



## Darm und Mikrobiom

Die Inhalte dieser fünften 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 die Pilz-Mikrobiota des Darms und ihr Zusammenleben mit der bakteriellen Mikrobiota, über die Darmmikrobiota bei Typ-2-Diabetes und Metformin-Behandlung, den Einfluß der Mikrobiota auf kognitive Funktionen, Veränderungen bei Schlaganfall, durch Antibiotika-Behandlung, bei Fettmalabsorption, über die Darm-Mikrobiota der Pygmäen und vieles mehr.

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.

Prof. Dr. Paul Enck

## Darm-Mikrobiota

### *Funktionelle, Redundanz-induzierte Stabilität der Darm-Mikrobiota bei Störungen*

Moya A, Ferrer M. *Functional Redundancy-Induced Stability of Gut Microbiota Subjected to Disturbance. Trends Microbiol. 2016 May;24(5):402-13. doi: 10.1016/j.tim.2016.02.002.*

Die Autoren dieses Übersichtsartikels schlagen vor, die Mikrobiota als einen von vielen Bestandteilen der menschlichen Epigenetik aufzufassen. Folglich sei Gesundheit auch ein Spiegelbild der Vielfalt und Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota und ihres metabolischen Zustands. Dabei ist nach ihrer Einschätzung jedoch noch nicht geklärt, ob die Vielfalt (*diversity*) der Darm-Mikrobiota vorrangig ist oder ob ihre Zusammensetzung oder die mono- oder multifunktionellen Fähigkeiten der verschiedenen Taxa und involvierten Mechanismen größeres Gewicht haben. Ein systembiologischer Ansatz könnte möglicherweise helfen, die Schlüsselakteure im Darm zu identifizieren, die vor Störungen oder Erkrankungen schützen oder diese fördern. Dies könnte dadurch erreicht werden, dass Daten aller bzw. aller aktiven Spezies, Proteine und Moleküle und deren Zusammenspiel mit der Wirtsantwort eingeschlossen werden. In diesem Review diskutieren die Verfasser die Verwendung von *top-down* und *bottom-up* Vorgehensweisen mit einer funktionellen hierarchischen Perspektive.

## Mikrobiom und (Darm-)Gesundheit

### *Dysbiose der Pilz-Mikrobiota bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen*

Sokol H, Leducq V, Aschard H, Pham HP, Jegou S, Landman C, et al. *Fungal microbiota dysbiosis in IBD. Gut. 2016 Feb 3. pii: gutjnl-2015-310746. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310746.*

Ausgehend von der Tatsache, dass die bakterielle Darm-Mikrobiota in der menschlichen Physiologie und insbesondere bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (*Inflammatory Bowel Diseases*, IBD) eine zentrale Rolle spielt und aufgrund der geringen Datenlage zur Rolle der Pilz-Mikrobiota bei der Entstehung von IBD war es das Ziel dieser Studie, die fäkale Pilz-Mikrobiota von IBD-Patienten zu charakterisieren. Hierfür wurde die bakterielle und mykotische Zusammensetzung der fäkalen Mikrobiota von 235 IBD-Patienten und 38 gesunden Individuen (*healthy subjects*, HS) mithilfe von 16S- bzw. ITS2-Sequenzierung bestimmt. Die erhaltenen Sequenzen wurden mit der *Qiime*-Pipeline analysiert, um Zusammensetzung und Vielfalt zu messen. Die mit klinischen Parametern assoziierten bakteriellen und mykotischen Taxa wurden durch multivariate Assoziation anhand linearer Modelle identifiziert. Korrelationen zwischen bakterieller und Pilz-Mikrobiota wurden mit dem Spearman-Test und Distanzkorrelation untersucht. Die Autoren beobachteten eine veränderte mykotische Mikrobiota bei IBD mit - im Vergleich zu den gesunden Kontrollen - gesteigerter *Basidiomycota/Ascomycota*-Ratio, reduziertem *Saccharomyces cerevisiae*- und erhöhtem *Candida albicans*-Anteil. Sie identifizierten des Weiteren krankheitsspezifische Veränderungen der Vielfalt, welche darauf hinweisen, dass im spezifischen Darmmilieu bei Morbus Crohn Pilze gedeihen, und zwar auf Kosten der Bakterien. Die Analyse der bakteriellen und mykotischen Mikrobiota zeigte ein dichtes und homogenes Korrelationsnetzwerk bei den gesunden Kontrollen, jedoch ein dramatisch unausgeglichenes Netzwerk bei IBD, was auf

krankheitsspezifische Veränderungen des Verhältnisses zwischen den Domänen hinweist. Aus diesen Ergebnissen schließen die Autoren, dass bei IBD neben einer bakteriellen Dysbiose eine deutliche mykotische Dysbalance der Mikrobiota besteht, welche durch Veränderungen der Biodiversität und der Zusammensetzung charakterisiert sei. Sie resümieren des Weiteren, dass bei den IBD krankheitsspezifische Veränderungen des Netzwerks der Domänen auftreten, welche ein Hinweis seien, dass neben den Bakterien auch Pilze eine Rolle bei der Entstehung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen spielen könnten.

