

Aus der Klinik für Innere Medizin V – Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und
Umweltmedizin
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. R. Bals

**Vergleichende Analyse des Mikrobioms bei Patientinnen und Patienten mit Chronisch
obstruktiver Lungenerkrankung und Leistungssportlerinnen und -sportlern im
Rahmen der IMAGINE-Studie**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2025**

vorgelegt von: Nikolas Loka Hanna
geb. am: 11.04.1998 in Aschaffenburg

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Zusammenfassung	6
1.1 Zusammenfassung	6
1.2 Abstract	8
2 Einleitung	9
2.1 Mikrobiom.....	9
2.1.1 Fortschritte in der Mikrobiomforschung	10
2.1.2 Limitationen der Mikrobiomforschung	11
2.1.3 Spezifische Rolle des Mikrobioms in der Mundhöhle und den Atemwegen ..	12
2.1.4 Unterschiede im Mikrobiom bei COPD und Leistungssport.....	12
2.1.5 Relevanz spezifischer Abstrichstellen	14
2.2 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	15
2.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren	15
2.2.2 Diagnostik und Klassifikation.....	16
2.2.3 Therapieansätze	19
2.3 Fragestellung	20
3 Material und Methodik.....	20
3.1 Patientenkollektiv	21
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	21
3.3 Mikrobiologische Abstriche	22
3.4 Statistische Methoden	23
4 Ergebnisse	25
4.1 Charakterisierung der Studienpopulation und der Vergleichsgruppe	25
4.2 Auswertung Mikrobiologische Abstriche.....	29
4.2.1 Speichelabstrich.....	29
4.2.2 Rachenabstrich.....	32
4.2.3 Augenabstrich	34
4.2.4 Interdentalabstrich	36
5 Diskussion.....	38
5.1 Detaillierte Diskussion der Alpha- und Beta-Diversitätsergebnisse	39
5.2 Wirkungsweise entzündungsfördernder und schützender Bakterien.....	40
5.3 Klinische Relevanz und potenzielle therapeutische Ansätze	42
5.4 Limitationen	45

5.5 Perspektiven für zukünftige Forschung	45
5.6 Schlussfolgerungen und Implikationen für die Praxis	47
6 Literaturverzeichnis.....	49
7 Danksagung	62
8 Lebenslauf.....	63

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassifikation der GOLD-Kategorien	19
Abbildung 2: absolute und relative Häufigkeiten der Geschlechter des COPD-Patientenkollektivs	25
Abbildung 3: einfaches Histogramm: Alter der COPD-Patientinnen und -Patienten bei Vorstellung	26
Abbildung 4: einfaches Histogramm: BMI der COPD-Patientinnen und -Patienten bei Vorstellung	26
Abbildung 5: a) Boxplot: Alpha-Diversität beider Kohorten im Speichelabstrich, b) NMDS-Plot: Beta-Diversität im Speichelabstrich, c) Boxplots: Vergleich der relativen Häufigkeiten der zwölf signifikant unterschiedlichsten Bakterienarten im Speichelabstrich, d) gestapeltes Balkendiagramm: Mikrobielle Zusammensetzung beider Kohorten im Speichelabstrich	31
Abbildung 6: a) Boxplot: Alpha-Diversität beider Kohorten im Rachenabstrich, b) NMDS-Plot: Beta-Diversität im Rachenabstrich, c) Boxplots: Vergleich der relativen Häufigkeiten der zwölf signifikant unterschiedlichsten Bakterienarten im Rachenabstrich, d) gestapeltes Balkendiagramm: Mikrobielle Zusammensetzung beider Kohorten im Rachenabstrich	33
Abbildung 7: a) Boxplot: Alpha-Diversität beider Kohorten im Augenabstrich, b) NMDS-Plot: Beta-Diversität im Augenabstrich, c) Boxplots: Vergleich der relativen Häufigkeiten der zwölf signifikant unterschiedlichsten Bakterienarten im Augenabstrich, d) gestapeltes Balkendiagramm: Mikrobielle Zusammensetzung beider Kohorten im Augenabstrich	35
Abbildung 8: a) Boxplot: Alpha-Diversität beider Kohorten im Interdentalabstrich, b) NMDS-Plot: Beta-Diversität im Interdentalabstrich, c) Boxplots: Vergleich der relativen Häufigkeiten der zwölf signifikant unterschiedlichsten Bakterienarten im Interdentalabstrich, d) gestapeltes Balkendiagramm: Mikrobielle Zusammensetzung beider Kohorten im Interdentalabstrich	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation des Schweregrads der Atemwegsobstruktion bei COPD (auf Grundlage des post-bronchodilatatorisch ermittelten FEV1)	16
Tabelle 2: Modifizierte MRC-Dyspnoe-Skala zur Beurteilung der Atemnot bei COPD	17
Tabelle 3: CAT-Test zur Beurteilung der Symptome bei COPD-PatientInnen	18
Tabelle 4: Rauchstatus der COPD-Patientinnen und -Patienten	27
Tabelle 5: GOLD-Stadien der COPD-Studienpopulation zum Zeitpunkt der Vorstellung	27
Tabelle 6: Deskriptive Analyse des COPD Assessment Test, mMRC Dyspnoe-Score und der Anzahl der Exazerbationen der COPD-Studienpopulation zum Zeitpunkt der Vorstellung	28
Tabelle 7: Demografische Grunddaten der Studienkohorten im Vergleich	29

Abkürzungsverzeichnis

AATD	Alpha-1-Antitrypsin-Mangel
BMI	Body-Mass-Index
CAT	COPD Assesment Test
CLR	Center Log Ratio
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
FEV₁	forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Ausatemungssekunde
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
IL-6	Interleukin-6
IL-10	Interleukin-10
IMAGINE	Identification of microbial antibiotics to protect the physiologic microbiota at body surfaces
KI	Künstliche Intelligenz
mMRC	Modified British Medical Research Council Questionnaire
NMDS	nicht-metrische multidimensionale Skalierung
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PERMANOVA	Permutational Multivariate Analysis of Variance
SCFA	short chain fatty acids
TNF-α	Tumornekrosefaktor- α
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Einleitung: Das Mikrobiom, die Gesamtheit der Mikroorganismen, die den menschlichen Körper besiedeln, spielt eine zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung der Gesundheit und ist an zahlreichen pathophysiologischen Prozessen beteiligt. Diese Arbeit untersucht den Einfluss des Gesundheitszustands und unterschiedlicher Lebensstile auf die mikrobiellen Gemeinschaften in verschiedenen Körperregionen wie Speichel, Rachen, Augen und Zahnzwischenräumen. Im Mittelpunkt steht der Vergleich zwischen Patientinnen und Patienten mit Chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und Leistungssportlerinnen und -sportlern. Ziel ist es, die Zusammenhänge zwischen den mikrobiellen Profilen und pathophysiologischen Prozessen zu identifizieren, um neue Ansätze für Prävention und Therapie der COPD zu entwickeln.

Methoden: Im Rahmen der IMAGINE-Studie wurden mikrobiologische Proben von COPD-Patientinnen und -Patienten sowie Leistungssportlerinnen und -sportlern analysiert. Hierbei kam eine metagenomische Shotgun-Sequenzierung zum Einsatz, ergänzt durch bioinformatische Tools zur Identifikation mikrobieller Taxonomien, zur Bestimmung der funktionellen Potenziale sowie zur Assemblierung metagenomischer Daten. Statistische Verfahren wie die permutative multivariate Varianzanalyse wurden angewendet, um Unterschiede in der Zusammensetzung und Diversität der mikrobiellen Gemeinschaften zu quantifizieren.

Ergebnisse: Die Ergebnisse zeigen deutliche Unterschiede in der mikrobiellen Zusammensetzung zwischen Patientinnen und Patienten mit COPD und Leistungssportlerinnen und -sportlern. Während die Diversität der mikrobiellen Gemeinschaften in bestimmten Körperregionen vergleichbar war, wiesen Patientinnen und Patienten COPD eine signifikant höhere Präsenz entzündungsfördernder Bakterien wie *Streptococcus* und *Veillonella* auf. Diese Mikroorganismen könnten mit Krankheitsprogression und chronischen Entzündungsprozessen assoziiert sein. Im Gegensatz dazu wiesen Leistungssportlerinnen und -sportler eine stabilere mikrobielle Gemeinschaft mit einer höheren Präsenz protektiver Mikroorganismen wie *Lactobacillus* auf, die eine schützende Wirkung auf die Gesundheit haben könnten.

Schlussfolgerung: Diese Arbeit zeigt einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Mikrobiom und der Pathogenese der COPD sowie den potenziellen protektiven Effekten eines gesunden Lebensstils auf. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine gezielte Modulation des Mikrobioms, etwa durch probiotische Therapien oder Lebensstilinterventionen, vielversprechende Ansätze für Prävention und Therapie darstellen könnte. Zukünftige Studien sollten jedoch die kausalen Beziehungen zwischen mikrobiellen Profilen und Krankheitsverläufen genauer untersuchen, um fundierte und personalisierte Behandlungsstrategien zu entwickeln.

1.2 Abstract

Comparative Analysis of the Microbiome in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Elite Athletes in the Context of the IMAGINE Study

Introduction: The microbiome, the totality of microorganisms that colonize the human body, plays a central role in the maintenance of health and is involved in numerous pathophysiological processes. This study investigates the influence of health status and different lifestyles on the microbial communities in different body regions such as saliva, throat, eyes and interdental spaces. The focus is on the comparison between patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and competitive athletes. The aim is to identify the relationships between the microbial profiles and pathophysiological processes in order to develop new approaches for the prevention and treatment of COPD.

Methods: As part of the IMAGINE study, microbiological samples from COPD patients and competitive athletes were analyzed. Metagenomic shotgun sequencing was used, supplemented by bioinformatic tools to identify microbial taxonomies, determine functional potentials, and assemble metagenomic data. Statistical methods such as permutative multivariate variance analysis were used to quantify differences in the composition and diversity of microbial communities.

Results: The results show clear differences in the microbial composition between patients with COPD and competitive athletes. While the diversity of microbial communities was comparable in certain regions of the body, patients with COPD had a significantly higher presence of pro-inflammatory bacteria such as *Streptococcus* and *Veillonella*. These microorganisms could be associated with disease progression and chronic inflammatory processes. In contrast, competitive athletes had a more stable microbial community with a higher presence of protective microorganisms such as *Lactobacillus*, which could have a protective effect on health.

Conclusion: This study shows a possible link between the microbiome and the pathogenesis of COPD as well as the potential protective effects of a healthy lifestyle. The results suggest that targeted modulation of the microbiome, for example through probiotic therapies or lifestyle interventions, could represent promising approaches for prevention and therapy. However, future studies should investigate the causal relationships between microbial profiles and disease progression in more detail in order to develop well-founded and personalized treatment strategies.

2 Einleitung

Dank moderner molekularer Techniken und Fortschritten in der Genomsequenzierung ist es heute möglich, Mikrobiota präzise zu charakterisieren und ihren Einfluss auf diverse Krankheitsbilder detailliert zu analysieren (1,2). Unter anderem wird ein potenzieller Zusammenhang zwischen dem Mikrobiom und der COPD vermutet (3,4). Ziel dieser Arbeit ist es, die Rolle des Mikrobioms bei COPD zu untersuchen, indem die mikrobiellen Profile von COPD-Patientinnen und -Patienten mit denen von Leistungssportlerinnen und -sportlern verglichen werden. Diese Gruppen wurden aufgrund ihrer gegensätzlichen physiologischen Merkmale ausgewählt: COPD-Patientinnen und -Patienten sind durch chronische Atemwegsobstruktion und systemische Entzündungsprozesse charakterisiert, während Leistungssportlerinnen und -sportler eine gesteigerte körperliche Fitness und eine robuste Immunfunktion aufweisen (5,6). Ein tieferes Verständnis dieser Unterschiede könnte zur Entwicklung neuer mikrobiom-basierter Ansätze zur Therapie und Prävention chronischer Erkrankungen beitragen.

2.1 Mikrobiom

Das Mikrobiom umfasst die Gesamtheit aller Mikroorganismen, einschließlich ihrer Gene und Stoffwechselprodukte, die in symbiotischer Beziehung mit dem menschlichen Körper stehen. Zu diesen Mikroorganismen gehören Bakterien, Viren, Pilze und weitere Mikroben, die verschiedene Körperregionen wie Haut, Darm, Mundhöhle und Atemwege besiedeln und eine komplexe, dynamische Gemeinschaft bilden (7). Diese mikrobiellen Gemeinschaften spielen eine zentrale Rolle in der Regulation zahlreicher physiologischer Prozesse, darunter Verdauung, Nährstoffaufnahme, Immunmodulation und der Schutz vor pathogenen Keimen. Im Darm sind beispielsweise bestimmte Bakterienstämme, wie *Bacteroides* und *Firmicutes*, an der Fermentation von Ballaststoffen beteiligt und produzieren kurzkettige Fettsäuren wie Butyrat, das entzündungshemmende Eigenschaften hat und die Darmbarriere stärkt (8). Das intestinale Mikrobiom beeinflusst zudem die Vitaminproduktion, insbesondere die Synthese von Vitamin B12, K und Folsäure (9). Auch in anderen Körperregionen entfaltet das Mikrobiom essenzielle Funktionen. Das Hautmikrobiom, dominiert von *Staphylococcus epidermidis* und *Cutibacterium acnes*, trägt zur Aufrechterhaltung des pH-Werts und der Hautbarriere bei, indem es antimikrobielle Peptide produziert und pathogene Bakterien wie *Staphylococcus aureus* verdrängt (10). Im oralen Mikrobiom interagieren zahlreiche Spezies wie *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas gingivalis* und *Lactobacillus spp.* in komplexen Biofilmen. Diese Biofilme stabilisieren die orale Flora, können jedoch bei Dysbalancen zur Entstehung von Karies, Parodontitis oder systemischen Erkrankungen wie kardiovaskulären Komplikationen beitragen (11,12). Die Zusammensetzung des Mikrobioms variiert individuell

und wird durch Faktoren wie Alter, Lebensstil, Ernährung und Umweltbedingungen beeinflusst (13,14). Diese Variabilität unterstreicht die komplexen Wechselwirkungen zwischen dem Mikrobiom und der Gesundheit des Wirts. Störungen im Gleichgewicht des Mikrobioms, auch als Dysbiose bezeichnet, sind gekennzeichnet durch eine Abnahme nützlicher Mikroorganismen und eine Zunahme potenziell pathogener Spezies. Dysbiosen stehen in Zusammenhang mit der Entstehung zahlreicher Erkrankungen, darunter entzündliche Darmerkrankungen, Adipositas, chronische Atemwegserkrankungen und Autoimmunerkrankungen (15,16). Moderne molekularbiologische Methoden haben es ermöglicht, das Mikrobiom detaillierter zu analysieren. Zu den zentralen Techniken zählen die 16S-rRNA-Genamplifikationssequenzierung, die eine Identifikation bakterieller Taxonomien erlaubt, sowie die metagenomische Shotgun-Sequenzierung, die funktionelle und genomische Potenziale der mikrobiellen Gemeinschaften aufzeigt. Mithilfe bioinformatischer Werkzeuge werden Daten verarbeitet, um Diversitätsmetriken wie Alpha- und Beta-Diversität zu berechnen. Diese Ansätze haben entscheidend dazu beigetragen, das Verständnis des Mikrobioms in den letzten Jahrzehnten zu vertiefen und dessen Rolle in Gesundheit und Krankheit besser zu erfassen (17).

2.1.1 Fortschritte in der Mikrobiomforschung

Die Mikrobiomforschung hat sich in den letzten Jahrzehnten rasant entwickelt und entscheidende Fortschritte in der Charakterisierung mikrobieller Gemeinschaften erzielt. Einen wichtigen Meilenstein in der Mikrobiomforschung stellte das im Jahr 2007 gestartete Human Microbiome Project dar, initiiert durch das National Institutes of Health in den USA. Ziel des Projekts war die Sequenzierung der Genome aller Mikroorganismen, die den menschlichen Körper besiedeln. Dieses Projekt hat wesentlich dazu beigetragen, die komplexen mikrobiellen Netzwerke im menschlichen Körper besser zu verstehen und deren Rolle in Gesundheit und Krankheit zu analysieren. Erkenntnisse aus dem Projekt liefern die Basis für neue diagnostische Ansätze und mikrobiom-basierte Therapien (18–20). Ein weiteres Schlüsselprojekt ist das Earth Microbiome Project, das 2010 gestartet wurde. Dieses Projekt hat sich zum Ziel gesetzt, die mikrobielle Diversität in verschiedenen Lebensräumen weltweit zu katalogisieren und vergleichbare Daten zu generieren, um ökologische und funktionelle Zusammenhänge besser zu verstehen. Die Ergebnisse haben nicht nur unser Verständnis der globalen mikrobiellen Ökologie erweitert, sondern liefern auch wertvolle Referenzdaten für die menschliche Mikrobiomforschung, insbesondere im Hinblick auf Umweltfaktoren und deren Einfluss auf mikrobielle Gemeinschaften (21). Mit der wachsenden Menge an Daten aus Projekten wie dem Human Microbiome Project und dem Earth Microbiome Project hat der Einsatz von Künstlicher Intelligenz (KI) und Bioinformatik eine zentrale Rolle in der Mikrobiomforschung eingenommen. KI-gestützte Algorithmen

ermöglichen die Analyse großer und komplexer Datensätze, indem sie Muster in der Zusammensetzung und Funktion mikrobieller Gemeinschaften identifizieren, die mit bestimmten Gesundheitszuständen assoziiert sind. Bioinformatische Werkzeuge wie maschinelles Lernen werden zunehmend verwendet, um Vorhersagen über mikrobielle Interaktionen, funktionelle Netzwerke und potenzielle therapeutische Zielstrukturen zu treffen (22,23). Die Kombination aus Hochdurchsatz-Sequenzierung, globalen Forschungsprojekten und fortschrittlicher Datenanalyse hat die Mikrobiomforschung von der deskriptiven Charakterisierung hin zu einem integrativen Verständnis mikrobieller Netzwerke geführt. Diese Fortschritte eröffnen neue Möglichkeiten, das Mikrobiom gezielt zu modulieren und personalisierte Therapien zu entwickeln.

2.1.2 Limitationen der Mikrobiomforschung

Trotz erheblicher Fortschritte in der Mikrobiomforschung sind auch Limitationen erkennbar. Eine der größten Herausforderungen besteht darin, dass viele Studien rein deskriptiv sind und sich häufig auf die Analyse einzelner Körperregionen beschränken. Dies erschwert die Identifikation systemischer Zusammenhänge und die Untersuchung mikrobieller Interaktionen über verschiedene Kompartimente hinweg. Darüber hinaus konzentrieren sich viele Arbeiten auf taxonomische Profile, ohne die funktionellen Konsequenzen der mikrobiellen Zusammensetzung zu analysieren. Die funktionelle Bedeutung vieler Mikroorganismen bleibt somit unklar, insbesondere bei weniger häufig vorkommenden Arten (24,25). Die mangelnde Standardisierung der Probenentnahme und -verarbeitung stellt eine weitere Limitation dar. Unterschiede in der Lagerung, DNA-Extraktion oder Sequenzierung können die Ergebnisse beeinflussen und die Vergleichbarkeit zwischen Studien erheblich einschränken. Auch die Auswahl der Sequenzierungsmethoden, etwa zwischen 16S-rRNA-Genamplifikation und metagenomischer Shotgun-Sequenzierung, beeinflusst die Auflösung und die Aussagekraft der Daten (26,27). Die Analyse großer Datensätze aus Projekten wie dem Human Microbiome Project hat zudem gezeigt, dass die bioinformatische Verarbeitung selbst Limitationen unterliegt. Während KI-gestützte Algorithmen und maschinelles Lernen neue Einblicke bieten, besteht die Gefahr, dass komplexe Interaktionen innerhalb mikrobieller Netzwerke über- oder unterschätzt werden, wenn die zugrunde liegenden Modelle unzureichend trainiert oder validiert sind (28,29). Schließlich besteht eine Lücke in der Übersetzung präklinischer Ergebnisse in die klinische Praxis. Zwar bieten präbiotische und probiotische Ansätze vielversprechende Perspektiven, jedoch ist die Wirksamkeit dieser Interventionen in kontrollierten Studien oft begrenzt. Die individuelle Variabilität des Mikrobioms erschwert es, universelle Therapien zu entwickeln, die bei einer breiten Patientengruppe gleichermaßen effektiv sind (30). Trotz dieser methodischen Herausforderungen bietet die Mikrobiomforschung vielversprechende Ansätze für zukünftige

Untersuchungen. Insbesondere langfristige Kohortenstudien und funktionelle Metabolomanalysen könnten neue Erkenntnisse über die Rolle mikrobieller Netzwerke liefern und innovative Therapieoptionen ermöglichen. Während das Mikrobiom eine Schlüsselrolle in zahlreichen physiologischen Prozessen spielt, zeigen aktuelle Forschungsergebnisse, dass Dysbiosen insbesondere bei chronischen Erkrankungen wie COPD von klinischer Relevanz sind. Studien weisen darauf hin, dass mikrobiologische Veränderungen nicht nur eine Folge der Erkrankung sind, sondern aktiv zur Pathogenese beitragen können. Insbesondere die Rolle des Atemwegsmikrobioms rückt dabei zunehmend in den Fokus der Forschung (31–33). In den folgenden Abschnitten wird daher untersucht, welche mikrobiellen Veränderungen bei COPD auftreten und welche Auswirkungen sie auf den Krankheitsverlauf haben.

