



Darm und Mikrobiom

Die Inhalte dieser Ausgabe des Newsletters sind, wie die bisherigen, 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 übersetzt. Wenn Sie diese und weitere Informationen direkt und im Original lesen möchten, gehen Sie bitte zur Website der Sektion unter (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,

unsere heutige Ausgabe berichtet unter anderem über die mögliche Rolle der Mikrobiota Transplantationen, bei der körperlichen Gebrechlichkeit, und bei rheumatoider Arthritis, über die Mikrobiota bei Arthritis, bei Asthma und Allergie in der Kindheit, beim M. Parkinson, und dem metabolischen Syndrom. Außerdem berichten wir über die Rolle von Probiotika und FODMAP-Diäten bei Morbus Crohn, bei der Verhinderung von Antibiotika-Resistenzen, der Ernährung auf Raumflügen, und von einem bestimmtem Probiotikum (*B. longum 1714*), das Auswirkungen auf Stressreaktionen beim Menschen hat. Die Selektion der Artikel wird verantwortet von Dr. Nazar Mazurak und mir, die Übersetzung besorgte cand. med. Pauline Teuffel, Berlin. Diese und die älteren Ausgaben des Newsletters sind auch elektronisch abrufbar auf der Webseite der DGNM (<http://neurogastro.de/news-detail/33.html>) sowie auf der Webseite 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.

Prof. Dr. Paul Enck

Darm-Mikrobiota

Die Zusammensetzung der Mikrobiota beeinflusst die Abstoßungsreaktion nach Transplantation

Lei YM, Chen L, Wang Y, Stefka AT, Molinero LL, Theriault B, et al. The composition of the microbiota modulates allograft rejection. J Clin Invest. 2016 Jul 1;126(7):2736-44. doi: 10.1172/JCI85295.

Transplantation ist die einzige kurative Option bei terminalem Organversagen, ohne Immunsuppression stoßen die T-Zellen das Transplantat jedoch schnell ab. Während genetische Unterschiede zwischen Spender und Empfänger wichtige Faktoren bei der Transplantat-Abstoßung sind, ist nur wenig über die Rolle von Umweltfaktoren bekannt. Vor dem Hintergrund, dass keimbesiedelte Organe bei Transplantation zu einem schlechteren *Outcome* führen als sterile Organe, haben die Autoren dieser tierexperimentellen Studie den Einfluss der Wirts- und der Spender-Mikrobiota auf die Abstoßungsreaktion nach Hauttransplantation untersucht. Im Vergleich zu unbehandelten konventionellen Mäusen führte die Vorbehandlung von Spendern und Empfängern mit Breitspektrum-Antibiotika, sowie die Verwendung keimfreier Spender und Empfänger zu einem längeren Überleben von Hauttransplantaten, die in Bezug auf die Antigene in geringem Maße differierten. Längeres Transplantat-Überleben korrelierte in dieser Studie mit einer reduzierten Aktivierung des Typ I-Interferon-Signalwegs in Antigen-präsentierenden Zellen und verringertem *Priming* alloreaktiver T-Zellen. Die Kolonisierung von keimfreien Mäusen mit Fäkalmaterial unbehandelter konventioneller Mäuse (nicht aber mit demjenigen antibiotisch vorbehandelter Mäuse) steigerte die Fähigkeit der Antigen-präsentierenden Zellen, alloreaktive T-Zellen zu *primen* und beschleunigte die Transplantat-Abstoßung, was darauf hinweist, dass die Alloimmunität eher von der Zusammensetzung der Mikrobiota als von ihrer Menge beeinflusst wird. Die antibiotische Vorbehandlung konventioneller Mäuse verzögerte die Abstoßungsreaktion auch bei Hauttransplantaten, die hinsichtlich der Antigene in größerem Maße divergierten, sowie bei Herztransplantaten nicht-übereinstimmender MHC-Klasse-II-Komplexe. Nach Einschätzung der Verfasser zeigt diese Studie somit, dass eine antibiotische Vorbehandlung das Überleben des Transplantats verlängert und das Ansetzen bei Bestandteilen der Mikrobiota eine potentielle therapeutische Strategie sein könnte, um die Transplantatakzeptanz zu steigern.

Zeichen früher körperlicher Gebrechlichkeit in der Darm-Mikrobiota

Jackson MA, Jeffery IB, Beaumont M, Bell JT, Clark AG, Ley RE, et al. Signatures of early frailty in the gut microbiota. Genome Med. 2016 Jan 29;8(1):8. doi: 10.1186/s13073-016-0262-7. Erratum in: Genome Med. 2016;8(1):21

Nach Meinung der Autoren der vorliegenden Studie dürfte Gebrechlichkeit wohl das größte Problem einer alternden Gesellschaft sein. Diese ist nach ihrer Aussage mit der Zusammensetzung des Darm-Mikrobioms älterer und pflegebedürftiger Individuen

