



Ökosystempflege statt Kampf

Studien zeigen: Gesundes Mikrobiom ist Prophylaxe und Therapie gegen Covid-19-Infekt

Im letzten Jahrzehnt fand in der Medizin ein bedeutender Paradigmenwechsel statt, indem das Ausmaß der Bedeutung der Darmflora für die Gesundheit des ganzen Körpers erkannt und wissenschaftlich untermauert wurde. Zu den Tausenden von Studien über die gesundheitliche Bedeutung des Darmmikrobioms gesellen sich auch schon einige zum Thema Mikrobiom und SARS CoV 2. Forscher in China, Hongkong, Frankreich und Italien haben interessante Wechselwirkungen mit Zusammensetzung, Diversität und Menge von enteralem Mikrobiom und Mykobiom aufgedeckt. Hier zeigen sich Hinweise auf die Heilwirkung einer gesunden Bakterienbesiedlung auch bei Covid-19-Infektionen.

Es ist bekannt, dass Covid-19-Viren in menschliche Zellen über die ACE-Rezeptoren der Epithelien eindringen. Diese kommen nicht nur in der Lunge, sondern auch vermehrt in Dünndarm-Enterocyten vor. Dass diese von Covid-19 besiedelt werden können, wurde mehrfach gezeigt [17,20]. Eine Besiedlung der Enterocyten erfolgt allerdings nur bei einem Teil der Patienten. In diesen Studien wurden auch vermehrungsfähige Viren in einem Teil der Stuhlproben nachgewiesen [17,20]. In beiden Studien wurden bei 17 % [20] bis 53 % [17] der Covid-19-Patienten in den Stuhlproben entsprechende Viren durch PCR bestätigt, bei einem Teil der Patienten auch noch bis zu

zwei Wochen nach negativem PCR-Test des nasopharyngealen Abstrichs. Bei zusätzlicher gastrointestinaler Infektion ist es daher sehr wohl möglich, dass die Infektion auf dem fäkal-oralen Wege weitergegeben werden könnte und dies über den Zeitraum des Atemwegsinfektes hinaus [17].

Bei einer Infektion mit Covid-19 wird die Bildung von T- und B-Lymphozyten angeregt. B-Lymphozyten reifen zu Plasmazellen, diese produzieren polyklonale Immunkomplexe, meist IgG, oft IgA und IgM. Hierdurch kann eine regelrechte Typ-III-Unverträglichkeitsreaktion erfolgen [14]. Gleichzeitig wird die Bildung von Cytokinen, insbesondere Interleukin 6, stimuliert und die Bildung von Megacaryozyten und Blutplättchen angeregt. Wenn weitere verschlimmernde Faktoren, wie z. B. die Bildung von Antiphospholipid-Antikörpern, hinzukommen, entgleist die Situation in Form einer systemischen Entzündungsreaktion und einer erhöhten Thrombosegefahr [14].

Nun hat man auch entdeckt, dass eine Besiedlung mit Covid-19-Viren offensichtlich eine Fehlbesiedlung im Darm [18,19,20] fördert, wie auch umgekehrt eine Fehlbesiedlung eine Infektion wahrscheinlicher macht [15,3]. Bei einer Dysbiose wird über die Darm-Lungen-Achse die Abwehrfunktion des Lungenepithels beeinträchtigt [1].

Die Infektion dauert länger, die Patienten sind länger im Krankenhaus und die Schwere der Erkrankung nimmt zu [18,20].

Einige der erwünschten Darmbakterien fördern eine schnelle und gesunde Abwehr der Krankheitserreger. Andere bewahren vor einer überschießenden Abwehrreaktion, die zu einer Silent Inflammation oder gar einer akuten entzündlichen Entgleisung führen kann [4,5].

Zu den entzündungsfördernden Bakterien gehören vor allem LPS-tragende Bakterien und Fäulniskeime, wie toxinbildende Arten der Gattung *Clostridium*. Das Immunsystem modulierend, gegen eine überschießende Cytokinreaktion, wirken Bifidobakterien sowie das bewährte Team aus *Akkermansia muciniphila* und *Faecalibacterium prausnitzii*. *Akkermansia* erzeugt kurzkettige Fettsäuren, die *Faecalibacterium* dann zu Buttersäure weiterverarbeitet. Diese ernährt und stärkt damit die Darmschleimhaut.

