



## Darm und Mikrobiom

Die Inhalte dieser vierten 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](http://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 Protonenpumpen-Hemmer und deren Beeinflussung des Mikrobioms, über die Veränderung der Mikrobiota bei Magenkarzinomen, bei Depressionen, ihre Rolle in der Temperaturregulation, ernährungsbedingte Veränderungen zwischen Mutter und Kind und über Generationen hinweg, und die Möglichkeiten der Probiotikatherapie bei der kindlichen atopischen Dermatitis und bei Stress-Belastung. Die Selektion der Artikel wird wieder verantwortet von Dr. Nazar Mazurak für die SymbioPharm GmbH und Prof. Dr. Paul Enck für die DGNM, 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>) und sowie auf der Webseite der SymbioPharm GmbH (<http://www.symbiopharm.de/de/fachbereich/newsletter.html>). Wir würden uns freuen, wenn Sie diesen Newsletter nicht nur lesen, sondern ihn auch an interessierte Kolleginnen und Kollegen weiterleiten. Über Anregungen, Kritik und Vorschläge von Artikel für zukünftige Ausgaben würden wir uns freuen.

Prof. Dr. Paul Enck

## Darm-Mikrobiota

### *Protonenpumpeninhibitoren verändern die Zusammensetzung der Mikrobiota*

*Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, Freedberg DE, Abrams JA, Poole AC, Sutter JL, Welter D, Ley RE, Bell JT, Spector TD, Steves CJ. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. Gut. 2015 Dec 30. pii: gutjnl-2015-310861. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310861.*

Protonenpumpeninhibitoren (*proton pump inhibitors*, PPIs) sind Medikamente, die eingesetzt werden, um die Produktion von Magensäure zu unterdrücken und Magen-Darm-Erkrankungen wie Magenulzera und gastroösophagealen Reflux zu behandeln. Sie wurden als risikoarm eingestuft, sind weithin anerkannt und werden oft zu großzügig verschrieben. Jüngste Studien haben ein erhöhtes Risiko für Darm- und andere Infektionen bei ihrer Anwendung gezeigt. Studien haben mögliche Zusammenhänge zwischen PPI-Anwendung und gastrointestinaler Mikrobiota gezeigt, dies muss allerdings noch in einer großen Populations-basierten Kohorte wiederholt werden. Die Autoren der vorgestellten Studie haben den Zusammenhang zwischen der Anwendung von PPIs und dem Darm-Mikrobiom mithilfe von 16S ribosomaler RNA-Amplifikation aus Fäkalproben von 1827 gesunden Zwillingen untersucht und die Ergebnisse mit unveröffentlichten Daten einer interventionellen Studie repliziert. Sie haben dabei signifikant weniger Darm-Kommensalen und eine geringere mikrobielle Diversität bei PPI-Anwendern und damit assoziiert eine signifikante Reduktion von Kommensalen des oralen Bereiches und des oberen Gastrointestinaltraktes gefunden. Dabei wurde insbesondere eine signifikante Verringerung des Vorkommens von Streptokokken beobachtet. Diese Assoziationen konnten in einer unabhängigen interventionellen Studie reproduziert werden, und fand sich auch bei 70 monozygoten Zwillingspaaren mit unterschiedlicher PPI-Anwendung. Die Autoren vermuten, dass die beobachteten Veränderungen aus der Auflösung der pH-Barriere zwischen Bakterien des oberen Gastrointestinaltrakts und dem unteren Trakt resultieren. Sie schließen aus ihren Ergebnissen, dass PPIs signifikante Auswirkungen auf das Darm-Mikrobiom haben und warnen daher vor einer übermäßigen Anwendung dieser Medikamente. Die Ergebnisse legen dabei nach Meinung der Autoren weitere Untersuchungen der Mechanismen und klinischen Konsequenzen nahe.