### ***Einfluss der Darm-Mikrobiota auf den Verlauf bei Schlaganfall: Mode oder Fakt?***

*Winek K, Meisel A, Dirnagl U. Gut microbiota impact on stroke outcome: Fad or fact? J Cereb Blood Flow Metab. 2016 May;36(5):891-898.*

Die Mikrobiota und ihr Beitrag zur Funktion und den Erkrankungen des Gehirns ist ein heißes Thema in der Neurobiologie geworden. Die Autoren dieses Reviews diskutieren die sich abzeichnende Rolle kommensaler Bakterien im Verlauf eines Schlaganfalls. Sie legen außerdem mögliche Fallen in der Mikrobiota-Forschung dar und deren Bedeutung dafür, wie vorhandene Daten und Ergebnisse interpretiert und zukünftige Studien entworfen werden.

## **Mikrobiom und Immunfunktionen**

### ***Lymphoide Zellen kontrollieren die Besiedelungsresistenz gegen Darmpathogene***

*Guo X, Liang Y, Zhang Y, Lasorella A, Kee BL, Fu YX. Innate Lymphoid Cells Control Early Colonization Resistance against Intestinal Pathogens through ID2-Dependent Regulation of the Microbiota. Immunity. 2015 Apr 21;42(4):731-43. doi: 10.1016/j.immuni.2015.03.012.*

Diese Studie geht von der Annahme aus, dass die Mikrobiota Auswirkungen auf das Immunsystem des Wirts hat, die dessen Besiedelungsresistenz gegen Pathogene ermöglichen. Dennoch ist nach Meinung der Autoren bislang unklar, ob und wie die Immunantwort des Wirts wiederum die Mikrobiota zur Vermittlung der Besiedelungsresistenz reguliert. ID2, ein wichtiger Transkriptionsregulator für die Entwicklung der Vorläuferzellen lymphoider Zellen des angeborenen Immunsystems (*innate lymphoid cells*, ILCs), wird in differenzierten ILCs weiterhin verstärkt exprimiert, ohne dass hierfür bislang eine Funktion bekannt wäre. Die Verfasser dieser Studie haben bei Mäusen, bei denen ID2 aus den differenzierten ILC3s entfernt wurde, eine stark geschädigte Besiedelungsresistenz des Darms gegen *Citrobacter rodentium* beobachtet. An gnotobiotischen Wirten haben sie gezeigt, dass die ID2-abhängige frühe Besiedelungsresistenz von der Interleukin-22 (IL-22)-Regulation der Mikrobiota vermittelt wird. Zusätzlich zur Regulation der Entwicklung sorgte ID2 für die ILC3-Homöostase und kontrollierte die IL-22-Produktion durch einen Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor (AhR) und den IL-23-Rezeptor-Signalweg. Die Autoren schließen aus ihren Ergebnissen, dass ILC3s auf diese Weise die Immunkontrolle vermitteln, welche durchgehend für die richtige Mikrobiota sorgt, um die frühe Besiedelungsresistenz durch eine ID2-abhängige Regulation von IL-22 zu ermöglichen.

## Mikrobiom und metabolische Bedingungen

### *Entwirrung der Erkennungszeichen von Typ 2-Diabetes und Metformin-Behandlung*

*Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. Nature. 2015 Dec 10;528(7581):262-6. doi: 10.1038/nature15766.*

