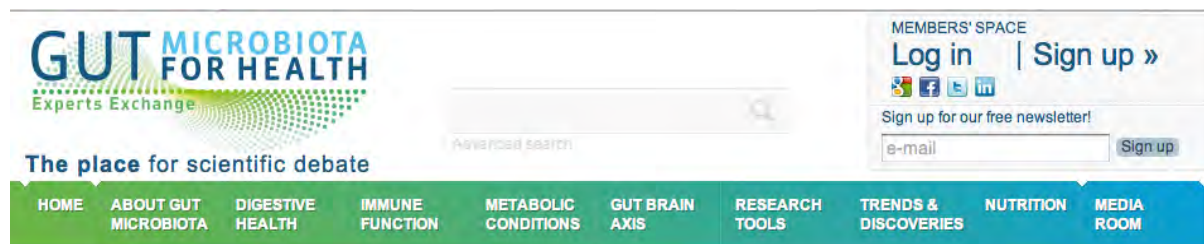




Darm und Mikrobiom

Die Inhalte dieser sechsten Ausgabe des Newsletters sind, wie die bisherigen, der Website der wissenschaftlichen Sektion „Gut Microbiome and Health“ der *European Society of Neurogastroenterology and Motility* (ESNM) entnommen und wurden für die Leser unseres Newsletters übersetzt. Wenn Sie diese und weitere Informationen direkt und im Original lesen möchten, gehen Sie bitte zur Website der Sektion unter (www.gutmicrobiomeforhealth.com). Sie haben dort zusätzlich die Möglichkeit, sich zu registrieren und 14-tägig einen englischsprachigen Newsletter zu erhalten.



Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

unsere heutige Ausgabe berichtet unter anderem über die Antibiotika-induzierte Veränderung der Mikrobiota des Darms, das Mikrobiom und sein Potential als Krebspräventive Intervention, die mütterliche Mikrobiota und die frühe postnatale Entwicklung des angeborenen Immunsystems beim Kind, die Entfernung freier Fettsäuren im Darm des Wirts durch *Lactobacilli* für die Therapie von Adipositas, die Effekt von Probiotika auf zentralnervöse Funktionen bei Tier und Mensch, über vegetarische Ernährung und Darm-Mikrobiota, 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

Variationsanalyse des Darm-Mikrobioms auf Populationsebene

Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science*. 2016;352:560-4. doi: 10.1126/science.aad3503.

Die Variabilität des fäkalen Mikrobioms der gesunden Bevölkerung ist nach Einschätzung der Autoren dieser Studie bisher zu wenig erforscht. Sie haben daher in diesem Paper zwei unabhängige, phänotypisierte Kohorten analysiert: das Belgisch-Flämische Darmflora-Projekt (*Belgian Flemish Gut Flora Project*, FGFP; Entdeckungskohorte; $n = 1106$) und die Niederländische LebensLinien-DEEP-Studie (*Dutch LifeLines-DEEP study*, LLDeep; Replikationskohorte; $n = 1135$). Die Kombination mit globalen Datensets (n gesamt = 3948) ergab eine Kern-Mikrobiota aus 14 Genera, jedoch stellen die 664 identifizierten Genera die intestinale Vielfalt immer noch nicht vollständig dar. Insgesamt 69 klinische und in Fragebögen erhobene Kovariaten wiesen mit einer Replikationsrate von 92% eine Assoziation zur Variabilität der Mikrobiota-Zusammensetzung auf. Die Stuhlkonsistenz zeigte den größten Effekt, während die Medikation die größte Gesamtvarianz erklärte und mit anderen Assoziationen zwischen Kovariaten und Mikrobiota interagierte. *Early-life events* wie etwa Geburtsmodus spiegelten sich in der erwachsenen Mikrobiota-Zusammensetzung nicht wider. Abschließend fanden die Autoren Assoziationen zwischen vorgeschlagenen Krankheitsmarker-Genera und Wirts-Kovariaten, was ihrer Meinung nach den Einschluss von letzteren in Studiendesigns nahelegt.

Mikrobiom und (Darm-)Gesundheit

Antibiotika-induzierte Veränderungen der intestinalen Mikrobiota

Becattini S, Taur Y, Pamer EG. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Trends Mol Med*. 2016 Jun;22(6):458-78. doi: 10.1016/j.molmed.2016.04.003..

Die Darm-Mikrobiota ist ein zentraler Akteur bei vielen physiologischen und pathologischen Prozessen des Menschen. Neueste Forschungsergebnisse legen nahe, dass die Wirksamkeit mancher klinischer Vorgehensweisen von der Aktivität der kommensalen Bakterien abhängt. Antibiotika sind, so die Autoren dieser Publikation, unschätzbare Waffen bei der Bekämpfung entzündlicher Erkrankungen. Dennoch können sie durch Veränderung der Zusammensetzung und Funktion der Mikrobiota auch langanhaltende schädliche Auswirkungen für den Wirt hervorrufen. Das Auftreten von gegen multiple Arzneistoffe resistenten Pathogenen gibt Anlass zu Bedenken gegenüber der häufigen, manchmal unangemessenen, Anwendung antimikrobieller Substanzen. In diesem Review besprechen die Verfasser die kürzlich entdeckten Verbindungen zwischen Wirts-Pathophysiologie, Mikrobiota und Antibiotika und beleuchten dabei technologische Plattformen, mechanistische Einblicke und klinische Strategien, um die Resistenz gegen Erkrankungen durch Erhaltung der günstigen Funktionen der Mikrobiota zu fördern.

