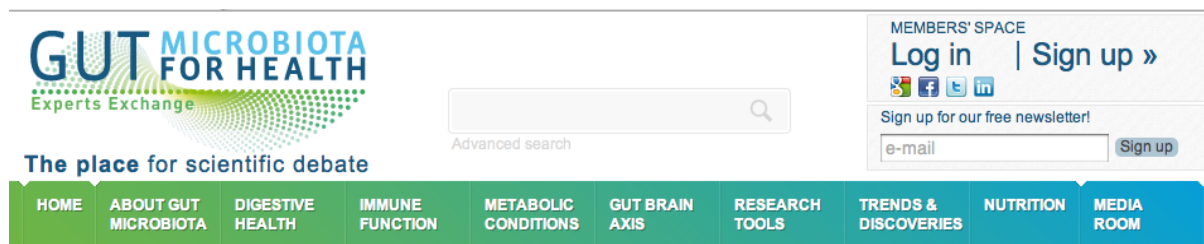




## Darm und Mikrobiom

Hier die zweite Ausgabe des Newsletters. Wie für die erste Ausgabe sind die nachfolgende Informationen zur Rolle des Darm-Mikrobioms für die Gesundheit der Website der wissenschaftlichen Sektion „Gut Microbiome and Health“ der *European Society of Neurogastroenterology and Motility* (ESNM) entnommen und wurden für die Leser unseres Newsletters aufbereitet. Wenn Sie diese und weitere Informationen direkt und im Original lesen möchten, gehen Sie bitte zur Website der Sektion unter ([www.gutmicrobiomeforhealth.com](http://www.gutmicrobiomeforhealth.com)). Sie haben dort zusätzlich die Möglichkeit, sich zu registrieren und 14-tägig einen englischsprachigen Newsletter zu erhalten.



## Editorial

### Liebe Kolleginnen und Kollegen,

im Abstand von zwei bis drei Monaten werden wir an dieser Stelle ausgewählte Nachrichten aus den verschiedenen Kapiteln der oben genannten Website exzerpieren und für deutschen Leser aufbereiten. An dieser Ausgabe haben mitgearbeitet: Priv.-Doz. Dr. Miriam Goebel-Stengel, Priv.-Doz. Dr. Andreas Stengel und Prof. Dr. Beate Niesler für die DGNM, Dr. Nazar Mazurak für die SymbioPharm GmbH. Diese und alle weitere Ausgaben des Newsletters sind auch elektronisch abrufbar auf den Webseiten der DGNM (<http://neurogastro.de/news-detail/33.html>) und der SymbioPharm GmbH (<http://www.symbiopharm.de/de/fachbereich/newsletter.html>). Wir würden uns freuen, wenn Sie diesen Newsletter nicht nur lesen, sondern ihn auch an interessierte Kolleginnen und Kollegen weiterleiten. Über Anregungen und Kritik, aber auch für Vorschläge weiterer Artikel, die wir in zukünftige Ausgaben aufnehmen sollten, würden wir uns freuen.

Im Namen des Vorstandes der DGNM und der AG Neurogastroenterologie in der DGVS,

Prof. Dr. Paul Enck

## Darm-Mikrobiota

### *Mikrobiotische Gemeinschaften auf und im menschlichen Körper*

*Ding T, Schloss PD. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. Nature. 2014 May 15;509(7500):357-60.*

Primäres Ziel des *Human Microbiome Projects* (HMP) war es, einen Art Referenzpool von 16S RNA-Gensequenz-Daten von unterschiedlichen Arealen des menschlichen Körpers bereitzustellen, die es Mikrobiologen erlauben soll, Änderungen des Mikrobioms mit Änderungen des Gesundheitszustandes zu kombinieren. Das HMP-Konsortium berichtet hier die Struktur und Funktion des humanen Mikrobioms von mehr als 300 gesunden Erwachsenen und von 18 Stellen des Körpers, gesammelt zu einem einzigen Zeitpunkt. Mithilfe zusätzlicher Daten, die über einen Zeitraum von 12 bis 18 Monaten erhoben wurden, konnten für jeden Körperabschnitt typische bakterielle Gemeinschaften ausgemacht werden. Drei wichtige Beobachtungen werden beschrieben: Zum einen gab es einen starken Zusammenhang bei Individuen, die als Kind Muttermilch bekommen hatten, ihrem Geschlecht und ihrer Erziehung einerseits und den bakteriellen Gemeinschaften an mehreren Körperstellen andererseits. Zweitens war, wenngleich sich die Zusammensetzung der oralen und Darm-assoziierten Mikrobiota unterschied, die Zusammensetzung der jeweils eine Bakterienkolonie durch die andere vorhersagbar. Schließlich waren über den Gesamtzeitraum hinweg die oralen Bakteriengemeinschaften am wenigsten stabil, während die Darm- und Vagina-Bakterien am stabilsten waren. Diese Ergebnisse demonstrieren, daß jenseits erheblicher intra- und interindividueller Variation des humanen Mikrobioms sich diese Variation fraktionieren lässt in "Gemeinschaftstypen" die sich gegenseitig vorhersagen lassen und vermutlich das Ergebnis von Lebensstil und Lebensgeschichte sind. Das Verständnis dieser Diversität der Bakteriengemeinschaften und die zugrunde liegenden Mechanismen die zur Individualität der Mikrobiota führen wird zukünftig erlauben, individualisierte Krankheitsrisiken zu bestimmen und personalisierte Therapien zu entwickeln.

