



Darm und Mikrobiom

Die nachfolgenden Informationen zur Rolle des Darm-Mikrobioms für die Gesundheit sind 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. Sie haben dort zusätzlich die Möglichkeit, sich zu registrieren und 14-tägig einen englischsprachigen Newsletter zu erhalten.

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

im Abstand von zwei bis drei Monaten werden wir an dieser Stelle ausgewählte Nachrichten aus den verschiedenen Kapiteln der oben genannten Website exzerpieren und für deutschen Leser aufbereiten. An dieser ersten Ausgabe haben mitgearbeitet: Priv.-Doz. Dr. Miriam Goebel-Stengel, Priv.-Doz. Dr. Andreas Stengel und Prof. Dr. Martin Storr für die DGNM, Dr. Nazar Mazurak für die SymbioPharm GmbH.

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 weitere Artikel, die wir in zukünftige Ausgaben aufnehmen sollten, würden wir uns freuen.

Im Namen des Vorstandes der DGNM und der AG Neurogastroenterologie in der DGVS

Prof. Dr. Paul Enck

Darm-Mikrobiota

Fäkale Mikrobiota bei Kindern mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Kolho KL, Korpela K, Jaakkola T, et al. Fecal microbiota in pediatric Inflammatory bowel disease and its relation to inflammation. Am J Gastroenterol. 2015 Jun;110(6):921-30.

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) werden als Konsequenz aus einem Zusammenspiel von Wirt und intestinaler Mikrobiota betrachtet. Während sich bei Erwachsenen mit CED eine deutliche Veränderung der intestinalen Mikrobiota hat nachweisen lassen, ist die Datenlage bei Kindern schlechter, und Studien mit einem therapeutischen Fokus fehlen ganz. Daher adressiert diese prospektive Studie zur intestinalen Mikrobiota bei Kindern mit CED vor allem den Zusammenhang zum Grad der Entzündung. Bei 68 Kindern mit CED und bei 26 Kontrollkindern wurden in einem tertiären Krankenhaus Stuhl- und Blutproben gesammelt, und 32 erhielten eine anti-entzündliche Therapie mit Anti-Tumornekrosefaktor- α (anti-TNF- α). Entzündungsmarker im Blut und fäkales Calprotectin wurden bestimmt. Die intestinale Mikrobiota wurde mittels quantitativer PCR und phylogenetischer Microarrays bestimmt. Im Ergebnis zeigte sich, dass die Mikrobiota graduell variierte entsprechend dem Ausmaß der Entzündung (gemessen mit dem Calprotectin-Spiegel), und dies ging einher mit reduzierter mikrobieller Reichhaltigkeit, der Häufigkeit von Butyrat-produzierenden Bakterien, und dem relativen Vorhandensein von gram-positiven Bakterien (speziell *Clostridium* Cluster IV und XIVa). Einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Zusammensetzung der Mikrobiota und Entzündung wurde durch Bakteriengruppen erzeugt, die die Calprotectin-Spiegel vorhersagen konnten ("area under curve" (AUC) von 0.85). Unter Verabreichung von Anti-TNF- α stieg die mikrobielle Diversität an, und sie wurde bei Respondern (aber nicht bei Non-Respondern, gemessen am Calprotectin-Spiegel) nach sechs Wochen der von Kontrollen ähnlicher ($P < .01$). Die Autoren schlussfolgern, dass die intestinale Mikrobiota ein potentieller Biomarker für den korrelierenden Grad der Entzündung und den therapeutischen Erfolg sein kann, was jedoch weiter validiert werden sollte.

Mikrobiom und (Darm-)Gesundheit

Chemotherapie beim Karzinom: Verstärkung durch intestinale Bakterien

Viaud S, Saccheri F, Mignot G, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. Science. 2013 Nov 22;342(6161):971-6.

Cyclophosphamid ist ein wichtiges klinisches Krebsmedikament, das seine therapeutische Wirksamkeit zum Teil seiner Fähigkeit verdankt, immunologisch Antitumor-Antworten auszulösen. In Mausmodellen zeigen die Autoren, dass Cyclophosphamid die Zusammensetzung der Mikrobiota im Dünndarm verändert und die Translokation spezifischer gram-positiver Bakterien in sekundäre Lymphorgane induziert. Hier stimulieren diese Bakterien die Entstehung einer spezifischen Gruppe von "pathogenen" T-Helfer-Zellen (pT(H)17) und T(H)1 Immunantworten. Keimfreie oder mittels Antibiotika behandelte Tumor-infizierte Mäuse zeigten eine Reduktion der pT(H)17-Antwort, und ihre Tumoren waren gegenüber Cyclophosphamid resistent. Eine Übertragung von pT(H)17 Zellen stellte die Antitumor-Wirksamkeit des Cyclophosphamid zum Teil wieder her. Die Autoren schließen aus ihren Ergebnissen, dass die Darm-Mikrobiota zur Immunantwort in der Krebstherapie beiträgt.

