



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

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 eine Anleitung für Mikrobiom-Analysen für Kliniker, wie körperliche Aktivität die Darmmikrobiota moduliert, über den Einfluss nicht-antibiotischer Medikamente auf Darmbakterien, die Manipulation der Mikrobiota für Gewichtsveränderungen, den Zusammenhang zwischen Darmmikrobiom von Säuglingen und deren kognitive Entwicklung, eine Verbindungen zwischen Darmmikrobiom und Schwangerschaftsdiabetes, die wirtsgenetische Kontrolle des oralen Mikrobioms in Gesundheit und Krankheit 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

Mikrobiom-Analyse für Kliniker: Eine Anleitung

Claesson MJ, Clooney AG, O'Toole PW. A clinician's guide to microbiome analysis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017 Oct;14(10):585-595. doi: 10.1038/nrgastro.2017.97.

Die Analyse des Mikrobioms schließt die Bestimmung der Zusammensetzung und Funktion einer Gesellschaft von Mikroorganismen an einem bestimmten Ort ein. Für den Gastroenterologen eröffnet diese Technologie eine sich schnell entwickelnde Bandbreite an Herausforderungen und Möglichkeiten neuer Einblicke in die Patientengesundheit auf Grundlage der Charakterisierung der Mikrobiota in intestinalen, hepatischen oder extraintestinalen Proben. Veränderungen der Zusammensetzung der Darmmikrobiota korrelieren mit intestinalen und extraintestinalen Erkrankungen und die Mikrobiota ist – obwohl nur wenige Mechanismen bekannt sind – eine attraktive Zielstruktur sowohl für Biomarker, die zur Detektion und Behandlung von Erkrankungen entwickelt werden, als auch für potentielle Therapeutika. In diesem Review werden die wichtigsten Punkte zusammengefasst, mit denen Neulinge auf dem Feld konfrontiert werden und die bei der Planung neuer Projekte in der Mikrobiom-Forschung eine Rolle spielen. Die Verfasser stellen auf Grundlage der aktuellen technologischen Optionen und ihrer eigenen Erfahrungen mit Sequenzierungs-Plattformen Empfehlungen auf. Außerdem liefern sie Perspektiven zukünftiger Anwendungen der Mikrobiom-Forschung, von denen sie nach eigener Aussage hoffen, dass sie deutlich machen, wie vielversprechend diese Technologie für klinische Anwendungen sei.

Die Darmmikrobiota gesunder Älterer ähnelt derjenigen gesunder junger Probanden

Bian G, Gloor GB, Gong A, Jia C, Zhang W, Hu J et al. The Gut Microbiota of Healthy Aged Chinese Is Similar to That of the Healthy Young. mSphere. 2017 Sep 27;2(5). pii: e00327-17. doi: 10.1128/mSphere.00327-17..

Die Mikrobiota älterer Menschen wird in der Literatur mal als vielfältiger, mal als weniger vielfältig als diejenige jüngerer Kohorten beschrieben, jedoch sind die verwendeten Vergleichsgruppen und die Definitionen der älteren Population in den verschiedenen Studien unterschiedlich. Die Unterschiede werden häufig durch statistische Tests der Null-Hypothese beschrieben, welche bekanntlich oft an großen multivariaten Proben nicht reproduziert werden können. Die Autoren dieser Studie haben daher die Darmmikrobiota einer Querschnittskohorte von über 1000 gesunden chinesischen Probanden im Alter von 3 bis über 100 Jahren gesammelt und untersucht. Für die Analyse der Ergebnisse der 16S-rRNA-Gensequenzierung wurde ein Analyseparadigma von Daten der Zusammensetzung, gekoppelt mit der gemessenen Effektgröße, verwendet, mit

welchem die Ordination, differentielle Vielfalt und Korrelation in einem einheitlichen und reproduzierbaren Rahmen untersucht und analysiert werden können. Die Analyse ergab, so die Verfasser der Studie, mehrere überraschende Ergebnisse im Vergleich zu anderen Kohorten. Erstens war die Gesamtzusammensetzung der Mikrobiota in der Gruppe der älteren Probanden ähnlich derjenigen der Jahrzehnte jüngeren Studienteilnehmer. Zweitens fanden sich die größten Unterschiede der Mikrobiota-Profile vor dem 20. Lebensjahr. Drittens veränderte sich die Darmmikrobiota zwischen dem 30. Lebensjahr und einem Alter von über 100 Jahren nur geringfügig. Viertens schien die Darmmikrobiota der Männer vielfältiger als die der Frauen zu sein. Zusammengefasst legen die hier vorgestellten Ergebnisse nahe, dass sich die Mikrobiota gesunder Älterer in dieser Querschnittsstudie nur wenig von der gesunder junger Menschen derselben Population unterschied, wobei die kleineren Abweichungen, die tatsächlich existieren, von der Vergleichskohorte abhängen. In dieser Studie wird über die Anwendung der Analyse von Zusammensetzungsdaten in großem Maßstab berichtet, um eine Baseline-Zusammensetzung der Mikrobiota in einer in hohem Maße gesunden Kohorte der chinesischen Bevölkerung zu etablieren. Diese Baseline wird, so die Verfasser, als Vergleichsgröße für zukünftige Kohorten mit chronischen oder akuten Erkrankungen dienen. Zusätzlich zum erwarteten Unterschied zwischen der Mikrobiota von Kindern und derjenigen von Erwachsenen ergab diese Studie, dass die Mikrobiota der älteren Individuen dieser Population in fast allen Aspekten derjenigen von gesunden Menschen derselben Population ähnelte, welche viele Jahre jünger sind. Die Autoren vermuten, dass diese Ähnlichkeit die Folge von aktiven und gesunden Lebensstil und Ernährung ist, obwohl Ursache und Wirkung in dieser (oder jeder anderen) Querschnittsstudie nicht zugeordnet werden können. Ein überraschendes Ergebnis war nach Einschätzung der Forschungsgruppe, dass die Darmmikrobiota der Studienteilnehmer zwischen 20 und 30 Lebensjahren sich von denjenigen aller anderer Altersgruppen reproduzierbar unterschied.