*Dominianni C, Sinha R, Goedert JJ, Pei Z, Yang L, Hayes RB, Ahn J. Sex, body mass index, and dietary fiber intake influence the human gut microbiome. PLoS One. 2015 Apr 15;10(4):e0124599.*

Zunehmende empirische Evidenz deutet darauf hin, daß die Zusammensetzung des humanen Darm-Mikrobioms wichtig ist für die Entstehung von Krankheiten; die individuellen Faktoren die die Zusammensetzung der Mikrobiota beeinflussen, sind jedoch bislang unzureichend charakterisiert. Tiermodelle weisen darauf hin, daß Geschlechtshormone die Mikrobiota differentiell beeinflussen. In dieser Studie untersuchten die Autoren den Zusammenhang zwischen Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI) und den Konsum von Ballaststoffen in der Nahrung mit dem Mikrobiom von 82 Versuchspersonen mittels 16S-Sequenzierung und 454-FLX-Technologie. Sie fanden, dass das Geschlecht insgesamt stark mit der Zusammensetzung des Mikrobioms assoziiert war ( $p=.001$ ), und daß Frauen insgesamt eine geringere Reichhaltigkeit (*abundance*) von Bacteroidetes hatten ( $p=.03$ ). Auch war der BMI ( $<25$  vs  $>25$  BMI-Punkte) mit der Zusammensetzung der Mikrobiota assoziiert ( $p=.05$ ), und dieser Zusammenhang war bei Frauen stärker ( $p=.03$ ) ausgeprägt als bei Männern ( $p=.29$ ). Ballaststoffe durch Bohnen, Früchte und Gemüse war mit einer höheren Reichhaltigkeit von Actinobakterien und Clostridien verbunden. Die Ergebnisse legen nahe, daß Geschlecht, BMI und Ballaststoffe in der Nahrung

zum Profil der Mikrobiota beitragen.

## Mikrobiom und (Darm-)Gesundheit

### *Die Rolle von Pilzen (fungi) bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen*

*Chehoud C, Albenberg LG, Judge C, Hoffmann C, Grunberg S, Bittinger K, Baldassano RN, Lewis JD, Bushman FD, Wu GD. Fungal Signature in the Gut Microbiota of Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2015 Aug;21(8):1948-56.*

Bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) spielt die Dysregulation der mukosalen Immunologie in Reaktion auf Umweltreize (wie die Darmmikrobiota) eine zentrale Rolle. Die Mikrobiota ist bei CED-Patienten oftmals verändert, aber der Zusammenhang zwischen Erkrankung und Mikrobiota ist nicht vollständig geklärt, und Darmpilzen (*fungi*) wurde kürzlich eine relevante Rolle zugewiesen. In dieser Studie untersuchten die Autoren Bakterien aller drei Domänen (Bakterien, Archaea, Eukaryota) in dem Stuhlproben von 32 Kindern mit CED und bei 90 gesunden Kontrollen, mittels tiefen Sequenzierens der rRNA Gen-Segmente, die spezifisch für die drei Domänen sind. Dabei zeigte sich, daß Patienten mit CED (M. Crohn, Colitis ulcerosa) insgesamt eine niedrigere bakterielle Vielfalt (*diversity*) sowie spezifische Pilzkolonien aufwiesen. Zwei *Candida*-Linien kamen signifikant häufiger bei Patienten mit CED vor, während eine *Cladosporium*-Linie signifikant häufiger bei gesunden Kontrollen zu finden war. Keine signifikanten Unterschiede gab es bei den *Archaea*, die jedoch insgesamt in den pädiatrischen Stichproben seltener waren als bei Erwachsenen. Die Autoren stellen zusammenfassend fest, daß sowohl die bakterielle wie die fungale Mikrobiota-Diversität bei CED verringert ist, und daß spezifische *Candida*-Pilze bei CED vermehrt auftreten. Die fungale Mikrobiota kann sich möglicherweise als Biomarker einer pädiatrischen CED erweisen und hat eine mögliche Rolle in der Pathogenese der Erkrankung.