2.1.3 Spezifische Rolle des Mikrobioms in der Mundhöhle und den Atemwegen

Das Mikrobiom der Mundhöhle und der oberen Atemwege spielt eine zentrale Rolle in der Immunabwehr, indem es als erste Barriere gegenüber pathogenen Mikroorganismen dient und die Immunhomöostase unterstützt. In der Mundhöhle besiedeln mikrobielle Gemeinschaften verschiedene Oberflächen wie die Zunge, Zahnfleischtaschen und den Rachen. Sie bilden funktionelle Biofilme, die zur Stabilisierung der Mundflora beitragen. Durch Nährstoffkonkurrenz und die Produktion antimikrobieller Substanzen hemmen diese Biofilme das Wachstum pathogener Keime und modulieren die lokale Immunantwort (34,35). Das Mikrobiom der oberen Atemwege erfüllt ebenfalls eine wichtige Funktion in der Regulation lokaler und systemischer Immunreaktionen. Es trägt zur Minimierung des Infektionsrisikos bei, indem es Entzündungsprozesse moduliert und die Immunantwort des Wirtes reguliert (36). Die Zusammensetzung dieser mikrobiellen Gemeinschaften wird durch zahlreiche Faktoren, unter anderem der Ernährung, Umweltbedingungen und dem Gesundheitszustand beeinflusst. Dadurch wird das Immunsystem und die allgemeine Gesundheit zusätzlich geprägt (37). Ein stabiles und vielfältiges Mikrobiom ist somit entscheidend für die Gesundheit der Mundhöhle und Atemwege. Es könnte darüber hinaus einen protektiven Effekt gegenüber systemischen Erkrankungen bieten, da es die Immunhomöostase fördert und entzündliche Prozesse hemmt (38).

2.1.4 Unterschiede im Mikrobiom bei COPD und Leistungssport

Das Mikrobiom von COPD-Patientinnen und -Patienten unterscheidet sich deutlich von dem der Leistungssportlerinnen und -sportler hinsichtlich Zusammensetzung und Diversität (39,40). Diese Unterschiede sind vermutlich auf verschiedene Einflüsse von Gesundheitszustand und Lebensstil zurückzuführen. Studien belegen, dass das Mikrobiom bei COPD-Patientinnen und -Patienten häufig durch eine Dysbiose gekennzeichnet ist, die mit einer erhöhten Präsenz potenziell pathogener Mikroorganismen und einer verminderten

Diversität einhergeht. Diese Dysbiose kann entzündliche Prozesse fördern und die Krankheitsprogression begünstigen (41). Typischerweise sind proinflammatorische Bakterien wie *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* und *Streptococcus pneumoniae* in der COPD-Kohorte verstärkt vertreten (42,43). Diese Mikroorganismen aktivieren das Immunsystem und steigern die Produktion entzündungsfördernder Zytokine wie Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α). Während IL-6 chronische Entzündungen aufrechterhält, schwächt TNF- α die Schleimhautbarriere und erhöht so die Anfälligkeit für Infektionen und führt zu einer Schädigung des Lungengewebes (44–46). Im Gegensatz dazu weisen Leistungssportlerinnen und -sportler häufig ein stabiles und vielfältiges Mikrobiom auf, das mit einer gestärkten Immunabwehr und einer geringeren Entzündungsneigung assoziiert ist (47). Regelmäßige körperliche Aktivität fördert nachweislich eine positive mikrobielle Diversität und unterstützt die Immunhomöostase (48). Kommensale Mikroorganismen dominieren bei Sportlerinnen und Sportlern und verdrängen pathogene Bakterien durch ihre Barrierewirkung. Zudem stabilisieren sie das Immunsystem, wodurch das Infektionsrisiko minimiert wird (49). Ein Vergleich dieser beiden Gruppen bietet wertvolle Einblicke in die Wechselwirkungen zwischen Mikrobiom, Lebensstil und Atemwegsgesundheit. Die verminderte Diversität sowie die verstärkte Präsenz entzündungsfördernder Mikroorganismen könnten bei COPD zu einer chronischen Aktivierung des Immunsystems führen, was die durch IL-6 und TNF- α geprägte entzündliche Umgebung weiter verstärkt und eine dauerhafte Schädigung der Atemwege fördert (50–53). Die häufige Präsenz pathogener Spezies wie *Haemophilus influenzae* oder *Streptococcus pneumoniae* verschlechtert zusätzlich die Barrierefunktion der Atemwegsschleimhaut und erhöht das Risiko für akute Infektionen und Exazerbationen (42,54). Im Gegensatz dazu könnte das stabilere und vielfältigere Mikrobiom von Sportlerinnen und Sportlern mit einer verbesserten Immunabwehr und einer höheren Widerstandsfähigkeit gegenüber pathogenen Mikroorganismen einen schützenden Effekt haben (49,55). Diese Erkenntnisse verdeutlichen, dass mikrobiologische Veränderungen nicht nur eine Folge der Erkrankung sind, sondern aktiv zur Pathogenese beitragen. Daraus ergibt sich die Frage, inwiefern eine gezielte Modulation des Mikrobioms neue therapeutische Möglichkeiten für die Behandlung von COPD bieten kann. Besonders Dysbiosen im Mikrobiom der Atemwege können entzündliche Prozesse verstärken, die Barrierefunktion der Schleimhäute beeinträchtigen und damit die Krankheitsprogression begünstigen (56,57). Ein vertieftes Verständnis dieser mikrobiellen Veränderungen ist daher von großer Bedeutung für die COPD-Forschung und -Therapie. Die gezielte Modulation des Mikrobioms, beispielsweise durch probiotische oder präbiotische Ansätze, stellt eine vielversprechende Möglichkeit dar, entzündungsfördernde Mikroorganismen zu reduzieren, schützende Mikroben zu fördern und die Lungenfunktion zu stabilisieren. Solche Interventionen könnten nicht nur die Kontrolle der Erkrankung

verbessern, sondern auch neue therapeutische Strategien ermöglichen, die gezielt auf mikrobiologische Veränderungen abzielen.

2.1.5 Relevanz spezifischer Abstrichstellen

Jede Abstrichstelle ist durch eine spezifische Zusammensetzung mikrobieller Gemeinschaften gekennzeichnet und wurde gezielt ausgewählt, um unterschiedliche Aspekte der mikrobiellen Diversität und ihrer funktionellen Rollen zu analysieren. Speichelabstriche liefern Einblicke in die allgemeine orale Flora, da der Speichel als ein Sammelmedium für Mikroorganismen aus verschiedenen Regionen der Mundhöhle dient. Diese Abstriche ermöglichen einen umfassenden Überblick über die mikrobielle Zusammensetzung der Mundhöhle und deren potenzielle Rolle bei systemischen und lokalen Erkrankungen (58,59). Rachenabstriche hingegen repräsentieren das Atemwegs-Mikrobiom und geben Aufschluss über die mikrobiellen Gemeinschaften der oberen Atemwege. Diese spielen eine Schlüsselrolle in der Immunabwehr gegen inhalierte Pathogene und sind besonders relevant für das Verständnis von Infektionsprozessen und Entzündungen, wie sie bei COPD häufig auftreten (60,61). Augenabstriche wurden gewählt, um die mikrobielle Flora der Augenoberfläche zu charakterisieren, die trotz geringer Besiedlungsdichte eine entscheidende Rolle im Schutz vor pathogenen Mikroorganismen und bei der Immunhomöostase spielt. Studien, wie die von Kugadas et al., zeigen, dass eine stabile Flora die Immunantwort moduliert und Infektionen vorbeugt (62). Diese Proben sind besonders relevant für Leistungssportlerinnen und -sportlern, die möglicherweise einer verstärkten Exposition gegenüber Umwelteinflüssen ausgesetzt sind. Interdentalabstriche liefern detaillierte Informationen über die orale Gesundheit, da die anaeroben Bedingungen in den interdentalen Räumen das Wachstum spezifischer Mikroorganismen fördern (63,64). Diese Proben sind wichtig für die Untersuchung der mikrobiellen Diversität und Balance in einem Bereich, der häufig von Parodontalerkrankungen betroffen ist. Sie bieten zudem Einblicke in die Wechselwirkungen zwischen lokaler Dysbiose und systemischen Erkrankungen wie COPD (65,66). Die gezielte Auswahl dieser Abstrichstellen ermöglicht eine differenzierte Untersuchung der mikrobiellen Diversität und potenzieller Dysbiosen bei COPD-Patientinnen und -Patienten im Vergleich zu gesunden Sportlerinnen und Sportlern. Jede Abstrichstelle repräsentiert spezifische Aspekte mikrobieller Gemeinschaften und liefert wertvolle Einblicke in die Wechselwirkungen zwischen Mikrobiom, Gesundheitszustand und Lebensstil. Ein besseres Verständnis der mikrobiellen Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen könnte entscheidend zur Entwicklung neuer diagnostischer und therapeutischer Ansätze beitragen. Vor diesem Hintergrund werden in den folgenden Abschnitten die charakteristischen Merkmale der COPD sowie deren diagnostische und therapeutische Strategien näher betrachtet.

2.2 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Die COPD zählt weltweit zu den häufigsten Lungenerkrankungen. Sie ist in vielen Fällen vermeidbar und behandelbar und äußert sich durch anhaltende Atemwegssymptome und eine irreversible Einschränkung des Luftstroms. Die Atemwegsobstruktion resultiert typischerweise aus Umbauprozessen in den Bronchien und/oder dem Lungenparenchym, welche häufig Folge einer langfristigen Einwirkung von inhalativen Schadstoffen sind (67). Zu den charakteristischen pathologischen Mechanismen zählen die Erkrankung der kleinen Atemwege, wie die obstruktive Bronchiolitis, sowie die Destruktion des Lungenparenchyms (68). Das relative Ausmaß dieser Veränderungen variiert stark zwischen den Betroffenen (69).

2.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Gemäß der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zählt die COPD weltweit zu den führenden Todesursachen und war im Jahr 2019 für 3,23 Millionen Todesfälle verantwortlich (70,71). Mit geschätzten 480 Millionen Betroffenen verdeutlicht die Erkrankung ihre erhebliche gesundheitliche und ökonomische Belastung. Besonders betroffen sind Staaten mit begrenzten wirtschaftlichen Ressourcen, in denen ein hoher Tabakkonsum und eine starke Luftverschmutzung die Prävalenz antreiben (71,72). Prognosen zufolge könnte die globale Prävalenz der COPD bis 2030 um 24 % steigen, was die Dringlichkeit präventiver und therapeutischer Maßnahmen unterstreicht (73). In Deutschland liegt die Prävalenz laut dem Robert-Koch-Institut bei 5,8 %, wobei Männer und Frauen gleichermaßen betroffen sind (74). Im Jahr 2019 wurden 246.700 stationäre Behandlungen dokumentiert – ein Anstieg von 27 % seit 2010. Das mediane Alter der hospitalisierten Patientinnen und Patienten betrug 70,5 Jahre (75). Hauptverantwortlich für die Entstehung und Progression der COPD sind Risikofaktoren wie Tabakkonsum, Exposition gegenüber Schadstoffen in Innenräumen, Umweltbelastungen und berufliche Exposition (76). Ein signifikanter Anstieg der Quote der Raucherinnen seit den 1950er Jahren hat vermutlich zu einem Anstieg der COPD-bedingten Mortalität bei Frauen geführt, die in den letzten zwei Jahrzehnten um 50 % zugenommen hat (77). Darüber hinaus tragen auch ein niedriger sozioökonomischer Status, eine familiäre Vorbelastung durch Asthma sowie schwere Atemwegsinfektionen in der Kindheit zur Krankheitsentwicklung bei (78–80). Genetische Faktoren spielen ebenfalls eine Rolle. Ein Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (AATD) lässt sich bei etwa 3 % der COPD-Betroffenen nachweisen und gilt als genetischer Risikofaktor für die Entwicklung eines Lungenemphysems (81). Zusätzlich können Ernährungsgewohnheiten das COPD-Risiko beeinflussen. Eine Studie von Varasso et al. identifizierte den regelmäßigen Konsum nitrithaltiger Lebensmittel, wie Wurstwaren oder Schinken, als möglichen Risikofaktor. Die

dabei entstehenden reaktiven Stickstoffverbindungen könnten emphysem-ähnliche Veränderungen des Lungengewebes begünstigen (82).

2.2.2 Diagnostik und Klassifikation

Die Diagnostik der COPD richtet sich an Patientinnen und Patienten mit Symptomen wie Dyspnoe, chronischem Husten oder Sputumproduktion sowie an Personen mit bekannten Risikofaktoren. Die Diagnosestellung erfolgt durch eine umfassende Anamnese und spirometrische Untersuchungen. Die Diagnose einer COPD wird gestellt, wenn nach Gabe eines Bronchodilatators der FEV₁/FVC-Quotient (Verhältnis des forcierten expiratorischen Volumens in 1 Sekunde zur forcierten Vitalkapazität) unter 0,7 liegt – ein Hinweis auf eine nicht vollständig reversible Atemwegsobstruktion (69,83). Die Weltgesundheitsorganisation empfiehlt bei COPD ein einmaliges Screening auf Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, um genetische Faktoren auszuschließen (84). Die Klassifikation der COPD basiert auf den GOLD-Leitlinien der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, einer internationalen Organisation zur evidenzbasierten Entwicklung von Leitlinien für COPD-Diagnose und -Behandlung. Die GOLD-Stadien (1–4) werden primär anhand des post-bronchodilatatorischen FEV₁-Werts definiert, während der FEV₁/FVC-Quotient die Grundlage für die initiale Diagnose liefert (Tabelle 1).

Schweregrad	FEV ₁ – Wert bei PatientInnen mit FEV ₁ /FVC < 0,70
GOLD 1: leicht	FEV ₁ ≥ 80% Soll
GOLD 2: mittelschwer	50% ≤ FEV ₁ < 80% Soll
GOLD 3: schwer	30% ≤ FEV ₁ < 50% Soll
GOLD 4: sehr schwer	FEV ₁ < 30% Soll

Tabelle 1: Klassifikation des Schweregrads der Atemwegsobstruktion bei COPD (auf Grundlage des post-bronchodilatatorisch ermittelten FEV₁)

Seit 2011 hat die Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease ihre Leitlinien um weitere Parameter ergänzt. Neben spirometrischen Werten fließen nun auch eine quantifizierte Symptombeurteilung sowie das Risiko für Exazerbationen in die Klassifikation ein. Diese Anpassung berücksichtigt, dass zwischen FEV₁, den klinischen Symptomen und der Lebensqualität nur eine geringe Korrelation besteht. Eine rein spirometrie-basierte Klassifikation wird daher als unzureichend angesehen (85). Zur Symptombewertung kommen validierte Instrumente wie der „Modified British Medical Research Council“ (mMRC)-Fragebogen zum Einsatz, der speziell für die Messung der Atemnot entwickelt wurde (Tabelle 2) (86).

mMRC-Grad	Beschreibung
0	Keine Atemnot außer bei starker körperlichen Anstrengung
1	Dyspnoe bei schnellem Gehen oder bei leichten Anstiegen
2	Langsameres Gehen als Gleichaltrige aufgrund von Dyspnoe oder Stehenbleiben bei normalem Schritttempo
3	Dyspnoe bei einer Gehstrecke von etwa 100 m
4	Dyspnoe beim An- oder Ausziehen. Das Verlassen des Hauses ist nicht möglich

Tabelle 2: Modifizierte MRC-Dyspnoe-Skala zur Beurteilung der Atemnot bei COPD

Quelle: nach Mahler, D. A., & Wells, C. K. (1988). Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. Chest, 93(3), 580-586

COPD-Patientinnen und -Patienten weisen jedoch häufig weitere Beschwerden auf, die über Atemnot hinausgehen (87). Um eine ganzheitliche Beurteilung des Gesundheitszustands zu ermöglichen, wird der COPD Assessment Test (CAT) verwendet, der eine Vielzahl von Symptomen erfasst und in Tabelle 3 dargestellt ist (88).

Frage	Beschreibung	Bewertungsskala (0-5)
1	Hustenhäufigkeit	Kein Husten (0) – Sehr häufiger Husten (5)
2	Schleimproduktion in der Lunge	Keine Schleimbildung (0) – Sehr viel Schleim (5)
3	Engegefühl in der Brust	Kein Engegefühl (0) – Sehr starkes Engegefühl (5)
4	Atemnot bei Anstrengung	Keine Atemnot (0) – Sehr starke Atemnot (5)
5	Einschränkung in der häuslichen Aktivität	Keine Einschränkung (0) – Sehr stark eingeschränkt (5)
6	Sicherheit beim Verlassen des Hauses	Sehr sicher (0) – Sehr unsicher (5)
7	Schlafqualität	Keine Probleme (0) – Sehr schlechte Schlafqualität (5)
8	Energielevel	Sehr energiegeladen (0) – Sehr energielos (5)

Tabelle 3: CAT-Test zur Beurteilung der Symptome bei COPD-PatientInnen

Quelle: nach GlaxoSmithKline. COPD Assessment Test (CAT). Verfügbar unter: <https://www.catestonline.org/>

Die Zuordnung zu den GOLD-Kategorien A, B oder E erfolgt auf Grundlage der Symptomatik und der Häufigkeit von Exazerbationen in den letzten zwölf Monaten. Als akute Exazerbation der COPD gilt eine Verschlechterung der Symptome, die über das alltägliche Maß hinausgeht, mindestens 24 Stunden anhält und eine Anpassung oder Ausweitung der therapeutischen Maßnahmen notwendig macht (89). Patientinnen und Patienten ohne oder mit maximal einer Exazerbation ohne stationäre Behandlung werden den Gruppen A oder B zugeordnet. Bei mindestens einer stationär behandelten Exazerbation oder mindestens zwei Exazerbationen innerhalb des vergangenen Jahres erfolgt die Einstufung in die Gruppe E. Die genaue Zuordnung hängt dabei von der mMRC-Dyspnoe-Einschätzung und der allgemeinen Symptomatik gemäß dem CAT-Score ab (Abbildung 1).

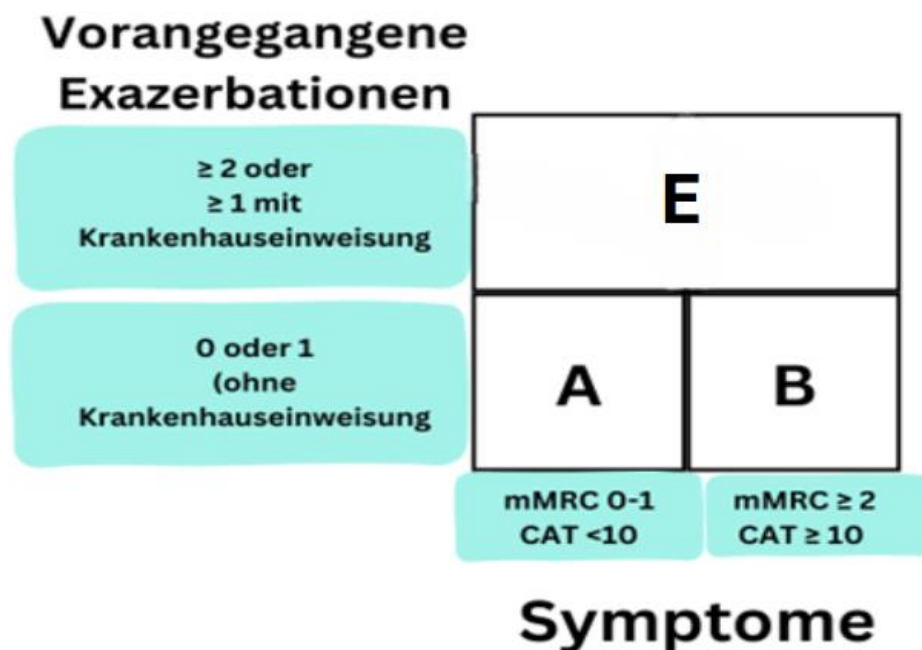


Abbildung 1: Klassifikation der GOLD-Kategorien

Quelle: nach Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2025 Report), verfügbar unter <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>

2.2.3 Therapieansätze

Zur Behandlung der COPD wird ein ganzheitlicher Ansatz verfolgt, der sowohl medikamentöse als auch nicht-medikamentöse Maßnahmen umfasst, mit dem Ziel, den Krankheitsverlauf zu stabilisieren und die Lebensqualität zu erhalten. Eine zentrale nicht-medikamentöse Maßnahme ist der Rauchverzicht, der eine entscheidende Rolle in der Beeinflussung des Krankheitsverlaufs spielt. Laut einer aktuellen Untersuchung reduzierte ein Rauchstopp nach der COPD-Diagnose das allgemeine Sterberisiko um 17 % und die kardiovaskuläre Mortalität um 44 %, was die Bedeutung dieser Intervention für die langfristige Prognose unterstreicht (90). Schutzimpfungen tragen ebenso wesentlich zur Prävention schwerer Krankheitsverläufe bei. Eine jährliche Grippeimpfung senkt nachweislich das Risiko schwerer respiratorischer Infektionen, die stationäre Behandlungen erforderlich machen oder zu Todesfällen führen können (91,92). Zusätzlich wird eine Pneumokokkenimpfung allen Patientinnen und Patienten ab 65 Jahren empfohlen. Für jüngere Betroffene mit einer FEV1 < 40 % des Sollwertes oder bestehenden Komorbiditäten reduziert diese Impfung das Risiko für ambulant erworbene Pneumonien (93,94). Die medikamentöse Behandlung der COPD konzentriert sich hauptsächlich auf die Anwendung inhalativer Medikamente wie Bronchodilatoren und inhalativer Kortikosteroide (ICS). Durch die Therapie soll eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden, indem Symptome kontrolliert, Exazerbationen verringert und die körperliche Belastbarkeit gefördert werden (95). Langwirksame Bronchodilatoren, darunter Beta-2-Agonisten und Anticholinergika, werden zur Kontrolle der Atemwegsobstruktion eingesetzt (96).