Das Mikrobiom und sein Potential als Krebs-präventive Intervention

Bultman SJ. The microbiome and its potential as a cancer preventive intervention. Semin Oncol. 2016 Feb;43(1):97-106. doi: 10.1053/j.seminoncol.2015.09.001.

Der Autor dieses Reviews geht davon aus, dass zunehmend klarer wird, dass die Mikrobiota des menschlichen Körpers die Krebs-Prädisposition und -Ätiologie beeinflusst. Zusätzlich zu Pathogenen mit onkogenem Charakter gibt es auch Kommensalen und symbiotische Mikrobiota mit Tumor-suppressiven Eigenschaften. Ernährung und andere Umweltfaktoren können das Vorkommen bestimmter Mitglieder mikrobieller Gesellschaften innerhalb des Gastrointestinaltrakts und an anderen Orten modulieren. Darüber hinaus werden manche Nahrungsbestandteile von kommensaler bzw. symbiotischer Darm-Mikrobiota zu bioaktiven Ernährungskomponenten verstoffwechselt, denen Krebs-präventive Eigenschaften zugeschrieben werden. So werden beispielsweise Ballaststoffe im Kolon durch Bakterien fermentiert, wodurch Butyrat entsteht, eine kurzkettige Fettsäure, welche die Histon-Deacetylase (HDAC) hemmt und die Lebensfähigkeit und das Wachstum kolorektaler Krebszelllinien unterdrückt. Eine aktuelle Studie, die gnotobiotische Mausmodelle benutzt, zeigt, dass Ballaststoffe Mikrobiota- und Butyrat-abhängig (Warburg-Effekt) gegen kolorektale Tumorgenese schützen können. Diese und andere Beispiele legen nahe, dass die inter-individuellen Schwankungen in epidemiologischen und Interventionsstudien, welche die Assoziationen zwischen Ernährung und Krebsrisiko untersucht haben, teilweise durch Unterschiede in der Mikrobiota bei den Studienteilnehmern erklärt werden könnten. Daten aus der Grundlagenforschung unterstützen auch die Idee, dass Pro- und Präbiotika plausible Strategien der Chemoprävention sein könnten, welche zukünftig in größerem Umfang angewendet werden könnten.

Mikrobiom und Immunfunktionen

Die mütterliche Mikrobiota treibt die postnatale Entwicklung des Immunsystems an

Gomez de Agüero M, Ganai-Vonarburg SC, Fuhrer T, et al. The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. Science. 2016 Mar 18;351(6279):1296-302. doi: 10.1126/science.aad2571.

Die Autoren dieser Publikation führen an, dass die postnatale Kolonisation des Körpers mit Mikroben als Hauptstimulus für die Entwicklung des Immunsystems nach der Geburt angesehen wird. Sie zeigen in dieser Studie durch vorübergehende Besiedelung trächtiger Mäuseweibchen, dass die mütterliche Mikrobiota das Immunsystem der Nachkommen prägt. Besiedelung in der Schwangerschaft erhöhte bei den Jungen die intestinalen angeborenen Lymphozyten der Gruppe 3 und F4/80- und CD11c-positive mononukleäre Zellen. Die mütterliche Kolonisation reprogrammiert die intestinalen Transkriptionsprofile des Nachwuchses, einschließlich erhöhter Expression von Genen, die für epitheliale antibakterielle Peptide und den Metabolismus mikrobieller Moleküle codieren. Einige dieser Effekte sind von mütterlichen Antikörpern abhängig, die möglicherweise mikrobielle Moleküle bewahren und während der Schwangerschaft und über die Milch an den Nachwuchs weitergeben. Die Jungen von in der Schwangerschaft

vorübergehend besiedelten Müttern sind laut den Autoren besser in der Lage, inflammatorische Reaktionen auf mikrobielle Moleküle und Penetration intestinaler Mikroben zu vermeiden.

Mütterliche Antikörper dämpfen die Immunantwort T-Helferzellen zu Lebensbeginn

Koch MA, Reiner GL, Lugo KA, Kreuk LS, et al. Maternal IgG and IgA Antibodies Dampen Mucosal T Helper Cell Responses in Early Life. Cell. 2016 May 5;165(4):827-41. doi: 10.1016/j.cell.2016.04.055.