## Mikrobiom und Immunfunktionen

### *"Gut feelings" mit Blick auf die Immunität*

*Khamsi R. A gut feeling about immunity. Nat Med. 2015 Jul;21(7):674-6.*

In diesem *Nature Medicine* Review-Artikel fasst der Autor Forschungsergebnisse aus der ganzen Welt zusammen, die zeigen, daß das Mikrobiom einen Einfluss auf das menschliche Immunsystem hat. Wenn bekannt wäre, welche Faktoren eine Schlüsselrolle bei Entzündungsprozessen spielen, könnte der Verlauf chronisch entzündlicher Darm-, Herz- und Lebererkrankungen entscheidend beeinflusst werden. Khamsi legt einige Möglichkeiten dar, wie das Mikrobiom Entzündungsvorgänge beeinflussen kann und versucht Ursache und Auswirkung zu unterscheiden. Pro- und Präbiotika und deren Potential, das Mikrobiom zu modifizieren, sind derzeit am besten untersucht, der Fokus liegt hier auf der Produktion von Metaboliten durch die Mikroben, wie zum Beispiel Fettsäuren, die einen hemmenden Einfluss auf Inflammation haben.

Auch gebe es großen Zuspruch, daß die beste probiotische Wirkung durch die gleichzeitige Einnahme mehrerer Bakterienstämme erzielt werden könne. Zudem sei eine Anpassung der Bakterien an den Wirt (Mensch) sinnvoll. Währenddessen fokussieren andere prominente Forscher – unter anderem Delzenne und Cani aus Belgien – auf Präbiotika, die

vielversprechende Effekte auf die Modulation von Mikrobiota und die Kontrolle von Entzündung haben, sagt Wissenschaftler Stanley Hazen aus Ohio, USA.

### ***TNF-alpha reguliert sowohl Entzündung wie auch Änderungen der Microbiota***

*Jones-Hall YL, Kozik A, Nakatsu C. Ablation of tumor necrosis factor is associated with decreased inflammation and alterations of the microbiota in a mouse model of inflammatory bowel disease. PLoS One 2015 Mar 16;10(3):e0119441.*

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen sind mit verlängerter und übermäßiger Sekretion von Tumornekrosefaktor (TNF) assoziiert. Viele CED-Patienten erleben Symptomkontrolle durch Unterbrechung der TNF-Sekretion oder des Signalweges. Trotzdem sprechen einige Patienten nicht auf diese Therapie an, entweder werden sie irgendwann therapierefraktär, oder Veränderungen im Mikrobiom, die mit fehlendem TNF assoziiert sind, könnten dazu beitragen, daß diese Therapie bei manchen Patienten keine guten Erfolge erzielt. Hier verwendeten die Autoren Wildtyp- (WT) und TNF-knock out Mäuse (TNF-/-) in einem akuten TNBS Colitismodell, um die Rolle von TNF bei der Colitisentstehung sowie die Einflüsse von TNF auf das Mikrobiom zu untersuchen. Wie erwartet zeigten TNF KO Mäuse weniger starke Entzündung als WT Mäuse. Eine Analyse des Mikrobioms zeigte signifikante TNF-abhängige Unterschiede in der alpha- und beta-Zelldiversität. Es wurden auch deutliche, primär TNF-abhängige Unterschiede in vielen Bakterienspezies gezeigt. Zusammengefasst weisen die Daten darauf hin, daß TNF maßgeblich zu Entzündung und Mikrobiomveränderungen, wie sie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen vorkommen, beiträgt.

