



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.

GUT MICROBIOTA FOR HEALTH
Experts Exchange

Advanced search

MEMBERS' SPACE
Log in | Sign up »

Sign up for our free newsletter!
e-mail Sign up

HOME ABOUT GUT MICROBIOTA DIGESTIVE HEALTH IMMUNE FUNCTION METABOLIC CONDITIONS GUT BRAIN AXIS RESEARCH TOOLS TRENDS & DISCOVERIES NUTRITION MEDIA ROOM

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

unsere heutige Ausgabe berichtet unter anderem über einen Zusammenhang zwischen Mikrobiota-Komposition und Schwere eines Reizdarmsyndroms, Mikrobiota-Veränderungen nach Antibiotikatherapie bei Kindern und Erwachsenen, mikrobielle Dysbiose bei rheumatoider Arthritis, eine Metaanalyse zum Zusammenhang zwischen Adipositas und Mikrobiota, den Einfluss der Mikrobiota auf die Appetitregulation, die gesundheitsfördernde Wirkung von Vollkorn und die Wirksamkeit von Symbiotika bei Obstipation. 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, Herborn (<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

Identifikation einer mit dem Schweregrad des Reizdarmsyndroms assoziierten Signatur der intestinalen Mikrobiota

Tap J, Derrien M, Törnblom H, Brazeilles R, Cools-Portier S, Doré J, et al. Identification of an Intestinal Microbiota Signature Associated With Severity of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2017 Jan;152(1):111-123.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.049.

Da über den Zusammenhang zwischen der Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota und klinischen Aspekten des Reizdarmsyndroms (*irritable bowel syndrome*, IBS) wenig bekannt ist, haben die Verfasser dieser Studie Informationen über die fäkale und mukosale Mikrobiota von IBS-Patienten gesammelt und ausgewertet, ob diese mit Symptomen assoziiert waren. Hierfür haben sie in ambulanten Kliniken in Schweden Stuhl- und Schleimhautproben von erwachsenen Patienten, welche die Rom III-Kriterien des IBS erfüllten, sowie von gesunden Probanden gesammelt. Das exploratorische Set umfasste 149 Probanden (110 IBS-Patienten und 39 Gesunde); 232 Stuhlproben und 59 Proben aus Schleimhaut-Biopsien wurden mittels 16S-ribosomaler RNA-Pyrosequenzierung analysiert. Das Validationsset schloss 46 Individuen ein (29 IBS-Patienten und 17 Gesunde); es wurden 46 fäkale, aber keine mukosalen Proben gesammelt und analysiert. Bei jedem Studienteilnehmer erhoben die Forscher H₂ und CH₄ in der Ausatemluft, die oro-anale Passagezeit und den Schweregrad der psychologischen und gastrointestinalen Symptome. Fäkale Methanogene wurden per quantitativer PCR gemessen. Zur Auswertung der Daten wurden Analysen numerischer Ökologie und ein Verfahren des Maschinen-Lernens angewendet. Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass die fäkale Mikrobiota eine Kovariation mit der Schleimhaut-assoziierten Mikrobiota zeigte. Mithilfe klassischer Ansätze fanden die Verfasser zwischen IBS-Patienten und gesunden Probanden keine Unterschiede im Hinblick auf die Vielfalt oder Zusammensetzung der fäkalen Mikrobiota. Ein Verfahren maschinellen Lernens, eine rechnerische statistische Technik, erlaubte ihnen nach eigenen Angaben, die Datenkomplexität der 16S-ribosomalen RNA zu einer mikrobiellen Signatur für schweres IBS zusammenzufassen, die aus 90 bakteriellen operationalen taxonomischen Einheiten (*operational taxonomic units*) besteht. Die Robustheit dieser intestinalen mikrobiellen Signatur für schweres IBS wurde im Validationsset bestätigt. Mithilfe der Signatur konnte zwischen Patienten mit hochgradigen Symptomen, Patienten mit milden bis moderaten Symptomen und gesunden Probanden unterschieden werden. Durch Anwendung der Signatur wurde eine negative Assoziation des Schweregrads der IBS-Symptome mit mikrobiellem Reichtum, ausgeatmetem CH₄, Vorhandensein von Methanogenen und an Clostridien- oder Prevotella-Spezies reichen Enterotypen gezeigt. Die Mikrobiota-Signatur konnte nicht mit Unterschieden in der Ernährung oder der Einnahme von Medikamenten erklärt werden. Aus ihren Ergebnissen schließen die Autoren, dass sie durch ihre Analysen fäkaler und mukosaler Mikrobiota von IBS-Patienten und gesunden Individuen ein intestinales Mikrobiota-Profil identifizieren konnten, das mit dem Schweregrad von IBS-Symptomen assoziiert ist.

