



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 das Mikrobiom auf Reisen, einen Zusammenhang zwischen Mikrobiota-Komposition, intestinaler Permeabilität und Stressreaktion bei jungen Erwachsenen, die Rolle der Mikrobiota bei Medikamenten-induzierter Schädigung durch nicht-steroidale Antirheumatika, die Korrelation der oralen Mikrobiota mit Migräne, den Schutz vor Erkältungskrankheiten durch einen mikrobiellen Metaboliten, und vieles mehr.

Die Selektion der Artikel wird verantwortet von Dr. Nazar Mazurak, Tübingen 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

Das Mikrobiom auf Reisen

Riddle MS, Connor BA. The Traveling Microbiome. Curr Infect Dis Rep. 2016 Sep;18(9):29. doi: 10.1007/s11908-016-0536-7.

Angesichts des aktuellen Interesses am menschlichen Darm-Mikrobiom im Zusammenhang mit Gesundheit und Erkrankung haben die Autoren dieser Publikation ein Review zur Rolle des Darm-Mikrobioms auf Reisen verfasst. Das Mikrobiom kann als Grenzfläche zur äußeren Umgebung des Reisenden aufgefasst werden, nicht nur im Sinne eines Schutzes vor gastrointestinalen Infektionen durch Kolonisierungsresistenz, sondern auch im Sinne der Möglichkeit, dass das einzigartige Mikrobiom des Reisenden zu einem niedrigeren oder höheren Risiko für gastrointestinale Infektionen für den einzelnen führt. In diesem Review werden die verfügbaren Daten zu Reisen, Reise-Diarrhoe und Antibiotika-Einnahme im Zusammenhang mit Veränderungen im Mikrobiom und der Besiedelung mit multiresistenten Bakterien überprüft und das Zusammenspiel dieser Faktoren zur Entwicklung einer Dysbiose und postinfektiösen Folgeerscheinungen der Reise-Diarrhoe, insbesondere des postinfektiösen Reizdarmsyndroms, untersucht. Zusätzlich untersuchen die Verfasser, ob Veränderungen der Ernährung auf Reisen das Darm-Mikrobiom auf eine Weise beeinflussen, welche die gastrointestinale Funktion und Empfänglichkeit für Infektionen modulieren, und diskutieren, ob Prä- oder Probiotika eine bedeutende Rolle bei der Prävention oder Behandlung der Reise-Diarrhoe innehaben. Abschließend werden festgestellte Forschungslücken und Möglichkeiten auf diesem Feld diskutiert.

Mikrobiota und intestinale Permeabilität bei jungen Erwachsenen unter Stress

Karl JP, Margolis LM, Madslie EH, et al. Changes in intestinal microbiota composition and metabolism coincide with increased intestinal permeability in young adults under prolonged physiological stress. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2017 Jun 1;312(6):G559-G571. doi: 10.1152/ajpgi.00066.2017.

Das Ausmaß, die zeitlichen Dynamiken und physiologischen Auswirkungen der Antworten des Darm-Mikrobioms auf physiologischen Stress sind nach Einschätzung der Autoren dieser Studie nur unzureichend charakterisiert. Hier wurden eine systembiologische Herangehensweise und ein militärisches Trainingsumfeld mit multiplen Stressoren angewandt, um die Auswirkungen physiologischen Stresses auf die Zusammensetzung und Stoffwechselaktivität der intestinalen Mikrobiota, sowie die intestinale Permeabilität (IP) zu bestimmen. Den Soldaten ($n = 73$) erhielten während einer viertägigen Querfeldein-Skiwanderung (Stress) drei Essrationen pro Tag mit oder ohne Protein- oder Kohlenhydrat-basierten Zugaben. Die IP wurde vor und während des STRESS gemessen. Blut- und Stuhlproben wurden vor und nach dem Stressor gewonnen, um Inflammation, Stuhl-Mikrobiota und Gesamtprofile von Stuhl- sowie Plasma-

Metaboliten zu messen. Die IP nahm, unabhängig von der Ernährungsgruppe, um $62 \pm 57\%$ (Mittel \pm Standardabweichung, $p < 0,001$) während des Stresses zu und war mit erhöhter Inflammation assoziiert. Die Antworten der Darm-Mikrobiota waren durch eine gesteigerte α -Vielfalt und Veränderungen der relativen Vielfalt von mehr als 50% der identifizierten Genera charakterisiert, einschließlich des erhöhten Vorkommens weniger dominanter Taxa zu Lasten dominanterer Taxa wie etwa *Bacteroides*. Veränderungen der intestinalen Mikrobiota-Zusammensetzung standen in Zusammenhang mit 23% der Metabolite im Stuhl, die nach dem Stress signifikant verändert waren. Gemeinsam stellten die relative Vielfalt der *Actinobacteria* vor Stress, die Veränderungen im Serum von IL-6 und die Cystein-Konzentrationen im Stuhl 84% der Variabilität bei der Veränderung der IP dar. Diese Ergebnisse zeigen, so die Verfasser, dass eine multiple Stressoren umfassende Umgebung militärischen Trainings Steigerungen der IP induzierten, welche mit Veränderungen der Marker von Inflammation, der Zusammensetzung und des Stoffwechsels der Mikrobiota assoziiert waren. Die Assoziationen zwischen IP, der Prä-Stress-Mikrobiota und den Metaboliten der Mikrobiota legen nahe, dass mit der Darm-Mikrobiota als Zielstruktur neue Strategien entwickelt werden könnten, die IP während physiologischem Stress zu erhalten. Neu und bemerkenswert ist an dieser Studie nach Einschätzung ihrer Verfasser, dass militärisches Training ein einzigartiges Modell für die Untersuchung zeitlicher Dynamiken der intestinalen Barriere und der Antworten der Darm-Mikrobiota auf Stress darstellt, das zu einer gesteigerten intestinalen Permeabilität führte, die mit Veränderungen der Zusammensetzung sowie des Stoffwechsels der intestinalen Mikrobiota einherging. Die Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota vor Belastung und die Veränderungen der fäkalen Konzentrationen der Mikrobiota-bezogenen Metabolite waren mit einer erhöhten Darm-Permeabilität assoziiert. Diese Ergebnisse bergen möglicherweise mit der Darm-Mikrobiota als Zielstruktur neue Strategien zur Abmilderung erhöhter intestinaler Permeabilität unter Stress.

