



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 einen Zusammenhang zwischen Mikrobiota-Komposition und Therapieerfolg bei der *Clostridium difficile*-Infektion und bei ankylosierender Spondylitis, zur Rolle der Darm-Mikrobiota bei der Metformin-Therapie des Diabetes, die Rolle kurzkettiger Fettsäuren beim Morbus Parkinson, den Zusammenhang zwischen Mikrobiom und Omega-3-Fettsäuren bei Jugendlichen und Erwachsenen, die Bedeutung von Probiotika in der H.p.-Eradikation, eine Einschätzung der "next generation" Probiotika und Biotherapeutika und die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Probiotika bei Neugeborenen. 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 an interessierte Kolleginnen und Kollegen weiterleiten.

Prof. Dr. Paul Enck

Darm-Mikrobiota

Mikrobielle Prädiktoren für Therapieerfolg und Rezidive bei primärer Clostridium difficile-Infektion

Khanna S, Montassier E, Schmidt B, Patel R, Knights D, Pardi DS, Kashyap P. Gut microbiome predictors of treatment response and recurrence in primary Clostridium difficile infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Oct;44(7):715-727. doi: 10.1111/apt.13750.

Clostridium difficile-Infektionen (CDI) reagieren oftmals nicht auf die initiale Therapie und kehren häufig wieder, Vorhersagefaktoren für Ansprechen und Rezidivieren sind jedoch nicht etabliert. Die Bedeutung bestimmter Veränderungen in der Darm-Mikrobiota für das Ansprechen auf Behandlung und für das Wiederauftreten bei CDI-Patienten ist nach Aussage der Autoren unbekannt. Ihr Ziel war es daher, in dieser Studie mikrobielle Signaturen als Prädiktoren für Therapieerfolg beziehungsweise Rezidive bei CDI zu erheben. Hierfür wurden Stuhlproben vor Therapiebeginn und klinische Metadaten einschließlich *Outcomes* prospektiv von Patienten während ihrer ersten CDI-Episode gesammelt. Es erfolgte die 16S-rRNA-Sequenzierung der nächsten Generation mithilfe der Plattform *MiSeq Illumina* und die Korrelation von Strukturveränderungen der mikrobiellen Gesellschaft mit CDI-*Outcomes*. 88 Patienten (mittleres Alter: 52,7 Jahre; 60,2% weiblich) wurden eingeschlossen. Therapieversagen trat in 12,5% und Rezidive nach Ansprechen in 28,5% der Fälle auf. Patienten, die auf die Therapie ansprachen, wiesen im Vergleich zu den Non-Respondern vermehrt *Ruminococcaceae*, *Rikenellaceae*, *Clostridiaceae*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium* und *Rothia* auf. Ein Risikoindex auf Grundlage dieses Mikroben-Spektrums unterschied zwischen Respondern (durchschnittlich $0,07 \pm 0,24$) und Non-Respondern ($0,52 \pm 0,42$; $p = 0,0002$). Die Grenzwertoptimierungskurve (*Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve*) zeigte, dass der Risikoindex mit einer Fläche unter der Kurve (*Area Under the Curve, AUC*) von 0,85 ein starker Prädiktor für das Therapieansprechen war. Unter den getesteten klinischen Parametern besaß nur die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren eine prädiktive Aussagekraft bezüglich rezidivierender CDI (*Odds Ratio* 3,75; 95%-Konfidenzintervall 1,27-11,1; $p = 0,01$). Patienten mit rezidivierenden CDI zeigten eine statistisch signifikante Steigerung von *Veillonella*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococci*, *Parabacteroides* und *Lachnospiraceae* im Vergleich zu Patienten ohne Rezidive, und der Risikoindex war in der Lage, die Rekurrenz vorherzusagen ($AUC = 0,78$). Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass bestimmte Strukturen der Darm-Mikrobiota potentiell das Therapieansprechen beziehungsweise Rezidive vorhersagen können, was die Identifizierung denjenigen CDI-Patienten mit erlaubt, die von einer frühen Anwendung alternativer Therapien profitieren könnten.

Neue Perspektiven bei der therapeutischen Modulation der Darm-Mikrobiota

McCarville JL, Caminero A, Verdu EF. Novel perspectives on therapeutic modulation of the gut microbiota. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016 Jul;9(4):580-93. doi: 10.1177/1756283X16637819

Die Darm-Mikrobiota trägt zur Erhaltung der Gesundheit bei und kann bei Störungen Erkrankungen innerhalb und außerhalb des Gastrointestinaltraktes fördern. Dies kann durch direkte Signalwege wie die Interaktion mit der epithelialen Barriere und dem mukosalen Immunsystem oder indirekt über die Produktion von Metaboliten geschehen. Es existiert nach Einschätzung der Autoren dieses Reviews aktuell keine kurative Therapie für chronisch-entzündliche Erkrankungen wie entzündliche Darmerkrankungen, bei denen es sich um komplexe multifaktorielle Störungen auf Grundlage genetischer Prädisposition sowie Triggern aus der Umwelt handelt. Therapieansätze zielen auf die Unterdrückung der Inflammation anstatt auf den Auslöser, und solche Ansätze bergen unerwünschte Nebeneffekte. Daher besteht großes Interesse an der Modulation der Darm-Mikrobiota, um einen Schutz vor Erkrankung zu erzielen. Interventionen, die die Mikrobiota modulieren, umfassen Ernährungsstrategien, Probiotika und in jüngerer Zeit experimentelle Behandlungen wie die Transplantation der fäkaler Mikrobiota oder die Phagentherapie. Aktuelle Daten deuten darauf hin, dass bestimmte Bakterien protektive Immunantworten induzieren und die intestinale Barrierefunktion stärken können, was potentielle therapeutische Zielstrukturen sein könnten. Es mangelt jedoch, so die Verfasser, nach wie vor an mechanistischen Zusammenhängen und spezifischen Therapie-Empfehlungen. Dieses Review bietet nach eigener Aussage einen pathophysiologischen Überblick über potentielle therapeutische Anwendungen der Darm-Mikrobiota.