Wurminfektion fördert die Resistenz gegen Kolonisierung mittels Typ 2-Immunität

Ramanan D, Bowcutt R, Lee SC, Tang MS, Kurtz ZD, Ding Y, et al. Helminth infection promotes colonization resistance via type 2 immunity. Science. 2016 Apr 29;352(6285):608-12. doi: 10.1126/science.aaf3229

Nach Angaben der Autoren dieser Publikation geht die steigende Inzidenz von entzündlichen Darmerkrankungen wie der Crohn'schen Krankheit in Industrienationen mit Veränderungen des mikrobiellen Milieus einher, etwa mit einer verringerten Prävalenz von Wurminfektionen und Veränderungen der Darm-Mikrobiota. Sie haben beobachtet, dass eine Wurminfektion Mäuse mit einer Defizienz des Nod2-Gens, das für die Anfälligkeit für Morbus Crohn eine Rolle spielt, vor intestinalen Störungen schützt, indem eine Kolonisierung mit der proinflammatorisch wirkenden Spezies der *Bacteroides* verhindert wird. Die Resistenz gegen eine *Bacteroides*-Kolonisierung war von einer Typ 2-Immunität abhängig, welche die Etablierung einer protektiven, an *Clostridiales* reichen Mikrobiota förderte. Zusätzlich, so die Verfasser, konnten sie zeigen, dass Individuen aus Wurm-endemischen Regionen über eine ähnliche protektive Mikrobiota verfügen und dass Entwurmungsbehandlungen das Vorhandensein von *Clostridiales* reduzierten und dasjenige von *Bacteroides* steigerten. Diese Ergebnisse unterstützen ihrer Meinung nach ein Modell der Hygiene-Hypothese, in welchem bestimmte Individuen genetisch bedingt für die Konsequenzen eines veränderten mikrobiellen Milieus anfällig sind.

Mikrobiom und (Darm-)Gesundheit

Wiederbelebung der Mikrobiota zur Bekämpfung Antibiotika-resistenter Pathogene

Pamer EG. Resurrecting the intestinal microbiota to combat antibiotic-resistant pathogens. Science. 2016 Apr 29;352(6285):535-8. doi: 10.1126/science.aad9382..

Die intestinale Mikrobiota, die sich aus vielfältigen Populationen kommensaler bakterieller Spezies zusammensetzt, bietet Resistenz gegen die Kolonisierung und Invasion von Pathogenen. Antibiotische Behandlung kann die intestinale Mikrobiota schädigen und so paradoxerweise die Anfälligkeit für Infektionen erhöhen. Dieses Review beschäftigt sich mit dem Wiederaufbau der Mikrobiota-vermittelten Kolonisationsresistenz nach Antibiotikatherapie, welche Infektionen merklich verringern könnte, insbesondere diejenigen, die durch Antibiotika-resistente Bakterien verursacht werden. Aktuelle Studien identifizieren kommensale Bakterienspezies, die zu Probiotika der nächsten Generation weiterentwickelt werden könnten, um die Kolonisationsresistenz wiederherzustellen oder zu stärken. Diese lebenden Medikamente befinden sich in unterschiedlichen Stadien von Entdeckung, Testung und Produktion und sind den bestehenden Regeln einer eventuellen Einführung in die klinische Praxis unterworfen. Die Entwicklung von Probiotika der nächsten Generation, die die Kolonisationsresistenz wiederherstellen und potentielle Pathogene aus dem Darm eliminieren, ist, so meint der Verfasser dieses Reviews, garantiert und wird

Therapie-assoziierte Infektionen durch in hohem Maße gegen Antibiotika resistente Bakterien reduzieren.

Die Kolonpassagezeit hängt mit dem bakteriellen Stoffwechsel und dem mukosalen Umsatz im Darm zusammen

Roager HM, Hansen LB, Bahl MI, Frandsen HL, Carvalho V, Gøbel RJ, et al. Colonic transit time is related to bacterial metabolism and mucosal turnover in the gut. Nat Microbiol. 2016 Jun 27;1(9):16093. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.93..

Über den Zusammenhang zwischen Kolonpassagezeit und Stoffwechsel im menschlichen Kolon und dessen Bedeutung für die Gesundheit des Wirts ist wenig bekannt, obwohl eine feste Stuhlkonsistenz – Indikator für eine lange Kolonpassagezeit – kürzlich positiv mit mikrobiellem Reichtum im Darm assoziiert worden war. In der vorliegenden Studie wird mithilfe von röntgendichten Markern gezeigt, dass die Kolonpassagezeit bei Menschen mit der generellen Zusammensetzung, Vielfalt und dem Stoffwechsel der Darmbakterien assoziiert ist. Es wird beobachtet, dass eine lange Passagezeit durch das Kolon mit einem großen mikrobiellen Reichtum einher geht und eine Verschiebung im Dickdarm-Stoffwechsel - von der Fermentierung von Kohlenhydraten hin zu Proteinkatabolismus - begleitet, was durch höhere Konzentrationen potentiell schädlicher, von Proteinen abgeleiteten Metaboliten im Urin wiedergespiegelt wird. Zusätzlich korreliert eine kürzere Kolonpassagezeit mit Metaboliten, was möglicherweise eine gesteigerte Erneuerung der Kolonschleimhaut anzeigt. In der Summe zeigen diese Ergebnisse nach Meinung der Autoren, dass ein größerer mikrobieller Reichtum nicht per se ein gesundes mikrobielles Ökosystem im Darm impliziert und dass die Kolonpassagezeit ein sehr wichtiger zu berücksichtigender Faktor für Mikrobiom- und Metabolom-Studien ist.

Mikrobiom und Immunfunktionen

Darm-Mikrobiom, Barrierefunktion und Immunsystem bei CED: ein pathophysiologischer Kreislauf mit Implikationen für neue therapeutische Ansätze

Vindigni SM, Zisman TL, Suskind DL, Damman CJ. The intestinal microbiome, barrier function, and immune system in inflammatory bowel disease: a tripartite pathophysiological circuit with implications for new therapeutic directions. Therap Adv Gastroenterol. 2016 Jul;9(4):606-25. doi: 10.1177/1756283X16644242..

