

Andreas Ruffer, Michaela Eckert,
Maria Ermisch, Diana Krause,
Martina Niebling

ÜBERSICHTEN/ REVIEWS

WISSEN

ÜBERSICHTEN/REVIEWS

Übergewicht – ist die Darmflora schuld?

► Übergewicht ist weltweit ein im wahren Sinne des Wortes zunehmendes Problem. Laut einer aktuellen Übersichtsstudie gilt dies für fast ein Drittel der Weltbevölkerung. Insgesamt sind über 2 Mrd. Menschen betroffen [12]. In Deutschland bringen 64% der Männer und 49% der Frauen über 20 Jahre zu viele Pfunde auf die Waage. Erschreckend ist auch die Tendenz bei jungen Menschen: Jeder Fünfte in Deutschland ist übergewichtig.

Ohne Frage spielen dabei die Ernährung und mangelnde Bewegung eine ganz entscheidende Rolle. Doch wäre es sicherlich vermessen, Menschen mit Gewichtsproblemen nur auf diese beiden Punkte zu reduzieren. Ganz offensichtlich sind auch noch viele weitere Einflüsse von Bedeutung.

Fettmacher Darmflora?

Ein potenzieller Faktor wird dabei in den letzten Jahren besonders intensiv diskutiert: die Darmflora, neuerdings auch als intestinales Mikrobiom bezeichnet. Verschiedene Darmmikroben gerieten zwischenzeitlich in Verdacht, ihren Wirten heimlich und unerwünscht zu mehr Körpermasse zu verhelfen. Ausgehend davon werden mittlerweile sogar schon entsprechende Laboruntersuchungen angeboten, die eine Bewertung des Mikrobiom-bedingten Adipositasrisikos versprechen.

Doch können wir tatsächlich Mikroorganismen für unser „Hüftgold“ verantwortlich machen? Liegen Gewichtsunterschiede zwischen verschiedenen Menschen ursächlich an deren unterschiedlichen mikrobiellen Darmbesiedlungen? Ist das wirklich

Zusammenfassung

Die Vermehrung bzw. die Verminderung bestimmter Bakterienarten bzw. -gruppen innerhalb der menschlichen Darmflora werden derzeit als ursächliche Faktoren für Übergewicht diskutiert. Allerdings handelt es sich dabei um Hypothesen, für die bislang kein konkreter Beweis erbracht werden konnte. Vieles deutet eher darauf hin, dass nicht einzelne Mikroorganismen, sondern unspezifische Veränderungen in der intestinalen Mikrobenvielfalt im Sinne einer gestörten Darmbarriere (leaky gut) für metabolische Fehlregulationen wie Übergewicht mitverantwortlich sein könnten.

Schlüsselwörter

Adipositas, Darmflora, Mikrobiom, Infectobesity, Firmicutes, Bacteroidetes, Ballaststoffe, kurzkettige Fettsäuren, Insulinresistenz, Leaky Gut.

Abstract

The increase and/or decrease of certain species or groups of bacteria within the human intestinal flora are presently discussed as being causal factors for overweight. However, these are still hypotheses, and up to now no concrete evidence has been presented. There are strong indications, that not individual microorganisms but rather unspecific changes in the intestinal microbial diversity in the sense of a leaky gut could also be responsible for metabolic dysregulation like overweight.

Keywords

Obesity, gut flora, microbiome, infectobesity, Firmicutes, Bacteroidetes, dietary fibre, short chain fatty acids, insulin resistance, leaky gut.

wissenschaftlich belegt, wie immer wieder betont wird?

Infectobesity

Der Einfluss von Mikroorganismen auf die Entwicklung einer Adipositas ist schon länger Diskussionsgegenstand. Allerdings standen dabei zunächst nur bestimmte Infektionserreger, bspw. Chlamydien und Adenoviren, im Fokus. In der englischsprachigen Literatur wurde dafür der Begriff „Infectobesity“ geprägt.

