

DIAGNOSE ATHEROSKLEROSE

- **Erkrankungen der Gefäße** (Atherosklerose, Bluthochdruck) und **als Folge davon des Herzens** (Angina pectoris, Herzinfarkt und Herzinsuffizienz), **der Beine** (Schaufensterkrankheit) oder **des Gehirns** (Schlaganfall) **haben mit den höchsten Anteil an der Sterblichkeit.**
- Eine medikamentöse Therapie dieser Erkrankungen ist möglich und hilfreich.
- Allerdings gibt es bei den Patienten auch Bedenken gegen die Einnahme bestimmter Medikamente wie z.B. Cholesterinsenker („Die Cholesterinlüge“).

Gibt es Möglichkeiten die medikamentöse Therapie zu unterstützen und das Fortschreiten einer Atherosklerose zu verlangsamen?

SEKUNDÄRPRÄVENTION ÜBER DIE DARMFLORE VERLANGSAMT  
DAS FORTSCHREITEN VON ATHEROSKLEROSE

Es besteht eine enge Verbindung zwischen Veränderungen in der Darmflora und dem Bestehen von Gefäßerkrankungen.

- In der Darmflora finden sich Viren, Bakterien, einzellige Lebewesen und Pilze. Insbesondere im Dickdarm beträgt die Anzahl >1011 Bakterien pro mL mit einer Vielzahl von Arten.
- Die Zusammensetzung der Darmflora ist neben unveränderbaren Faktoren wie Geschlecht, Vererbung oder Alter entscheidend von der Herkunft und den damit verknüpften Ernährungsgewohnheiten abhängig.
- Bestandteile der Nahrung wie Ballaststoffe, pflanzliche Stoffe, Nahrungsfette oder Fleisch beeinflussen die Stoffwechselaktivität und das Wachstum von Anteilen bestimmter Bakterienarten.
- Diese Nahrungsbestandteile werden im Darm zu Molekülen umgewandelt, welche sich positiv oder auch negativ für den menschlichen Stoffwechsel auswirken können. So werden beispielsweise Ballaststoffe im Dickdarm durch einige Bakterienarten zu kurzkettigen Fettsäuren (SCFA) umgewandelt.
- SCFAs beeinflussen die Durchlässigkeit der Darmwand positiv und stehen in Zusammenhang mit einem verminderten Risiko für die Entwicklung einer Atherosklerose.
- Fleisch wiederum wird im Darm durch Gram-negative Bakterien wie *Escherichia coli* in Trimethylamin (TMA) umgewandelt. Kommt es gleichzeitig zu einem Mangel an SCFAs, kann durch eine Auflockerung der Zellen der Darmwand TMA in die Leber gelangen. Hier entsteht aus TMA das Molekül Trimethylamin-N-Oxid (TMAO), eine Substanz, welche wesentlichen Einfluss auf die Entstehung oder das weitere Fortschreiten von Herz-Kreislaufkrankungen hat.
- Gleichzeitig mit einer erhöhten Durchlässigkeit der Darmwand kommen Zellwandbestandteile (Endotoxin) Gram-negativer Bakterien in Berührung mit dem Immunsystem und führen zu einer niedrigschwellige Entzündungsreaktion, die wiederum eine Atherosklerose fördert.
- Die Forschung der vergangenen Jahre hat es möglich gemacht, aus der Vielzahl der intestinalen Bakterienarten solche herauszufiltern, welche für den Erhalt oder eine Störung der Gesundheit verantwortlich sind. Diese „Schlüsselorganismen“ ermöglichen damit eine gezielte Analyse der Darmflora, die nicht nur erkennen lässt, dass bestimmte Risikofaktoren für die Entwicklung einer Atherosklerose vorliegen, sondern die es auch erlaubt gezielte Maßnahmen zur positiven Veränderung vorzuschlagen.

