und Ameisensäure, sowie  $\text{CO}_2$  und Wasserstoff. Ein Fehlen oder reduzierte Keimzahlen dieser saccharolytischen Bakterien führen zu einer verminderten oder zumindest verletzlichen intestinalen Permeabilität.

### Immunmodulierende Bakterien

Zu den immunmodulierenden Bakterien gehören *Lactobacillus*, *Enterococcus*, und *E. coli*. *Lactobacillus* wirkt anti-inflammatorisch und unterstützt das Immunsystem durch die Bildung antimikrobieller Substanzen. Außerdem produziert *Lactobacillus* neben Milchsäure auch Essigsäure, Verdauungsenzyme und Vitamine und fördert dadurch den gesunden Verdauungsvorgang. *Enterococcus* produziert Bacteriocine, die effektiv gegen pathogene und Fäulnisbakterien wirken. *E. coli* fungiert als Vitamin K2 Produzent und hilft die Darmflora im Gleichgewicht zu halten.

### LPS-tragende Bakterien

LPS (Lipopolysaccharide), auch Endotoxine genannt, befinden sich in der äußeren Membran gram-negativer Bakterien. Sie lösen inflammatorische Reaktionen in der Darmschleimhaut aus und bewirken eine erhöhte Permeabilität. Es konnten Zusammenhänge zwischen höheren Mengen an LPS-tragenden Bakterien und abweichenden Konzentrationen der intestinalen alkalischen Phosphatase festgestellt werden. Diese kommen im „Endotoxin-Index“ zum Ausdruck.

### **Equolbildende Bakterien**

Das Isoflavon Equol, ein sekundärer Pflanzenstoff, wird nicht mit der Nahrung aufgenommen, sondern im Darm aus dem Soja-Isoflavon Daidzein metabolisiert. Die dafür zuständigen Bakteriengattungen (*Adlercreutzia*, *Eggerthella*, *Slackia*) sind gram-positive Bakterien und zählen zu dem Phylum Actinobacteria innerhalb der Domäne der Bakterien. Equol ähnelt der Konformation natürlicher Estrogene und kann an Estrogenrezeptoren binden. Auf Grund dessen und seiner anti-oxidativen Eigenschaften werden dem Equol gesundheitsfördernde Effekte in Bezug auf hormon - abhängige Erkrankungen wie Herz -Kreislauf-Erkrankungen, Wechseljahresbeschwerden, Osteoporose und Prostatakrebs zugeschrieben. Nur 30 -50% aller untersuchten Menschen tragen diese Equol -produzierenden Bakterien im Darm, was bedeutet, dass nicht jeder diesen gesundheitlichen Nutzen vom Verzehr von Soja -Produkten hat.

### **Fakultativ Pathogene Proteobakterien und Pathobionten**

Ein Ungleichgewicht in der Mikroflora (Dysbiose) im Darm ist meist auf eine Zunahme an Proteobakterien zurückzuführen. Dies erhöht auch das Risiko für bestimmte Krankheiten.

Meistens werden sie nosokomial erworben und können dann zu verschiedenen Infektionen und Entzündungen bis hin zur Sepsis führen. Einige dieser Proteobakterien leben als Teil der normalen Darmflora und gelten als opportunistische Erreger, die in Patienten mit geschwächtem Immunsystem Infektionen verursachen können. Pathobionten (zusammengesetzt aus pathogenen und Symbionten) sind von pathogenen Proteobakterien insofern zu unterscheiden, als dass sie nicht erst durch Übertragung aufgenommen werden, sondern Teil der gesunden Darmflora sind und pathogenes Potential besitzen. Durch genetische Veränderungen oder Umwelteinflüsse kann dieses pathogene Potential ausgelöst werden und wirkt sich dann als chronisch entzündliche Reaktion aus. Pathogene Bakterien lösen hingegen meist akute Infektionen aus.

### **Sulfatreduzierende Bakterien**

*Bilophila wadsworthia*, *Desulfobacter* spp. und *Desulfovibrio* spp., davon insbesondere *Desulfovibrio piger*, sind anaerobe, sulfatreduzierende Bakterien, die als Stoffwechselprodukt Schwefelwasserstoff (H<sub>2</sub>S) produzieren. Schwefelwasserstoff wirkt zytotoxisch und ist in der Lage, die Mucosa durch Schädigung der Epithelzellen negativ zu beeinträchtigen. Dies kann zu chronischen Entzündungen und Zellveränderungen führen, die dann letztendlich die Entwicklung von kolorektalem Karzinom begünstigen können. Zusätzlich ist Schwefelwasserstoff in der Lage die Buttersäureoxidation zu hemmen, welche essentiell für die Energieversorgung der Dickdarmzellen ist. Fleischreiche Nahrung führt zu höheren Mengen dieser Bakterien.

### **Methanbildende Bakterien**

Methanbildende Bakterien sind obligat anaerobe Bakterien, die sich von den meisten anderen Bakterien unterscheiden und deswegen zu den Euryarchaeota in der Domäne der Archaea gehören. Sie setzen bakteriell gebildetes Kohlendioxid und Wasserstoff zu Methan um und fördern so eine effizientere Energieextraktion durch indirekte Beschleunigung der Fermentation von Polysacchariden und Kohlenhydraten. Ein vermehrtes Vorkommen dieser Bakterien kann so zu einer Gewichtszunahme führen und letztlich zur Fettleibigkeit beitragen. Die Hauptvertreter im Darm sind die Gattungen *Methanobrevibacter* spp. und *Methanobacterium* spp. und die Spezies *Methanomassiliicoccus luminyensis* und *Methanosphaera stadtmanae*. Es konnte gezeigt werden, dass Methan einen hemmenden Einfluß auf die intestinale Motilität hat, was zu Verstopfung und Schmerzen führen kann. Außerdem kann es zu Blähungen kommen.

### **Histaminbildende Bakterien**

Histamin ist ein Botenstoff und wichtiger Mediator bei Entzündungsreaktionen und ist beteiligt an der Abwehr fremder Stoffe und allergischen Reaktionen. Er wird als Reaktion des Körpers von Mastzellen freigesetzt. Verschiedene Bakterienarten sind in der Lage, Histidin in Histamin umzuwandeln und tragen somit zu einem Anstieg der körpereigenen Menge an Histamin bei. Normalerweise wird Histamin vom Enzym Diaminoxidase (DAO) abgebaut. Eine der Ursachen von Histamin -Intoleranz ist ein Mangel dieses Enzyms.

### **Sonstige Bakterien**

Niedrige Mengen von *Dialister invisus* wurden bei Patienten mit Morbus Crohn und bei Patienten, die unter Depressionen leiden, beobachtet.

*Oxalobacter formigenes* metabolisiert ausschließlich Oxalat und kann dadurch die Niere beim Abbau der Oxalsäure entlasten und somit das Risiko für Nierensteine senken.

Christensenellaceae werden hauptsächlich bei Menschen mit niedrigem BMI (<25) gefunden und können vor der Ausbildung von Adipositas schützen.

Erhöhte Mengen von *Fusobacterium nucleatum* werden mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von kolorektalem Karzinom assoziiert.