



# KNOCHEN & DARM: MEHR GEMEINSAMKEITEN ALS ERWARTET - OSTEOMIKROBIOLOGIE -

Ulrich Deuß

# „Wir sind nur 10 % wir selbst - der Rest ist ein Keimhaufen“

Peter Holzer, Professor für experimentelle Neurogastroenterologie  
Graz



## **GESUNDHEIT** >

Allergie Ernährung Rücken Fitness Sexualität



**MACHT DES MIKROBIOMS**

### **Mehr als die Hälfte unseres Körpers ist nicht menschlich**

Unser Körper besteht nur aus menschlichen Zellen? Weit gefehlt! In und auf uns tummeln sich unzählige Mikroorganismen. Sie verändern unser Verständnis über das, was uns als Menschen definiert.





## Das Mikrobiom

- «**Mikrobiom**» bezeichnet die Gesamtheit aller den Menschen oder andere Lebewesen besiedelnden Mikroorganismen.
- Im engeren Sinn wird damit die Gesamtheit aller mikrobiellen Gene im menschlichen Organismus bezeichnet
- «**Mikrobiota**» bezeichnet im engeren Sinne die Gesamtheit aller Mikroorganismen
- Zur Mikrobiota zählen die Mikroorganismen des Darmes («Darmflora»), der Haut («Hautflora»), sowie der Mundhöhle, der Schleimhäute, der Genitalorgane, der Lunge, etc.

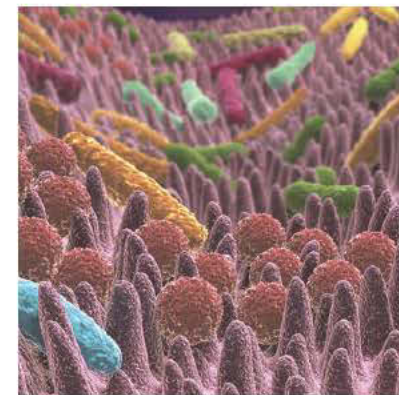
## Die erste Mikrobiota wird in den ersten 24h Stunden des Lebens erworben

- Fruchtblase: Fötus ist steril
- vaginale Geburt: Baby bedeckt mit Bakterien des Geburtskanals
- Sectio: Baby bedeckt mit Bakterien von der Haut der Mutter, Hebamme, Pflegepersonal
- Stillen: Brustwarzen
- Nahrung



## Charakteristika der humanen intestinalen Mikrobiotika

- Bis zu  $10^{14}$  Zellen (100 Billionen, ca. 1,5 kg);  $10^{13}$  Körperzellen (Sender et al. 2016)
- Hohe Vielfalt; > 160 Spezies/Individuum; viele unbeschrieben (QIn et al. 2010)
- Mehr bakterielle Gene als Wirtsgene (Faktor 300)
- Hohe individuelle Variabilität
- Hohes metabolisches Potential (vergleichbar mit dem der Leber)
- >95% der Darmbakterien sind strikte Anaerobier





# Human Microbiome Project

Das **Human Microbiome Project (HMP)** ist eine Initiative des US-amerikanischen National Institutes of Health mit dem Ziel der Identifizierung und Charakterisierung des menschlichen Mikrobiom. Es wurde 2008 gestartet. Das Projekt soll zur Klärung der Frage beitragen, wie Veränderungen im menschlichen Mikrobiom sich auf Gesundheit und Krankheit auswirken. Krankheiten, deren Zusammenhang zum Mikrobiom erforscht werden soll, sind unter anderem Darmentzündungen, Krebs oder Fettleibigkeit.

2012 wurde ein erstes Fazit gezogen. Etwa 5000 Proben von rund 240 Erwachsenen wurden untersucht. Der Genpool des menschlichen Mikrobioms wird auf 8 Millionen für Proteine codierende Gene geschätzt, 360 mal mehr als im menschlichen Erbgut vorhanden ist (ca. 22.000). Einige der von den Mikroben bereitgestellten Enzyme sind essentiell für das menschliche Überleben. Die Anzahl der Mikrobenarten im Mikrobiom wird auf 10.000 in gesunden Erwachsenen geschätzt, von denen geschätzt 81 bis 99 % durch das Projekt erfasst und bekannt sind.

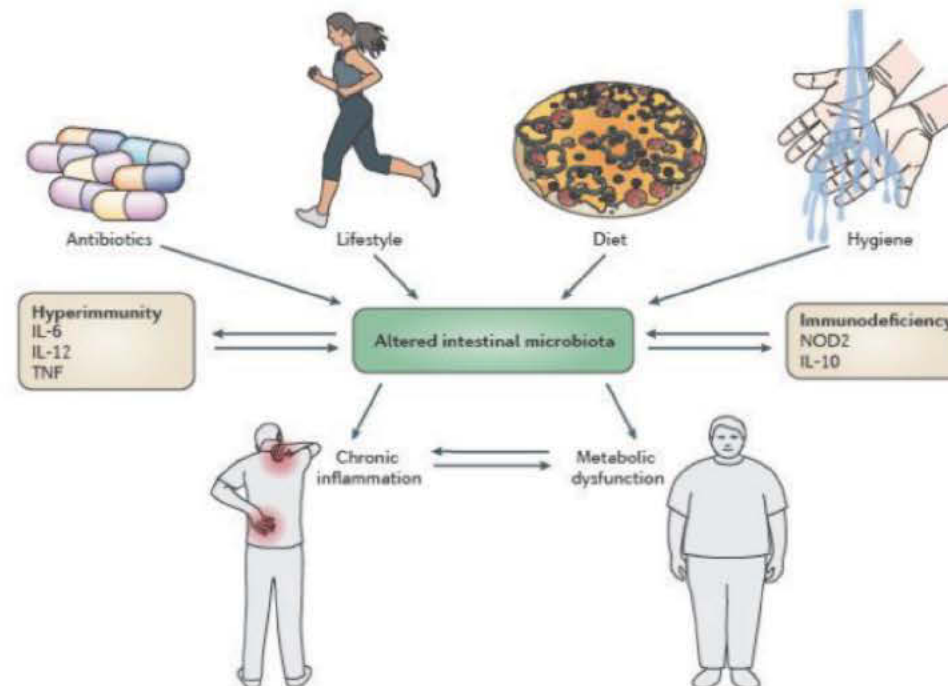
(Wikipedia)





## Zusammensetzung der Mikrobiota beeinflusst durch

- Gene
- Alter
- Geschlecht
- Umwelt
- Stress
- Ernährung
- Antibiotika
- Medikamente



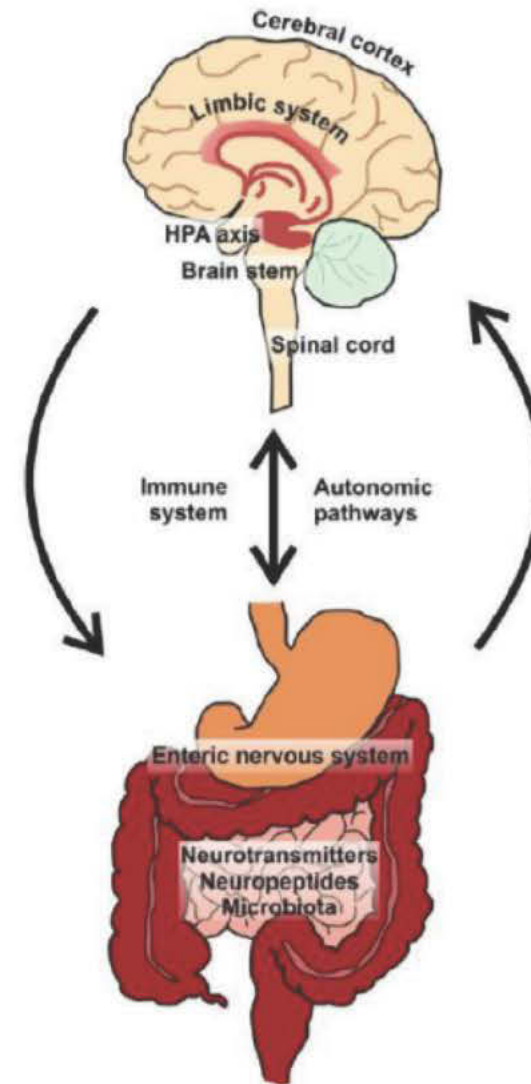
Sommer et al., Nature Reviews 2013

## Profitieren wir von der Besiedlung?

- Spaltung von Zuckern
- Produktion kurzkettiger Fettsäuren
- Produktion von Vitaminen (B1, B2, B6, B12, K2, H) und essentiellen Aminosäuren
- Verstoffwechslung der Gallensäuren
- Produktion von verwertbaren Kalorien: bis zu 10%
- **Schutz vor pathogenen Bakterien**