In diesem Review wird ein dreiteiliger pathophysiologischer Kreislauf der entzündlichen Darmerkrankungen (*inflammatory bowel disease*, IBD) diskutiert, der die Darmmikrobiota, die Barrierefunktion und das Immunsystem umfasst. Die Störung jeder dieser physiologischen Komponenten (Dysbiose, Barriestörung und Inflammation) trägt in voneinander gegenseitig unabhängiger Weise zum Neuaufreten und zur Exazerbation von IBD bei. Genetische und umweltbedingte Risikofaktoren führen zur Störung der Darm-Homöostase: genetische Risiken beeinträchtigen hauptsächlich das Immunsystem, umweltbedingte Risiken hauptsächlich die Mikrobiota, und beide Arten

von Risikofaktoren stören die Barrierefunktion. Damit sich eine Erkrankung manifestiert oder exazerbiert, ist wahrscheinlich das Zusammentreffen mehrerer dieser genetischen und umweltassoziierten Faktoren notwendig. Die meisten konventionellen IBD-Therapien zielen üblicherweise auf nur eine Komponente des pathophysiologischen Kreislaufs ab: Inflammation. Viele Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen sprechen aber nicht auf immunmodulierende Therapien an. Daher hoffen die Verfasser dieses Reviews auf neue Behandlungsstrategien, die an der Mikrobiota und der Barrierefunktion ansetzen.

Sind die Bazillen verantwortlich? Ein Überblick über mikrobielle Dysbiose bei rheumatoider Arthritis

Sandhya P, Danda D, Sharma D, Scaria V. Does the buck stop with the bugs?: an overview of microbial dysbiosis in rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis. 2016 Jan;19(1):8-20. doi: 10.1111/1756-185X.12728.

Der menschliche Körper ist eine Nische, in der eine Vielzahl an Mikroben koexistiert, die zusammengenommen als menschliches Mikrobiom bezeichnet werden. In den vergangenen Jahren wurde das menschliche Mikrobiom tiefgreifend charakterisiert und mit Erkrankungen in Verbindung gebracht. Ein Zusammenhang zwischen Zusammensetzung oder Größe der menschlichen Mikrobiota und Krankheiten wurde erstmals in der Originalarbeit von Elie Metchnikoff hergestellt. Aktuelle Entwicklungen genomischer Technologien haben Details und Dynamiken dieser jungen Wissenschaft zugänglich gemacht und eine höhere Präzision ermöglicht. Die Verbindung von Mikroben und rheumatoider Arthritis, welche in hohem Maße mit dem intestinalen und oralen Mikrobiom zusammenhängt, war ein Ergebnis – neben verschiedenen anderen Autoimmunerkrankungen, die schon früher gut untersucht wurden. Obwohl die Evidenz für Schlüsselrollen bestimmter Mikrobenspezies, einschließlich *Porphyromonas*, *Prevotella* und *Leptotricha*, immer klarer wird, sind mechanistische Aspekte weiterhin rätselhaft. Die Manipulation der Mikroben durch traditionelle Ernährungsumstellungen, Probiotika, Antibiotika und aktuell angewendete Krankheits-modifizierende Mittel scheint den Krankheitsprozess und -progress zu beeinflussen. Im vorliegenden Review werden die vorhandenen Informationen sowie die Wissenslücken dieses herausfordernden Feldes bewertet. Die Autoren diskutieren die zukünftigen Richtungen potentieller klinischer Anwendungen, einschließlich Prävention und Management der rheumatoiden Arthritis durch mikrobielle Modifikationen.

Mikrobiom und metabolische Bedingungen

Suche nach dem Signal im Rauschen: Rekapitulation von Adipositas und Mikrobiom

Sze MA, Schloss PD. Looking for a Signal in the Noise: Revisiting Obesity and the Microbiome. MBio. 2016 Aug 23;7(4). pii: e01018-16. doi: 10.1128/mBio.01018-16..

Zwei aktuelle Studien haben die bis dato veröffentlichten Daten neu analysiert und sind zu dem Ergebnis gelangt, dass bei unabhängiger Analyse der Datensets nur begrenzter