## Mikrobiom und (Darm-)Gesundheit

### *Bakterielle Überwucherung & Diversifikation der Mikrobiota beim Magenkarzinom*

*Wang L, Zhou J, Xin Y, Geng C, Tian Z, Yu X, Dong Q. Bacterial overgrowth and diversification of microbiota in gastric cancer. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2016 Mar;28(3):261-6.*

Es gibt möglicherweise einen Zusammenhang zwischen der Mikrobiota und der Entwicklung von Krebs. Die Charakteristika der Mikrobiota beim Magenkarzinom sind allerdings noch unklar und war Ziel dieser Studie, in die insgesamt 315 Patienten eingeschlossen wurden, davon 212 mit chronischer Gastritis und 103 mit Magenkarzinom. Die bakterielle Besiedelung der gastrischen Mukosa wurde mittels quantitativer PCR bestimmt. Um die Biodiversität, Struktur und Zusammensetzung der Mikrobiota zu analysieren, wurden Amplicons des 16S rRNA-Gens von 12 Patienten der Pyrosequenzierung unterzogen. Die Sequenzen wurden prozessiert und

anschließend analysiert. Die Bakterienmenge in der Magenschleimhaut wurde auf durchschnittlich  $6,9 \times 10$  pro Gramm Gewebe geschätzt. Sie war bei *Helicobacter pylori*-infizierten Patienten ( $7,80 \pm 0,71$ ) im Vergleich zu nicht-infizierten Patienten höher ( $7,59 \pm 0,57$ ,  $P=0,005$ ). Bei Magenkarzinom wurde im Vergleich zu chronischer Gastritis eine gesteigerte bakterielle Besiedelung bis zu  $7.85 \pm 0.70$  festgestellt ( $P=0,001$ ). Die ungewichtete Hauptkoordinatenanalyse ergab, dass die Struktur der Mikrobiota bei Magenkarzinom stärker diversifiziert war. Fünf Bakterienfamilien mit möglicherweise Krebs-förderndem Potential kamen bei Magenkarzinom verstärkt vor. Die gewichtete Hauptkoordinatenanalyse (*principal coordinate analysis*) zeigte, dass das Vorhandensein von *Helicobacter pylori* die Struktur der Mikrobiota deutlich veränderte, aber die relativen Verhältnisse der anderen Anteile der Mikrobiota nur gering beeinflusste. Die Autoren sehen in den Ergebnissen ihrer Studie einen Hinweis auf eine veränderte Mikrobiota bei Magenkarzinom mit erhöhten Bakterienmengen, diversifizierten mikrobiellen Gesellschaften und einer Anreicherung mit Bakterien mit potentiell Krebs-fördernden Eigenschaften. Sie vermuten, dass diese Veränderungen zur gastrischen Karzinogenese beitragen könnten.

## Mikrobiom und Immunfunktionen

### *Synbiotika für Prävention & Therapie der atopischen Dermatitis: eine Metaanalyse*

*Chang YS, Trivedi MK, Jha A, Lin YF, Dimaano L, García-Romero MT. Synbiotics for Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA Pediatr. 2016 Jan 25. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3943*