# Darm-Hirn-Achse

- Bidirektionale Kommunikation zwischen Darm und Gehirn
- Der Hirnstamm kann als Schaltzentrum für die Schmerzverarbeitung dienen und kann Signale mittels dem Rückenmark und dem autonomen Nervensystem in beide Richtungen senden
- Im Verdauungstrakt und dem enterischen Nervensystem können Neurotransmitter und Neuropeptide die Physiologie des Darms und somit auch das zentrale Nervensystem beeinflussen
- Mikrobiota beeinflussen die Entwicklung und die Funktion des Verdauungstrakts und des zentralen Nervensystems



*O`Mahony et al. Psychopharmacology 2011*

# Beeinflusst das Mikrobiom seine Vererbung?

Studie mit Fruchtfliegen (*Drosophila*) (Sharon 2010 PNAS 107, 20051):  
Kommensale Bakterien beeinflussen die Auswahl des Geschlechtspartners  
(Verschiebung der Sex Pheromone).



Menschliche Ausdünstungen beeinflusst durch Mikrobielle Stoffwechselprodukte  
(Mercaptane....).









## Hypothese:

**Unser Mikrobiom hat durch die Beeinflussung des Paarungsverhaltens des Menschen  
zur Stammesbildung und anderen ethnischen Unterschieden beigetragen.**

(Cho&Blaser 2012 Nat Rev Microbiol)

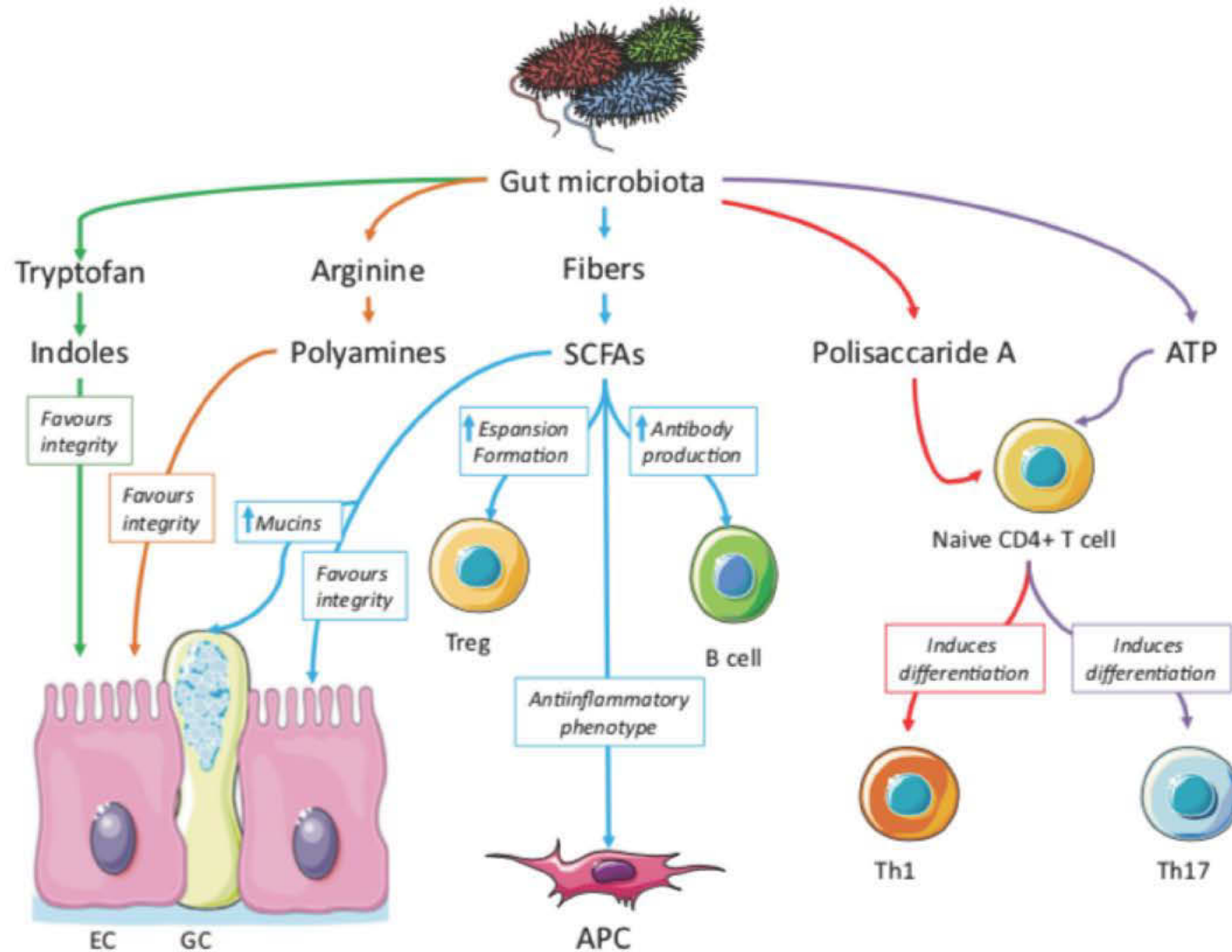


# SCFA –kurzkettige Fettsäuren

Fettsäure-Kurzschreibweise	Name		Salz- und Esternamen		Formel	Molare Masse (g/mol)	Strukturformel
	Trivialname	Systematischer Name	Trivialname	Systematischer Name			
C1:0 (keine SCFA)	Ameisensäure	Methansäure	Formiate	Methanoate	HCOOH	46,03	
C2:0	Essigsäure	Ethansäure	Acetate	Ethanoate	CH <sub>3</sub> COOH	60,05	
C3:0	Propionsäure	Propansäure	Propionate	Propanoate	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COOH	74,08	
C4:0	Buttersäure	Butansäure	Butyrate	Butanoate	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	88,11	
C4:0	Isobuttersäure	2-Methylpropansäure	Isobutyrate	2-Methylpropanoate	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCOOH	88,11	
C5:0	Valeriansäure	Pentansäure	Valerate	Pentanoate	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	102,13	
C5:0	Isovaleriansäure	3-Methylbutansäure	Isovalerate	3-Methylbutanoate	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> COOH	102,13	
C6:0	Capronsäure	Hexansäure	Capronate	Hexanoate	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COOH	116,16	