Mikrobiom und Immunfunktionen

Die metabolischen Signaturen des Faecalibacterium prausnitzii

Miquel S, Leclerc M, Martin R, et al., (2015) Identification of metabolic signatures linked to anti-inflammatory effects of faecalibacterium prausnitzii. MBio. 2015 Apr 21;6(2).

Faecalibacterium prausnitzii (*F. prausnitzii*) ist ein kommensales anti-inflammatorisches Bakterium, das in humanen klinischen Studien identifiziert worden ist. Der genaue Mechanismus seiner entzündungshemmenden Wirkung ist unbekannt. Gnotobiotischen Mäusen mit stabiler *F. prausnitzii* (A2-165) und *E. coli* (K-12 JM105) Darmbesiedlung wurde eine (TNBS)-vermittelte akute Kolitis induziert, und Entzündungsmarker und (mittels Gaschromatographie ermittelte) metabolische Profile wurden für Blut, Ileum, Zökum, Kolon und Fäces erstellt. Die potentiellen anti-entzündlichen Metabolite wurden *in vitro* getestet. Unter Besiedlung mit *F. prausnitzii* war der Aktivitätsindex, die Histologie, die Myeloperoxidase-(MPO)Aktivität, und die Serumspiegel der Zytokine signifikant niedriger nach TNBS-Belastung als unter Kontrollbedingungen. Der protektive Effekt von *F. prausnitzii* auf die Kolitis korrelierte mit dem Grad der Besiedlung und war assoziiert mit der Über-Repräsentanz von Metaboliten im gesamten Gastrointestinaltrakt und im Serum. Dies zeigt, dass *F. prausnitzii* ein hoch-aktives kommensales Darmbakterium ist, das seine entzündungshemmende Wirkung durch *in-vivo*-Modulation von Metaboliten im Magen-Darm-Trakt und in peripherem Blut zu erreichen scheint.

Mikrobiom und metabolische Bedingungen

Zirkadiane Schwankungen der Mikrobiota begünstigen die Homöostase

Thaiss CA, Zeevi D, Levy M, et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. Cell. 2014 Oct 23;159(3):514-29.

Alle Lebensbereiche unterliegen einer molekularen inneren Uhr, die physiologische Abläufe mit tageszeitlichen Veränderungen in der Umgebung synchronisiert. Die Mechanismen, durch die zirkadiane Rhythmen der gemeinsam in einem Ökosystem herrschenden Prokaryoten und Eukaryoten verknüpft sind, sind bisher nicht bekannt. Hier zeigen die Autoren, dass die Darm-Mikrobiota bei Menschen und Mäusen diurnale Schwankungen erfahren, die durch Essverhalten/-rhythmus beeinflusst werden, was zu zeitspezifischen Bakterienprofilen führen, die sich über den Tag in Komposition und Funktionalität unterscheiden. Die Ausschaltung der inneren Uhr des Wirts oder die Einführung einer Zeitverschiebung (Jetlag) führen zu aberranten mikrobiellen täglichen Veränderungen und zu Dysbiose, die durch einen veränderten Rhythmus der Nahrungsaufnahme bedingt ist. Darüber hinaus fördert eine Jetlag-induzierte Dysbiose bei Menschen und Mäusen eine gestörte Glukosetoleranz und Adipositas, die sich nach einem fäkalen Mikrobiomtransfer auch auf keimfreie Mäuse übertragen ließ. Insgesamt geben diese Ergebnisse Hinweise darauf, dass eine koordinierte tägliche Rhythmik zwischen Wirt und Mikrobiom (Metaorganismus) existiert. Sie zeigen gleichzeitig einen Mikrobiom-abhängigen Mechanismus für häufige metabolische Störungen, wie sie bei Menschen mit aufgehobener zirkadianer Rhythmik, z.B. bei Schichtarbeitern oder Vielfliegern, zu finden sind.

Mikrobiom und Darm-Hirn-Achse

Die Mikrobiota als Ansatzpunkt für eine Reizdarm-Therapie?

Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Irritable bowel syndrome: A microbiome-gut-brain axis disorder? World J Gastroenterol. 2014 Oct 21;20(39):14105-14125.