Mikrobiom und (Darm-)Gesundheit

Dynamiken des menschlichen Darm-Mikrobioms bei inflammatorischen Darmerkrankungen

Halfvarson J, Brislawn CJ, Lamendella R, Vázquez-Baeza Y, Walters WA, Bramer LM, et al. Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease. Nat Microbiol. 2017 Feb 13;2:17004. doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.4

Entzündliche Darmerkrankungen (*inflammatory bowel disease*, IBD) sind durch das periodische Wiederauftreten der Entzündung und Bedarf an verstärkter Medikation und manchmal sogar chirurgischer Intervention charakterisiert. Die Ätiologie der IBD wird teilweise einer deregulierten Immunantwort auf eine Dysbiose des Darm-Mikrobioms zugeschrieben. Querschnittsstudien haben mikrobielle Signaturen für unterschiedliche IBD-Subtypen ergeben, einschließlich Colitis ulcerosa und Morbus Crohn des terminalen Ileums und Kolons. Obwohl IBD dynamisch sind, haben Mikrobiom-Studien sich nach Einschätzung der Autoren bislang primär auf einzelne Zeitpunkte oder wenige Individuen konzentriert. In dieser Studie wird das langfristige dynamische Verhalten des Darm-Mikrobioms bei IBD untersucht und von der normalen Variation unterschieden. Die Mikrobiome von IBD-Patienten fluktuieren stärker als diejenigen gesunder Individuen, im Sinne einer Abweichung von einer neu definierten „gesunde Ebene“ (*healthy plane*, HP). Patienten mit ilealem Morbus Crohn wiesen die größte Abweichung von der „gesunden Ebene“ auf, insbesondere Individuen mit chirurgischer

Resektion. Interessanterweise bewegten sich die Mikrobiome mancher IBD-Patienten periodisch innerhalb der „gesunden Ebene“, und wichen dann wieder davon ab. Die Inflammation war nicht direkt mit dem Abstand zur „gesunden Ebene“ korreliert, aber es bestand eine gewisse Korrelation zwischen beobachteten dramatischen Fluktuationen innerhalb des Darm-Mikrobioms und intensivierter Medikation aufgrund eines Aufflackerns der Entzündung. Diese Ergebnisse könnten nach Einschätzung der Studienautoren helfen, Therapien zur Wiederherstellung eines gesunden Darm-Mikrobioms zu leiten und die Remission bei IBD zu erhalten.

Eine sezernierte bakterielle Peptidoglykan-Hydrolase verstärkt die Toleranz enterischer Pathogene

Rangan KJ, Pedicord VA, Wang YC, Kim B, Lu Y, Shaham S, et al. A secreted bacterial peptidoglycan hydrolase enhances tolerance to enteric pathogens. Science. 2016 Sep 23;353(6306):1434-1437.

Das intestinale Mikrobiom moduliert die Empfänglichkeit des Wirts für enterische Pathogene, die spezifischen protektiven Faktoren und Mechanismen der individuellen bakteriellen Spezies sind jedoch, so die Verfasser dieser Studie, nicht vollständig charakterisiert. Sie zeigen nach eigener Aussage, dass von *Enterococcus faecium* sezerniertes Antigen A (SagA) ausreichend ist, um den Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* gegen die *Salmonella*-Pathogenität zu schützen, indem es die Pathogentoleranz steigert. Die NlpC/p60-Peptidoglykan-Hydrolase-Aktivität von SagA wird benötigt, um Muramyl-Peptidfragmente zu generieren, die ausreichen, um *C. elegans* Tol-1-abhängig gegen die *Salmonella*-Pathogenität zu schützen. SagA kann auch heterolog exprimiert und zur verbesserten protektiven Aktivität von Probiotika gegen die *Salmonella*-Pathogenität bei *C. elegans* und Mäusen sezerniert werden. Die vorliegende Studie unterstreicht, so ihre Verfasser, wie protektive intestinale Bakterien Mikroben-assoziierte molekulare Muster modifizieren können, um die Pathogentoleranz zu steigern.

Mikrobiom und Immunfunktionen

Dysbiose verändert Barrieren bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis

Ciccia F, Guggino G, Rizzo A, Alessandro R, Luchetti MM, Milling S, et al. Dysbiosis and zonulin upregulation alter gut epithelial and vascular barriers in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2017 Jun;76(6):1123-1132. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210000.