**FAZIT:** Damit besteht die Möglichkeit über die Analyse der Darmflora rechtzeitig weitere präventive Maßnahmen einzuleiten oder auch bestehende Therapien zu unterstützen. Dazu zählen Veränderungen des Lebensstils oder der Ernährung sowie die individualisierte auf die Schlüsselorganismen abgestimmte Gabe von Pro- und Präbiotika. Über eine personalisierte Therapie besteht damit die Möglichkeit zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen beizutragen.

Literatur:

Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, Tremaroli V, Fagerberg B, Petranovic D, Bäckhed F, Nielsen J. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun.* 2012;3:1245. doi: 10.1038/ncomms2266. PMID: 23212374; PMCID: PMC3538954.

Genetik: Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, Havulinna AS, Silander K, Sharma A. A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. *Lancet.* 2010;376(9750):1393-1400. PubMed PMID: 20971364; PubMed Central PMCID: PMC2965351. doi:10.1016/S0140-6736(10)61267-6. Epub 2010/10/26

SCFA: Bartolomeus H, Balogh A, Yakoub M, Homann S, Markó L, Höges S, Tsvetkov D, Krannich A, Wundersitz S, Avery EG, Haase N, Kräker K, Hering L, Maase M, Kusche-Vihrog K, Grandoch M, Fielitz J, Kempa S, Gollasch M, Zhumadilov Z, Kozhakhmetov S, Kuschuglova A, Eckardt KU, Dechend R, Rump LC, Forslund SK, Müller DN, Stegbauer J, Wilck N. Short-Chain Fatty Acid Propionate Protects From Hypertensive Cardiovascular Damage. *Circulation.* 2019 Mar 12;139(11):1407-1421. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036652. PMID: 30586752; PMCID: PMC6416008. Kasahara K, Krautkramer KA, Org E, Romano KA, Kerby RL, Vivas EI, Mehrabian M, Denu JM, Bäckhed F, Lusa AJ, Rey FE. Interactions between Roseburia intestinalis and diet modulate atherogenesis in a murine model. *Nat Microbiol.* 2018 Dec;3(12):1461-1471. doi: 10.1038/s41564-018-0272-x. Epub 2018 Nov 5. PMID: 30397344; PMCID: PMC6280189.

Bakterienzahl/Butyrat: Rivière A, Selak M, Lantin D, Leroy F, De Vuyst L. Bifidobacteria and Butyrate-Producing Colon Bacteria: Importance and Strategies for Their Stimulation in the Human Gut. *Front Microbiol.* 2016 Jun 28;7:979. doi: 10.3389/fmicb.2016.00979. PMID: 27446020; PMCID: PMC4923077.

Polyphenole: Shabbir U, Rubab M, Daliri EB, Chelliah R, Javed A, Oh DH. Curcumin, Quercetin, Catechins and Metabolic Diseases: The Role of Gut Microbiota. *Nutrients.* 2021 Jan 12;13(1):206. doi: 10.3390/nu13010206. PMID: 33445760; PMCID: PMC7828240.

Ballaststoffe: Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet.* 2019 Feb 23;393(10170):434-445. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31809-9. Epub 2019 Jan 10. Erratum in: *Lancet.* 2019 Feb 23;393(10170):406. PMID: 30638909.

Ernährung und Geographie: Vangay P, Johnson AJ, Ward TL, Al-Ghalith GA, Shields-Cutler RR, Hillmann BM, Lucas SK, Beura LK, Thompson EA, Till LM, Batres R, Paw B, Pergament SL, Saenyakul P, Xiong M, Kim AD, Kim G, Masopust D, Martens EC, Angkurawaranon C, McCreedy R, Kashyap PC, Cullane-Para KA, Knights D. US Immigration Westernizes the Human Gut Microbiome. *Cell.* 2018 Nov 1;175(4):962-972.e10. doi: 10.1016/j.cell.2018.10.029. PMID: 30388453; PMCID: PMC6498444.

Sonnenburg JL, Sonnenburg ED. Vulnerability of the industrialized microbiota. *Science.* 2019 Oct 25;366(6464):eaaw9255. doi: 10.1126/science.aaw9255. PMID: 31649168.