assoziiert. Hier charakterisieren sie daher die Assoziationen von Gebrechlichkeit mit der Darm-Mikrobiota in einer jüngeren, selbstständig lebenden Population, um interventionelle Zielstrukturen für die Förderung gesunden Alterns zu identifizieren. Hierfür haben sie mittels 16S-rRNA-Gensequenzierung ermittelte Daten analysiert, die aus Stuhlproben 728 weiblicher Zwillinge gewonnen wurden. Gebrechlichkeit wurde mit einem Gebrechlichkeitsindex (*frailty index*, FI) quantifiziert. Mithilfe gemischter statistischer Modelle wurden Assoziationen mit Diversität, operationalen taxonomischen Einheiten (*operational taxonomic units*, OTUs) und Taxa identifiziert. Die OTU-Assoziationen wurden in der *Eldermet*-Kohorte repliziert. Phänotypen wurden mit OTU-Einheiten korreliert, die bei gemeinsamem Vorkommen zusammen auftraten. Diese Untersuchungen ergaben, dass Gebrechlichkeit mit einer Alpha-Diversität der Darm-Mikrobiota negativ assoziiert ist. Modelle, die eine Vielzahl von Kovariablen berücksichtigten, identifizierten 637 FI-assoziierte OTUs. 22 OTU-Assoziationen waren unabhängig von der Alpha-Diversität signifikant. Zu den bei Gebrechlichkeit verstärkt vorkommenden Spezies gehörten *Eubacterium dolichum* und *Eggerthella lenta*. Ein *Faecalibacterium prausnitzii*-OTU kam bei gebrechlicheren Individuen in geringerem Maße vor und zeigte auch in der Analyse unterschiedlicher Zwillinge Signifikanz. 60 OTU-Assoziationen wurden in der *Eldermet*-Kohorte repliziert. Modelle des gemeinsamen Vorkommens von OTUs zeigten wechselseitig exklusive Assoziationen zwischen Gebrechlichkeit und Alpha-Diversität. Die Verfasser schließen aus den Ergebnissen ihrer Studie, dass ein bemerkenswerter inverser Zusammenhang zwischen Gebrechlichkeit und der Vielfalt der Darm-Mikrobiota gezeigt und von spezifischen taxonomischen Assoziationen belegt werden konnte. Ob diese Beziehungen kausaler Natur ist, ist jedoch noch unklar. Nichtsdestotrotz stellen sie nach Meinung der Autoren Zielstrukturen für die Verlaufskontrolle oder für Interventionsstudien dar, um die Lebenskraft im Alterungsprozess zu verbessern.

Mikrobiom und (Darm-)Gesundheit

Kardiorespiratorische Fitness als Vorhersageparameter der mikrobiellen Vielfalt

Estaki M, Pither J, Baumeister P, Little JP, Gill SK, Ghosh S, et al. Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions. Microbiome. 2016 Aug 8;4(1):42. doi: 10.1186/s40168-016-0189-7.

Diese Studie geht von der Annahme aus, dass eine verminderte mikrobielle Vielfalt im menschlichen Darm mit verschiedenen Erkrankungen wie beispielsweise Diabetes, kolorektalem Karzinom und entzündlichen Darmerkrankungen in Verbindung gebracht werden kann. Gleichzeitig ist aktuell nach Einschätzung der Autoren die Rolle der körperlichen Fitness im Zusammenhang mit der menschlichen Darm-Mikrobiota nicht bekannt. Sie haben daher die fäkale Mikrobiota von 39 gesunden Studienteilnehmern ähnlichen Alters, BMI und Ernährungsstils, jedoch unterschiedlicher kardiorespiratorischer Fitness mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung analysiert. Die fäkalen kurzkettigen Fettsäuren wurden mithilfe von Gaschromatographie analysiert. Nach eigener Aussage konnten sie zeigen, dass die maximale Sauerstoffaufnahme (*VO₂peak*), der Goldstandard zur Messung der kardiorespiratorischen Fitness, über 20% der Variation des taxonomischen Reichtums der Mikrobiota erklären kann, nach

Einberechnung aller anderen Faktoren einschließlich des Ernährungsstils. Während die VO_2peak nicht die Unterschiede bei der Beta-Vielfalt erklären konnte, spielte sie eine signifikante Rolle bei der Erklärung der Variation in den vorhergesagten metagenomischen Funktionen des Mikrobioms und stimmte dabei mit Genen, die bei der bakteriellen Chemotaxis, der Motilität und der Fettsäuren-Biosynthese eine Rolle spielen, überein. Diese vorhergesagten Funktionen wurden von der gemessenen gesteigerten Produktion von fäkalem Butyrat, einer mit verbesserter Darmgesundheit assoziierten kurzkettigen Fettsäure, bei körperlich fitten Teilnehmern gestützt. Es wurde außerdem ein erhöhtes Vorkommen von zentralen Butyrat-produzierenden Taxa (*Clostridiales*, *Roseburia*, *Lachnospiraceae* und *Erysipelotrichaceae*) bei diesen Individuen gezeigt, was möglicherweise zu den beobachteten gesteigerten Butyrat-Konzentrationen beitrug. Zusammenfassend konstatieren die Autoren, dass die Ergebnisse ihrer Studie zeigen, dass kardiorespiratorische Fitness mit erhöhter mikrobieller Vielfalt bei gesunden Menschen korreliert ist und die assoziierten Veränderungen eher in einem Set funktioneller Kerne verankert sind als in spezifischen Taxa. Die mikrobiellen Profile fitter Individuen begünstigen die Butyrat-Produktion. Da eine gesteigerte Mikrobiota-Vielfalt und Butyrat-Produktion mit der generellen Gesundheit des Wirts assoziiert ist, rechtfertigen die Ergebnisse dieser Studie nach Aussage der Verfasser die Verschreibung von Sport als adjuvante Therapieoption bei Dysbiose-assoziierten Erkrankungen.

Das Mikrobiom der Mundschleimhaut bei Reizdarmsyndrom

Fourie NH, Wang D, Abey SK, Sherwin LB, Joseph PV, Rahim-Williams B, et al. The microbiome of the oral mucosa in irritable bowel syndrome. *Gut Microbes*. 2016 Jul 3;7(4):286-301.

Das Reizdarmsyndrom (*irritable bowel syndrome*, IBS) ist eine noch unzureichend verstandene Erkrankung, die durch persistierende Symptome einschließlich viszeralen Schmerzen charakterisiert wird. Studien haben Unterschiede im oralen Mikrobiom bei entzündlichen Darmerkrankungen gezeigt und dadurch die potentielle Relevanz des oralen Mikrobioms für Untersuchungen von Erkrankungen außerhalb des Mundraums dargelegt. In der vorliegenden exploratorischen Studie untersuchen die Autoren, ob hinsichtlich des oralen Mikrobioms Unterschiede zwischen IBS-Patienten und gesunden Kontrollen bestehen und ob ein Zusammenhang zwischen dem Mikrobiom des Mundraums und dem Schweregrad der Symptome besteht. Das Mundschleimhaut-Mikrobiom von 38 Studienteilnehmern wurde hierfür mithilfe von *PhyloChip*-Mikroarrays charakterisiert. Viszeralen Schmerzes wurden durch einen Provokationstest (orale Gabe einer gastrointestinalen Testlösung) induziert, diese Schmerzen wurden von den Teilnehmern beurteilt. Der Schmerzgrad war unter den IBS-Patienten am höchsten ($p = 0,0002$), insbesondere bei übergewichtigen IBS-Patienten ($p = 0,02$), und er korrelierte stark mit dem Vorkommen von 60 OTUs, 4 Genera, 5 Familien und 4 Ordnungen von Bakterien ($r^2 > 0,4$; $p < 0,001$). Übergewichtige IBS-Patienten wiesen einen verminderten Artenreichtum innerhalb des Phylums der *Bacteroidetes* ($p = 0,007$) und des Genus *Bacillus* ($p = 0,008$) auf. Die Analyse der Beta-Vielfalt zeigte eine signifikante Separation der Gruppe der übergewichtigen IBS-Patienten ($p < 0,05$). Die Autoren ordnen ihre Ergebnisse zur oralen Mikrobiota als konkordant mit