Einleitend erklären die Autoren dieser Studie, dass, um eine symbiotische Beziehung zwischen dem Wirt und seiner intestinalen Mikrobiota aufrechtzuerhalten, eine angemessene mukosale T-Zell-Antwort auf kommensale Antigene etabliert werden muss. Mäuse erwerben sowohl IgG als auch IgA von der Mutter; ersteres ist primär an der passiven Immunität gegenüber Pathogenen beteiligt, während letzteres Wirt-Kommensalen-Wechselwirkungen vermittelt. In dieser Studie wurde überraschenderweise beobachtet, dass Mäuse T-Zell-unabhängig und in großem Maße *Toll-like*-Rezeptor (TLR)-abhängig IgG2b- und IgG3-Antikörper-Antworten gegen ihre Darm-Mikrobiota entwickeln. Die Autoren zeigen, dass der Erwerb dieser Antikörper von der Mutter nach der Geburt die Immunantwort mukosaler T-Helferzellen und in der Folge die B-Zell-Antworten im Keimzentrum dämpfen. In der Studie wird somit eine Feedback-Schleife aufgezeigt, in welcher T-Zell-unabhängige, TLR-abhängige Antikörper die Antworten des mukosalen adaptiven Immunsystems auf neu erworbene kommensale Antigene limitieren und damit eine weitere Funktion des mütterlichen IgGs eingeführt.

Mikrobiom und metabolische Bedingungen

Entfernung freier Fettsäuren durch Lactobacilli für die Therapie von Adipositas

Chung HJ, Yu JG, Lee IA, Liu MJ, et al. Intestinal removal of free fatty acids from hosts by Lactobacilli for the treatment of obesity. FEBS Open Bio. 2016 Jan 18;6(1):64-76. doi:10.1002/2211-5463.12024.

Aktuelle Forschungsergebnisse zur Assoziation der Darm-Mikrobiota mit verschiedenen Erkrankungen einschließlich der Adipositas haben die Verfasser dieser Studie zum Anlass genommen, die Anwendung eines bestimmten Darmbakteriums als Therapeutikum für die Adipositas zu untersuchen. Sie haben hierfür *Lactobacillus mutans* mit verstärkter Fähigkeit, freie Fettsäuren (*free fatty acids*, FFAs) zu absorbieren, isoliert, um eine reduzierte Absorption von FFAs durch den Wirt zu demonstrieren, was zur Hemmung von Körpergewichtszunahme und Körperfettakkumulation sowie zu einer Verbesserung der Blutwerte führte. Anschließend führte ein Hochdurchsatz-Screening natürlicher FFA-absorbierender Darm-Mikroben zur Isolation von *Lactobacillus reuteri* JBD30 I. Die Gabe von *Lactobacillus reuteri* JBD30 I senkte die FFA-Konzentration in der Darmflüssigkeit des Dünndarms, wodurch die Absorption von FFAs reduziert und die fäkale Ausscheidung von

FFAs gefördert wurde. Tierexperimentelle Daten bestätigten, dass die Auswirkung von *Lactobacillus reuteri JBD30 I* auf das Körpergewicht derjenigen von Orlistat, einem von der *Food and Drug Administration* (FDA) zugelassenen Medikament für die langfristige Gabe zur Therapie von Adipositas, gleicht. In einer nachfolgenden randomisierten, doppel-blinden, Placebo-kontrollierten klinischen Studie (KCT0000452 beim Klinischen Forschungs-Informationsservice Korea) zeigte sich in Bezug auf die Veränderung des Körpergewichts ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der *Lactobacillus reuteri JBD30 I*- und der Placebo-Gruppe ($p = 0,026$) ebenso wie in Bezug auf den BMI ($p = 0,036$) von Woche 1 zu Woche 12. Nach Einschätzung der Autoren belegen ihre Ergebnisse, dass der FFA-absorbierende *Lactobacillus reuteri JBD30 I* die Absorption von Nahrungsfetten wirksam reduziert und somit eine ideale und sichere Behandlungsoption für Adipositas darstellt.

Effekte probiotischer Supplementierung auf glykämische Kontrolle und Lipidprofile bei Schwangerschaftsdiabetes

Karamali M, Dadkhah F, Sadrkhanlou M, Jamilian M, et al. Effects of probiotic supplementation on glycaemic control and lipid profiles in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Metab. 2016 May 18. pii: S1262-3636(16)30401-3. doi: 10.1016/j.diabet.2016.04.009. [Epub ahead of print].