Die atopische Dermatitis (AD) ist eine sehr häufige Erkrankung, die möglicherweise mit einer veränderten gastrointestinalen Mikrobiota assoziiert sein könnte, welche über eine Beeinflussung der immunologischen Bedingungen eine Anfälligkeit gegenüber allergischen Erkrankungen steigert. In den hier analysierten Studien wurden Synbiotika, eine Mischung aus Prä- und Probiotika, für die Prävention und Therapie der AD eingesetzt. Die Autoren verfolgen mit der vorliegenden Metaanalyse das Ziel, die Effizienz der Synbiotika hierbei zu untersuchen. Sie haben hierfür PubMed/MEDLINE, EMBASE, das *Cochrane Central Register of Controlled Trials* und das *CAB Abstracts Archive* ohne Spracheinschränkungen nach Veröffentlichungen bis zum 15. Oktober 2015 durchsucht. Es wurden alle veröffentlichten randomisierten klinischen Studien zu Synbiotika für die Prävention und/oder Therapie der AD eingeschlossen. Einschlusskriterien waren eine klar definierte Intervention als orale Synbiotika-Gabe (Kombination von Prä- und Probiotika) und die Erhebung des Schweregrades der AD-Erkrankung, etwa mithilfe des *Severity Scoring of Atopic Dermatitis* (SCORAD)-Index oder die AD-Inzidenz als *Outcome*-Parameter. Nur 8 der 257 ursprünglich ausgewählten Studien (3%) erfüllten diese Bedingungen. Die Datenextraktion wurde unabhängig von mehreren Beobachtern durchgeführt und überprüft, um Fehler zu vermeiden. Die Qualität der ausgewählten Studien wurde nach Aussage der Autoren anhand der *Cochrane*-Richtlinien kritisch untersucht. Die Daten wurden anhand eines *Random-Effects*-Modells gepoolt. Die primären Endpunkte waren der SCORAD-Index (Behandlungsstudien) und das relative Risiko der AD (Präventionsstudien). Die Hypothese wurde vor der Sammlung der Daten formuliert. Es

wurden insgesamt 257 Abstracts überprüft, um die 6 Behandlungsstudien (mit 369 Kinder im Alter von 0 Monaten bis 14 Jahren) und 2 Präventionsstudien (mit 1320 Kinder; Alter bis 6 Monate in der einen Studie, reife, >3 Tage alte Neugeborene in der anderen) zu identifizieren. Bei den mittels *Random-Effects* analysierten 6 Behandlungsstudien betrug die gepoolte Gesamtveränderung des SCORAD-Index' bei Synbiotika-behandelten Patienten nach 8 Wochen Therapie -6,56 (95% CI: -11,43 bis -1,68; P=0,008), die Heterogenität war signifikant (I<sup>2</sup> = 77,1%; P = 0,001). Die Analyse von Untergruppen ergab, dass der positive Effekt nur dann signifikant war, wenn verschiedene Bakterienstämme eingesetzt wurden (gewichtete mittlere Differenz, -7,32; 95% CI, -13,98 bis -0,66; P = 0,03) und wenn die Kinder 1 Jahr oder älter waren (gewichtete mittlere Differenz, -7,37; 95% CI, -14,66 bis -0,07; P=0,048). In den beiden Präventionsstudien betrug das gepoolte relative Risiko der AD bei den mit Synbiotika behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo 0,44 (95% CI, 0,11 bis 1,83; P=0,26). Nach Einschätzung der Autoren ergab die Metaanalyse somit Belege, die eine Anwendung von Synbiotika in der Behandlung der AD stützen, insbesondere Synbiotika mit verschiedenen Bakterienstämmen und bei Kinder von einem Jahr und älter. Die Autoren fordern weitere Studien, um den Nutzen von Synbiotika für die primäre Prävention der AD zu evaluieren.

## Mikrobiom und metabolische Bedingungen

### *Die Darm-Mikrobiota organisiert den Energiehaushalt bei Kälte*

*Chevalier C, Stojanović O, Colin DJ, Suarez-Zamorano N, Tarallo V, Veyrat-Durebex C, Rigo D, Fabbiano S, Stevanović A, Hagemann S, Montet X, Seimbille Y, Zamboni N, Hapfelmeier S, Trajkovski M. Gut Microbiota Orchestrates Energy Homeostasis during Cold. Cell. 2015 Dec 3;163(6):1360-74.*