Mikrobiom und (Darm-)Gesundheit

Eine Schlüsselrolle der Mikrobiota bei Medikamenten-induzierter Schädigung des Dünndarms durch nicht-steroidale Antirheumatika

Otani K, Tanigawa T, Watanabe T, et al. Microbiota Plays a Key Role in Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Small Intestinal Damage. *Digestion*. 2017;95(1):22-28. doi: 10.1159/000452356

Nichtsteroidale Antirheumatika (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAIDs) schädigen den Dünndarm durch die Erzeugung multipler Erosionen und Ulzera. Bislang stehen allerdings, so die Autoren dieses Reviews, keine etablierten Therapien und prophylaktischen Maßnahmen zur Behandlung solcher Schädigungen zur Verfügung. In dieser Publikation wurde die Rolle der intestinalen Mikrobiota bei NSAID-induzierten Darmschäden untersucht und potenzielle therapeutische Kandidaten identifiziert. Die Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota ist demzufolge ein wichtiger pathophysiologischer Faktor der NSAID-induzierten Schädigung des Dünndarms. Wird

die mukosale Barrierefunktion aufgrund NSAID-induzierten Prostaglandin-Mangels und mitochondrialer Dysfunktion unterbrochen, aktivieren Lipopolysaccharide luminaler gramnegativer Bakterien und *High Mobility Group Box 1* (HMGB1)-Proteine der gestörten Epithelzellen den TLR4-Signalweg (*toll-like-Rezeptor 4*) und das NLRP3-Inflammasom (*NOD-like-receptor family pyrin domain containing 3*); dies führt zur Sekretion proinflammatorischer Zytokine wie etwa TNF α und IL-1 β . Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) werden oft zur Prävention NSAID-induzierter Schädigungen des oberen Gastrointestinaltrakts angewendet. Mehrere Studien zeigen jedoch, dass PPIs möglicherweise eine Dysbiose induzieren, welche die NSAID-induzierte Dünndarmschädigung verstärken könnte. Die hier vorgestellte Analyse legt nach Einschätzung der Verfasser nahe, dass Probiotika und Rebamipide möglicherweise verwendet werden könnten, um der Schädigung des Dünndarms durch NSAIDs mittels Regulation der intestinalen Mikrobiota vorzubeugen.

Migräne korreliert mit erhöhten Konzentrationen von Nitrat-, Nitrit- und Stickstoffmonoxid-reduzierenden oralen Mikroben

Gonzalez A, Hyde E, Sangwan N, Gilbert JA, Viirre E, Knight R. Migraines Are Correlated with Higher Levels of Nitrate-, Nitrite-, and Nitric Oxide-Reducing Oral Microbes in the American Gut Project Cohort. mSystems. 2016 Oct 18;1(5). pii: e00105-16. eCollection 2016 Sep-Oct. Erratum in: mSystems. 2017 Apr 11;2(2):. PubMed PMID: 27822557; PubMed Central PMCID: PMC5080405.

Nitrate, etwa kardiale Therapeutika und Lebensmittelzusätze, sind häufige Kopfschmerz-Trigger, wobei Stickstoffmonoxid eine wichtige Rolle spielt. Fakultativ anaerobe Bakterien in der Mundhöhle könnten, so die Verfasser dieser Studie, durch den Nitrat-Nitrit-Stickstoffmonoxid-Signalweg im Speichel zu Konzentrationen von Stickstoffmonoxid beitragen, welche Migräne triggern. Sie entdeckten mithilfe von Hoch-Durchsatz-Sequenzierungstechnologien signifikant höhere Vorkommen von Nitrat-, Nitrit- und Stickstoffmonoxid-Reduktase-Genen bei Migräne- vs. Nicht-Migräne-Patienten in Proben aus der Mundhöhle, und eine leichte, aber signifikante Differenz in Stuhlproben. Aktuelle Studien haben eine mögliche symbiotische Beziehung zwischen oralen kommensalen Bakterien und Menschen durch den Nitrat-Nitrit-Stickstoffmonoxid-Signalweg im Speichel (C. Duncan *et al.*, *Nat Med* 1:546-551, 1995) gezeigt. Orale Nitrat-reduzierende Bakterien sorgen für physiologisch relevante Konzentrationen von Nitrit und Stickstoffmonoxid beim menschlichen Wirt, die möglicherweise positive *Downstream*-Effekte auf die kardiovaskuläre Gesundheit haben (V. Kapil *et al.*, *Free Radic Biol Med* 55:93-100, 2013). In der hier vorliegenden Studie wurde 16S-rRNA-*Illumina*-Sequenzierung angewandt, um zu bestimmen, ob zwischen oralen Nitrat-reduzierenden Bakterien, Nitraten für kardiovaskuläre Erkrankungen und Migränen, eine häufige Nebenwirkung von Nitrat-Medikation (U. Thadani und T. Rodgers, *Expert Opin Drug Saf* 5:667-674, 2006), ein Zusammenhang besteht.

Mikrobiom und Immunfunktionen

Der mikrobielle Metabolit Desaminotyrosin schützt vor Influenza

Steed AL, Christophi GP, Kaiko GE, et al. The microbial metabolite desaminotyrosine protects from influenza through type I interferon. *Science*. 2017 Aug 4;357(6350):498-502. doi: 10.1126/science.aam5336.