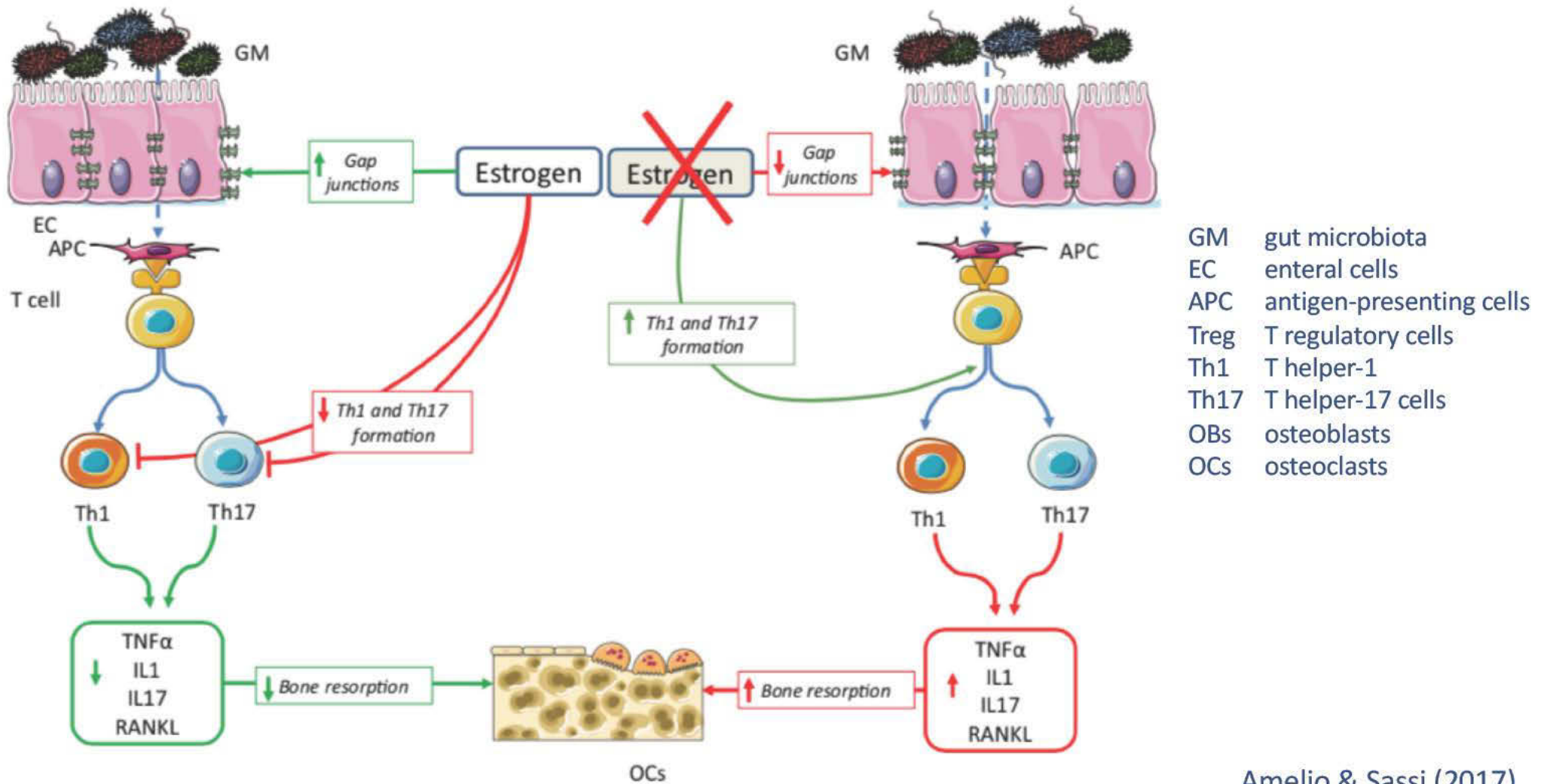
Short-chain fatty acids (SCFAs), auch flüchtige Fettsäuren genannt (VFAs), sind eine Untergruppe der Fettsäuren mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen.<sup>[2]</sup> Sie können die Blut-Hirn-Schranke passieren. SCFA werden im Dickdarm bei der Fermentierung von Ballaststoffen produziert.

# Mikrobiota, Integrität der Darmbarriere und Immunsystem



Amelio & Sassi (2017)

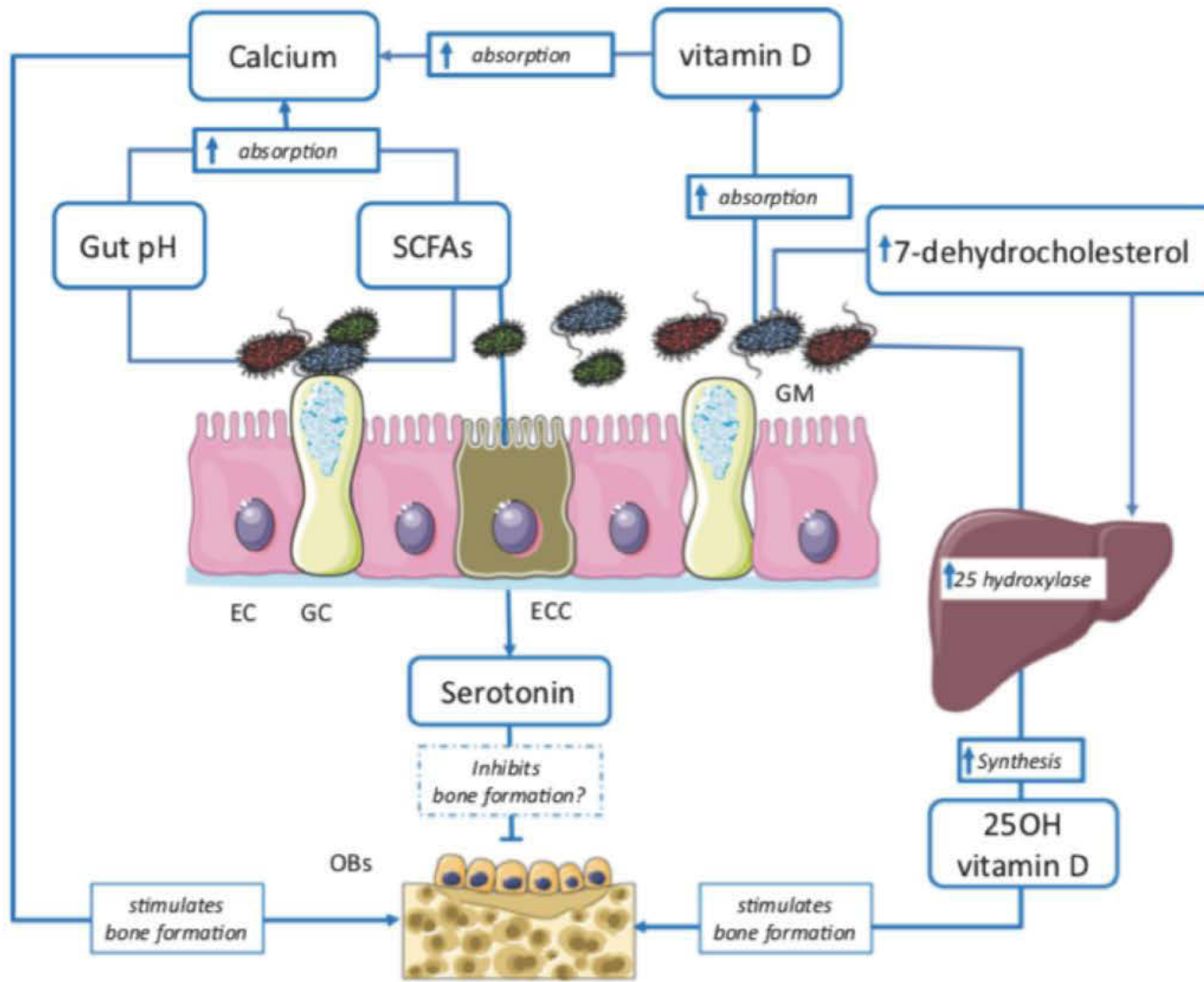
# Immunsystem – Östrogenmangel am Knochen - Mikrobiota



Amelio & Sassi (2017)



# Mikrobiota und Knochenumbau jenseits des Immunsystems

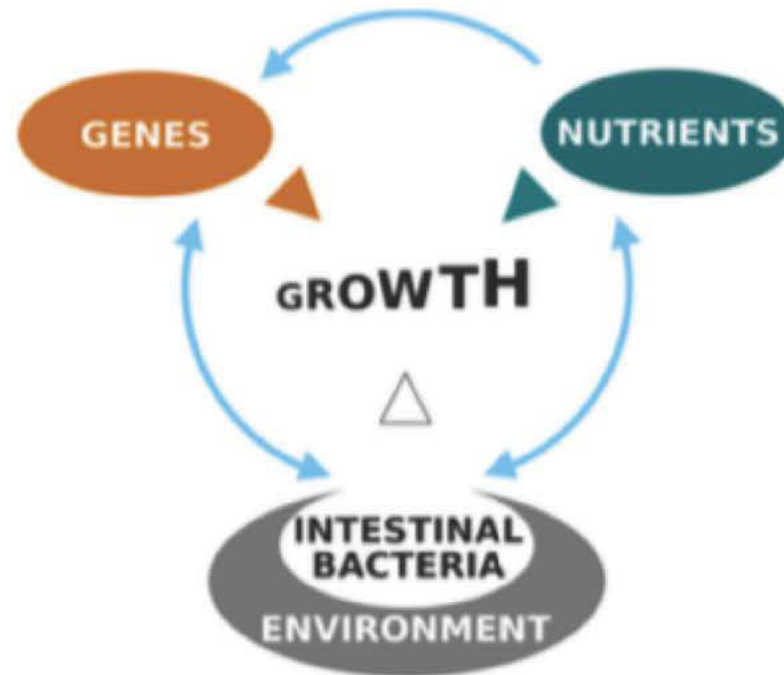


GM gut microbiota  
 EC enteral cells  
 ECC enterochromaffin cells  
 OBs osteoblasts

Amelio & Sassi (2017)