### **Mikrobiom und metabolische Bedingungen**

#### ***Magenoperationen verändern die Microbiota und beeinflussen die Fettmasse***

*Tremaroli V, Karlsson F, Werling M, Ståhlman M, Kovatcheva-Datchary P, Olbers T, Fändriks L, le Roux CW, Nielsen J, Bäckhed F. Roux-en-Y Gastric Bypass and Vertical Banded Gastroplasty Induce Long-Term Changes on the Human Gut Microbiome Contributing to Fat Mass Regulation. Cell Metab. 2015 Aug 4;22(2):228-38.*

Bariatrische Operationen sind derzeit die effektivste Therapiemethode bei Adipositas. Da das Darmmikrobiom eine große Rolle in der Regulation des Wirtsmetabolismus und der Adipositas spielt, wurden in dieser Studie die Langzeiteffekte von bariatrischen Operationen auf das Mikrobiom der Patienten - randomisiert ausgewählt nach Roux-en-Y-Magenbypass oder vertikaler Magenbandplastik und gematcht für Gewicht und Körperfettabnahme - untersucht. Es zeigte sich, daß beide operative Eingriffe ähnlich dauerhafte Veränderungen im Darmmikrobiom nach sich zogen, die nicht vom BMI abhängig waren und zu veränderten Spiegeln fäkaler und zirkulierender Metabolite im Vergleich zu Kontrollen mit Adipositas führten. Durch die Kolonisierung von keimfreien Mäusen mit Stuhl dieser Patienten konnten die Autoren demonstrieren, daß das durch die Operationen veränderte Mikrobiom zu geringerer Fettansammlung bei den Empfänger-Tieren führte. Diese Mäuse hatten auch einen niedrigeren respiratorischen Quotienten, was zeigt, daß weniger Kohlenhydrate zur Energiebereitstellung verwertet wurden. Diese Ergebnisse zeigen, daß das Darmmikrobiom eine direkte Rolle in der Reduktion des Übergewichts spielen könnte, wie sie nach bariatrischen Operationen auftritt.

## Mikrobiom und Darm-Hirn-Achse

### *Probiotika modulieren die Stimmung bei gesunden Probanden*

*Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, Bosch JA, Colzato LS. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. Brain Behav Immun. 2015 Aug;48:258-64.*

Nachdem etliche neuere, insbesondere tierexperimentelle Untersuchungen gezeigt hatten, dass die Mikrobiota eine Rolle für kognitive und emotionale Funktionen spielen kann, wurde die Hypothese aufgestellt, daß eine probiotische Supplementierung auch eine adjunvante Strategie zur Verhinderung oder Verminderung einer Depression sein könnte.

In der vorliegenden Untersuchung wurde davon ausgegangen, daß eine erhöhte kognitive Reaktivität auf normale und vorübergehende Stimmungsänderungen ein verlässlicher Marker für die Vulnerabilität für Depression ist und deswegen ein Interventionsziel sein kann. Die Studie untersuchte, ob eine probiotische Mischung verschiedener Bakterienstämme (*Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus brevis* W63, *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W24, und *Lactococcus lactis* W19 und W58) die kognitive Reaktivität nicht-depressiver Individuen verringert. Dazu wurde in einer dreifach-verblindeten, Placebo-kontrollierten und randomisierten Studie bei zwanzig gesunden Probanden ohne Stimmungsstörungen eine 4-wöchige Behandlung mittels dieser probiotischen Nahrungssupplementierung durchgeführt, während 20 Kontrollprobanden über den gleichen Zeitraum ein entsprechendes Placebo erhielten. Vor und nach der Intervention wurde die kognitive Reaktivität auf traurige Stimmungen mittels eines standardisierten Tests (revidierter Leiden Index of Depression Scale, LEIDS) erhoben. Die Probanden, die das Probiotikum erhielten, zeigten insgesamt eine signifikant verringerte kognitive Reaktivität auf traurige Stimmung (im Wesentlichen weniger Grübeln und aggressive Gedanken) im Vergleich zu den Kontrollprobanden. Die Studie liefert daher den ersten Hinweis darauf, das Probiotika dabei helfen könnten negative Gedanken zu vermindern, wie sie bei trauriger Stimmung aufkommen. Es sollte künftig untersucht werden, ob sich dieser Effekt als potentielle präventive Strategie für Depression eignet.

### *Probiotika normalisieren die Darm-Hirn-Achse bei immun-defizienten Mäusen*

*Smith CJ, Emge JR, Berzins K, Lung L, Khamishon R, Shah P, Rodrigues DM, Sousa AJ, Reardon C, Sherman PM, Barrett KE, Gareau MG. Probiotics normalize the gut-brain-microbiota axis in immunodeficient mice. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2014 Oct 15;307(8):G793-802.*