Die Mikrobiota moduliert bekanntermaßen, so die Verfasser dieser Studie, die Antwort des Wirts auf eine Influenza-Infektion, wobei die Mechanismen noch unklar sind. Sie stellten die Hypothese auf, dass Komponenten der Mikrobiota durch Typ 1-Interferon (IFN) eine Rolle spielen. Diese Hypothese wird durch eine Analyse der Influenza in einem genetischen *gain-of-function*-Mausmodell gestützt. In dieser Studie zeigen die Autoren nach eigener Aussage, dass ein Mikrobiota-assoziiertes Metabolit, Desaminotyrosin (DAT), durch verstärktes Typ 1-IFN-Signaling und Reduktion der pulmonalen Immunpathologie vor Influenza schützt. Eine spezifische Mensch-assoziierte Darmmikrobe, *Clostridium orbiscindens*, produzierte DAT und schützte antibiotisch behandelte Influenza-infizierte Mäuse. DAT schützte den Wirt durch *Priming* des Amplifikations-Loops für den Typ 1-IFN-Signalweg. Diese Ergebnisse zeigen, dass spezifische Komponenten der enterischen Mikrobiota distal die Antworten auf letale Infektionen durch Modulation von Typ 1-IFN beeinflussen.

Immuntherapie mittels CTLA-4-Blockade gegen Krebs ist von der Darm-Mikrobiota abhängig

Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science*. 2015 Nov 27;350(6264):1079-84. doi: 10.1126/science.aad1329.

Antikörper gegen CTLA-4 werden in der Krebs-Immuntherapie erfolgreich eingesetzt. Die Autoren dieser Studie zeigen hier nach eigener Einschätzung, dass die Anti-Tumor-Wirkungen der CTLA-4-Blockade von bestimmten *Bacteroides*-Spezies abhängen. Bei Mäusen und Patienten waren die für *B. thetaiotaomicron* oder *B. fragilis* spezifischen T-Zell-Antworten mit der Wirksamkeit der CTLA-4-Blockade assoziiert. Tumoren bei antibiotisch behandelten oder keimfreien Mäusen sprachen nicht auf eine CTLA-4-Blockade an. Dieser Defekt konnte durch Gabe von *B. fragilis*, durch Immunisierung mit *B. fragilis*-Polysacchariden oder durch Transfer *B. fragilis*-spezifischer T-Zellen ausgeglichen werden. Die Transplantation fäkaler Mikrobiota von Menschen an Mäuse bestätigte, dass die Behandlung von Melanom-Patienten mit Antikörpern gegen CTLA-4 die Entwicklung von *B. fragilis* mit Anti-Krebs-Eigenschaften begünstigten. Diese Studie zeigt demnach, so die Verfasser, eine zentrale Rolle von *Bacteroidales* für die immunstimulatorischen Effekte der CTLA-4-Blockade.

Mikrobiom und metabolische Bedingungen

Veränderungen im Darm-Mikrobiom und Serum-Metabolom bei Adipositas und nach Gewichtsabnahme

Liu R, Hong J, Xu X, et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention. Nat Med. 2017 Jul;23(7):859-868. doi: 10.1038/nm.4358.

Zunehmende Evidenz zeigt eine Verbindung zwischen dem Darm-Mikrobiom und Adipositas beim Menschen. Hier wurde in einer Kohorte schlanker und adipöser junger Chinesen eine Metagenom-weite Assoziationsstudie durchgeführt und Serum-Metabolomprofile erstellt. Die Verfasser dieser Studie identifizierten nach eigener Aussage mit Adipositas assoziierte Spezies von Darm-Mikroben, die mit Veränderungen zirkulierender Stoffwechselprodukte in Zusammenhang stehen. Die Vielfalt von *Bacteroides thetaiotaomicron*, einem Glutamat-fermentierenden Kommensalen, war bei den adipösen Studienteilnehmern deutlich reduziert und invers mit der Konzentration von Glutamat im Serum korreliert. In Übereinstimmung hiermit senkte die Gabe von *B. thetaiotaomicron* die Plasmakonzentration von Glutamat und verringerte bei Mäusen eine über die Ernährung induzierte Gewichtszunahme und Adipositas. Darüber hinaus revidierte eine Gewichtsabnahme aufgrund bariatrischer Chirurgie teilweise die Adipositas-assoziierten mikrobiellen und metabolischen Veränderungen bei adipösen Personen, einschließlich der reduzierten Vielfalt von *B. thetaiotaomicron* und der erhöhten Serumkonzentration von Glutamat. Aufgrund dieser Ergebnisse konnten, so die Autoren, zuvor unbekannte Verbindungen zwischen Veränderungen der intestinalen Mikrobiota, zirkulierenden Aminosäuren und Adipositas aufgedeckt werden, die ihrer Einschätzung nach nahelegen, dass eine Behandlung von Adipositas durch Anpeilen der Mikrobiota möglich sein könnte.

Das Darm-Resistoms nach einer Mikrobiom-orientierten Ernährungsintervention bei adipösen Kindern

Wu G, Zhang C, Wang J, et al. Diminution of the gut resistome after a gut microbiota-targeted dietary intervention in obese children. Sci Rep. 2016 Apr 5;6:24030. doi: 10.1038/srep24030.

Das Darm-Mikrobiom stellt ein wichtiges Reservoir von Antibiotika-Resistenzgenen dar (*antibiotic resistance genes*, ARGs). Nach Ansicht der Verfasser dieser Studie werden im Kampf gegen die Bedrohung durch Antibiotikaresistenzen dringend effektive Methoden für das Management des Darm-Resistoms benötigt. Sie stellen hier eine auf die Darm-Mikrobiota abzielende Ernährungsintervention vor, die die vorrangige Fermentierung der Darmbakterien von Proteinen zu Kohlenhydraten verschiebt, das Darm-Resistom signifikant abschwächte und das metabolische Syndrom bei adipösen Kindern verminderte. Aus dem nicht-redundanten metagenomischen Katalog von etwa 2×10^6 mikrobiellen Genen wurden 399 ARGs in 131 Gentyphen identifiziert und der jeweiligen Resistenz gegen 47 Antibiotika zugeordnet. Sowohl Reichtum als auch Vielfalt des Darm-Resistoms waren nach der Intervention signifikant reduziert. Insgesamt 201 der 399 Antibiotika-resistenten Gene von Proben vor und nach der Intervention fanden sich in 120 Gengruppen gemeinsamen Vorkommens (*co-abundance gene groups*, CAGs), die direkt aus dem Gen-Katalog entnommen waren. Die Intervention verringerte signifikant einige CAGs bei *Klebsiella*, *Enterobacter* und *Escherichia*, welche Hauptangelpunkte mehrerer Resistenzgentyphen waren. Daraus schließen die Autoren, dass eine Ernährungsintervention möglicherweise eine effektive Methode für die Schwächung des Darm-Resistoms darstellen könnte.