Potenzielle Übeltäter

Die Darmflora betrat als möglicher Adipositasfaktor vor fast 10 Jahren insbesondere dank der Untersuchungen einer amerikanischen Forschergruppe die wissenschaftliche Bühne. Diese hatten im Darm von übergewichtigen Mäusen ein verändertes Verhältnis zweier großer Bakteriengruppen, der Firmicutes und der Bacteroidetes, im Vergleich zu normalgewichtigen Tieren entdeckt. Auch bei Menschen konnten sie eine entsprechende Korrelation nachweisen. Im Laufe der Zeit

wurden darüber hinaus noch weitere einzelne Mikroben oder Mikrobengruppen als potenzielle „Fettmacher“ im Darm verdächtigt, z.B. Enterobacteriaceae, methanogene Bakterien und Faecalibacterium prausnitzii.

Firmicutes und Bacteroidetes

Die bis heute am häufigsten zu hörende Hypothese ist die des gestörten Firmicutes-Bacteroidetes-Verhältnis bei Übergewichtigen. Schon 2005 beschrieben Ley et al. [10], dass adipöse Mäuse im Vergleich zu normalgewichtigen einen deutlich größeren Anteil an Firmicutes im Vergleich zu Bacteroidetes aufweisen. In späteren Untersuchungen bestätigten sie dies auch bei menschlichen Probanden. Während Normalgewichtige ein Firmicutes-Bacteroidetes-Verhältnis von 70 : 30 zeigten, lag bei Übergewichtigen das Verhältnis bei 90 : 10. Ausgehend von dieser Beobachtung postulierten die Autoren einen möglichen ätiologischen Zusammenhang.

Mehr Energie von der Darmflora?

In welcher Weise diese Konstellation für eine Gewichtszunahme sorgen soll, ist allerdings bis heute nicht geklärt. Verschiedene Theorien sind dazu im Umlauf. Die Haupthypothese lautet, dass die Firmicutes ihrem Wirt mehr Energie aus komplexen Kohlenhydraten liefern. Dieser Effekt wird auch den meisten anderen mikrobiellen Fettmachern zugeschrieben.

Tatsächlich liefern uns verschiedene Darmbakterien Energie aus den für uns an sich unverdaulichen pflanzlichen Faserstoffen, den Ballaststoffen. Sie produzieren daraus kurzkettige Fettsäuren, wie Acetat, Propionat und Butyrat. Diese stellen nicht nur einen wichtigen Energiefaktor für die Dickdarmschleimhaut dar. Kurzkettige Fettsäuren haben im Darm ganz offensichtlich vielfältige physiologische Funktionen, darunter auch wichtige antikanzinogene Effekte. Doch nicht nur das: Nach Schätzungen sollen sie etwa 10 % des Gesamtenergiebedarfs des Menschen tragen.



Abb. 1: Darmbakterien – potenzielle Dickmacher? Eine veränderte Relation von Firmicutes und Bacteroidetes soll angeblich Adipositas begünstigen. © Sebastian Kaulitzky/Fotolia

Machen Ballaststoffe dick?

Da erscheint es doch durchaus denkbar, dass eine vermehrte mikrobielle Produktion kurzkettiger Fettsäuren auch Einfluss auf unser Körpergewicht nimmt, oder? Und tatsächlich wurde bei Übergewichtigen im Stuhl mehr Acetat und Propionat nachgewiesen als bei Normalgewichtigen. Doch ist dieser Unterschied wirklich relevant für das vermehrte Körpergewicht?

Konsequenterweise dürften Übergewichtige dann keine Ballaststoffe essen. Macht das wirklich Sinn? Wohl kaum, wenn alleine die vitalen Funktionen der kurzkettigen Fettsäuren betrachtet werden – ganz abgesehen von den vielen anderen negativen Auswirkungen, die eine ballaststoffarme Kost haben würde. Zumindest in vitro konnte dementsprechend auch kein Unterschied zwischen dem Ballaststoffumsatz durch die Fäkalflora Übergewichtiger im Vergleich zu der Normalgewichtiger nachgewiesen werden.