Diese Studie wurde vor dem Hintergrund der Tatsache durchgeführt, dass es wenige Daten zu den Auswirkungen von probiotischer Supplementierung auf die glykämische Kontrolle und Blutfettwerte bei Patientinnen mit Gestationsdiabetes (GDM) gibt. Zur Untersuchung dieser Effekte wurden in der vorliegenden randomisierten, doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Studie 60 Schwangere mit GDM (Primigravida zwischen 18 und 40 Jahren) in zwei Gruppen aufgeteilt, von denen eine probiotische Präparation ($n = 30$) und die andere entsprechende Placebos ($n = 30$) erhielt. Die Patientinnen der Probiotika-Gruppe erhielten 6 Wochen lang täglich eine Kapsel mit drei lebensfähigen, gefriergetrockneten Stämmen: *Lactobacillus acidophilus* (2×10^9 CFU/g), *L. casei* (2×10^9 CFU/g) und *Bifidobacterium bifidum* (2×10^9 CFU/g). Die Placebo-Gruppe erhielt über den gleichen Zeitraum mit Zellulose gefüllte Kapseln. Die Nüchternblutwerte wurden zu Beginn und am Ende der Studie erhoben, um die relevanten Marker zu quantifizieren. Nach der 6-wöchigen Intervention wiesen die Patientinnen der Probiotika-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant niedrigere Werte beim Nüchternblutzucker ($-9,2 \pm 9,2$ mg/dL vs. $+1,1 \pm 12,2$ mg/dL, $p < 0,001$), beim Seruminsulin ($-0,8 \pm 3,1$ μ U/mL vs. $+4,5 \pm 10,6$ μ U/mL, $p = 0,01$), bei der *homoeostasis model assessment* (HOMA) für Insulinresistenz ($-0,4 \pm 0,9$ vs. $+1,1 \pm 2,5$, $p = 0,003$) und der HOMA für β -Zellfunktion ($+1,1 \pm 9,8$ vs. $+18,0 \pm 42,5$, $p = 0,03$), und eine signifikante Steigerung des quantitativen Insulinsensitivitäts-Check-Index ($+0,007 \pm 0,01$ vs. $-0,01 \pm 0,02$, $p = 0,007$). Zusätzlich wurden signifikante Reduktionen der Serumtriglyzeride ($-1,6 \pm 59,4$ mg/dL vs. $+27,1 \pm 37,9$ mg/dL, $p = 0,03$) und VLDL-Cholesterolkonzentrationen ($-0,3 \pm 11,9$ mg/dL vs. $+5,4 \pm 7,6$ mg/dL, $p = 0,03$) nach probiotischer Supplementierung im Vergleich zum Placebo beobachtet, jedoch keine signifikante Veränderung anderer Blutfettwerte. Die Autoren konstatieren zusammenfassend, dass die Ergebnisse ihrer Studie förderliche Effekte einer 6-wöchigen Probiotika-Gabe bei GDM-Patientinnen auf Blutzuckerkontrolle, Triglyzeride und VLDL-Cholesterol-

Konzentration zeigen, während keine Auswirkung auf andere Blutfette beobachtet wurde.

Mikrobiom und Darm-HirnAchse

Effekt von Probiotika auf zentralnervöse Funktionen bei Tier und Mensch

Wang H, Lee IS, Braun C, Enck P. Effect of probiotics on central nervous system functions in animals and humans - a systematic review. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016 Jul 13. doi: 10.5056/jnm16018. [Epub ahead of print].

Ziele dieses systematischen Reviews waren die Analyse der Auswirkungen von Probiotikagabe auf Funktionen des zentralen Nervensystems bei Tieren und Menschen, die Zusammenfassung wirksamer Interventionen (probiotische Spezies, Dosierung, Dauer) und die Analyse der Übertragbarkeit präklinischer Studien. Die Literaturrecherche wurde in *Pubmed*, *Medline*, *Embase* und der *Cochrane*-Bibliothek durchgeführt und ausschließlich randomisierte Kontrollstudien eingeschlossen. Insgesamt wurden 38 Studien eingeschlossen: 25 Tier- und 15 Humanstudien (eine Studie umfasste Untersuchungen bei Tier und Mensch). Die meisten Studien verwendeten *Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. breve* und *B. infantis*) und *Lactobacillus* (*L. helveticus* und *L. rhamnosus*) mit Dosierungen zwischen 10^9 und 10^{10} Kolonie-bildenden Einheiten (*colony-forming units*, *CFU*) über zwei Wochen bei Tieren und 4 Wochen bei Menschen. Diese Probiotika zeigten Wirksamkeit bei der Verbesserung von Verhaltensweisen im Zusammenhang mit psychiatrischen Störungen, einschließlich Angst, Depression, Autismus-Spektrum-Störung (ASD), Zwangsstörungen und Gedächtnisleistung (räumliches und nicht-räumliches Gedächtnis). Dass viele der Studien aus der Grundlagenforschung eine Auswirkung von Probiotika auf zentralnervöse Funktionen nachgewiesen haben, könnte nach Einschätzung der Verfasser dieses Reviews zukünftige präklinische und klinische Studien anleiten und fördern. Trotz der offensichtlichen Limitationen der Übertragung von Tierstudien auf Humanstudien sehen die Autoren hier Möglichkeiten und machen in diesem Zusammenhang Vorschläge zur Durchführung. Mehr Forschungsbedarf sehen sie bei experimentelleren Designs mit sowohl Verhaltens- als auch *Neuroimaging*-Messungen bei gesunden Freiwilligen und Patienten.

Neuromediatoren in der Mikrobiota: "Business Talks" unter Mikroorganismen

Oleskin AV, El'-registan GI, Shenderov BA. Role of Neuromediators in the Functioning of the Human Microbiota: "Business Talks" among Microorganisms and the Microbiota-Host Dialogue. *Microbiology*, 2016, Vol. 85, No. 1, pp. 1-22. doi: 10.1134/S0026261716010082

Dieses Review befasst sich mit aktuellen Konzepten zum Sozialverhalten der Mikroorganismen im menschlichen Gastrointestinaltrakt sowie deren Rolle bei der

Bildung integrierter suprazellulärer Strukturen und bei der interzellulären Kommunikation im Wirt-Mikrobiota-System. Die Analyse der recherchierten Daten und der durch die Autoren gewonnenen Ergebnisse weist auf eine wichtige Rolle von Neuromediatoren (biogene Amine, Aminosäuren, Peptide und Stickstoffmonoxid) bei der Kommunikation innerhalb und zwischen mikrobiellen Spezies sowie beim Dialog zwischen Mikrobiota und Wirt hin. Die Rolle dieses Dialogs für die menschliche Gesundheit, seine Auswirkung auf die menschliche Psyche und das Sozialverhalten, ebenso wie die Möglichkeit der Herstellung probiotischer Präparate mit zielgerichtetem neurochemischem Effekt sind Gegenstand aktueller Diskussionen.