Mikrobiom und (Darm-)Gesundheit

Wie körperliche Aktivität bei Erkrankungen die Darmmikrobiota modulieren könnte

Codella R, Luzi L, Terruzzi I. Exercise has the guts: How physical activity may positively modulate gut microbiota in chronic and immune-based diseases. Dig Liver Dis. 2018 Apr;50(4):331-341. doi: 10.1016/j.dld.2017.11.016.

Die wenigen zu diesem Thema existierenden Forschungsergebnisse an Menschen und Tieren legen nahe, so die Verfasser des hier vorgestellten Reviews, dass Sport eine förderliche Rolle für die Darmgesundheit spielen könnte. Die kardiorespiratorische Fitness korreliert mit Parametern, die mit der Gesundheit des Darms assoziiert sind, wie etwa taxonomischer Vielfalt und Reichtum der Mikrobiota. Körperliche Betätigung

könnte die mikrobielle Vielfalt des Darms durch mehrere Mechanismen vergrößern, einschließlich der Förderung eines antiinflammatorischen Zustands. Mit Erkrankungen assoziierte mikrobielle Funktionen sind in früheren Studien zum erblichen Typ 1-Diabetes mellitus (T1D) mit bestimmten Taxa in Verbindung gebracht worden. Die Autoren empfehlen eine einheitliche Studie zu T1D auf Basis verschiedener Ansätze, einschließlich der körperlichen Aktivität. In diesem Review wird vor dem Hintergrund der belegten Beziehung zwischen Darmfunktion und Gesundheit beim Menschen untersucht, wie Sport die Darmmikrobiota und Charakteristika des Mikrobioms bei chronischen und immunologischen Erkrankungen möglicherweise moduliert.

Einfluss nicht-antibiotischer Medikamente auf Darmbakterien beim Menschen

Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, Zeller G, Telzerow A, Anderson EE, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. Nature. 2018 Mar 29;555(7698):623-628. doi: 10.1038/nature25979.

Einige weitverbreitete nicht-antibiotische Medikamente sind in jüngerer Vergangenheit mit Veränderungen der Zusammensetzung des Darmmikrobioms assoziiert worden, jedoch ist das Ausmaß dieses Phänomens bislang unbekannt. In der hier präsentierten Studie wurden über 1000 erhältliche Medikamente gegen 40 repräsentative Stämme von Darmbakterien überprüft und festgestellt, dass 24% der auf menschliche Zielstrukturen gerichteten Medikamente aus allen therapeutischen Kategorien das Wachstum mindestens eines Stammes *in vitro* inhibierten. Bestimmte Kategorien, wie beispielsweise die chemisch diversen Antipsychotika, waren in dieser Gruppe überrepräsentiert. Die Auswirkungen von auf menschliche Zielstrukturen gerichteten Medikamenten auf Darmbakterien spiegeln sich in ihren Antibiotika-ähnlichen Nebenwirkungen bei Menschen wider und sind konkordant mit anderen Studien menschlicher Kohorten. Die Empfänglichkeiten für Antibiotika und auf menschliche Zielstrukturen gerichtete Medikamente korrelieren über die bakteriellen Spezies hinweg miteinander, was nahelegt, dass gemeinsame Resistenzmechanismen bestehen, was die Forscher für manche Medikamente verifizieren konnten. Das potentielle Risiko, dass Nicht-Antibiotika die Resistenz gegen Antibiotika fördern könnten, muss genauer untersucht werden. Die Ergebnisse dieser Studie liefern Ressourcen für die zukünftige Erforschung von Medikamenten-Mikrobiom-Interaktionen, was neue Wege zur Kontrolle von Nebenwirkungen und zur Erschließung neuer Anwendungsgebiete eröffnen und den Einblick in Antibiotika-Resistenzen erweitern könnte.

Mikrobiom und Immunfunktionen

Darmbakterien von MS-Patienten provozieren Symptome in Mausmodellen

Cekanaviciute E, Yoo BB, Runia TF, Debelius JW, Singh S, Nelson CA, et al. Gut bacteria from multiple

sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 Oct 3;114(40):10713-10718. doi: 10.1073/pnas.1711235114.

Die Darmmikrobiota reguliert T-Zell-Funktionen im ganzen Körper. Die Autoren dieser Studie stellten die Hypothese auf, dass intestinale Bakterien die Pathogenese von Multipler Sklerose (MS), einer Autoimmunerkrankung des ZNS, beeinflussen und analysierten die Mikrobiome von 71 nicht-behandelter MS-Patienten und 71 gesunden Kontroll-Probanden. Obwohl in der Struktur der mikrobiellen Gesellschaft keine größeren Veränderungen gesehen wurden, identifizierten die Verfasser spezifische bakterielle Taxa, die mit MS signifikant assoziiert waren. *Akkermansia muciniphila* und *Acinetobacter calcoaceticus*, beide bei MS-Patienten erhöht, induzierten proinflammatorische Antworten mononuklearer Zellen im peripheren menschlichen Blut und bei monokolonisierten Mäusen. Im Gegensatz dazu stimulierte *Parabacteroides distasonis*, welches bei den MS-Patienten reduziert war, antiinflammatorisches IL-10 exprimierende CD4⁺CD25⁺-T-Zellen bei Menschen und regulatorische IL-10⁺FoxP3⁺-T-Zellen bei Mäusen. Zu guter Letzt führten Mikrobiota-Transplantate von MS-Patienten auf keimfreie Mäuse zu schwerwiegenden Symptomen experimenteller Autoimmun-Enzephalomyelitis und verringerten Anteilen regulatorischer IL-10⁺-T-Zellen im Vergleich zu Mäusen, die Mikrobiota von gesunden Kontrollen erhalten hatten. Diese Studie, so fassen die Autoren zusammen, identifiziert spezifische Darmbakterien des Menschen, die adaptiven Autoimmun-Antworten regulieren, was auf die Möglichkeit einer therapeutischen Ansteuerung der Mikrobiota in der Behandlung der MS hindeutet.