Die mikrobiellen Funktionen in der Wirtsphysiologie sind Ergebnis der Ko-Evolution von Mikrobiota und Wirt. Die Autoren dieser Studie zeigen, dass Kälteexposition zu einer deutlichen Veränderung der Zusammensetzung der Mikrobiota führt („Kälte-Mikrobiota“). Eine Transplantation der Kälte-Mikrobiota in keimfreie Mäuse reicht aus, um die Insulin-Sensitivität des Wirts zu steigern und, teilweise durch die Umwandlung von weißem in braunes Fettgewebe mit nachfolgend gesteigertem Energieumsatz und Fettverlust, Toleranz gegenüber Kälte zu ermöglichen. Bei anhaltender Kälte wird der Körpergewichtsverlust jedoch durch Anpassungsmechanismen, die die Kalorienaufnahme maximieren und die Länge der intestinalen Villi und Mikrovilli steigern, abgeschwächt. Diese vergrößerte Absorptionsfläche kann mit der Kälte-Mikrobiota transferiert werden, was eine veränderte intestinale Genexpression zur Folge hat, die wiederum Gewebeumbau und die Unterdrückung von Apoptose fördert. Der Effekt wurde durch Ko-Transplantation des am stärksten durch Kälte herabregulierten Stamms *Akkermansia muciniphila* vermindert. Nach Einschätzung der Autoren zeigen die Ergebnisse ihrer Studie, dass die Mikrobiota der Schlüsselfaktor für die Organisation des allgemeinen Energiehaushaltes bei gesteigertem Bedarf ist.

## Mikrobiom und Darm-Hirn-Achse

### Veränderte fäkale Mikrobiota bei Patienten mit einer Depression

Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, Wang W, Tang W, Tan Z, Shi J, Li L, Ruan B. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015 Aug;48:186-94. doi: 10.1016/j.bbi.2015.03.016.

Studien mit Tiermodellen haben gezeigt, dass Depressionen die Stabilität der Mikrobiota beeinflussen, doch deren Struktur und Zusammensetzung bei Patienten mit einer klinisch relevanten Depression (*major depressive disorder*, MDD) sind weitgehend unbekannt. In der vorgestellten Studie haben die Autoren Stuhlproben von 46 depressiven Patienten (29 aktive MDD, A-MDD, und 17 auf Therapie ansprechende MDD-Patienten, *responded*-MDD, R-MDD) und 30 gesunden Kontrollen (*healthy controls*, HC) analysiert. Hochparallele Pyrosequenzierung hat, nach dem Shannon-Index, erhöhte fäkale bakterielle  $\alpha$ -Diversität in der A-MDD-Gruppe im Vergleich zur HC-Gruppe gezeigt, aber nicht bei R-MDD im Vergleich zur HC-Gruppe. *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* und *Actinobacteria* waren stark erhöht, während *Firmicutes* bei A-MDD- und R-MDD im Vergleich mit den gesunden Kontrollen signifikant erniedrigt war. Trotz starker interindividueller Variabilität waren die Konzentrationen mehrerer dominierender Familien signifikant unterschiedlich zwischen MDD und der HC-Gruppe. Interessanterweise wiesen die MDD-Gruppen erhöhte Spiegel von Enterobakterien und *Alistipes* auf, jedoch reduzierte *Faecalibacterium*-Konzentrationen. Eine negative Korrelation zwischen *Faecalibacterium* und der Schwere der depressiven Symptome erlauben nach Ansicht der Autoren ein besseres Verständnis der Veränderungen der fäkalen Mikrobiota-Zusammensetzung bei diesen Patienten, nämlich entweder eine Dominanz einiger potentiell schädlicher Bakteriengruppen oder eine Reduktion förderlicher Bakterienfamilien. Weitere Studien sind erforderlich, um die zeitlichen und kausalen Zusammenhänge zwischen Darm-Mikrobiota und Depression zu beleuchten und die Eignung des Mikrobioms als Biomarker zu evaluieren.

## Mikrobiom und Ernährung

### Extinktionen bei der Zusammensetzung der Mikrobiota über Generationen hinweg

Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*. 2016 Jan 14;529(7585):212-5. doi: 10.1038/nature16504. PubMed PMID: 26762459.