ICS, meist in Kombination mit langwirksamen Beta-2-Agonisten, reduzieren Exazerbationen und verbessern die Lungenfunktion. Diese Präparate haben sich als effektiv in der Reduktion von Exazerbationen und der Verbesserung der Lungenfunktion erwiesen (97,98). Neben der medikamentösen Therapie sind gezielte Impfstrategien und der Verzicht auf schädliche Einflüsse essenzielle Bestandteile des Behandlungsplans.

2.3 Fragestellung

Diese Dissertation zielt darauf ab, das Mikrobiom bei COPD-Patientinnen und -Patienten und Leistungssportlerinnen und -sportlern detailliert zu charakterisieren. Der Schwerpunkt liegt auf der Analyse der mikrobiellen Diversität und Zusammensetzung, um spezifische Unterschiede zwischen beiden Gruppen zu identifizieren. Besonderes Augenmerk wird auf die Identifikation potenziell pathogener Mikroorganismen und deren relative Häufigkeit in den Proben gelegt. Die zentrale Hypothese lautet, dass COPD-Patientinnen und -Patienten im Vergleich zu Leistungssportlerinnen und -sportlern eine reduzierte mikrobielle Diversität und eine erhöhte Prävalenz entzündungsfördernder Erreger aufweisen. Ziel ist es, ein möglichst umfassendes Bild der mikrobiellen Gemeinschaften an spezifischen Abstrichstellen (Speichel, Rachen, Augen, Interdentalräume) zu gewinnen und deren potenzielle Rolle bei entzündlichen Prozessen und Krankheitsmechanismen zu untersuchen. Durch die gewonnenen Erkenntnisse sollen neue Ansätze für präventive und therapeutische Strategien entwickelt werden, die auf die gezielte Modulation des Mikrobioms abzielen. Dies umfasst insbesondere Maßnahmen zur Förderung der mikrobiellen Diversität und zur Reduktion entzündungsfördernder Prozesse.

3 Material und Methodik

Im Rahmen der IMAGINE-Studie (Identification of microbial antibiotics to protect the physiologic microbiota at body surfaces) wurden prospektiv Daten von Patientinnen und Patienten erhoben, um den Zusammenhang zwischen dem Mikrobiom und verschiedenen chronisch entzündlichen Erkrankungen zu untersuchen. An der Studie waren acht Abteilungen des Universitätsklinikums des Saarlandes beteiligt. Dazu gehörten die Pulmonologie, Kardiologie, Gastroenterologie, Zahnmedizin, Augenheilkunde, Dermatologie, Sportmedizin und Pädiatrie. Zwischen März 2021 und Januar 2023 wurden insgesamt 3.483 Proben von 657 Patientinnen und Patienten gesammelt, die vom Institut für Mikrobiologie sequenziert und mikrobiologisch analysiert wurden. Die Sequenzierung erfolgte ausschließlich mittels metagenomischer Shotgun-Sequenzierung, um sowohl die bakterielle Taxonomie als auch die funktionellen Potenziale und die genomische Vielfalt der mikrobiellen Gemeinschaften umfassend zu erfassen. Die Probenbearbeitung beinhaltete die

DNA-Extraktion mit dem Qiagen QiAamp Microbiome Kit sowie eine mechanische Zelllyse mithilfe des MP Biomedicals™ FastPrep-24™ 5G Instruments. Für die Sequenzierung wurde die Illumina HiSeq-Plattform mit einem paired-end (PE150) Ansatz verwendet. Die Analyse der Sequenzdaten umfasste die Entfernung von Host-Reads mittels KneadData, die taxonomische Profilierung durch MetaPhlAn3 sowie die Assemblierung metagenomischer Daten mit SPAdes. Die Ergebnisse wurden in einer zentralen Forschungsdatenbank gespeichert. Diese Dissertation fokussiert sich auf einen Teil dieser Daten, der speziell auf die mikrobiellen Gemeinschaften bei COPD-Patientinnen und -Patienten und Leistungssportlerinnen und -sportler abzielt. Ein entsprechender Ethikvotum wurde von der Ärztekammer des Saarlandes im Vorfeld der Datenerhebung eingeholt (131/20). Die Patientinnen und Patienten wurde aufgeklärt und ihre Zustimmung wurde eingeholt.

3.1 Patientenkollektiv

Von den 657 Teilnehmenden der IMAGINE-Studie wurden 26 Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter COPD für die vorliegende Untersuchung ausgewählt. Dieses Patientenkollektiv wurde im Hinblick auf die Zusammensetzung des Mikrobioms mit einer Vergleichsgruppe von 37 Leistungssportlerinnen und -sportlern analysiert. Demografische und klinische Daten wurden mithilfe eines standardisierten Fragebogens erfasst. Zu den erfassten Parametern zählten Geschlecht, Alter, ethnische Zugehörigkeit, Körpergröße, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI). Zusätzlich wurden potenziell mikrobielle Zusammensetzung beeinflussende Faktoren wie Dauermedikation, Komorbiditäten, Rauchverhalten und Ernährungsgewohnheiten dokumentiert. Für die COPD-Patientinnen und -Patienten wurden spezifische Daten wie das GOLD-Stadium, der COPD Assessment Test und der modified Medical Research Council Dyspnoe-Score erhoben. Zudem wurden die Anzahl der Exazerbationen in den letzten zwölf Monaten sowie, sofern verfügbar, der Antitrypsinspiegel aufgezeichnet.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die vorliegende Arbeit wurden die Daten aller Patientinnen und Patienten analysiert, bei denen zum Zeitpunkt ihrer ambulanten oder stationären Vorstellung eine COPD diagnostiziert war. Die Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig und schriftlich nach umfassender Aufklärung über Ziel und Ablauf der Untersuchung. Ausschlusskriterien umfassten das Vorliegen einer gleichzeitig bestehenden Lungentumorerkrankung sowie eine akute Exazerbation der COPD zum Zeitpunkt der Vorstellung. Diese Kriterien gewährleisteten die Vergleichbarkeit der mikrobiellen Analysen und minimierten potenzielle Störfaktoren, die das Mikrobiom erheblich beeinflussen könnten.

3.3 Mikrobiologische Abstriche

Nach umfassender Aufklärung und Einwilligung der Patientinnen und Patienten wurden standardisierte klinische Proben entnommen. Die Proben umfassten Bindehautabstriche, pharyngeale Abstriche, Stuhlproben, Speichelproben, interdentalen Biofilm sowie Hautabstriche von der Stirn und der Beugeseite des Unterarms. Bei Patientinnen und Patienten mit Acne inversa oder Folliculitis decalvans wurden zusätzliche Hautabstriche von den betroffenen Arealen durchgeführt. Die Bindehautabstriche wurden mit eSwabs entnommen. Um den Vorgang zu erleichtern und die Hornhaut zu schützen, wurden die Patientinnen und Patienten gebeten, nach oben zu schauen. Nach Eversion des unteren Augenlids wurde ein steriler Tupfer dreimal über die gesamte Länge der Bindehaut im unteren Fornix geführt, wobei darauf geachtet wurde, die Haut der Augenlider nicht zu berühren. Stuhlproben wurde durch die Patientinnen und Patienten eigenständig gesammelt. Hierzu erhielten sie ein Plastikröhrchen, das an der Kappe mit einem integrierten Plastiklöffel versehen war. Mit diesem entnahmen die Patientinnen und Patienten Proben an zwei verschiedenen Stellen des Stuhls und transferierten diese in das Röhrchen, wobei eine kumulative Probenmenge von etwa 500 Milligramm bis 1 Gramm erzielt wurde. Für die Speichel- und interdentalen Biofilmproben wurden die Teilnehmenden angewiesen, morgens ihre Zähne ohne Zahnpasta zu putzen, wobei die letzte Nahrungsaufnahme mindestens 30 Minuten zurückliegen musste. Die Mundhöhle wurde 10 Minuten vor der Probenentnahme ausgespült. Die Speichelproben wurden mithilfe steriler, konischer 15-ml-Zentrifugenröhrchen gesammelt, wobei von jedem Probanden mindestens 1 ml unstimulierter Speichel durch Ausspucken gewonnen wurde. Die Entnahme der interdentalen Biofilmproben erfolgte unter Verwendung von insgesamt vier Einweg-Mikro-Applikatoren (Microbrush International). Je ein Mikro-Applikator wurde von der wangenseitigen Richtung zwischen die beiden endständigen Zähne der jeweiligen Ober- und Unterkieferhälfte geführt. Anschließend wurden die Mikro-Applikatoren in ein steriles, konisches 15-ml-Zentrifugenröhrchen überführt. Vor der Entnahme des pharyngealen Abstrichs wurde die Patientinnen und Patienten angewiesen, mindestens eine Stunde vor der Probenentnahme auf Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme zu verzichten. Für die Probenentnahme wurden sterile Proben-Sets (eSwab Brochure) verwendet. Die Patientinnen und Patienten wurden gebeten, den Kopf leicht in den Nacken zu legen und den Mund weit zu öffnen. Zur Freilegung des Rachenraums wurde die Zunge mit einem Holzspatel nach unten gedrückt. Der Abstrich erfolgte unter Vermeidung von Kontakt mit Speichel, Mandeln, Zunge, Zahnfleisch und Zähnen, um eine Kontamination der Probe zu verhindern, da die nachfolgenden PCR-Analysen besonders sensitiv auf Verunreinigungen reagieren. Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ist eine molekularbiologische Methode, mit der spezifische DNA-Sequenzen vervielfältigt werden können. Sie ermöglicht den Nachweis und die

Quantifizierung selbst kleinster Mengen von mikrobieller DNA. Aufgrund ihrer hohen Sensitivität können bereits geringe Kontaminationen die Ergebnisse verfälschen, weshalb bei der Probenentnahme auf höchste Reinheit geachtet wurde. Mit dem Tupfer wurde drei bis fünf mal über den Rachenbereich gestrichen. Anschließend wurde das beflockte Ende des Tupfers in das vorbereitete Röhrchen mit Transportmedium überführt. Es wurde dabei darauf geachtet, dass keine anderen Oberflächen oder Gegenstände berührt wurden. Von allen Patientinnen und Patienten wurden zwei Hautabstriche von gesunden Hautarealen entnommen: von der Stirn und der Beugeseite des Unterarms. Bei Patientinnen und Patienten mit Acne inversa oder Folliculitis decalvans wurde zusätzlich ein Abstrich von der betroffenen Hautregion durchgeführt. Hierfür wurden die entsprechenden Hautbereiche mit einem eSwab abgetupft, wobei der nylongeflockte Tupfer vor dem Hautkontakt mit dem beigelegten Amies-Medium angefeuchtet wurde. Die Probenentnahme erfolgte durch grobes Abtupfen, um sicherzustellen, dass nicht nur oberflächliche Bakterien, sondern auch solche aus tieferliegenden Strukturen wie Haarfollikeln erfasst wurden. Alle Proben wurden in das entsprechende Transportmedium überführt und bei -80°C gelagert. Die Stuhlproben wurden ausgenommen, da sie spätestens vier Stunden nach der Entnahme mikrobiologisch untersucht wurden. Alle Proben wurden anschließend an das Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene des Universitätsklinikums des Saarlandes transportiert, wo sie auf das Vorhandensein verschiedener Bakterienstämme analysiert wurden.

3.4 Statistische Methoden

Die Datenerhebung erfolgte mittels eines standardisierten Fragebogens für die Patientinnen und Patienten der teilnehmenden Kliniken des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg sowie durch das dort etablierte Softwaresystem SAP. Die erhobenen Daten wurden anschließend in die Software REDCap übertragen, eine elektronische Plattform zur Erstellung und Verwaltung von Forschungsdatenbanken. Für die weitere statistische Analyse wurden die Daten in eine Microsoft Excel-Tabelle überführt und mit IBM SPSS Statistics Version 29.0.2.0 verarbeitet und ausgewertet. Zunächst wurde eine deskriptive Analyse durchgeführt, um die Verteilung der relevanten Variablen zu charakterisieren. Für qualitative Merkmale wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet, während bei quantitativen Variablen Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung ermittelt wurden. Die Ergebnisse wurden in Tabellenform und durch Histogramme visualisiert. Darüber hinaus wurde die Verteilung der quantitativen Variablen — Alter bei Erstvorstellung, Body-Mass-Index und Pack Years — auf Normalverteilung überprüft. Hierzu wurden sowohl der Shapiro-Wilk-Test als auch der Kolmogorov-Smirnov-Test angewendet. Zur Beschreibung und Analyse der mikrobiellen Vielfalt wurden verschiedene Diversitätsindizes und statistische Tests angewendet. Die Alpha-Diversität, die die Vielfalt innerhalb einer Probe beschreibt,

wurde mithilfe des Shannon-Index quantifiziert. Unterschiede in der Alpha-Diversität zwischen den Kohorten wurden mit dem Wilcoxon-Test geprüft, da dieser für nicht-normalverteilte Daten geeignet ist. Die Beta-Diversität, die Unterschiede in der Zusammensetzung der mikrobiellen Gemeinschaften zwischen den Kohorten beschreibt, wurde mittels einer nicht-metrischen multidimensionalen Skalierung (NMDS) visualisiert. Diese Methode ermöglicht die grafische Darstellung der Ähnlichkeit oder Verschiedenheit der mikrobiellen Zusammensetzungen in einer reduzierten Dimension. Zur statistischen Prüfung der Unterschiede wurde die Permutational Multivariate Analysis of Variance (PERMANOVA) angewandt. Die relative Häufigkeit der häufigsten Bakterienarten in den Kohorten wurde durch gestapelte Balkendiagramme visualisiert. Um die differentiellen Abundanzen der Bakterienarten zwischen den beiden Kohorten zu bestimmen, wurde die Center Log Ratio (CLR)-Transformation angewendet. Die CLR-Transformation hilft dabei, die Abhängigkeit zwischen den Anteilen der einzelnen Mikroben zu reduzieren. Dazu wird der Anteil jeder einzelnen Mikrobe durch das logarithmierte Verhältnis zum geometrischen Mittel aller Mikroben berechnet. Dies sorgt dafür, dass die Daten besser für statistische Tests geeignet sind, die unabhängige Werte voraussetzen. Mithilfe der CLR-transformierten Daten wurden die Unterschiede in der Häufigkeit der Bakterienarten statistisch untersucht, um Bakterien zu identifizieren, deren Häufigkeit signifikant zwischen den Kohorten variiert. Die Ergebnisse dieser Analyse wurden mithilfe von Boxplots dargestellt, um die signifikant unterschiedlich häufig vorkommenden Bakterienarten hervorzuheben. Ein q-Wert von $< 0,05$ wurde als Schwellenwert für die statistische Signifikanz definiert, um die mikrobiellen Unterschiede zwischen COPD-Patientinnen und -patienten und Leistungssportlerinnen und -sportlern darzustellen. Der q-Wert ist das Analogon zum p-Wert und berücksichtigt das Risiko falsch-positiver Ergebnisse bei Mehrfachtests und ist daher für diese Art von Analyse besonders geeignet. Durch die Kombination dieser Methoden konnten sowohl Unterschiede in der allgemeinen Diversität (Alpha- und Beta-Diversität) als auch in der spezifischen mikrobiellen Zusammensetzung zwischen den Kohorten identifiziert werden. Die bioinformatische und statistische Analyse der mikrobiologischen Sequenzdaten (inklusive Diversitätsanalysen, PERMANOVA, CLR-Transformationen und Visualisierungen) wurde durch den Bioinformatiker Georges P. Schmartz (M.Sc., Universitätsklinikum des Saarlandes) durchgeführt. Im Folgenden werden die zentralen Ergebnisse dargestellt und im Kontext bestehender Literatur diskutiert.

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung der Studienpopulation und der Vergleichsgruppe

Ein auffälliges Merkmal des in dieser Dissertation analysierten Patientenkollektivs mit COPD ist die ungleiche Geschlechterverteilung. Wie in Abbildung 2 dargestellt, bestand die Gruppe der 26 kaukasischen Studienteilnehmenden zu 61,5 % aus männlichen (n = 16) und zu 38,5 % aus weiblichen (n = 10) Personen.

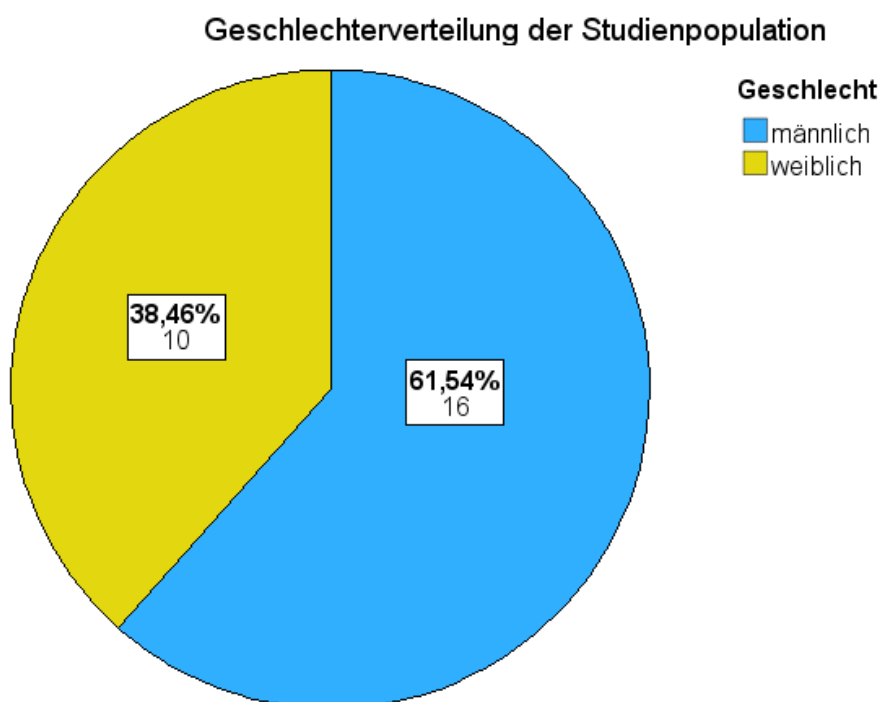


Abbildung 2: absolute und relative Häufigkeiten der Geschlechter des COPD-Patientenkollektivs

Zudem wurden weitere demografische und klinische Charakteristika der Studienpopulation analysiert, einschließlich der Altersverteilung, des Body-Mass-Index (BMI) sowie der Anzahl der Pack Years, als Maß für die kumulative Tabakexposition. Die Normalverteilung der quantitativen Variablen wurde mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests sowie des Kolmogorov-Smirnov-Tests überprüft. Für alle Variablen ergaben die Tests p-Werte $> 0,05$, was die Annahme der Nullhypothese unterstützt, dass eine Normalverteilung vorliegt. Somit können die Variablen Alter, BMI und Pack Years als normalverteilt angesehen werden. Die Altersverteilung der Studienteilnehmenden wurde zur Veranschaulichung in Abbildung 3 anhand eines Histogramms dargestellt. Das durchschnittliche Alter der COPD-Patientinnen und -Patienten bei der Erstvorstellung betrug 63 Jahre, wobei das Alter der jüngsten

Patientin bzw. des jüngsten Patienten 48 Jahre und das der ältesten Patientin bzw. des ältesten Patienten 78 Jahre betrug.

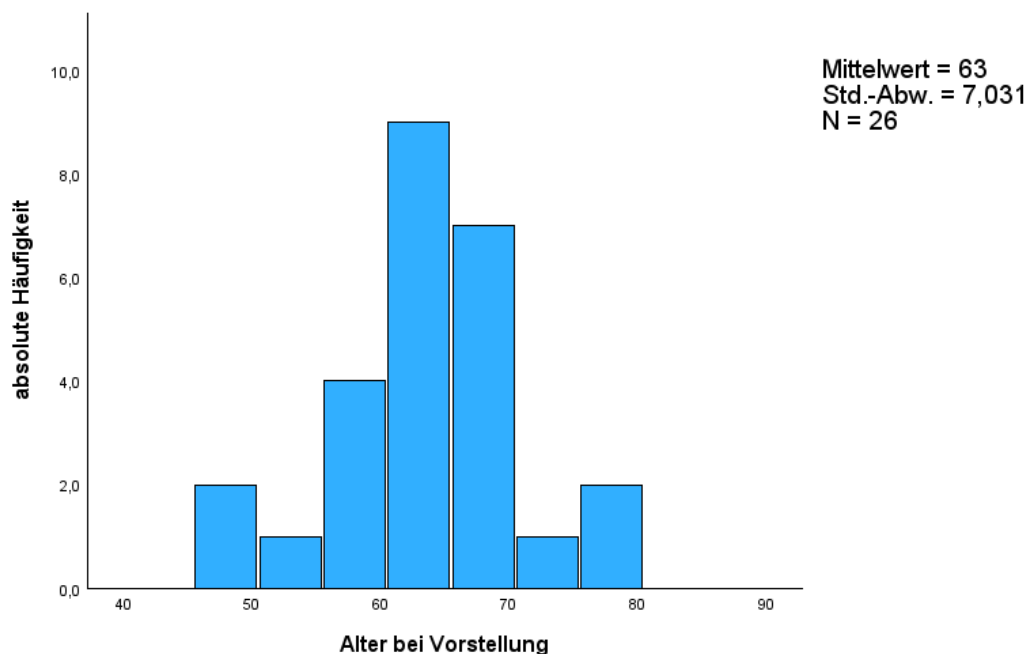


Abbildung 3: einfaches Histogramm: Alter der COPD-Patientinnen und -Patienten bei Vorstellung

Wie in Abbildung 4 dargestellt, lag der mittlere Body-Mass-Index (BMI) bei 27,3 kg/m², was gemäß der Klassifikation der WHO dem Bereich der Präadipositas zugeordnet wird (99).