Sekretorisches IgM des Menschen zielt auf äußerst vielfältige Kommensalen ab

Magri G, Comerma L, Pybus M, Sintes J, Lligé D, Segura-Garzón D, et al. Human Secretory IgM Emerges from Plasma Cells Clonally Related to Gut Memory B Cells and Targets Highly Diverse Commensals. Immunity. 2017 Jul 18;47(1):118-134.e8. doi: 10.1016/j.immuni.2017.06.013.

Sekretorisches Immunglobulin A (SIgA) verstärkt die Wirt-Mikrobiota-Symbiose, wohingegen über SIgM wenig bekannt ist. Die Autoren dieser Studie beobachteten, dass IgM⁺-Plasmazellen (*plasma cells*, PCs) des Darms beim Menschen in höherem Maße als bei Mäusen vorkamen und klonal mit einem großen Repertoire IgM⁺-B-Gedächtniszellen verwandt sind, welche im Darm weit verbreitet, jedoch in systemischen Lymphorganen selten vorhanden sind. Zusätzlich zu einer Darm-spezifischen Gensignatur, welche die IgM⁺-B-Gedächtniszellen mit IgA⁺-B-Gedächtniszellen gemeinsam hatten, waren sie mit manchen IgA⁺-Klonotypen verwandt und wechselten zu IgA in Antwort auf T-Zell-unabhängige oder -abhängige Signale. Diese Signale induzierten reichlich IgM, das - gemeinsam mit SIgM aus klonal assoziierten PCs - Kommensalen der Schleimhaut erkannte. Die vom menschlichen SIgM erkannten Bakterien wurden mit SIgA beschichtet und wiesen gesteigerten Reichtum und erhöhte Vielfalt im Vergleich zu nur mit IgA beschichteten oder unbeschichteten Bakterien auf. Daher entstammt SIgM

möglicherweise eher vorbestehender Gedächtniszellen als neu aktivierten, naiven IgM⁺-B-Zellen und könnten SIgA dabei helfen, äußerst vielfältige kommensale Gesellschaften im Mukus zu verankern.

Mikrobiom und metabolische Bedingungen

Manipulation der Mikrobiota für Gewichtsveränderungen

Allen JM, Mailing LJ, Niemi GM, Moore R, Cook MD, White BA, et al. Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans. Med Sci Sports Exerc. 2017 Nov 20. doi: 10.1249/MSS.0000000000001495. [Epub ahead of print].

Die Manipulation der intestinalen Mikrobiota wird mit Gewichtsveränderungen und Adipositas in Verbindung gebracht. Um bei verschiedenen Patientengruppen den Einfluss spezifischer Agenzien, die die intestinale Flora verändern, auf das Gewicht zu untersuchen, wurde hier eine Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien (*randomized controlled trials*, RCTs) durchgeführt und über die Auswirkungen von Probiotika, Präbiotika, Synbiotika und Antibiotika auf das Gewicht berichtet. Hierfür suchten die Verfasser in den Datenbanken von *Pubmed* und der *Cochrane*-Bibliothek nach Studien an Erwachsenen, Kindern und Säuglingen und evaluierten die Auswirkungen dieser Substanzen auf das Gewicht. Das primäre *Outcome* hierbei war eine Abweichung des Gewichts von der *Baseline*. Die standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs) mit 95%-Konfidenzintervallen wurden errechnet. Die Autoren identifizierten und schlossen 13 RCTs an Erwachsenen, 17 an Kindern und 23 an Säuglingen ein. Die Einnahme von hauptsächlich probiotischen *Lactobacillus*-Produkten zeigte gegensätzliche Befunde bei Erwachsenen und Kindern, nämlich Gewichtsverlust bei den Erwachsenen (SMD -0,54 [-0,83; -0,25]) und geringe Gewichtszunahmen bei den Kindern (SMD 0,20 [0,04; 0,36]) und Säuglingen (SMD 0,30 [-0,01; 0,62]). Die Heterogenität war in den Gruppen der Erwachsenen und Säuglinge substantiell und konnte nicht mit der Intervention oder Patientencharakteristika erklärt werden. Azithromycin-Gabe bei Kindern mit Lungenerkrankungen war mit einer Gewichtszunahme ohne Heterogenität assoziiert (SMD 0,39 [0,24; 0,54]). Über alle Studien hinweg stellten die Verfasser dieser Metaanalyse ein hohes Risiko für selektive Ergebnisdarstellung und für Ergebnisverzerrung durch Schrumpfung („*attrition bias*“) fest, die es erschweren, zuverlässige Schlüsse zu ziehen. Zusammengefasst deutet diese Metaanalyse nach Einschätzung ihrer Verfasser darauf hin, dass Probiotika eine Rolle bei der Förderung von Gewichtsverlust bei Erwachsenen und Gewichtszunahme bei Kindern spielen könnten, wobei jedoch noch zusätzliche Studien erforderlich seien. Obwohl die Gabe von Antibiotika nicht für die Veränderung des Gewichts empfohlen werden kann, führt sie bei Kindern mit Zystischer Fibrose und Bronchiektasie zu einer vorteilhaften Gewichtszunahme.

Alimentation der Darmmikrobiota mit Faserstoffen schützt gegen Adipositas

Zou J, Chassaing B, Singh V, Pellizzon M, Ricci M, Fythe MD, et al. Fiber-Mediated Nourishment of Gut Microbiota Protects against Diet-Induced Obesity by Restoring IL-22-Mediated Colonic Health. Cell Host Microbe. 2018 Jan 10;23(1):41-53.e4. doi: 10.1016/j.chom.2017.11.003.