Mikrobiomschäden beeinflussen Schwere der Covid-19-Infektion

Besonders interessant erscheint mir eine aktuelle Studie aus Hongkong [20]. Dort wurde in zwei Krankenhäusern, dem Prince of Wales und dem United Christian Hospital,

zwischen Februar und Mai 2020 der Gesundheitszustand von je 100 Patienten mit positivem PCR-Test anhand von Blut- und Stuhlproben untersucht. Sie wurden in 4 Gruppen mit milden, moderaten, schweren und kritischen Symptomen eingeteilt. Ihre Ergebnisse wurden mit denen von 78 gesunden Freiwilligen verglichen. Bei 27 erfolgte eine Beobachtung bis 30 Tage nach dem negativen Ergebnis des Nasenabstrichs per PCR-Analyse.

Obwohl die Patientengruppe mit durchschnittlich 36 Jahren jünger war als die Kontrollgruppe (Mittelwert 46 Jahre), war sie stärker mit Komorbiditäten wie Übergewicht, Bluthochdruck, erhöhten Blutfettwerten, Diabetes und Herzbeschwerden belastet [20]. 17 % der Patientengruppe hatte Durchfall, dagegen 0 % der Kontrollgruppe.

Vermehrt waren die Vertreter der Bacteroidetes, vermindert die der Actinobacteria. 37 % der Patienten erhielten Antibiotika. Durch Covid-19 oder die Antibiotikagabe wurden u. a. vermehrt: *Ruminococcus gnavus*, *Ruminococcus torques* und *Bacteroides dorei* bei Verminderung von *Bifidobacterium adolescentis*, *Faecalibacterium prausnitzii* und *Eubacterium rectale*.

Allein durch den Infekt – ohne Antibiotikaeinfluss – waren *Parabacteroides*, *Suttrella wadsworthensis* und *Bacteroides caccae* vermehrt und dagegen *Adlercreutzia equolifaciens*, *Dorea formicigenerans* und *Clostridium leptum* vermindert. Der Gehalt an *F. prausnitzii* und *Bifidobacterium bifidum* korrelierte signifikant negativ mit der Schwere der Erkrankung. Auch der Gehalt einiger anderer Arten u. a. *Bifidobacterium adolescentis* und *Eubacterium rectale* zeigte einen Rückgang mit Schwere der Erkrankung, wenn auch nicht signifikant.

Vermindert waren bei Covid-19-Patienten mit zunehmender Schwere der Erkrankung vor allem die als immunsystemmodulierend bekannten Symbionten *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* und sowie die *Bifidobacteria* [20].

Die Marker C-X-C motif ligand 10 (CXCL10), IL-10, TNF- α , AST, GGT, CRP, LDH, NT-proBNP und BSG zeigten ebenso signifikante Zusammenhänge – sowohl mit der Schwere der Erkrankung, als auch mit dem Grad der Dysbiose [20]. Auch 30 Tage nach negativem PCR-Test war das Mikrobiom noch nachhaltig geschädigt.



Aktuelle Studien zeigen tatsächlich interessante neue Zusammenhänge zwischen dem Darm-Mikrobiom und dem Verlauf einer Covid-19-Infektion.
© Paulista – stock.adobe.com

Da es sich nur um eine Verlaufsstudie handelt, kann aus der Korrelation nicht abgeleitet werden, ob die Dysbiose Ursache oder Folge der Erkrankung war – beides ist denkbar, vermutlich besteht eine Wechselwirkung [20].

Die Zusammensetzung des Mikrobioms änderte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe in positiver Korrelation mit dem Anstieg der Entzündungsmarker IL6, 8 und 10, sowie CRP und LDH als Zeichen einer Immunsystemaktivierung und Gewebeschädigung. Dies, so die Autoren, weist auf einen Zusammenhang zwischen der Schädigung des Mikrobioms und der Schwere des Covid-19-Infekts hin. Einige der Patienten entwickelten auch nach negativem PCR-Test eine autoimmune Reaktion als Zeichen einer systemischen entzündlichen Erkrankung, teilweise mit Kawasaki Syndrom ähnlichen Symptomen bei Kindern [20].

Antibiotika sind wenig hilfreich

Die Gabe von Antibiotika hatte keinen positiven Einfluss auf die Dauer der Erkrankung. Im Gegenteil: Die Autoren raten im Fall einer Covid-19-Infektion eher von einer Antibiotikagabe ab, da diese auch immer die natürliche Bakterienbesiedlung schädigen und somit indirekt den Virenfekt sogar verlängern oder verschlimmern könnte [20].

Einige Studien belegen die Wirksamkeit vieler TCM-Medikamente gegen SARS CoV 2 [8] und betrachten sie als mögliche Quelle für wirksame Therapeutika. Dies erklären die Autoren unter anderem mit ihrer förderlichen Wirkung auf eine gesunde Mikrobiomzusammensetzung [8].