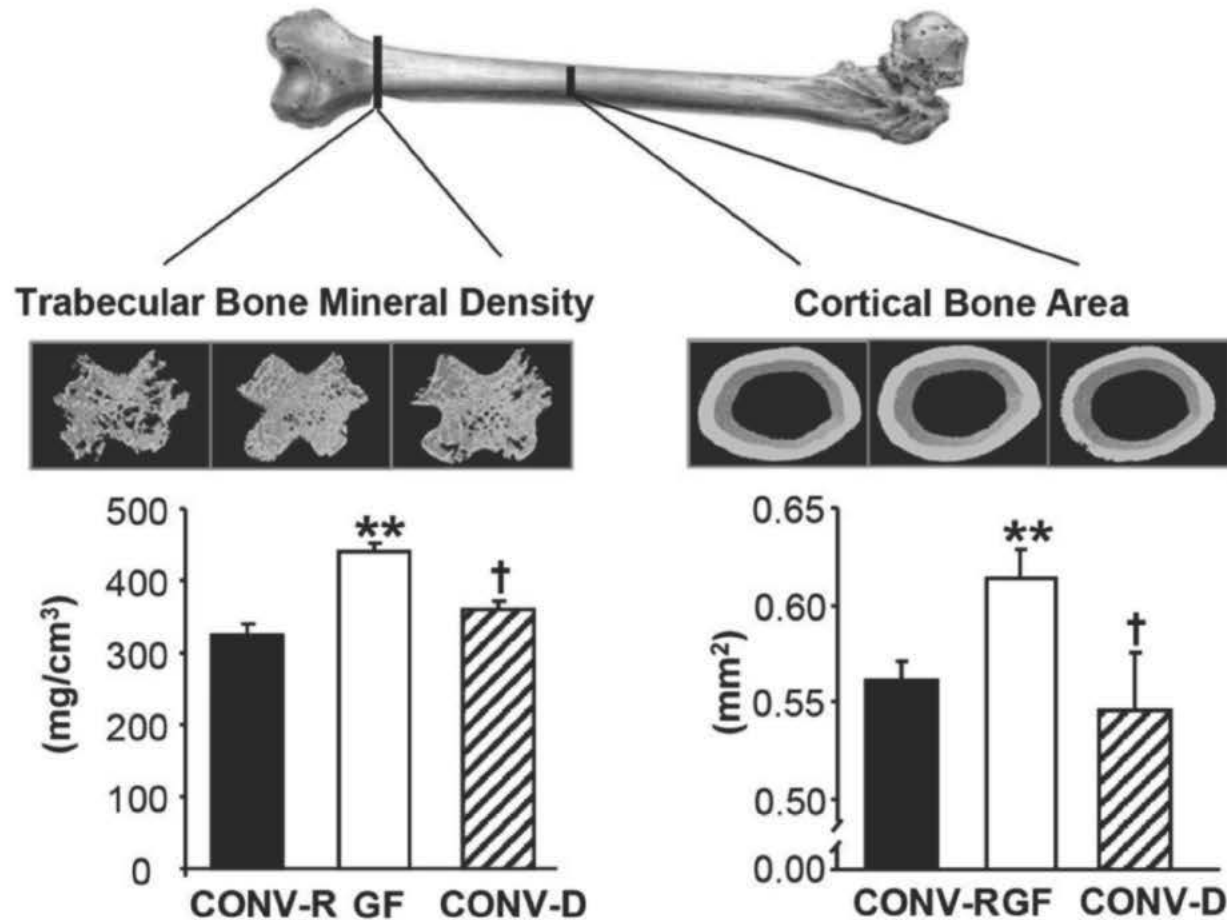


# Gute Gene – gutes Essen – gute Freunde



Schwarzer et al. (2017)

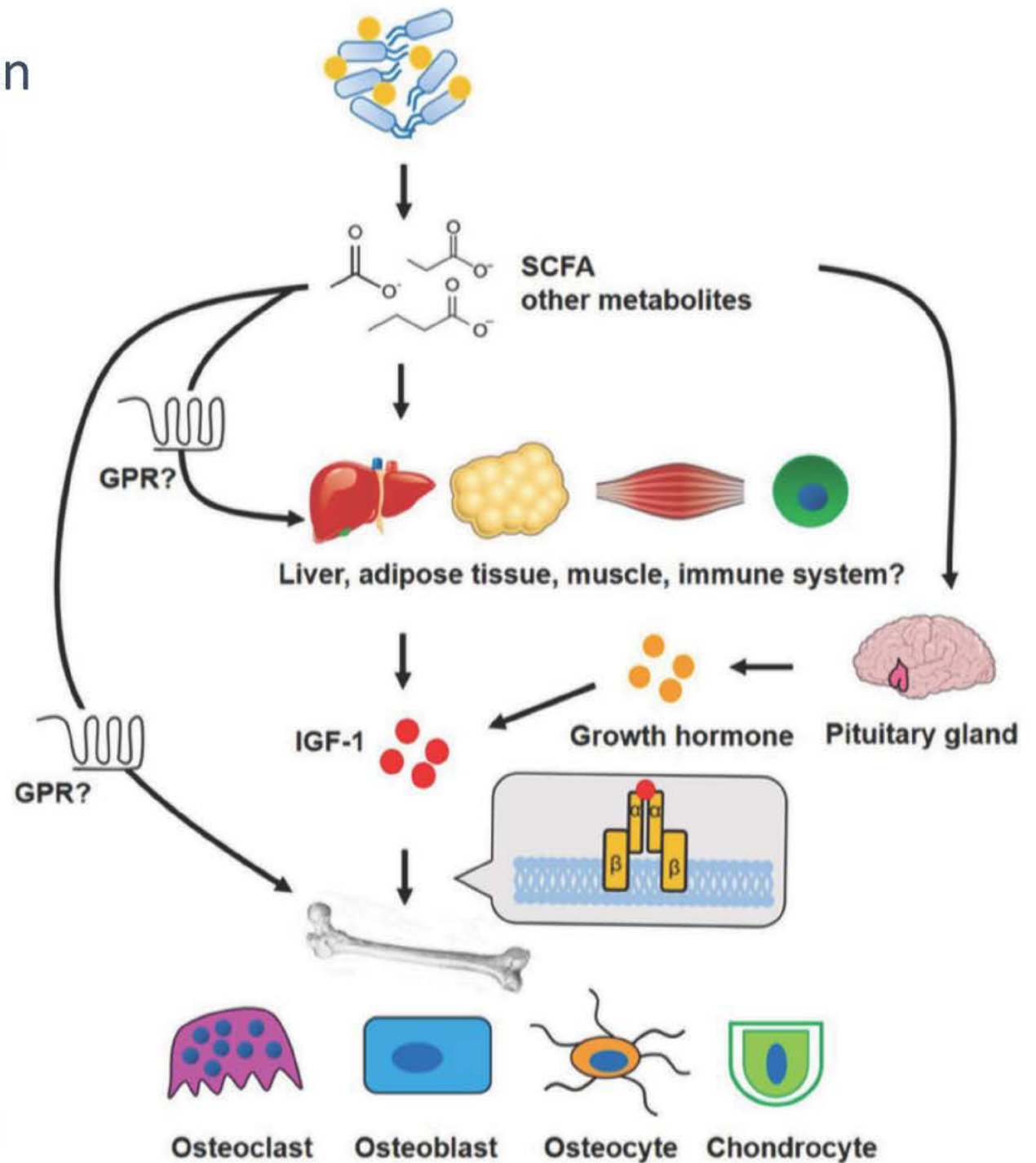
# Mikrobiota und Knochenmasse bei Mäusen



- germ-free (GF)
- conventionally raised (CONV-R) female mice
- born GF and then colonized with normal gut microbiota (conventionalized; CONV-D)

Ohlsson & Sjögren (2017)

# Mikrobiota, IGF-1 & Knochen



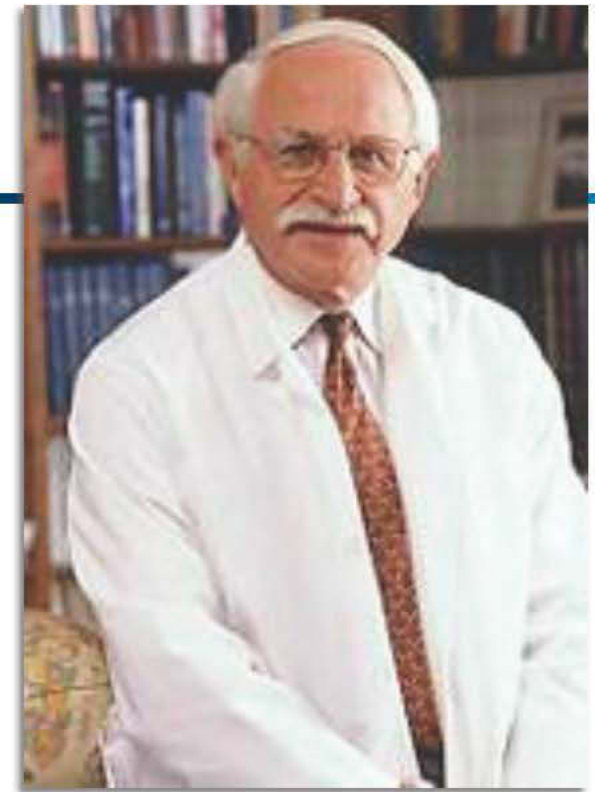
Yan & Charles (2017)

# Sarkopenie

---

„sarx“ „penia“

Fleisch Mangel (griech.)