Ballaststoffe dämpfen Appetit

Offensichtlich besitzen Ballaststoffe gerade bei Übergewicht sehr positive Effekte. Sie bremsen u.a. den Appetit und können

daher durchaus beim Abnehmen helfen. Vielleicht beruht diese Wirkung sogar auf den kurzkettigen Fettsäuren. Zumindest bei Mäusen ließ sich durch die Fettsäure Acetat ein entsprechender Effekt nachweisen. Das Acetat führte dabei im Hypothalamus zur Stimulierung appetitzügelnder Neuropeptide. Inwieweit dies im Detail auch für den Menschen gilt, bleibt allerdings noch zu beweisen. Immerhin konnte auch bei Menschen ein negativer Zusammenhang zwischen dem Acetatspiegel im Blut und dem Viszeralfett sowie dem Insulinspiegel gezeigt werden.

Was sind überhaupt Firmicutes?

Doch auch ohne in die kursierenden Hypothesen zu tief einzusteigen, drängt sich eine wesentliche Frage beim Lesen einschlägiger Publikationen zwangsläufig auf: Was sind eigentlich Firmicutes und Bacteroidetes? Hinter diesen kryptischen Begriffen verbergen sich 2 große Bakteriengruppen, sog. Phyla. Zu den Firmicutes gehören 6 Bakterienklassen mit 9 Ordnungen, 37 Familien, 330 klassifizierten und diversen unklassifizierten Gattungen mit unzähligen verschiedenen Spezies. Zwar verbindet diese Bakterien eine gewisse genetische



Abb. 2: Ballaststoffe besitzen offenbar bei Übergewicht sehr positive Effekte: Sie bremsen den Appetit und können so das Abnehmen unterstützen. © Michael Zimmermann/TVG

Verwandtschaft. Aber ihre Bedeutung im Darm ist deutlich weniger einheitlich. So gehören zu den Firmicutes Gattungen wie *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Eubacterium* und *Faecalibacterium*, ebenso wie *Clostridium*, *Bacillus* und *Staphylococcus*.

Ähnlich unübersichtlich geht es auch bei den Bacteroidetes zu. Dahinter verbergen sich 4 Klassen mit 4 Ordnungen, 18 Familien sowie etwa 266 Gattungen mit diversen Spezies. Auch wenn sicherlich nicht alle diese Keime im Darm vorkommen: Es handelt sich in beiden Fällen um sehr große, zwar taxonomisch zusammenhängende, aber ansonsten sehr inhomogene Gruppen. Diese komplexen Mikrobekonglomerate jeweils nur auf ein Merkmal zu reduzieren, erscheint doch etwas sehr simplifizierend.

Primär- oder Sekundäreffekt?

Eine weitere Frage, die sich bei all diesen Analysen stellt, ist die nach der sprichwörtlichen Henne und dem Ei. Sind die beobachteten Veränderungen in der intestinalen Mikroflora vielleicht gar nicht primärer, sondern sekundärer Natur – nach dem Motto: nicht Ursache, sondern Wirkung? Denn bislang handelt es sich nur um weitestgehend deskriptive Zusammenhänge. Das heißt, es wurde zwar eine statis-

tische Korrelation zwischen verschiedenen Bakterien und Übergewicht festgestellt. Inwieweit diese aber tatsächlich den Unterschied zwischen Normal- und Übergewicht ausmachen, ist nicht bewiesen. Schließlich lässt sich mit etwas statistischer Fingerfertigkeit auch zwischen Storchendichte und Babyhäufigkeit eine Korrelation herstellen – ohne dass jemand daraus ernst gemeinte Schlüsse ziehen würde.

Das Problem ist: Die Funktion und das genaue Stoffwechselspektrum vieler der nachgewiesenen Mikroben im Darm sind noch völlig unbekannt. Die postulierten ätiologischen Zusammenhänge mit Übergewicht sind und bleiben daher aktuell hypothetisch.