Die Aufnahme von fermentierbaren Fasern über die Nahrung wirkt einer Adipositas und den assoziierten Parametern des metabolischen Syndroms entgegen. Es wird vermutet, dass die von der Mikrobiota produzierten, von Fasern stammenden kurzkettigen Fettsäuren (*short-chain fatty acids*, SCFAs) und freie Fettsäuren-Rezeptoren einschließlich GPR43 diese Effekte vermitteln. Die Autoren dieser Studie haben beobachtet, dass fermentierbare (Inulin), jedoch nicht unlösliche (Zellulose) Fasern Mäuse deutlich gegen durch fettreiche Ernährung (*high-fat diet*, HFD) induziertes metabolisches Syndrom schützten, dieser Effekt allerdings weder durch Inhibierung der SCFA-Produktion, noch durch genetische Ablation von GPR43 signifikant gestört wurde. Vielmehr, so die Verfasser, dezimiert HFD die Darmmikrobiota, was zu einer verminderten Proliferation der Enterozyten führt, was wiederum in einem Eingriff in die Mikrobiota, geringgradige Inflammation (*low-grade inflammation*, LGI) und metabolischem Syndrom mündet. Die Anreicherung der HFD mit Inulin stellte die Mikrobiota wieder her, ebenso die Produktion von Interleukin-22 (IL-22), die Enterozyten-Proliferation und die Mikrobiota-abhängige antimikrobielle Gen-expression, die mithilfe antibiotischer und keimfreier Ansätze gemessen wurde. Die von Inulin induzierte IL-22-Expression, für die naive Lymphzellen erforderlich waren, beugte dem Eingriff in die Mikrobiota vor und schützte vor LGI und metabolischem Syndrom. Aus ihren Ergebnissen schließen die Verfasser, dass fermentierbare Fasern durch die Ernährung der Mikrobiota und in der Folge Wiederherstellung der IL-22-vermittelten Enterozytenfunktion vor dem metabolischen Syndrom schützt.

Mikrobiom und Darm-Hirn-Achse

Der Stoffwechsel des Kynurenin-Signalwegs und die Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse

Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. Neuropharmacology. 2017 Jan; 112: 399-412. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.07.002.

Es hat sich, so die Verfasser dieses Reviews, herausgestellt, dass die Darmmikrobiota nicht nur die gastrointestinale Physiologie, sondern auch die Funktion des zentralen Nervensystems (ZNS) durch die Modulation von Signalwegen der Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse beeinflusst. Die neurobiologischen Mechanismen zu verstehen, die dem Einfluss zugrunde liegen, den die Darmmikrobiota auf Hirnfunktion und Verhalten ausübt, hat in der Forschung hohe Priorität erlangt. Hierbei liegt ein Fokus auf der mikrobiellen

Regulation des Tryptophan-Stoffwechsels, mit Schwerpunkten auf der Regulation der Serotonin-Synthese und der Kontrolle des Stoffwechsels des Kynurenin-Signalwegs. In diesem Review wird detailliert auf diesen Signalwegs eingegangen, wobei die strukturellen und funktionellen Dynamiken der Darmmikrobiota, sowie die Signalwege der Hirn-Darm-Achse skizziert werden. Die Autoren fassen präklinische und klinische Studien zusammen und legen dar, dass die Darmmikrobiota die ZNS-Physiologie, Angsterkrankungen, Depressionen, Sozialverhalten, Kognition und viszerale Schmerzen beeinflusst. Relevante Studien aus der Neurogastroenterologie zeigen die Bedeutung von Tryptophan und seinen Metaboliten im ZNS und für die gastrointestinale Funktion. Das Review umreißt, wie der Stoffwechsel des Kynurenin-Signalwegs durch die mikrobielle Kontrolle der neuroendokrinen Funktion und Komponenten des Immunsystems reguliert werden könnte. Außerdem wird präklinische Evidenz überprüft, welche direkte und indirekte Mechanismen aufzeigt, durch die die Darmmikrobiota die Verfügbarkeit von Tryptophan für den Stoffwechsel des Kynurenin-Signalwegs mit *Downstream*-Effekten auf die ZNS-Funktion regulieren kann. Die Darmmikrobiota stellt eine praktikable Zielstruktur dar für die Modulation des Stoffwechsels des Kynurenin-Signalwegs. Bemühungen, diesen Ansatz zu entwickeln, werden nach Auffassung der Autoren unser Verständnis dessen, wie die Darmmikrobiota das Hirn und das Verhalten formt, deutlich vergrößern und neue Einblicke in eine erfolgreiche Translation der Forschung zur Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse vom Labortisch zum Krankenbett liefern. Dieser Artikel ist Bestandteil der Sonderausgabe mit dem Titel „Der Kynurenin-Signalweg in Gesundheit und Krankheit“.

Auswirkungen von Rifaximin auf zentrale Antworten auf sozialen Stress

Wang H, Braun C, Enck P. Effects of rifaximin on central responses to social stress – a pilot experiment. Neurotherapeutics 2018 doi: 10.1007/s13311-018-0627-2. [Epub ahead of print]

Von Probiotika, welche die Darmmikrobiota fördern, wurde in der Vergangenheit berichtet, sie reduzierten Stressantworten und verbesserten Gedächtnis und Stimmung. Ob und wie Antibiotika, welche sowohl pathogene als auch kommensale Darmbakterien eliminieren oder inhibieren, die Funktionen des menschlichen zentralen Nervensystems beeinflussen, ist bislang unbekannt. In einer doppelblinden, randomisierten Studie erhielten 16 gesunde freiwillige Studienteilnehmer ($27,00 \pm 1,60$ Jahre; 9 männlich) über 7 Tage entweder Rifaximin (600 mg/Tag) – ein kaum absorbierbares Antibiotikum – oder Placebo. Vor und nach der medikamentösen Intervention wurden die Hirnaktivitäten in der Ruhephase und unter dem Einfluss eines sozialen Stressors, der Gefühle der Ausgrenzung (Exklusion) induziert (*Cyberball*-Spiel) mittels Magnetenzephalographie (MEG) gemessen. Die soziale Ausgrenzung beeinflusste Verhalten signifikant ($p < 0,001$) und steigerte die Wahrnehmung der Exklusion. Im MEG zeigten während der Exklusion einige Hirnregionen höheren Aktivierungen in verschiedenen Frequenzbereichen im

