



## Darm und Mikrobiom

Hier die dritte Ausgabe des Newsletters. Wie für die ersten zwei Ausgaben sind die nachfolgende Informationen zur Rolle des Darm-Mikrobioms für die Gesundheit 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 aufbereitet. 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 das kindliche Mikrobiom und seine Entwicklung, über die Bedeutung des Mikrobioms bei Zöliakie, für Blutfette und bei der multiplen Sklerose, und zur Probiotikatherapie beim Reizdarmsyndrom, bei der Colitis ulcerosa und bei Stoffwechselerkrankungen. Die Selektion der Artikel wird 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. Alle Ausgaben des Newsletters sind auch elektronisch abrufbar auf der Webseite der DGNM (<http://neurogastro.de/news-detail/33.html>) und 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 und Kritik, aber auch für Vorschläge weiterer Artikel, die wir in zukünftige Ausgaben aufnehmen sollten, würden wir uns freuen.

Prof. Dr. Paul Enck

## Darm-Mikrobiota

### *Struktur und Funktion des gesunden kindlichen Darm-Mikrobioms*

Hollister EB, Riehle K, Luna RA, Weidler EM, Rubio-Gonzales M, Mistretta TA, Raza S, Doddapaneni HV, Metcalf GA, Muzny DM, Gibbs RA, Petrosino JF, Shulman RJ, Versalovic J. Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome. *Microbiome*. 2015 Aug 26;3:36. doi: 10.1186/s40168-015-0101-x.

Das Mikrobiom des Darms beeinflusst unzählige Funktionen des Wirts, einschließlich Nährstoffaufnahme, Immunmodulation, Gehirnentwicklung und Verhalten. Obwohl bekannt ist, dass sich die menschliche Darm-Mikrobiota im Laufe des Entwicklungsprozesses verändert, ist das Wissen über Struktur und Funktion des kindlichen Darm-Mikrobioms begrenzt. In dieser Studie wurden Struktur, Funktion und Variation des gesunden Mikrobioms des Darms bei 7- bis 12-jährigen Kindern mittels 16S-rRNA- und *Shotgun*-Sequenzierung charakterisiert. Die Autoren haben das gesunde pädiatrische Darm-Mikrobiom mit demjenigen gesunder Erwachsener verglichen, wobei alle Probanden aus der Region Houston/Texas, USA, stammten. Sie konnten zeigen, dass die gesunden Kinder und Erwachsenen zwar ähnliche Mengen von Taxa und funktionellen Genen aufwiesen, sich deren Zusammensetzung und funktionelles Potential aber signifikant unterschieden. Die Kinder zeigten vermehrt *Bifidobacterium spp.*, *Faecalibacterium spp.*, und Vertreter der *Lachnospiraceae*, wohingegen Erwachsene eine größere Fülle an *Bacteroides spp.* aufwiesen. Auf funktioneller Ebene wurden signifikante Unterschiede festgestellt hinsichtlich des Anteil an Genen, die an Vitaminsynthese, Aminosäuredegradierung, oxidativer Phosphorylierung und an der Triggern von entzündlichen Prozessen der Schleimhaut beteiligt sind. Die Darmflora der Kinder waren reich an Funktionen, die möglicherweise die noch andauernde Entwicklung unterstützen, während die bakteriellen Gemeinschaften der Erwachsenen verstärkt Funktionen aufwiesen, die mit Entzündung, Adipositas bzw. einem erhöhtem Risiko für Adipositas assoziiert sind. Diese Ergebnisse unterscheiden sich von denen früherer Studien, welche darauf hinwiesen, dass das menschliche Darm-Mikrobiom nach den ersten ein bis drei Lebensjahren relativ stabil und dem der Erwachsenen ähnlich sei. Die Autoren dieser Studie hingegen schließen aus ihren Ergebnissen, dass die Darm-Mikrobiota gesunder Kinder sich in Hinblick auf Zusammensetzung und Funktionen von der gesunder Erwachsener unterscheidet und dass die Darmflora möglicherweise eine längere Entwicklung durchläuft als bisher angenommen.