In den vergangenen Jahren wurde verschiedentlich von Assoziationen zwischen chronischen Erkrankungen und einer veränderten Zusammensetzung und Funktion des Darm-Mikrobioms berichtet. Die Autoren dieser Studie bemängeln, dass in den meisten dieser Berichte die Behandlungsregimes nicht berücksichtigt worden und die Schlussfolgerungen daher möglicherweise durch den Einfluss verschiedener Medikamente auf die Mikrobiota verfälscht worden seien, was mikrobielle Ursachen, protektive Faktoren oder diagnostisch relevante Signale verschleiern könnte. In dieser Studie stellen sie daher die Erkennungszeichen von Erkrankung und Medikamente im menschlichen Darm-Mikrobiom bei Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) in den Fokus. Zwei vorangegangene quantitative Studien des Darm-Metagenoms von T2D-Patienten, die nicht nach Behandlung stratifiziert wurden, waren zu unterschiedlichen Ergebnissen in Bezug auf die assoziierte mikrobielle Dysbiose des Darms gekommen. Diese Studie zeigt anhand von 784 verfügbaren menschlichen Darm-Metagenomen, wie antidiabetische Medikamente diese Ergebnisse verfälschen, und analysiert im Detail die Auswirkungen des verbreitetsten Medikamentes Metformin. Sowohl die These der mikrobiellen Vermittlung des therapeutischen Effekts von Metformin durch die Produktion kurzkettiger Fettsäuren, als auch die Vermutung Mikrobiota-vermittelter Mechanismen hinter den bekannten unerwünschten intestinalen Nebenwirkungen in Form einer relativen Steigerung des Vorkommens von *Escherichia*-Spezies werden von den Ergebnissen dieser Studie bestätigt. Unter Berücksichtigung der Metformin-Behandlung konstatieren die Autoren ein einheitliches Profil des Darm-Mikrobioms bei T2D mit einem Schwund Butyrat-produzierender Taxa. Dies wiederum verursacht funktionelle Mikrobiom-Veränderungen, teilweise abgemildert durch Metformin-induzierte Veränderungen. Die Autoren heben abschließend die Notwendigkeit hervor, bei spezifischen Erkrankungen die mikrobiellen Erkennungszeichen der Krankheit selbst von denjenigen, die durch Medikamenten verursacht werden, zu unterscheiden.

### *Intestinale mikrobielle Biomarker von subklinischer Adipositas und Typ 2-Diabetes*

*Yassour M, Lim MY, Yun HS, Tickle TL, Sung J, Song YM, et al. Sub-clinical detection of gut microbial biomarkers of obesity and type 2 diabetes. Genome Med. 2016 Feb 17;8(1):17. doi: 10.1186/s13073-016-0271-6.*

Diese Studie wurde vor dem Hintergrund der Assoziation von Adipositas und Typ 2-Diabetes (T2D) sowohl mit der Wirtsgenetik als auch mit Umweltfaktoren, einschließlich der Dysbiose der Darm-Mikrobiota, entworfen. Nach Einschätzung der Autoren ist bislang unklar, ob diese mikrobiellen Veränderungen dem Krankheitsbeginn vorausgehen. Zwillingskohorten stellen eine einzigartige genetisch-kontrollierte Möglichkeit dar, die Beziehungen zwischen Lifestyle-Faktoren und dem Mikrobiom zu untersuchen. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass

Familien-unabhängige Veränderungen der mikrobiellen Zusammensetzung und Stoffwechselfunktion während des subklinischen Stadiums des T2D entweder zufällig sein könnten oder frühe Biomarker einer Progression. Es wurden Stuhlproben und klinische Metadaten von 20 monozygoten koreanischen Zwillingen zu zwei Zeitpunkten gesammelt und so 36 fäkale *Shotgun*-Metagenome gewonnen. Die Teilnehmer waren weder adipös noch Diabetiker, sondern hatten die gesamte Bandbreite von gesunden bis beinahe-klinischen Werten. Auf diese Weise konnten mikrobielle Assoziationen mit dem subklinischen Erkrankungsstadium unter Berücksichtigung des genetischen Backgrounds untersucht werden. Die Verfasser dieser Studie fanden Veränderungen sowohl der Zusammensetzung als auch der Funktion des subklinischen Mikrobioms, einschließlich einer Reduktion von *Akkermansia muciniphila*, was auf eine Bedeutung vor Krankheitsbeginn hinweist, und funktioneller Veränderungen, die eine Antwort auf oxidativen Stress widerspiegeln – vergleichbar mit früheren Beobachtungen bei chronischem T2D und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Bei der Untersuchung der Ähnlichkeiten zwischen Zwillingen beobachteten die Autoren, dass Zwillinge, trotz Ähnlichkeiten auf Spezies-Ebene, auf Stamm-Ebene Unterschiede in der Zusammensetzung aufweisen. Sie folgern aus ihren Ergebnissen, dass die Veränderungen des Mikrobioms zur frühen Diagnose eines entzündeten Darms und eines T2D vor klinischem Krankheitsbeginn genutzt werden und bei der Weiterentwicklung mikrobieller Interventionen hilfreich sein könnten.