Der Darm ist die Heimat von Trillionen von Mikroorganismen, die grundlegende Rollen bei vielen Funktionen der menschlichen Biologie spielen, einschließlich der Immunfunktion und des Stoffwechsel. Die verminderte Diversität der Darm-Mikrobiota in westlichen Bevölkerungsgruppen im Vergleich zu jener von Populationen mit traditionellen Lebensweisen wirft die Frage auf, welche Faktoren die Veränderung der Mikrobiota im Laufe der Modernisierung verursacht haben. Für die Mikrobiota verfügbare Kohlenhydrate (*microbiota-accessible carbohydrates*, MACs), die in Ballaststoffen vorhanden sind, sind zentral an der Gestaltung dieses mikrobiellen Ökosystems beteiligt und in der westlichen Ernährungsweise

(hoher Anteil von Fett und einfachen Kohlenhydraten, niedriger Anteil an Ballaststoffen) im Vergleich zu einem traditionelleren Ernährungsstil deutlich reduziert. In dieser Studie zeigen die Autoren, dass die Veränderungen in der Mikrobiota von Mäusen, die eine Nahrung mit niedrigem MAC-Anteil erhalten und eine eher humane Mikrobiota haben, innerhalb einer einzigen Generation größtenteils reversibel sind. Über mehrere Generationen hinweg verursacht eine MAC-arme Ernährung jedoch einen zunehmenden Diversitätsverlust, der nach Wiedereinführung von MACs in die Nahrung nicht rückgängig zu machen ist. Um die Mikrobiota wieder in ihren ursprünglichen Zustand zu versetzen, ist die Gabe der fehlenden Taxa in Kombination mit MAC-Aufnahme über die Nahrung nötig. Die Daten dieser Studie zeigen nach Auffassung der Autoren, dass Taxa, die aufgrund eines MAC-Mangel in der Nahrung einen Rückgang erfahren, nicht effizient auf die nächste Generation übertragen werden und somit einem erhöhten Risiko ausgesetzt sind, in einer isolierten Population ausgelöscht zu werden. Vor dem Hintergrund, dass immer mehr Erkrankungen mit der westlichen Mikrobiota in Zusammenhang gesehen werden und die Mikrobiota zur therapeutischen Zielstruktur wird, könnte es nach Meinung der Autoren erforderlich sein, dass ein *Microbiota Reprogramming* mit Strategien arbeitet, die MACs in der Nahrung und gegenwärtig nicht in der westlichen Mikrobiota vorhandene Taxa einschließt.

## Probiotika

### *Lactobacillus casei* Shirota verhindert Symptome bei akademischem Prüfungsstress

*Kato-Kataoka A, Nishida K, Takada M, Suda K, Kawai M, Shimizu K, Kushiro A, Hoshi R, Watanabe O, Igarashi T, Miyazaki K, Kuwano Y, Rokutan K. Fermented milk containing Lactobacillus casei strain Shirota prevents the onset of physical symptoms in medical students under academic examination stress. Benef Microbes. 2015 Dec 21:1-12..*

Die hier vorgestellte Pilotstudie hat den Effekt des probiotischen *Lactobacillus casei*-Stammes Shirota (LcS) auf psychologische, physiologische und körperliche Stressreaktionen bei Medizinstudenten untersucht, die an einer landesweiten Prüfung teilnahmen. In der doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie konsumierten 24 bzw. 23 gesunde Medizinstudenten über acht Wochen einmal täglich bis zum Tag vor der Prüfung eine fermentierte LcS-enthaltende Milch beziehungsweise eine Placebo-Milch. Der psychophysische Status, Cortisol im Speichel, fäkales Serotonin und Plasma-L-Tryptophan wurden an fünf unterschiedlichen Probetagen (8 Wochen, 2 Wochen sowie 1 Tag vor der Prüfung sowie unmittelbar danach und 2 Wochen später) analysiert. Körperliche Symptome wurden während der Interventionsperiode über 8 Wochen von den Probanden in einem Tagebuch aufgezeichnet. Einhergehend mit einem signifikanten Anstieg von Angst einen Tag vor der Prüfung waren ausschließlich in der Placebo-Gruppe Speichel-Cortisol und Plasma-L-Tryptophan signifikant erhöht ( $P < 0,05$ ). Zwei Wochen nach der Prüfung hatte die LcS-Gruppe signifikant höhere fäkale Serotonin-Werte ( $P < 0,05$ ) als die Placebo-Gruppe. Darüber hinaus war der Anteil von Probanden, die allgemeine abdominale und Erkältungssymptome aufwiesen sowie die Gesamtzahl von symptomatischen Tagen (pro Proband) in der Zeit vor der Prüfung signifikant niedriger in der LcS-Gruppe als in der Placebo-Gruppe (5-6 Wochen:  $P < 0,05$ ; 7-8 Wochen:

$P < 0,01$ ). Nach Einschätzung der Autoren legen ihre Ergebnisse nahe, dass die tägliche Aufnahme von fermentierter, LcS-enhaltender Milch positive Effekte haben könnte, da das Auftreten körperlicher Symptome bei gesunden Probanden in Stresssituationen vermindert wird.

### ***Perioperative Probiotika-Behandlung bei kolorektalem Karzinom: Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie***

*Yang Y, Xia Y, Chen H, Hong L, Feng J, Yang J, Yang Z, Shi C, Wu W, Gao R, Wei Q, Qin H, Ma Y. The effect of perioperative probiotics treatment for colorectal cancer: short-term outcomes of a randomized controlled trial. Oncotarget. 2016 Jan 27. doi: 10.18632/oncotarget.7045. [Epub ahead of print] PubMed PMID:26824990.*

Das Ziel dieser Studie war die Überprüfung eines anti-infektiösen Effekts einer perioperativen probiotischen Behandlung bei Patienten, die sich einem operativen Eingriff bei kolorektalem Karzinom (*colorectal cancer*, CRC) unterzogen. Zwischen November 2011 und September 2012 wurden 60 Patienten mit der Diagnose CRC zufällig der Probiotika- ( $n = 30$ ) oder der Placebo-Gruppe ( $n = 30$ ) zugeordnet. Die operativen und post-operativen klinischen Ergebnisse (intestinale Sauberkeit, Tage bis zum ersten Flatus und bis zur ersten Defäkation, Flüssignahrung, feste Nahrung, Dauer von Fieber, durchschnittliche Herzfrequenz, Dauer der intraperitonealen Drainage, Dauer der antibiotischen Therapie, Veränderungen des Blutbildes, Rate infektiöser und nicht-infektiöser Komplikationen, postoperative Krankenhausverweildauer und Mortalität) wurden verglichen. Die demographischen Daten der Patienten unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen (all  $P > 0,05$ ). Die Tage bis zum ersten Flatus (3,63 versus 3,27,  $P = 0,0274$ ) und die Tage zur ersten Defäkation (4,53 versus 3,87,  $P = 0,0268$ ) waren jeweils bei den probiotisch behandelten Patienten signifikant besser. Das Auftreten von Diarrhöe war in der Probiotika-Gruppe (26,67%, 8/30) signifikant niedriger ( $P = 0,0352$ ) als in der Placebo-Gruppe (53,33%, 16/30). Es gab keine statistischen Unterschiede (alle  $P > 0,05$ ) bei den Raten anderer infektiöser und nicht-infektiöser Komplikationen, einschließlich Wundinfektion, Pneumonie, Harnwegsinfektion, Undichtigkeit der Anastomose und abdominelle Distension. Die Autoren fassen zusammen, dass bei Patienten mit begrenzter Resektion eines CRC die perioperative Gabe von Probiotika das Wiedererlangen der Darmfunktion signifikant beeinflusste, und sie postulieren, dass eine solche Verbesserung von großer klinischer Bedeutung sein könnte, etwa bei der Reduktion kurzfristiger infektiöser Komplikationen wie Bakteriämie.