## Mikrobiom und (Darm-)Gesundheit

### *Intestinale Mikrobiota und Zöliakie: Ursache, Folge oder Koinzidenz*

Cenit MC, Olivares M, Codoñer-Franch P, Sanz Y. Intestinal Microbiota and Celiac Disease: Cause, Consequence or Co-Evolution? *Nutrients*. 2015 Aug 17;7(8):6900-23. doi: 10.3390/nu7085314.

Es ist allseits anerkannt, dass die Mikrobiota des Darms bei einigen chronischen Erkrankungen an der Initiierung und Erhaltung einer intestinalen Entzündung beteiligt ist. Die meisten Studien beschreiben eine intestinale Dysbiose sowohl bei unbehandelten als auch bei sich glutenfrei ernährenden Zöliakie-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Man weiß

außerdem, dass Zöliakie-Patienten mit gastrointestinalen Symptomen eine andere Darmbesiedelung als Patienten mit Dermatitis herpetiformis und Gesunde haben, was nahelegt, dass die Mikrobiota an der Manifestation der Krankheit beteiligt ist. Darüber hinaus scheint eine dysbiotische Mikrobiota mit persistierenden gastrointestinalen Symptomen bei behandelten Zöliakie-Patienten assoziiert zu sein, was auf eine pathogenetische Beteiligung in diesen speziellen Fällen hindeutet. Glutenfreie Ernährung beeinflusst per se die Darm-Mikrobiota und stellt somit einen unausweichlichen verzerrenden Faktor in Studien mit Zöliakie-Patienten dar. Um besser zu verstehen, ob die intestinale Dysbiose Ursache oder Folge der Zöliakie ist, sind prospektive Studien an gesunden Kindern mit familiärem Risiko, an Zöliakie zu erkranken, unternommen worden. Diese Studien haben gezeigt, dass der Zöliakie-Genotyp eines Wirts die frühe Besiedelung des kindlichen Darms bestimmt, welche zusammen mit Umweltfaktoren (z.B. Muttermilch, Antibiotika etc.) die Entwicklung der oralen Glutentoleranz beeinflussen könnte. In der Tat spielen einige Zöliakie-Gene und/oder deren veränderte Expression eine Rolle bei der bakteriellen Kolonisierung und beim *Sensing*. Die intestinale Dysbiose wiederum könnte eine abnormale Reaktion auf Gluten oder andere Zöliakie-fördernde Umweltfaktoren (z.B. Infektionen) bei prädisponierten Personen begünstigen. In diesem Review besprechen die Autoren den gegenwärtigen Wissensstand zu Interaktionen zwischen Wirt und Mikroben und zu der Frage, wie die Genetik/Epigenetik des Wirts und Umweltfaktoren die Darm-Mikrobiota prägen und möglicherweise das Erkrankungsrisiko beeinflussen. Sie fassen des Weiteren den aktuellen Wissensstand über die möglichen Aktivitätsmechanismen der intestinalen Mikrobiota und über spezifische Komponenten zusammen, welche die Pathogenese der Zöliakie beeinflussen.

## Mikrobiom und Immunfunktionen

### *Mikrobielle Veränderungen und das Risiko einer Asthmaerkrankung in der Kindheit*

*Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, Kuzeljevic B, Gold MJ, Britton HM, Lefebvre DL, Subbarao P, Mandhane P, Becker A, McNagny KM, Sears MR, Kollmann T; CHILD Study Investigators, Mohn WW, Turvey SE, Brett Finlay B. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. Sci Transl Med. 2015 Sep 30;7(307):307ra152. doi:10.1126/scitranslmed.aab2271.*