Dysbiose wurde kürzlich bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis (AS) nachgewiesen, doch ihre Auswirkungen auf die Modulation der intestinalen Immunantwort wurden bislang nicht untersucht. Das Ziel dieser Studie war es, die Rolle der Bakterien des Ileums bei der Modulation lokaler und systemischer Immunantworten bei AS zu untersuchen. Hierfür wurden Biopsien des Ileums von 50 HLA-B27-positiven Patienten mit AS und 20 gesunden Individuen gewonnen. Mittels Silberfärbung wurden

die Bakterien sichtbar gemacht. Die ileale Expression von *Tight-* und *Adherens-Junction*-Proteinen wurde per *TaqMan*-Echtzeit-PCR und Immunhistochemie untersucht. Serumkonzentrationen von Lipopolysacchariden (LPS), LPS-Bindungsprotein (LPS-BP), intestinale Fettsäuren-Bindungsprotein (*intestinal fatty acid-BP*, iFABP) und Zonulin wurden per ELISA gemessen. Die immunologischen Funktionen von Monozyten wurden in *in vitro*-Experimenten untersucht. Zusätzlich wurden die Wirkungen von Antibiotika auf *Tight Junctions* in HLA-B27-transgene Ratten gemessen. Adhärenz und invasive Bakterien wurden im Darm von AS-Patienten beobachtet, wobei die bakteriellen Scores signifikant mit Darm-Entzündung korrelierten. Es zeigte sich bei AS ebenfalls eine Störung der vaskulären Darmbarriere (*gut vascular barrier*, GVB), begleitet von einer signifikanten Hochregulierung von Zonulin und assoziiert mit hohen Serumkonzentrationen von LPS, LPS-BP, iFABP und Zonulin. In *in vitro*-Studien veränderte Zonulin die endothelialen *Tight Junctions*, während seine epitheliale Freisetzung durch isolierte AS-Ileumbakterien moduliert wurde. Bei AS zirkulierende Monozyten zeigten einen anergischen Phänotypen, welcher teilweise durch *ex vivo*-Stimulation mit LPS+sCD14 und ihre Stimulation mit rekombinantem Zonulin induzierte einen klaren M2-Phänotypen. Antibiotika stellten die *Tight Junction*-Funktion bei HLA-B27-transgene Ratten wieder her. Laut der Zusammenfassung der Autoren charakterisieren bakterielle Ileitis, gesteigerte Zonulin-Expression und eine gestörte intestinale Schleimhaut- und Gefäßbarriere den Darm von AS-Patienten und sind mit gesteigerten Blutkonzentrationen von Zonulin und bakteriellen Produkten assoziiert. Bakterielle Produkte und Zonulin beeinflussen das Monozyten-Verhalten.

***Enterococcus hirae* und *Barnesiella intestinihominis* ermöglichen Cyclophosphamid-induzierte therapeutische immunmodulatorische Effekte**

Daillère R, Vétizou M, Waldschmitt N, Yamazaki T, Isnard C, Poirier-Colame V, et al. *Enterococcus hirae* and *Barnesiella intestinihominis* Facilitate Cyclophosphamide-Induced Therapeutic Immunomodulatory Effects. *Immunity*. 2016 Oct 18;45(4):931-943. doi: 10.1016/j.immuni.2016.09.009.

Die Wirksamkeit des in der Krebstherapie eingesetzten immunmodulatorischen Agens Cyclophosphamid (CTX) hängt von den intestinalen Bakterien ab. Nach Einschätzung der Autoren dieser Studie ist unklar, wie und welche relevanten Bakterienspezies an der *Immunosurveillance* eines Tumors beteiligt sind, und ihre Aktionsmechanismen sind unbekannt. Hier wurden zwei Bakterienspezies identifiziert, *Enterococcus hirae* und *Barnesiella intestinihominis*, die an der CTX-Therapie beteiligt sind. Während *E. hirae* vom Dünndarm zu sekundären lymphatischen Organen wanderte und den CD8/T_{reg}-Quotienten innerhalb des Tumors steigerte, akkumulierte *B. intestinihominis* im Kolon und förderte die Infiltration von IFN- γ -produzierenden $\gamma\delta$ T-Zellen in Krebsläsionen. Der Immunsensor NOD2 limitierte die CTX-induzierte Krebs-*Immunosurveillance* und die Bioaktivität dieser Mikroben. Zu guter Letzt sagten die Immunantworten *E. hirae*- und *B.*

intestinihominis-spezifischer T_{H1} -Gedächtniszellen selektiv ein längeres progressionsfreies Überleben bei Patienten mit fortgeschrittenem Lungen- und Ovarialkrebs unter Chemo-Immutherapie voraus. Insgesamt stellen *E. hirae* und *B. intestinihominis* nach Ansicht der Verfasser wertvolle „Onkomikrobiotika“ dar, welche die Wirksamkeit der geläufigsten Alkylanzien-Immunmodulatoren-Kombination verbessert.

Mikrobiom und metabolische Bedingungen

Metformin verändert das Darm-Mikrobiom beim unbehandeltem Typ-2-Diabetes, und trägt zu den therapeutischen Effekten des Medikaments bei

Sze Wu H, Esteve E, Tremaroli V, Khan MT, Caesar R, Mannerås-Holm L, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. Nat Med. 2017 Jul;23(7):850-858. doi: 10.1038/nm.4345.

Metformin ist ein weit verbreitetes Medikament zur Therapie des Typ-2-Diabetes (T2D), dennoch ist sein Wirkmechanismus, so die Autoren dieser Studie, bislang unzureichend definiert. Neuere Evidenz sieht die Darm-Mikrobiota als Wirkungsort von Metformin. In dieser doppelblinden Studie wurden Personen mit bislang unbehandeltem T2D zufällig einer 4-monatigen Behandlung mit Metformin oder Placebo zugeordnet und gezeigt, dass Metformin starke Auswirkungen auf das Darm-Mikrobiom hat. Diese Ergebnisse wurden in einer Untergruppe der Placebo-Gruppe verifiziert, die 6 Monate nach Studienbeginn zu Metformin wechselte. Ein Transfer von (vor und 4 Monate nach Behandlungsbeginn gewonnenen) Stuhlproben von mit Metformin behandelten Spendern auf keimfreie Mäuse zeigte, dass die Glukosetoleranz bei denjenigen Mäusen verbessert wurde, die eine durch Metformin veränderte Mikrobiota erhalten hatten. Durch direkte Untersuchung der Metformin-Mikrobiota-Interaktionen in einem Darm-Simulator zeigte die Forschungsgruppe, dass Metformin Signalwege mit gängigen biologischen Funktionen bei Spezies zweier unterschiedlicher Phyla beeinflusst und viele der von Metformin regulierten Gene in diesen Spezies für Metalloproteine oder Metalltransporter kodieren. Diese Ergebnisse stützen die Vorstellung, dass eine veränderte Darm-Mikrobiota manche der antidiabetischen Effekte von Metformin vermittelt.