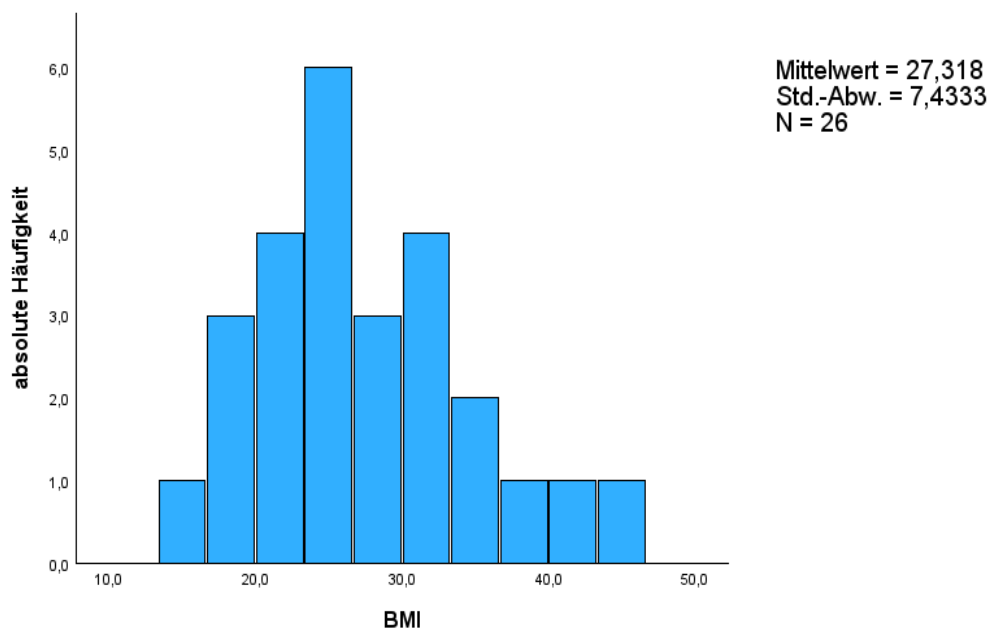


Abbildung 4: einfaches Histogramm: BMI der COPD-Patientinnen und -Patienten bei Vorstellung

Die Anzahl der Pack Years wurde aufgrund fehlender Angaben nur für 18 der 26 Patientinnen und Patienten dokumentiert. Der mittlere Wert der erfassten Pack Years betrug 37,56 Jahre. Tabelle 4 veranschaulicht den Rauchstatus der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Erstvorstellung. Dabei berichteten 17 Studienteilnehmende, dass sie nicht mehr rauchen, während zwei Patientinnen und Patienten angaben, weiterhin aktiv zu rauchen. Eine Person gab an, niemals geraucht zu haben. Für sechs Patientinnen und Patienten lagen keine Angaben zum Rauchstatus vor.

		Rauchstatus			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	fehlende Angabe	6	23,1	23,1	23,1
	aktuelle/-r RaucherIn	2	7,7	7,7	30,8
	ehemalige/-r RaucherIn	17	65,4	65,4	96,2
	Nieraucher	1	3,8	3,8	100,0
	Gesamt	26	100,0	100,0	

Tabelle 4: Rauchstatus der COPD-Patientinnen und -Patienten

Das GOLD-Stadium der COPD wurde zum Zeitpunkt der Erstvorstellung für 16 der Patientinnen und Patienten dokumentiert. Wie in Tabelle 5 dargestellt, befanden sich 12 der Patientinnen und Patienten, und somit knapp die Hälfte der Studienpopulation, im GOLD-Stadium 4. Bei 38,5 % der Fälle konnte das GOLD-Stadium aufgrund unvollständiger Daten nicht ermittelt werden.

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	fehlende Angabe	10	38,5	38,5	38,5
	GOLD 2	2	7,7	7,7	46,2
	GOLD 3	2	7,7	7,7	53,8
	GOLD 4	12	46,2	46,2	100,0
	Gesamt	26	100,0	100,0	

Tabelle 5: GOLD-Stadien der COPD-Studienpopulation zum Zeitpunkt der Vorstellung

Die deskriptive Analyse der Variablen COPD Assessment Test, modified Medical Research Council Dyspnoe-Score sowie der Anzahl der Exazerbationen ist in Tabelle 6 dargestellt. Für den COPD Assessment Test lagen die Daten von acht Patientinnen und Patienten vor. Die Werte reichten von 16 bis 35, mit einem Mittelwert von 23,75 und einer Standardabweichung von 6,90. Der mMRC Dyspnoe-Score wurde für 7 Patientinnen und Patienten erhoben. Der Score variierte von einem Minimum von 1 bis zu einem Maximum von 4, mit einem Mittelwert von 3,00 und einer Standardabweichung von 1,16. Die Anzahl der Exazerbationen in den letzten 12 Monaten wurde für zwölf Patientinnen und Patienten dokumentiert. Die Werte variierten zwischen 0 und 15, mit einem Mittelwert von 1,75 und einer Standardabweichung

von 4,29. Die Anzahl der vorliegenden Werte für die einzelnen Variablen zeigt, dass nicht alle Daten vollständig erhoben wurden.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
COPD Assessment Test	8	16	35	23,75	6,902
mMRC Dyspnoe-Score	7	1	4	3,00	1,155
Anzahl der Exazerbationen im vergangenen Jahr	12	0	15	1,75	4,288

Tabelle 6: Deskriptive Analyse des COPD Assessment Test, mMRC Dyspnoe-Score und der Anzahl der Exazerbationen der COPD-Studienpopulation zum Zeitpunkt der Vorstellung

Als Vergleichsgruppe wurden 37 Leistungssportlerinnen und Leistungssportler herangezogen, von denen zehn Triathlon als Sportart betrieben. Für die übrigen 27 Sportler lagen keine spezifischen Angaben zur ausgeübten Sportart vor. Tabelle 7 zeigt die statistischen Kennwerte zur Altersverteilung, zum Geschlecht und zum BMI der Vergleichsgruppen. Im Gegensatz zur COPD-Kohorte, in der eine breite Spanne des BMI-Wertes dokumentiert wurde, lag der durchschnittlich ermittelte BMI der Leistungssportlerinnen und Leistungssportler im Normalbereich und damit etwa 25 % unter dem Durchschnitt des COPD-Patientenkollektivs. Aufgrund unvollständiger Dokumentation konnte der BMI jedoch nur für sieben Personen der Kontrollgruppe ermittelt werden, was die Aussagekraft dieses Parameters einschränkt. Zudem weist die Vergleichsgruppe mit einem Durchschnittsalter von 25,2 Jahren eine deutlich jüngere Altersstruktur auf als die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit COPD. Diese grundlegenden Unterschiede verdeutlichen die verschiedenen physiologischen Voraussetzungen und gesundheitlichen Profile beider Gruppen.

Variable	COPD-PatientInnen (n=26)	LeistungssportlerInnen (n=37)
Geschlecht (m/w)	16/10	17/20
Alter (Jahre, M $\pm$ SD, Min-Max)	63,0 $\pm$ 7,03 (48 - 78)	25,19 $\pm$ 4,97 (19 - 43)
BMI (kg/m ² , M $\pm$ SD, Min-Max)	27,32 $\pm$ 7,43 (16,4 - 45,4)	20,36 $\pm$ 2,09 (18,2 - 24,1)

Tabelle 7: Demografische Grunddaten der Studienkohorten im Vergleich

4.2 Auswertung Mikrobiologische Abstriche

Im folgenden Abschnitt werden die mikrobiologischen Ergebnisse der Abstriche aus Speichel, Rachen, Augen und Zahnzwischenräumen dargestellt und analysiert. Diese Auswertung fokussiert sich auf die Unterschiede in der mikrobiellen Diversität und Zusammensetzung zwischen COPD-Patientinnen und -Patienten (Kohorte A) und Leistungssportlerinnen und -sportlern (Kohorte B).

4.2.1 Speichelabstrich

Die Alpha-Diversität der mikrobiellen Gemeinschaft im Speichel wurde mit dem Shannon-Index gemessen, um die Artendiversität innerhalb der Proben zu bewerten. Abbildung 5a zeigt die Alpha-Diversität beider Kohorten mittels Boxplots. Die Medianwerte der Shannon-Indizes liegen für beide Gruppen bei etwa 2,0, was auf eine ähnliche Alpha-Diversität hinweist. Der Wilcoxon-Test wurde angewendet, um zu prüfen, ob zwischen den beiden Kohorten ein signifikanter Unterschied besteht. Mit einem p-Wert von 0,88 unterstützt das Ergebnis die Nullhypothese, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Alpha-Diversität zwischen den beiden Kohorten gibt. Die Beta-Diversität gibt Aufschluss über die Unterschiede in der mikrobiellen Zusammensetzung zwischen den beiden Gruppen. Diese wurde durch nicht-metrische multidimensionale Skalierung visualisiert. Der NMDS-Plot zeigt eine gewisse Trennung der beiden Kohorten (Abbildung 5b). Mithilfe der Permutational Multivariate Analysis of Variance wurde geprüft, ob die Gruppen hinsichtlich ihrer

multivariaten Struktur signifikant voneinander abweichen. Ein p-Wert von 0,035 erlaubt es, die Nullhypothese auf einem Signifikanzniveau von 5 % abzulehnen und deutet darauf hin, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied in der Beta-Diversität zwischen den Kohorten gibt. Ein detaillierter Vergleich der relativen Häufigkeit der zwölf signifikant unterschiedlich vorkommenden Bakterienarten wurde mittels Boxplots dargestellt (Abbildung 5c). Diese Bakterienarten unterscheiden sich signifikant zwischen COPD-Patientinnen und -Patienten und Leistungssportlerinnen und -sportlern (q-Wert < 0,05). Es zeigte sich, dass *Lactobacillus fermentum* und *Propionibacterium acidifaciens* in der Kohorte der Patientinnen und Patienten mit COPD signifikant häufiger nachgewiesen wurden. Im Gegensatz dazu traten *Eubacterium spp.* und *Haemophilus sputorum* bei den Leistungssportlerinnen und -sportlern mit einer signifikant höheren Prävalenz auf. Abbildung 5d stellt die relative Häufigkeit der 20 am häufigsten vorkommenden Bakterienspezies in beiden Kohorten in einem gestapelten Balkendiagramm dar. Insgesamt zeigt sich eine weitgehend ähnliche mikrobielle Zusammensetzung zwischen COPD-Patientinnen und -Patienten sowie Leistungssportlerinnen und -sportlern. Dennoch sind leichte Unterschiede in der Häufigkeit spezifischer Bakterienspezies zu erkennen. In der Kohorte der COPD-Patientinnen und -Patienten zeigt sich eine erhöhte Präsenz von *Streptococcus parasanguinis* und *Velionella spp.*, während in der Kohorte der Leistungssportlerinnen und -sportler eine höhere relative Häufigkeit von *Neisseria flavescens* festgestellt wurde.

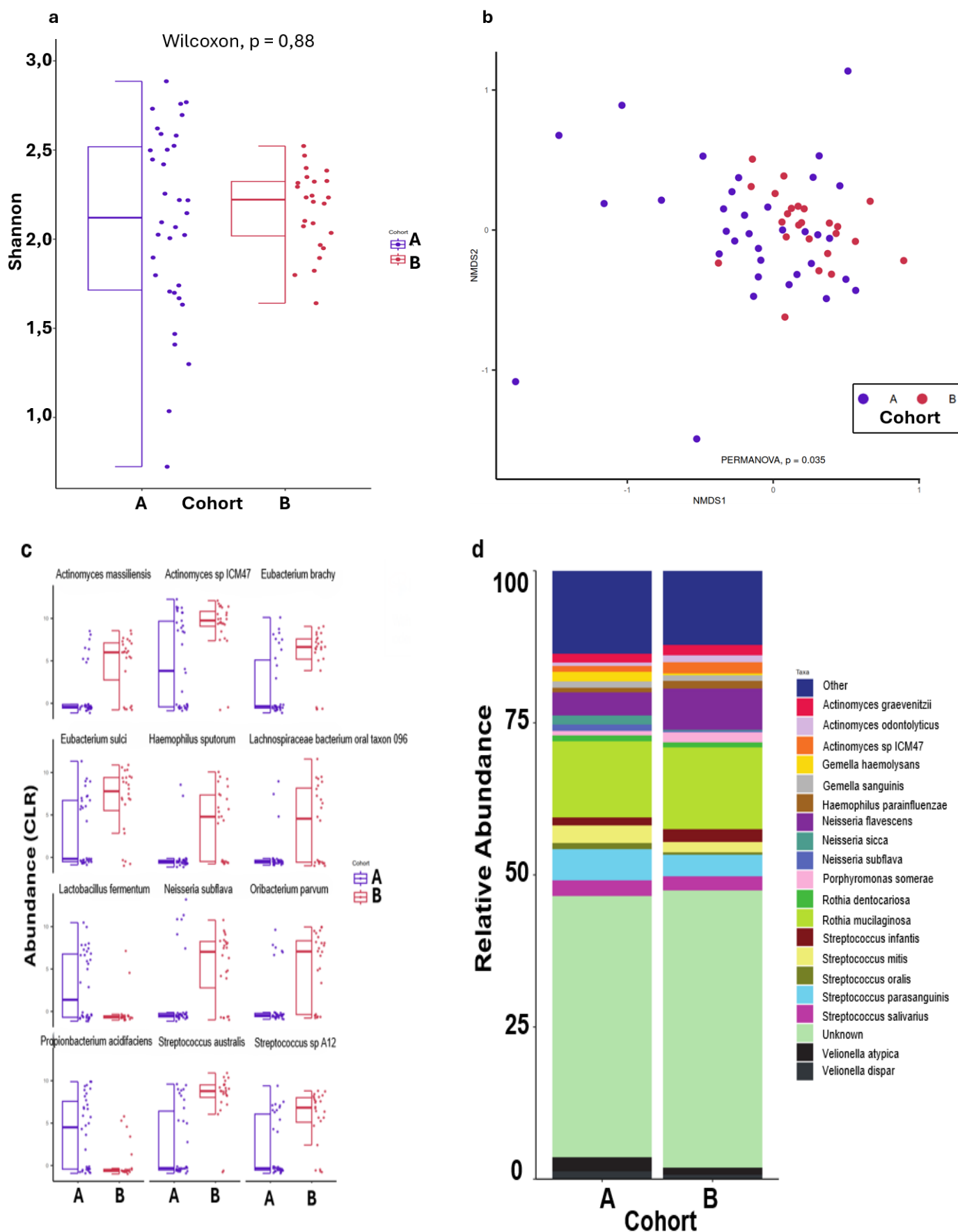


Abbildung 5: a) Boxplot: Alpha-Diversität beider Kohorten im Speichelabstrich, b) NMDS-Plot: Beta-Diversität im Speichelabstrich, c) Boxplots: Vergleich der relativen Häufigkeiten der zwölf signifikant unterschiedlichsten Bakterienarten im Speichelabstrich, d) gestapeltes Balkendiagramm: Mikrobielle Zusammensetzung beider Kohorten im Speichelabstrich

4.2.2 Rachenabstrich

Analog zur Analyse des Speichelabstrichs wurde die Alpha-Diversität der mikrobiellen Gemeinschaften im Rachen mittels Shannon-Index bewertet (Abbildung 6a). Auch hier zeigen die Kohorten A (COPD-Patientinnen und -Patienten, blauer Boxplot) und B (Leistungssportlerinnen und -sportler, roter Boxplot) eine vergleichbare Alpha-Diversität. Der Wilcoxon-Test ergab einen p-Wert von 0,44, was darauf hinweist, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Artendiversität zwischen den beiden Gruppen gibt. Die Beta-Diversität wurde ebenfalls analysiert und durch NMDS visualisiert (Abbildung 6b). Hier zeigt sich eine leichte Trennung der Punkte für Kohorte A und Kohorte B. Zur statistischen Bewertung der Unterschiede in der mikrobiellen Zusammensetzung wurde eine PERMANOVA durchgeführt, die einen p-Wert von 0,039 ergab. Dieses Ergebnis weist auf einen signifikanten Unterschied in der mikrobiellen Zusammensetzung zwischen den Kohorten hin, was eine klare Unterscheidung der mikrobiellen Gemeinschaften von COPD-Patientinnen und -Patienten und Leistungssportlerinnen und -sportlern auf einem Signifikanzniveau von 5 % belegt. Für die Untersuchung der differentiellen Abundanzen spezifischer mikrobieller Spezies wurde die CLR-Transformation angewendet, um die Unterschiede in der relativen Häufigkeit zu quantifizieren (Abbildung 6c). Einige Mikroorganismen, wie *Abiotrophia defectiva*, *Scardovia wiggsiae* und *Streptococcus gordonii*, waren in der COPD-Kohorte signifikant häufiger vertreten, während andere Spezies in höheren Mengen bei den Leistungssportlerinnen und -sportlern vorkamen. Abbildung 8d zeigt die Verteilung der zwanzig am häufigsten vorkommenden Bakterienarten in beiden Kohorten als gestapelte Balkendiagramme. Insgesamt weisen die mikrobiellen Gemeinschaften beider Kohorten ähnliche Hauptvertreter auf. Es sind jedoch Unterschiede in der relativen Häufigkeit bestimmter Spezies zwischen den beiden Kohorten erkennbar. In der COPD-Kohorte wurden einige Spezies wie *Velionella parvula*, *Streptococcus mitis*, und *Rothia mucilaginosa* häufiger nachgewiesen als in der Kohorte der Leistungssportlerinnen und -sportler. In Kohorte B sind hingegen Spezies wie *Neisseria flavescens* und *Rothia aerea* vermehrt vertreten (Abbildung 6d).

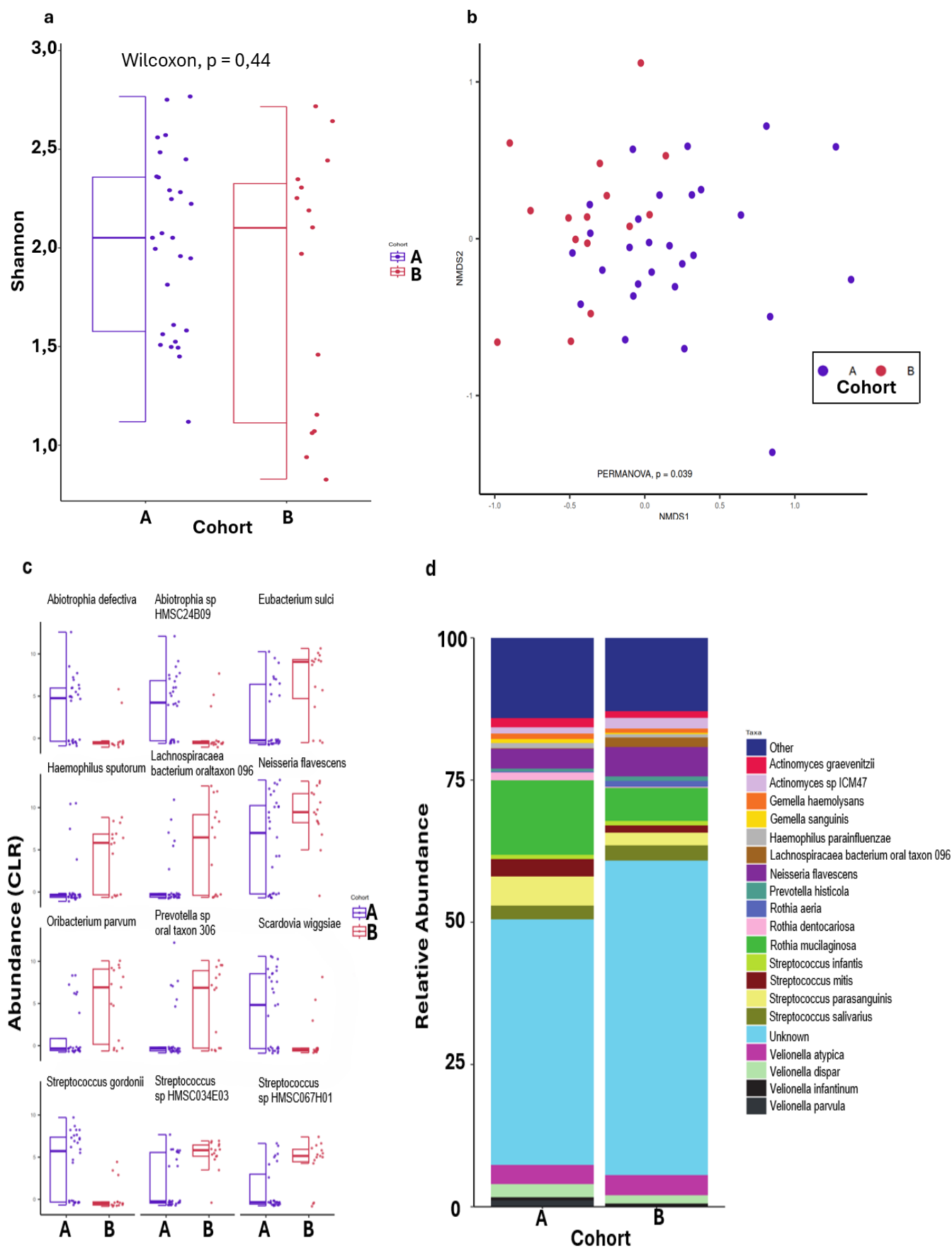


Abbildung 6: a) Boxplot: Alpha-Diversität beider Kohorten im Rachenabstrich, b) NMDS-Plot: Beta-Diversität im Rachenabstrich, c) Boxplots: Vergleich der relativen Häufigkeiten der zwölf signifikant unterschiedlichsten Bakterienarten im Rachenabstrich, d) gestapeltes Balkendiagramm: Mikrobielle Zusammensetzung beider Kohorten im Rachenabstrich

4.2.3 Augenabstrich

Die Analyse der Augenabstriche umfasste ebenfalls die Bewertung der Alpha- und Beta-Diversität der mikrobiellen Gemeinschaften. Die Alpha-Diversität, gemessen durch den Shannon-Index, ist in Abbildung 7a dargestellt. Im Gegensatz zu den Speichel- und Rachenabstrichen zeigt sich hier eine geringere Artenvielfalt in der Kohorte der Leistungssportlerinnen und -sportler im Vergleich zu den COPD-Patientinnen und -Patienten. Der Wilcoxon-Test ergab einen p-Wert von 0,036, was auf einen signifikanten Unterschied hinweist. Es sei angemerkt, dass die Kohorte der Leistungssportlerinnen und -sportler eine geringere Stichprobengröße aufweist, was die statistische Aussagekraft möglicherweise beeinflusst. Die Beta-Diversität der mikrobiellen Gemeinschaften der Augenabstriche wurde ebenfalls untersucht und mittels NMDS-Plot visualisiert (Abbildung 7b). Sie zeigt eine klare Trennung zwischen den Kohorten A und B. Die PERMANOVA-Analyse ergab einen p-Wert von 0,023, was signifikante Unterschiede in der mikrobiellen Zusammensetzung zwischen den Kohorten belegt. Die differentiellen Abundanzen spezifischer Mikroorganismen wurden mittels der CLR-Transformation analysiert und in Abbildung 7c dargestellt. Bei mehreren Bakterienspezies zeigt sich ein deutliches Muster. Beispielsweise sind *Acetobacter senegalensis*, *Klebsiella michiganensis*, *Lactobacillus buchneri* und *Lactobacillus vini* in der Kohorte der Leistungssportlerinnen und -sportler häufiger vertreten. Im Gegensatz dazu sind einige Bakterien, wie *Oribacterium sinus* und *Rothia mucilaginosa*, in der Kohorte der COPD-Patientinnen und -Patienten in höheren Mengen zu finden. Diese signifikanten Unterschiede in der relativen Häufigkeit lassen sich durch die dargestellten Boxplots veranschaulichen, wobei die Verteilung und Streuung der Datenpunkte für jede Spezies detailliert dargestellt sind. Die Verteilung der 20 häufigsten Bakterienarten beider Kohorten in den Augenabstrichen ist in Abbildung 7d dargestellt. Dabei zeigt sich, dass in der Kohorte der COPD-Patientinnen und -Patienten insbesondere Arten der Gattung *Veillonella*, *Streptococcus* sowie *Janibacter hoylei* eine erhöhte relative Häufigkeit aufweisen. Im Gegensatz dazu sind bei der Kohorte der Leistungssportlerinnen und -sportler Bakterien der Gattung *Lactobacillus* sowie Arten von *Acetobacter* vermehrt vertreten.