Inflammation: Li J, Lee DH, Hu J, Tabung FK, Li Y, Bhupathiraju SN, Rimm EB, Rexrode KM, Manson JE, Willett WC, Giovannucci EL, Hu FB. Dietary Inflammatory Potential and Risk of Cardiovascular Disease Among Men and Women in the U.S. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Nov 10;76(19):2181-2193. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.535. PMID: 33153576; PMCID: PMC7745775.

Lipidspiegel: Fu J, Bonder MJ, Cenit MC, Tigchelara EF, Maatman A, Dekens JA, Brandsma E, Marczyńska J, Imhann F, Weersma RK, Franke L, Poon TW, Xavier RJ, Gevers D, Hofker MH, Wijmenga C, Zhernakova A. The Gut Microbiome Contributes to a Substantial Proportion of the Variation in Blood Lipids. *Circ Res.* 2015 Oct 9;117(9):817-24. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306807. Epub 2015 Sep 10. PMID: 26358192; PMCID: PMC4596485.

ESC-Guidelines: Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):507. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):546-547. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Sep 14; PMID: 32860505.

Prä- und Probiotika: Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res.* 2017 Mar 31;120(7):1183-1196. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309715. PMID: 28360349; PMCID: PMC5390330.

Moulidi J, Alizadeh M, Davari M, Golmohammadi A, Maleki V. The efficacy and safety of probiotics intervention in attenuating cardiac remodeling following myocardial infarction: Literature review and study protocol for a randomized, double-blinded, placebo controlled trial. *Contemp Clin Trials Commun.* 2019 Apr 13;15:100364. doi: 10.1016/j.conctc.2019.100364. PMID: 31193187; PMCID: PMC6520668.

Malik M, Suboc TM, Tyagi S, Salzman N, Wang J, Ying R, Tanner MJ, Kakarla M, Baker JE, Widlansky ME. Lactobacillus plantarum 299v Supplementation Improves Vascular Endothelial Function and Reduces Inflammatory Biomarkers in Men With Stable Coronary Artery Disease. *Circ Res.* 2018 Oct 12;123(9):1091-1102. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313565. PMID: 30355158; PMCID: PMC6205737.

TMA/TMAO: Zhang Y, Wang Y, Ke B, Du J. TMAO: how gut microbiota contributes to heart failure. *Transl Res.* 2021 Feb;228:109-125. doi: 10.1016/j.trsl.2020.08.007. Epub 2020 Aug 22. PMID: 32841736.

Din AU, Hassan A, Zhu Y, Yin T, Gregersen H, Wang G. Amelioration of TMAO through probiotics and its potential role in atherosclerosis. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2019 Dec;103(23-24):9217-9228. doi: 10.1007/s00253-019-10142-4. Epub 2019 Oct 26. PMID: 31655880.

Rath S, Heidrich B, Pieper DH, Vital M. Uncovering the trimethylamine-producing bacteria of the human gut microbiota. *Microbiome.* 2017 May 15;5(1):54. doi: 10.1186/s40168-017-0271-9. PMID: 28506279; PMCID: PMC5433236.

Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, Feldstein AE, Britt EB, Fu X, Chung YM, Wu Y, Schauer P, Smith JD, Allayee H, Tang WH, DiDonato JA, Lusis AJ, Hazen SL. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011 Apr 7;472(7341):57-63. doi: 10.1038/nature09922. PMID: 21475195; PMCID: PMC3086762.

Haghikia A, Li XS, Liman TG, Bledau N, Schmidt D, Zimmermann F, Kränkel N, Widera C, Sonnenschein K, Haghikia A, Weissenborn K, Fraccarollo D, Heimesaat MM, Bauersachs J, Wang Z, Zhu W, Bavendiek U, Hazen SL, Endres M, Landmesser U. Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine N-Oxide Predicts Risk of Cardiovascular Events in Patients With Stroke and Is Related to Proinflammatory Monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018 Sep;38(9):2225-2235. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311023. PMID: 29976769; PMCID: PMC6202215.