Vergleich zur Inklusion. Die 7-tägige Einnahme von Rifaximin steigerte präfrontal und rechts-cingulär die Signalstärke (*Power*) der Alpha-Wellen in der Ruhephase. Im präfrontalen Cortex beidseits sowie im links-anterioren cingulären Cortex zeigte eine niedrige Beta-*Power* eine Interaktion zwischen Intervention (Rifaximin, Placebo) und Bedingung (Inklusion, Exklusion) während des *Cyberball*-Spiels. Nur in der Rifaximin-Gruppe zeigte sich eine Verringerung der *Power* ($p = 0,004$) während der Exklusion im Vergleich zur Inklusion; die reduzierte Beta-1-*Power* war negativ mit einer Veränderung der subjektiven Wahrnehmung von Ausgrenzung korreliert. Die Autoren der Publikation fassen zusammen, dass sozialer Stress, der die Hirnfunktion auf eine spezifische Art und Weise beeinflusst, von Rifaximin moduliert wird. Im Widerspruch zu der von ihnen formulierten Hypothese, Antibiotika hätten schädliche Auswirkungen auf die Stimmung, wies das hier untersuchte Antibiotikum Stress-reduzierende Effekte auf, ähnlich der nachgewiesenen Auswirkungen von Probiotika.

Mikrobiom und Ernährung

Vorteile einer Kohlenhydrat-armen Ernährung auf Fettlebererkrankung

Mardinoglu A, Wu H, Bjornson E, Zhang C, Hakkarainen A, Räsänen SM, et al. An Integrated Understanding of the Rapid Metabolic Benefits of a Carbohydrate-Restricted Diet on Hepatic Steatosis in Humans. Cell Metab. 2018 Mar 6;27(3):559-571.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2018.01.005.

Eine Kohlenhydrat-arme Ernährung ist bei der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) eine allgemein empfohlene Intervention, eine systematische Perspektive auf die multiplen Vorteile dieses Ernährungsstils stand aber, so die Verfasser dieser Studie, bislang noch aus. Sie haben daher eine kurzfristige Intervention mit einer isokalorischen Ernährung mit erhöhtem Protein-Gehalt bei adipösen Personen mit NAFLD durchgeführt und die daraufhin eingetretenen Veränderungen des Stoffwechsels und der Darmmikrobiota mithilfe eines multimethodischen Ansatzes charakterisiert. Dabei beobachteten sie schnelle und dramatische Reduktionen des Leberfetts und anderer kardiometabolischer Risikofaktoren begleitet erstens von deutlichen Verringerungen der hepatischen *de novo*-Lipogenese, zweitens erheblichen Steigerungen der Konzentrationen von β -Hydroxybutyrat, was eine erhöhte mitochondriale β -Oxidation widerspiegeln, und drittens raschen Steigerungen des Folat-produzierenden *Streptococcus* und den Serumkonzentrationen von Folat. Transkriptomische Analysen von Biopaten der Leber einer zweiten Kohorte zeigten die Herunterregulierung des Fettsäuren-Synthesewegs und Heraufregulierung des Folat-vermittelten C1-Stoffwechsels sowie der Fettsäuren-Oxidationswege. Damit unterstreichen die Ergebnisse dieser Publikation nach Ansicht ihrer Verfasser das Potential der Erforschung der Ernährung-Mikrobiota-Interaktionen für die Therapie der NAFLD.

Ernährung, Darmmikrobiota und Kognition

Proctor C, Thiennimitr P, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Diet, gut microbiota and cognition. Metab Brain Dis. 2017 Feb;32(1):1-17. doi: 10.1007/s11011-016-9917-8..

Ein fett- und zuckerreicher Ernährungsstil kann zur Entwicklung von Adipositas, Typ 2-Diabetes mellitus, kardiovaskulären Erkrankungen und kognitivem Abbau führen. Trillionen harmloser Mikroorganismen, Darmmikrobiota genannt, leben im menschlichen Darm. Die Aufnahme fett- und zuckerreicher Nahrung verändert die Zusammensetzung der gesunden Mikrobiota, was zu einer unausgeglichene mikrobiellen Population im Darm führt, ein Phänomen, das Darmdysbiose genannt wird. Es ist nachgewiesen, dass bestimmte Typen von Darmmikrobiota mit der Pathogenese der Adipositas zusammenhängen. Zusätzlich wird die langfristige Konsumierung fettreicher Nahrung mit kognitivem Abbau assoziiert. In jüngerer Vergangenheit wurden Vermutungen angestellt, dass die Darmmikrobiota Teil einer mechanistischen Verbindung zwischen einer fettreichen Ernährung und der gestörten Kognition eines Individuums sei, die Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse genannt wird. In diese komplexe Verbindung von Darm, Hirn und Darmmikrobiota sind mehrere Typen von Darmmikrobiota und Mechanismen des Wirts involviert. Die meisten dieser Mechanismen sind immer noch unzureichend verstanden. In diesem Review fassen die Autoren daher die aktuelle Evidenz hauptsächlich *in vivo* (an Nagern und Menschen) durchgeführter Studien der Beziehung zwischen Ernährung, Darmmikrobiota und Kognition umfassend zusammen. Auch werden mögliche Mechanismen von Ernährung und Darmmikrobiota in Bezug auf Kognition vorgestellt und diskutiert.