Asthma ist unter den chronischen pädiatrischen Erkrankungen diejenige mit der höchsten Prävalenz; sie betrifft weltweit mehr als 300 Millionen Menschen. Neue Studien an Mäusen haben ein „kritisches Fenster“ in jungen Jahren identifiziert, in dem Veränderungen des Darm-Mikrobioms (Dysbiose) den größten Einfluss auf das Asthma-Modell haben. Die gegenwärtige Forschung muss jedoch erst etablieren, ob diese Veränderungen beim Menschen ebenfalls dem Asthma vorausgehen oder mit ihm in einer Beziehung stehen. Die Autoren dieser Studie haben die Darm-Mikrobiota von 319 Probanden der *Canadian Healthy Infant Longitudinal Development (CHILD)*-Studie verglichen und gezeigt, dass Kinder mit erhöhtem Asthma-Risiko in den ersten 100 Lebenstagen eine vorübergehende Dysbiose der Darm-Mikrobiota aufwiesen. Die Vielfalt der Bakterienfamilien *Lachnospira*, *Veillonella*, *Faecalibacterium* und *Rothia* war bei Kindern mit Asthma-Risiko erniedrigt. In der Studie ging die Reduktion der bakteriellen Taxa einher mit

erniedrigten Konzentrationen fäkalen Acetats und mit einer Dysregulation enterohepatischer Metabolite. Wurden diese vier Bakterientaxa keimfreien Mäusen inokuliert, zeigten deren Nachkommen im Erwachsenenalter eine gelinderte Atemwegsinfektion, was nach Meinung der Autoren der Studie auf eine kausale Rolle dieser Taxa bei der Verhütung der Entwicklung von Asthma nahelegt. Sie sehen in den Ergebnissen ihrer Studie das Potential zukünftiger Mikroben-basierter Diagnostik und Therapie, möglicherweise in Form von Probiotika, um der Entwicklung von Asthma und anderen verwandten allergischen Erkrankungen bei Kindern vorzubeugen.

## Mikrobiom und metabolische Bedingungen

### *Das Darm-Mikrobiom trägt erheblich zur Variation der Blutfette bei*

*Fu J, Bonder MJ, Cenit MC, Tigchelaar EF, Maatman A, Dekens JA, Brandsma E, Marczynska J, Imhann F, Weersma RK, Franke L, Poon TW, Xavier RJ, Gevers D, Hofker MH, Wijmenga C, Zhernakova A. The Gut Microbiome Contributes to a Substantial Proportion of the Variation in Blood Lipids. Circ Res. 2015 Oct 9;117(9):817-24. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306807.*

Es liegen Anhaltspunkte vor, die nahelegen, dass das Darm-Mikrobiom an der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen beteiligt ist, da die Interaktion zwischen Wirt und Mikrobe Immun- und Stoffwechselprozesse reguliert. Bisher gab es allerdings im Rahmen von Humanstudien im großen Maßstab noch keinen sicheren Nachweis von Assoziationen zwischen Mikrobiota und metabolischen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Insbesondere stand nach Einschätzung der Autoren ein zuverlässiger Nachweis einer Assoziation zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und abnormen Konzentrationen der Blutfette aus. Die Zielsetzung dieser Studie war daher, intestinale Bakterientaxa zu identifizieren, deren Proportionen mit dem *Body Mass Index* (BMI) und den Lipidkonzentrationen korrelieren und zu bestimmen, ob die Varianz der Lipide durch die Mikrobiota im Verhältnis zu Alter, Geschlecht und Wirtsgenetik erklärt werden kann. Hierfür wurden 893 Probanden der *LifeLines-DEEP*-Kohorte untersucht. Nach Korrektur für Alter und Geschlecht wurden 34 Bakterientaxa identifiziert, die eine Assoziation mit dem BMI und den Blutfetten aufwiesen; die meisten dieser Assoziationen waren neu. Die Kreuzvalidierungsanalyse zeigte, dass die Mikrobiota 4,5% der Varianz beim BMI, 6% bei den Triglyzeriden und 4% bei den Lipoproteinen hoher Dichte erklären, unabhängig von Alter, Sex und genetischen Risikofaktoren. Ein neues Risikomodell, das das Darm-Mikrobiom einschloss, erklärte  $\leq 25,9\%$  der Varianz von Lipoprotein hoher Dichte und erbrachte somit eine signifikant bessere Leistung als das Risikomodell ohne Mikrobiom. Bemerkenswerterweise hatte das Mikrobiom geringen Einfluss auf Lipoproteine niedriger Dichte und auf das Gesamtcholesterol. Diese Ergebnisse weisen, so die Autoren, darauf hin, dass das Darm-Mikrobiom unabhängig von Alter, Geschlecht und Wirtsgenetik eine wichtige Rolle bei der Variation von BMI und Blutfettkonzentrationen spielen könnte. Dadurch unterstreichen sie das Potential von Therapien, die auf der Veränderung des Darm-Mikrobioms beruhen, um Körpergewicht, Triglyzeride und Lipoproteine hoher Dichte zu kontrollieren.