Das Reizdarmsyndrom (RDS) ist eine sehr häufige, jedoch nicht vollständig verstandene Erkrankung des Gastrointestinaltraktes. Diagnostische Marker fehlen, und die Therapie ist symptomorientiert. Eine Dysregulation der Darm-Hirn-Achse scheint in der Pathogenese des RDS eine Rolle zu spielen. Auch das Darm-Mikrobiom trägt zur Entstehung und Verschlechterung von Symptomen bei und wird deshalb intensiv beforscht. Obwohl ein kausaler Zusammenhang aufgrund der bestehenden Studienlage noch nicht hergestellt werden kann, zeigt sich doch, dass sowohl Stabilität als auch Diversität des Mikrobioms beim RDS verändert sind. Des Weiteren konnte zuverlässig gezeigt werden, dass eine Manipulation der Mikrobiota sowohl Hauptsymptome wie abdominelle Beschwerden und Stuhlveränderungen also auch andere Symptome beeinflusst. Zur Charakterisierung dieser Wechselwirkungen stehen verschiedene experimentelle Ansätze zur Verfügung wie beispielsweise Probiotika, Antibiotika, fäkaler Mikrobiomtransfer oder keimfreie Labortiere. Die Mechanismen, über welche die Mikrobiota ihre Wirkungen herbeiführt, liegen sowohl auf humoraler wie auf nervaler Ebene. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Mikrobiota ein wichtiger und therapeutisch beeinflussbarer Knotenpunkt innerhalb der Darm-Hirn-Achse sind.

Mikrobiom und Ernährung

Ballaststoffe verändern das Darm-Mikrobiom bei Tier und Mensch

Simpson HL, Campbell BJ. Review article: dietary fibre-microbiota interactions. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Jul;42(2):158-79.

Die Anwendung moderner, schneller DNA-Sequenzierungsmethoden hat unser Verständnis um das Darm-Mikrobiom evolutioniert. Diät, insbesondere pflanzliche Ballaststoffe scheinen seine Zusammensetzung und metabolische Aktivität maßgeblich zu beeinflussen und tragen zur Bildung kurzkettiger Fettsäuren (KFS) bei, die für die Darmgesundheit wichtig sind. Ziel: Welche epidemiologische, experimentelle und klinische Evidenz besteht bezüglich der Frage, wie sich längerfristige und kurze Veränderungen der Ballaststoffaufnahme auf das Mikrobiom und Metabolom auswirken. Methoden: Medline wurde nach den Schlagwörtern "Darm-Mikrobiota", „Ernährung“, „Diät“, „Ballaststoffe“, „kurzkettige Fettsäuren“ und "präbiotischer Effekt" durchsucht. Ergebnisse: Die Studienlage zeigt, dass sich das Mikrobiom und Metabolon abhängig von der Ballaststoffaufnahme (kurzfristige oder lang andauernde Umstellung) im Tiermodell und beim Menschen verändert: Der Verzehr von Obst und Gemüse mit hohem Ballaststoffanteil ist mit einer größeren mikrobiellen Diversität und Dominanz von *Prevotella* oder *Bacteroides*-Species verbunden. Westliche Diäten, die eher ballaststoffarm, dafür aber reich an Fetten und Zuckern sind, vermindern die nützlichen *Firmicuten*-Species, die pflanzliche Polysaccharide zu kurzkettigen Fettsäuren fermentieren, und erhöhen Mukosa-assoziierte Proteobakterien (auch darm-pathogene Keime). Auch eine kurzfristige Nahrungsumstellung kann große Effekte haben, insbesondere dann, wenn die Ernährung komplett auf tierische Produkte umgestellt wird oder eine proteinreiche, wenig-fermentierbare kohlenhydrat-

/ballaststoffreiche Abnehm-diät durchgeführt wird. Diese erhöhen die Menge an *Bacteroides* und reduzieren Firmicutenarten. Eine langfristige Umstellung auf solche Diäten erhöht möglicherweise sogar das Risiko für Darmerkrankungen. Bei der Vorbeugung von Darmentzündungen könnten fermentierbar präbiotische Ballaststoffe, die vorteilhafte *Bifidobakterien* fördern, oder lösliche Ballaststoffe helfen die die Adhärenz zwischen Bakterien und Epithelien hemmen (sog. Kontrabiotika). Solche Mechanismen bieten einen Erklärungsansatz für die zahlreichen Unterschiede in der Mikrobiota-Diversität, die man nach ballaststoffreichen, auf Obst- und Gemüse basierenden Diäten findet.

Probiotika

Eine probiotische Behandlungsoption bei Nahrungsmittelallergien?

Tang ML, Ponsonby AL, Orsini F, et al. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: A randomized trial. J Allergy Clin Immunol. 2015 Mar;135(3):737-44.e8.