beschriebenen Mikrobiom-IBS- und Mikrobiom-Körpergewicht-Assoziationen in Fäzes und im Kolon ein. Unter einem Reizdarmsyndrom mit Übergewicht zu leiden, und nicht die RDS-Gruppierung nach Symptomen war demnach der wichtigste Faktor bei der Beschreibung des Schweregrads viszeralen Schmerzes und bei der Variation innerhalb des Mikrobioms. Der Schmerzgrad korrelierte in starkem Maße mit dem Vorkommen vieler Taxa, was auf ein Potential des oralen Mikrobioms für die Diagnostik und Phänotypisierung der Patienten hindeutet. Das orale Mikrobiom könnte, so die Autoren, eine mögliche mikrobielle Informationsquelle beim Reizdarmsyndrom sein.

Mikrobiom und Immunfunktionen

Ausbreitung von Mikroben seltener Linien charakterisiert die rheumatoide Arthritis

Chen J, Wright K, Davis JM, Jeraldo P, Marietta EV, Murray J, et al. An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis. Genome Med. 2016 Apr 21;8(1):43. doi: 10.1186/s13073-016-0299-7.

Einleitend stellen die Autoren dieser Studie fest, dass die adaptive Immunantwort bei rheumatoider Arthritis (RA) von einer Interaktion zwischen Wirtsgenetik und Umwelt beeinflusst wird, insbesondere von dem Mikrobiom des Wirts. Es sind bereits, so Chen *et al.*, verschiedene Assoziationen der Darm-Mikrobiota mit Erkrankungen gezeigt worden, die spezifischen Komponenten der Mikrobiota, welche die Antwort des Wirts verändern und so zu einer Erkrankung führen, sind jedoch nach wie vor unbekannt. Zur Rolle der Darm-Mikrobiota bei RA gibt es bisher begrenzte Informationen. Das Ziel der vorliegenden Studie war daher, ein mikrobielles und metabolisches Profil zu definieren, welches einen Erkrankungsstatus voraussagen könnte. Zusätzlich sollte ein menschenähnliches Modell der Arthritis geschaffen werden, um eine RA-assoziierte Mikrobe zu bestätigen. Um ein Profil von RA-Biomarkern zu identifizieren, wurde in dieser Studie die 16S-ribosomale DNA in Stuhlproben von RA-Patienten, Verwandten ersten Grades (um Umwelt/Hintergrund als verfälschende Faktoren auszuschließen) und zufällig ausgewählten gesunden *non*-RA-Kontrollen sequenziert. Die Analyse von Stoffwechselprodukten und deren Assoziation mit spezifischen Taxa wurde durchgeführt, um eine potentielle mechanistische Verbindung zu untersuchen. Die Rolle einer RA-assoziierten Mikrobe wurde mithilfe einer menschlichen Epithelzelllinie und einem dem Menschen ähnlichen Mausmodell der Arthritis bestätigt. Die Patienten mit rheumatoider Arthritis wiesen im Vergleich zu den Kontrollen eine reduzierte mikrobielle Vielfalt im Darm auf, welche mit der Erkrankungsdauer und der Konzentration von Autoantikörpern korrelierte. Eine Analyse auf Taxon-Ebene deutete auf eine Ausbreitung seltener Taxa hin, *Actinobacteria*, mit einer Reduktion häufiger Taxa bei RA-Patienten im Vergleich zu Kontrollen. Vorhersagemodelle auf der Grundlage des *Random Forest*-Algorithmus legten nahe, dass drei Genera – *Collinsella*, *Eggerthella* und *Faecalibacterium* – mit RA segregierten. Das Häufigkeit von *Collinsella* korrelierte stark mit hohen Konzentrationen von Alpha-Aminoadipinsäure und Asparagin sowie mit der Produktion des proinflammatorischen Zytokins IL-17A. Die Rolle von *Collinsella* bei der Veränderung der Darmpermeabilität und Erkrankungsschwere wurde bei der experimentellen Arthritis bestätigt. Diese Ergebnisse zeigen nach Einschätzung der Autoren, dass die Dysbiose bei RA-Patienten aus dem Vorkommen bestimmter seltener

bakterieller Linien resultiert. Eine Korrelation zwischen der intestinalen Mikrobiota und metabolische Signaturen könnte ihrer Meinung nach ein prädiktives Profil für Verursachung und Progression der Erkrankung bestimmen.

IgA-Antworten auf die Mikrobiota im Kindesalter gehen Asthma und Allergie voraus

Dzidic M, Abrahamsson TR, Artacho A, Björkstén B, Collado MC, Mira A, et al. IgA responses to the gut microbiota during infancy precede asthma and allergy development. J Allergy Clin Immunol. 2016 doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.047 [Epub ahead of print].