Darm-Mikroben beeinflussen Serum-Metabolom und Insulin-Sensitivität des Wirts

Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, Hyötylainen T, Nielsen T, Jensen BA, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. Nature. 2016 Jul 21;535(7612):376-81.

Insulin-Resistenz ist ein Vorläuferstadium ischämischer kardiovaskulärer Erkrankungen und des Typ-2-Diabetes. In dieser Studie zeigen die Autoren an 277 nicht an Diabetes erkrankten dänischen Individuen, wie das Darm-Mikrobiom des Menschen das Serum-

Metabolom beeinflusst und mit Insulin-Resistenz assoziiert ist. Das Serum-Metabolom Insulin-resistenter Individuen ist durch erhöhte Konzentrationen von verzweigtkettigen Aminosäuren (*branched-chain amino acids*, BCAAs) charakterisiert, die mit einem Darm-Mikrobiom korrelieren, das über verstärktes biosynthetisches Potential für BCAAs verfügt, jedoch nicht über Gene, die für bakterielle Einwärtstransporter für diese Aminosäuren kodieren. *Prevotella copri* und *Bacteroides vulgatus* werden in dieser Studie als die Spezies identifiziert, die hauptsächlich für die Assoziation zwischen der BCAA-Biosynthese und Insulin-Resistenz verantwortlich sind, und an Mäusen wird gezeigt, dass *P. copri* Insulin-Resistenz induzieren, Glukose-Intoleranz verschlechtern und die Konzentrationen zirkulierender BCAAs erhöhen kann. Aufgrund dieser Ergebnisse schlussfolgern die Autoren, dass mikrobielle Zielstrukturen möglicherweise das Potential haben könnten, Insulin-Resistenz zu vermindern und die Inzidenz häufiger metabolischer und kardiovaskulärer Erkrankungen zu verringern.

Mikrobiom und Darm-Hirn-Achse

Parkinson-Patienten und Kontrollprobanden unterscheiden sich hinsichtlich kurzkettiger Fettsäuren und Darm-Mikrobiota

Unger MM, Spiegel J, Dillmann KU, Grundmann D, Philippeit H, Bürmann J, et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. Parkinsonism Relat Disord. 2016 Nov;32:66-72. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.08.019.

Patienten mit Parkinson-Krankheit (*Parkinson's disease*, PD) haben häufig gastrointestinale Symptome (z.B. Obstipation) und weisen im enterischen Nervensystem (ENS) eine PD-typische Histopathologie auf. Sowohl die klinischen Symptome als auch die histopathologischen Veränderungen im ENS treten in frühen Stadien der Erkrankung auf und können den motorischen Manifestationen der PD vorausgehen. Zwei aktuelle Studien berichteten über eine Assoziation zwischen Veränderungen in der Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota und PD. Die Autoren der vorliegenden Studie stellten die Hypothese auf, dass Veränderungen in der Darm-Mikrobiota von veränderten Konzentrationen kurzkettiger Fettsäuren (*short chain fatty acids*, SCFA) begleitet sein könnten, welche eines der Haupt-Stoffwechselprodukte der Darmbakterien sind. Sie analysierten die SCFA-Konzentrationen quantitativ mittels Gas-Chromatographie und die Zusammensetzung der Mikrobiota mithilfe quantitativer PCR in Stuhlproben von 34 PD-Patienten und 34 gleichaltrigen Kontrollprobanden. Die fäkalen SCFA-Konzentrationen waren bei den PD-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen signifikant reduziert. Das bakterielle Phylum *Bacteroidetes* und die Bakterienfamilie *Prevotellaceae* kamen vermindert vor, während *Enterobacteriaceae* in den Stuhlproben der PD-Patienten reichlicher vorhanden war als bei den passenden Kontrollen. Die Autoren schließen daraus, dass ihre Studie die kürzlich hergestellte Assoziation zwischen PD und der Vielfalt bestimmter Darm-Mikrobiota bestätigt und eine Verringerung der fäkalen SCFA-Konzentrationen zeigt, die ein zentrales Stoffwechselprodukt bestimmter Darmbakterien sind. Diese SCFA-Verringerung könnte theoretisch Veränderungen im ENS induzieren und zu gastrointestinalen Motilitätsstörungen bei PD beitragen. Nach Einschätzung der Autoren sind prospektive

longitudinale Studien bei Individuen mit erhöhtem Risiko für PD erforderlich, um die kausale Rolle der Darm-Mikrobiota und mikrobieller Produkte bei der Entwicklung von PD und PD-assoziierten Motilitätsstörungen weiter zu erforschen.