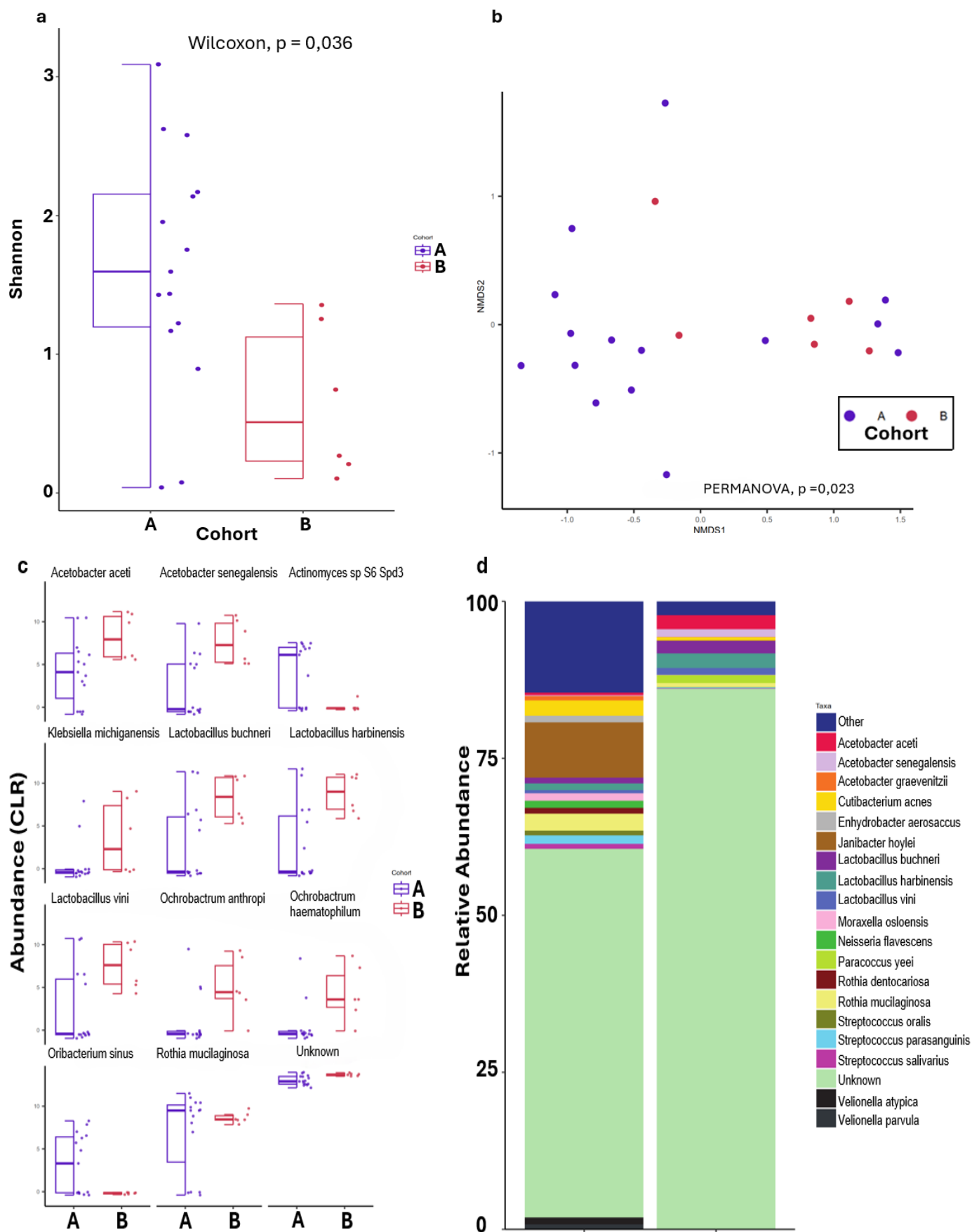


Abbildung 7: a) Boxplot: Alpha-Diversität beider Kohorten im Augenabstrich, b) NMDS-Plot: Beta-Diversität im Augenabstrich, c) Boxplots: Vergleich der relativen Häufigkeiten der zwölf signifikant unterschiedlichsten Bakterienarten im Augenabstrich, d) gestapeltes Balkendiagramm: Mikrobielle Zusammensetzung beider Kohorten im Augenabstrich

4.2.4 Interdentalabstrich

Die mikrobiellen Gemeinschaften der interdentalen Abstriche wurden in Analogie zu den anderen Abstrichstellen hinsichtlich ihrer Alpha- und Beta-Diversität untersucht. Die Alpha-Diversität, gemessen durch den Shannon-Index, ist in Abbildung 8a dargestellt. Beide Kohorten weisen vergleichbare Werte auf, wobei der Median für die Alpha-Diversität bei etwa 2,5 liegt. Der Wilcoxon-Test ergab einen p-Wert von 0,72, was keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kohorten anzeigt. Die Beta-Diversität wurde mithilfe einer nicht-metrischen multidimensionalen Skalierung visualisiert (Abbildung 8b). Die Darstellung zeigt eine teilweise Trennung der Kohorten A und B, was auf Unterschiede in der mikrobiellen Zusammensetzung hinweist. Eine statistische Analyse dieser Unterschiede wurde durch die Permutational Multivariate Analysis of Variance durchgeführt, welche einen p-Wert von 0,001 ergab. Dies weist auf signifikante Unterschiede in der Beta-Diversität zwischen den Kohorten hin. Zur Analyse der differentiellen Abundanzen wurde die CLR-Transformation angewendet. Abbildung 8c zeigt die zwölf signifikant unterschiedlich vorkommenden mikrobiellen Taxa in beiden Kohorten. In der Leistungssportler-Kohorte waren unter anderem *Actinobaculum sp.*, *Actinomyces georgiae* und *Cardiobacterium hominis* häufiger vertreten. Die relative Abundanz dieser Mikroorganismen ist in der COPD-Kohorte im Vergleich sehr gering. Im Gegensatz dazu sind *Streptococcus mutans* und *Streptococcus parasanguinis* in der COPD-Kohorte (Kohorte A) verstärkt nachweisbar, während sie in der Leistungssportler-Kohorte weniger häufig vorkommen. Ebenso sind *Veillonella atypica* und *Veillonella infantinum* in der Kohorte der COPD-Patientinnen und -Patienten signifikant häufiger zu finden. Die Verteilung der 20 häufigsten Bakterienarten in den Interdentalabstrichen beider Kohorten ist in Abbildung 8d visualisiert. Auffällig ist der größere Anteil an *Actinomyces spp.* in der Gruppe der Leistungssportlerinnen und -sportler, während die Kohorte der COPD-Patientinnen und -Patienten einen höheren Anteil an Streptokokken und *Veillonella spp.* aufweist.

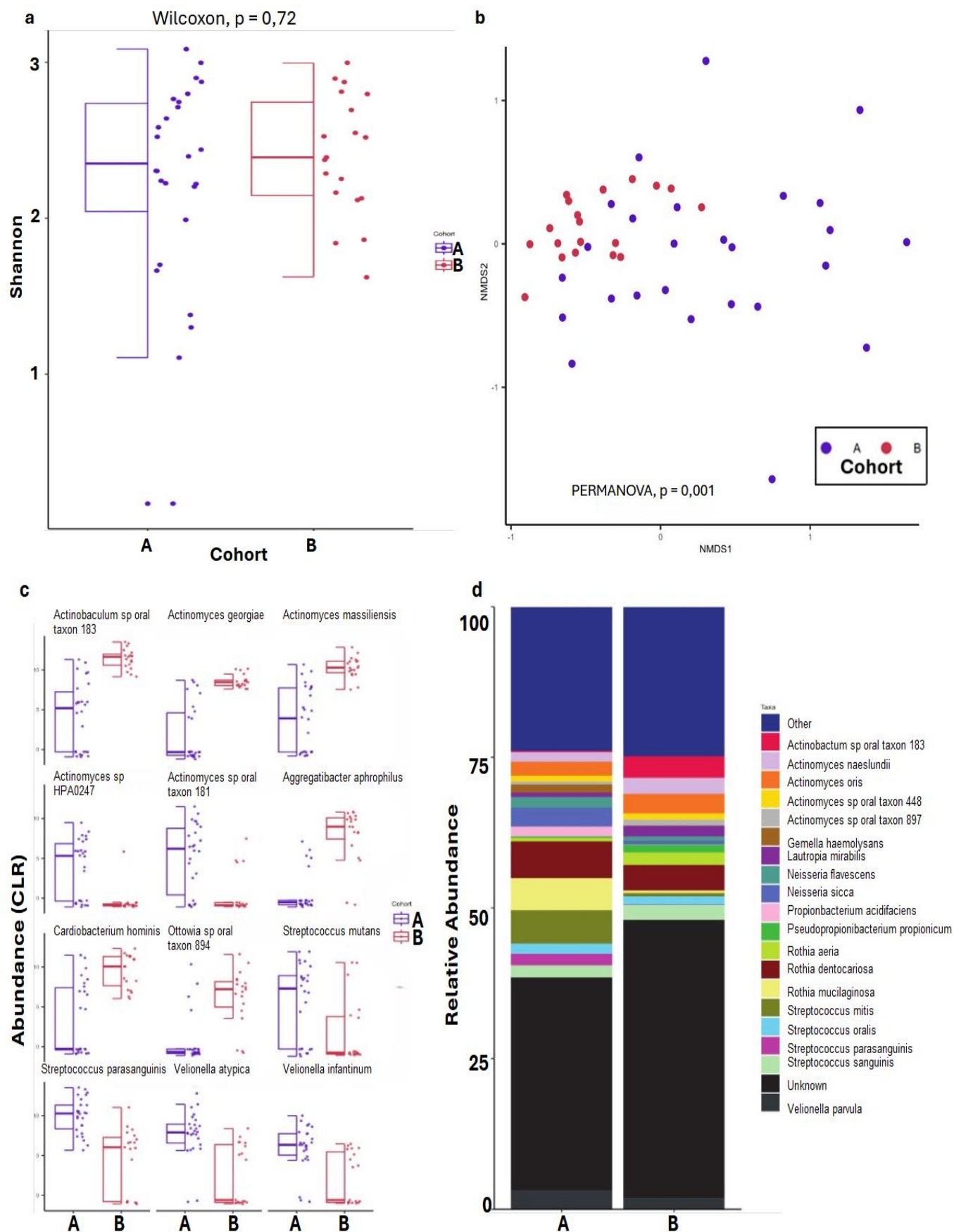


Abbildung 8: a) Boxplot: Alpha-Diversität beider Kohorten im Interdentalabstrich, b) NMDS-Plot: Beta-Diversität im Interdentalabstrich, c) Boxplots: Vergleich der relativen Häufigkeiten der zwölf signifikant unterschiedlichsten Bakterienarten im Interdentalabstrich, d) gestapeltes Balkendiagramm: Mikrobielle Zusammensetzung beider Kohorten im Interdentalabstrich

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Unterschiede in der Zusammensetzung und Diversität des Mikrobioms zwischen COPD-Patientinnen und -Patienten sowie Leistungssportlerinnen und -sportlern, um den Einfluss des Gesundheitszustands und des Lebensstils auf die mikrobiellen Gemeinschaften in verschiedenen Körperregionen zu bewerten. Im Fokus standen mikrobiologische Abstriche von Speichel, Rachen, Augen und Interdentalbereichen, um mittels Shotgun-Sequenzierung eine umfassende Charakterisierung der mikrobiellen Diversität und ihrer potenziellen Implikationen für die Pathogenese von COPD zu ermöglichen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen deutliche Unterschiede in der mikrobiellen Diversität und Zusammensetzung zwischen beiden Kohorten. Besonders hervorzuheben sind die signifikanten Unterschiede in der Beta-Diversität, die eine deutlich größere Variabilität der mikrobiellen Gemeinschaften bei COPD-Patientinnen und -Patienten offenbaren. Diese Variabilität ist mit einer erhöhten Prävalenz entzündungsfördernder Mikroorganismen wie *Streptococcus spp.* und *Veillonella spp.* assoziiert. Im Gegensatz dazu weist die Sportlerkohorte eine stabilere mikrobielle Gemeinschaft auf, die durch eine höhere Präsenz entzündungshemmender Bakterien wie *Lactobacillus spp.* und *Eubacterium spp.* gekennzeichnet ist. Ein weiterer bemerkenswerter Befund betrifft die Augenmikrobiota, bei der eine geringere Alpha-Diversität in der Sportlerkohorte festgestellt wurde – ein unerwartetes Ergebnis, das möglicherweise durch spezifische Umweltbedingungen wie erhöhte UV-Exposition oder Hygienefaktoren beeinflusst wird. Diese Beobachtungen betonen die komplexen Zusammenhänge zwischen Mikrobiom, Lebensstil und Umweltfaktoren. Bereits in der Einleitung wurde die Hypothese formuliert, dass die mikrobielle Diversität und Zusammensetzung von COPD-Patientinnen und -Patienten durch eine Dysbiose geprägt ist, während bei Leistungssportlerinnen und -sportlern ein stabileres und vielfältigeres Mikrobiom vorliegt. Diese Unterschiede wurden als mögliche Schlüsselfaktoren für die Krankheitsprogression und die entzündlichen Prozesse bei COPD identifiziert. Die Studie zielte darauf ab, nicht nur diese Unterschiede zu quantifizieren, sondern auch zu untersuchen, welche mikrobiellen Gemeinschaften protektiv oder pathologisch wirken könnten. Die folgenden Abschnitte der Diskussion nehmen direkten Bezug auf diese Fragestellung und beleuchten die spezifischen Ergebnisse im Kontext bestehender Literatur. Außerdem werden die klinischen Implikationen der Ergebnisse erörtert, die Limitationen der Studie betrachtet und Perspektiven für zukünftige Forschung aufgezeigt.

5.1 Detaillierte Diskussion der Alpha- und Beta-Diversitätsergebnisse

Die Wahl der Abstrichstellen (Speichel, Rachen, Interdentalräume, Augen) ermöglichte eine umfassende Analyse der mikrobiellen Diversität an relevanten Orten. Besonders die Untersuchung der Augenmikrobiota lieferte neue Einblicke, da dieser Bereich bislang nur in wenigen Studien berücksichtigt wurde. Die Alpha-Diversität, gemessen mittels Shannon-Index, zeigte bei Speichel-, Rachen- und Interdentalabstrichen keine signifikanten Unterschiede zwischen COPD-Patient:innen und Leistungssportler:innen. Im Gegensatz dazu war die Diversität in den Augenabstrichen der COPD-Kohorte signifikant erhöht. Eine erhöhte mikrobielle Diversität wird häufig mit einer stabileren Gemeinschaft assoziiert, die potenziell protektive Effekte entfalten kann. Andererseits könnte dieser Befund auch auf eine gesteigerte mikrobielle Exposition oder ein verändertes Immunmilieu bei chronischen Erkrankungen hinweisen (100,101). Bei der Analyse der Beta-Diversität zeigten die NMDS-Plots und die durchgeführten PERMANOVA-Tests eine statistisch signifikante Trennung der mikrobiellen Zusammensetzung zwischen den beiden Kohorten. Dies deutet darauf hin, dass die Zusammensetzung der mikrobiellen Gemeinschaften bei COPD-Patientinnen und -Patienten im Vergleich zu den Leistungssportlerinnen und -sportlern eine höhere Variabilität aufweist. Dies könnte durch Umwelt- und Gesundheitsfaktoren wie Rauchen, Medikamenteneinnahme (z. B. Antibiotika und inhalative Kortikosteroide) und reduzierte körperliche Aktivität erklärt werden, die einen selektiven Druck auf die mikrobiellen Gemeinschaften ausüben und zur Dysbiose beitragen (102–105). Im Gegensatz dazu könnte die geringere Beta-Diversität bei den Leistungssportlerinnen und -sportlern die stabilisierenden Effekte regelmäßiger körperlicher Aktivität widerspiegeln, die zu einer einheitlicheren mikrobiellen Gemeinschaft führen. Die Ergebnisse dieser Studie stimmen in wesentlichen Aspekten mit existierender Literatur überein, weisen aber auch relevante Unterschiede auf. Im Vergleich zur bestehenden Literatur lassen sich sowohl Übereinstimmungen als auch Abweichungen feststellen. Mehrere Studien berichten über eine verringerte Alpha-Diversität in den Atemwegen von COPD-Patientinnen und -Patienten als Ausdruck gestörter mikrobieller Homöostase. So fanden etwa Tangedal et al., dass COPD-Patientinnen und -Patienten eine reduzierte mikrobielle Diversität aufweisen, was durch die veränderten Bedingungen in den entzündeten Atemwegen erklärt werden könnte (106). Unsere Ergebnisse wiesen jedoch bei den Speichel-, Rachen- und Interdentalabstrichen keine signifikanten Unterschiede in der Alpha-Diversität auf. Dies könnte auf Unterschiede in der Methodik, die Heterogenität der untersuchten Populationen oder unterschiedliche Probenentnahmestellen zurückzuführen sein. Die Beobachtungen zur Beta-Diversität stehen dagegen in Einklang mit bisherigen Studien, die tiefgreifende Unterschiede in der mikrobiellen Zusammensetzung zwischen COPD-Patientinnen und -Patienten und gesunden Kontrollen dokumentieren. So beschrieben Wang et al. und

Pragman et al. deutliche Unterschiede in der mikrobiellen Zusammensetzung der Atemwege, die mit dem Gesundheitszustand der Probanden in Zusammenhang stehen (41,107). Diese Unterschiede wurden in dieser Arbeit weiter bestätigt, wobei aufgezeigt werden konnte, dass COPD-Patientinnen und -Patienten eine höhere Präsenz pathogener Mikroorganismen aufweisen. Die beobachtete erhöhte Prävalenz von Bakterienarten wie *Streptococcus* und *Veillonella* in der COPD-Kohorte unterstützt frühere Berichte, in denen diese Mikroben mit verstärkten Entzündungsprozessen und einer erhöhten Anfälligkeit für Exazerbationen in Verbindung gebracht wurden (108–110). Besonders im Bereich der Augenabstriche zeigte sich eine überraschende Erkenntnis: Die Alpha-Diversität in der Sportlerkohorte war signifikant geringer als in der COPD-Kohorte, was im Widerspruch zu den bisherigen Annahmen einer durch körperliche Aktivität gesteigerten Diversität steht (49,111). Dieses Ergebnis könnte auf spezifische Umweltbedingungen zurückzuführen sein, denen Sportlerinnen und Sportler vermehrt ausgesetzt sind, wie etwa UV-Strahlung oder veränderte Hygienebedingungen, die möglicherweise die mikrobielle Vielfalt an den Augen reduzieren (112–115). Diese Beobachtung zeigt, dass die Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf das Mikrobiom vielschichtig und stark von den jeweiligen Umweltbedingungen abhängig sind. Zusammenfassend verdeutlichen die Ergebnisse dieser Studie die komplexen Wechselwirkungen zwischen Gesundheitszustand, Lebensstil und Umweltfaktoren auf die Zusammensetzung des humanen Mikrobioms. Während einige unserer Befunde die bestehende Literatur bestätigen, zeigen andere – insbesondere im Bereich der Augenmikrobiota – neue Aspekte auf. Diese signifikanten Unterschiede in der Beta-Diversität zwischen den Kohorten verdeutlichen die Bedeutung von Lebensstilfaktoren, insbesondere körperlicher Aktivität, auf die Stabilität der mikrobiellen Gemeinschaften. Gleichzeitig wird jedoch auch deutlich, dass Umwelteinflüsse diese Effekte modulieren können, was wertvolle Ansatzpunkte für zukünftige Forschungsarbeiten liefert, die die Mechanismen hinter diesen Beobachtungen besser verstehen und mögliche therapeutische Konsequenzen ableiten sollen.