Obwohl eine verminderte Vielfalt der Darm-Mikrobiota und niedrige Konzentrationen von Gesamt-IgA in der Mukosa im Kindesalter mit der Entwicklung von Allergien assoziiert worden ist, sind die IgA-Antworten auf die Darm-Mikrobiota nach Aussage der Autoren dieser Studie bislang nicht untersucht worden. Ihr Ziel war es deshalb, in dieser Studie in kindlichen Stuhlproben das Ausmaß des IgA-Coating zu bestimmen sowie die Charakterisierung der dominierenden Bakterien, IgA-gebunden oder nicht-IgA-gebunden, im Zusammenhang mit einer Allergieentwicklung. Zu diesem Zweck wurde eine Kombination von Durchflusszytometrie und 16S-rDNA-Gensequenzierung angewendet, um die bakteriellen Erkennungsmerkmale durch IgA in den Stuhlproben zu charakterisieren, die bei Kindern im Alter von 1 und 12 Monaten gewonnen wurden, die entweder gesund blieben oder die bis zum siebten Lebensjahr allergische Symptome entwickelt hatten. Die vorliegende Studie ergab, dass Kinder mit allergischen Manifestationen im Kindesalter, insbesondere Asthma, im Alter von 12 Monaten einen niedrigen Anteil von an Fäkalbakterien gebundenem IgA als gesunde Kinder aufwiesen. Diese Veränderungen können nicht auf Unterschiede in der IgA-Konzentration oder Bakterienlast zwischen beiden Gruppen zurückgeführt werden. Darüber hinaus unterschieden sich die bakteriellen Zielstrukturen früher IgA-Antworten (einschließlich des Coatings des *Bacteroides*-Genus), sowie die IgA-Erkennungsmerkmale bei gesunden Kindern und Kindern mit allergischen Manifestationen. Veränderte IgA-Erkennungsmerkmale bei Kindern mit allergischer Erkrankung wurden bereits im Alter von 1 Monat beobachtet, als die IgA-Antikörper bei gestillten Kindern vorrangig maternalen Herkunfts waren. Die Autoren schließen aus diesen Ergebnissen, dass eine abnormale IgA-Reaktion auf die Darm-Mikrobiota im Kindesalter einer Entwicklung von Asthma und Allergie vorausgeht und möglicherweise eine gestörte mukosale Barrierefunktion bei allergischen Kindern anzeigt.

Mikrobiom und metabolische Bedingungen

Darm-Mikrobiom und metabolisches Syndrom

Mazidi M, Rezaie P, Kengne AP, Mobarhan MG, Ferns GA. Gut microbiome and metabolic syndrome. Diabetes Metab Syndr. 2016 Apr-Jun;10 (2 Suppl 1): S150-7. doi: 10.1016/j.dsx.2016.01.024.

Das Darm-Mikrobiom stellt schätzungsweise 2 kg des gesamten Körpergewichts, und neuere Studien deuten darauf hin, dass die Darm-Mikrobiota einen tiefgreifenden Effekt auf den menschlichen Stoffwechsel hat und möglicherweise zu mehreren Aspekten des metabolischen Syndroms beiträgt. Das metabolische Syndrom ist durch das

Zusammentreffen von verschiedenen Stoffwechselerkrankungen, namentlich zentraler Adipositas mit einer Akkumulation viszeralen Fetts, Dyslipidämie, Insulinresistenz, Dysglykämie und nicht-optimaler Blutdruck-Werte definiert. Es ist mit einem gesteigerten Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen und eines Typ-2-Diabetes assoziiert. Es wird geschätzt, dass etwa 20-25 Prozent der erwachsenen Weltbevölkerung ein metabolisches Syndrom hat. In diesem Review haben die Verfasser die verfügbaren Daten überprüft, die das Darm-Mikrobiom mit dem metabolischen Syndrom in Verbindung bringen. Demnach gibt es Evidenz sowohl aus Tier- als auch aus Humanstudien, welche einen Zusammenhang zwischen dem Darm-Mikrobiom und verschiedenen Komponenten des metabolischen Syndroms stützen. Mögliche Signalwege umfassen eine Beteiligung der Energiehomöostase und Stoffwechselprozesse, die Modulation inflammatorischer Signalwege, sowie Interferenzen mit dem Immunsystem und mit dem Renin-Angiotensin-System. Die Veränderung der Darm-Mikrobiota mithilfe von Präbiotika, Probiotika oder anderen ernährungsbezogenen Interventionen hat Evidenz für einen möglichen förderlichen Effekt von Interventionen geliefert, die bei einer Beeinflussung der Darm-Mikrobiota ansetzen, um Komponenten oder Komplikationen des metabolischen Syndroms zu behandeln.

Darm-Mikrobiota moduliert Energiegewinnung und Fettverteilung im Jugendalter

Goffredo M, Mass K, Parks EJ, Wagner DA, McClure EA, Graf J, et al. Role of Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids in Modulating Energy Harvest and Fat Partitioning in Youth. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Nov;101(11):4367-4376.

Das Ziel dieser Studie war es, die Beziehung von Darm-Mikrobiota und kurzkettigen Fettsäuren mit Adipositas und Fettverteilung zu bestimmen und mögliche Unterschiede zwischen schlanken und adipösen Jugendlichen bezüglich der Fähigkeit der Darm-Mikrobiota, dieselbe Menge Kohlenhydrate (*carbohydrates*, CHO) zu fermentieren. Die Autoren analysierten hierfür die Darm-Mikrobiota von 84 Jugendlichen, bei denen die Körperfettverteilung mittels *fast*-MRI gemessen, die *de novo*-Lipogenese (DNL) mithilfe von deuteriertem Wasser quantifiziert und die Fähigkeit der Darmflora, CHO zu fermentieren, durch eine *in vitro*-Behandlung mit ¹³C-Fruktose gemessen wurde. Es wurde eine signifikante Assoziation des Verhältnisses von *Firmicutes* zu *Bacteroidetes*, sowie des Vorkommens von *Bacteroidetes* und *Actinobacteria* mit dem *Body Mass Index*, und mit viszeralem und subkutanem Fett gefunden (alle: $p < 0,05$). Acetat, Propionat und Butyrat im Plasma waren mit *Body Mass Index*, viszeralem und subkutanem Fett (alle: $p < 0,05$), sowie mit der hepatischen DNL ($p = 0,01, 0,09$ bzw. $0,04$) assoziiert. Darüber hinaus war die Rate der CHO-Fermentierung der Darmflora bei den adipösen Individuen höher als bei den schlanken ($p = 0,018$). Die Autoren schlussfolgern aus diesen Daten, dass adipöse Jugendliche eine andere Zusammensetzung der Darmflora aufweisen als schlanke Gleichaltrige und dass kurzkettige Fettsäuren mit Körperfettverteilung und DNL assoziiert sind. Des Weiteren hat die Darm-Mikrobiota adipöser Jugendlicher eine größere Fähigkeit als diejenige schlanker junger Menschen, CHO zu oxidieren.