Mikrobiom und Ernährung

Vegetarische Ernährung und Darm-Mikrobiota: Veränderungen von Stoffwechsel

do Rosario VA, Fernandes R, Trindade EB. Vegetarian diets and gut microbiota: important shifts in markers of metabolism and cardiovascular disease. Nutr Rev. 2016 Jul;74(7):444-54. doi: 10.1093/nutrit/nuw012.

Eine vegetarische Ernährungsweise konnte in der Vergangenheit mit einer niedrigeren Inzidenz verschiedener chronischer Erkrankungen assoziiert werden. Die Vorteile einer rein pflanzlichen Ernährung sind nach Einschätzung der Autoren dieses Reviews hauptsächlich der Verbesserung metabolischer Parameter zuzuschreiben, welche das Risiko für diese Erkrankungen anzeigen können. Manche Stoffwechselfaktoren, wie etwa oxidative Balance, Lipidprofil und Glukosehomöostase können durch die Ernährung direkt verbessert werden, paradoxerweise können manche Charakteristika vegetarischer Ernährung aber auch ein negatives Szenario verstärken, bei dem das Risiko bestimmter chronischer Erkrankungen erhöht wird. Zusätzlich werden viele Vorteile vegetarischer Ernährung durch die Darm-Mikrobiota vermittelt, deren Mitglieder nicht nur taxonomische und funktionelle Unterschiede aufweisen, sondern auch vielfältige, spezifische Metabolite produzieren, die in Abhängigkeit von der Ernährungsweise des Wirts variieren. In diesem Review wird die Veränderung des menschlichen Stoffwechsels und der Darm-Mikrobiota durch vegetarische und nicht-vegetarische Ernährungsmuster untersucht und der Frage nachgegangen, wie diese Veränderung das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen beeinflussen könnte.

Zum Zusammenhang zwischen Anti-Inselzell-Autoimmunität und dem Einfluss der Ernährung

Endesfelder D, Engel M, Davis-Richardson AG, et al. Towards a functional hypothesis relating anti-islet cell autoimmunity to the dietary impact on microbial communities and butyrate production. Microbiome. 2016 Apr 26;4:17. doi: 10.1186/s40168-016-0163-4.

Die Entwicklung einer Anti-Inselzell-Autoimmunität geht dem klinischen Typ-1-Diabetes voraus und geschieht zu einem frühen Zeitpunkt im Leben. In dieser frühen Phase beeinflussen Ernährungsfaktoren in starkem Maße die Zusammensetzung des

Darm-Mikrobioms. Gleichzeitig spielt das Darm-Mikrobiom eine zentrale Rolle bei der Entwicklung des kindlichen Immunsystems. Die Autoren dieser Publikation legen dar, dass vor diesem Hintergrund ein funktionelles Modell der Assoziation zwischen Ernährung, Mikrobiom und der Entwicklung einer Anti-Inselzell-Autoimmunität wichtige neue Einblicke in Bezug auf die Rolle des Darm-Mikrobioms bei der Pathogenese des Typ-1-Diabetes bieten kann. Sie haben daher eine neue Herangehensweise entwickelt, um die Analyse des Mikrobioms auf einer Aggregationsebene zwischen dem einzelnen mikrobiellen Taxon und klassischen ökologischen Messungen und Analysen der gesamten mikrobiellen Population zu ermöglichen. Bei 6 Monate alten Kindern wurden hierfür Netzwerke von gemeinsam vorkommenden Mikroben skizziert, um mögliche Kandidaten für funktionelle mikrobielle Gemeinschaften vor der Entwicklung einer Anti-Inselzell-Autoimmunität zu identifizieren. Die Stratifizierung der Kinder auf Grundlage dieser Gemeinschaften zeigte funktionelle Assoziationen zwischen Ernährung, Darm-Mikrobiom und Entwicklung einer Anti-Inselzell-Autoimmunität. Zwei dieser Gemeinschaften waren stark mit Stillen beziehungsweise Beikost-Einführung assoziiert. Bei der dritten gab es eine Subgruppe von Kindern mit einer Dominanz von *Bacteroides* im Vergleich zu zwei Subgruppen mit niedrigem Vorkommen von *Bacteroides*, aber erhöhtem Vorkommen von *Akkermansia*. Die *Bacteroides*-dominierte Subgruppe war charakterisiert durch eine frühe Umstellung der Ernährung von Milch auf anderweitige Nahrung, ein erhöhtes Risiko früher Entwicklung von Antikörpern und ein erniedrigtes Vorkommen von Genen für die Butyrat-Produktion über Ko-Fermentation von Acetat. Ihre eigenen Ergebnisse verknüpfen die Autoren mit Informationen aus der Literatur, was ihnen eine verfeinerte funktionelle Hypothese zur protektiven Rolle des Butyrats in der Pathogenese des Typ-1-Diabetes mellitus erlaubt: Veränderungen der Zusammensetzung Mucin-degradierender Bakterien hängen mit der frühen Entwicklung von Anti-Inselzell-Autoimmunität zusammen, und niedrigere Konzentrationen von *Bacteroides* zugunsten von erhöhten Konzentrationen von *Akkermansia* führen zu einem Wettbewerbsvorteil von Acetogenen gegenüber Sulfat-reduzierenden Bakterien, was wiederum in einer gesteigerten Butyrat-Produktion über Ko-Fermentation von Acetat resultiert. Daher, so die Verfasser, hat Butyrat einen protektiven Effekt bei der Entwicklung von Anti-Inselzell-Autoantikörpern.