5.2 Wirkungsweise entzündungsfördernder und schützender Bakterien

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen deutliche Unterschiede in der mikrobiellen Zusammensetzung zwischen Patientinnen und Patienten mit COPD und Leistungssportlerinnen und -sportlern. Diese Unterschiede verdeutlichen, wie spezifische Mikroorganismen durch entzündungsfördernde oder schützende Mechanismen den Gesundheitszustand beeinflussen können. In der Kohorte der Patientinnen und Patienten mit COPD wurden Bakterien wie *Streptococcus spp.*, *Veillonella spp.*, *Rothia spp.*, *Abiotrophia spp.* und *Scardovia wiggsiae* in höherer Prävalenz nachgewiesen. Diese Mikroorganismen sind bekannt dafür, entzündliche Prozesse zu fördern und die Schleimhautbarriere zu

beeinträchtigen. So induzieren *Streptococcus spp.* und *Rothia spp.* die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor- α (116). IL-6 trägt zur Aufrechterhaltung von chronischen Entzündungsreaktionen bei, indem es die Differenzierung von T-Helfer-Zellen fördert und Makrophagen aktiviert. TNF- α wiederum stimuliert die Rekrutierung weiterer Immunzellen und verstärkt damit die lokale Entzündung. Beide Zytokine tragen zur Gewebeschädigung bei, was die Schleimhautbarriere schwächt und die Anfälligkeit für sekundäre Infektionen erhöht. (117–119). *Veillonella spp.* verstärken die Entzündungsreaktionen durch die Produktion kurzkettiger Fettsäuren wie Propionat, das in hohen Konzentrationen entzündungsfördernd wirken kann. Es beeinträchtigt die Integrität der epithelialen Barriere, indem es die Tight Junctions destabilisiert und somit die Permeabilität des Epithels erhöht. Diese Veränderungen begünstigen das Eindringen pathogener Mikroorganismen und verstärken die entzündliche Reaktion. (120). Auch *Abiotrophia spp.* und *Scardovia wiggsiae*, die in der COPD-Kohorte vermehrt nachgewiesen wurden, sind an entzündlichen Prozessen beteiligt. Diese Mikroorganismen aktivieren immunkompetente Zellen wie dendritische Zellen und Makrophagen, was zur Freisetzung entzündungsfördernder Mediatoren führt. Darüber hinaus sind sie an der Bildung von Biofilmen beteiligt, die das Immunsystem weiter herausfordern und die chronische Entzündung aufrechterhalten (121,122). Im Gegensatz dazu fanden sich in der Kohorte der Leistungssportlerinnen und -sportler Mikroorganismen, die durch protektive Mechanismen zur Stabilität des Mikrobioms und zur Aufrechterhaltung der Atemwegsgesundheit beitragen. Hierzu zählen *Lactobacillus spp.*, *Lachnospiraceae* und *Eubacterium spp.*. Diese Mikroorganismen spielen eine wichtige Rolle bei der Immunmodulation und dem Schutz vor pathogenen Keimen. *Lactobacillus spp.* fördern die Produktion von entzündungshemmenden Zytokinen wie Interleukin-10 (IL-10) (123,124). IL-10 reguliert die Aktivität von T-Zellen und Makrophagen, indem es proinflammatorische Signale hemmt und so die Gewebeschädigung reduziert (125). Zudem produzieren *Lactobacillus*-Arten Milchsäure, die als antimikrobieller Wirkstoff das Wachstum pathogener Mikroorganismen hemmt, indem sie den pH-Wert senkt und ein für viele pathogene Bakterien ungeeignetes Milieu schafft. (126). *Lachnospiraceae* und *Eubacterium spp.* sind Produzenten von kurzkettigen Fettsäuren, insbesondere Butyrat, welches eine zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung der epithelialen Barriere spielt (127). Butyrat fördert die Expression von Tight-Junction-Proteinen wie Occludin und Claudin, was die Integrität der Schleimhaut stärkt und die Durchlässigkeit für pathogene Mikroorganismen reduziert (128). Darüber hinaus wirkt Butyrat entzündungshemmend, indem es regulatorische T-Zellen fördert und proinflammatorische Zytokinreaktionen hemmt (129). Es sei angemerkt, dass die Wirkung vieler Mikroorganismen kontextabhängig ist und sich je nach Umgebung und mikrobiellem Gleichgewicht sowohl positiv als auch negativ auswirken kann (130). Beispielsweise können Bakterien wie *Lactobacillus spp.* unter bestimmten

Bedingungen opportunistische Infektionen verursachen, während *Streptococcus spp.* in niedrigen Konzentrationen eine moderate Stimulation der Immunabwehr bewirken kann (131,132). Der Fokus dieser Arbeit liegt jedoch auf den Haupteffekten der Bakterienarten, die im Kontext der jeweiligen Kohorten nachgewiesen wurden, um deren Relevanz für die beobachteten Unterschiede im Gesundheitszustand und der Mikrobiota zu verdeutlichen. Diese Ergebnisse unterstreichen die zentrale Rolle des Mikrobioms bei der Pathogenese von chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen sowie bei der Aufrechterhaltung der Atemwegsgesundheit. Während in der COPD-Kohorte entzündungsfördernde Mikroorganismen dominieren, die die Krankheitsprogression unterstützen, scheint das Mikrobiom der Leistungssportlerinnen und -sportler durch eine stabilisierende und protektive Bakterienzusammensetzung gekennzeichnet zu sein. Diese Erkenntnisse bieten eine Grundlage für zukünftige therapeutische Ansätze, wie etwa die Modulation des Mikrobioms durch Probiotika oder präbiotische Substanzen, um entzündungsfördernde Mikroorganismen zu reduzieren und gleichzeitig schützende Bakterien zu fördern. Die gezielte Beeinflussung der mikrobiellen Zusammensetzung könnte so einen wichtigen Beitrag zur Prävention und Therapie chronischer Atemwegserkrankungen leisten.

5.3 Klinische Relevanz und potenzielle therapeutische Ansätze

Die vorliegenden Ergebnisse haben potenziell weitreichende klinische Implikationen für das Management von COPD sowie für die Bedeutung eines aktiven Lebensstils bei der Erhaltung der Atemwegsgesundheit. Die signifikanten Unterschiede in der mikrobiellen Zusammensetzung zwischen COPD-Patientinnen und -Patienten und Leistungssportlerinnen und -sportlern legen nahe, dass das Mikrobiom eine zentrale Rolle in der Pathogenese und Progression der COPD spielen könnte. Die erhöhte Prävalenz von entzündungsfördernden Bakterien, wie *Streptococcus* und *Veillonella*, bei COPD-Patientinnen und -Patienten unterstützt die Annahme, dass eine gezielte Modulation der mikrobiellen Gemeinschaft einen therapeutischen Nutzen bieten könnte. Mikrobiom-basierte Ansätze, wie die Verabreichung von Probiotika oder präbiotischen Substanzen, bieten ein vielversprechendes Potenzial, um in der klinischen Praxis die mikrobiellen Gemeinschaften von COPD-Patientinnen und -Patienten gezielt zu stabilisieren. Dies könnte nicht nur die Entzündungsprozesse reduzieren, sondern auch die Lebensqualität der Betroffenen verbessern und die Krankheitsprogression verlangsamen (133). Die Entwicklung spezifischer Probiotika für COPD könnte in klinischen Studien weiter untersucht und in therapeutische Leitlinien integriert werden. Diese Strategien zielen darauf ab, das Gleichgewicht zwischen entzündungsfördernden und entzündungshemmenden Mikroorganismen wiederherzustellen, die Produktion von entzündlichen Mediatoren zu reduzieren und die Barrierefunktion der Schleimhaut zu stärken. Die systematische Übersichtsarbeit von Su et al. zeigt, dass

spezifische Probiotika in der Lage sind, die mikrobielle Zusammensetzung positiv zu beeinflussen, indem sie entzündungsfördernde Mikroorganismen verdrängen und schützende Bakterien fördern. Dies führte zu einer signifikanten Senkung der Entzündungsmarker wie IL-6 und TNF- α , begleitet von einer verbesserten Lungenfunktion und reduzierten Exazerbationsraten. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Probiotika nicht nur das Mikrobiom stabilisieren, sondern auch systemische Entzündungen durch die Modulation der Immunantwort positiv beeinflussen können (134). In einer experimentellen Studie von Shen et al. konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Verabreichung einer Kombination aus *Lactobacillus*-Stämmen in einem COPD-Mausmodell zu einer deutlichen Verringerung von Lungenentzündungen führte. Mechanistisch wurde dies auf die erhöhte Produktion entzündungshemmender kurzkettiger Fettsäuren (SCFAs) wie Butyrat zurückgeführt. Diese Metaboliten spielen eine zentrale Rolle, da sie die Differenzierung regulatorischer T-Zellen fördern, die proinflammatorische Zytokine hemmen und die epitheliale Barriere durch die Stärkung von Tight Junctions stabilisieren. Darüber hinaus verbesserten die Probiotika die bakterielle Diversität im Darm und unterstützten so die Darm-Lungen-Achse, die eine wichtige Rolle bei der systemischen Entzündungsregulation spielt (135). Die Übersichtsarbeit von Qu et al. unterstreicht ebenfalls die Bedeutung der Darm-Lungen-Achse bei COPD. Sie beschreibt, wie mikrobiellen Metaboliten wie kurzkettige Fettsäuren die Kommunikation zwischen Darm und Lunge fördern. Diese Metaboliten wirken entzündungshemmend, indem sie die Aktivierung von regulatorischen T-Zellen steigern und gleichzeitig die Infiltration entzündlicher Zellen wie neutrophiler Granulozyten reduzieren. Außerdem stärken sie die Barrierefunktion der Darm- und Lungenepithelien und verhindern so die Translokation von Pathogenen, was systemische Entzündungsreaktionen abschwächt (136). Die positiven Effekte von Probiotika auf COPD können somit durch mehrere Mechanismen erklärt werden: Sie fördern die Verdrängung entzündungsfördernder Mikroorganismen, reduzieren die Produktion proinflammatorischer Zytokine, steigern die Produktion entzündungshemmender Metaboliten wie SCFAs und stabilisieren die Darm-Lungen-Achse. Diese Mechanismen tragen dazu bei, das Gleichgewicht der mikrobiellen Gemeinschaft zu fördern und die Immunantwort positiv zu modulieren. Die aktuellen Studien verdeutlichen das Potenzial dieser Ansätze als wertvolle Ergänzung zur bestehenden COPD-Therapie. Daraus ergeben sich aussichtsreiche Ansätze für die Entwicklung individueller Therapiekonzepte, die durch gezielte Modulation des Mikrobioms das Fortschreiten der Erkrankung hemmen und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten verbessern könnten. Weitere klinische Studien sind erforderlich, um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit solcher Interventionen zu bestätigen und spezifische Probiotika für den Einsatz bei COPD zu identifizieren. Neben Probiotika spielt körperliche Aktivität eine entscheidende Rolle bei der Stabilisierung des Mikrobioms. Regelmäßiges Training

verbessert nicht nur die Lungenfunktion und die allgemeine körperliche Fitness, sondern fördert auch eine ausgewogene mikrobielle Zusammensetzung (102). Studien haben gezeigt, dass körperliche Aktivität die Diversität des Darmmikrobioms erhöht und die Produktion entzündungshemmender Metaboliten wie kurzkettiger Fettsäuren steigert. Körperliche Aktivität könnte ähnliche Auswirkungen auf das Atemwegsmikrobiom haben, indem sie die Schleimhautbarriere stärkt und das Immunsystem moduliert (48,137). Diese Erkenntnisse legen nahe, dass Bewegungsprogramme, die speziell auf COPD-Patientinnen und -Patienten abgestimmt sind, nicht nur die physische Gesundheit, sondern auch die mikrobielle Diversität und Stabilität fördern könnten. Vergleichbare Verbesserungen ließen sich möglicherweise auch durch gezielte Ernährungsinterventionen erzielen. Eine ballaststoffreiche Ernährung fördert beispielsweise das Wachstum protektiver Bakterien und könnte dadurch das Gleichgewicht der mikrobiellen Gemeinschaften positiv beeinflussen (138). Solche Lebensstilinterventionen könnten als integraler Bestandteil in das Management von COPD integriert werden, um die Auswirkungen der Krankheit nachhaltig zu mindern. Ein weiterer vielversprechender Ansatz ist die Identifikation diagnostischer Marker, die es ermöglichen könnten, mikrobiologische Muster frühzeitig zu erkennen und als Biomarker für die Überwachung des Krankheitsverlaufs einzusetzen. Die Unterschiede in der mikrobiellen Zusammensetzung zwischen COPD-Patientinnen und -Patienten und Leistungssportlerinnen und -sportlern, wie sie in dieser Studie festgestellt wurden, könnten als Grundlage für die Entwicklung solcher Marker dienen. Eine regelmäßige mikrobiologische Analyse könnte beispielsweise helfen, Dysbiosen frühzeitig zu identifizieren und gezielte Interventionen einzuleiten, bevor es zu klinisch relevanten Exazerbationen kommt. Darüber hinaus könnten spezifische mikrobiologische Profile verwendet werden, um die Wirksamkeit von Behandlungsstrategien, wie der Verabreichung von Probiotika oder der Durchführung von Lebensstilinterventionen, zu überwachen und individuell anzupassen. Diese Biomarker könnten somit eine Schlüsselrolle in der personalisierten Medizin spielen und eine engmaschige Überwachung der Therapieerfolge ermöglichen. Zusammenfassend verdeutlichen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass eine Kombination aus probiotischen Ansätzen, Lebensstilinterventionen und diagnostischen Markern die Krankheitsprogression bei COPD nachhaltig beeinflussen könnte. Diese Maßnahmen haben das Potenzial, präventive und therapeutische Ansätze zu revolutionieren und die Lebensqualität der Betroffenen signifikant zu verbessern. Die gezielte Modulation des Mikrobioms, unterstützt durch personalisierte Diagnostik und präventive Programme, könnte in Zukunft ein integraler Bestandteil des Managements von COPD werden.

5.4 Limitationen

Die vorliegende Studie liefert wertvolle Einblicke in die Unterschiede der mikrobiellen Zusammensetzung zwischen COPD-Patientinnen und -Patienten sowie Leistungssportlerinnen und -sportlern. Dennoch müssen einige methodische und kontextuelle Limitationen berücksichtigt werden, die die Aussagekraft und Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränken. Eine der zentralen methodischen Herausforderungen war die geringe Stichprobengröße, insbesondere in der COPD-Kohorte. Diese begrenzte Teilnehmerzahl reduzierte die statistische Power der Analysen und erschwerte die Untersuchung von Subgruppen, wie etwa Unterscheidungen nach dem Schweregrad der COPD oder weiteren demografischen und klinischen Merkmalen. Zudem führte die begrenzte Verfügbarkeit bestimmter Proben, etwa der Augenabstriche, zu einer weiteren Einschränkung, da nicht alle Teilnehmenden bereit waren, diese spezifischen Proben bereitzustellen. Ein weiterer methodischer Aspekt betrifft technische Variabilitäten in der Sequenzierung und Probenverarbeitung. Unterschiedliche Handhabungsschritte oder die potenziell eingeschränkte Erfassung seltener Mikroorganismen könnten die Ergebnisse beeinflusst haben. Eine Standardisierung der Probenverarbeitung und -analyse könnte zukünftige Studien in ihrer Aussagekraft verbessern. Kontextuelle Limitationen betreffen die Einflüsse von Umwelt- und Lebensstilfaktoren, die in dieser Arbeit nicht systematisch erfasst wurden. Beispielsweise könnten Unterschiede in Luftqualität, UV-Exposition, Ernährung und Hygienepraktiken eine erhebliche Rolle bei der Zusammensetzung der mikrobiellen Gemeinschaften gespielt haben. Sportlerinnen und Sportler sind möglicherweise vermehrt Freiluftbedingungen ausgesetzt, während bei COPD-Patientinnen und -Patienten Faktoren wie reduzierte Mobilität oder der Einfluss von Medikamenten wie inhalativen Kortikosteroiden eine maßgebliche Rolle spielen könnten. Diese Variablen könnten die Zusammensetzung des Mikrobioms signifikant beeinflusst haben, wurden jedoch in dieser Studie nicht ausreichend kontrolliert. Diese Limitationen verdeutlichen, dass die beobachteten Unterschiede in der mikrobiellen Zusammensetzung und Diversität nicht allein auf Gesundheitszustand und Lebensstil zurückgeführt werden können. Vielmehr könnten sie auch durch methodische oder kontextuelle Faktoren beeinflusst worden sein. Trotz dieser Einschränkungen liefert die Arbeit wichtige Einblicke, die eine Grundlage für zukünftige Forschungsarbeiten bieten, um die Rolle des Mikrobioms bei COPD und dessen Wechselwirkung mit dem Lebensstil besser zu verstehen.

5.5 Perspektiven für zukünftige Forschung

Die Limitationen der vorliegenden Arbeit eröffnen zugleich wertvolle Ansatzpunkte für zukünftige Forschung, die ein umfassenderes Verständnis der mikrobiellen Veränderungen bei COPD und Leistungssport fördern könnten. Eine zentrale Herausforderung dieser Studie

war die geringe Stichprobengröße, die die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränkte. Zukünftige Studien sollten daher größere und diversifizierte Kohorten einbeziehen, um eine repräsentativere Analyse der mikrobiellen Unterschiede zwischen COPD-Patientinnen und -Patienten sowie Leistungssportlerinnen und -sportlern zu ermöglichen. Größere Stichproben würden nicht nur die statistische Power erhöhen, sondern auch eine detailliertere Untersuchung von Subgruppen, etwa nach Schweregrad der COPD oder demografischen und klinischen Merkmalen, ermöglichen. Solche Ansätze stehen im Einklang mit aktuellen Forschungstrends, die darauf abzielen, die Heterogenität innerhalb der COPD-Population besser zu verstehen und maßgeschneiderte Therapieansätze zu entwickeln. Ein vielversprechender Ansatz ist die Durchführung longitudinaler Studien, die die zeitliche Dynamik der mikrobiellen Gemeinschaften untersuchen. Diese Designs könnten helfen, kausale Zusammenhänge zwischen Veränderungen im Mikrobiom, der Krankheitsprogression der COPD und den Auswirkungen von Lebensstilinterventionen wie regelmäßiger körperlicher Aktivität besser zu verstehen. Longitudinale Ansätze adressieren auch die Limitation der vorliegenden Querschnittsstudie, indem sie Einblicke in die Entwicklung des Mikrobioms und dessen mögliche Stabilisierung im Verlauf der Erkrankung bieten. In der aktuellen Forschung, wie sie beispielsweise in großen Kohortenstudien zum Mikrobiom untersucht wird, hat sich gezeigt, dass solche Designs essenziell sind, um Veränderungen über Zeiträume hinweg und deren Auswirkungen auf systemische Entzündungsprozesse zu dokumentieren. Darüber hinaus könnten metabolomische und metagenomische Analysen die funktionellen Konsequenzen mikrobieller Unterschiede näher beleuchten. Diese Ansätze würden die bestehenden methodischen Limitationen ergänzen, indem sie nicht nur die Zusammensetzung, sondern auch die metabolischen Profile der mikrobiellen Gemeinschaften erfassen. Eine tiefere Analyse mikrobieller Stoffwechselprodukte, wie kurzkettiger Fettsäuren, könnte helfen, spezifische Mechanismen zu identifizieren, die bei der Regulation von Entzündungsprozessen und der Schleimhautbarriere eine Rolle spielen. Diese Ansätze könnten gezielt mit Daten aus aktuellen metabolomischen Studien korreliert werden, die zunehmend zeigen, dass mikrobielle Stoffwechselprodukte potenzielle Biomarker und therapeutische Zielstrukturen darstellen (139–141). Ein weiterer Fokus zukünftiger Forschung sollte auf Interventionsstudien liegen, die die Wirksamkeit von Lebensstiländerungen, Ernährungsinterventionen und probiotischen oder präbiotischen Therapien untersuchen. Solche Studien könnten gezielt evaluieren, wie diese Maßnahmen die mikrobielle Diversität, die entzündungsfördernden und -hemmenden Mechanismen sowie die Krankheitsprogression beeinflussen. Probiotika könnten dabei eine besonders interessante Option darstellen, um die Dysbiose bei COPD-Patientinnen und -Patienten zu adressieren und die Balance zwischen entzündungsfördernden und schützenden Mikroorganismen

wiederherzustellen. Die Relevanz solcher Interventionen wird durch aktuelle Studien unterstrichen, die positive Effekte von Probiotika auf die Entzündungsregulation und die mikrobiellen Profile bei Atemwegserkrankungen belegen (142–144). Schließlich könnte die Einbeziehung zusätzlicher Probenentnahmestellen, wie tiefere Atemwegssekrete, die Analyse weiter bereichern. Solche Proben könnten wertvolle Informationen über die Mikrobiota der unteren Atemwege liefern, die eine Schlüsselrolle in der systemischen Entzündungsregulation und der Pathogenese der COPD spielen könnten. Dies würde die aktuelle Methodik erweitern und die systemischen Auswirkungen mikrobieller Veränderungen besser erfassen. Eine verstärkte Zusammenarbeit mit Forschungseinrichtungen, die auf Lungenpathologie spezialisiert sind, könnte diese Untersuchungen ergänzen und weitere klinische Relevanz schaffen. Zusammenfassend sollten zukünftige Forschungsvorhaben darauf abzielen, die Mechanismen mikrobieller Veränderungen umfassender zu analysieren und ihre klinische Relevanz zu validieren. Priorisierte Studien sollten dabei zunächst auf die Identifikation funktionaler mikrobieller Profile und deren kausale Rolle bei der Krankheitsprogression abzielen. Im nächsten Schritt wären gezielte Interventionsstudien erforderlich, um die therapeutischen Möglichkeiten dieser Erkenntnisse zu bewerten. Die Kombination aus größeren, diversifizierten Kohorten, longitudinalen Designs, fortschrittlichen metabolischen Analysen und gezielten Interventionsstudien bietet das Potenzial, die Limitationen der vorliegenden Studie zu überwinden. Diese Erkenntnisse könnten zur Entwicklung personalisierter Therapie- und Präventionsstrategien beitragen, die speziell darauf abzielen, die mikrobielle Diversität zu fördern, die Krankheitsprogression zu verlangsamen und die Lebensqualität von COPD-Patientinnen und -Patienten nachhaltig zu verbessern. Indem diese Ansätze strategisch an aktuellen wissenschaftlichen Fortschritten ausgerichtet werden, können sie die Translation in die klinische Praxis beschleunigen.