Die synchrone Gabe bakterieller Adjuvantien und oraler Immuntherapie (OIT) stellt eine mögliche Behandlungsoption von Nahrungsmittelallergien dar. Ziel der Studie war die Evaluation einer Kombinationstherapie aus Probiotikum und Erdnuss-OIT (=PEOIT). Dazu wurde eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit dem Probiotikum *Lactobacillus rhamnosus* (CGMCC 1.3724) und Erdnuss-OIT bei Kindern (1-10 Jahre) mit Erdnussallergie durchgeführt. Der primäre Endpunkt der Studie war die Induktion einer anhaltenden Unempfindlichkeit 2 und 5 Wochen nach Absetzen der Behandlung (=mögliche anhaltende Unempfindlichkeit, MAU). Sekundäre Endpunkte waren Desensibilisierung, Erdnuss-Hautpricktest und spezifische IgE und IgG4 Messungen. Ergebnisse: 62 Kinder wurden randomisiert und nach Alter (≤ 5 und > 5 Jahre) sowie Quaddelgröße nach Erdnuss-Hautpricktest (≤ 10 und > 10 mm) stratifiziert; 56 erreichten das Versuchsende. Eine MAU wurde bei 82.1% nach PEOIT und 3.6% nach Placebo erreicht ($P < 0,001$). Zum Erreichen einer MAU bei 7 Kindern müssen neun behandelt werden (NNT 1,27; 95% KI, 1,06-1,59). Von den Studienteilnehmern waren 89,7% nach PEOIT und 7,1% nach Placebo desensibilisiert ($P < 0,001$). PEOIT war mit verminderter Erdnuss-Hautpricktest-Antwort und erdnuss-spezifischen IgE-Spiegeln sowie erhöhten erdnuss-spezifischen IgG4-Spiegeln assoziiert (alle $P < 0,001$). Mit PEOIT behandelte Teilnehmer hatten häufiger unerwünschte Nebenwirkungen, meistens bei Einnahme der Erhaltungsdosis. Fazit: Dies ist die erste randomisierte Placebo kontrollierte Studie, die eine gleichzeitige Verabreichung eines Probiotikums und Erdnuss OIT zum Erreichen einer MAU bei Kindern mit Erdnussallergie untersucht hat. PEOIT hat effektiv eine MAU und Immunveränderungen induziert, was eine Modulation der erdnuss-spezifischen Immunantwort vermuten lässt. Weitere Studien sind nötig, um die MAU nach längeren Zeitintervallen einer sekundären Erdnusselimination zu untersuchen und die Einzeleffekte von Probiotikum vs. OIT zu differenzieren.

Mikrobiom und Forschungstechniken

Das enterische Virom trägt zur bakteriellen Dysbiose bei

Norman JM, Handley SA, Baldrige MT, et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. Cell. 2015 Jan 29;160(3):447-60.

Verringerungen der Diversität der enterischen bakteriellen Populationen sind bei Patienten mit M.Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) beobachtet worden. Über Veränderungen der darmständigen viralen Population (Virom) bei diesen Erkrankungen ist weniger bekannt. Die Autoren zeigten dass das enterische Virom bei MC- und CU-Patienten abnormal verändert ist. In Darmpräparaten die angereichert waren mit freien Viruspartikeln zeigte sich, dass sich bei CD und CU eine signifikante Expansion von caudoviralen Bakteriophagen fand. Die Virome von CD- und CU-Patienten waren krankheits- und kohortenspezifisch, und es schien nicht so, dass die Expansion und Diversifikation des Viroms sekundär zur Änderungen der bakteriellen Population auftrat. Diese Daten legen ein Modell nahe, wonach Änderungen des Viroms zur intestinalen Entzündung und bakteriellen Dysbiose beitragen. Die Autoren schließen daraus dass das Virom ein möglicher Biomarker-Kandidat für entzündliche Darmerkrankungen bei Menschen ist, und sie spekulieren, ob es auch eine Rolle bei anderen Erkrankungen spielen kann.

Trends und Entdeckungen

Risiken der Stuhltransplantation

Alang N, Kelly CR. Weight gain after fecal microbiota transplantation. Open Forum Infect Dis. 2015 Feb 4;2(1):ofv004.

Stuhltransplantation (fecal microbiota transplantation, FMT) ist eine Erfolg versprechende neue Behandlung für wiederkehrende *Clostridium difficile*-Infektionen. Hier berichten die Autoren über einen Fall, in dem eine Frau mit *C. diff.* erfolgreich mittels FMT behandelt wurde, die daraufhin allerdings eine Adipositas entwickelte, nachdem sie Stuhl von einem gesunden, aber übergewichtigen Spender erhalten hatte. Dieser Fall illustriert die Bedeutung der Ernährung für die Mikrobiota, insbesondere beim FMT von nicht-idealen Spendern.