Einflussfaktor Ernährung

Insbesondere ein wesentlicher Einflussfaktor darf dabei nicht unberücksichtigt bleiben: die Ernährung. Schließlich wird die Darmflora erheblich durch die jeweilige Ernährungsweise geprägt. Üblicherweise landen von der täglichen Nahrungsaufnahme weitestgehend nur die unverdaulichen Ballaststoffe bei den Darmmikroben. Doch bei vielen heutigen Ernährungsweisen werden über die individuellen Digestions- und Resorptionskapazitäten hinausgehend Fette, Eiweiße oder einfache Kohlenhydrate verzehrt. Daraus resultiert

ein unphysiologischer Angebotsüberschuss dieser Nährstoffe im Dickdarm. Dies wiederum fördert die Vermehrung von Darmkeimen, die üblicherweise nur einen geringen Anteil an der Dickdarmflora innehaben. So führt bspw. ein Fettüberangebot häufig zu einer Vermehrung von Clostridien – einem klassischen Vertreter der Firmicutes.

Und tatsächlich ließ sich das Firmicutes-Bacteroidetes-Verhältnis durch eine Ernährungsumstellung beeinflussen. So führte eine fett- und kohlenhydratreduzierte Diät bei übergewichtigen Probanden zu einem Rückgang der Firmicutes zugunsten der Bacteroidetes.

Darmbakterienmangel?

Bislang ist also ganz offensichtlich kein konkreter mikrobieller „Übeltäter“ im Darm für Übergewicht verantwortlich zu machen. Aber vielleicht wird ja andersherum ein „Schuh“ daraus. Ist möglicherweise ein spezifischer Mangel an bestimmten Darmbakterien verantwortlich für einen vermehrten „Speckansatz“?

Helicobacter pylori als Appetitzügler?

Interessanterweise gerät in diesem Zusammenhang u.a. ein Keim in den Fokus, mit dem in der Medizin eigentlich keine guten Eigenschaften verbunden werden: *Helicobacter pylori*. Übergewichtige zeigten in einigen Studien eine geringere Befallshäufigkeit als Normalgewichtige. Besteht da möglicherweise ein Zusammenhang mit dem Körpergewicht? Die davon ausgehende Theorie: *Helicobacter* sorgt an der Magenschleimhaut für eine Reduktion der Ghrelin-produzierenden Zellen. Fehlt *Helicobacter*, steigt die Bildung von Ghrelin, das appetitanregend wirkt, so die Hypothese. Allerdings ist nicht jeder Mensch ohne *Helicobacter* besiedlung übergewichtig. Und bislang konnte noch keine direkte Assoziation zwischen *Helicobacter-pylori*-Infektionen und dem BMI nachgewiesen werden. Auch die *Helicobacter*eradikation zeigte keinen positiven Effekt auf das Körpergewicht.

Weitere Kandidaten?

Aber es gibt noch weitere potenzielle Kandidaten. So zeigten Übergewichtige in Studien häufig einen Mangel u.a. an Bacteroides (s.o.), Bifidobakterien und Akkermansia muciniphila. Doch auch hier ist nicht ernsthaft ein direkter ätiologischer Zusammenhang zu konstruieren. Schließlich sind solche Veränderungen nicht wirklich auf Übergewichtige beschränkt. Und so überrascht es auch nicht, was die bislang an Probanden umfangreichste Analyse des Darmmikrobioms als ein Teilergebnis ergab: Es konnte kein Zusammenhang zwischen bestimmten Darmflorakonstellationen und Übergewicht hergestellt werden.

Keine routinetaugliche Diagnostik und Therapie!

Ungeachtet dessen und damit letztlich wider besseren Wissens werden immer noch routinediagnostische Untersuchungen auf Firmicutes-Bacteroidetes-Verhältnisse im Stuhl angeboten. Dabei sind die darauf basierenden therapeutischen Empfehlungen wirklich bemerkenswert: Pro- und Präbiotika sowie – man höre und staune: Änderungen der Ernährung und mehr Bewegung. Das klingt doch irgendwie