Die Darm-Hirn-Achse wird zunehmend als wichtiger Regulator der intestinalen Physiologie betrachtet. Psychologische Stress-Exposition aktiviert die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (*hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, HPA) und führt zu Veränderungen der intestinalen Barrierefunktion, zu intestinaler Dysbiose und zu Verhaltensänderungen. Das primäre Ziel der vorliegenden Untersuchung war zu überprüfen, ob die Effekte psychologischen Stresses auf intestinale physiologische Funktionen und auf Verhalten, insbesondere Angst und Gedächtnisfunktionen, durch das adaptive Immunsystem

vermittelt sind. Außerdem sollte festgestellt werden, ob eine probiotische Behandlung diese Effekte wieder normalisieren kann. B- und T-Zell-defiziente (Rag1 (-/-) Mäuse zeigten ein verändertes basales Verhalten einschließlich einem veränderten Gedächtnis und verändertes Angstverhalten, begleitet von einer überaktiven HPA-Achsen-Aktivität, erhöhte intestinale Sekretion, Dysbiose, und verminderter c-Fos-Expression im Hippocampus. Sowohl die lokalen (intestinalen, mikrobiotischen) wie die zentralen (behavioralen, hippocampalen) Veränderungen waren unter Vorbehandlung mit Probiotika normalisiert, was auf eine durch die Mikrobiota-vermittelte Besserung der Gesundheit hindeutet, unabhängig von Lymphozyten. Diese Daten unterstreichen eine Bedeutung der adaptiven Immunzellen bei der Aufrechterhaltung normaler intestinaler und zentraler Gesundheit von Mäusen, und unterstreichen, daß Probiotika immun-vermittelte Defizite ausgleichen können.

## Mikrobiom und Ernährung

### *Nahrungsemulgatoren können im Tiermodell eine Entzündung induzieren*

*Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, Gewirtz AT. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. Nature. 2015 Mar 5;519(7541):92-6.*

Der Intestinaltrakt beherbergt eine große und vielfältige Gemeinschaft von Mikroben, die kollektiv die Darm-Mikrobiota genannt wird. Während sie insgesamt für die Gesundheit des Wirtes von großer Bedeutung ist (vor allem im Hinblick auf Metabolismus und die Entwicklung des Immunsystems), geht eine Störung der Wirt-Mikrobiota-Beziehung mit einer Vielzahl chronischer entzündlicher Erkrankungen einher, einschließlich chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen und den mit Adipositas assoziierten Erkrankungen, die wir gemeinhin als "metabolisches Syndrom" bezeichnen.

Generell wird der Darm durch ein mehrere Schichten von Schleimhaut-Strukturen, die die gesamte intestinale Oberfläche bedecken, vor dem Eindringen von Bakterien in den Körper geschützt. Auf diese Weise wird die Mehrheit der Bakterien auf sichere Distanz hält zu den epithelialen Zellen des Intestinums gehalten. Daher haben Produkte, die diese Mukus-Bakterien-Interaktion unterbrechen, das Potential, Erkrankungen entzündlicher Genese zu fördern. In diesem Zusammenhang sind Emulgatoren (*emulsifier*), Detergentien-ähnliche Moleküle, die in zubereiteten Nahrungsmitteln als Bindemittel, Stabilisatoren oder Verdicker enthalten sind und die die bakteriellen Translokation über das Epithel (*in vitro*) erhöhen können, verdächtigt worden, für die Zunahme entzündlicher Darmerkrankungen seit der Mitte des 20. Jahrhunderts verantwortlich zu sein.

Die Autoren berichten, daß bei Mäusen bereits relativ niedrige Konzentrationen von zwei häufig genutzten Emulgatoren, nämlich Carboxymethylcellulose and Polysorbate-80, eine niedrig-gradige Entzündung sowie Adipositas/Metabolisches Syndrom bei (*wild-type*) Mäusen induzierte und eine robuste Kolitis bei Tieren mit einer entsprechenden Prädisposition. Ein solches Emulgatoren-assoziiertes metabolisches Syndrom war mit veränderter Zusammensetzung der bakteriellen Spezies und erhöhtem pro-inflammatorischem Potential verbunden. Der Einsatz von keimfreien Mäusen und Stuhltransplantationen legt nahe, daß solche Veränderungen der Mikrobiota sowohl notwendig wie hinreichend für die Entstehung

niedrig-gradige Entzündungen und das metabolische Syndrom sind. Die Ergebnisse stützen außerdem das Konzept, wonach gestörte Wirt-Mikrobiota-Interaktionen die Ausbildung einer Adipositas und ihrer assoziierten metabolischen Effekte begünstigen. Sie legen darüber hinaus auch nahe, daß die verbreitete Nutzung von Emulgatoren zu erhöhter epidemiologischer Inzidenz von Adipositas und metabolischem Syndrom und zu anderen chronischen, entzündlichen Erkrankungen beitragen könnten.