Mikrobiom und Darm-Hirn-Achse

Mikrobiota-Darm-Hirn-Signalling bei der Parkinson-Krankheit: Implikationen

Felice VD, Quigley EM, Sullivan AM, O'Keefe GW, O'Mahony SM. Microbiota-gut-brain signalling in Parkinson's disease: Implications for non-motor symptoms. Parkinsonism Relat Disord. 2016 Jun;27:1-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.03.012.

Die Parkinson'sche Krankheit (*Parkinson's disease*, PD) ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung und betrifft 1-2 % der über 65-jährigen Bevölkerung. Die primäre Neuropathologie besteht in einem Verlust dopaminergener Neuronen im Mittelhirn, der zu charakteristischen motorischen Defiziten führt, auf denen die klinische Diagnostik basiert. Doch auch eine gewisse Zahl signifikanter nicht-motorischer Symptome (NMS) ist evident, die einen größeren Einfluss auf die Lebensqualität dieser Patienten zu haben scheint. Laut den Autoren dieses Reviews hat sich in den vergangenen Jahren zunehmend herausgestellt, dass neurobiologische Prozesse durch bidirektionale Kommunikation auf der Hirn-Darm-Achse modifiziert werden können. Die Mikrobiota spielt in dieser Kommunikation über unterschiedliche Wege sowohl unter physiologischen als auch unter pathologischen Bedingungen eine Schlüsselrolle. Daher gibt es wachsendes Interesse daran zu untersuchen, wie Veränderungen der Mikrobiota im Gastrointestinaltrakt zu Gesundheit und Krankheit, einschließlich PD, beitragen könnten. Interessanterweise kommen α -Synuclein-Aggregate, das zentrale neuropathologische Merkmal bei PD, in den submukosalen und myenterischen Plexus des enterischen Nervensystems vor, bevor sie im Gehirn erscheinen, was auf eine mögliche Darm-Hirn-Route einer „Prionen-ähnlichen“ Verbreitung hindeuten könnte. In diesem Review heben die Autoren die potentielle Bedeutung der Darm-Hirn-Signalwege bei der Parkinson-Krankheit hervor und insbesondere die Rolle der Mikrobiota als wichtigem Akteur in dieser Kommunikation.

Acetat vermittelt Mikrobiom-Hirn-Betazell-Achse

Perry RJ, Peng L, Barry NA, Cline GW, Zhang D, Cardone RL, et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. Nature. 2016 Jun 9;534(7606):213-7. doi: 10.1038/nature18309.

Adipositas, Insulinresistenz und metabolisches Syndrom sind mit Veränderungen der Darm-Mikrobiota assoziiert; der Mechanismus, über den Modifikationen der Darm-Mikrobiota zu diesen Erkrankungen führen könnten, ist jedoch noch unbekannt. Die Autoren zeigen in dieser Studie nach eigener Aussage, dass bei Nagern eine erhöhte Acetat-Produktion durch eine veränderte Darm-Mikrobiota zur Aktivierung des parasympathischen Nervensystems führt, was wiederum eine vermehrte Glukose-stimulierte Insulinsekretion, erhöhte Ghrelinsekretion, Hyperphagie, Adipositas und damit verbundene Folgeerscheinungen fördert. In der Summe weisen diese Ergebnisse

nach Einschätzung der Verfasser auf eine gesteigerte Acetatproduktion infolge einer Interaktion zwischen Nährstoffen und Darm-Mikrobiota und die nachfolgende parasympathische Aktivierung als mögliches therapeutisches Target bei Adipositas hin.

Mikrobiom und Ernährung

Präbiotische Effekte durch FODMAP-Aufnahme bei Patienten mit Morbus Crohn

Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR. Consistent Prebiotic Effect on Gut Microbiota With Altered FODMAP Intake in Patients with Crohn's Disease: A Randomised, Controlled Cross-Over Trial of Well-Defined Diets. Clin Transl Gastroenterol. 2016 Apr 14;7:e164. doi: 10.1038/ctg.2016.22.

Eine veränderte Aufnahme von FODMAPs (fermentierbare Oligo-, Di- und Monosaccharide und Polyole) hat substantielle Auswirkungen auf die Darm-Mikrobiota. Das Ziel dieser Studie war, die Effekte einer veränderten FODMAP-Aufnahme auf Marker der Gesundheit des Kolons bei Morbus Crohn-Patienten zu untersuchen. Nach der Evaluation ihrer gewohnten Ernährungsweise wurden 9 Patienten mit klinisch milden Morbus Crohn zufällig jeweils einer 21-tägigen Ernährung mit geringem oder typischem („australischem“) FODMAP-Anteil zugeordnet, dazwischen lagen ≥ 21 Tage Auswaschphase. Am Ende jeder Ernährungsphase wurden über 5 Tage Stuhlproben gesammelt und der Calprotectin-Gehalt, der pH-Wert, die Konzentration kurzkettiger Fettsäuren und das Vorkommen von Bakterien analysiert. Gastrointestinale Symptome wurden täglich erhoben. Acht der Studienteilnehmer sammelten die erforderlichen Stuhlproben und hielten sich an die Ernährungsweisen. Die FODMAP-Aufnahme unterschied sich in den drei Ernährungsphasen mit FODMAP-arm < gewohnter < australischer Ernährungsweise. Kurzkettige Fettsäuren, pH und bakterielle Gesamtmenge blieben unverändert, doch unter der australischen Diät war die relative Vielfalt bei dem Butyrat-produzierenden *Clostridium-Cluster XIVa* ($p = 0,008$) und dem Mukus-assoziierten *Akkermansia muciniphila* ($p = 0,016$) höher und die von *Ruminococcus torques* ($p = 0,034$) niedriger als während der FODMAP-armen Ernährung. Die Ergebnisse während der gewohnten Ernährung waren ähnlich denen der FODMAP-armen Intervention, unterschieden sich jedoch signifikant von der australischen Ernährungsweise. Die Ernährungsweisen hatten keine Auswirkungen auf Calprotectin, der Schweregrad der Symptome verdoppelte sich jedoch während der Phase der australischen Ernährungsweise ($n = 9$; $p < 0,001$). Die Autoren fassen zusammen, dass bei klinisch mildem Morbus Crohn eine Veränderung der FODMAP-Aufnahme über die Ernährung mit messbaren Veränderungen der fäkalen Mikrobiota assoziiert ist, welche am ehesten mit einem präbiotischen Effekt erhöhter FODMAPs vereinbar sind, wie bereits in einer Reizdarm-/Gesunde-Kohorte gezeigt. Diese Strategie könnte günstig für die Darmgesundheit bei Morbus Crohn sein, jedoch zum Preis induzierter Symptome.