Probiotika

Lactobacillus reuteri zur Behandlung von Säuglings-Koliken: eine Meta-Analyse

Sung V, D'Amico F, Cabana MD, Chau K, Koren G, Savino F, et al. Lactobacillus reuteri to Treat Infant Colic: A Meta-analysis. Pediatrics. 2018 Jan;141(1). pii: e20171811. doi: 10.1542/peds.2017-1811.

Lactobacillus reuteri DSM17938 ist vielversprechend für die Behandlung von Koliken, jedoch haben widersprüchliche Studienergebnisse bislang einen Konsens darüber verhindert, ob es tatsächlich effektiv ist. Die Verfasser dieses Papers haben daher eine Meta-Analyse individueller Daten von Studienteilnehmern durchgeführt, um definitiv zu bestimmen, ob *L. reuteri DSM17938* die Zeit des Weinens und/oder der Unruhe bei Säuglingen mit Koliken effektiv reduziert und ob die Effekte je nach Ernährungsweise variieren. Hierfür haben sie Online-Datenbanken (*PubMed, Medline, Embase*, den Gesamtindex der Literatur der Krankenpflege und verwandter Gesundheitsthemen [*Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, CINAHL*], die Datenbank der

Abstracts von Reviews über Wirkungen [*Database of Abstracts of Reviews of Effects*, DARE], sowie die *Cochrane Library*, e-Abstracts und Literaturverzeichnisse klinischer Studien durchsucht. Ausgewählt wurden doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studien (veröffentlicht bis Juni 2017) zu *L. reuteri DSM17398 versus Placebo*, das Säuglingen mit Koliken oral verabreicht wurden, mit der Dauer des Weinens und/oder der Unruhe des Säuglings und dem Behandlungserfolg nach 21 Tagen als *Outcomes*. Die individuellen Rohdaten der Studienteilnehmer der eingeschlossenen Studien wurden gesammelt und simultan in generalisierten linearen gemischten Regressionsmodellen auf mehreren Ebenen dargestellt. Vier doppelblinde Studien an insgesamt 345 unter Koliken leidenden Säuglingen (174 Probiotikum, 171 Placebo) wurden eingeschlossen. Die probiotische Gruppe wies zu allen Zeitpunkten im Mittel kürzere Zeiten von Weinen und/oder Unruhe auf als die Placebo-Gruppe (angepasste mittlere Differenz als Abweichung von der *Baseline* an Tag 21 [Minuten]: -25,4 [95%-Konfidenzintervall (CI): -47,3 bis -3,5]). In der probiotischen Gruppe war ein Behandlungserfolg zu allen Zeitpunkten zweimal so wahrscheinlich wie in der Placebo-Gruppe (angepasste Inzidenzquote an Tag 21: 1,7 [95%-CI: 1,4 bis 2,2]). Die Auswirkungen der Intervention waren bei gestillten Kindern dramatisch (*number needed to treat* für Behandlungserfolg an Tag 21: 2,6 [95%-CI: 2,0 bis 3,6]), bei mit künstlicher Säuglingsnahrung gefütterten Säuglingen waren sie hingegen nicht signifikant. Als Limitation ihrer Arbeit geben die Autoren an, dass es unzureichende Daten gab, um für mit künstlicher Säuglingsnahrung ernährten Säuglingen mit Koliken Schlüsse zu ziehen. Die Autoren fassen zusammen, dass *L. reuteri DSM17398* effektiv ist und für gestillte Säuglinge mit Koliken empfohlen werden kann. Seine Rolle bei Säuglingen mit künstlicher Säuglingsnahrung mit Koliken muss noch näher untersucht werden.

Synbiotika verbessert die Darmmikrobiota von Kleinkindern, die an Allergien leiden

Candy DCA, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Wopereis H, Butt AM, Peroni DG, et al. A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants. Pediatr Res. 2018 Mar;83(3):677-686. doi: 10.1038/pr.2017.270.

Präbiotika und Probiotika (gemeinsam: Synbiotika) können die Darmmikrobiota modifizieren und haben Potential zur Anwendung in der Allergiebehandlung, wenn sie in Kombination mit einer Säuglingsnahrung auf Aminosäurenbasis (*amino-acid-based formula*, AAF) für Kleinkinder mit Kuhmilchallergie (*cow's milk allergy*, CMA) gegeben werden. Vor diesem Hintergrund hat die hier vorgestellte multizentrische, doppelblinde, randomisierte Kontrollstudie die Auswirkungen einer AAF-enthaltenden Synbiotika-Mischung auf die Prozentsätze von Bifidobakterien und der *Eubacterium rectale/Clostridium coccoides*-Gruppe (ER/CC) in Stuhlproben von Kleinkindern untersucht, bei denen eine nicht-IgE-vermittelte CMA vermutet wurde. Als Bezugsgröße für die primären *Outcomes* wurden Stuhlproben altersgleicher, gesunder und gestillter

Säuglinge verwendet (*healthy breastfed reference*, HBR). Die Kinder mit CMA wurden randomisiert und erhielten acht Wochen lang entweder die Interventions- oder die Kontroll-Säuglingsnahrung. Die Interventionsnahrung war eine hypoallergene, diätetisch vollständige AAF, die eine präbiotische Mischung aus Fructooligosacchariden und dem probiotischen Stamm *Bifidobacterium breve M-16 V* enthielt. Die Kontrollnahrung war AAF ohne Synbiotika. Insgesamt wurden 35 Patienten randomisiert für die Intervention und 36 Kinder für die Kontrolle; die HBR schloss 51 Säuglinge ein. In Woche 8 war der durchschnittliche Prozentsatz an Bifidobakterien in der Interventionsgruppe höher als in der Kontrollgruppe (35,4% vs. 9,7%; $p < 0,001$), ER/CC jedoch niedriger (9,5% vs. 24,2%; $p < 0,001$). In der HBR-Gruppe waren die Anteile von Bifidobakterien und ER/CC 55% bzw. 6,5%. Die Autoren fassen zusammen, dass die bestimmte Synbiotika enthaltende AAF, die zu HBR-vergleichbaren Bifidobakterien- und ER/CC-Spiegeln führen, die fäkale Mikrobiota von Kindern verbessern, bei denen eine nicht-IgE-vermittelte CMA vermutet wird.