Mikrobiom und Darm-Hirn-Achse

Hirnstruktur und Emotionen im Zusammenhang mit mikrobiellen Profilen des Darms

Tillisch K, Mayer EA, Gupta A, et al. Brain Structure and Response to Emotional Stimuli as Related to Gut Microbial Profiles in Healthy Women. Psychosom Med. 2017 Oct;79(8):905-913. doi: 10.1097/PSY.0000000000000493..

Interaktionen zwischen Hirn und Darm-Mikrobiota spielen für die menschliche Gesundheit und das Verhalten möglicherweise eine wichtige Rolle. Obwohl in Nager-Modellen Auswirkungen der Darm-Mikrobiota auf emotionale, nozizeptive und soziale Verhaltensweisen gezeigt wurden, gibt es bislang wenig translationale Evidenz beim Menschen. In dieser Studie identifizieren die Verfasser nach eigener Aussage anhand von Profilen der Darm-Mikrobiota gebündelte Hirn- und Verhaltenscharakteristika gesunder Frauen. Hierfür wurden Stuhlproben von 40 Frauen 16S-rRNA-Profilings unterzogen. Mithilfe von *Partitioning Around Medoids* wurden mikrobielle Cluster identifiziert. Mittels funktioneller Magnetresonanztomographie wurde eine kortikale Bildgebung erhalten. Mikrobiota-basierte Gruppenunterschiede wurden anhand der Reaktion auf affektive Bilder analysiert. Strukturelle und Diffusions-Tensor-Bildgebung lieferten Daten der grauen Hirnsubstanz (Volumen, kortikale Dicke, mittlere Krümmung, Oberfläche) sowie der Faserdichte zwischen Regionen. Eine Diskriminanzanalyse mittels kleinsten partiellen Quadraten (*partial least squares discriminant analysis*) wurde zur Unterscheidung der Mikrobiota-Cluster angewendet, indem Maße der weißen und grauen Substanz herangezogen wurden. Im Ergebnis wurden zwei bakterielle Genus-basierte Cluster identifiziert, eines mit größerer *Bacteroides*-Vielfalt ($n = 33$) und eines mit größerer *Prevotella*-Vielfalt ($n = 7$). Die *Prevotella*-Gruppe zeigte geringere hippocampale Aktivität beim Betrachten von Bildern mit negativen Valenzen. Die Bildgebung der weißen und grauen Substanz unterschied zwischen beiden Clustern mit einer Genauigkeit von jeweils 66,7% und 87,2%. Das *Prevotella*-Cluster war mit Unterschieden in den Emotionen-, Aufmerksamkeit- und Sensorik-verarbeitenden Regionen assoziiert. Das *Bacteroides*-Cluster zeigte eine größere Prominenz der grauen Substanz in Kleinhirn, Frontalhirn und Hippocampus. Diese Ergebnisse stützen nach Einschätzung der Autoren das Konzept der Hirn-Darm-Mikrobiota-Interaktionen bei gesunden Menschen. Es seien aber weitere Untersuchungen der Interaktion zwischen Darmmikroben, Gehirn und Affekt beim Menschen erforderlich, um präklinische Studien zu erklären, denen zufolge mikrobielle Modulation Stimmung und Verhalten beeinflussen könne.

Interaktionen zwischen Mikrobiota, Immun- und Nervensystem bei Gesundheit und Erkrankung

Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. Nat Neurosci. 2017 Feb;20(2):145-155. doi: 10.1038/nn.4476.

Eine reichhaltige Ansammlung von Mikroorganismen, die den Gastrointestinaltrakt besiedeln und die kollektiv als die Darm-Mikrobiota bezeichnet werden, beeinflusst tiefgreifend viele Aspekte der Wirtsphysiologie, einschließlich Verstoffwechslung von Nährstoffen, Resistenz gegen Infektion und Entwicklung des Immunsystems. Studien zur Darm-Hirn-Achse zeigen eine zentrale Rolle der Darm-Mikrobiota bei der Steuerung der Hirnentwicklung und des Verhaltens, und das Immunsystem wird zunehmend als wichtiger Regulator dieser Interaktionen angesehen. Intestinale Mikroben modulieren die Reifung und Funktion gewebeständiger Immunzellen im ZNS. Mikroben beeinflussen außerdem die Aktivierung peripherer Immunzellen, die wiederum Antworten auf Neuroinflammation, Hirnläsionen, Autoimmunität und Neurogenese regulieren. Entsprechend sind sowohl die Darm-Mikrobiota als auch das Immunsystem an der Ätiopathogenese oder Manifestation von Entwicklungsstörungen des Nervensystems, psychiatrischen und neurodegenerativen Erkrankungen beteiligt, so beispielsweise bei Autismus-Spektrum-Störung, Depression und Alzheimer-Erkrankung. In dem hier vorgestellten Review wird die Rolle von zentralnervösen und peripheren Immun-Signalwegen in der Mikrobiota-Darm-Hirn-Kommunikation bei Gesundheit und neurologischen Erkrankungen diskutiert.