## Mikrobiom und Darm-Hirn-Achse

### *Mikroben und Gehirnfunktionen: Kennzeichen der Darm-Mikrobiota-Gehirn-Achse*

*Bauer KC, Huus KE, Finlay BB. Microbes and the mind: emerging hallmarks of the gut microbiota-brain axis. Cell Microbiol. 2016 May;18(5):632-44. doi: 10.1111/cmi.12585.*

Das Konzept einer Mikrobiota-Gehirn-Achse wurde gewählt, um den komplexen und kontinuierlichen Informationsaustausch zwischen Darm-Mikrobiota und dem Nervensystem des Wirts zu beschreiben. Dieses Review untersucht zentrale, von Mikroben stammende Neuromodulatoren und strukturelle Komponenten, die die Darm-Mikrobiota-Gehirn-Achse umfasst. Zusammenfassend werden gegenwärtige Herausforderungen der Darm-Mikrobiota-Gehirn-Forschung identifiziert und ein Gerüst zur Charakterisierung dieser Interaktionen vorgeschlagen. Die Autoren schlagen fünf sich abzeichnende Merkmale der Darm-Mikrobiota-Gehirn-Achse vor: (1) Die wechselseitige Abhängigkeit von Mikrobiom und Wirt und die dadurch verursachte Unschärfe der Wirt-Mikrobiota-Identität (*indistinguishability*), (2) das Sichtbarwerden (*emergence*) kollektiver Mikroben-Effekte auf Nervenzellen und kollektiver Nervenaktivitäten auf Mikrobenverbände, (3) bidirektionaler Informationsaustausch (*signalling*) zwischen beiden, (4) Plastizität (*fluidity*) dieses Austausches insbesondere in kritischen Phasen, z.B. der Entwicklung des Gehirns, (5) das Aufrechterhalten einer nervalen Homöostase, die zu gesunder Hirnaktivität und Verhalten beiträgt.



### ***Kognitive Schädigung durch Antibiotika-induzierte Darm-Dysbiose:***

*Fröhlich EE, Farzi A, Mayerhofer R, Reichmann F, Jačan A, Wagner B. Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: Analysis of gut microbiota-brain communication. Brain Behav Immun. 2016 Feb 23. pii: S0889-1591(16)30040-X. doi:10.1016/j.bbi.2016.02.020.*

Jüngere Daten weisen darauf hin, dass eine Störung der mikrobiellen *Community* des Darms (Dysbiose) die psychische Gesundheit schädigt. Die Untersuchung keimfreier Tiere und Antibiotika-induzierte Darm-Dysbiose sind zwei Ansätze, um Kausalzusammenhänge in den Darm-Mikrobiota-Gehirn-Beziehungen zu etablieren. Beide Modelle sind jedoch limitiert, da keimfreie Mäuse Veränderungen der Blut-Hirn-Schranke und Gehirnstruktur aufweisen und Antibiotika möglicherweise direkt auf das Gehirn wirken. Die Autoren dieser Studie stellten die Hypothese auf, dass Fragen zur Antibiotika-induzierten Darm-Dysbiose nur adäquat nachgegangen werden kann, wenn der Effekt intragastrischer Behandlung von erwachsenen Mäusen mit multiplen Antibiotika auf 1. die mikrobielle Gemeinschaft des Darms, 2. das Stoffwechselprofil des Kolon, 3. zirkulierende Metabolite, 4. die Expression neuronaler Signalmoleküle in verschiedenen Hirnarealen und 5. das kognitive Verhalten systematisch untersucht wird. Von den verwendeten Antibiotika (Ampicillin, Bacitracin, Meropenem, Neomycin, Vancomycin) wies Ampicillin eine gewisse orale Bioverfügbarkeit auf, trat allerdings nicht ins Gehirn über. 16S-rDNA-Sequenzierung bestätigte die Antibiotika-induzierte Störung der mikrobiellen *Community*, und metabolische Untersuchungen ergaben, dass die Darm-Dysbiose mit der Depletion der von Bakterien stammenden Metabolite im Kolon und mit Veränderungen von Lipid-Spezies und veränderten, von Mikroben stammenden Metabolite im Plasma assoziiert war. Die neurokognitive Fähigkeit der antibiotisch behandelten Mäuse, neue Objekte zu erkennen, war gestört, nicht jedoch das Raumgedächtnis. Dieses kognitive Defizit war mit Hirnregion-spezifischen Veränderungen bei der Expression kognitionsrelevanter Signalmoleküle assoziiert, namentlich von BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), der Untereinheit 2B des NMDA-Rezeptors, dem Serotonin-Transporter und dem Neuropeptid Y-System. Die Autoren resümieren, dass zirkulierende Metabolite und das zerebrale Neuropeptid Y-System eine wichtige Rolle bei der kognitiven Schädigung und Dysregulation zerebraler Signalmoleküle aufgrund Antibiotika-induzierter Darm-Dysbiose spielen.