Anhalt für die weithin angenommene Hypothese besteht, dass Veränderungen im Mikrobiom mit Adipositas assoziiert sind. Diese Hypothese wurde durch die Steigerung der Zahl der Datensets und durch *Pooling* der Ergebnisse der individuellen Datensets noch einmal überdacht. Leitlinienkonform zu erhebende Punkte wurden verwendet, um 10 Studien zum Zweck einer aktualisierten und kompakteren Analyse zu identifizieren. Messgrößen der Alpha-Vielfalt und das relative Risiko für Adipositas auf der Grundlage dieser Messgrößen wurden angewandt, um eine begrenzte Anzahl signifikanter Assoziationen mit Adipositas zu identifizieren; wurden die Ergebnisse der Studien jedoch mithilfe dem *Random-Effekts*-Modell gepoolt, wurden signifikante Assoziationen bei der *Shannon*-Diversität, der Anzahl der beobachteten operationalen taxonomischen Einheiten, *Shannon*-Gleichmäßigkeit und Adipositas-Status beobachtet. Diese wurden nicht beobachtet beim Verhältnis von *Bacteroidetes* und *Firmicutes* oder deren individueller relativer Vielfalt. Obwohl diese Untersuchungen kleine *p*-Werte ergaben, betrug der Unterschied zwischen den *Shannon*-Diversitätsindices von nicht-adipösen und adipösen Individuen 2,07%. Eine Analyse der statistischen *Power* zeigte, dass nur eine der 10 Studien ausreichende *Power* hatte, um einen 5%igen Unterschied bezüglich der Diversität zu entdecken. Nach Training von „*Random Forest*“-Modellen maschinellen Lernens auf ein Datenset und anschließender Testung durch Verwendung der anderen 9 Datensets variierte die mediane Genauigkeit zwischen 33,01 und 64,77% (Median: 56,68%). Obwohl es Anhalt für eine Beziehung zwischen den in menschlichen Fäzes gefundenen mikrobiellen Gemeinschaften und dem Adipositas-Status gab, war diese Assoziation relativ schwach und ihre Detektion durch eine große interpersonelle Variation und ungenügende Probengrößen gestört. Die Bedeutung dieser Analyse sehen die Autoren darin, dass es vor dem Hintergrund des wachsenden Interesses am menschlichen Mikrobiom eine zunehmende Zahl von Studien gibt, die verwendet werden können, um zahlreiche Hypothesen zu testen. Die Hypothese, dass Veränderungen in der Darm-Mikrobiota den Adipositas-Status erklären oder vorhersagen können, hat bemerkenswerte Aufmerksamkeit erfahren und wird häufig als Beispiel für die Rolle des Mikrobioms für die menschliche Gesundheit angeführt. In dieser Publikation wurde diese Hypothese mithilfe von 10 unabhängigen Studien überprüft und gezeigt, dass es zwar eine Assoziation gibt, diese aber geringer ist, als von den meisten Mikrobiom-Studien detektiert werden kann. Darüber hinaus wurde die Möglichkeit getestet, den Adipositas-Status auf Grundlage der Zusammensetzung des Mikrobioms eines Individuums vorherzusagen und gezeigt, dass die mediane Klassifikationsgenauigkeit zwischen 33,01 und 64,77% liegt. Nach Einschätzung der Verfasser kann diese Art von Analyse verwendet werden, um zukünftige Studien zu entwerfen und andere Hypothesen zu untersuchen.

Mikrobiotamanipulation durch Antibiotika und Wirts-Stoffwechsel bei Adipösen

Reijnders D, Goossens GH, Hermes GD, Neis EP, van der Beek CM, Most J, et al. Effects of Gut Microbiota Manipulation by Antibiotics on Host Metabolism in Obese Humans: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. Cell Metab. 2016 Jul 12;24(1):63-74. doi: 10.1016/j.cmet.2016.06.016.

Die Darm-Mikrobiota ist mit Adipositas und kardiometabolischen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht worden, obwohl die Evidenz bei Menschen schwach ist. Die Autoren dieser Studie haben daher untersucht, wie die Manipulation der Darm-Mikrobiota durch Antibiotika (7-tägige Gabe von Amoxicillin, Vancomycin oder Placebo) den Wirts-Stoffwechsel bei 57 adipösen, prädiabetischen Männern beeinflusst. Vancomycin, jedoch nicht Amoxicillin, verringerte die bakterielle Vielfalt und reduzierte die in die Verstoffwechslung von kurzkettigen Fettsäuren und Gallensäuren involvierten *Firmicutes*, was sich in veränderten Metabolitkonzentrationen in Plasma und/oder Stuhl widerspiegelte. Die Genexpression oxidativer Signalwege im Fettgewebe wurde durch die Antibiotika hochreguliert, während Signalwege in Zusammenhang mit dem Immunsystem durch Vancomycin herunterreguliert wurden. Die Antibiotika beeinflussten nicht die gewebespezifische Insulinsensitivität, den Energie-/Substrat-Stoffwechsel, postprandiale Hormone und Metabolite, systemische Inflammation, Darmpermeabilität und Größe der Adipozyten. Die Autoren betonen, dass die Energieausbeute, die Adipozytengröße und die Gesamtkörper-Insulinsensitivität im *Follow-up* nach 8 Wochen nicht verändert waren, obwohl die mikrobielle Zusammensetzung immer noch bemerkenswert verändert war, was ihrer Meinung nach darauf hindeutet, dass die Interferenz mit der erwachsenen Mikrobiota durch eine 7-tägige antibiotische Behandlung keinen klinisch relevanten Einfluss auf die metabolische Gesundheit bei adipösen Menschen hat.

Mikrobiom und Darm-Hirn-Achse

Die Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse: Modulator des Wirts-Stoffwechsels und -Appetits

van de Wouw M, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota-Gut-Brain Axis: Modulator of Host Metabolism and Appetite. *J Nutr.* 2017 Mar 29. pii: jn240481. doi: 10.3945/jn.116.240481. [Epub ahead of print].

Dieses Review befasst sich mit der enormen Vielfalt an Mikroben im Darm, die für die Erhaltung der Homöostase von Gesundheit und Krankheit essentiell sind. Zunehmende Evidenz unterstützt die Rolle dieser Mikrobiota bei der Steuerung von Appetit und Nahrungsaufnahme des Wirts. Einzelne Spezies innerhalb der Darm-Mikrobiota stehen aufgrund des Nahrungsangebots und anderer vorhandener Bakterienspezies unter Selektionsdruck. Jede bakterielle Spezies im Darm strebt nach der Steigerung ihrer eigenen Fortpflanzungsmöglichkeit, Lebensraum und Überleben durch spezifische Fermentierung von Nährstoffen und Sekretion von Metaboliten, von denen wiederum viele den Appetit und das Nahrungsaufnahmeverhalten des Wirts beeinflussen, indem sie direkt in die für Nährstoff-Wahrnehmung sowie für Hunger-Sättigungs-Regulation zuständigen Systeme eingreifen. Diese Stoffwechselprodukte schließen von der Mikrobiota produzierte neuroaktive Produkte und kurzkettige Fettsäuren ein. Zusätzlich ist die Darm-Mikrobiota in der Lage, die intestinale Barrierefunktion zu verändern, mit dem Gallensäuren-Stoffwechsel zu interagieren, das Immunsystem zu modulieren und die Wirts-Antigenproduktion zu beeinflussen, und wirkt sich so auf das Essverhalten aus. Zunehmende Evidenz weist darauf hin, dass die Mikrobiota eine Schlüsselrolle bei der Regulation verschiedener Aspekte des mit der Nahrungsaufnahme