recht allgemein bei einer solch aufwendigen Diagnostik. Wer jetzt vermutet, dass wohl die Pro- und Präbiotika den spezifischen Anteil darstellen, wird leider enttäuscht. Als Probiotika kommen nicht die angeblich fehlenden Bacteroidetes zur Empfehlung. Entsprechende Handelspräparate sind derzeit gar nicht verfügbar. Stattdessen werden zwar speziell benannte, aber letztlich „klassische“ Laktobazillen- und Bifidobakterien-Mischungen angeboten. Das wirkt nun doch etwas befremdlich. Gehören die Laktobazillen doch offiziell zu den „bösen“ Firmicutes. Und Bifidobakterien werden in der Firmicutes-Bacteroidetes-Untersuchung gar nicht speziell berücksichtigt. Auch die Empfehlung von Präbiotika erstaunt in diesem Zusammenhang etwas. Denn daraus entstehen durch den mikrobiellen Umsatz im Darm nachweislich u.a. kurzkettige Fettsäuren. Und die werden laut der Firmicutes-Bacteroidetes-Hypothese doch als angebliche Fettmacher verdächtigt.

Realität ist komplexer

Die Wahrheit ist also vermutlich, wie so oft, deutlich komplizierter. Möglicherweise ist die Darmflora tatsächlich am Übergewicht beteiligt. Aber das scheint nach derzeitigem Kenntnisstand nicht an spezifi-

schen Verschiebungen oder gar an einzelnen Darmkeimen festzumachen zu sein. Ganz im Gegenteil: Vermutlich ist gerade die mikrobielle Vielfalt ein wesentliches Kriterium.

Leaky Gut und metabolische Störungen

In diesem Zusammenhang passen auch die sich mehrenden Hinweise auf die ätiologische Bedeutung einer gestörten Darmbarriere für metabolische Störungen. Ausgehend von einer erhöhten Darmpermeabilität im Sinne eines Leaky Gut kommt es offensichtlich u.a. zu einem vermehrten Übertritt von bakteriellen Zellwandbestandteilen, wie Lipopolysacchariden (LPS). Daraus können Entzündungsreaktionen resultieren, die letztlich zur Insulinresistenz und Störungen des Fettstoffwechsels führen.

Und hier schließt sich womöglich der Kreis: Ein entscheidender Faktor für eine funktionstüchtige Darmbarriere ist die Darmflora. Sie verhindert in Form der sog. Kolonisationsresistenz u.a. die Ansiedlung von fremden Keimen im Darm sowie den unkontrollierten Übertritt von Mikroorganismen aus dem Darm in Richtung Körper. Dabei handelt es sich um eine komplexe Gemeinschaftsleistung, die weder einzelnen

Bakterienspezies noch bestimmten Keimgruppen explizit zugeordnet werden kann. Vielmehr scheint die Keimmenge, hier v.a. im Sinne einer möglichst hohen Diversität entscheidend zu sein.

Breiter diagnostischer Blick

Dies lässt auch den diagnostischen Blick weit werden, weg von der eng fokussierten Betrachtung einzelner Darmmikroben. Der Anspruch muss sein, so viel als möglich von dem multifaktoriellen Ganzen der intestinalen Mikroökologie zu erfassen. Dies ist auch das Ziel der bewährten Stuhlfloraanalyse einschließlich zusätzlicher Schleimhaut-, Immun- und Verdauungsmarker im Stuhl. Natürlich ist so keine erschöpfende und vollständige Mikrobiomanalyse möglich. Aber die Erfassung von prominenten Markerkeimen sowie wichtigen intestinalen Umgebungsfaktoren ermöglicht doch einen zwar bescheidenen, aber therapeutisch erfolgreich nutzbaren Einblick in den faszinierenden Mikrokosmos Darm.

Allerdings bedeutet ein weiter Blick hier auch, dass solche komplexen Probleme wie Übergewicht keinesfalls nur auf die möglicherweise beteiligten Geschehen im Darm reduziert werden dürfen. Sondern sie erfordern auch die Berücksichtigung der vielen anderen potenziellen Faktoren, wie genetische Einflüsse, Ernährung, Lebensführung, Bewegung etc.