### **Mikrobiom und Ernährung**

#### ***Nahrungsfette und Mikrobiota-Funktion: Orlistat-induzierte Fett-Malabsorption***

*Morales P, Fujio S, Navarrete P, Ugalde JA, Magne F, Carrasco-Pozo C, et al. Impact of Dietary Lipids on Colonic Function and Microbiota: An Experimental Approach Involving Orlistat-Induced Fat Malabsorption in Human Volunteers. Clin Transl Gastroenterol. 2016 Apr 7;7:e161. doi: 10.1038/ctg.2016.20.*

Die Autoren dieser Studie legen ihren Untersuchungen die Annahme zu Grunde, dass fettreiche Ernährung die Mikrobiota und Barrierefunktion des Darms verändert, einschließlich metabolischer Endotoxämie und niedriggradiger Inflammation. Ob diese Effekte auf einem hohen Fettgehalt der Nahrung beruhen oder auf der gleichzeitig niedrigeren Kohlenhydrat-

Aufnahme, sei unklar. Das Ziel dieser Studie war es daher zu bestimmen, ob höhere Mengen von Fetten in der Nahrung, die das Kolon erreichen (durch Orlistat-Gabe), das Ökosystem des Kolons bei gesunden Freiwilligen beeinträchtigen, und den Effekt präbiotischer Oligofruktose (OF) in diesem Modell zu untersuchen. Hierfür wurden 41 gesunde junge Probanden in vier Gruppen aufgeteilt: Kontrolle (C), Präbiotikum (P), Orlistat (O) und Orlistat/Präbiotikum (OP). Sie nahmen in der ersten Woche (Baseline) eine für Fett standardisierte Nahrung (60 g/Tag) zu sich, ebenso in dritten Woche nach einer Woche des Ausschwemmens. In Woche 3 erhielten sie außerdem ihre jeweilige Behandlung (Orlistat: 2 x 120 mg/Tag; OF: 16 g/Tag; Maltodextrin als Placebo). Ein 72-h-Sammelstuhl wurde jeweils am Ende von Woche 1 (T0) und Woche 3 (T1) gewonnen. Fett, Calprotectin und kurzkettige Fettsäuren (*short-chain fatty acids*, SCFAs) im Stuhl, ebenso wie die antioxidative Aktivität des Fäkalwassers (*ferric ion reducing antioxidative power*, FRAP), die fäkale Mikrobiota-Zusammensetzung (durch ultratiefe Sequenzierung) und die Darmpermeabilität (Sucralose/Lactulose/Mannitol-Test) wurden zu diesen Zeitpunkten bestimmt. Die Autoren beobachteten, dass die fäkale Fettsäureausscheidung signifikant erhöht war in der O-Gruppe ( $p=0,0050$ ) und der OP-Gruppe ( $p=0,0069$ ). In der O-Gruppe war dieses Ergebnis von einem erhöhten Calprotectin-Gehalt ( $p=0,047$ ) und einer verminderten fäkalen antioxidativen Aktivität ( $p=0,047$ ) begleitet. Diese Veränderungen beeinträchtigten allerdings nicht die Barrierefunktion des Darms, und die beobachteten Veränderungen der Zusammensetzungen der fäkalen Mikrobiota betrafen nur bakterielle Populationen mit niedrigem relativen Vorkommen ( $<0,01\%$ ); infolgedessen waren die fäkalen SCFAs annähernd unverändert. Einem Teil der durch Orlistat induzierten Veränderungen des Kolons wurde durch OF-Gabe vorgebeugt. Zusammenfassend ist die akute Exposition des Ökosystems des Kolons mit großen Mengen von Nahrungsfetten bei einer ansonsten ausgeglichenen Ernährung mit einer erhöhten Ausscheidung fäkalen Calprotectins und mit pro-oxidativer Aktivität des Dickdarminhaltes assoziiert, während keine signifikanten Veränderungen der Mikrobiota zu verzeichnen sind.

## Probiotika

### *Systematisches Review: Lactobacillus reuteri DSM 17938 bei Kindern*

Urbańska M, Gieruszczak-Białek D, Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for diarrhoeal diseases in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 May;43(10):1025-34. doi: 10.1111/apt.13590.