## **Probiotika als Komplementärtherapie bei Stoffwechselerkrankungen**

*Le Barz M, Anhê FF, Varin TV, Desjardins Y, Levy E, Roy D, Urdaci MC, Murette A. Probiotics as Complementary Treatment for Metabolic Disorders. Diabetes Metab J. 2015 Aug;39(4):291-303. doi: 10.4093/dmj.2015.39.4.291. Review. Erratum in: Diabetes Metab J. 2015 Oct;39(5):448-9.*

In den letzten zehn Jahren wurde zunehmend nachgewiesen, dass die Darm-Mikrobiota einer der wichtigsten Determinanten von Stoffwechselerkrankungen wie etwa Adipositas und Typ-2-Diabetes ist. Tatsächlich kann eine die Adipositas begünstigende Ernährung die bakterielle Besiedelung drastisch verändern (Dysbiose), was zu einer Aktivierung pro-inflammatorischer Mechanismen und zu metabolischer Endotoxämie führt und damit Insulinresistenz und kardiometabolische Störungen fördert. Zur Bekämpfung dieser schädlichen Effekte wurden probiotische Stämme entwickelt mit dem Ziel, das Mikrobiom wieder auszugleichen und die Darmgesundheit zu verbessern. In diesem Review konzentrieren sich die Autoren auf die Vorteile häufig angewandter Probiotika und beschreiben deren mögliche Aktivitätsmechanismen, insbesondere ihre Fähigkeit, metabolische Endotoxämie durch die Wiederherstellung der unterbrochenen intestinalen Mukosabarriere zu vermindern. Es wird außerdem die Anwendung neuer Bakterienstämme diskutiert, wie beispielsweise Butyratproduzierende Bakterien und die mukolytische *Akkermansia muciniphila*, sowie die Anwendung von Präbiotika, um die Funktionalität der Probiotika zu verstärken. Abschließend stellt das Review das Konzept genetisch konstruierter Bakterienstämme vor, die speziell entwickelt werden, um dem Darm anti-inflammatorische Moleküle zu liefern.

## **Mikrobiom und Darm-Hirn-Achse**

### **Dysbiose der Darm-Mikrobiota bei Patienten mit Multipler Sklerose**

*Miyake S, Kim S, Suda W, Oshima K, Nakamura M, Matsuoka T, Chihara N, Tomita A, Sato W, Kim SW, Morita H, Hattori M, Yamamura T. Dysbiosis in the Gut Microbiota of Patients with Multiple Sclerosis, with a Striking Depletion of Species Belonging to Clostridia XIVa and IV Clusters. PLoS One. 2015 Sep 14;10(9):e0137429. doi: 10.1371/journal.pone.0137429.*