Wirkung von Immunsuppressiva noch unklar

Über die Wirkung von Immunsuppressiva gibt es widersprüchliche Berichte. In einer Diskussion zwischen einer französischen und einer italienischen Forschergruppe in Gastroenterology [7,14] kann man lesen: Da sowohl in einem Krankenhaus in Bergamo wie auch in Wuhan (innerhalb von 2 Monaten) unter 550 Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung keine Covid-Fälle auftraten, postulierte die italienische Gruppe [14], dass Immunsuppressiva die Infektion verhinderten und nicht, wie von vielen Patienten befürchtet, begünstigten. Dies Aussage empfand die französische Gruppe [7] als übereilte Schlussfolgerung, da zu diesem frühen Zeitpunkt im März 2020 nach ihren Hochrechnungen nur etwa 7 % der Franzosen mit dem neuen Virus Kontakt gehabt haben konnten und davon die Menschen mit CED Erkrankungen ein sehr geringer Teil seien.

Brenner und Kollegen [2] postulierten ebenso, dass Immunsuppressiva die Wahrscheinlichkeit oder Schwere eines Covid-19-Infekts nicht erhöhen. Sehr wahrscheinlich begünstigen sie die Infektion, verlängern die Dauer, vermindern aber wiederum die Wahrscheinlichkeit einer Entgleisung im Sinne eines Cytokin-Sturms.

Zu Glucocorticoiden beobachtete die Arbeitsgruppe aus Hong Kong, dass sich die Dauer der Hospitalisierung unter Einnahme verlängerte. Daher rieten Tao Zuo und Kollegen [20] von einer Glucocorticoid-Gabe ab, soweit sie nicht aus anderen Gründen zwingend notwendig sei.

Die Rolle der Darm-Pilze

Dieselbe Forschergruppe belegte in einer anderen Studie [19] einen Anstieg von Menge und Diversität (um Faktor 2,5) der Pilze im Darmmykobiom mit der Schwere der Erkrankung bei einer Covid-19-Infektion an 30 Krankenhaus-Patienten in Hongkong. Insbesondere beobachteten sie eine Zunahme von opportunistischen pilzlichen Pathogenen wie *Candida albicans*, *Candida auris* und *Aspergillus flavus* gegenüber den Kontrollen. Bei einer Untergruppe der Covid-19-Erkrankten waren auch 12 Tage nach negativem PCR-Test die zwei Atemwegspathogenen Pilzarten *Aspergillus flavus* und *A. niger* noch deutlich erhöht. Darmbakterien können das Wachstum von *C. albicans* und anderen opportunistischen Darmpilzen unterdrücken. Dies erfolgt über den TOR (target of rapamycin) signaling pathway und durch Tryptophan-Metaboliten, die für eine IL-22-abhängige Antwort der Mucosa verantwortlich sind [6,13].

De Angelis M. et al. [5] wiesen nach, dass manche Probiotika in der Lage sind, durch die Induktion von Interferon Gamma eine Besiedlung mit *Candida* im Darm zu vermindern. D'Etorre G. et al. [4] zeigten die Wirksamkeit eines anderen Probiotikums bei Covid-19 Patienten. Es führte zu einer signifikant beschleunigten Remission von gastro-intestinalen Symptomen sowie von Fieber, Husten, Atemnot, Kopfschmerzen und Myalgien, sowie zu einem deutlich verminderten Risiko eines Lungenversagens im Vergleich zur nicht mit Probiotika behandelten Gruppe.

Wie Künstliche Intelligenz helfen kann

Eine Forschergruppe [8,9] aus China (Wuhan und Anhui) forschte nach Parametern zur Vorhersage von Verlauf und Schweregrad einer Covid-19-Infektion. Dazu wurden die Daten von 1000 Kontrollpersonen mit Hilfe von Künstlicher Intelligenz, KI, verglichen mit Stuhlproben von 19 Covid-19-Patienten. Die Zusammensetzung des Mikrobioms war gegenüber der Kontrollgruppe extrem verändert. So konnten sie mit 90%-iger Wahrscheinlichkeit mit Hilfe der Zusammensetzung des Mikrobioms (genetische Analyse) vorhersagen, welche Patienten einen schweren Verlauf erfahren.