Die Auswirkung von Mikrobiota und Immunsystem auf die Entwicklung und Organisation des enterischen Nervensystems

Obata Y, Pachnis V. The Effect of Microbiota and the Immune System on the Development and Organization of the Enteric Nervous System. Gastroenterology. 2016 Nov;151(5):836-844. doi: 10.1053/j.gastro.2016.07.044

Der Gastrointestinaltrakt, so die Verfasser dieses Reviews, ist essenziell für die Absorption von Nährstoffen, Induktion mukosaler und systemischer Immunantworten und die Gesunderhaltung der Darm-Mikrobiota. Schlüsselaspekte der gastrointestinalen Physiologie werden durch das enterische Nervensystem (ENS) kontrolliert, das aus Neuronen und Gliazellen besteht. Das ENS interagiert mit dem äußeren (Mikrobiota, Metabolite und Nährstoffe) und inneren (Immunzellen und Stromazellen) Mikrokosmos des Darms. Obwohl die zelluläre Grundstruktur des ENS größtenteils bei Geburt vorhanden ist, wird die funktionelle Reifung der intestinalen neuronalen Netzwerke innerhalb des Mikrokosmos des postnatalen Darms, unter dem Einfluss der Darm-Mikrobiota und des mukosalen Immunsystems, vollendet. Neuere Studien haben die Bedeutung molekularer Interaktionen zwischen Mikrobiota, enterischen Neuronen und Immunzellen für die gastrointestinale Homöostase gezeigt. Zusätzlich zu seiner Rolle in der gastrointestinalen Physiologie wurde das ENS mit der Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen, wie etwa der Parkinson'schen Krankheit, in Zusammenhang gebracht, und es wurde die Möglichkeit postuliert, dass Mikrobiota-ENS-Interaktionen eine sinnvolle Strategie darstellen könnten, auf den Verlauf von Erkrankungen des Gehirns Einfluss zu nehmen. Im vorliegenden Review diskutieren die Autoren neueste Fortschritte bei der Erforschung der Rolle von Mikrobiota und Immunsystem bei der Entwicklung und Homöostase des ENS, eines zentralen Akteurs der Darm-Hirn-Achse.

Mikrobiom und Ernährung

Bakterielle Zusammensetzung, Genotoxizität und Zytotoxizität in Stuhlproben von Vegetariern und Nicht-Vegetariern

Federici E, Prete R, Lazzi C, Pellegrini N, Moretti M, Corsetti A, Cenci G. Bacterial Composition, Genotoxicity, and Cytotoxicity of Fecal Samples from Individuals Consuming Omnivorous or Vegetarian Diets. Front Microbiol. 2017 Feb 28;8:300. doi: 10.3389/fmicb.2017.00300.

Diese Studie analysiert die Zusammensetzung nützlicher fäkalbakterieller und Darmtoxikologischer Biomarker von 29 gesunden Freiwilligen, die sich entweder omnivor, ovo-lakto-vegetarisch oder vegan ernährten. Die Untersuchungen konzentrierten sich speziell auf die Prävalenz einiger repräsentativer Bakterien der vier dominanten Phyla (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*), die für gewöhnlich in

menschlicher Fäzes vorhanden sind, um die Beziehung zwischen den durch die Ernährungsgewohnheiten selektierten Mikroorganismen und dem potentiellen Risiko durch Geno- und Zytotoxizität des Fäkalwassers auszuwerten, das als Biomarker für Krebsrisiko und protektive Nahrung gelten. Die relativen Unterschiede zwischen den Ernährungsgruppen hinsichtlich hilfreicher Bakterien waren generell nicht statistisch signifikant. Im Vergleich zu Omnivoren zeigten Ovo-Lakto-Vegetarier jedoch niedrige Konzentrationen von Anaerobiern. Auf der anderen Seite war die Anzahl an Anaerobiern bei Veganern ähnlich derjenigen bei sich nicht-vegetarisch ernährenden Menschen, jedoch mit geringerem Vorkommen von Bifidobakterien und den höchsten Konzentrationen von Bakterien der Genera *Bacteroides-Prevotella*. Die Fäkalwasser-Genotoxizität bei Ovo-Lakto-Vegetariern stellte sich als signifikant niedriger sowohl als bei Omnivoren als auch Veganern heraus. Ovo-Lakto-Vegetarier zeigten auch die niedrigsten Konzentrationen an Zytotoxizität, während die höchsten bei Veganern gefunden wurden. Diese Ergebnisse unterstreichen, so fassen die Autoren zusammen, dass die ovo-lakto-vegetarische Ernährungsweise besonders effektiv im Sinne einer günstigen Modulation mikrobieller Aktivität war, was eine signifikante Reduktion des genotoxischen und zytotoxischen Risikos im Darm zur Folge hatte.

Mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren regulieren Verhalten und Darm-Mikrobiota-Entwicklung in Adoleszenz und Erwachsenenalter

Robertson RC, Seira Oriach C, Murphy K, Moloney GM, Cryan JF, Dinan TG, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids critically regulate behaviour and gut microbiota development in adolescence and adulthood. Brain Behav Immun. 2017 Jan; 59:21-37. doi: 10.1016/j.bbi.2016.07.145.