Die Pathogenese der Multiplen Sklerose (MS), einer das Gehirn und Rückenmark betreffende Autoimmunerkrankung, ist nach wie vor kaum verstanden. MS-Patienten zeigen typischerweise rekurrende Episoden neurologischer Dysfunktionen, wie etwa Blindheit, Parese und sensorische Störungen. Tierexperimentelle Studien zur experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) haben eine Reihe prüfbarer Hypothesen hervorgebracht, unter anderem die hypothetische Rolle einer veränderten Darm-Mikrobiota bei der Entwicklung von MS. Um zu untersuchen, ob die Darm-Mikrobiota bei MS-Patienten verändert ist, wurden in dieser Studie die Darm-Mikrobiota 20 japanischer Patienten mit schubförmig remittierender MS (MS20) mit derjenigen von 40 gesunden Japanern (HC40) und weiteren 18 gesunden Probanden (HC18) verglichen. Alle HC18-Probanden gaben über Monate hinweg wiederholt Stuhlproben ab (insgesamt 158 Proben). Durch Analyse des bakteriellen 16S-rRNA-Gens mittels hochparalleler, Kultur-unabhängiger Pyrosequenzierung wurde eine moderate Dysbiose in der Struktur der Darm-Mikrobiota bei MS-Patienten gezeigt. Des Weiteren identifizierten die Autoren 21 Spezies,

die signifikante Unterschiede im Vorhandensein in den MS20- und den HC40-Proben zeigten. Im Vergleich der MS-Proben mit den 158 longitudinalen HC18-Proben wurde festgestellt, dass diese Unterschiede bei den meisten dieser Spezies reproduzierbar waren. Diese Taxa umfassten hauptsächlich Clostridien-Spezies der Clostridien-Cluster XIVa und IV und der Bacteroiden. Die phylogenetische Stammbaum-Analyse zeigte, dass keine der in der Darm-Mikrobiota von MS-Patienten signifikant verringerten Clostridien-Spezies sich mit anderen Sporen bildenden Clostridien-Spezies deckte, welche in der Lage sind, regulatorische T-Zellen (Treg) des Kolons zu induzieren, was Autoimmunität und Allergien vorbeugt; dies deutet darauf hin, dass viele der mit MS assoziierten Clostridien-Spezies sich von denjenigen unterscheiden könnten, welche allgemein mit Autoimmunerkrankungen assoziiert sind. Die Korrektur der Dysbiose und veränderten Darm-Mikrobiota könnte möglicherweise in Erwägung gezogen werden als potenzielle Präventions- und Therapiestrategie der MS.

## Mikrobiom und Ernährung

### *Tageszeitlicher Variation von Darm-Mikroben und zirkadianen Rhythmus und Stoffwechsel des Wirts*

*Leone V, Gibbons SM, Martinez K, Hutchison AL, Huang EY, Cham CM, Pierre JF, Heneghan AF, Nadimpalli A, Hubert N, Zale E, Wang Y, Huang Y, Theriault B, Dinner AR, Musch MW, Kudsk KA, Prendergast BJ, Gilbert JA, Chang EB. Effects of diurnal variation of gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism. Cell Host Microbe. 2015 May 13;17(5):681-9. doi:10.1016/j.chom.2015.03.006.*

Zirkadiane Uhren und der Stoffwechsel sind untrennbar miteinander verbunden, da zentrale und hepatische zirkadiane Uhren metabolische Ereignisse in Abhängigkeit von Hell/Dunkel- und Schlaf/Wach-Zyklen koordinieren. In dieser Studie wird ein zusätzliches Schlüsselement der Aufrechterhaltung des zirkadianen Rhythmus des Wirts identifiziert, das Darm-Mikrobiom. Trotz fortlaufender Hell/Dunkel-Signale zeigten keimfreie Mäuse, die entweder fettarme oder fettreiche Nahrung erhielten, eine deutlich beeinträchtigte Genexpression der zentralen und hepatischen zirkadianen Uhr und keine Gewichtszunahme im Vergleich zu konventionell gehaltenen Tieren. Die Untersuchung der Darm-Mikrobiota bei den konventionell gehaltenen Mäusen zeigte eine differenzielle tageszeitliche Variation der mikrobiellen Struktur und Funktion in Abhängigkeit von der Nahrungszusammensetzung. Zudem modulierten spezifische, von fettarmer bzw. fettreicher Ernährung induzierte mikrobielle Metabolite, insbesondere kurzkettige Fettsäuren, aber nicht Schwefelwasserstoff, direkt die Genexpression der zirkadianen Uhr in den Hepatozyten. Diese Ergebnisse unterstreichen nach Ansicht der Autoren die Fähigkeit der von Mikroben stammenden Stoffwechselprodukte, den zentralen und hepatischen zirkadianen Rhythmus und die Stoffwechselfunktion des Wirts zu regulieren oder zu verändern, letzteres infolge eines „westlichen“ Ernährungsstils.