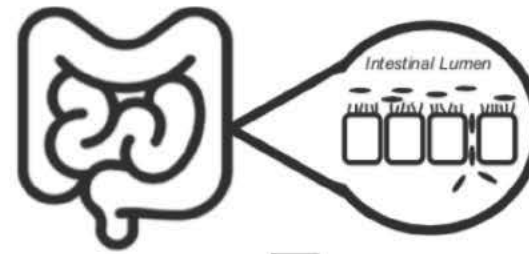
1989 Irwin R. Rosenberg

- bezeichnet die mit fortschreitendem Alter zunehmende Rückbildung von Muskelmasse und Muskelkraft und die damit einhergehenden funktionellen Einschränkungen des älteren Menschen
  - Stürze
  - Verletzungen
  - ....



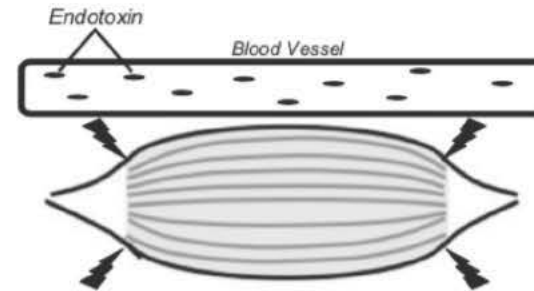
# Darm-Muskel-Achse

**Gut Dysbiosis  
Increases  
Intestinal  
Permeability**



- Microbiome Changes:**
- ↓ Diversity
  - ↓ Bifidobacteria
  - ↓ Butyrate producers
  - ↑ Proteobacteria
  - ↑ Inflammation
  - ↓ Tight junction integrity

**Increased  
Circulating  
Microbial  
Products  
(e.g., LPS)  
indoxyl sulfate  
butyrate**



- Inflammatory Changes:**
- ↑ IL-1 $\beta$
  - ↑ IL-6
  - ↑ TNF- $\alpha$
  - ↑ MCP-1

**Muscle  
Pathology**

**Size**  
*Increased Degradation  
Repressed Synthesis*

**Composition**  
*Fat Infiltration  
MHC Transition*

**Muscle  
Impairment**

**Reduced Function**  
*Metabolic Dysfunction  
Loss of Strength and Power*

Grosicki et al. (2017)

**Loss of  
Independence  
and Reduced  
Quality of Life**



## Begriffsbestimmungen (nach Wikipedia)

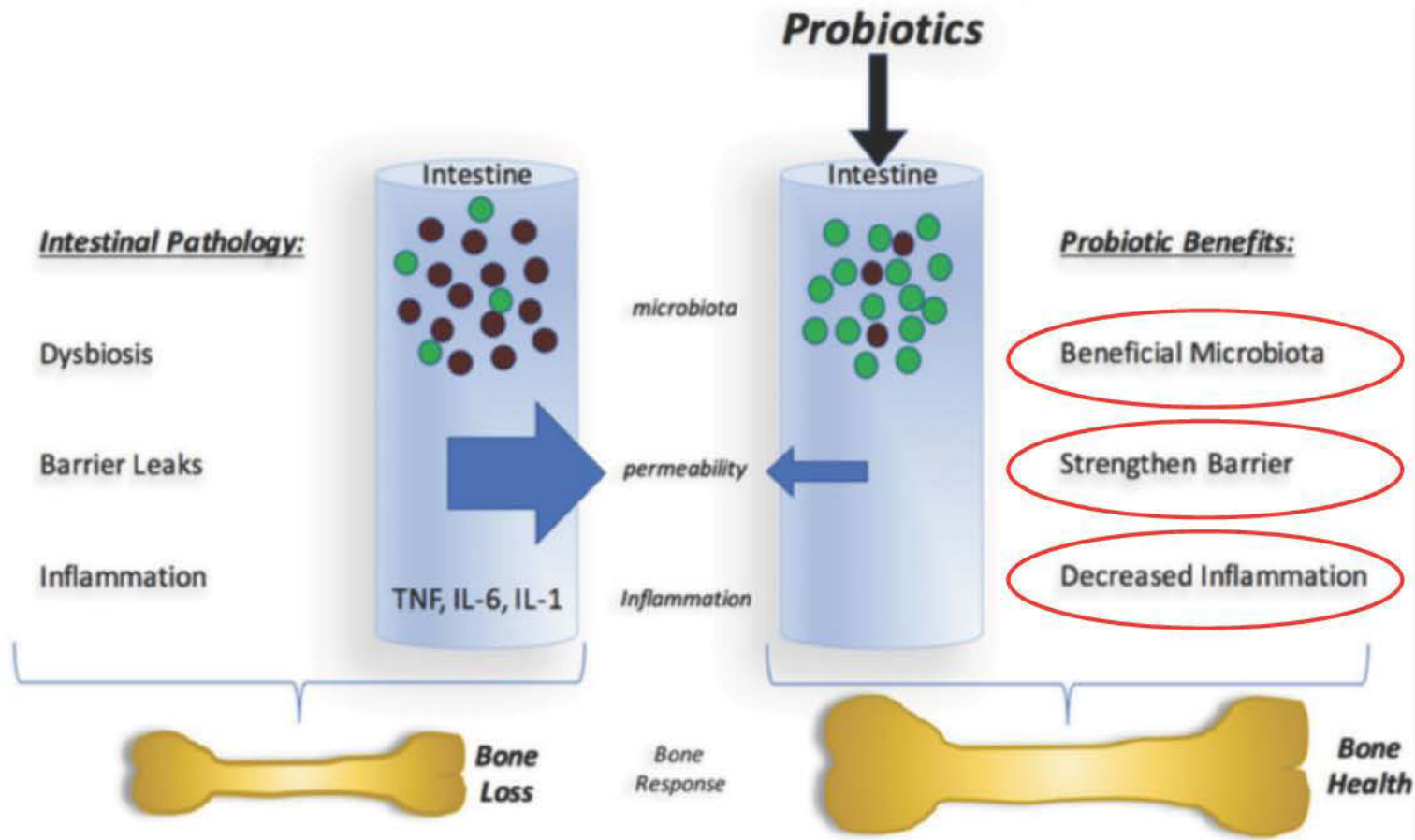
---

Ein **Probiotikum** ist eine Zubereitung, die lebensfähige Mikroorganismen enthält. Es zählt zu den Functional-Food-Produkten. In ausreichenden Mengen oral aufgenommen, können Probiotika einen gesundheitsfördernden Einfluss auf den Wirtsorganismus haben. Die am längsten als Probiotika angewendeten Organismen sind Milchsäurebakterien, aber auch Hefen und andere Spezies sind in Gebrauch.

**Präbiotika** (auch Prebiotika) sind „Nicht verdaubare Lebensmittelbestandteile (i.d.R. Kohlenhydrate), die ihren Wirt günstig beeinflussen, indem sie das Wachstum und/oder die Aktivität einer oder mehrerer Bakterienarten im Dickdarm gezielt anregen und somit die Gesundheit des Wirts verbessern“ (Gibson und Roberfroid, 1995).