### **Schwangerschaft und frühe Lebensjahre**

#### ***Veränderungen im vaginalen Mikrobiom durch mütterlichen Stress***

*Jašarević E, Howerton CL, Howard CD, Bale TL. Alterations in the Vaginal Microbiome by Maternal Stress Are Associated With Metabolic Reprogramming of the Offspring Gut and Brain. Endocrinology. 2015 Sep;156(9):3265-76. doi: 10.1210/en.2015-1177..*

Ein Neugeborenes ist während des Geburtsvorganges der mütterlichen vaginalen Mikrobiota ausgesetzt, die die primäre Quelle einer normalen Darmbesiedelung, der Reifung des Wirts-Immunsystems und des Stoffwechsels beim Neugeborenen ist. Diese frühen Interaktionen zwischen Wirt und Mikrobiota finden in einem kritischen Fenster der Neuroentwicklung statt, was die Vermutung nahelegt, dass das frühe Leben eine wichtige Periode des *Crosstalks* zwischen den sich entwickelnden Organen Darm und Hirn ist. Da Beeinträchtigungen der pränatalen Umgebung wie etwa mütterlicher Stress das Risiko neurologischer Entwicklungsstörungen erhöhen, könnten Störungen des vaginalen Ökosystems ein Faktor sein, der zu signifikanten und langfristigen Konsequenzen für den Nachkommen beiträgt. Die Autoren dieser Studie haben in einem Mausmodell genomische, proteomische und metabolische Technologien angewandt, um die Hypothese zu prüfen, dass Veränderungen des vaginalen Mikrobioms der Mutter Auswirkungen auf die Darm-Mikrobiota und das sich entwickelnde Gehirn der Nachkommen hat. Ein multivariates Verfahren ergab breite proteomische Veränderungen im mütterlichen vaginalen Milieu, die die Mikrobiota-Zusammensetzung der Nachkommen und essenzielle Stoffwechselprozesse für deren normale neuronale Entwicklung beeinflussen. Mütterlicher Stress veränderte Proteine, die bei vaginaler Immunabwehr eine Rolle spielen, und das Vorkommen von *Lactobacillus*, der prominentesten Taxa in der mütterlichen Vagina. Verlust des mütterlichen vaginalen *Lactobacillus* führte zu verminderter Übertragung dieses Bakteriums auf die Nachkommen. Außerdem korrespondierte eine veränderte Mikrobiota-Zusammensetzung im Darm des Neugeborenen mit Veränderungen metabolischer Profile, die für die Energiebilanz wichtig sind, und mit regions- und geschlechts-spezifischen Störungen von Aminosäuren-Profilen im sich entwickelnden Gehirn. Nach Einschätzung der Autoren dieser Studie unterstreichen diese Ergebnisse die Bedeutung der vaginalen Mikrobiota als einen neuen Faktor, durch den mütterlicher Stress zum *Reprogramming* des sich entwickelnden Gehirns beiträgt, was wiederum die Nachkommen für neurologische Entwicklungsstörungen prädisponieren könnte.

## Trends und Entdeckungen

### Veränderungen der intestinalen Mikrobiota nach Darm-Lavage und Koloskopie

*Drago L, Toscano M, De Grandi R, Casini V, Pace F. Persisting changes of intestinal microbiota after bowel lavage and colonoscopy. European Journal of Gastroenterology & Hepatology; Jan 27, 2016 Publish Ahead of Print. doi: 10.1097/MEG.0000000000000581*