*Cani PD, Everard A. Keeping gut lining at bay: impact of emulsifiers. Trends Endocrinol Metab. 2015 Jun;26(6):273-4.*

Adipositas ist mit Veränderungen im Darmmikrobiom und niedriggradiger Inflammation assoziiert. Ernährungsgewohnheiten und die Zusammensetzung der Nahrungsmittel tragen zudem zur Entstehung der Erkrankung bei. Emulgatoren, die häufig in verschiedenen Nahrungsmitteln verwendet werden, führen zu einer Körpergewichtszunahme, niedrig-gradigen Entzündungen und Stoffwechselerkrankungen. Somit fördern Emulgatoren eine Dysbiose und Darmbarrierestörungen, was negative metabolische Veränderungen zur Folge hat.

## Probiotika

### *Probiotika nach Koloskopie?*

*D'Souza B, Slack T, Wong SW, Lam F, Muhlmann M, Koestenbauer J, Dark J, Newstead G. Randomized controlled trial of probiotics after colonoscopy. ANZ J Surg. 2015 Jul 17. doi: 10.1111/ans.13225. [Epub ahead of print]*

Bis zu 20% der Patienten haben anhaltende abdominelle Beschwerden ab dem 2. Tag nach einer Koloskopie und darüber hinaus. Es wurde vermutet, daß einige dieser Symptome mit den Veränderungen des Darmmikrobioms aufgrund der reinigenden Darmvorbereitung vor der Darmspiegelung zusammenhängen und somit durch Probiotika verbessert werden könnten im Vergleich zu Placebo. *Methoden:* Patienten erhielten an den Tagen nach der Koloskopie entweder Probiotika oder Placebo. Die Koloskopie erfolgte unter Luftinsufflation des Darmes. Die Probiotika enthielten die Stämme *Lactobacillus acidophilus* NCFM und *Bifidobacterium lactis* Bi-07. Patienten protokollierten ihre Symptome nach 1, 2, 4 und 7 Stunden und 14 Tage lang nach der Koloskopie und schickten die Resultate zurück, sobald ihre Beschwerden sistierten. Als primäre Endpunkte wurde die Anzahl der Tage nach Koloskopie gezählt bis zum Sistieren der Symptome Blähbauch, Bauchschmerzen und veränderte Darmgewohnheiten. *Ergebnisse:* Insgesamt wurden 320 Patienten randomisiert. Nach Verlust von Patienten zum Follow-up und durch Studienabbruch wurden n=133 Patienten im Probiotika-Arm und n=126 in der Placebogruppe analysiert. Patienten in der Probiotika-Gruppe gaben weniger Schmerztage nach der Koloskopie (1.99 vs. 2.78 Tage;  $P < 0.033$ ) an. Es gab keinen signifikanten Unterschied bei den Symptomen aufgeblähter Bauch oder veränderte Stuhlgewohnheiten ( $P = 0.139$  bzw.  $0.265$ ). Eine Subgruppenanalyse zeigte, daß Patienten, die unter vorbestehenden Bauchschmerzen litten, von der Probiotikagabe in Bezug auf die Anzahl der postinterventionellen Schmerztage (2.16 vs. 4.08,  $P = 0.0498$ ) profitierten. Schlussfolgerung: Die Studie zeigte eine signifikante Reduktion der Schmerztage nach Koloskopie bei Patienten mit Probiotikabehandlung im Vergleich zur Placebogruppe. In Bezug auf die Dauer der Symptome Meteorismus und veränderte Stuhlgewohnheiten nach Koloskopie war kein signifikanter Effekt erkennbar.

### ***Probiotika verbessern die Darm-Hirn-Kommunikation***

*D'Mello C, Ronaghan N, Zaheer R, Dickey M, Le T, MacNaughton WK, Surette MG, Swain MG. Probiotics Improve Inflammation-Associated Sickness Behavior by Altering Communication between the Peripheral Immune System and the Brain. J Neurosci. 2015 Jul 29;35(30):10821-30*