Mikrobiom und Ernährung

Brot verändert klinische Parameter und induziert Darm-Mikrobiom-assoziierte individuelle glykämische Antworten

Korem T, Zeevi D, Zmora N, et al. Bread Affects Clinical Parameters and Induces Gut Microbiome-Associated Personal Glycemic Responses. Cell Metab. 2017 Jun 6;25(6):1243-1253.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2017.05.002.

Brot wird täglich von Milliarden von Menschen konsumiert, die Evidenz zu seinen klinischen Auswirkungen ist jedoch widersprüchlich. Hier wird eine randomisierte Crossover-Studie über zwei einwöchige Ernährungsinterventionen vorgestellt, die die Aufnahme entweder eines traditionell hergestellten, Sauerteig-basierten Vollkornbrots oder eines industriell hergestellten Weißbrots verglich. Dabei wurden keine signifikanten unterschiedlichen Auswirkungen des Brottyps auf viele der klinischen Parameter festgestellt. Die Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota blieb personenspezifisch während der Studiendurchführung und zeigte sich generell resilient gegenüber der Intervention. Nach eigener Aussage zeigen die Verfasser der Studie statistisch signifikante interpersonelle Variabilität bei der glykämischen Antwort auf verschiedene Brottypen, was bedeuten könnte, dass die Abwesenheit eines phänotypischen Unterschieds zwischen den Brottypen auf einen personenspezifischen Effekt zurückzuführen ist. Weiterhin wird gezeigt, dass derjenige Brottyp, der eine geringere glykämische Antwort bei einer einzelnen Person induziert, allein auf der Basis

von präinterventionellen Daten zum Mikrobiom vorhergesagt werden kann. Zusammengefasst präsentieren die Autoren hier nach eigener Aussage eine deutliche Personalisierung sowohl bei der Verstoffwechslung von Brot als auch beim Darm-Mikrobiom, was darauf hindeutet, dass bei der Untersuchung von Ernährungseffekten personenspezifische Faktoren berücksichtigt werden sollten.

Ungewöhnliche Sub-Genus-Assoziationen von Prevotella und Bacteroides im Stuhl mit spezifischen Ernährungsmustern

De Filippis F, Pellegrini N, Laghi L, Gobetti M, Ercolini D. Unusual sub-genus associations of faecal Prevotella and Bacteroides with specific dietary patterns. Microbiome. 2016 Oct 21;4(1):57. PubMed PMID: 27769291; PubMed Central PMCID: PMC5073871

Anerkanntermaßen hat die Ernährung einen Effekt auf die Ausprägung der Darm-Mikrobiota. Viele Studien stellen eine Verbindung zwischen einem gesteigerten *Prevotella*-Vorkommen und einer faserreichen Ernährung her, während die *Bacteroides*-Vielfalt üblicherweise mit der Aufnahme von an tierischem Fett und Protein reicher Nahrung assoziiert wird. Allerdings können eng verwandte Spezies und Stämme über unterschiedliche genetische Pools verfügen; daher sollten weiterführende Studien darauf abzielen, zu verstehen ob Spezies desselben Genus übereinstimmend bestimmten Ernährungsmustern zuzuordnen sind oder auf Veränderungen der Ernährung gleich reagieren. In der hier vorgestellten Studie wurde Oligotypisierung von 16S-rRNA-Sequenzierungsdaten verwendet, um die Diversität innerhalb der *Prevotella*- und *Bacteroides*-Genera in Stuhlproben von omnivoren und nicht-omnivoren Individuen einer zuvor untersuchten Kohorte auszunutzen. Hierbei wurde eine große Heterogenität in der Zusammensetzung der Oligotypen festgestellt. Verschiedene Oligotypen innerhalb desselben Genus zeigten unterschiedliche Korrelationsmuster mit Nahrungskomponenten und dem Metabolom. Die Autoren beobachteten, dass manche *Prevotella*-Oligotypen signifikant mit einer pflanzlich basierten Ernährungsweise, während anderes mit tierischen Nahrungsbestandteilen assoziiert sind, und dass dasselbe auf *Bacteroides* zutrifft. Eine unkritische Assoziation von *Bacteroidetes*-Genera mit spezifischen Ernährungsmustern könnte daher nach Einschätzung der Verfasser dieser Publikation zu einer vereinfachten Sicht führen, die nicht die Sub-Genus-Diversität und die möglicherweise unterschiedlichen Antworten auf Nahrungs-komponenten berücksichtigt. Zusammengefasst wird in dieser Studie dargelegt, dass *Prevotella*- und *Bacteroides*-Oligotypen unterschiedliche Korrelationsmuster mit Nahrungsbestandteilen und dem Metabolom aufweisen. Diese Ergebnisse belegen, so die Verfasser, eine aktuell stattfindende übermäßige Vereinfachung von Ernährungs-abhängigen Mikroben-Wirts-Assoziationen und bekräftigen, dass Sub-Genus-Unterschiede bei der Planung von Mikrobiota-Modulationen zur Förderung von Gesundheit berücksichtigt werden müssen.

Probiotika

Rechtzeitige Anwendung von Probiotika bei hospitalisierten Erwachsenen beugt

einer Clostridium difficile-Infektion vor

Shen NT, Maw A, Tmanova LL, Pino A, Ancy K, Crawford CV, Simon MS, Evans AT. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents Clostridium difficile Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. Gastroenterology. 2017 Jun;152(8):1889-1900.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.003.