5.6 Schlussfolgerungen und Implikationen für die Praxis

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass der Gesundheitszustand und der Lebensstil deutliche Auswirkungen auf die mikrobielle Zusammensetzung und Diversität haben. Die verminderte Diversität und erhöhte Prävalenz entzündungsfördernder Mikroorganismen bei COPD-Patientinnen und -Patienten verdeutlichen die Rolle des Mikrobioms bei der Krankheitsprogression und den entzündlichen Prozessen. Im Gegensatz dazu weist das stabilere Mikrobiom der Leistungssportlerinnen und -sportler auf mögliche protektive Effekte hin, die die Immunfunktion unterstützen und entzündungshemmend wirken.

Zukünftige Forschung sollte sich darauf konzentrieren, die Dynamik dieser mikrobiellen Veränderungen und deren kausale Zusammenhänge zu untersuchen. Größere, diversifizierte Kohorten sowie longitudinale Designs sind hierbei essenziell. Die gezielte Analyse von Umwelt- und Lebensstilfaktoren könnte helfen, spezifische Mechanismen

aufzudecken, die die Krankheitsprogression beeinflussen. Ein vielversprechender Ansatz ist die Entwicklung probiotischer und präbiotischer Interventionen, die die mikrobielle Diversität stabilisieren, entzündungsfördernde Mikroorganismen verdrängen und entzündungshemmende Stoffwechselprodukte wie kurzkettige Fettsäuren fördern könnten. Solche Therapien könnten nicht nur die Krankheitsprogression verlangsamen und die Lebensqualität verbessern, sondern auch präventive Strategien zur Gesundheitsförderung bieten. Zusammenfassend verdeutlichen die Ergebnisse dieser Arbeit die zentrale Bedeutung des Mikrobioms in der Pathogenese der COPD und unterstreichen dessen Potenzial als therapeutisches Ziel. Zukünftige Studien sollten die klinische Wirksamkeit probiotischer Interventionen, insbesondere bei Patientengruppen mit ausgeprägter Dysbiose, systematisch untersuchen. Darüber hinaus könnten mikrobiombasierte Biomarker einen Beitrag zur präzisen Vorhersage der Krankheitsprogression leisten und als Grundlage für die Entwicklung personalisierter Therapieansätze dienen.

6 Literaturverzeichnis

1. Bakir-Gungor B, Hacilar H, Jabeer A, Nalbantoglu OU, Aran O, Yousef M. Inflammatory bowel disease biomarkers of human gut microbiota selected via different feature selection methods. *PeerJ* [Internet]. 2022 Apr 25 [cited 2024 Dec 4];10:e13205. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9048649/>
2. Loeffler C, Gibson KM, Martin L, Chang L, Rotman J, Toma I V., et al. Metagenomics for clinical diagnostics: technologies and informatics. 2019 Nov 26 [cited 2024 Dec 4]; Available from: <https://arxiv.org/abs/1911.11304v2>
3. Gao J, Yang Y, Xiang X, Zheng H, Yi X, Wang F, et al. Human genetic associations of the airway microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* [Internet]. 2024 Apr 16 [cited 2024 Dec 2];25(1):165. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11367891/>
4. Mammen MJ, Sethi S. INVITED REVIEW SERIES: UNRAVELLING THE MANY FACES OF COPD TO OPTIMIZE ITS CARE AND OUTCOMES SERIES EDITORS: GREGORY G KING AND DON SIN. COPD and the microbiome. 2016; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/resp.12732>
5. Sabzevari Rad R. The impact of different training intensities on athletes' immune system function and the management of upper respiratory traction infections: a narrative review. *Sport Sci Health* [Internet]. 2024 Aug 31 [cited 2024 Dec 4];20(2):415–26. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11332-023-01110-7>
6. Xu J, Zeng Q, Li S, Su Q, Fan H. Inflammation mechanism and research progress of COPD. *Front Immunol* [Internet]. 2024 Aug 9 [cited 2024 Dec 4];15:1404615. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11341368/>
7. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MCC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome* [Internet]. 2020 Jun 30 [cited 2025 Jan 29];8(1):103. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7329523/>
8. Liu H, Wang J, He T, Becker S, Zhang G, Li D, et al. Butyrate: A Double-Edged Sword for Health? *Advances in Nutrition* [Internet]. 2018 Feb 9 [cited 2025 Jan 31];9(1):29. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6333934/>
9. Tarracchini C, Lugli GA, Mancabelli L, Sinderen D van, Turrone F, Ventura M, et al. Exploring the vitamin biosynthesis landscape of the human gut microbiota. Gilbert JA, editor. *mSystems* [Internet]. 2024 Sep 17 [cited 2025 Jan 31];9(10):e00929-24. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11494892/>
10. Fournière M, Latire T, Souak D, Feuilloley MGJ, Bedoux G. *Staphylococcus epidermidis* and *Cutibacterium acnes*: Two Major Sentinels of Skin Microbiota and the Influence of Cosmetics. *Microorganisms* [Internet]. 2020 Nov 7 [cited 2025 Jan 31];8(11):1752. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7695133/>

11. Giordano-Kelhoff B, Lorca C, March Llanes J, Rábano A, del Ser T, Serra A, et al. Oral Microbiota, Its Equilibrium and Implications in the Pathophysiology of Human Diseases: A Systematic Review. *Biomedicines* [Internet]. 2022 Jul 27 [cited 2025 Jan 31];10(8):1803. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9405223/>
12. Tian S, Ding T, Li H. Oral microbiome in human health and diseases. *mLife* [Internet]. 2024 Sep 16 [cited 2025 Jan 31];3(3):383. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11442140/>
13. Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J, Fornelos N, Haiser HJ, Reinker S, et al. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol* [Internet]. 2018 Dec 10 [cited 2024 Nov 5];4(2):293. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6342642/>
14. Strasser B, Wolters M, Weyh C, Krüger K, Ticinesi A. The Effects of Lifestyle and Diet on Gut Microbiota Composition, Inflammation and Muscle Performance in Our Aging Society. *Nutrients* 2021, Vol 13, Page 2045 [Internet]. 2021 Jun 15 [cited 2024 Dec 2];13(6):2045. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/6/2045/htm>
15. Degruittola AK, Low D, Mizoguchi A, Mizoguchi E. Current Understanding of Dysbiosis in Disease in Human and Animal Models. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2024 Nov 5];22(5):1137–50. Available from: <https://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000000750>
16. Mousa WK, Chehadeh F, Husband S. Microbial dysbiosis in the gut drives systemic autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2022 Oct 20;13:906258.
17. Bars-Cortina D, Ramon E, Rius-Sansalvador B, Guinó E, Garcia-Serrano A, Mach N, et al. Comparison between 16S rRNA and shotgun sequencing in colorectal cancer, advanced colorectal lesions, and healthy human gut microbiota. *BMC Genomics* [Internet]. 2024 Jul 29 [cited 2025 Jan 29];25(1):730. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11285316/>
18. Methé BA, Nelson KE, Pop M, Creasy HH, Giglio MG, Huttenhower C, et al. A framework for human microbiome research. *Nature* [Internet]. 2012 Jun 13 [cited 2024 Dec 7];486(7402):221. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3377744/>
19. Huttenhower C, Gevers D, Knight R, Abubucker S, Badger JH, Chinwalla AT, et al. Structure, Function and Diversity of the Healthy Human Microbiome. *Nature* [Internet]. 2012 Jun 13 [cited 2024 Dec 7];486(7402):214. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3564958/>
20. Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Schloss JA, et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res* [Internet]. 2009 Dec [cited 2024 Dec 7];19(12):2323. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2792171/>
21. Gilbert JA, Jansson JK, Knight R. The Earth Microbiome project: successes and aspirations. *BMC Biol* [Internet]. 2014 Aug 22 [cited 2025 Jan 29];12(1):69. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4141107/>
22. Shtossel O, Isakov H, Turjeman S, Koren O, Louzoun Y. Ordering taxa in image convolution networks improves microbiome-based machine learning accuracy. *Gut Microbes* [Internet]. 2023 Jun 21 [cited 2025 Jan 29];15(1). Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10288916/>

23. Infante D. How is Bioinformatics Transforming Microbiome Research? [Internet]. 2024 [cited 2025 Jan 29]. Available from: https://www.azolifesciences.com/article/How-is-Bioinformatics-Transforming-Microbiome-Research.aspx?utm_source=chatgpt.com
24. Kim D, Hofstaedter CE, Zhao C, Mattei L, Tanes C, Clarke E, et al. Optimizing methods and dodging pitfalls in microbiome research. *Microbiome* [Internet]. 2017 May 5 [cited 2025 Jan 29];52. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5420141/>
25. Galloway-Peña J, Hanson B. Tools for Analysis of the Microbiome. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2025 Jan 29];65(3):685. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7598837/>
26. Durazzi F, Sala C, Castellani G, Manfreda G, Remondini D, De Cesare A. Comparison between 16S rRNA and shotgun sequencing data for the taxonomic characterization of the gut microbiota. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Feb 4 [cited 2025 Jan 29];11(1):3030. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7862389/>
27. Kool J, Tymchenko L, Shetty S, Fuentes S. Standardization of laboratory practices for the study of the human gut microbiome. *bioRxiv* [Internet]. 2022 Nov 10 [cited 2025 Jan 29];2022.11.10.515556. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.11.10.515556v1>
28. Moreno-Indias I, Lahti L, Nedyalkova M, Elbere I, Roshchupkin G, Adilovic M, et al. Statistical and Machine Learning Techniques in Human Microbiome Studies: Contemporary Challenges and Solutions. *Front Microbiol* [Internet]. 2021 Feb 22 [cited 2025 Jan 29];12. Available from: www.frontiersin.org
29. Hu B, Canon S, Eloie-Fadrosch EA, Anubhav, Babinski M, Corilo Y, et al. Challenges in Bioinformatics Workflows for Processing Microbiome Omics Data at Scale. *Frontiers in Bioinformatics* [Internet]. 2022 Jan 17 [cited 2025 Jan 29];1. Available from: www.frontiersin.org
30. Brüssow H, Ontario GR, London C, Merenstein D. Probiotics and prebiotics in clinical tests: an update. *F1000Res* [Internet]. 2019 Jul 22 [cited 2025 Jan 29];8. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6652097/>
31. Li N, Dai Z, Wang Z, Deng Z, Zhang J, Pu J, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* [Internet]. 2021 Oct 25 [cited 2025 Jan 31];22(1):274. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8543848/>
32. Lipinski JH, Ranjan P, Dickson RP, O'Dwyer DN. The Lung Microbiome. *The Journal of Immunology* [Internet]. 2024 Apr 15 [cited 2025 Jan 31];212(8):1269–75. Available from: <https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.2300716>
33. Li R, Li J, Zhou X. Lung microbiome: new insights into the pathogenesis of respiratory diseases. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2024 Jan 17 [cited 2025 Jan 31];9. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10791971/>
34. Ptasiewicz M, Grywalska E, Mertowska P, Korona-Głowniak I, Poniewierska-Baran A, Niedźwiedzka-Rystwej P, et al. Armed to the Teeth—The Oral Mucosa Immunity System and Microbiota. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, Vol 23, Page 882 [Internet]. 2022 Jan 14 [cited 2024 Nov 6];23(2):882. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/2/882/htm>

35. Li X, Liu Y, Yang X, Li C, Song Z. The Oral Microbiota: Community Composition, Influencing Factors, Pathogenesis, and Interventions. *Front Microbiol*. 2022 Apr 29;13.
36. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2024 Nov 6];16(12):745. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6278837/>
37. Akimbekov NS, Digel I, Yerezhepov AY, Shardarbek RS, Wu X, Zha J. Nutritional factors influencing microbiota-mediated colonization resistance of the oral cavity: A literature review. *Front Nutr* [Internet]. 2022 Oct 20 [cited 2024 Nov 6];9:1029324. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9630914/>
38. Lo BC, Chen GY, Núñez G, Caruso R. Gut microbiota and systemic immunity in health and disease. *Int Immunol* [Internet]. 2020 Dec 24 [cited 2024 Dec 6];33(4):209. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8011437/>
39. Avalos-Fernandez M, Alin T, Métayer C, Thiébaud R, Enaud R, Delhaes L. The respiratory microbiota alpha-diversity in chronic lung diseases: first systematic review and meta-analysis. *Respir Res* [Internet]. 2022 Aug 23 [cited 2024 Dec 7];23(1):1–15. Available from: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-022-02132-4>
40. Fontana F, Longhi G, Tarracchini C, Mancabelli L, Lugli GA, Alessandri G, et al. The human gut microbiome of athletes: metagenomic and metabolic insights. *Microbiome* [Internet]. 2023 Feb 14 [cited 2024 Dec 7];11(1):1–12. Available from: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-023-01470-9>
41. Wang Z, Bafadhel M, Halder K, Spivak A, Mayhew D, Miller BE, et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. *Eur Respir J* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2024 Nov 7];47(4):1082–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26917613/>
42. Malvisi L, Taddei L, Yarraguntla A, Wilkinson TMA, Arora AK. Sputum sample positivity for *Haemophilus influenzae* or *Moraxella catarrhalis* in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: evaluation of association with positivity at earlier stable disease timepoints. *Respir Res* [Internet]. 2021 Feb 24 [cited 2024 Dec 2];22(1):67. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7903661/>
43. Jacobs DM, Ochs-Balcom HM, Zhao J, Murphy TF, Sethi S. Lower Airway Bacterial Colonization Patterns and Species-Specific Interactions in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2018 Sep 25 [cited 2024 Dec 2];56(10):e00330-18. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6156310/>
44. Serré J, Tanjeko AT, Mathysen C, Heigl T, Sacreas A, Cook DP, et al. Effects of repeated infections with non-typeable *Haemophilus influenzae* on lung in vitamin D deficient and smoking mice. *Respir Res* [Internet]. 2022 May 2 [cited 2024 Dec 2];23(1):40. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8889723/>
45. Cheng ZX, Zhang J. Exploring the Role of Gut-Lung Interactions in COPD Pathogenesis: A Comprehensive Review on Microbiota Characteristics and Inflammation Modulation. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation* [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2024 Dec 2];11(3):311. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11216226/>
46. Westhoff M. Exacerbation of COPD and pharmacological therapy. *MMW-Fortschritte der Medizin* [Internet]. 2023 Feb 10 [cited 2024 Nov 7];165(3):56–64. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s15006-022-2243-7>

47. Li Y, Cheng M, Zha Y, Yang K, Tong Y, Wang S, et al. Gut microbiota and inflammation patterns for specialized athletes: a multi-cohort study across different types of sports. *mSystems* [Internet]. 2023 Jul 27 [cited 2024 Dec 6];8(4):e00259-23. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10470055/>
48. Min L, Ablitip A, Wang R, Luciana T, Wei M, Ma X. Effects of Exercise on Gut Microbiota of Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* [Internet]. 2024 Apr 5 [cited 2024 Nov 28];16(7):1070. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11013040/>
49. Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, Lucey AJ, Humphreys M, Hogan A, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*. 2014 Dec 1;63(12):1913–20.
50. Chua LL, Rajasuriar R, Azanan MS, Abdullah NK, Tang MS, Lee SC, et al. Reduced microbial diversity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and microbial associations with increased immune activation. *Microbiome* [Internet]. 2017 Mar 20 [cited 2024 Dec 2];5(1):35. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5359958/>
51. Chaudhary S, Kaur P, Singh TA, Bano KS, Vyas A, Mishra AK, et al. The dynamic crosslinking between gut microbiota and inflammation during aging: reviewing the nutritional and hormetic approaches against dysbiosis and inflammaging. *Biogerontology* [Internet]. 2024 Oct 23 [cited 2024 Dec 2];26(1):1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39441393/>
52. Buford TW. (Dis)Trust your gut: the gut microbiome in age-related inflammation, health, and disease. *Microbiome* [Internet]. 2017 Jul 14 [cited 2024 Dec 2];5(1):80. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5512975/>
53. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <https://doi.org/10.1164/rccm.201104-0597OC>. 2012 Dec 14;184(6):662–71.
54. Domenech A, Puig C, Martí S, Santos S, Fernández A, Calatayud L, et al. Infectious etiology of acute exacerbations in severe COPD patients. *Journal of Infection* [Internet]. 2013 Dec [cited 2024 Dec 2];67(6):516–23. Available from: <http://www.journalofinfection.com/article/S0163445313002557/fulltext>
55. Campbell SC, Wisniewski PJ. Exercise is a Novel Promoter of Intestinal Health and Microbial Diversity. *Exerc Sport Sci Rev* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2024 Nov 17];45(1):41–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27782912/>
56. Yu J, Li P, Yu Y, Ma Y, Zuo S, Chen H, et al. A comprehensive insight of complex interplay of microbiota in pulmonary diseases. *Discover Medicine* 2024 1:1 [Internet]. 2024 Sep 12 [cited 2024 Dec 2];1(1):1–24. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s44337-024-00063-1>
57. Park YC, Choi SY, Cha Y, Yoon HW, Son YM. Microbiome-Mucosal Immunity Nexus: Driving Forces in Respiratory Disease Progression. *J Microbiol* [Internet]. 2024 Sep [cited 2024 Dec 2];62(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39240507/>
58. Belstrøm D. The salivary microbiota in health and disease. *J Oral Microbiol* [Internet]. 2020 Feb 4 [cited 2024 Dec 2];12(1):1723975. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7034443/>

59. Rajasekaran JJ, Krishnamurthy HK, Bosco J, Jayaraman V, Krishna K, Wang T, et al. Oral Microbiome: A Review of Its Impact on Oral and Systemic Health. *Microorganisms* [Internet]. 2024 Aug 29 [cited 2024 Dec 2];12(9):1797. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11434369/>
60. Park HK, Shin JW, Park SG, Kim W. Microbial Communities in the Upper Respiratory Tract of Patients with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS One* [Internet]. 2014 Oct 16 [cited 2024 Dec 2];9(10):e109710. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4199592/>
61. Kumpitsch C, Koskinen K, Schöpf V, Moissl-Eichinger C. The microbiome of the upper respiratory tract in health and disease. *BMC Biol* [Internet]. 2019 Nov 7 [cited 2024 Dec 2];17(1):87. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6836414/>
62. Kugadas A, Wright Q, Geddes-McAlister J, Gadjeva M. Role of Microbiota in Strengthening Ocular Mucosal Barrier Function Through Secretory IgA. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2024 Nov 30];58(11):4593. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5595225/>
63. Carrouel F, Viennot S, Santamaria J, Veber P, Bourgeois D. Quantitative Molecular Detection of 19 Major Pathogens in the Interdental Biofilm of Periodontally Healthy Young Adults. *Front Microbiol* [Internet]. 2016 Feb [cited 2024 Dec 2];6:840. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4889612/>
64. Inquimbert C, Bourgeois D, Bravo M, Viennot S, Tramini P, Llodra JC, et al. The Oral Bacterial Microbiome of Interdental Surfaces in Adolescents According to Carious Risk. *Microorganisms* [Internet]. 2019 Sep 5 [cited 2024 Dec 2];7(9):319. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6780098/>
65. Janson TM, Gager Y, Hatz CR, Köhler AK, Gartenmann SJ, Schmidlin PR. Microbial Sampling Using Interdental Brushes and Paper Points around Teeth and Implants: A Pilot Study for Comparison. *Diagnostics* [Internet]. 2023 Mar 10 [cited 2024 Dec 2];13(6):1054. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10047167/>
66. Pu CY, Seshadri M, Manuballa S, Yendamuri S. The Oral Microbiome and Lung Diseases. *Curr Oral Health Rep* [Internet]. 2020 Jan 18 [cited 2024 Dec 2];7(1):79–86. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40496-020-00259-1>
67. Su X, Wu W, Zhu Z, Lin X, Zeng Y. The effects of epithelial–mesenchymal transitions in COPD induced by cigarette smoke: an update. *Respir Res* [Internet]. 2022 Aug 31 [cited 2024 Dec 5];23(1):225. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9429334/>
68. Higham A, Quinn AM, Cançado JED, Singh D. The pathology of small airways disease in COPD: historical aspects and future directions. *Respir Res* [Internet]. 2019 Mar 4 [cited 2024 Dec 5];20(1):49. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6399904/>
69. GLOBALE INITIATIVE FÜR CHRONISCH-OBSTRUKTIVE LUNGENKRANKHEITEN. Globale Initiative für Chronisch-obstruktive Lungenkrankheiten DIAGNOSE, MANAGEMENT UND PRÄVENTION VON COPD POCKET-LEITFADEN Ein Leitfaden für medizinische Fachpersonen Globale Initiative für Chronisch-obstruktive Lungenkrankheiten. 2017 [cited 2024 Oct 7]; Available from: www.goldcopd.org
70. WHO. The top 10 causes of death [Internet]. 2024 [cited 2024 Oct 22]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