Patienten mit systemischen entzündlichen Erkrankungen (z.B. rheumatoide Arthritis, chronisch-entzündliche Darmerkrankung, chronische Lebererkrankung) entwickeln häufig belastende Symptome (in diesem Fall, Krankheitsverhalten), die durch Veränderungen der Gehirnfunktion verursacht werden. Die Mikrobiom – Darm – Gehirn – Achse verändert die Gehirnfunktion und die Einnahme von Probiotika kann das Verhalten beeinflussen. Wie Probiotika dazu beitragen ist aber noch unklar. Im Falle peripherer Organinflammation hatten die Autoren zuvor einen neuen Signalweg von der Peripherie zum Gehirn beschrieben, bei dem Monozyten als Antwort auf systemisches TNF- $\alpha$  Signaling zentral rekrutiert werden, was zu einer Mikroglia-Aktivierung führt und in der Folge die Entwicklung des Krankheitsverhaltens beeinflusst. Deshalb haben die Autoren untersucht, ob die Einnahme des Probiotikums VSL#3 diesen „Peripherie zu Gehirnkommunikationsweg“ verändert und dabei die Ausbildung des Krankheitsverhaltens vermindert. Die Autoren verwendeten ein gut charakterisiertes Mausmodell für Leberentzündung und konnten nun zeigen, daß VSL#3 die Ausbildung von Krankheitsverhalten in Mäusen mit Leberentzündung verminderte, ohne jedoch den Ausprägungsgrad der Erkrankung, die Darmmikrobiota-Zusammensetzung oder die Darmpermeabilität zu beeinflussen. Die Verminderung des Krankheitsverhaltens war mit einer Reduktion der mikroglialen Aktivierung und zerebraler Monozyteninfiltration assoziiert. Diese Veränderungen waren gleichzeitig mit Veränderungen der Marker für systemische Immunaktivierung, einschließlich verminderten zirkulierenden TNF- $\alpha$ -Levels assoziiert. Diese Beobachtungen belegen einen neuen Kommunikationsweg, über den Probiotika zerebrale Veränderungen induzieren und Verhalten verändern könnten.

Diese Entdeckungen sprechen für die zukünftige Entwicklung von neuen, das Mikrobiom beeinflussenden therapeutischen Interventionsmöglichkeiten mit dem Ziel entzündungsassoziiertes Krankheitsverhalten bei Patienten mit systemischen entzündlichen Erkrankungen zu behandeln.

*Statement zur Bedeutsamkeit:* Diese Forschungsarbeit zeigt, dass die Einnahme von Probiotika zur Verminderung abnormale Verhaltensweisen (einschließlich sozialen Rückzugs und Immobilität), die häufig sind mit Entzündung assoziiert sind, führen können.

Probiotika können diese Effekte im Körper auslösen, indem sie Signalwege des Immunsystems zum Gehirn und darüber die Gehirnfunktion verändern. Diese Entdeckungen erweitern unser Verständnis dafür, wie Probiotika positiv die Gehirnfunktion beeinflussen können im Kontext von Entzündungsprozessen positiv beeinflussen können und stellen potentielle neue therapeutische Alternativen für die Entwicklung diverser Verhaltensänderungen, die die Lebensqualität des Patienten stark beeinflussen können, dar.



## Mikrobiom und Forschungstechniken

### *Spektroskopische Differenzierung zwischen Crohn und Colitis möglich*

*Bjerrum JT, Wang Y, Hao F, Coskun M, Ludwig C, Günther U, Nielsen OH. Metabonomics of human fecal extracts characterize ulcerative colitis, Crohn's disease and healthy individuals. Metabolomics. 2015;11:122-133.*

In dieser Studie wurden Spektroskopie-basierte Profile der Stuhlextrakte von gesunden Probanden und von Patienten mit inaktiver oder aktiver Colitis ulcerosa (UC) und M.Crohn (MC) erstellt, um die mögliche Anwendung der Spektroskopie and nicht-invasives Diagnoseinstrument zu prüfen und das fäkale Metabolome bei CED-Patienten zu charakterisieren. Stuhlproben von 113 Individuen (CU: 48, MC: 44, Kontrollen: 21) wurden mittels NMR-Spektroskopie (Bruker 600 MHz, Bruker BioSpin, Rheinstetten, Germany) untersucht. Es fanden sich signifikante Unterschiede in den metabolischen Profilen, die eine Unterscheidung zwischen aktiver CED und gesunden Kontrollen sowie zwischen CU und MC erlaubten. Zu den Metaboliten, die eine solche Differenzierung erlaubten, gehörten eine Reihe von Aminosäuren, Mikrobiota-zugehörige kurzkettige Fettsäuren und Laktate, was auf eine Entzündungs-medierte Malabsorption und Dysbiose des normalen bakteriellen Milieus hinweist. Wenn jedoch Patienten mit einer Darm-OP und mit einer Behandlung mittels anti-TNF- $\alpha$  Antikörper aus der Analyse ausgeschlossen wurden, war die Diskriminierung zwischen UC and MC nicht mehr möglich. Die Studie zeigt, daß die NMR-Spektroskopie fäkaler Extrakte ein potentielles nicht-invasives diagnostisches Instrument darstellt, das in der Lage ist, die Entzündungs-relevanten Veränderungen der metabolischen Profile in Beziehung zu Malabsorption und Dysbiose zu setzen, wobei chirurgische und medikamentöse Interventionen diesen diskriminativen Prozess beeinflussen.