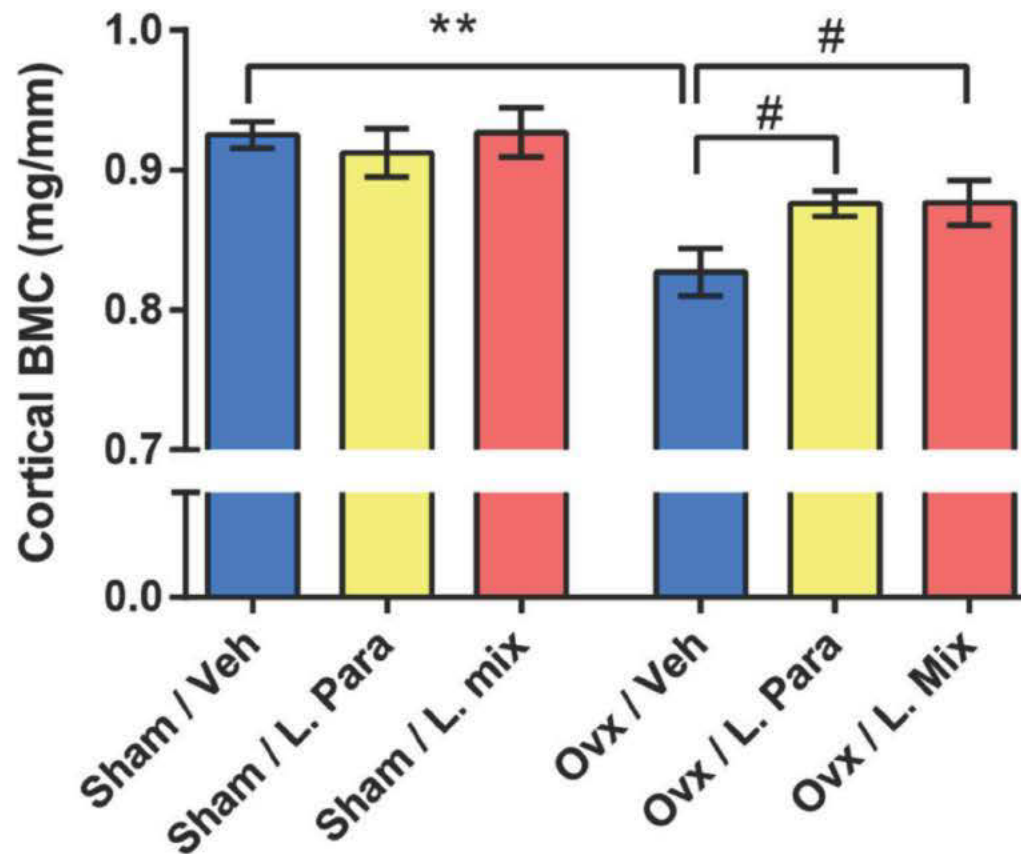
Ein **Synbiotikum** ist eine Nahrungsmitteln zugesetzte Zubereitung, die als Kombination eines Probiotikums mit einem Präbiotikum die Vorteile beider synergistisch in sich vereinigen soll.

# Probiotika: mögliche Ansatzpunkte für eine Wirkung auf den Knochen



McCabe & Parameswaran (2017)

# Probiotics protect mice from ovariectomy (ovx) induced cortical bone loss



- vehicle (veh)
- single Lactobacillus (L) strain (L. para)
- mixture of three strains (L. mix)

Ohlsson & Sjögren (2017)





# Die dunkle Seite der Probiotika

Probiotika erfreuen sich großer Beliebtheit und sollen die Darmgesundheit stärken. Doch immer wieder kommt es zu Dünndarmfehlbesiedelungen - mit gesundheitlichen Folgen.

von Daniel Lingenhöhl



© NADISJA / GETTY IMAGES / ISTOCK (AUSSCHNITT)

Spektrum.de

## Clinical and Translational Gastroenterology

Article | [OPEN](#) | Published: 19 June 2018

# Brain fogginess, gas and bloating: a link between SIBO, probiotics and metabolic acidosis

Satish S. C. Rao MD, PhD, FRCP (LON) [✉](#), Abdul Rehman MD, Siegfried Yu MD & Nicole Martinez de Andino ARNP

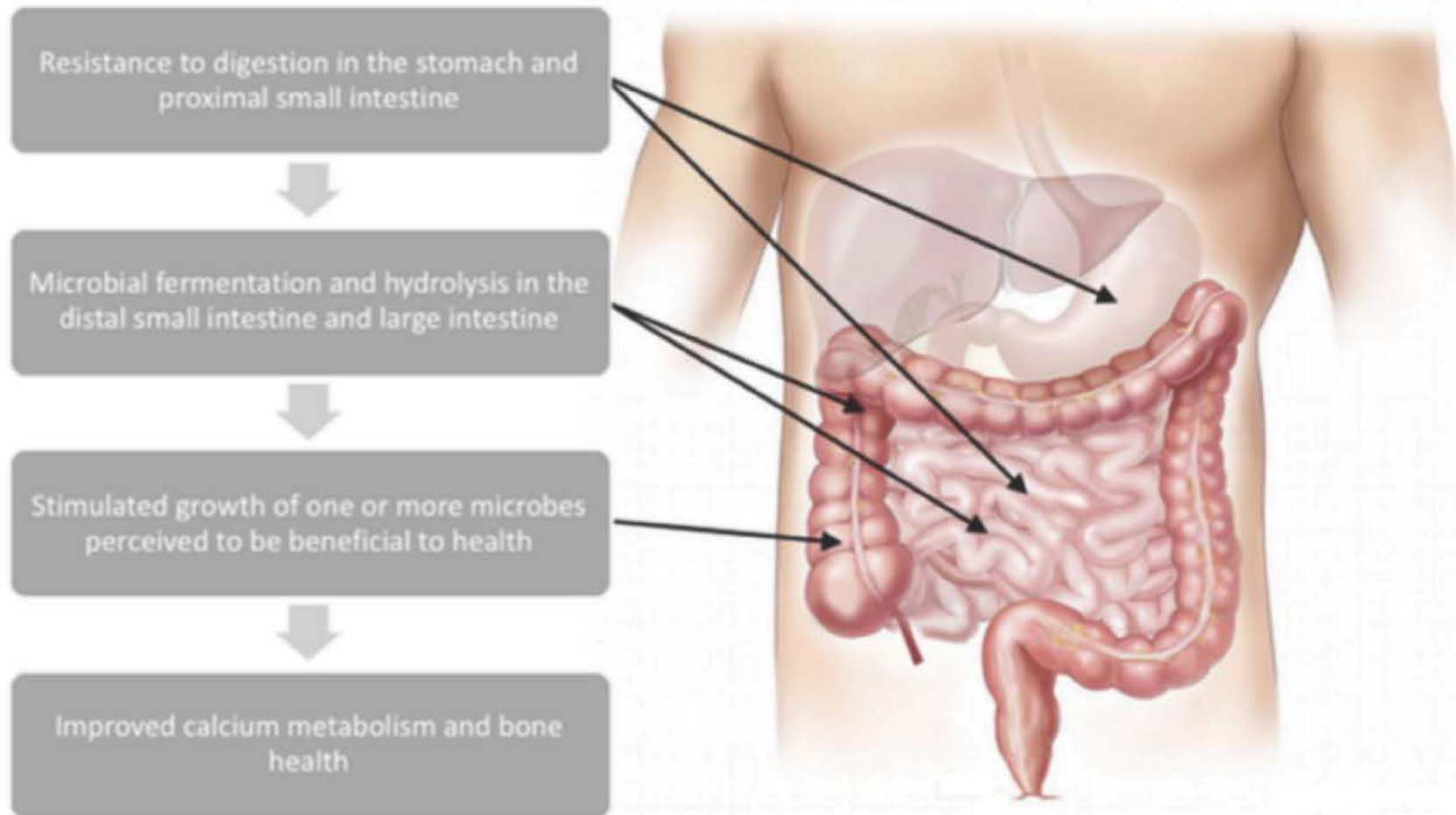
*Clinical and Translational Gastroenterology* **9**, Article number: 162 (2018) | [Download Citation](#) [↓](#)