verbundenen Verhaltens besitzt, ebenso wie bei assoziierten Essstörungen und Stoffwechselerkrankungen. Die Bedeutung der intestinalen Zusammensetzung der Mikrobiota wurde bei Adipositas, Anorexia nervosa und Formen schwerer akuter Malnutrition nachgewiesen. Zu verstehen, wie die Darm-Mikrobiota den Appetit und Stoffwechsel des Wirts beeinflussen kann, wird – so die Verfasser dieser Publikation – zu einem besseren Verständnis von Erkrankungen mit fehlreguliertem Appetit wie Adipositas und anderen Stoffwechsel- oder Essstörungen führen und neue biotherapeutische Strategien aufzeigen.

Darm-Mikrobiota und Nährstoffe bei der Amyloid-Bildung in der Pathogenese der Alzheimer-Krankheit

Pistollato F, Sumalla Cano S, Elio I, Masias Vergara M, Giampieri F, Battino M. Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. Nutr Rev. 2016 Oct;74(10):624-34. doi: 10.1093/nutrit/nuw023..

Es gibt die Hypothese, dass Veränderungen in der Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota mit dem Entstehen bestimmter Pathologien beim Menschen assoziiert sein könnten, wie etwa der Alzheimer-Erkrankung, einem neurodegenerativen Syndrom, das mit der zerebralen Akkumulation von β -Amyloid-Fibrillen verbunden ist. Es wurde bereits gezeigt, dass die Bakterien der Darm-Mikrobiota signifikante Mengen von Amyloiden und Lipopolysacchariden produzieren können, die eine Rolle bei der Modulation von Signalwegen und bei der Produktion von proinflammatorischen Zytokinen im Zusammenhang mit der Pathogenese der Alzheimer-Krankheit spielen könnten. Des Weiteren beeinflussen Nährstoffe nachweislich die Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota sowie die Bildung und Aggregation zerebralen β -Amyloids. Dies legt nahe, dass die Modulation des Darm-Mikrobioms und der Amyloidogenese durch spezifische Ernährungsinterventionen eine effektive Strategie sein könnte, um das Risiko einer Alzheimer-Erkrankung zu verhindern oder zu reduzieren. In dem vorliegenden Review untersuchen die Autoren die mögliche Rolle des Darms bei der Verbreitung der Amyloide, die Rolle der Darm-Mikrobiota bei der Regulation der Darm-Hirn-Achse, die potentiell amyloidogenen Eigenschaften der Darm-Bakterien und die möglichen Auswirkungen von Nährstoffen auf die Modulation der Mikrobiota-Zusammensetzung und Amyloid-Bildung im Zusammenhang mit der Alzheimer-Pathogenese.

Mikrobiom und Ernährung

Substitution von raffiniertem Korn durch Vollkorn: eine 6-wöchige randomisierte Studie bei gesunden Erwachsene

Vanegas SM, Meydani M, Barnett JB, Goldin B, Kane A, Rasmussen H, et al. Substituting whole grains for refined grains in a 6-wk randomized trial has a modest effect on gut microbiota and immune and inflammatory markers of healthy adults. Am J Clin Nutr. 2017 Mar;105(3):635-650. doi: 10.3945/ajcn.116.146928..

Hintergrund dieser Arbeit ist, dass Beobachtungsstudien eine inverse Assoziation zwischen dem Konsum von Vollkorn (*whole-grain*, WG) und Inflammation nahelegen. Die Evidenz aus interventionellen Studien ist jedoch begrenzt, und nur wenige Studien haben die Zell-vermittelte Immunität gemessen. Deswegen haben die Verfasser hier bei gesunden Erwachsenen die Auswirkungen einer Vollkorn-reichen Ernährung auf die Immun- und Inflammationsantworten, die Darm-Mikrobiota und auf mikrobielle Produkte im Vergleich mit raffiniertem Korn (*refined grains*, RG) bei gleichbleibendem Körpergewicht der Probanden gemessen. Nach einer 2-wöchigen Eingewöhnungsphase, in der Essen westlichen Stils angeboten wurde, wurden 49 Männer und 32 postmenopausale Frauen (Altersspanne: 40-65 Jahre, *Body Mass Index* [kg/m²] <35) einer von zwei Gruppen zugewiesen, in denen sie 6 Wochen lang auf die Erhaltung des Körpergewichts ausgerichtete Nahrung bekamen. Im Vergleich mit der RG-Gruppe waren bei der WG-Gruppe der Plasmaspiegel von Gesamt-Alkylresorcinole (ein Maß für WG-Aufnahme, $p < 0,0001$), das Stuhlgewicht ($p < 0,0001$), die Stuhlfrequenz ($p = 0,02$) und die kurzkettige Fettsäuren (*short-chain fatty acid*, SCFA)-produzierenden *Lachnospira* erhöht ($p=0,25$), die proinflammatorischen *Enterobacteriaceae* jedoch erniedrigt ($p=0,25$). Veränderungen im Stuhl-Acetat ($p=0,02$) und Gesamt-SCFAs ($p=0,05$) waren bei der WG-Gruppe größer als in der RG-Gruppe. Es wurde eine positive Assoziation zwischen *Lachnospira* und Acetat ($p=0,002$) und Butyrat ($p=0,005$) gezeigt. Die Autoren zeigen nach eigener Aussage weiterhin, dass es in der WG-Gruppe einen höheren Prozentsatz von Effektor-Gedächtnis-T-Zellen ($p=0,03$) und LPS-stimulierter *ex vivo*-Produktion von Tumornekrosefaktor- α ($p=0,04$) als in der RG-Gruppe gab, der wiederum mit den Plasmakonzentrationen von Alkylresorcinol positiv assoziiert waren. Die Verfasser schließen aus ihren Ergebnissen, dass der kurzfristige Konsum von Vollkorn in einer auf Erhaltung des Körpergewichts ausgerichteten Ernährung Stuhlgewicht und -frequenz erhöht und mäßige positive Auswirkungen auf Darm-Mikrobiota, SCFAs, Effektor-Gedächtnis-T-Zellen und die akute angeborene Immunantwort und keine Auswirkungen auf andere Marker Zell-vermittelter Immunität oder systemische und intestinale Inflammation zeigt.