Wiederherstellung der Mikrobiota beim Nachwuchs revidiert Diät-Defizite

Buffington SA, Di Prisco GV, Auchtung TA, Ajami NJ, Petrosino JF, Costa-Mattioli M. Microbial

Reconstitution Reverses Maternal Diet-Induced Social and Synaptic Deficits in Offspring. Cell. 2016 Jun 16;165(7):1762-75. doi: 10.1016/j.cell.2016.06.001.

Mütterliche Adipositas während der Schwangerschaft ist mit einem erhöhten Risiko neurologischer Entwicklungsstörungen beim Nachwuchs assoziiert worden, einschließlich der Autismus-Spektrum-Störung. In dieser tierexperimentellen Studie berichten die Autoren, dass mütterliche fettreiche Ernährung (*maternal high-fat diet*, MHFD) einen Shift in der mikrobiellen Ökologie induziert, der negative Auswirkungen auf das Sozialverhalten des Nachwuchses hat. Soziale Defizite und die Dysbiose der Darm-Mikrobiota bei MHFD-Nachwuchs können durch gemeinsame Haltung mit Nachwuchs von Müttern, die normal ernährt werden (*mothers on a regular diet*, MRD), verhindert werden und sind auf keimfreie Mäuse übertragbar. Außerdem induziert soziale Interaktion synaptische Potenzierung (LTP) im ventralen tegmentalen Areal (VTA) von MRD-, nicht aber von MHFD-Nachwuchs. Darüber hinaus zeigte der MHFD-Nachwuchs weniger Oxytocin-immunreaktive Neurone im Hypothalamus. Mithilfe von Metagenomik und präziser Wiederherstellung der Mikrobiota konnten die Autoren dieser Studie nach eigener Einschätzung einen einzelnen kommensalen Stamm (*L. reuteri*) identifizieren, der Oxytocin-Level, LTP und soziale Defizite bei MHFD-Nachwuchs korrigiert. Ihre Ergebnisse stellen ihrer Auffassung nach einen Kausalzusammenhang zwischen maternaler Ernährung, Dysbalance des Darm-Mikrobioms, VTA-Plastizität und Verhalten her und deuten darauf hin, dass probiotische Behandlung spezifische Verhaltensauffälligkeiten bei neurologischen Entwicklungsstörungen mildern könnte.

Probiotika

Probiotischer Ansatz zur Prävention antibiotischer Resistenzen

Ouwehand AC, Forssten S, Hibberd AA, Lyra A, Stahl B. Probiotic approach to prevent antibiotic resistance. Ann Med. 2016;48(4):246-55. doi: 10.3109/07853890.2016.1161232.

Probiotika sind lebende Mikroorganismen, die hauptsächlich zu den Genera *Lactobacillus* und *Bifidobacterium* gehören, wobei auch andere Speziesstämme gehandelt werden, die einen förderlichen Effekt für den Wirt haben. Im Zusammenhang mit Antibiotika-Gabe wurde beobachtet, dass Probiotika das Risiko bestimmter infektiöser Erkrankungen reduzieren, wie etwa das bestimmter Durchfallerkrankungen und Atemwegsinfektionen. Dies könnte möglicherweise eine verringerte Notwendigkeit von Antibiotika zur Behandlung sekundärer Infektionen nach sich ziehen. Antibiotika sind normalerweise gegen die häufigsten Erkrankungen wirksam, allerdings werden bei den Pathogenen in zunehmendem Maße Resistenzen beobachtet. Probiotika werden gezielt ausgewählt, um nicht zur Verbreitung antibiotischer Resistenzen beizutragen und keine übertragbaren antibiotischen Resistenzen zu tragen. Die begleitende Anwendung von Probiotika bei antibiotischer Behandlung reduzierte die Inzidenz, Dauer und/oder Schwere einer Antibiotika-assoziierten Diarrhö. Dies trägt zu einer besseren Adhärenz zur einer verordneten Antibiotika-Therapie bei und verringert auf diese Weise die Entwicklung von Resistenzen. In welchem Ausmaß Probiotika die Verbreitung antibiotischer Resistenzen direkt reduzieren wird noch intensiv erforscht;

doch die Erhaltung einer ausgeglichenen Mikrobiota während der Anwendung von Antibiotika bietet nach Ansicht der Verfasser dieses Artikels sicherlich Möglichkeiten, die Ausweitung von Resistenzen gegen Antibiotika zu vermindern. Die Kernaussage dieser Publikation ist demnach erstens, dass Probiotika das Risiko für bestimmte Infektionskrankheiten verringern und so den Bedarf an antibiotischer Therapie senken. Zweitens reduzieren Probiotika möglicherweise das Risiko einer Antibiotika-assoziierten Diarrhö. Drittens tragen Probiotika nicht zur weiteren Verbreitung antibiotischer Resistenzen bei, sondern dämmen diese möglicherweise sogar ein.

Der Einfluss von Mikrobiota und Probiotika auf Frauen bei langen Raumflügen

Urbaniak C, Reid G. The potential influence of the microbiota and probiotics on women during long spaceflights. Womens Health (Lond). 2016;12(2):193-8. doi: 10.2217/whe.15.101.