Da nach Einschätzung der Autoren nicht alle Probiotika gleich sind, war das Ziel dieses Übersichtartikels, die Wirksamkeit von *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (*L. reuteri*) bei der Behandlung verschiedener Arten von Durchfallerkrankungen bei Kindern zu untersuchen. In *Medline*, *Embase*, der *Cochrane Library*, Studienregistern und in Literaturverzeichnissen eingeschlossener Studien wurde hierfür im Januar 2016 ohne sprachliche Einschränkungen nach randomisierten kontrollierten Studien (*randomised controlled trials*, RCTs) gesucht. Acht RCTs ( $n=1229$ ) entsprachen den Einschlusskriterien. Bei den drei Behandlungsstudien reduzierte *L. reuteri*-Gabe die Durchfalldauer ( $n=256$ , mittlere Differenz -24,82 h, 95% Konfidenzintervall -38,8 bis -10,8) und steigerte die Heilungsrate am ersten und zweiten Tag 1.

Die Heterogenität der Studien und das große Konfidenzintervall erfordern nach Einschätzung der Autoren jedoch eine vorsichtige Interpretation dieser Ergebnisse. Bei den Präventionsstudien bei stationär behandelten Kindern zeigte sich nach den Ergebnissen zweier RCTs ( $n=290$ ) bei *L. reuteri*-Gabe keine signifikante Reduktion des Risikos einer nosokomialen Diarrhö, Rotavirus-Diarrhö oder Diarrhö jeglichen Ursprungs. In einem RCT ( $n=97$ ) konnte kein Effekt von *L. reuteri* auf das Risiko einer Antibiotika-assoziierten Diarrö festgestellt werden. Diese Ergebnisse sind allerdings durch die Tatsache limitiert, dass die Gesamthäufigkeit von Durchfall überraschend gering war. Bei zwei Präventionsstudien bei augenscheinlich gesunden Kindern senkte *L. reuteri* das Durchfall-Risiko in einem RCT; die Ergebnisse einer anderen Studie hierzu waren weniger überzeugend. Aus diesen Ergebnissen schließen die Autoren dieses Reviews, dass *L. reuteri*-Gabe in therapeutischen Settings die Durchfalldauer reduziert und die Heilungschancen erhöht und dass in präventiven Settings *L. reuteri* das Potential hat, das Risiko einer ambulant erworbenen Diarrhö bei ansonsten gesunden Kindern zu senken.

### **Probiotika und Präbiotika bei Colitis ulcerosa**

*Derikx LA, Dieleman LA, Hoentjen F. Probiotics and prebiotics in ulcerative colitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016 Feb;30(1):55-71. doi: 10.1016/j.bpg.2016.02.005.*

Dieses Review hat vor dem Hintergrund, dass die intestinale Mikrobiota eine zentrale Rolle in der Ätiologie der Colitis ulcerosa spielt, die Pro- und Präbiotika als eine nach Einschätzung der Verfasser attraktive Strategie der Behandlung dieser Erkrankung zum Thema. Es wurden bereits zahlreiche Interventionsstudien zur Induktion wie auch Erhaltung der Remission bei Colitis ulcerosa-Patienten durchgeführt. Meist wurden hierbei *VSL-3* oder *E. coli Nissle 1917* ausgewertet, und die Ergebnisse zeigten zusammengefasst eine verbesserte Induktion und Erhaltung der Remission unter Gabe dieser Substanzen, im Vergleich zu Placebo. Häufig sind diese Studien jedoch unterpower, verfügen über keine Kontrollgruppe und sind in Bezug auf die untersuchten probiotischen Stämme und Studienpopulationen sehr heterogen. Das Fehlen robust randomisierter und Placebo-kontrollierter Studien mit guter Teststärke erschwert bisher die breite Anwendung von Pro- und Präbiotika bei Colitis ulcerosa. Vor dem Hintergrund der aktuell verfügbaren, vielversprechenden Ergebnisse halten die Autoren dieses Reviews es jedoch für möglich, dass die Pro- und Präbiotika in naher Zukunft ihren Weg in den Behandlungsalgorithmus der Colitis ulcerosa finden.