Probiotika

Veränderungen der fäkalen Mikrobiota-Zusammensetzung durch probiotische Supplementierung

Kristensen NB, Bryrup T, Allin KH, Nielsen T, Hansen TH, Pedersen O. Alterations in fecal microbiota composition by probiotic supplementation in healthy adults: a systematic review of randomized controlled trials. Genome Med. 2016 May 10;8(1):52. doi:10.1186/s13073-016-0300-5.

Vor dem Hintergrund unzureichend erforschter Auswirkungen probiotischer Supplementierung auf die fäkale Mikrobiota-Zusammensetzung bei gesunden Erwachsenen hatte dieses systematische Review das Ziel, mögliche Belege für einen Effekt von Probiotika-Gabe auf die menschliche fäkale Mikrobiota zu sammeln, die durch

molekulare Hochdurchsatz-Untersuchungen in randomisierten Kontrollstudien (RCTs) bei gesunden Erwachsenen erhoben wurden. Die Recherche wurde am 17. August 2015 bei *PubMed*, *SCOPUS*, und *ISI Web of Science* durchgeführt und zusätzliche Papers durch die Literaturverzeichnisse relevanter Publikationen identifiziert. Die Suchbegriffe waren: *healthy adult*, *probiotic*, *bifidobacterium*, *lactobacillus*, *gut microbiota*, *fecal microbiota*, *intestinal microbiota*, *intervention* und *(clinical) trial*. RCTs mit ausschließlich probiotischer Supplementierung und Placebo bei gesunden Erwachsenen, welche die Veränderung der Zusammensetzung der gesamten fäkalen Mikrobiota-Struktur durch metagenomische *Shotgun*-Sequenzierung, ribosomale 16S-RNA-Sequenzierung oder phylogenetische *Microarray*-Methoden untersuchten, wurden eingeschlossen. Der Einschluss und die Qualitätsprüfung, einschließlich der methodologischen Qualitätsprüfung der Angaben der klinischen Studien mithilfe verbesserter *PRISMA/Cochrane*-Tools und mithilfe des *Jadad-Scores*, wurde anhand vorher definierter Kriterien unabhängig von zwei Autoren durchgeführt. Auf diese Weise wurden sieben entsprechende RCTs identifiziert und in das vorliegende systematische Review aufgenommen. Die Qualität dieser Studien wurde als mittel bis hoch bewertet. In keiner dieser Studien wurden Auswirkungen auf die Zusammensetzung der fäkalen Mikrobiota, die α -Diversität, den Artenreichtum oder die Gleichheit (*evenness*) im Vergleich zum Placebo gefunden. Nur eine Studie zeigte, dass probiotische Supplementierung die Gesamtstruktur der fäkalen Bakteriengesellschaften in Bezug auf die β -Vielfalt im Vergleich zum Placebo signifikant veränderte. Die Autoren resümieren, dass ihr systematisches Review der aktuellen Literatur einen Mangel an Belegen für den Einfluss von Probiotika auf die Zusammensetzung der fäkalen Mikrobiota bei gesunden Erwachsenen zeigt. Sie unterstreichen, dass zukünftige Studien davon profitieren würden, das primäre Outcome im Voraus zu spezifizieren und die Ergebnisse einschließlich Effektgröße, Konfidenzintervallen und *p*-Werten, sowie der klaren Unterscheidung von Vergleichen zwischen Gruppen und Vergleichen innerhalb von Gruppen transparent darzustellen.

Auswirkungen von Hitze-behandelten Lactobacillus kunkeei YB38 auf das menschliche Darmmilieu und die Darmmotilität

Asama T, Kimura Y, Kono T, Tatefuji T, Hashimoto K, Benno Y. Effects of heat-killed Lactobacillus kunkeei YB38 on human intestinal environment and bowel movement: a pilot study. Benef Microbes. 2016 Jun;7(3):337-44. doi: 10.3920/BM2015.0132.