Menschen erforschen den Weltraum seit beinahe 55 Jahren, doch Reisen ins All bringen viele psychologische und physiologische Veränderungen mit sich, an die Astronauten sich sowohl während des Fluges als auch danach adaptieren müssen. Da solche Missionen heutzutage Jahre dauern können, hat die verlässliche Erhaltung der Gesundheit der Besatzung oberste Priorität. Während gesundheitliche Probleme wie Übelkeit, Knochenabbau, Nierensteine und Depression anerkannt und die medizinische und chirurgische Versorgung im Weltall sichergestellt sind, könnte der Einfluss der Mikrobiota von zusätzlicher Bedeutung für den Schutz der Gesundheit der Astronauten sein. Obwohl Probiotika seit langem zur Ernährung russischer Kosmonauten gehören, ist ihre Anwendung bei spezifischen Gesundheitsfragen bei Frauen bisher nicht untersucht worden. In diesem Artikel analysieren die Verfasser die Wege, auf denen das Mikrobiom die Gesundheit weiblicher Astronautinnen beeinflussen könnte und erarbeiten eine Rationale für die Anwendung von Probiotika.

Schwangerschaft und frühe Lebensjahre

Reifung des kindlichen Mikrobioms und Entbindungsmodus

Chu DM, Prince AL, Antony KM, Seferovic MD, Aagaard KM. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. Nat Med. 2017 Jan 23. doi: 10.1038/nm.4272. [Epub ahead of print]

Die mikrobiellen Gesellschaften beim Menschen sind durch ihre taxonomische, metagenomische und metabolische Vielfalt charakterisiert, welche an unterschiedlichen Körperstellen variiert und die menschliche Physiologie beeinflusst. Es ist jedoch, so die Verfasser der vorgestellten Studie, noch zu wenig erforscht, wann und wie mikrobielle Gesellschaften in jeder Körperrische die einzigartigen taxonomischen und funktionellen Signaturen erlangen. Das Ziel dieser Arbeit war daher die Bestimmung der taxonomischen Zusammensetzung und potentiellen metabolischen Funktion der neonatalen und frühkindlichen Mikrobiota an verschiedenen Körperstellen und die Erhebung der Auswirkung des Entbindungsmodus sowie möglicher Störfaktoren und *Confounder*. Hierfür wurde eine Kohorte schwangerer Frauen im ersten Schwangerschaftstrimester ($n = 81$) prospektiv in die Studie aufgenommen, bei denen

longitudinal über 6 Wochen nach der Entbindung Proben entnommen wurden, und eine zweite entsprechende Kohorte ($n = 81$) wurde zusätzlich rekrutiert, bei der einmalig zum Zeitpunkt der Entbindung Proben gewonnen wurden. Die Proben wurden bei jeder Mutter-Kind-Dyade an multiplen Körperlokalisationen gewonnen, einschließlich Stuhl, Zahnfleisch, Nasenlöcher, Haut und Vagina. Gesamt-Genom-*Shotgun*-Sequenzierung und Sequenzierung des Gens, welches für die 16S-rRNA codiert, wurden durchgeführt, um die Zusammensetzung und Funktion der neonatalen und maternalen Mikrobiota herauszufinden. Die Autoren könnten zeigen, dass die neonatale Mikrobiota und ihre assoziierten funktionellen Signalwege zum Zeitpunkt der Entbindung über alle Körperstellen hinweg relativ homogen waren, mit der bemerkenswerten Ausnahme des neonatalen Mekoniums. Innerhalb von 6 Wochen nach der Geburt hatte sich die Struktur und Funktion der kindlichen Mikrobiota jedoch substantiell ausgeweitet und diversifiziert, wobei die jeweilige Körperlokalisation die primäre Determinante für die Zusammensetzung der bakteriellen Gesellschaft und ihrer funktionellen Fähigkeiten darstellte. Obwohl kleinere Variationen der neonatalen (direkt nach der Geburt bestehenden) Mikrobiotastruktur an manchen Lokalisationen (Zahnfleisch, Nasenlöcher und Haut; $r^2 = 0,038$) mit dem Kaiserschnitt als Entbindungsmodus assoziiert waren, traf dies nicht auf den neonatalen Stuhl zu (Mekonium; *Mann-Whitney* $p > 0,05$), und es konnte bezüglich der Arten der Entbindung kein Unterschied in der Funktion festgestellt werden. Bei den 6 Wochen alten Säuglingen hatten sich die Struktur und Funktion der Mikrobiota ausgeweitet und diversifiziert, wobei eine Körperstellen-bezogene Spezifität nachweisbar war ($p < 0,001$, $r^2 = 0,189$), aber keine Unterschiede bei der Struktur oder Funktion der Gesellschaften zwischen vaginal und per Kaiserschnitt entbundenen Kindern ($p = 0,057$, $r^2 = 0,007$). Die Autoren fassen daher zusammen, dass die infantile Mikrobiota in den ersten 6 Lebenswochen eine substantielle Reorganisation erfährt, die primär von der Körperlokalisation und nicht vom Geburtsmodus abhängt.

Effekte von Schwangerschaft auf Struktur & Vielfalt des Mikrobioms

Levin AM, Sitarik AR, Havstad SL, Fujimura KE, Wegienka G, Cassidy-Bushrow AE, et al. Joint effects of pregnancy, sociocultural, and environmental factors on early life gut microbiome structure and diversity. Sci Rep. 2016 Aug 25;6:31775. doi: 10.1038/srep31775.