Vorangegangene systematische Reviews lieferten Belege für die Wirksamkeit von Probiotika zur Verhinderung einer *Clostridium difficile*-Infektion (CDI), dennoch empfehlen die Leitlinien die Probiotika-Gabe zur CDI-Prävention nicht. Hier wurde daher ein aktualisiertes systematisches Review durchgeführt, um bei der Entscheidungsfindung in der klinischen Praxis zu helfen. Hierfür wurden MEDLINE, EMBASE, das *International Journal of Probiotics and Prebiotics* und die *Cochrane Library*-Datenbanken nach randomisierten Kontrollstudien durchsucht, welche die Anwendung von Probiotika im Zusammenhang mit CDI bei antibiotisch behandelten Erwachsenen im Krankenhaus evaluierten. Zwei Autoren extrahierten unabhängig voneinander Daten und erhoben das Risiko für Verzerrung und sowie die Gesamtqualität der Evidenz. Primäre und sekundäre *Outcomes* waren die Inzidenz der CDI bzw. unerwünschte Ereignisse. Nachfolgende Analysen untersuchten die Auswirkungen der probiotischen Spezies, Dosierung, *Timing*, Rezeptur, Dauer und Studienqualität. Es wurden Daten aus 19 Publikationen analysiert, die insgesamt 6261 Studienteilnehmer umfassten. Die CDI-Inzidenz in der Probiotika-Kohorte, 1,6% (54 von 3277), war niedriger als diejenige der Kontrollgruppe, 3,9% (115 von 2984; $p < 0,001$). Das gepoolte relative Risiko für CDI bei den Probiotika-Anwendern betrug 0,42 (95%-Konfidenzintervall: 0,30-0,57; I² = 0,0%). Die Meta-Regressionsanalyse zeigte, dass Probiotika signifikant wirksamer waren, wenn sie in größerer zeitlicher Nähe zur ersten Antibiotika-Dosis angewendet wurden, bei mit jedem bis zum Beginn der Probiotika-Gabe verstreichenden Tag sinkender Wirksamkeit ($p = 0,04$); Probiotika, die innerhalb von 2 Tagen nach Beginn einer antibiotischen Therapie gegeben wurden, verursachten eine stärkere Risikoreduktion für CDI (relatives Risiko: 0,32; 95%-Konfidenzintervall: 0,22-0,48; I² = 0%) als eine spätere Gabe (relatives Risiko: 0,70; 95%-Konfidenzintervall: 0,40-1,23; I² = 0%; $p = 0,02$). Es wurde bei denjenigen Patienten, die Probiotika erhielten, kein erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse festgestellt. Die Gesamtqualität der Evidenz war hoch. Die Autoren resümieren, dass sie im vorgestellten systematischen Review mit Meta-Regressionsanalyse Evidenz gefunden haben, dass eine Probiotika-Gabe in größerer zeitlicher Nähe zur ersten Antibiotika-Dosis das CDI-Risiko bei hospitalisierten Erwachsenen um über 50% senkt. Zukünftige Forschungsprojekte sollten ihrer Einschätzung nach auf die optimale Dosierung von Probiotika, Spezies und Rezeptur fokussieren.

Präbiotika reduzieren das Körperfett und verändern die intestinale Mikrobiota bei adipösen Kindern

Nicolucci AC, Hume MP, Martínez I, Mayengbam S, Walter J, Reimer RA. Prebiotics Reduce Body Fat and Alter Intestinal Microbiota in Children Who Are Overweight or With Obesity. Gastroenterology. 2017 Sep;153(3):711-722. doi: 10.1053/j.gastro.2017.05.055.

Nach Meinung der Verfasser dieser Studie könnte es möglich sein, die intestinale Mikrobiota mithilfe von Präbiotika oder anderen Wirkstoffen zu manipulieren, um Adipositas vorzubeugen oder zu behandeln. Jedoch ist wenig bekannt über die Fähigkeit von Präbiotika, bei Kindern mit Übergewicht/Adipositas die Darm-Mikrobiota spezifisch zu modifizieren oder Körpergewicht zu reduzieren. Die hier vorliegende randomisierte Kontrollstudie zielt daher auf die Erforschung der Auswirkungen von Präbiotika auf Körperzusammensetzung, Inflammationsmarker, Gallensäuren in Stuhlproben und Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota bei übergewichtigen oder adipösen Kindern ab. Hierfür wurde an der *University of Calgary* in Kanada eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte *Single-Center*-Studie mit zwei getrennten Kohorten (März 2014 und August 2014) durchgeführt. Studienteilnehmer waren 7-12 Jahre alte, übergewichtige oder adipöse (oberhalb der 85. Perzentile des *Body Mass Index*), ansonsten aber gesunde Kinder. Die Probanden wurden nach dem Zufallsprinzip Gruppen zugeteilt, welche über 16 Wochen einmal täglich entweder mit Oligofruktose angereichertes Inulin (OI; 8 g/Tag; $n = 22$) oder ein Maltodextrin-Placebo (isokalorische Dosis; $n = 20$) erhielten. Fettmasse und Magermasse wurden mithilfe von Dual-Röntgen-Absorptiometrie gemessen. Körpergröße und -gewicht sowie Hüftumfang wurden basal und anschließend alle 4 Wochen erhoben. Blutproben wurden zur *Baseline* und nach 16 Wochen gewonnen und im Hinblick auf Lipide, Zytokine, Lipopolysaccharide und Insulin analysiert. Stuhlproben wurden basal und nach 16 Wochen gewonnen; Gallensäuren wurden per Hochleistungsflüssigkeits-Chromatographie charakterisiert und die Zusammensetzung der Mikrobiota mittels 16S-rRNA-Sequenzierung und quantitative Polymerase-Kettenreaktion analysiert. Als primärer *Outcome* wurde die prozentuale Veränderung des Körperfetts von *Baseline* zu Woche 16 definiert. Nach 16 Wochen zeigten Kinder, die OI konsumiert hatten, signifikante Reduktionen des Z-Score des Körpergewichts (Abnahme um 3,1%), des Körperfettanteil (-2,4%) und des Stammfettanteil (-3,8%), im Vergleich zu den Kindern, die Placebo erhalten hatten (jeweils +0,5%, +0,05% und -0,3%). Die Kinder, die OI erhalten hatten, wiesen außerdem eine verglichen mit der *Baseline* signifikant reduzierte Konzentration von Interleukin 6 auf (-15%) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (+25%). Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Serum-Triglyzeride (-19%) in der OI-Gruppe. Die quantitative Polymerase-Kettenreaktion ergab eine signifikante Steigerung von *Bifidobacterium spp.* in der OI-Gruppe im Vergleich mit den Kontrollen. Die 16S-rRNA-Sequenzierung wies signifikante Steigerungen von Spezies des Genus *Bifidobacterium* und Reduktionen von *Bacteroides vulgatus* in der OI-Gruppe nach. In den Stuhlproben waren die Konzentrationen von primären Gallensäuren bei der Placebo-Gruppe nach der 16-wöchigen Studienperiode erhöht, jedoch nicht in der OI-Gruppe. Die Ergebnisse dieser Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie fassen die Verfasser so zusammen, dass ein Präbiotikum (OI) die intestinale Mikrobiota selektiv veränderte und den Z-Score des Körpergewichts, den Körperfettanteil, Stammfettanteil sowie die Interleukin 6-Konzentration im Serum bei Kindern mit Übergewicht oder Adipositas signifikant senkte.