Die günstige Wirkung von Milchsäure-Bakterien auf die intestinalen Bedingungen wie beispielsweise die Mikrobiota ist nach Einschätzung der Autoren dieser Studie allgemein bekannt. Die Effekte abgestorbener Milchsäure-Bakterien auf das Darmmilieu sind jedoch weitgehend unklar. Daher hat die vorliegende Studie das Ziel, die Auswirkung von Hitze-behandelten und abgetöteten *Lactobacillus kunkeei YB38* (*YB38*) in einer Dosierung von 10 mg/Tag auf das menschliche Darmmilieu und die Darmmotilität auszuwerten. Insgesamt 29 Teilnehmerinnen mit niedriger Stuhlfrequenz wurden in diese einfach-blinde Studie aufgenommen und konsumierten täglich Hitze-behandelte *YB38* in steigender Dosierung: 0 (Placebo), 2, 10 und 50 mg. Jede Dosierung wurde zwei Wochen lang täglich konsumiert, wobei eine zweiwöchige Baseline-Phase

der Dosierungs-Periode vorausging und eine zweiwöchige Auswaschphase das Experiment abschloss. Die gemessenen Konzentrationen der *Bacteroides fragilis*-Gruppe nahmen mit der Einnahme von Hitze-behandelten YB38 in der 10 mg/Tag-Dosierung im Vergleich zum Placebo signifikant ab ($p < 0,01$). Der fäkale pH-Wert war bei den Dosierungen von 10 und 50 mg/Tag signifikant erniedrigt ($p < 0,01$ bzw. 0,05). Die fäkale Essigsäure zeigte eine Tendenz zu erhöhten Werten bei einer Dosierung von 50 mg/Tag ($p < 0,1$). Die Darmmotilität war in allen YB38-Dosierungen tendenziell erhöht ($p < 0,1$). Zusammenfassend stellen die Autoren fest, dass Hitze-beendeter YB38 die menschliche Darmmikrobiota bei Dosierungen von ≥ 10 mg/Tag verändert und bei Dosierungen von ≥ 2 mg/Tag eine Tendenz zeigt, die Darmmotilität zu steigern. Die vorliegende Studie zeigt somit erstmals einen verändernden Effekt von *L. kunkeei* auf die Darm-Mikrobiota und einen verbessernden Effekt auf die Darmmotilität von Hitze-behandelten abgetöteten Milchsäure-Bakterien.

Schwangerschaft und frühe Lebensjahre

Sialylierte Milch-Oligosaccharide in Modellen kindlicher Unterernährung

Charbonneau MR, O'Donnell D, Blanton LV, Totten SM, et al. Sialylated Milk Oligosaccharides Promote Microbiota-Dependent Growth in Models of Infant Undernutrition. *Cell*. 2016 Feb 25;164(5):859-71. doi: 10.1016/j.cell.2016.01.024.

Die Identifikation von Interventionen, die wirksamer das gesunde Wachstum unterernährter Kinder fördern, ist ein dringliches globales Gesundheitsziel. Die Analyse von Oligosacchariden in Muttermilch (*human milk oligosaccharides*, HMOs) bei Müttern 6 Monate nach Entbindung in zwei malaiischen Geburtenkohorten ergab, dass sialylierte HMOs bei Müttern mit schwer unterentwickelten Kindern signifikant weniger häufig vorkommen. Um diesen Zusammenhang zu erforschen wurden in dieser Studie junge keimfreie Mäuse mit einer Kombination bakterieller Stämme besiedelt, die aus der fäkalen Mikrobiota eines 6 Monate alten, unterentwickelten malaiischen Kindes gewonnen worden waren. Den Empfängertieren wurde ein der prototypischen malaiischen Ernährungsweise entsprechendes Futter mit oder ohne gereinigten sialylierten bovinen Milch-Oligosacchariden (S-BMO) gegeben. S-BMO führte zu einer Mikrobiota-abhängigen Verstärkung der Zunahme von Körper-Magermasse, veränderte die Knochenmorphologie und beeinflusste den Leber-, Muskel- und Hirn-Metabolismus in einer Weise, die auf eine größere Fähigkeit hindeutete, Nährstoffe anabolisch zu nutzen. Diese Effekte wurden unter Verwendung der gleichen bakteriellen Kombination und des gleichen Futters auch an gnotobiotischen Ferkeln beobachtet. Diese präklinischen Modelle deuten auf eine kausale, Mikrobiota-abhängige Beziehung zwischen S-BMO und Wachstumsförderung hin.

Breastfed at Tiffany's

Hennet T, Borsig L. Breastfed at Tiffany's. *Trends Biochem Sci*. 2016 Jun;41(6):508-18. doi: 10.1016/j.tibs.2016.02.008.

Die große Bedeutung von Muttermilch für einen wachsenden Säugling steht aus Sicht der Autoren dieses Papers außer Frage; Stillen senkt die Kindersterblichkeit um das Zehnfache und verringert die Inzidenz von Infektionskrankheiten. Obwohl die strukturelle Vielfalt der Muttermilch anerkanntermaßen förderlich ist, hat sie die Charakterisierung der multiplen Effekte von Milchkomponenten auf die infantile Physiologie erschwert. Dennoch werden die wichtigen Rollen einiger Bestandteile der Muttermilch nach und nach analysiert. Moleküle wie Immunglobulin A (IgA) und Milch-Oligosaccharide beispielsweise schützen vor gastrointestinalen Infektionen und beeinflussen die Entwicklung der Darm-Mikrobiota. Die Entzifferung der komplexen Zusammensetzung der Muttermilch fördert, so die Autoren, die vielfältigen Vorzüge zu Tage, welche in der Gesamtheit Muttermilch zur ultimativen personalisierten Medizin machen.