Probiotika

Wirksamkeit von Synbiotika bei Patienten mit Obstipation mit verzögerter Darmpassage: eine prospektive randomisierte Studie

Ding C, Ge X, Zhang X, Tian H, Wang H, Gu L, Gong J, et al. Efficacy of Synbiotics in Patients with Slow Transit Constipation: A Prospective Randomized Trial. *Nutrients*. 2016 Sep 28;8(10). pii: E605. PubMed PMID: 27690093;

Synbiotika-Einnahme könnte nach Ansicht der Verfasser dieser Studie die Balance der Darm-Mikrobiota effizient wiederherstellen und gastrointestinale Funktionen verbessern. Ziel dieses Forschungsprojekts war daher, die Wirksamkeit eines Synbiotikums bei Patienten mit Obstipation mit verzögerter Darmpassage (*slow transit constipation*, STC) zu evaluieren. Insgesamt 100 STC-Patienten erhielten zufällig entweder zweimal täglich über 12 Wochen ein Synbiotikum oder ein Placebo. Die primären Wirksamkeits-Endpunkte waren die klinische Remission und die

Besserungsraten nach Woche 4 und 12. Stuhlfrequenz und -konsistenz, Kolon-Passagezeit (*colonic transit time*, CTT), Darmentleerung und abdominelle Symptome, vom Patienten erhobene Obstipationssymptome, gastrointestinale Lebensqualität-Index-Scores, Zufriedenheits-Scores und unerwünschte Ereignisse wurden ebenfalls aufgezeichnet. Die klinischen Remissionsraten erreichten 37,5% nach Woche 4 und 45,8% nach Woche 12 in der Behandlungs-Gruppe im Vergleich zu 13,3% bzw. 16,7% in der Placebo-Gruppe ($p < 0,01$ bei beiden Vergleichen). Nach 12 Wochen erlebten die 64,6% Patienten, die das Synbiotikum erhalten hatten, eine klinische Besserung im Vergleich zu 29,2% der Patienten der Placebo-Gruppe ($p < 0,01$). Während der Interventionsperiode wiesen die mit dem Synbiotikum-behandelten Patienten eine gesteigerte Stuhlfrequenz, verbesserte Stuhl-Konsistenz, reduzierte CTT und verbesserte Obstipations-bezogene Symptome auf. Diese randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie deutet deswegen nach Ansicht ihrer Verfasser darauf hin, dass die Nahrungsergänzung durch ein Synbiotikum die mit Darmentleerungsparametern assoziierten Symptome und die Kolonmotilität bei Patienten mit STC bessert.

Glukose- und Glykämie-verringemde Effekte von Probiotika beim Diabetes:

Sun J, Buys NJ. Glucose- and glycaemic factor-lowering effects of probiotics on diabetes: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Br J Nutr.* 2016 Apr 14;115(7):1167-77. doi: 10.1017/S0007114516000076.

Diese Metaanalyse untersucht die Auswirkung von Probiotika auf Glukose und glykämische Faktoren bei Diabetes und seinen assoziierten Risikofaktoren. Alle randomisierten, kontrollierten Studien, die zwischen Januar 2000 und Juni 2015 in multiplen Datenbanken - auf Englisch - publiziert wurden, wurden recherchiert. Nur Studien, die Glukose- und Glykämie-bezogene Faktoren als *Outcome*-Variablen hatten, wurden eingeschlossen. Die zentralen *Outcomes* in den Studien waren die mittleren Veränderungen der Glukose, HbA1c, Insulin und Insulinresistenz nach *Homoeostasis Model Assessment* (HOMA-IR). Mithilfe der Skala der *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro) zur Qualitätserhebung von Studien wurden insgesamt 11 Studien mit 614 Teilnehmern eingeschlossen. Die *gepoolte* mittlere Differenz und Effektgröße mit einem 95%-Konfidenzintervall (CI) wurden mit einem *Random-Effect*-Modell extrahiert. Es wurde beobachtet, dass es bei der Glukosereduktion (-0,52 mmol/l; 95% CI: -0,92, -0,11 mmol/l; $p = 0,01$) und HbA1c (-0,32%; 95% CI: -0,57, -0,07%; $p = 0,01$) statistisch signifikante *gepoolte* mittlere Differenzen zwischen den Probiotika-Gruppen und den Placebo-Kontrollgruppen gab. Es ergab sich keine statistisch signifikante *gepoolte* mittlere Differenz zwischen den Probiotika- und den Placebo-Kontrollgruppen bei der Insulinreduktion (-0,48 μ IU/ml; 95% CI: -1,34, 0,38 μ IU/ml; $p = 0,27$) und HOMA-IR (*gepoolter* Effekt: -0,44; 95% CI: -1,57, 0,70; $p = 0,45$). Die Meta-Regressions-Analyse ergab, dass Probiotika signifikante Auswirkungen auf die Reduktion von Glukose, HbA1c, Insulin und HOMA-IR bei Probanden mit Diabetes hatten, jedoch nicht bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren. Die vorliegende Metaanalyse legt daher nahe – so die Verfasser –, dass Probiotika als wichtige Nahrungsergänzung zur Reduktion von mit Diabetes assoziierten Faktoren des Glukosestoffwechsels verwendet werden können.