### **Schwangerschaft und frühe Lebensjahre**

#### **Entwicklungsdynamik der Darm-Mikrobiota und des antibiotischen Resistoms**

*Gibson MK, Wang B, Ahmadi S, Burnham C-AD, Tarr PI, Warner BB, et al. Developmental dynamics of the preterm infant gut microbiota and antibiotic resistome. Nature Microbiology. 2016 03/07/online;1:16024.*

Die Untersuchung der Entwicklung der Darm-Mikrobiota bei Frühgeborenen gewinnt nach Einschätzung der Autoren zunehmend an Wichtigkeit. Da Frühgeborene beinahe immer eine



frühe und oft breite antibiotische Therapie erhalten, ist es entscheidend zu verstehen, wie diese Interventionen die Entwicklung der Darm-Mikrobiota verändern. Die Analyse von 401 longitudinal gewonnenen Stuhlproben von 84 Frühgeborenen zeigt, dass Meropenem, Cefotaxim und Ticarcillin-Clavulansäure mit signifikant reduzierter Speziesvielfalt assoziiert sind. Im Gegensatz dazu haben Vancomycin und Gentamicin, die bei Frühgeborenen am häufigsten verwendeten Antibiotika, uneinheitliche Auswirkungen auf den Speziesreichtum; diese können allerdings anhand des Anteils von nur zwei bakteriellen Spezies an der Besiedelung und zwei Antibiotikaresistenz-Genen (AR-Genen) bei Behandlungsbeginn mit 85%iger Genauigkeit vorhergesagt werden. In der vorliegenden Studie wurden zur Untersuchung der Resistom-Entwicklung die Resistenzen gegen 16 Antibiotika aus 21 fäkalen Metagenom-Bibliotheken ausgewählt. Von den 794 identifizierten AR-Genen waren 79% zuvor als AR-Gene klassifiziert gewesen. In Kombination mit ultratiefer *Shotgun*-Sequenzierung aller Stuhlproben ergaben die Untersuchungen, dass multiresistente Vertreter der Genera *Escherichia*, *Klebsiella* und *Enterobacter*, die gemeinhin mit nosokomialen Infektionen assoziiert sind, die Darm-Mikrobiota von Frühgeborenen dominieren. AR-Gene, die in Folge bestimmter antibiotischer Behandlungen verstärkt sind, sind im Allgemeinen spezifisch für die jeweilige Therapie und korrelieren in hohem Maße mit dem Vorkommen einer einzelnen Spezies. Die bedeutendsten Ausnahmen schließen Ticarcillin-Clavulansäure und Ampicillin ein, welche beide eine große Anzahl sich überschneidender AR-Gene verstärken und mit *Klebsiella pneumoniae* korrelieren. Zusammenfassend konstatieren die Autoren dieser Studie, dass alle antibiotischen Therapien mit einer breiten Nebenwirkung auf das Mikrobiom assoziiert sind, welche in einer Verstärkung von AR-Genen besteht, die keine bekannte Aktivität gegen den spezifischen antibiotischen Auslöser besitzen.

### ***Teilweise Wiederherstellung der Mikrobiota durch Transfer von Vaginalmikroben***

*Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, Amir A, Gonzalez A, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. Nat Med. 2016 Mar;22(3):250-3. doi: 10.1038/nm.4039.*

Beim Kaiserschnitt findet die Exposition der Neugeborenen gegenüber der mütterlichen Vaginalmikrobiota nicht statt. Kinder, die per Kaiserschnitt entbunden werden, entwickeln eine Mikrobiota, die sich von derjenigen vaginal entbundener Kinder unterscheidet, und der Kaiserschnitt ist mit einem erhöhten Risiko für Immun- und Stoffwechselkrankheiten assoziiert. Diese Pilotstudie brachte per Kaiserschnitt geborene Kinder bei der Geburt mit mütterlichem Vaginalsekret in Kontakt. Ähnlich wie bei vaginal entbundenen Kindern waren die bakteriellen *Communities* von Darm, Mundhöhle und Haut dieser Neugeborenen in den ersten 30 Lebenstagen mit Vaginalbakterien angereichert – die bei nicht-exponierten Kaiserschnitt-Kindern unterrepräsentiert waren –, wobei die Ähnlichkeit des Mikrobioms zu dem vaginal entbundener Kinder bei den oralen und dermalen Proben größer war als bei den analen Proben. Obwohl die langfristigen Konsequenzen der Wiederherstellung der Mikrobiota von per Kaiserschnitt geborenen Kindern für die Gesundheit noch unklar sind, schlussfolgern die

Autoren aus ihren Ergebnissen, dass die Besiedelung mit vaginalen Mikroben bei Kindern, die per Kaiserschnitt entbunden werden, teilweise wiederhergestellt werden kann.