Trends und Entdeckungen

Darm-Mikrobiota und das Erreichen sehr hoher Lebensalter

Biagi E, Franceschi C, Rampelli S, Severgnini M, et al. Gut Microbiota and Extreme Longevity. Curr Biol. 2016 Jun 6;26(11):1480-5. doi: 10.1016/j.cub.2016.04.016.

Die Untersuchung der oberen Grenze der menschlichen Lebensspanne könnte, so vermuten die Autoren dieser Studie, Aufschluss geben darüber, wie Menschen die häufigsten Ursachen altersbedingter Morbidität vermeiden, verzögern oder überleben können – eine Besonderheit, die sich bei außergewöhnlich lange lebenden Individuen beobachten lässt. Das Erreichen eines sehr hohen Lebensalters – die Langlebigkeit – ist ein komplexes Merkmal, bei dem Genetik, Umwelt und Stochastizität eine Rolle spielen und gemeinsam die Chance erhöhen, 100 Lebensjahre oder mehr zu erreichen. Aufgrund seines Einflusses auf den menschlichen Stoffwechsel und das Immunsystem wird das Darm-Mikrobiom als mögliche Determinante gesunden Alters diskutiert. Tatsächlich kann die Bewahrung der Wirt-Mikroben-Homöostase Inflammation, intestinaler Permeabilität und dem Abbau von Knochen und kognitiver Gesundheit entgegenwirken. Mit dem Ziel, mehr über die Beziehung zwischen der Darm-Mikrobiota und einem lange lebendem Wirt zu erfahren, wird in dieser Publikation erstmals eine phylogenetische Mikrobiota-Analyse der 105- bis 109-Jährigen (*semi-supercentenarians*) durchgeführt und mit derjenigen von Erwachsenen, älteren Menschen und Hundertjährigen verglichen und so die längste verfügbare Entwicklungsgeschichte menschlicher Mikrobiota im Laufe des Älterwerdens rekonstruiert. Die Verfasser unterstreichen die Existenz einer Kern-Mikrobiota häufig vorkommender, symbiotischer Bakterientaxa (meist zu den dominierenden Familien *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae* und *Bacteroidaceae* gehörend), deren Vorkommen mit zunehmendem Alter abnimmt. Altern ist durch ein zunehmendes Vorkommen subdominanter Spezies gekennzeichnet, und ihr gemeinsames Auftreten in einem Netzwerk. Diese Merkmale sind auch bei Langlebigkeit und extremer Langlebigkeit zu finden, doch hier, und besonders bei den *semi-supercentenarians*, haben sich Besonderheiten gezeigt, nämlich Veränderungen, die möglicherweise die Erhaltung der Gesundheit im Alter unterstützen, sogar dann wenn opportunistische und allochthone Bakterien beherbergt werden. Beispiele solcher

Veränderungen sind etwa eine Anreicherung und/oder eine höhere Prävalenz Gesundheits-assoziiertes Gruppen (z.B. *Akkermansia*, *Bifidobacterium* und *Christensenellaceae*).

Genetische Determinanten des Darm-Mikrobioms bei britischen Zwillingen

Goodrich JK, Davenport ER, Beaumont M, Jackson MA, et al. Genetic Determinants of the Gut Microbiome in UK Twins. Cell Host Microbe. 2016;19(5):731-43. doi: 10.1016/j.chom.2016.04.017.

Maus- und Humanstudien haben beeindruckende Assoziationen zwischen Wirts-Genetik und dem Mikrobiom gezeigt. In dieser Studie berichten die Autoren von einer 16S-rRNA-basierten Analyse des Darm-Mikrobioms bei 1126 Zwillingspaaren (eine Teil der Analyse wurde bereits publiziert). Die Verdreifachung der Stichprobe reduzierte die Konfidenzintervalle der Erblichkeits-Schätzungen und zeigten zusätzliche erbliche Taxa, von denen einige in anderen Studien validiert wurden. Wiederholte Proben der Studienteilnehmer zeigten, dass die erblichen Taxa zeitlich stabil sind. Eine Herangehensweise mit Kandidatengen ergab Assoziationen zwischen erblichen Taxa und Genen, die mit Ernährung, Stoffwechsel und Geruchssinn verbundene sind. Hier wurde eine Assoziation zwischen *Bifidobacterium* und dem Laktase-Genlokus reproduziert und ein Zusammenhang zwischen dem Wirtsgen ALDH1L1 und den SHA-98-Bakterien identifiziert, was eine Verbindung zwischen Formalinsäure-Produktion und dem Blutdruck nahelegt. Weitere entdeckte Gene sind an der Barriereabwehr und der Selbst-/Fremd-Erkennung beteiligt. Die Autoren schließen aus ihren Ergebnissen, dass Nahrungs-*Sensing*, Stoffwechsel und Immunabwehr wichtige Akteure der Mensch-Mikrobiom-Koevolution sind.