71. WHO. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Internet]. 2023 [cited 2024 Oct 22]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
72. Boers E, Barrett M, Su JG, Benjafield A V., Sinha S, Kaye L, et al. Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Through 2050. JAMA Netw Open [Internet]. 2023 Dec 7 [cited 2024 Nov 16];6(12):e2346598. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10704283/>
73. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Respir Med [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2024 Nov 16];5(9):691. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5573769/>
74. Steppuhn H, Kuhnert R, Scheidt-Nave C. 12-month prevalence of known chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Germany. Journal of health monitoring [Internet]. 2017 Oct [cited 2024 Oct 22];2(3):43–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37168950>
75. Statistisches Bundesamt. 18 % mehr Krankenhausfälle wegen raucherspezifischer Erkrankungen binnen zehn Jahren - Statistisches Bundesamt [Internet]. 2021 [cited 2024 Oct 22]. Available from: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/05/PD21_N036_23.html
76. Adeloje D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. Lancet Respir Med [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Oct 23];10(5):447. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9050565/>
77. Statistisches Bundesamt. Frauen sterben deutlich häufiger an Lungen- und Bronchialkrebs als vor 20 Jahren - Statistisches Bundesamt [Internet]. 2022 [cited 2024 Oct 23]. Available from: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2022/05/PD22_N033_23.html
78. Rocha V, Soares S, Stringhini S, Fraga S. Socioeconomic circumstances and respiratory function from childhood to early adulthood: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open [Internet]. 2019 Jun 20 [cited 2024 Dec 2];9(6). Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6597002/>
79. Paaso EMS, Jaakkola MS, Rantala AK, Hugg TT, Jaakkola JJK. Allergic diseases and asthma in the family predict the persistence and onset-age of asthma: a prospective cohort study. Respir Res [Internet]. 2014 Nov 27 [cited 2024 Dec 2];15(1):152. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4255429/>
80. Schraufnagel DE, Schraufnagel AM. The Influence of Social and Economic Conditions on Respiratory Health. The Influence of Social and Economic Conditions on Respiratory Health [Internet]. 2016 Oct 27 [cited 2024 Dec 2];27–38. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-43447-6_3
81. Ashenhurst JR, Nhan H, Shelton JF, Wu S, Tung JY, Elson SL, et al. Prevalence of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency, Self-Reported Behavior Change, and Health Care Engagement Among Direct-to-Consumer Recipients of a Personalized Genetic Risk Report. Chest [Internet]. 2022

- Feb [cited 2024 Dec 2];161(2):373–81. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S001236922104099X/fulltext>
82. Varraso R, Jiang R, Barr RG, Willett WC, Camargo CA. Prospective Study of Cured Meats Consumption and Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Men. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2007 Dec 15 [cited 2024 Oct 23];166(12):1438–45. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/aje/kwm235>
 83. Kahnert K, Jörres RA, Behr J, Welte T. The Diagnosis and Treatment of COPD and Its Comorbidities. 2023 [cited 2024 Oct 24]; Available from: www.goldcopd.org,
 84. Wilson AA, Bora C, Silva C, White JL, Sanfratello N, Symowicz J, et al. A Multimodal Intervention to Improve Guideline-Based Screening for Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in a Community Health Setting. *Chronic Obstr Pulm Dis* [Internet]. 2024 Nov 22 [cited 2024 Dec 5];11(6):582–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39361976/>
 85. Lutter JI, Jörres RA, Kahnert K, Schwarzkopf L, Studnicka M, Karrasch S, et al. Health-related quality of life associates with change in FEV1 in COPD: results from the COSYCONET cohort. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2020 May 29 [cited 2024 Dec 2];20(1):148. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7257512/>
 86. Sunjaya A, Poulos L, Reddel H, Jenkins C. Qualitative validation of the modified Medical Research Council (mMRC) dyspnoea scale as a patient-reported measure of breathlessness severity. *Respir Med* [Internet]. 2022 Nov [cited 2024 Dec 4];203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36179385/>
 87. Houben-Wilke S, Spruit MA, Deng Q, Janssen DJA, Franssen FME. Symptom burden and its associations with clinical characteristics in patients with COPD: a clustering approach. *ERJ Open Res* [Internet]. 2024 Aug 5 [cited 2024 Dec 2];10(4). Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11299006/>
 88. Tsiligianni IG, van der Molen T, Moraitaki D, Lopez I, Kocks JWH, Karagiannis K, et al. Assessing health status in COPD. A head-to-head comparison between the COPD assessment test (CAT) and the clinical COPD questionnaire (CCQ). *BMC Pulm Med* [Internet]. 2012 May 20 [cited 2024 Dec 4];12:20. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3431277/>
 89. Mavi SC, Trudzinski F, Kontogianni K, Trinkmann F. Exazerbationen bei COPD: sicher beurteilen, adäquat behandeln. *Pneumo News* 2024 16:3 [Internet]. 2024 Jun 27 [cited 2024 Dec 2];16(3):27–34. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s15033-024-4007-9>
 90. Doo JH, Kim SM, Park YJ, Kim KH, Oh YH, Kim JS, et al. Smoking cessation after diagnosis of COPD is associated with lower all-cause and cause-specific mortality: a nationwide population-based cohort study of South Korean men. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2023 Jul 3 [cited 2024 Dec 5];23(1):237. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10316560/>
 91. Rademacher J, Therre M, Hinze CA, Buder F, Böhm M, Welte T. Association of respiratory infections and the impact of vaccinations on cardiovascular diseases. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2024 Jan 11 [cited 2024 Dec 2];31(7):877–88. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwae016>
 92. Lewis NM, Zhu Y, Peltan ID, Gaglani M, McNeal T, Ghamande S, et al. Vaccine Effectiveness Against Influenza A–Associated Hospitalization, Organ Failure, and Death: United States,

- 2022–2023. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2023 Dec 5 [cited 2024 Dec 2];78(4):1064. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11487098/>
93. Ignatova GL, Avdeev SN, Antonov VN. Comparative effectiveness of pneumococcal vaccination with PPV23 and PCV13 in COPD patients over a 5-year follow-up cohort study. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Summer 5 [cited 2024 Dec 2];11(1). Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8342495/>
 94. Bonnaville C, Mertens D, Peetermans W, Cobbaert K, Ghesquiere B, Deschodt M, et al. Adult vaccination for pneumococcal disease: a comparison of the national guidelines in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2019 Apr [cited 2024 Dec 2];38(4):785–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30778705/>
 95. Janson C. Inhaled corticosteroids in COPD: risk and benefits. *Thorax* [Internet]. 2022 Jun [cited 2024 Dec 5];77(6):530–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34556555/>
 96. Mathioudakis AG, Vestbo J, Singh D. Long-Acting Bronchodilators for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Which One(S), How, and When? *Clin Chest Med*. 2020 Sep;41(3):463–74.
 97. Gillissen A, Haidl P, Kohlhäufel M, Kroegel K, Voshaar T, Gessner C. Pharmakologische Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 Feb 1;113(18):311–6.
 98. van Geffen WH, Tan DJ, Walters JAE, Walters EH. Inhaled corticosteroids with combination inhaled long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2023 Dec 6 [cited 2024 Nov 30];2023(12). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011600.pub3/full>
 99. WHO. A healthy lifestyle - WHO recommendations [Internet]. 2010 [cited 2024 Oct 3]. Available from: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>
 100. Huffnagle GB, Dickson RP, Lukacs NW. The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street. *Mucosal Immunol* [Internet]. 2016 Dec 14 [cited 2024 Nov 24];10(2):306. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5765541/>
 101. Faner R, Sibila O, Agustí A, Bernasconi E, Chalmers JD, Huffnagle GB, et al. The microbiome in respiratory medicine: current challenges and future perspectives. *Eur Respir J* [Internet]. 2017 Apr 12 [cited 2024 Nov 24];49(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28404649/>
 102. Monda V, Villano I, Messina A, Valenzano A, Esposito T, Moscatelli F, et al. Exercise Modifies the Gut Microbiota with Positive Health Effects. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2017 Mar 5 [cited 2024 Nov 24];2017:3831972. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5357536/>
 103. Francino MP. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. *Front Microbiol* [Internet]. 2016 Jan 23 [cited 2024 Nov 24];6:1543. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4709861/>
 104. Russo C, Colaianni V, Ielo G, Valle MS, Spicuzza L, Malaguarnera L. Impact of Lung Microbiota on COPD. *Biomedicines* [Internet]. 2022 Jun 6 [cited 2024 Dec 4];10(6):1337. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9219765/>

105. Haldar K, George L, Wang Z, Mistry V, Ramsheh MY, Free RC, et al. The sputum microbiome is distinct between COPD and health, independent of smoking history. *Respir Res* [Internet]. 2020 Jul 14 [cited 2024 Dec 4];21(1):183. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7362436/>
106. Tangedal S, Nielsen R, Aanerud M, Drengenes C, Husebø GR, Lehmann S, et al. Lower airway microbiota in COPD and healthy controls. *Thorax* [Internet]. 2024 Feb 8 [cited 2024 Nov 24];79(3):219–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38331579/>
107. Pragman AA, Knutson KA, Gould TJ, Isaacson RE, Reilly CS, Wendt CH. Chronic obstructive pulmonary disease upper airway microbiota alpha diversity is associated with exacerbation phenotype: a case-control observational study. *Respir Res* [Internet]. 2019 Jun 7 [cited 2024 Nov 24];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31174538/>
108. Wang Z, Maschera B, Lea S, Kolsum U, Michalovich D, Van Horn S, et al. Airway host-microbiome interactions in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* [Internet]. 2019 Jun 6 [cited 2024 Dec 4];20(1):113. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6555748/>
109. Su J, Liu HY, Tan XL, Ji Y, Jiang YX, Prabhakar M, et al. Sputum Bacterial and Fungal Dynamics during Exacerbations of Severe COPD. *PLoS One* [Internet]. 2015 Jul 6 [cited 2024 Dec 4];10(7):e0130736. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4493005/>
110. Su L, Qiao Y, Luo J, Huang R, Li Z, Zhang H, et al. Characteristics of the sputum microbiome in COPD exacerbations and correlations between clinical indices. *J Transl Med* [Internet]. 2022 Feb 5 [cited 2024 Dec 4];20(1):76. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8818176/>
111. Mailing LJ, Allen JM, Buford TW, Fields CJ, Woods JA. Exercise and the Gut Microbiome: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms, and Implications for Human Health. *Exerc Sport Sci Rev* [Internet]. 2019 Apr [cited 2024 Nov 24];47(2):75–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30883471/>
112. Zilliox MJ, Gange WS, Kuffel G, Mores CR, Joyce C, de Bustros P, et al. Assessing the ocular surface microbiome in severe ocular surface diseases. *Ocul Surf* [Internet]. 2020 Oct 24 [cited 2024 Nov 24];18(4):706. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7905829/>
113. Dong Q, Brulc JM, Iovieno A, Bates B, Garoutte A, Miller D, et al. Diversity of bacteria at healthy human conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2011 Jul 20 [cited 2024 Nov 24];52(8):5408–13. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3176057/>
114. Willcox MDP. Characterization of the normal microbiota of the ocular surface. *Exp Eye Res*. 2013 Dec 1;117:99–105.
115. Huang Y, Yang B, Li W. Defining the normal core microbiome of conjunctival microbial communities. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2024 Nov 24];22(7):643.e7-643.e12. Available from: <http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198743X16300659/fulltext>
116. Kumar SS, Gunda V, Reinartz DM, Pond KW, Thorne CA, Santiago Raj PV, et al. Oral streptococci *S. anginosus* and *S. mitis* induce distinct morphological, inflammatory, and metabolic signatures in macrophages. *Infect Immun* [Internet]. 2024 Jan 30 [cited 2024 Dec 4];92(3):e00536-23. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10929413/>

117. Jagger MP, Huo Z, Riches PG. Inflammatory cytokine (interleukin 6 and tumour necrosis factor alpha) release in a human whole blood system in response to *Streptococcus pneumoniae* serotype 14 and its capsular polysaccharide. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2002 Dec [cited 2024 Nov 28];130(3):474. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1906538/>
118. Gressner AM, Gressner OA. Interleukin-6. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik* [Internet]. 2018 Jan 3 [cited 2024 Nov 28];1–2. Available from: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-662-49054-9_1597-1
119. Grebenciucova E, VanHaerents S. Interleukin 6: at the interface of human health and disease. *Front Immunol* [Internet]. 2023 Sep 28 [cited 2024 Dec 4];14:1255533. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10569068/>
120. Scheiman J, Lubner JM, Chavkin TA, MacDonald T, Tung A, Pham LD, et al. Meta'omic analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism. *Nat Med* [Internet]. 2019 Jul 24 [cited 2024 Nov 28];25(7):1104. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7368972/>
121. Kameda M, Abiko Y, Washio J, Tanner ACR, Kressirer CA, Mizoguchi I, et al. Sugar Metabolism of *Scardovia wiggisiae*, a Novel Caries-Associated Bacterium. *Front Microbiol* [Internet]. 2020 Mar 25 [cited 2024 Nov 28];11:479. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7109253/>
122. Tellez A, Llopis J, Falces C, Almela M, Garcia De La Mària C, Hernandez-Meneses M, et al. Epidemiology, Clinical Features, and Outcome of Infective Endocarditis due to *Abiotrophia* Species and *Granulicatella* Species: Report of 76 Cases, 2000–2015. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2018 Jan 6 [cited 2024 Nov 28];66(1):104–11. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/cid/cix752>
123. Yamazaki T, Ohshio K, Sugamata M, Morita Y. Lactic acid bacterium, *Lactobacillus paracasei* KW3110, suppresses inflammatory stress-induced caspase-1 activation by promoting interleukin-10 production in mouse and human immune cells. *PLoS One* [Internet]. 2020 Aug 17 [cited 2024 Dec 4];15(8):e0237754. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7430740/>
124. Toshimitsu T, Ozaki S, Mochizuki J, Furuichi K, Asami Y. Effects of *Lactobacillus plantarum* Strain OLL2712 Culture Conditions on the Anti-inflammatory Activities for Murine Immune Cells and Obese and Type 2 Diabetic Mice. *Appl Environ Microbiol* [Internet]. 2017 May 17 [cited 2024 Dec 4];83(7):e03001-16. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5359495/>
125. Verma R, Balakrishnan L, Sharma K, Khan AA, Advani J, Gowda H, et al. A network map of Interleukin-10 signaling pathway. *J Cell Commun Signal* [Internet]. 2015 Aug 8 [cited 2024 Dec 4];10(1):61–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12079-015-0302-x>
126. Ibrahim SA, Ayivi RD, Zimmerman T, Siddiqui SA, Altemimi AB, Fidan H, et al. Lactic Acid Bacteria as Antimicrobial Agents: Food Safety and Microbial Food Spoilage Prevention. *Foods* [Internet]. 2021 Dec 17 [cited 2024 Dec 4];10(12):3131. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8701396/>

127. Martin-Gallausiaux C, Marinelli L, Blottière HM, Larraufie P, Lapaque N. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proc Nutr Soc* [Internet]. 2020 Apr 2 [cited 2024 Dec 4];80(1):37–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32238208/>
128. Wang HB, Wang PY, Wang X, Wan YL, Liu YC. Butyrate enhances intestinal epithelial barrier function via up-regulation of tight junction protein claudin-1 transcription. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2012 Jun 9 [cited 2024 Dec 4];57(12):3126–35. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-012-2259-4>
129. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* [Internet]. 2013 Dec 19 [cited 2024 Nov 28];504(7480):446–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24226770/>
130. Bander Z Al, Nitert MD, Mousa A, Naderpoor N. The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 Oct 19 [cited 2024 Dec 7];17(20):7618. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7589951/>
131. Kullar R, Goldstein EJC, Johnson S, McFarland L V. *Lactobacillus* Bacteremia and Probiotics: A Review. *Microorganisms* [Internet]. 2023 Mar 30 [cited 2024 Dec 7];11(4):896. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10145752/>
132. LaRock CN, Nizet V. Inflammasome/IL-1 β Responses to Streptococcal Pathogens. *Front Immunol* [Internet]. 2015 Oct 8 [cited 2024 Dec 7];6:518. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4597127/>
133. Karim A, Muhammad T, Shahid Iqbal M, Qaisar R. A multistrain probiotic improves handgrip strength and functional capacity in patients with COPD: A randomized controlled trial. *Arch Gerontol Geriatr*. 2022 May 10;102:104721.
134. Su Z, Ma C, Ru X, Zhang S, Wu C, Huang Y, et al. Effects of probiotic treatment on patients and animals with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2024 Sep 11 [cited 2024 Nov 28];14:1411222. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11422383/>
135. Shen HT, Fang YT, Tsai WH, Chou CH, Huang MS, Yeh YT, et al. A *Lactobacillus* Combination Ameliorates Lung Inflammation in an Elastase/LPS-induced Mouse Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Probiotics Antimicrob Proteins* [Internet]. 2024 Jun 12 [cited 2024 Nov 28]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38865030/>
136. Qu L, Cheng Q, Wang Y, Mu H, Zhang Y. COPD and Gut–Lung Axis: How Microbiota and Host Inflammasome Influence COPD and Related Therapeutics. *Front Microbiol* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Nov 28];13:868086. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9012580/>
137. Varghese S, Rao S, Khattak A, Zamir F, Chaari A. Physical Exercise and the Gut Microbiome: A Bidirectional Relationship Influencing Health and Performance. *Nutrients* [Internet]. 2024 Nov 1 [cited 2024 Nov 28];16(21):3663. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11547208/>
138. Vitaglione P, Mennella I, Ferracane R, Rivellese AA, Giacco R, Ercolini D, et al. Whole-grain wheat consumption reduces inflammation in a randomized controlled trial on overweight and obese subjects with unhealthy dietary and lifestyle behaviors: role of polyphenols bound to cereal dietary fiber. *Am J Clin Nutr*. 2015 Feb 1;101(2):251–61.

139. Zacharias HU, Kaleta C, Cossais F, Schaeffer E, Berndt H, Best L, et al. Microbiome and Metabolome Insights into the Role of the Gastrointestinal–Brain Axis in Parkinson’s and Alzheimer’s Disease: Unveiling Potential Therapeutic Targets. *Metabolites* [Internet]. 2022 Dec 5 [cited 2024 Nov 30];12(12):1222. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9786685/>
140. Long S, Yang Y, Shen C, Wang Y, Deng A, Qin Q, et al. Metaproteomics characterizes human gut microbiome function in colorectal cancer. *NPJ Biofilms Microbiomes* [Internet]. 2020 Mar 24 [cited 2024 Nov 30];6(1):14. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7093434/>
141. Tan AH, Chong CW, Lim SY, Yap IKS, Teh CSJ, Loke MF, et al. Gut Microbial Ecosystem in Parkinson Disease: New Clinicobiological Insights from Multi-Omics. *Ann Neurol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Nov 30];89(3):546–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33274480/>
142. Martens K, Pugin B, De Boeck I, Spacova I, Steelant B, Seys SF, et al. Probiotics for the airways: Potential to improve epithelial and immune homeostasis. *Allergy* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2024 Nov 30];73(10):1954–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29869783/>
143. Holzinger F. Probiotics: fewer colds and quicker recovery? *Z Allgemeinmed* [Internet]. 2024 Nov 1 [cited 2024 Nov 30];100(7):351–2. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s44266-024-00283-9>
144. Zhao Y, Dong BR, Hao Q. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2022 Aug 24 [cited 2024 Nov 30];2022(8). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006895.pub4/full>

7 Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals, Leiter der Klinik für Innere Medizin V – Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes, meinen tiefen Dank aussprechen. Seine Betreuung und Unterstützung während der Anfertigung dieser Arbeit waren von unschätzbarem Wert und haben maßgeblich zu ihrem Gelingen beigetragen.

Mein besonderer Dank gilt auch Dr. rer. nat. Jacqueline Rehner aus der Klinik für Medizinische Mikrobiologie. Sie stand mir bei wissenschaftlichen Fragen zur statistischen Auswertung stets als kompetente Ansprechpartnerin zur Seite und hat mir durch ihre Expertise und Geduld entscheidend geholfen.

Ebenso danke ich Marie-Christin Martin und Marie-Louise Stein sowie allen weiteren Beteiligten der IMAGINE-Studie für die sorgfältige Erfassung der Patientinnen- und Patientendaten, die die Grundlage für diese Arbeit bilden. Ihre wertvolle Arbeit und ihr Engagement waren essenziell für den Erfolg dieser Studie und damit auch dieser Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt darüber hinaus Herrn Georges P. Schmartz für die kompetente und engagierte Durchführung der bioinformatischen und statistischen Analysen der mikrobiologischen Sequenzdaten. Seine Expertise, seine wertvollen Hinweise sowie seine Geduld bei der Interpretation der komplexen Datensätze haben diese Arbeit maßgeblich bereichert.

Schließlich möchte ich meinen Freunden und insbesondere meiner Familie und meiner Freundin danken, die mir während des gesamten Prozesses moralische Unterstützung gegeben haben. Ihre Geduld, Motivation und Zuspruch haben mir stets die Kraft gegeben, auch in schwierigen Momenten weiterzumachen. Diese Arbeit wäre ohne ihre Rückendeckung nicht möglich gewesen.

Vielen Dank an alle, die auf unterschiedliche Weise zu dieser Dissertation beigetragen haben.

8 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 28.08.2025

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals

Univ.-Prof. Dr. Stefan Rupf