Schwangerschaft und frühe Lebensjahre

Ethnische und ernährungsbezogene Unterschiede im Mikrobiom gesunder Säuglinge

Stearns JC, Zulyniak MA, de Souza RJ, et al. Ethnic and diet-related differences in the healthy infant microbiome. Genome Med. 2017 Mar 29;9(1):32. doi: 10.1186/s13073-017-0421-5.

Der Darm eines Säuglings wird bald nach der Geburt rasch von Mikroorganismen kolonisiert, und die Zusammensetzung der Mikrobiota ist im ersten Lebensjahr dynamisch. Obwohl ein stabiles Mikrobiom nicht vor dem 1. bis 3. Geburtstag etabliert wird, scheint die Darm-Mikrobiota eines Säuglings, so die Autoren dieser Studie, ein wichtiger Prädiktor für Gesundheits-*Outcomes* im späteren Leben zu sein. Sie gewannen Stuhlproben von 173 kaukasischen und 182 südasiatischen einjährigen Säuglingen aus zwei kanadischen Geburtskohorten, um einen Einblick zu gewinnen, wie mütterliche und frühkindliche Expositionen die Entwicklung der Darm-Mikrobiota beeinflussen. Sie untersuchten, ob die Darm-Mikrobiota der Säuglinge je nach Ethnizität (im Sinne von Personengruppen, die bestimmte ethnische, kulturelle, religiöse oder andere Eigenschaften gemeinsam haben) und je nach Ernährungspraktik differenzierte und berücksichtigten dabei Abweichungen der mütterlichen und kindlichen Expositionen (wie etwa mütterliche Antibiotika-Einnahme, Gestationsdiabetes, Vegetarismus, Ernährung des Kindes mit Milch, Zeitpunkt der Beikost-Einführung, Geburtsgewicht des Kindes und Gewichtszunahme im ersten Lebensjahr). Die Autoren zeigen nach eigenen Angaben, dass Ethnizität und Art der Ernährung unabhängig voneinander das kindliche Darm-Mikrobiom zum Zeitpunkt des 1. Geburtstags beeinflussen und dass ethnische Unterschiede sich in der Alpha-Diversität widerspiegeln, ebenso wie in einem verstärkten Vorkommen von Milchsäurebakterien bei Südasiaten und einem verstärkten Vorkommen von Genera der Ordnung der *Clostridiales* bei weißen Kaukasiern. Daraus schließen die Autoren, dass das kindliche Darm-Mikrobiom von Ethnizität und Ernährungsgewohnheiten im ersten Lebensjahr beeinflusst wird. Ethnische Unterschiede im Darm-Mikrobiom könnten nach ihrer Ansicht mütterliche bzw. kindliche Ernährungsunterschiede widerspiegeln. Ob diese Unterschiede mit späteren kardiometabolischen *Outcomes* assoziiert sind, könne aber erst nach einem prospektiven *Follow-up* festgestellt werden.

Intestinale Mikrobiota bei Säuglingen mit Risiko für allergische Erkrankungen: Auswirkungen von Präbiotika bei atopischer Dermatitis

Wopereis H, Sim K, Shaw A, Warner JO, Knol J, Kroll JS. Intestinal microbiota in infants at high risk for allergy: Effects of prebiotics and role in eczema development. J Allergy Clin Immunol. 2017 Sep 1. pii: S0091-6749(17)31343-X. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.054. [Epub ahead of print]

Die Entwicklung der Darm-Mikrobiota in der Kindheit ist wichtig für die Reifung des Immunsystems. Abweichungen in Kolonisierungsmustern sind mit allergischen

Manifestationen wie atopischer Dermatitis in Verbindung gebracht worden, aber die genauen Dysfunktionen des Mikrobioms, die einer Allergie zugrunde liegen, sind bislang unklar. Die Autoren dieser Studie haben die Darm-Mikrobiota von 138 Säuglingen mit erhöhtem Allergierisiko untersucht, die an einer klinischen Studie teilnahmen, die die Wirksamkeit einer teilweise hydrolysierten, mit nicht-verdaulichen Oligosacchariden versetzten Protein-Säuglingsnahrung zur Prävention von atopischer Dermatitis erforschte. Das Ziel war, die Auswirkungen von Interventionen und Stillen auf die fäkale Mikrobiota zu untersuchen. Zusätzlich strebten die Forscher die Identifizierung mikrobieller Muster an, welche mit dem Auftrittszeitpunkt von atopischer Dermatitis assoziiert sind. Hierfür wurden mithilfe von 16S-rRNA-Gensequenzierung die bakteriellen taxonomischen Zusammensetzungen in den ersten 26 Lebenswochen analysiert. Außerdem wurden der fäkale pH-Wert und die Konzentrationen mikrobieller Stoffwechselprodukte gemessen. Die Stuhlproben derjenigen Säuglinge, die teilweise hydrolysierte, mit nicht-verdaulichen Oligosacchariden versetzte Protein-Säuglingsnahrung erhielten, waren im Hinblick auf mikrobielle Zusammensetzung, Metabolite und pH-Wert denen gestillter Säuglinge ähnlicher als diejenigen von Säuglingen, die Standard-Säuglingsnahrung auf Kuhmilch-Basis erhielten. Säuglinge, die bis zu einem Alter von 18 Monaten eine atopische Dermatitis entwickelt hatten, wiesen temporäre Unterschiede auf, die durch eine verringerte relative Vielfalt von *Parabacteroides* und *Enterobacteriaceae* im Alter von 4 Wochen und eine verringerte relative Vielfalt von Butyrat-produzierenden Milchsäurebakterien, namentlich *Eubacterium* und *Anaerostipes*-Spezies, im Alter von 26 Wochen charakterisiert waren, was durch erhöhte Laktat- und erniedrigte Butyrat-Konzentrationen bestätigt wurde. Zusammengefasst zeigten die Autoren dieser Studie, dass eine teilweise hydrolysierte Protein-Säuglingsnahrung mit spezifischen Präbiotika die Darm-Mikrobiota derjenigen von gestillten Säuglingen ähnlicher machte. Zusätzlich wurde eine mögliche Verbindung zwischen mikrobieller Aktivität und dem Auftrittszeitpunkt von atopischer Dermatitis identifiziert, welche eine suboptimale Implementierung der Darm-Mikrobiota in spezifischen Entwicklungsstadien von Säuglingen mit hohem Allergierisiko bedeuten könnte.