Eine adäquate Vorbereitung des Darms ist essenziell für eine erfolgreiche Koloskopie, aber bislang gibt es nur wenige Informationen über die Auswirkung der Darmspülung auf die Darm-Mikrobiota, insbesondere einen Monat nach der Prozedur. In dieser Studie haben die Autoren durch 16S-rDNA-Sequenzierung (*Ion Torrent*) von Stuhlproben von 10 Patienten die Veränderungen ausgewertet, die in der Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota sofort nach einer Darm-Lavage mit 4 Litern Polyethylen-Glycol-basierter Lösung (*SELG Esse*) und einen Monat später auftreten. Sie haben dabei die Darm-Mikrobiota auf den Ebenen Phylum, Klasse und Familie untersucht. Auf Phyla-Ebene zeigten sich direkt nach Kolonspülung ein signifikant verringertes Vorkommen von *Firmicutes* und eine Steigerung der *Proteobacteria*-Menge direkt



im Anschluss sowie ein Monat nach der Koloskopie, während auf der Klassen-Ebene eine signifikante Steigerung von  $\gamma$ -*Proteobacteria* direkt nach der Koloskopie beobachtet wurde. Interessanterweise war diese bakterielle Klasse einen Monat nach der endoskopischen Untersuchung 2,5-fach erniedrigt im Vergleich zu den Proben vor der Koloskopie, ebenso wie  $\alpha$ -*Proteobacteria*. Auf der Familien-Ebene wurde direkt nach der Koloskopie eine signifikante Reduktion von Laktobazillen und eine Steigerung von Enterobakterien beobachtet, während einen Monat nach der Darmspülung diese Familien signifikant weniger vorhanden waren als in den vor der Untersuchung gewonnenen Proben. Darüber hinaus waren die erhobenen Mengen von *Rikenellaceae* und *Eubacteriaceae* signifikant höher im Vergleich zu vor der Darmspülung, und Streptokokken waren einen Monat nach der Koloskopie 4,0-fach höher als in den Stuhlproben vor der Untersuchung. Die Autoren sehen in ihren Ergebnissen einen Beleg dafür, dass in gesunden Individuen ein hohes Volumen einer Polyethylen-Glycol-Darmspülungslösung einen nachhaltigen Effekt auf die Zusammensetzung und Homöostase der Darm-Mikrobiota hat, im Zuge dessen sich die Präsenz von Laktobazillen, einer protektiven Bakterienpopulation, verringert. Weitere Studien sind nach ihrer Meinung notwendig um zu erheben, ob diese Veränderungen metabolische, immunologische oder klinische Konsequenzen nach sich ziehen.

### **Sozialverhalten formt das Pan-Mikrobiom bei Schimpansen**

*Moeller AH, Foerster S, Wilson ML, Pusey AE, Hahn BH, Ochman H. Social behavior shapes the chimpanzee pan-microbiome. Sci Adv. 2016 Jan 15;2(1):e1500997. doi: 10.1126/sciadv.1500997.*

Sozialverhalten ermöglicht die Übertragung pathogener Mikroorganismen von einem Wirt zum anderen, doch inwiefern Sozialverhalten (bei Tieren) auch eine förderliche mikrobielle Interaktionen erlaubt ist bislang unbekannt. Diese Frage ist jedoch wichtig, weil mikrobielle Gesellschaften, insbesondere diejenigen im Darm, Schlüsselregulatoren der Gesundheit des Wirts sind. Die Autoren dieser Studie belegen in ihrer Veröffentlichung, dass die sozialen Interaktionen bei Schimpansen die mikrobielle Diversität des Darm-Mikrobioms sowohl innerhalb als auch zwischen Wirtsgenerationen fördert. Häufige soziale Interaktion unterstützt den Speziesreichtum innerhalb eines individuellen Mikrobioms sowie die Homogenität der intestinalen Besiedelung zwischen verschiedener Schimpansen. Proben, die sukzessiv über mehrere Generationen verschiedener Schimpansen-Familien hinweg gewonnen wurden, lassen vermuten, dass die Jungen die Darm-Mikroorganismen primär durch soziale Übertragung geerbt haben. Diese Ergebnisse weisen nach Meinung der Autoren darauf hin, dass Sozialverhalten ein Pan-Mikrobiom hervorbringt und auf diese Weise die mikrobielle Diversität über evolutionäre Zeitspannen hinweg bewahrt wird, und so zur Evolution der Wirtsspezies-spezifischen Mikrobiota-Gesellschaften des Darms beigetragen wird.