Schwangerschaft und frühe Lebensjahre

Antibiotika, Geburtsmodus und Ernährung formen die Reifung des Mikrobioms

Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, Jay M, Li H, D et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. Sci Transl Med. 2016 Jun 15;8(343):343ra82. doi: 10.1126/scitranslmed.aad7121

Die frühe Kindheit ist ein wichtiges Stadium für die Entwicklung sowohl des Mikrobioms als auch des Wirts. Expositionen gegenüber Antibiotika in frühen Lebensjahren, Kaiserschnitt und *Formula*-Ernährung können möglicherweise die Mikrobiom-Etablierung unterbrechen und die Gesundheit im späteren Leben ungünstig beeinflussen. In dieser Studie wurde die mikrobielle Entwicklung während der ersten beiden Lebensjahre in einer Kohorte von 43 US-amerikanischen Kinder charakterisiert und multiple Störungen im Zusammenhang mit antibiotischen Expositionen, Kaiserschnitt und *Formula*-Ernährung identifiziert. Diese Expositionen trugen zu einer veränderten Etablierung mütterlicher Bakterien, einer verzögerten Mikrobiom-Entwicklung und einer veränderten α -Diversität bei. Diese Ergebnisse zeigen nach Einschätzung der Autoren die Komplexität der Mikrobiom-Entwicklung in den frühen Lebensjahren und ihre Empfindlichkeit gegen Störung.

Natürliche Entwicklung des Mikrobioms und Einfluss antibiotischer Behandlung

Yassour M, Vatanen T, Siljander H, Hämäläinen AM, Härkönen T, Ryhänen SJ, et al. Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability. Sci Transl Med. 2016 Jun 15;8(343):343ra81. doi: 10.1126/scitranslmed.aad0917..

Die mikrobielle Gesellschaft des Darms ist während der ersten drei Lebensjahre dynamisch, bevor sie sich in einem Erwachsenen-ähnlichen Zustand stabilisiert. Es ist jedoch wenig über den Einfluss von Umweltfaktoren auf das sich entwickelnde menschliche Darm-Mikrobiom bekannt. Die Autoren stellen hier eine longitudinale Studie über das Darm-Mikrobiom vor, die auf monatlichen DNA-Sequenz-Analysen unterzogenen Stuhlproben und klinischen Informationen von 39 Kindern basiert, von denen etwa die Hälfte in ihren ersten drei Lebensjahren mehrere antibiotische Behandlungen bekamen. Während das Darm-Mikrobiom der meisten vaginal entbundenen Kinder von der *Bacteroides*-Spezies dominiert wurde, mangelte es den vier per Kaiserschnitt geborenen Kindern und etwa 20% der vaginal entbundenen Kinder in den ersten 6 bis 18 Lebensmonaten an *Bacteroides*. Das longitudinale Sammeln von Proben, gekoppelt mit Gesamtgenom-*Shotgun*-Sequenzierung, erlaubt die Detektion von Variation auf Stamm-Ebene sowie von Vorhandensein von Antibiotikaresistenz-Genen. Die Mikrobiota der mit Antibiotika behandelten Kinder war weniger vielfältig sowohl hinsichtlich bakterieller Spezies als auch im Hinblick auf Stämme, wobei manche Spezies oft von einzelnen Stämmen dominiert wurden. Darüber hinaus beobachteten die Forscher kurzfristige Veränderungen der Zusammensetzung zwischen aufeinanderfolgenden Proben bei den antibiotisch therapierten Kindern. Antibiotikaresistenz-Gene auf mikrobiellen Chromosomen zeigten einen Abundanz-Gipfel nach antibiotischer Behandlung, gefolgt von einem steilen Abfall, während Gene

auf mobilen Elementen länger nach Ende der Antibiotikatherapie persistierten. Nach Einschätzung der Verfasser dieser Studie unterstreichen ihre Ergebnisse den Stellenwert von Studien mit hochdichter longitudinaler Probenahme und hochauflösender Profilcharakterisierung der Stämme für die Untersuchung der Etablierung des kindlichen Darm-Mikrobioms und seiner Reaktion auf Störung.

Trends und Entdeckungen

Eine mikrobielle Signatur des Morbus Crohn

Pascal V, Pozuelo M, Borrueal N, Casellas F, Campos D, Santiago A, Martinez X, Varela E, Sarrabayrouse G, Machiels K, Vermeire S, Sokol H, Guarner F, Manichanh C. A microbial signature for Crohn's disease. Gut. 2017 May;66(5):813-822. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313235.