Trends und Entdeckungen

Die mikrobielle Gen-Zusammensetzung bestimmt die Langlebigkeit des Wirts

Han B, Sivaramakrishnan P, Lin CJ, Neve IAA, He J, Tay LWR, Sowa JN, Sizovs A, Du G, Wang J, Herman C, Wang MC. Microbial Genetic Composition Tunes Host Longevity. *Cell*. 2017 Jun 15;169(7):1249-1262.e13. doi: 10.1016/j.cell.2017.05.036.

Die Homöostase der Darm-Mikrobiota beeinflusst in hohem Maße die Gesundheit und das Altern des Wirts. Die Entwicklung gentechnisch hergestellter Probiotika halten die Autoren dieser Studie für ein vielversprechendes neues Therapie-Paradigma, um gesundes Altern zu fördern. Sie haben in der vorliegenden Publikation durch Screening von 3983 *Escherichia coli*-Mutanten entdeckt, dass durch Auslöschung von 29 bakteriellen Genen die Langlebigkeit des Wirts *Caenorhabditis elegans* gesteigert werden konnte. Ein Dutzend dieser bakteriellen Mutanten schützen den Wirt außerdem vor

altersbezogener Progression von Tumorwachstum und Akkumulation von Beta-Amyloiden. Mithilfe mechanistischer Methoden wurde gezeigt, dass fünf bakterielle Mutanten die Langlebigkeit durch gesteigerte Sekretion des Polysaccharids M-Antigen (*colanic acid*, CA) fördern, das mitochondriale Dynamiken und die Antwort auf ungefaltete Proteine (*unfolded protein response*, UPRmt) beim Wirt regulieren. Aufgereinigte CA-Polymere reichen aus, um die Langlebigkeit via ATFS-1 zu fördern, den UPRmt-responsiven Transkriptionsfaktor des Wirts. Darüber hinaus sind die durch CA induzierten mitochondrialen Veränderungen und Langlebigkeitseffekte über verschiedene Spezies hinweg konserviert. Insgesamt konnten anhand der hier vorgestellten Ergebnisse nach Einschätzung der Autoren molekulare Zielstrukturen für die Entwicklung von Langlebigkeit-fördernden Mikroben und ein bakterieller Metabolit, der durch Beeinflussung der Mitochondrien des Wirts ebenfalls zur Langlebigkeit beiträgt, identifiziert werden.

Metabolismus von Wirt und Mikrobe bestimmt Wirksamkeit von Krebsmedikation

Scott TA, Quintaneiro LM, Norvaisas P, et al. Host-Microbe Co-metabolism Dictates Cancer Drug Efficacy in C. elegans. Cell. 2017 Apr 20;169(3):442-456.e18. doi: 10.1016/j.cell.2017.03.040.

Pyrimidin- und Pyrimidinnucleosidanaloga sind die Therapie der ersten Wahl bei Kolorektalkarzinomen, jedoch ist ihre Wirksamkeit hochvariabel von Patient zu Patient. Die Autoren dieser Studie stellten die Frage auf, ob Darmmikroben, eine bekannte Ursache für interindividuelle Variabilität, die Medikamentenwirksamkeit beeinträchtigen können. Nach Kombination zweier lenkbarer genetischer Modelle, dem Bakterium *E. coli* und dem Fadenwurm *C. elegans*, wurden dreifache Hochdurchsatz-Screenings durchgeführt, die die Wirt-Mikrobe-Medikament-Interaktionen zugrunde liegende Komplexität entschlüsselten. Die Autoren berichten, dass Mikroben die Effekte von Pyrimidin- und Pyrimidinnucleosidanaloga durch wechselseitige metabolische Umwandlung von Medikamenten entweder verstärken oder unterdrücken können, wobei die bakterielle Verstoffwechslung von Vitamin B6, B9 und Ribonukleotiden eine Rolle spielt. Des weiteren verstärken Störungen der bakteriellen Deoxynukleotid-Pools die 5-FU-induzierte Autophagie und den Zelltod in Wirtszellen, was ein durch die Nucleosid-Diphosphatase-Kinase NDK1 regulierter Effekt ist. Die in dieser Studie präsentierten Daten deuten auf eine zweifache bakterielle Mediation der Wirkungen von Pyrimidin- und Pyrimidinnucleosidanaloga auf den Wirts-Stoffwechsel hin, die zur Wirksamkeit der Medikamente beiträgt. Nach Einschätzung der Verfasser unterstreichen diese Ergebnisse die potentielle therapeutische Bedeutung einer Manipulation der intestinalen Mikrobiota, um die metabolische Gesundheit des Wirts sicherzustellen und Krankheiten zu behandeln.