## Trends und Entdeckungen

### *Das Darm-Mikrobiom benachbarter BaAka-Pygmäen und Bantu*

*Gomez A, Petrzekova KJ, Burns MB, Yeoman CJ, Amato KR, Vlckova K, et al. Gut Microbiome of Coexisting BaAka Pygmies and Bantu Reflects Gradients of Traditional Subsistence Patterns. Cell Rep. 2016 Mar 8;14(9):2142-53. doi:10.1016/j.celrep.2016.02.013.*

Um zu verstehen, wie das Darm-Mikrobiom von der Anpassung der Menschen an verschiedene Umgebungen beeinflusst wird, haben die Autoren dieser Studie die bakteriellen *Communities* des Darms bei den BaAka, einem Jäger- und Sammler-Stamm des Regenwalds, und ihren Landwirtschaft betreibenden Nachbarn vom Bantu-Stamm in der Zentralafrikanischen Republik untersucht. Obwohl das Mikrobiom beider Gruppen in der Zusammensetzung ähnlich ist, wiesen die Jäger und Sammler ein erhöhtes Vorkommen von *Prevotellaceae*, *Treponema* und *Clostridiaceae* auf, während das Darm-Mikrobiom der Bantu von *Firmicutes* dominiert wird. Der Vergleich mit US-Amerikanern ergibt Mikrobiom-Unterschiede zwischen Afrikanern und Amerikanern, zeigt aber auch *Western-like* Strukturen bei den Bantu, einschließlich eines erhöhten Vorkommens von Signalwegen des Kohlenhydrat- und Xenobiotika-Stoffwechsels. Im Gegensatz dazu zeigt der Darm der Jäger und Sammler ein gesteigertes Vorkommen von Funktionen der Virulenz, des Aminosäuren- und Vitamin-Stoffwechsel, außerdem eine Dominanz Lipid- und Aminosäure-abgeleiteter Metabolite, was durch metabolomische Untersuchungen bestimmt wurde. Die Autoren fassen zusammen, dass sich in ihren Ergebnissen die Unterschiede der traditionellen Subsistenzmodelle bei zwei benachbarten afrikanischen Gruppen widerspiegeln und somit die Fähigkeit des Mikrobioms unterstreichen, sich an die Lebensumstände des Wirts anzupassen.

### *Fäkale Mikrobiota-Transplantation: eine klinische Perspektive*

*Mattner J, Schmidt F, Siegmund B. Faecal microbiota transplantation-A clinical view. Int J Med Microbiol. 2016 Feb 17. pii: S1438-4221(16)30008-X. doi:10.1016/j.ijmm.2016.02.003.*

Die Transplantation fäkaler Mikrobiota (FMT) hat in den letzten Jahren zunehmende Aufmerksamkeit erfahren, da in verschiedenen Tiermodellen eine Reihe von Phänotypen von Spender auf Empfänger übertragen werden konnten. Klinisch gibt es für die FMT bislang jedoch erst eine einzige Indikation – die Therapie-refraktäre *Clostridium difficile*-Infektion –, was durch die Ergebnisse randomisierter, Placebo-kontrollierter Studien belegt ist. Obwohl das klinische Outcome der FMT bei Therapie-refraktärer *Clostridium difficile*-Infektion erfolgreich ist, sind auch bei dieser Indikation Fragen in Bezug auf die Regulation, die Identifikation des besten Donors, die optimale Zusammensetzung des Transplantats sowie die bevorzugte Art der Gabe noch nicht geklärt. Vor dem Hintergrund der Idee, dass Veränderungen der Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota mit der intestinalen Inflammation bei chronisch-entzündlichen

Darmerkrankungen assoziiert sind, haben mehrere Studien untersucht, ob die fäkale Mikrobiota-Transplantation auch bei diesen schweren Erkrankungen Erfolg habe. Tatsächlich weisen die verfügbaren Daten auf Veränderungen der Mikrobiota-Zusammensetzung nach Transplantation fäkaler Mikrobiota – je nach Grad der intestinalen Inflammation – hin. Des Weiteren belegen erste Daten sogar, dass die Transplantation einer „optimierten“ Mikrobiota die klinische Remission der Colitis ulcerosa induziert. Obwohl diese Ergebnisse nach Einschätzung der Autoren faszinierend sind, sei zu beachten, dass nicht nur die „Heilung der Inflammation“, sondern auch Risikofaktoren und Phänotypen wie Adipositas durch Fäkaltransplantation übertragen werden könnten. Daher betonen sie, ein tieferes Verständnis der Auswirkungen der verschiedenen Mikrobiota-Zusammensetzungen sei erforderlich, bevor das optimale fäkale Mikrobiota-Transplantat entworfen werden könne.