Schwangerschaft und frühe Lebensjahre

Darmmikrobiom von Säuglingen und kognitive Entwicklung

Carlson AL, Xia K, Azcarate-Peril MA, Goldman BD, Ahn M, Styner MA, et al. *Infant Gut Microbiome Associated With Cognitive Development. Biol Psychiatry. 2018 Jan 15;83(2):148-159. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.06.021.*

Studien an Nagern haben Evidenz erbracht, dass im Darm lebende Mikroorganismen die Entwicklung des Nervensystems beeinflussen. Besonders experimentelle Veränderungen der intestinalen Mikrobiota haben Auswirkungen auf Explorations- und Kommunikationsverhalten und die kognitive Leistung. Beim Menschen sind die ersten Lebensjahre eine dynamische Zeit sowohl was die Darmbesiedelung, als auch was die Hirnentwicklung betrifft, doch bisher ist wenig über die Beziehung dieser beiden Prozesse bekannt. Die Verfasser dieser Studie haben untersucht, ob die mikrobielle Zusammensetzung im Alter von einem Jahr mit kognitiven *Outcomes* assoziiert ist. Hierfür wurden die *Mullen*-Skalen des frühen Lernens erhoben, sowie mittels struktureller Magnetresonanztomographie globale und regionale Hirnvolumina im Alter von einem und zwei Lebensjahren gemessen. Von 89 sich in typischer Weise entwickelnden Einjährigen wurden Stuhlproben gesammelt. 16S-rRNA-Ampliconsequenzierung wurde zur Identifizierung und relativen Quantifizierung bakterieller Taxa eingesetzt. Die Clusteranalyse identifizierte drei Gruppen von Säuglingen anhand ihrer bakteriellen Zusammensetzung. Die *Mullen*-Scores der Cluster mit zwei Jahren unterschieden sich signifikant. Zusätzlich war eine höhere Alpha-Vielfalt mit niedrigeren Punktzahlen beim allgemeinen Gesamtscore, auf der Skala der visuellen Rezeption sowie der Skala des sprachlichen Ausdrucks mit zwei Jahren assoziiert. Exploratorische Analysen der

Neuroimaging-Daten deuten darauf hin, dass das Darmmikrobiom minimale Effekte auf regionale Hirnvolumina mit einem und zwei Lebensjahren hat. Zusammenfassend zeigt diese Studie nach Angaben ihrer Verfasser erstmalig Assoziationen zwischen der Darmmikrobiota und der Kognition menschlicher Säuglinge. Somit stelle sie, so die Autoren weiter, einen äußerst wichtigen ersten Schritt bei der Translation tierexperimenteller Daten in die Klinik dar.

Verbindungen zwischen Darmmikrobiom und Schwangerschaftsdiabetes

Kuang YS, Lu JH, Li SH, Li JH, Yuan MY, He JRet al. Connections between the human gut microbiome and gestational diabetes mellitus. Gigascience. 2017 Aug 1;6(8):1-12. doi: 10.1093/gigascience/gix058.

Das menschliche Darmmikrobiom kann die metabolische Gesundheit modulieren und die Insulinresistenz beeinflussen, außerdem könnte es möglicherweise eine wichtige Rolle in der Ätiologie des Schwangerschaftsdiabetes (*gestational diabetes mellitus*, GDM) spielen. In der vorliegenden Studie wurde mittels *Shotgun*-Sequenzierung des Gesamtmetagenoms in Stuhlproben, gewonnen zwischen der 21. und der 29. Schwangerschaftswoche, die Zusammensetzung der Darmmikrobiota bei 43 GDM-Patientinnen mit derjenigen von 81 gesunden Schwangeren verglichen, um Assoziationen zwischen GDM und der Zusammensetzung mikrobieller taxonomischer Einheiten und funktioneller Gene zu untersuchen. Eine Metagenom-weite Assoziationsstudie identifizierte 154.837 Gene, die zu 129 Metagenom-Kopplungsgruppen (*metagenome linkage groups*, MLGs) zur Speziesbeschreibung geordnet werden konnten, und es ergaben sich hierbei zwischen den beiden Kohorten signifikante Unterschiede hinsichtlich der relativen Vielfalt. *Parabacteroides distasonis*, *Klebsiella variicola* etc. waren bei den GDM-Patientinnen vermehrt vorhanden, während *Methanobrevibacter smithii*, *Alistipes spp.*, *Bifidobacterium spp.* und *Eubacterium spp.* in der Kontrollgruppe vermehrt vorhanden waren. Die Verhältnisse der groben Häufigkeiten von den bei GDM vermehrten MLGs zu den in der Kontrollgruppe vermehrten MLGs waren mit den Blutzuckerspiegeln positiv korreliert. Ein *Random Forest*-Modell zeigt, dass anhand der fäkalen MLGs der GDM-Status hervorragend vorausgesagt werden kann. Diese Studie zeigt nach Einschätzung ihrer Verfasser bisher unbekannte Beziehungen zwischen dem Darmmikrobiom und dem GDM-Status auf und deutet darauf hin, dass Veränderungen der mikrobiellen Zusammensetzung potentiell zur Identifizierung von Personen mit einem Risiko für GDM genutzt werden könnten.

Trends und Entdeckungen

Wirtsgenetische Kontrolle des oralen Mikrobioms in Gesundheit und Krankheit

Gomez A, Espinoza JL, Harkins DM, Leong P, Saffery R, Bockmann M, et al. Host Genetic Control of the Oral Microbiome in Health and Disease. Cell Host Microbe. 2017 Sep 13;22(3):269-278.e3. doi: 10.1016/j.chom.2017.08.013.

