

## **Eine mangelhafte Butyrat-Produktionskapazität im Darmmikrobiom von Patienten mit Myalgischer Enzephalomyelitis/Chronischem Fatigue-Syndrom ist mit Fatigue-Symptomen verbunden**

Abstrakt Hintergrund Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Erschöpfungssyndrom (ME/CFS) ist eine komplexe, schwächende Erkrankung unbekannter Ursache, für die es keine spezifische Therapie gibt. Patienten, die an ME/CFS leiden, leiden häufig unter anhaltender Müdigkeit, postoperativem Unwohlsein, kognitiver Dysfunktion, Schlafstörungen, orthostatischer Intoleranz, Fieber und Reizdarmsyndrom (IBS). Jüngste Beweise deuten auf eine Dysbiose des Darmmikrobioms bei ME/CFS hin. Die meisten früheren Studien sind jedoch durch eine geringe Stichprobengröße, unterschiedliche klinische Kriterien zur Definition von Fällen, begrenzte geografische Stichproben, Abhängigkeit von Bakterienkulturen oder 16S-rRNA-Gensequenzierung oder unzureichende Berücksichtigung von Störfaktoren, die die Zusammensetzung des Mikrobioms beeinflussen können, eingeschränkt. In der vorliegenden Studie haben wir das fäkale Mikrobiom in der bisher größten prospektiven Fall-Kontroll-Studie (n = 106 Fälle, n = 91 gesunde Kontrollen) untersucht, an denen Probanden aus geografisch unterschiedlichen Gemeinschaften in den Vereinigten Staaten teilnahmen. Ergebnisse Unter Verwendung von Shotgun-Metagenomik und qPCR und strengen statistischen Analysen, die wichtige Kovariaten kontrollierten, identifizierten wir eine verringerte relative Häufigkeit und Menge von Faecalibacterium-, Roseburia- und Eubacterium-Spezies und eine erhöhte Bakterienbelastung im Kot von Patienten mit ME/CFS. Diese bakteriellen Taxa spielen eine wichtige Rolle bei der Produktion von Butyrat, einem multifunktionalen bakteriellen Metaboliten, der die menschliche Gesundheit fördert, indem er den Energiestoffwechsel, Entzündungen und die Darmbarrierefunktion reguliert. Funktionelle metagenomische und qPCR-Analysen waren konsistent mit einer mangelhaften mikrobiellen Fähigkeit, Butyrat entlang des Acetyl-CoA-Wegs bei ME/CFS zu produzieren. Metabolomische Analysen von kurzkettigen Fettsäuren (SCFAs) bestätigten, dass die fäkale Butyratkonzentration bei ME/CFS signifikant reduziert war. Darüber hinaus fanden wir, dass der Grad des Mangels an Butyrat-produzierenden Bakterien mit der Schwere der Müdigkeitssymptome bei ME/CFS-Patienten korrelierte. Schließlich liefern wir Beweise dafür, dass die IBS-Komorbidität eine wichtige Kovariate ist, die in Studien zum Mikrobiom von ME/CFS-Patienten zu berücksichtigen ist, da Unterschiede in der Mikrobiota-Alpha-Diversität, einigen bakteriellen Taxa und Propionat eindeutig mit der selbstberichteten RDS-Diagnose verbunden waren. Schlussfolgerungen Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass bei ME/CFS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ein grundlegendes Defizit in der Butyrat-Produktionskapazität des Darmmikrobioms besteht. Die von uns beobachteten Beziehungen zwischen der Symptomschwere und diesen Störungen des Darmmikrobioms können auf einen pathomechanistischen Zusammenhang hinweisen, jedoch sind zusätzliche Untersuchungen erforderlich, um einen kausalen Zusammenhang zu ermitteln. Diese Ergebnisse unterstützen klinische Studien, die den Nutzen diätetischer, probiotischer und präbiotischer Interventionen zur Steigerung der Butyratproduktion im Dickdarm bei ME/CFS untersuchen. Konkurrierende Zinserklärung Die Autoren haben kein konkurrierendes Interesse erklärt. Finanzierungsnachweis Diese Studie wurde ermöglicht durch den Zuschuss der National Institutes of Health an das Center for Solutions for

ME/CFS der Columbia University (Zuschuss Nr. 1U54AI138370). Autorenerklärungen Ich bestätige, dass alle relevanten ethischen Richtlinien befolgt wurden und alle erforderlichen Genehmigungen des IRB und/oder der Ethikkommission eingeholt wurden. Jawohl Die Einzelheiten des IRB/der Aufsichtsbehörde, die die Genehmigung oder Ausnahme für die beschriebene Forschung erteilt haben, sind nachstehend aufgeführt: Das Institutional Review Board (IRB) des Columbia University Medical Center hat diese Arbeit ethisch gebilligt. Ich bestätige, dass alle erforderlichen Einwilligungen von Patienten/Teilnehmern eingeholt und die entsprechenden institutionellen Formulare archiviert wurden und dass alle enthaltenen Patienten-/Teilnehmer-/Proben-Identifikatoren außerhalb der Studie niemandem (z. B. Krankenhauspersonal, Patienten oder Teilnehmern selbst) bekannt waren Gruppe kann daher nicht zur Identifizierung von Personen verwendet werden. Jawohl Mir ist bewusst, dass alle klinischen Studien und alle anderen prospektiven interventionellen Studien in einem von der ICMJE zugelassenen Register wie ClinicalTrials.gov registriert werden müssen. Ich bestätige, dass eine solche im Manuskript berichtete Studie registriert wurde und die Studienregistrierungs-ID angegeben ist (Hinweis: Wenn Sie eine prospektive Studie rückwirkend registriert haben, geben Sie bitte im Feld Studien-ID eine Erklärung an, warum die Studie nicht im Voraus registriert wurde) . Jawohl Ich habe alle einschlägigen Richtlinien für die Forschungsberichterstattung befolgt und die relevante(n) Checkliste(n) für die Forschungsberichterstattung des EQUATOR-Netzwerks sowie gegebenenfalls anderes relevantes Material als ergänzende Dateien hochgeladen.