Die Neuroentwicklung wird stark von der mütterlichen und der frühen postnatalen Ernährungsweise beeinflusst. Mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren (n-3-PUFA) sind unerlässliche strukturelle und funktionelle Komponenten des sich entwickelnden Gehirns. Auch die Darm-Mikrobiota wird von n-3-PUFA beeinflusst, jedoch ist wenig über die Rolle der mütterlichen und frühkindlichen n-3-PUFA-Aufnahme bei der Entwicklung der Darm-Mikrobiota des Nachwuchses und bei den daraus resultierenden Interaktionen mit zentralnervösen Funktionen und Verhaltensparametern bekannt. In dieser Studie wurden trächtigen weiblichen C57BL/6-Mäusen und deren Nachwuchs entweder eine Kontroll-Nahrung (CON), eine Omega-3-arme (O3⁻) oder eine Omega-3-angereicherte (O3⁺) Nahrung verabreicht. Kognitive, depressive und soziale Verhaltensweisen wurden mithilfe einer behavioralen Testbatterie beim männlichen Nachwuchs sowohl in der Adoleszenz (Woche 4-5) als auch im Erwachsenenalter (Woche 11-13) erhoben. Die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (*hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, HPA) wurde mittels Analyse der Stress-induzierten Corticosteron-Produktion gemessen. Die Zusammensetzung der fäkalen Mikrobiota wurde per 16S-Sequenzierung sowohl in Adoleszenz als auch im Erwachsenenalter analysiert. Zusätzlich wurden stimulierte Zytokin-Konzentrationen der Milz gemessen. Die Forschungsgruppe beobachtete, dass n-3-PUFA-Interventionen subtile Veränderungen des frühkindlichen und adoleszenten Verhaltens induzierten, welche im Erwachsenenalter weiterhin nachweisbar waren. So zeigten O3⁻-Tiere

gestörte kommunikative, soziale und Depressions-bezogene Verhaltensweisen und O3⁺-Tiere bessere kognitive Kompetenz. O3⁻-Mäuse wiesen ein erhöhtes *Firmicutes/Bacteroidetes*-Verhältnis und eine reduzierte systemische LPS-Reaktionsfähigkeit auf. Im Gegensatz dazu ließen sich bei den O3⁺-Mäusen eine größere Vielfalt von *Bifidobacterium* und *Lactobacillus* sowie eine gedämpfte Aktivität der HPA-Achse feststellen. Die Autoren schließen daraus, dass die neurobehaviorale Entwicklung in Bezug auf kognitive, soziale und ängstliche Verhaltensweisen in hohem Maße von der *in utero* und lebenslangen Verfügbarkeit von n-3-PUFA abhängt. Zusätzlich sind neurobehaviorale Veränderungen aufgrund veränderten n-3-PUFAs-Status nach Ansicht der Autoren eng mit entsprechenden Veränderungen der Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota, der Aktivität der HPA-Achse und Inflammation verbunden.

Probiotika

Probiotika in der Helicobacter pylori-Eradikationstherapie: systematisches Review und Netzwerk-Metaanalyse

Wang F, Feng J, Chen P, Liu X, Ma M, Zhou R, et al. Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: Systematic review and network meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2017 May 25. pii: S2210-7401(17)30095-5. doi: 10.1016/j.clinre.2017.04.004. [Epub ahead of print]

Dieses Review wurde vor dem Hintergrund erstellt, dass verschiedene Probiotika sich als effektiv in der Eradikationstherapie von *Helicobacter pylori* (Hp) erwiesen haben, ihre Wirksamkeit im Vergleich untereinander jedoch noch unbekannt war. Das Ziel der Autoren war daher, die Wirksamkeit unterschiedlicher Probiotika, die ergänzend zur Hp-Eradikationstherapie gegeben wurden, zu vergleichen. Es erfolgte eine umfassende Literaturrecherche zur Identifikation aller relevanten Studien in multiplen Datenbanken und früheren Metaanalysen. Eine Bayes'sche Netzwerk-Metaanalyse wurde durchgeführt, um direkte und indirekte Evidenz zu kombinieren und die relativen Effekte zu schätzen. 140 Studien (44 auf Englisch, 96 auf Chinesisch), die insgesamt 20.215 Patienten sowie mehr als 10 verschiedene probiotische Behandlungsstrategien zur Ergänzung einer Hp-Eradikationstherapie umfassten, wurden identifiziert. Die Quoten für Eradikation bzw. unerwünschten Ereignissen betrugen jeweils 84,1 bzw. 14,4% in der probiotischen Gruppe und 70,5 bzw. 30,1% in der Kontrollgruppe. Generell waren ergänzend gegebene Probiotika effektiv bei der Wirksamkeitssteigerung der Hp-Eradikation und bei der Reduktion der Inzidenz unerwünschter Ereignisse, abgesehen von wenigen ineffektiven Subtypen. Bei dreifacher Eradikationstherapie gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den effektiven Probiotika, und kombinierte Probiotika zeigen keine bessere Wirksamkeit und Toleranz als die Gabe einzelner Probiotika. Bei einer 7 oder 14 Tage lang durchgeführten Dreifach-Therapie war *Lactobacillus acidophilus* die geringfügig bessere Wahl, während *Saccaromyces boulardii* bei einer 10-tägigen Dreifach-Therapie vorzuziehen war. Zusammengefasst waren die meisten probiotischen Behandlungsregimes als Ergänzung der Hp-Eradikationstherapie im Vergleich zu Placebo effektiv. Bei der dreifachen Eradikationstherapie zeigte kein Probiotikum eine den anderen Wirkstoffen überlegene Wirksamkeit. Verglichen mit der Gabe eines einzelnen Probiotikums konnten

kombinierte Probiotika die Wirksamkeit oder Toleranz der Therapie nicht signifikant steigern.

Probiotika der nächsten Generation: das Spektrum von Probiotika bis zu lebenden Biotherapeutika

O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. Nat Microbiol. 2017 Apr 25;2:17057. doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.57.