## Trends und Entdeckungen

### *Bakterien greifen in die Serotoninsynthese ein*

*Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, Nagler CR, Ismagilov RF, Mazmanian SK, Hsiao EY. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. Cell. 2015 Apr 9;161(2):264-76.*

Die überwiegende Menge des körpereigenen Serotonins (5-hydroxytryptamine, 5-HT) wird im Gastrointestinaltrakt synthetisiert, aber die Mechanismen, die diesen Metabolismus kontrollieren sind weitgehend unklar. In dieser Arbeit demonstrieren die Autoren, daß die Mikrobiota eine kritische Rolle bei der Regulation der 5-HT Synthese des Menschen spielt. Spezialisierte Sporen-bildende Bakterien (SP) der Maus- oder Mensch-Mikrobiota unterstützen die 5-HT-Biosynthese in den enterochromaffinen Zellen (EC-Zellen), die das Serotonin zur Mukosa, ins Lumen und zu zirkulierenden Blutplättchen ausschütten. Wichtig ist dabei, daß diese Mikrobiota-abhängigen Effekte auf die Darm-Serotoninsynthese einen signifikanten Einfluss auf die Physiologie des Menschen haben und die Darmmotilität und die Plättchenfunktion verändern. Die Autoren konnten Stuhl-Metabolite identifizieren, die durch SP vermehrt und das Serotonin in EC-Zell-Kulturen erhöhten, was ein direktes metabolisches Signal der Darm-Mikroben auf EC-Zellen nahelegt. Wurde die luminale Konzentration spezieller mikrobiotischer Metaboliten erhöht, erhöhte sich das Serotonin in Darm und Blut bei sterilen

Mäusen. Insgesamt legen diese Befunde nahe, dass sporenbildende Bakterien wichtige Modulatoren des Serotoninspiegels beim Wirt (Mensch, Maus) sind; dies unterstreicht eine Schlüsselrolle der Mikrobiota des Wirtes in der Regulation serotonin-vermittelter biologischer Prozesse.

### **Die Mikrobiota reguliert die Microglia im ZNS**

*Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, Keren-Shaul H, Mhlahoiu T, Jakobshagen K, Buch T, Schwierzeck V, Utermöhlen O, Chun E, Garrett WS, McCoy KD, Diefenbach A, Staeheli P, Stecher B, Amit I, Prinz M. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. Nat Neurosci. 2015 Jul;18(7):965-77.*

Mikroglia-Zellen sind für die Entstehung von Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) kritisch. Es ist jedoch unbekannt, was deren Reifung und Aktivierung unter homöostatischen Bedingungen kontrolliert. Die Autoren berichten einen substantiellen Beitrag der Mikrobiota zur Mikroglia-Homöostase, da keimfreie Mäuse globale Defekte der Mikroglia mit veränderten Zellproportionen und unreifem Phänotypus aufwiesen, was zu einer gestörten angeborenen Immunität führte. Temporäre Ausschaltung der Mikrobiota eines Tieres führte zu ernsthaften Funktionsänderungen der Mikroglia. Auch eine Einschränkung der Diversität und Komplexität der Mikrobiota hatte eine beschädigte Mikroglia zur Folge. Im Gegensatz dazu stellte die Rekolonisierung mit einer komplexen Mikrobiota die Mikroglia-Funktionalität wieder her. Die Autoren fanden, dass kurzkettige Fettsäuren (SCFA), die von Bakterien der Mikrobiota fermentiert worden waren, für die Regulation der Mikroglia-Homöostase verantwortlich sind. Dem entsprechend hatten Mäuse mit einem Defizit des SCFA-Rezeptors FFAR2 Mikroglia-Defekte, die denen von keimfreien Tieren entsprachen. Diese Daten legen nahe, dass die darmständigen Bakterien zentral die Reifung und Funktion der Mikroglia regulieren, während eine Schädigung der Mikroglia bis zu einem gewissen Grad durch eine komplexe Mikrobiota korrigiert werden kann.