Wirt-assoziierte mikrobielle Gesellschaften werden sowohl von der Genetik des Wirts als auch von Umweltfaktoren beeinflusst. Die Faktoren, die das orale Mikrobiom beim Menschen kontrollieren, und ihr Einfluss auf Erkrankungen sind jedoch noch zu erforschen. Um die kombinierten und relativen Effekte des Genotyps des Wirts und der Umwelt auf die Zusammensetzung des Mikrobioms und Karies-Phänotypen zu bestimmen, wurden in dieser Studie Profile des supragingivalen Plaquemikrobioms von 485 eineiigen und zweieiigen Zwillingen im Alter von 5-11 Jahren erstellt. Die Ähnlichkeit des oralen Mikrobioms war jeweils bei gemeinsamem Wirtsgenotyp erhöht, unabhängig vom Karies-Status. Zusätzlich wurden in hohem Maße vererbare orale Taxa identifiziert, obwohl die Variation des oralen Mikrobioms hauptsächlich durch Umweltfaktoren bestimmt wurde. Die meisten vererbaren oralen Bakterien waren nicht mit dem Karies-Status assoziiert, tendierte nicht zum gemeinsamen Auftreten mit anderen Taxa und waren mit zunehmendem Alter und zunehmender Zuckerkonsum-Frequenz in der Vielfalt verringert. Daraus schließen die Verfasser, dass die Zusammensetzung des oralen Mikrobioms beim Menschen zwar durch den genetischen Hintergrund des Wirts beeinflusst wird, potentiell kariogene Taxa jedoch wahrscheinlich nicht durch genetische Faktoren kontrolliert werden.

Steuert der Enterotyp Ernährungs-assoziierte kardiometabolische Risikofaktoren?

de Moraes AC, Fernandes GR, da Silva IT, Almeida-Pititto B, Gomes EP, Pereira AD, Ferreira SR. Enterotype May Drive the Dietary-Associated Cardiometabolic Risk Factors. Front Cell Infect Microbiol. 2017 Feb 23;7:47. doi: 10.3389/fcimb.2017.00047.

Analysen typischer Bakteriencluster beim Menschen, sogenannter Enterotypen, erleichtern möglicherweise das Verständnis unterschiedlicher kardiometabolischer Profile der Wirte. Bislang ist unbekannt, ob sich die drei in vorangegangenen Studien beschriebenen Enterotypen in Bevölkerungsteilen südlich des Äquators wiederfinden. Hier wurde untersucht, inwiefern die Identifizierung von Enterotypen für die Erklärung von Assoziationen zwischen Ernährung und kardiometabolischen Risikofaktoren bei brasilianischen Studienteilnehmern hilfreich sein könnte. In dieser Querschnittsstudie protokollierte eine Gruppe von 268 Erwachsenen (54,2% Frauen) ihre Ernährungsgewohnheiten und gaben klinische und biologische Proben ab. Biochemische Daten und Metagenomik der fäkalen Mikrobiota (16S-rRNA-Sequenzierung, V4-Region) wurden analysiert. Kontinuierliche Variablen wurden mithilfe von ANOVA, kategorische Variablen mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. *Vsearch* ordnete die operationalen taxonomischen Einheiten in Cluster ein und die *Silva*-Datenbank lieferte die taxonomischen Signaturen. Der Spearman-Koeffizient wurde verwendet, um die

Korrelation zwischen Bakterienvielfalten innerhalb jedes Enterotyps zu verifizieren. 100 Studienteilnehmer waren Nicht-Vegetarier, 102 Ovo-Lakto-Vegetarier und 66 strikte Vegetarier. Es zeigte sich dieselbe Struktur wie die drei zuvor beschriebenen Enterotypen: 111 Probanden wurden dem *Bacteroides*-Enterotyp zugeordnet, 55 dem *Prevotella*- und 102 *Ruminococcaceae*-Enterotyp. Das *Prevotella*-Cluster umfasste eine höhere Anzahl strikter Vegetarier als die anderen Enterotypen (40,0 vs. 20,7 und 20,6; $p = 0,04$). Die Personen dieses Enterotyps zeigte ein ähnliches anthropometrisches Profil, aber eine niedrigere mittlere LDL-c-Konzentration als der *Bacteroides*-Enterotyp (96 ± 23 vs. 109 ± 32 mg/dl, $p = 0,04$). Die Forscher beobachteten signifikante Korrelationen zwischen bakteriellen Häufigkeiten und kardiometabolischen Risikofaktoren, jedoch unterschieden sich die Koeffizienten abhängig vom Enterotyp. Beim *Prevotella*-Enterotyp waren die Häufigkeiten von *Eubacterium ventriosum* (r BMI = -0,33, $p = 0,03$, und r HDL-c = 0,33, $p = 0,04$), *Akkermansia* (r 2h-Glukose = -0,35, $p = 0,02$), *Roseburia* (r BMI = -0,36, $p = 0,02$ und r Hüfte = -0,36, $p = 0,02$) und *Faecalibacterium* (r Insulin = -0,35, $p = 0,02$) waren mit besseren kardiometabolischen Profilen assoziiert. Die drei früher beschriebenen Enterotypen zeigen sich also bei Brasilianern, was darauf hindeutet, dass jene Bakteriencluster nicht Populations-spezifisch sind. Von der Ernährung unabhängig niedrigere LDL-c-Spiegel beim *Prevotella*-Enterotypen, aber nicht bei den anderen Enterotypen legen nahe, dass dieser Assoziation ein protektives bakterielles Cluster zugrunde liegt. Enterotypen scheinen für das Verständnis des Einflusses der Ernährung auf kardiometabolische Risikofaktoren hilfreich zu sein. Nach Einschätzung der Verfasser sind nun prospektive Studien erforderlich, um ihre Nützlichkeit für die Vorhersage von Phänotypen beim Menschen zu bestätigen.