## Probiotika

### *Probiotische Therapie des Reizdarm-Syndroms*

Mazurak N, Broelz E, Storr M, Enck P. Probiotic Therapy of the Irritable Bowel Syndrome: Why Is the Evidence Still Poor and What Can Be Done About It? *J Neurogastroenterol Motil.* 2015 Oct 1;21(4):471-85. doi: 10.5056/jnm15071.

Trotz zahlreicher randomisierter klinischer Studien und Meta-Analysen gibt es nach wie vor keinen sicheren Nachweis für die Wirksamkeit von Probiotika in der Therapie des Reizdarm-Syndroms (*irritable bowel syndrome*, IBS). In diesem Review werden Gründe für den Mangel an Belegen identifiziert und analysiert und methodische Verbesserungen für zukünftige Studien vorgeschlagen. Hierfür wurden 56 randomisierte und Placebo-kontrollierte Studien identifiziert, die für die Analyse geeignet waren. 27 Studien verwendeten bakterielle Multi-Spezies-Präparate, 29 Studien verwendeten einzelner Stämme. Die Analyse umfasste die Anzahl eingeschlossener Patienten, Dauer der Therapie, Dosierung der Probiotika und Messung des Outcomes. Nach Einschätzung der Autoren litten beide Studien-Gruppen unter der Heterogenität in Bezug auf probiotische Konzentration, Behandlungsdauer und andere methodische Probleme (*Cross-Over-Design* und zu geringe Teststärke). Diese Heterogenität verhinderte die Anwendung einer meta-analytischen Herangehensweise, daher wurde stattdessen ein systematisches Review durchgeführt. Die Multi-Spezies-Präparate kombinierten zwei bis acht unterschiedliche bakterielle Subspezies, hauptsächlich Lactobazillen oder Bifidobakterien, und es wurde unterschiedlich lange behandelt. Insgesamt zeigten über 50% der Studien ein negatives Outcome. Die Mehrheit der Studien mit einzelnen Stämmen von Lactobazillen oder Zuckerhefen waren negativ, während die Studien mit Bifidobakterien mehrheitlich positive Ergebnisse hatten. Aus diesen Ergebnissen schließen die Autoren, dass die Heterogenität der Probiotika-Studien bei IBS den Wert von Meta-Analysen in Frage stellt. Die Anwendung unterschiedlicher Bakterienstämme und unterschiedlicher Kombinationen dieser Stämme ebenso wie die unterschiedlichen Dosierungen sind die Hauptgründe dieser Heterogenität. Die aktuellen Daten liefern einen begrenzten Anhalt für die Wirksamkeit einer kleinen Zahl von Probiotika einzelner Stämme bei IBS (vor allem Bifidobakterien) und fundierte Studien, die strikten Studien-Richtlinien folgen (Richtlinien der Food and Drug Administration und der European Medicines Agency für klinische Studien) sind nach Meinung der Autoren nötig. Sie fassen einige methodische Punkte zusammen, welche sie für zukünftige Studien auf diesem Gebiet vorschlagen.

### *Darreichung in Milchprodukten beeinflusst die Wirksamkeit von L. casei BL23*

Lee B, Yin X, Griffey SM, Marco ML. Attenuation of Colitis by Lactobacillus casei BL23 Is Dependent on the Dairy Delivery Matrix. *Appl Environ Microbiol.* 2015 Sep;81(18):6425-35. doi: 10.1128/AEM.01360-15. Epub 2015 Jul 10.