Die gemeinsame Auswirkung von Schwangerschaft, Umwelt und soziokulturellen Einflüssen auf das frühkindliche Darm-Mikrobiom ist noch nicht ausreichend charakterisiert, insbesondere in ethnisch und sozioökonomisch unterschiedlichen Populationen. In dieser Studie wurden die Profile der Darm-Mikrobiota von 298 Kindern aus einer Geburtenkohorte in Detroit mittels 16-rRNA-Sequenzierung erstellt: 130 Neugeborene (durchschnittliches Alter = 1,2 Monate) und 168 Kleinkinder (durchschnittliches Alter = 6,6 Monate). Multiple Faktoren wurden sowohl in Einzel- als auch in Multi-Faktor-Modellen mit der Zusammensetzung des neonatalen Darm-Mikrobioms assoziiert, mit unabhängigen Beiträgen von mütterlicher Ethnizität, Stillen, Entbindungsmodus, Familienstand, Exposition gegenüber Zigarettenrauch und Haustieren. Diese Ergebnisse waren bei den Kleinkindern konsistent. Netzwerke, die einen gemeinsamen Einfluss von Faktoren auf die Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota belegten, zeigten außerdem eine bemerkenswerte topologische Ähnlichkeit

zwischen Neugeborenen und Kleinkindern. Des Weiteren konnten über derart definierte latente Gruppen zusätzliche Variation erklären und so die Bedeutung kombinatorischer Effekte unterstreichen. Nach Aussage der Autoren haben ihre Ergebnisse auch Implikationen für Studien, die den Einfluss der frühkindlichen Mikrobiota auf Erkrankungen untersuchen.

Trends und Entdeckungen

B. longum 1714 als ein translationales Psychobiotikum: Modulation von Stress

Allen AP, Hutch W, Borre YE, Kennedy PJ, Temko A, Boylan G, et al. Bifidobacterium longum 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. Transl Psychiatry. 2016 Nov 1;6(11):e939. doi: 10.1038/tp.2016.191.

Das sich verbreitende Konzept der Psychobiotika - lebender Mikroorganismen mit potentiellem Vorteil für die mentale Gesundheit - stellt einen neuen Behandlungsansatz bei Stress-bedingten Erkrankungen dar. Die Mehrheit der Studien haben sich bisher auf Tiermodelle konzentriert. Neuere präklinische Studien haben den Stamm *B. longum 1714* als mutmaßliches Psychobiotikum mit Auswirkungen auf Stress-bezogenes Verhalten, Physiologie und kognitive Leistungsfähigkeit identifiziert. Ob solche präklinischen Effekte auf gesunde menschliche Freiwillige übertragen werden können, war bisher noch unbekannt. In dieser Studie wurde untersucht, ob die Aufnahme von Psychobiotika die Stressantwort, Kognition und Merkmale der Hirnaktivität beeinflusst. In einem *Within-Participants*-Studiendesign wurden bei gesunden freiwilligen Teilnehmern ($n = 22$) jeweils zur *Baseline*, nach Gabe eines Placebos und nach Gabe eines Psychobiotikums kognitive Tests, eine Ruhe-Elektroenzephalographie und ein *Cold-Pressor-Test* durchgeführt, bei dem die Stress-komponente durch Fremdbeurteilung und Videoaufnahme sozial verstärkt wurde. Steigerungen der Cortisol-Freisetzung und subjektiven Angst als Antwort auf den *Cold-Pressor-Test* wurden abgeschwächt. Darüber hinaus wurde der täglich erhobene Stress durch Aufnahme des Psychobiotikums reduziert. Die Verfasser beobachteten außerdem leichte Verbesserungen der Hippocampus-abhängigen visuospatialen Gedächtnisleistung sowie elektroenzephalographisch eine verstärkte frontale Mobilität in der Mittellinie nach Psychobiotika-Aufnahme. Diese subtilen, aber klaren Vorteile stimmen nach Einschätzung der Verfasser dieser Studie mit den vorhergesagten Wirkungen auf präklinischer Ebene überein. Sie schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass die Aufnahme von *B. longum 1714* mit vermindertem Stress und verbesserter Gedächtnisleistung assoziiert ist. Ihrer Ansicht nach sollten weitere Studien durchgeführt werden, um die förderliche Wirkung dieses mutmaßlichen Psychobiotikums bei relevanten Stress-bedingten Erkrankungen auszuwerten und die solchen Effekten zugrundeliegenden Mechanismen zu entschlüsseln.

Darmbakterien sind sensitiv für Melatonin und zeigen eine zirkadiane Rhythmik

Paulose JK, Wright JM, Patel AG, Cassone VM. Human Gut Bacteria Are Sensitive to Melatonin and Express Endogenous Circadian Rhythmicity. PLoS One. 2016 Jan 11;11(1):e0146643. doi: 10.1371/journal.pone.0146643.

Zirkadiane Rhythmen sind fundamentale Eigenschaften der meisten Eukaryoten, doch die Evidenz bezüglich der biologischen Uhr, welche diese Rhythmen bei Prokaryoten steuert, ist bislang auf Cyanobakterien begrenzt. Bei Vertebraten zeigt das Gastrointestinalsystem zirkadiane Merkmale der Genexpression, Motilität und Sekretion *in vivo* und *in vitro*, und aktuelle Studien legen nahe, dass das enterische Mikrobiom durch die zirkadiane Uhr des Wirts reguliert wird. Es ist jedoch unklar, wie die Uhr des Wirts das Mikrobiom steuert. In dieser Studie zeigen die Autoren nach eigener Einschätzung, dass mindestens eine Spezies kommensaler Bakterien aus dem menschlichen Gastrointestinalsystem, *Enterobacter aerogenes*, gegenüber dem in das gastrointestinale Lumen sezernierte Neurohormon Melatonin sensitiv ist und zirkadiane Merkmale beim Schwärmen und bei der Motilität zeigt. Melatonin steigert spezifisch das Ausmaß des Schwärmens in Kulturen von *E. aerogenes*, jedoch nicht bei *Escherichia coli* oder *Klebsiella pneumoniae*. Das Schwärmen scheint täglich aufzutreten und die Transformation von *E. aerogenes* mit einem flagellaren Motorprotein-gesteuerten Lux-Plasmid bestätigt eine Temperatur-kompensierte zirkadiane Rhythmik der Luciferase-Aktivität, die in Gegenwart von Melatonin synchronisiert wird. Zusammengefasst zeigen diese Daten nach Einschätzung der Autoren eine zirkadiane Uhr bei einem nicht-cyanobakteriellen Prokaryoten und deuten darauf hin, dass das menschliche zirkadiane System die Rhythmik des Mikrobiom einschließt.