Die führenden Probiotika, die gegenwärtig für Verbraucher erhältlich sind, entspringen im Allgemeinen einer schmalen Bandbreite von Organismen. Die Kenntnis der Darm-Mikrobiota und ihrer Akteure ändert dieses Paradigma, insbesondere in Anbetracht der phylogenetischen Bandbreite und relativ unbekanntem Charakteristika derjenigen Organismen, die als mögliche neue Therapeutika untersucht werden. Aus diesem Grund und weil ihre Entwicklung wahrscheinlich auf einen pharmazeutischen eher als auf einen ernährungsbezogenen Transportweg anspricht, werden diese Organismen häufig als Probiotika der nächsten Generation bezeichnet – ein Konzept, das sich mit dem aufkommenden Konzept lebender biotherapeutischer Produkte überschneidet. Letztere sind eine Gruppe von Organismen, die ausschließlich für die pharmazeutische Anwendung entwickelt wurden. In diesem Artikel diskutieren die Verfasser, welche Lehren aus der Arbeit mit traditionellen Probiotika gezogen wurden, legen die Art von Organismen dar, die wahrscheinlich als neue mikrobielle Therapeutika Anwendung finden werden, besprechen den erforderlichen regulatorischen Rahmen und erarbeiten Vorschläge, wie Forscher dieser Herausforderung entgegenzutreten können.

Schwangerschaft und frühe Lebensjahre

Das Mikrobiom von Säuglingen: randomisierten, Placebo-kontrollierten Probiotika-Studie

Millar M, Seale J, Greenland M, Hardy P, Juszczak E, Wilks M, et al. The Microbiome of Infants Recruited to a Randomised Placebo-controlled Probiotic Trial (PiPS Trial). EBioMedicine. 2017 Jun;20:255-262. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.05.019.

Die mikrobielle Dysbiose, die mit nekrotisierender Enterokolitis (*necrotizing enterocolitis*, NEC) bei frühgeborenen Säuglingen assoziiert ist, legt nahe, dass eine frühe Gabe von Probiotika das NEC-Risiko senken und Antibiotika dieses Risiko steigern könnten. In einer randomisierten, kontrollierten Multicenter-Phase 3-Studie (PiPS-Studie) beeinflusste die Gabe des *Bifidobacterium breve*-Stamms BBG-001 jedoch nicht die NEC-Inzidenz bei frühgeborenen Säuglingen. An einer Untergruppe dieser Patienten verglichen die Autoren dieser Publikation das fäkale Mikrobiom der probiotischen und der Placebo-Gruppe und ermittelten die Auswirkung früher antibiotischer Behandlung. Die extrahierte DNA aus 103 Stuhlproben von Kindern im Alter von 36 Wochen *post menstruationem* wurde der PCR-Amplifikation eines Fragments des 16S-rRNA-Gens unterzogen. Es wurden *Heatmaps* erstellt, die die Proportionen von Sequenzen bakterieller Familien mit >1% der mikrobiellen

Gesellschaft zeigten. Durch schrittweise logistische Regression wurde die Assoziation zwischen früher Antibiotika-Exposition und Mikrobiom-Gruppe erhoben. Es zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich des mikrobiellen Reichtums und der Vielfalt des Mikrobioms zwischen Säuglingen, die Probiotika erhalten hatten und der Placebo-Gruppe. Umgekehrt war eine frühe antibiotische Therapie mit unterschiedlichen Kolonisierungsmustern assoziiert, insbesondere mit einer relativen Vielfalt von *Proteobacteria*. Diese Ergebnisse unterstreichen nach Einschätzung der Verfasser, dass der mögliche Einfluss von Probiotika auf das Mikrobiom frühgeborener Säuglinge weiterhin unklar ist und die Auswirkung von Antibiotika-Gabe auf die mikrobielle Kolonisierung weiter untersucht werden sollte.

Sicherheit und Wirksamkeit perinataler Probiotika-Intervention: Follow-up-von vier randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien

Lundelin K, Poussa T, Salminen S, Isolauri E. Long-term safety and efficacy of perinatal probiotic intervention: Evidence from a follow-up study of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Pediatr Allergy Immunol. 2017 Mar;28(2):170-175. doi: 10.1111/pai.12675..

Weltweit ist mit einer zunehmenden Steigerung immunvermittelter Gesundheitsprobleme wie allergischen, autoimmunen und entzündlichen Erkrankungen sowie Adipositas zu rechnen. Die perinatale Gabe bestimmter probiotischer Bakterien ist ein interessanter Versuch, das Risiko für diese Krankheiten zu reduzieren, jedoch mangelt es an Daten zur langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit. Das Ziel dieser Studie war es, den klinischen Nutzen und die langfristige Sicherheit während der Perinatalperiode verabreichter Probiotika auszuwerten. Hierfür wurden die probiotischen Stämme *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Bifidobacterium lactis Bb-12*, *Lactobacillus paracasei ST11* und *Bifidobacterium longum BL999* verwendet. Die beteiligten Kinder wurden regelmäßig im Rahmen prospektiver, langfristiger *Follow-up's* untersucht. Zusätzlich zur körperlichen Untersuchung erfolgte eine Datenerhebung mithilfe von Fragebögen zu nicht-übertragbaren Krankheiten und zur fortgesetzten Probiotika-Einnahme sowie mithilfe von Wachstumsdaten aus KLINIKEN und Schulen. Insgesamt 303 Mutter-Säugling-Paare wurden in die Analyse eingeschlossen. 26 von 163 Kindern (47%), die perinatal Probiotika erhalten hatten, entwickelten allergische Erkrankungen, hingegen 79 der 140 Kinder (56%), die Placebo erhalten hatten (*Odds Ratio*: 0,67; 95%-Konfidenzintervall: 0,43-1,06; $p = 0,09$). 59 von 133 Kindern (44%) der Kinder, die perinatal *L. rhamnosus GG* erhalten hatten, entwickelten allergische Erkrankungen (*Odds Ratio*: 0,62; 95%-Konfidenzintervall: 0,38-0,99; $p = 0,047$ im Vergleich zur Placebo-Gruppe). Es konnte kein Unterschied hinsichtlich des Wachstums oder der Prävalenz nicht-übertragbarer Krankheiten zwischen den Kindern, die perinatal Probiotika erhalten hatten, und den Kindern der Placebo-Gruppe festgestellt werden. Aus ihren Ergebnissen leiten die Autoren ab, dass die perinatale Gabe von Probiotika im langfristigen *Follow-up* sicher war. Die Kinder, die perinatal *L. rhamnosus GG* erhalten hatten, zeigten eine Tendenz zur verringerten Allergie-Prävalenz.