Über die Rolle der Darreichungsform bei der Anwendung von Probiotika im Darm ist nicht viel bekannt. Da Probiotika den Konsumenten häufig in Milchprodukten angeboten werden, wurde in dieser Studie an einem Dextransulfat (*dextran sulfate sodium*, DSS)-induzierten Mausmodell

der Colitis ulcerosa untersucht, inwiefern Milch zur gesundheitsfördernden Wirkung von *Lactobazillus casei BL23* beiträgt. *L. casei BL23* schützte hierbei gegen die Entwicklung einer Colitis, wenn er in Milch aufgenommen wurde, nicht aber in einem Nährstoff-freien Puffer, der die Einnahme als Nahrungsergänzungsmittel simulierte. Die Einnahme von (angesäuerter) Milch alleine bot ebenfalls einen gewissen Schutz gegen Gewichtsverlust und intestinale Inflammation, war aber nicht so wirksam wie die Kombination von *L. casei* und Milch. Im Gegensatz dazu waren *L. casei*-Mutanten, welche DltD (Lipoteichonsäure-D-Alanin-Transferprotein)- oder RecA (Recombinase A)-defizient waren, nicht in der Lage, gegen DSS-induzierte Colitis zu schützen, auch wenn sie zusammen mit Milch aufgenommen wurden. Mäuse, die entweder *L. casei* oder Milch erhielten, wiesen niedrigere Mengen proinflammatorischer Zytokine im Kolon auf, was nach Einschätzung der Autoren darauf hinweist, dass sowohl die *L. casei*-DltD(-)- und RecA(-)-Mutanten als auch *L. casei BL23* in Nährstoff-freiem Puffer bei der Modulierung der Immunantwort effektiv waren. Es gab allerdings keine direkte Korrelation zwischen der Colitis und der Menge dieser Zytokine zum Zeitpunkt der Tötung. Die Identifizierung der zökalen Mikrobiota durch 16S-rRNA-Gensequenzierung zeigte, dass *L. casei* in Milch zu einer Anreicherung von *Comamonadaceae* und *Bifidobacteriaceae* führte; weder die Einnahme von *L. casei* noch von Milch führte allerdings zur Wiederherstellung einer Mikrobiota, die derjenigen gesunder Tiere ähnelte. Diese Ergebnisse weisen nach Meinung der Autoren stark darauf hin, dass die Wirksamkeit eines probiotischen Stamms durch die Darreichung in Nahrung beeinflusst werden kann.

## Mikrobiom und Forschungstechniken

### *Fäkale Mikrobiota: Methoden der Probengewinnung und Sequenzierungsstrategien*

Thomas V, Clark J, Doré J. Fecal microbiota analysis: an overview of sample collection methods and sequencing strategies. *Future Microbiol.* 2015 Sep;10:1485-504. doi: 10.2217/fmb.15.87.

Trotz des großen Interesses gibt es immer noch keine universellen Standards für die Durchführung klinischer Studien auf dem Gebiet der Darm-Mikrobiota-Analyse. Stuhlmaterial wird häufig stellvertretend für die Darm-Mikrobiota verwendet, doch für deren Gewinnung und die DNA-Extraktion können viele unterschiedliche Protokolle angewendet werden. Der 16S-rRNA-Gensequenzierung, die bisher oft zum Einsatz kam, um die Zusammensetzung bakterieller Populationen zu untersuchen, steht nun die *Shotgun*-Methode gegenüber, die weit mehr Informationen liefert, allerdings mehr kostet. In diesem Review geben die Autoren einen Überblick über existierende Methoden und wichtige zu beachtende Punkte für die Durchführung von Studien zur Darm-Mikrobiota, um Forschern, die solche Studien durchführen möchten, Empfehlungen an die Hand zu geben.

### *Metabolische Markierung anaerober Darmbakterien für In vivo-Bildgebung*

Geva-Zatorsky N, Alvarez D, Hudak JE, Reading NC, Erturk-Hasdemir D, Dasgupta S, von Andrian UH, Kasper DL. In vivo imaging and tracking of host-microbiota interactions via metabolic labeling of gut anaerobic bacteria. *Nat Med.* 2015 Sep;21(9):1091-100. doi: 10.1038/nm.3929.