Eine spätere Clearance von der Viruslast fanden sie in Korrelation mit zunehmendem Lebensalter, bei verspäteter Behandlung, Hae-

moptysis (Bluthusten), Durchfall, Einnahme von Glucocorticoiden, Leukopenie und wenn erhöhte Transaminasewerte zu finden waren [9]. Auch Wan et al. [16] wiesen nach, dass das Auftreten von Durchfall mit der Schwere der Erkrankung korrelierte.

So zeigen sich tatsächlich interessante neue Zusammenhänge zwischen Mikrobiom und Verlauf der Erkrankung. Aber, wie immer gilt: Further studies are necessary.

Fazit

Auch zur Vorbeugung oder bei einer Behandlung von einer Covid-19-Infektion ist eine ausgewogene Darmflora bzw. eine Darmsanierung ein sehr wesentlicher Beitrag zur Gesundheit – für ein geringeres Erkrankungsrisiko und eine schnellere Genesung mit weniger Komplikationen.

Dr. rer. nat. Susanne Beckmann
Heilpraktikerin und Biologin
Soul & Body
Härtenstr. 91
72127 Kusterdingen-Immenhausen
hp.susanne.beckmann@gmail.com
www.SB-Susanne-Beckmann.de



Dr. Susanne Beckmann

Literatur:

- 1] Aktas Busra. and Aslim Belma, Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19, *Turkish Journal of Biology* (2020)
- 2] Brenner Erica J., et al., Corticosteroids, But Not TNF Antagonists, Are Associated With Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results From an International Registry, *Gastroenterology* 159 (2020)
- 3] Ceccarelli Giancarlo et al., Probiotics and COVID-19, *The Lancet Gastroenterology and Hepatology* (Aug 2020)
- 4] d'Etorre Gabriela, et al., Challenges in the Management of SARS-CoV2 Infection: The Role of Oral Bacteriotherapy as Complementary Therapeutic Strategy to Avoid the Progression of COVID-19, *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, (Jul 2020)
- 5] De Angelis Massimiliano et al., Short-Term Probiotic Administration Increases Fecal-Anti *Candida* Activity in Healthy Subjects, *Microorganisms*, (Jun 2019)

6] Garcia C., et al., *The Human Gut Microbial Metabolome Modulates Fungal Growth via the TOR Signaling Pathway*. *MSphere* (Dec 2017)

7] Gower-Rousseau Corinne et al., *Gastroenterology* Vol. 160, No. 1, Correspondence (2020)

8] Maozhen Han et al., *Utilizing microbiome approaches to assist source tracking, treatment and prevention of COVID-19: Review and assessment*, *Computational and Structural Biotechnology Journal* 18 (2020)

9] Maozhen Han et al., *Developing a multivariable risk prediction model to predict prolonged viral clearance in patients with COVID-19*, *Journal of Infection* 82 (2021)

10] Marazzato Massimiliano et al., *Dysbiosis in SARS-CoV-2 infected patients*, *Gastroenterology* 12.056 (2021)

11] Norsal L., et al., *Uneventful Course in Patients With Inflammatory Bowel Disease During the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Outbreak in Northern Italy*, *Gastroenterology* Vol. 160, No. 1 Correspondence, (2020)

12] Parit Rahul and Jayavel Sridhar, *Association of ACE inhibitors and angiotensin type II blockers with ACE2 overexpression in COVID-19 comorbidities: A pathway-based analytical study*. *European Journal of Pharmacology* 896 (2021)

13] Romani, Luigina, et al. *Microbiota control of a tryptophan-AhR pathway in disease tolerance to fungi*, *European Journal of Immunology*, 44(11), Nov. 2014

14] Roncati, Luca et al. *Correspondence: The COVID-19 Arterial Thromboembolic Complications: From Inflammation to Immunothrombosis Through Antiphospholipid Autoantibodies*, *Annals of Vascular Surgery* (2021)

15] Verdecchia Paolo et al., *The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection*. *European Journal of Internal Medicine* 76 (2020)

16] Wan, Yunle et al., *Enteric involvement in hospitalised patients with COVID-19 outside Wuhan*. *Lancet Gastroenterology and Hepatology* (2021)

17] Xiao, Fei et al., *Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2*, *Gastroenterology* 158 (2020)

18] Yeoh, Yun Kit et al., *Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19*, *Gut* 70 (2021)

19] Zuo Tao, et al. *Alterations in Fecal Fungal Microbiome of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization until Discharge*, *Gastroenterology* 159 (2020)

20] Zuo Tao et al. *Alterations in Gut Microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization*, *Gastroenterology* (2020)

Keywords: Mikrobiom, Darmbakterien, Darmgesundheit, Mykobiom, Covid-19, Darm-Hirn-Achse