## Abstract

### Background

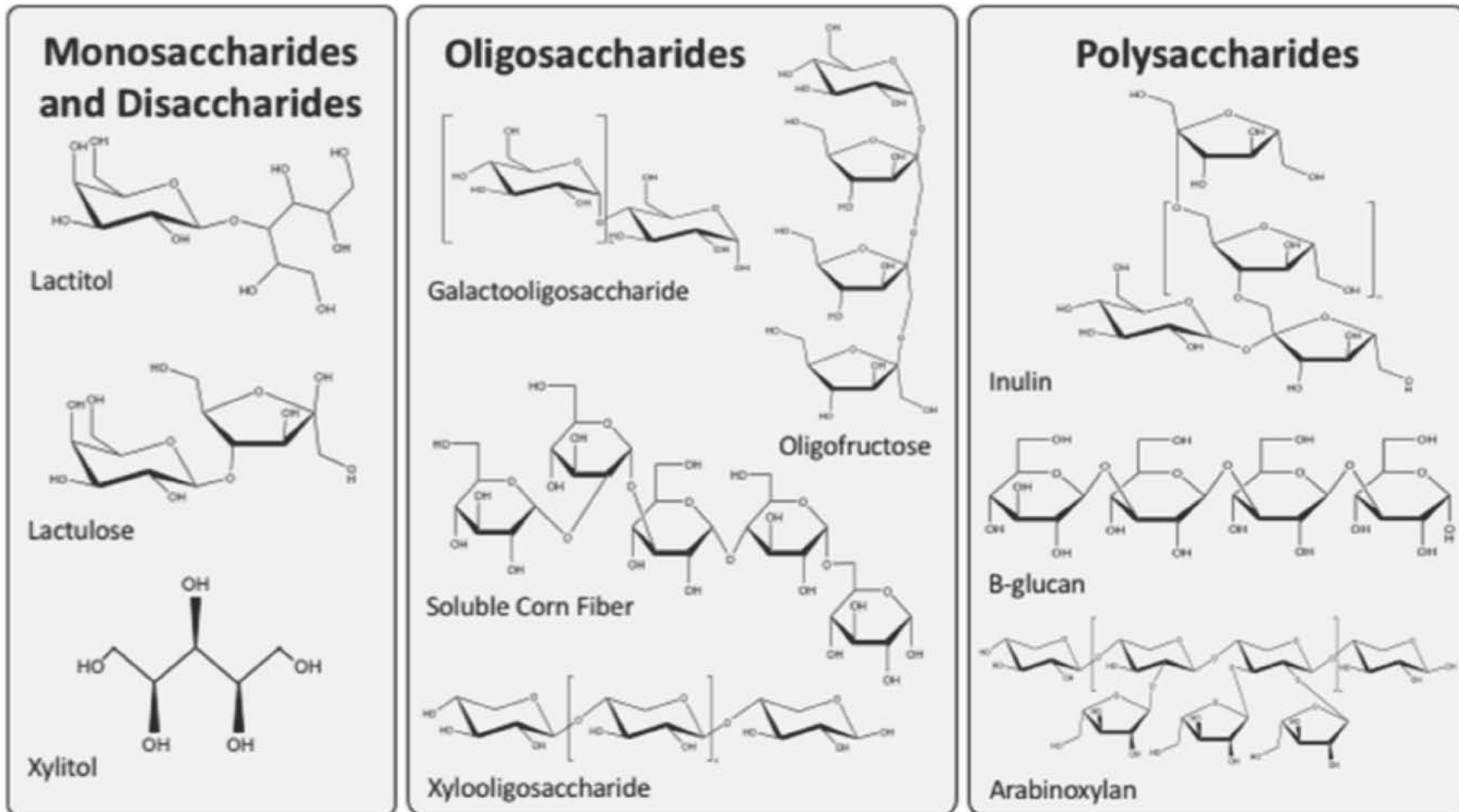
D-lactic acidosis is characterized by brain fogginess (BF) and elevated D-lactate and occurs in short bowel syndrome. Whether it occurs in patients with an intact gut and unexplained gas and bloating is unknown. We aimed to determine if BF, gas and bloating is associated with D-lactic acidosis and small intestinal bacterial overgrowth (SIBO).

# Charakteristika von Präbiotika



Whisner & Castillo (2017)

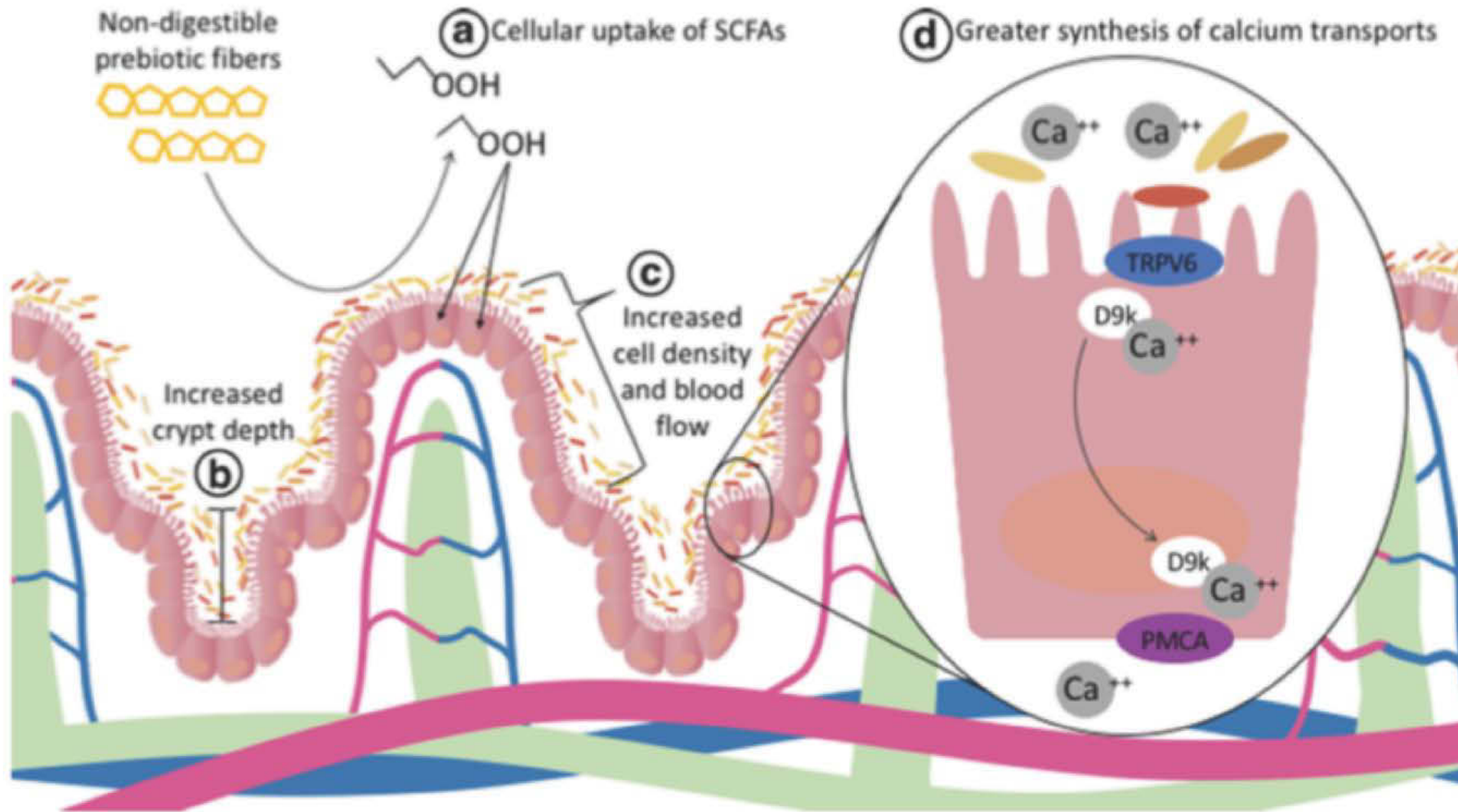
# Struktur etablierter Präbiotika



Whisner & Castillo (2017)