Ein Jahrzehnt von Mikrobiom-Studien hat entzündliche Darmerkrankungen (*inflammatory bowel disease*, IBD) mit einer Veränderung der mikrobiellen Gesellschaft des Darms bei genetisch prädisponierten Personen in Verbindung gebracht. Die existierenden Profile dysbiotischer Darm-Mikrobiome bei erwachsenen IBD-Patienten sind jedoch über die veröffentlichten Studien hinweg inkonsistent und erlauben nicht die Identifikation mikrobieller Signaturen für Morbus Crohn (*Crohn's disease*, CD) und Colitis ulcerosa (CU). Ziel der vorliegenden Studie war deshalb, das fäkale Mikrobiom von CD-Patienten in einer longitudinalen Untersuchung mit dem von UC-Patienten und demjenigen von Personen ohne IBD zu vergleichen. Die Autoren analysierten hierfür eine Kohorte von 2045 nicht-IBD und IBD-Stuhlproben aus vier Ländern (Spanien, Belgien, Vereinigtes Königreich und Deutschland), wandten 16S-rRNA-Sequenzierung an und analysierten ein Datenset von insgesamt 115 Millionen Sequenzen. In der spanischen Kohorte war die Dysbiose bei CD-Patienten signifikant größer als bei UC-Patienten, was sich in einer stärker reduzierten Vielfalt und einer weniger stabilen mikrobiellen Gesellschaft niederschlug, und acht mikrobielle Gruppen wurden als spezifische mikrobielle Signatur des CD identifiziert. Im Test an der Gesamtkohorte erreichte die Signatur eine Gesamtsensitivität von 80% und eine Spezifität von 94%, 94%, 89% und 91% für die Detektion von CD im Vergleich zu gesunde Kontrollen, Anorexia-Patienten, Reizdarmpatienten bzw. UC. Aus ihren Ergebnissen schließen die Autoren, dass, obwohl UC als auch CD viele epidemiologische, immunologische, therapeutische und klinische Eigenschaften teilen, es sich auf Mikrobiom-Ebene um zwei verschiedene Subtypen von entzündlichen Darmerkrankungen handelt. Erstmals schlagen die Verfasser Mikrobiommarker vor, um unabhängig von geographischen Regionen zwischen CD und nicht-CD zu unterscheiden.

Inverse Assoziation zwischen oraler Gesundheit und CED

Yin W, Ludvigsson JF, Liu Z, Roosaar A, Axéll T, Ye W. Inverse Association Between Poor Oral Health and Inflammatory Bowel Diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 Apr;15(4):525-531. doi: 10.1016/j.cgh.2016.06.024.

Die Hygiene-Hypothese (ein Mangel an Exposition gegenüber Mikroorganismen in der Kindheit steigert die Anfälligkeit für allergische Erkrankungen durch Veränderung der

Entwicklung des Immunsystems) ist in der Vergangenheit als Erklärung für die zunehmende Inzidenz von entzündlichen Darmerkrankungen (*inflammatory bowel disease*, IBD) vorgeschlagen worden. Es gibt jedoch wenige Daten zur Beziehung zwischen oraler Hygiene und der Entwicklung von IBD, und die vorhandenen Studienergebnisse sind inkonsistent. Hier haben die Verfasser die Assoziation zwischen schlechter oraler Gesundheit und den Risiken für IBD, Colitis ulcerosa (*ulcerative colitis*, UC) und Morbus Crohn (*Crohn's disease*, CD) untersucht. Sie führten eine Bevölkerungs-basierte Kohortenstudie an 20.162 Individuen durch, denen über 40 Jahre gefolgt wurde (von 1973 bis 2012). Die Einwohner von zwei Gemeinden in der Region Uppsala/Schweden ($n = 30.118$), 15 Jahre oder älter, wurden eingeladen; von ihnen wurden 20.333 bei Eintritt in die Studie auf Zahnverlust, Zahnplaque und orale Schleimhautläsionen untersucht. Daten zu anderen Expositionen wurden mithilfe von Fragebögen erhoben. Patienten, die später IBD (UC oder CD) entwickelten, wurden mithilfe internationaler Klassifizierungscodes aus dem nationalen Patienten- und dem Sterberegister Schwedens identifiziert. Die Cox-Regressionsanalyse wurde zur Einschätzung der *Hazard*-Rate für IBD, UC und CD angewendet. Aus dem nationalen Patienten- und dem Sterberegister wurden 209 Individuen identifiziert, die IBD entwickelten (142 entwickelten UC und 67 CD), mit einer Inzidenzrate von 37,3 pro 100.000 Personenjahre. Es wurde eine inverse Beziehung zwischen schlechter oraler Gesundheit und IBD gezeigt, insbesondere bei Probanden mit schwerwiegenden oralen Problemen. Der Verlust von 5-6 der 6 untersuchten Zähne war mit einem niedrigeren Risiko für IBD assoziiert (*Hazard*-Rate: 0,56; 95% Konfidenzintervall: 0,32-0,98). Das Vorhandensein von Zahnplaque, der über 33% der Zahnoberfläche belegte, war mit CD negativ assoziiert (*Hazard*-Rate: 0,32; 95% Konfidenzintervall: 0,10-0,97). Die Autoren fassen zusammen, dass in ihrer Bevölkerungs-basierten Kohortenstudie mit über 20.000 Personen in Schweden schlechte orale Gesundheit mit einem reduzierten Risiko einer zukünftigen entzündlichen Darmerkrankung assoziiert war.