Kurze Nachbemerking

Die zunehmende wissenschaftliche Auseinandersetzung mit der Darmflora resp. dem intestinalen Mikrobiom ist eine Genugtuung für all jene, die sich schon seit Jahrzehnten mit diesem Thema befassen. Sicherlich wird da dank neuer molekularbiologischer Techniken noch mancher mikrobiologische Schatz zu heben sein. Doch sollten nicht die Fehler der mikroökologischen Vergangenheit (z.B. enger Blick nur auf *E. coli*) wiederholt werden. Gerade auf den ersten Blick sehr eingängige und monokausale Erklärungen lohnen bei aller Begeisterung einen kritischen zweiten

Blick. Die Erfahrung zeigt: Komplexe biologische Systeme gehorchen nur selten einfachen Regeln. Komplexe medizinische Probleme wie das Übergewicht haben nur selten eine einfache Lösung. Ein gesundes Misstrauen ist da durchaus nicht fehl am Platze.

Daher ist stets zu prüfen, welche Erkenntnisse nach bestem Wissen und Gewissen für die Routinediagnostik und -therapie einsetzbar sind. Das sind wir den Patientinnen und Patienten schuldig, gerade auch mit dem Anspruch einer im besten Sinne ganzheitlichen Medizin. Nicht alles, was messbar ist, macht in praxi auch Sinn. Vor einer solchen kritischen Sichtung sollten auch methodisch eindrucksvolle, ja fast einschüchternde molekularbiologische Analysen sowie aufwendige Statistiken nicht schrecken.

Interessenkonflikte: Die Autoren sind Mitarbeiter der Labor L+S AG, die auch Stuhluntersuchungen anbietet.

Online zu finden unter:

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1357688>

Literatur (Auswahl)

- [1] Arumugam M et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174–180
- [2] Boroni Moreira AP, de Cássia Goncalves Alfenas R. The influence of endotoxemia on the molecular mechanisms of insulin resistance. *Nutr. Hosp.* 2012; 27: 382–390
- [3] Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007; 50: 2374–2383
- [4] Carabotti M, D'Ercole C, Iossa A. et al. *Helicobacter pylori* infection in obesity and its clinical outcome after bariatric surgery. *World J. Gastroenterol.* 2014; 21: 647–653
- [5] Everard A, Belzer C, Geurts L et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *PNAS* 2013; 110: 9066–9071
- [6] Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nature Commun.* 2014; 5:3611
- [7] Harris K, Kassis A, Major G et al. Is the Gut Microbiota a New Factor Contributing to Obesity and Its Metabolic Disorders? *J. Obes.* 2012, ID879151
- [8] Layden BT, Yalamanchi SK, Wolever TMS et al. Negative association of acetate with visceral adipose tissue and insulin levels. *Diab. Metabol. Obes. Targets Ther.* 2012; 5: 49–55
- [9] Le Chatelier E et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; 500: 541–546
- [10] Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh PJ et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005; 102: 11070–11075
- [11] Ley RE, Turnbaugh P, Klein S et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022–1023
- [12] Ng M et al. Global regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; online 29. Mai 2014
- [13] Parekh PJ, Arusi E, Vinik AI et al. The role and influence of gut microbiota in pathogenesis and management of obesity and metabolic syndrome. *Front Endocrinol.* 2014; 5: 47
- [14] Pascarica M, Dhurandhar NV. Infectobesity: Obesity of infectious origin. *Adv. Food Nutr. Res.* 2007; 52: 61–102
- [15] Sarbini SR, Kolida S, Gibson GR et al. In vitro fermentation of commercial alpha-glucose-oligosaccharide by faecal microbiota from lean and obese human subjects. *Br. J. Nutr.* 2013; 109: 1980–1989



Andreas Rüffer ist Fachtierarzt für Mikrobiologie. Nach dem Studium der Veterinärmedizin war er als wissen-

schaftlicher Mitarbeiter am Institut für Mikrobiologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover tätig. Seit 1994 leitet er den Bereich „Enterosan®/ Klinische Mikroökologie“ der Labor L+S AG.

Korrespondenzadresse

**Dr. Andreas Rüffer,
Michaela Eckert, Maria Ermisch,
Dr. Diana Krause, Martina Niebling**
Labor L+S AG/Enterosan®
Mangelsfeld 4, 5, 6
97708 Bad Bocklet-Großenbrach
E-Mail:
Andreas.Rueffer@Labor-LS.de