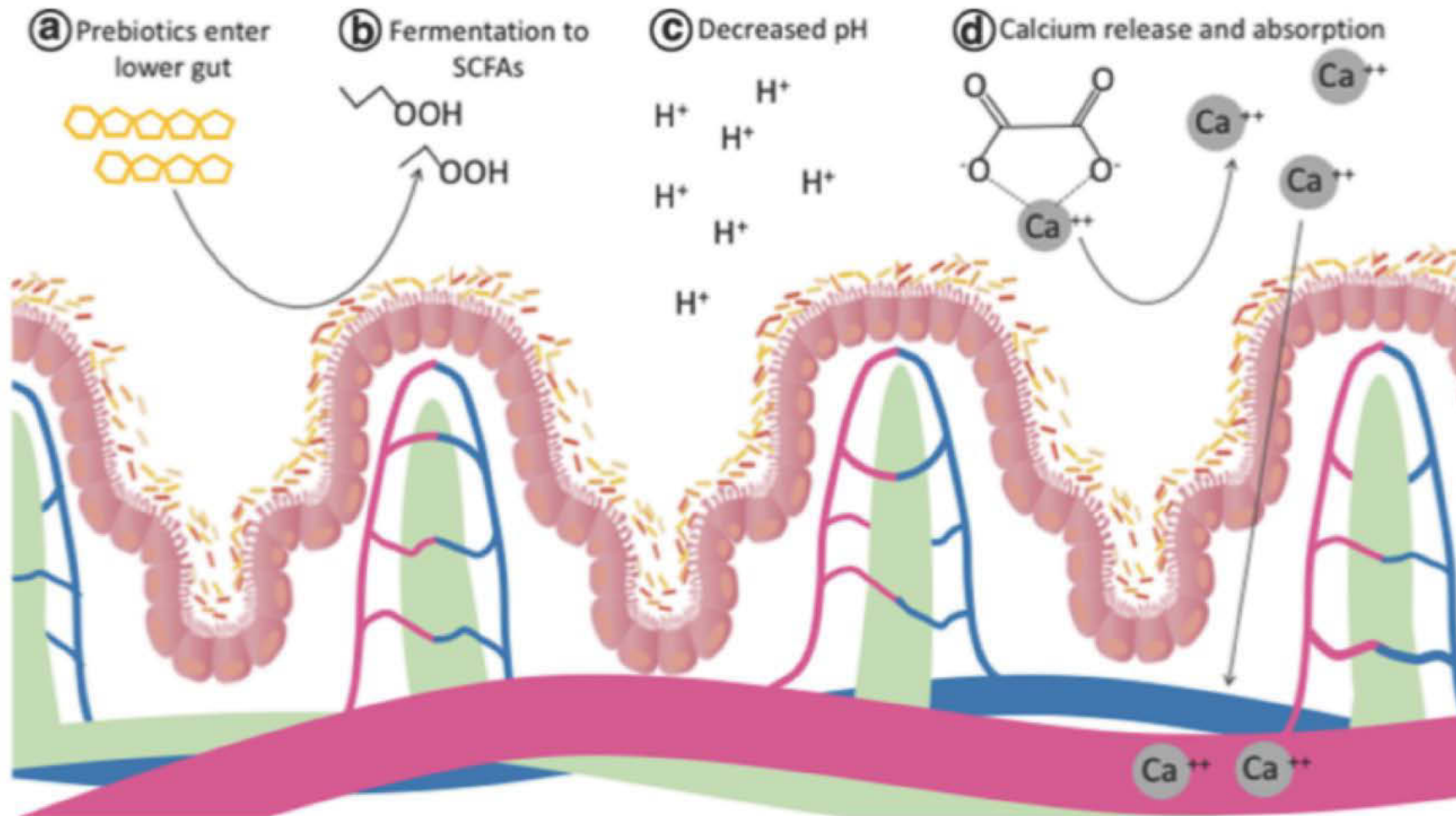


# Einfluss von Präbiotika auf die intestinale Morphologie und Calcium-Transportproteine



Whisner & Castillo (2017)

# Präbiotika und Calciumresorption



Whisner & Castillo (2017)

# Fermentierte Milchprodukte & Knochen

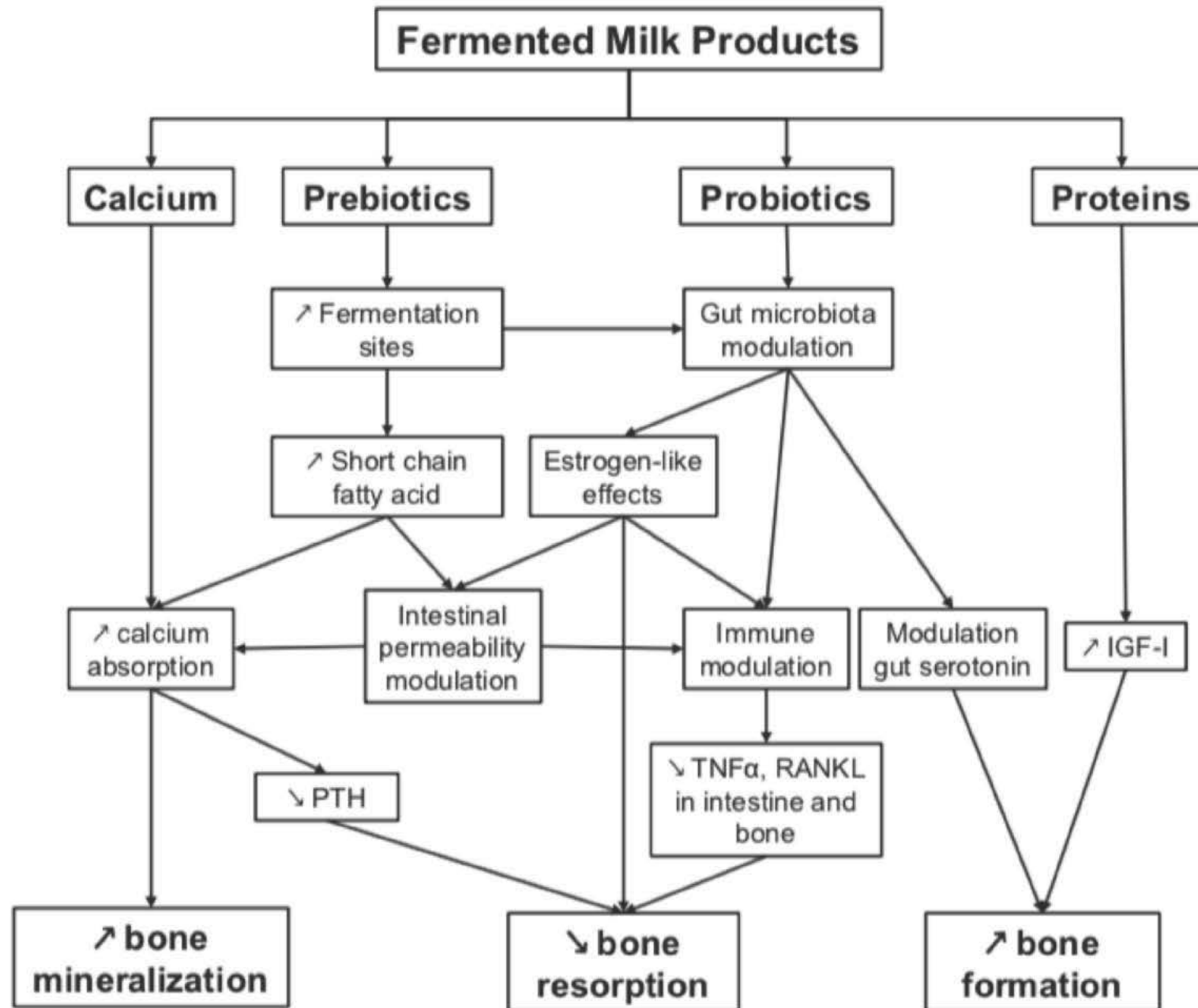
- z.B. Joghurt, Frischkäse
- Laktoseärmer
- Haltbarere und konzentriertere Form der Milch
- Reich in:
  - Calcium
  - Phosphat
  - Protein (Casein, Molkenprotein)
  - Mikronährstoffe
  - (Präbiotika (z.B. Inulin))
  - (Probiotika)

## Epidemiologische Daten

- Wachstumsphase
  - Größe & Konsum Milchprodukte
  - Frakturrate & Konsum Milchprodukte
  - Knochendichte & Konsum Milchprodukte
- altersbedingter Knochenverlust
  - Milcheiweiß & BMD/Osteoporose
  - Milchprodukte & Frakturen ??

## Interventionsstudien

- Wachstumsphase
  - pos Korrelation Milchprodukte & BMD
- altersbedingter Knochenverlust
  - positiver Effekt auf Knochenmarker
  - BMD (schwächere Evidenz)







**MEDICOVER**  
KÖLN

**VIELEN DANK!**

MVZ MEDICOVER Köln

Weißhausstraße 28

50939 Köln

Tel: +49 (0)221 944 056 0

Fax: +49 (0)221 944 056 6

koeln@medicover.de

**www.medicover.de**