Trends und Entdeckungen

Mikrobiota-Metabolite modulieren intestinale Epithelzellschäden und mildern Graft-versus-Host-Erkrankungen

Mathewson ND, Jenq R, Mathew AV, Koenigsnecht M, Hanash A, Toubai T, et al. Gut microbiome-derived metabolites modulate intestinal epithelial cell damage and mitigate graft-versus-host disease. Nat Immunol. 2016 May;17(5):505-513. doi: 10.1038/ni.3400.

Die Auswirkungen von Veränderungen der intestinalen Mikrobiota auf mikrobielle Stoffwechselprodukte und Erkrankungsprozesse wie der *Graft-versus-Host-Erkrankung* (*graft-versus-host disease*, GVHD) sind nach Aussage der Verfasser dieser Studie unbekannt. In dieser Studie wurden daher die bislang unbekanntenen Veränderungen der Mikrobiota-generierten kurzkettigen Fettsäuren (*short-chain fatty acids*, SCFAs) nach allogener Knochenmarkstransplantation (*allogeneic bone marrow transplant*, allo-BMT) untersucht. Butyrat-Veränderungen wurden ausschließlich im intestinalen Gewebe beobachtet. Das reduzierte Butyrat in CD326-positiven intestinalen Epithelzellen (*intestinal epithelial cells*, IECs) nach allo-BMT resultierte in einer verminderten Histon-Acetylation, die nach lokaler Gabe von exogenem Butyrat wieder ausgeglichen war. Der Butyrat-Ausgleich verbesserte die junctionale Integrität der IECs, verringerte die Apoptoserate und milderte die GVHD ab. Darüber hinaus verminderte auch die Veränderung der ursprünglichen Mikrobiota mithilfe von 17 sorgfältig ausgewählten Stämmen stark Butyrat-produzierender *Clostridia* die GVHD. Diese Daten zeigen laut der Verfasser eine zuvor unerkannte Rolle mikrobieller Stoffwechselprodukte und deuten darauf hin, dass lokale und spezifische Veränderungen der mikrobiellen Metabolite direkte gesundheitliche Auswirkungen auf GVHD-Zielgewebe haben und die Erkrankungsschwere abmildern können.

Intestinale Mikrobiota als Zielstruktur bei Amyotropher Lateralsklerose

Zhang YG, Wu S, Yi J, Xia Y, Jin D, Zhou J, Sun J. Target Intestinal Microbiota to Alleviate Disease Progression in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Clin Ther. 2017 Feb;39(2):322-336. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.12.014.

Zunehmende Evidenz belegt, dass das Darm-Mikrobiom eine essentielle Rolle bei der Pathogenese von Erkrankungen nachgeschalteter Organe spielt. Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine fatale neurodegenerative Erkrankung, die durch den fortschreitenden Verlust von Motoneuronen gekennzeichnet ist. Die Behandlung mit dem einzigen von der Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelbehörde der Vereinigten Staaten (*US Food and Drug Administration*, FDA) für die ALS-Therapie zugelassenen Medikament, Riluzol, verlängert das Überleben des Patienten nur um wenige Monate. Neue Interventionen, welche die Krankheitsprogression bremsen und die Lebensqualität von ALS-Patienten verbessern, werden also dringend benötigt. In dieser Studie präsentieren die Verfasser nach eigener Aussage Evidenz, dass intestinale Dysfunktion und Dysbiose möglicherweise aktiv zur ALS-Pathophysiologie beitragen.

Als Modell der ALS beim Menschen wurden G93A-transgene Mäuse verwendet. Die G93A-Mäuse zeigen ein abnormales intestinales Mikrobiom und gestörte *Tight Junctions* vor Krankheitsbeginn der ALS. Den Mäusen wurde im Trinkwasser 2% Butyrat gegeben, ein natürliches bakterielles Produkt. Bei den Mäusen, die Butyrat erhalten hatten, wurde im Vergleich zu Kontroll-Mäusen die intestinale mikrobielle Homöostase wiederhergestellt, die Darm-Integrität verbessert und das Überleben verlängert. Auf zellulärer Ebene, waren Paneth-Zellen – spezialisierte intestinale Epithelzellen, die die Wirt-Bakterien-Interaktionen regulieren – bei den mit Butyrat behandelten ALS-Mäusen signifikant verringert. Sowohl bei den ALS-Mäusen als auch in menschlichen intestinalen Epithelzellen in Kultur war die Butyrat-Behandlung mit verminderter Aggregation des mutierten G93A-Superoxid-Dismutase-1-Proteins assoziiert. Die Ergebnisse dieser Studie unterstreichen die komplexe Rolle des Darm-Mikrobioms und des intestinalen Epithels bei der ALS-Progression und stellen Butyrat als potentiell Therapeutikum zur Behandlung der ALS-assoziierten Dysbiose vor.