Der Darm ist dicht von anaeroben kommensalen Bakterien besiedelt. Diese Mikroorganismen gestalten die Entwicklung des Immunsystems, doch das Verständnis von Wirt-Kommensalen-Interaktionen wird durch den Mangel an Hilfsmitteln für die Untersuchung der anaeroben intestinalen Umgebung erschwert. Die Autoren dieser Studie verwendeten metabolische Oligosaccharid-Technik und bioorthogonale Click-Chemie, um verschiedene kommensale Anaerobier zu markieren, unter anderem *Bacteroides fragilis*, ein häufiger und immunologisch bedeutsamer Kommensale. Sie haben die Verbreitung von *B. fragilis* nach akuter Peritonitis untersucht und die Interaktionen der intakten Mikrobe und seiner Polysaccharid-Komponenten in der myeloischen und in der B-Zell-Reihe charakterisiert. Die Verteilung und Kolonisierung markierten *B. fragilis* im Darm wurde erhoben, ebenso wie Wettbewerb um Nischen nach Co-Administration multipler Spezies der Mikrobiota. Neun weitere Kommensalen (acht anaerobe und ein mikroaerophiler) von drei in Darm häufigen Phyla – *Bacteroidetes*, *Firmicutes* und *Proteobacteria* – und ein aerobes Pathogen (*Staphylococcus aureus*) wurden ebenfalls mit Fluoreszenz markiert. Diese Strategie ermöglicht die Visualisierung der anaeroben mikrobiellen Nische durch verschiedene Methoden, einschließlich intravitale Zweiphotonenmikroskopie und nicht-invasive Ganzkörper-Bildgebung und kann angewendet werden, um die mikrobielle Kolonisierung und Wirt-Mikrobe-Interaktionen in Echtzeit zu untersuchen.

## Trends und Entdeckungen

### *Regulatoren der Darmmotilität in einem gnotobiotisches Tiermodell*

Dey N, Wagner VE, Blanton LV, Cheng J, Fontana L, Haque R, Ahmed T, Gordon JI. Regulators of Gut Motility Revealed by a Gnotobiotic Model of Diet-Microbiome Interactions Related to Travel. *Cell*. 2015 Sep 24;163(1):95-107. doi: 10.1016/j.cell.2015.08.059.

Um zu verstehen wie unterschiedliche Ernährungsarten, die Darm-Mikrobiota des Konsumenten und das enterische Nervensystem (ENS) in der Regulation der Darmmotilität interagieren, haben die Autoren dieser Studie ein gnotobiotisches Mausmodell entwickelt, das kurzfristige Veränderungen in der Ernährung imitiert, die auftreten, wenn z.B. Menschen an Orte mit anderen kulinarischen Traditionen reisen. Durch die Untersuchung von Tieren, denen die Mikrobiota von Menschen verschiedener kulinarischer Traditionen transplantiert worden war, und die nacheinander Nahrungsmittel erhielten, die denen aller Spender entsprach, kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass der Zusammenhang zwischen der Vielfalt von Bakterienspezies und der Transitzeit abhängig von der Nahrung ist. Die Konzentrationen unkonjugierter Gallensäuren – gebildet durch bakterielle Gallensalzhydrolasen (*bile salt hydrolases*, BSH) – korrelierten jedoch mit einem schnelleren Transit, auch bei Konsum einer bangalischen Nahrung. Mäuse, die über ein Konsortium sequenzierter kultivierter Bakterienstämme der Mikrobiota eines bangalischen Spenders verfügten und die eine bangalische Nahrung erhielten, zeigten, dass das oft verwendete cholekinetische Gewürz Kurkuma die Darmmotilität durch einen Mechanismus verändert, der die bakterielle BSH-Aktivität und den Ret-Signalweg im ENS widerspiegelt. Diese Ergebnisse zeigen nach Einschätzung der Autoren, wie ein einzelner Nahrungsbestandteil mit einer funktionellen Mikrobiota interagiert, um die Physiologie des Wirts zu regulieren.