

Gruber K

**Bericht & Report: Ökosystem und Darm & Probiotika.
Forschungsarbeit trägt Früchte**

Journal für Ernährungsmedizin 2013; 15 (2), 22-23

Homepage:

www.aerzteverlagshaus.at

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

MIT NACHRICHTEN DER



**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Ökosystem Darm & Probiotika

FORSCHUNGSARBEIT

TRÄGT FRÜCHTE

In der jüngsten Vergangenheit wurde eine Fülle neuer Erkenntnisse über das Ökosystem „Darm-Mikrobiom“ publiziert. Damit tun sich neue Perspektiven für den präventiven und durchaus auch therapeutischen Einsatz von Probiotika auf. Arbeiten aus Grundlagen- und angewandter Forschung wurden beim diesjährigen Internationalen Yakult Symposium, das vom 22. Bis 23. April in London stattfand, präsentiert.

Das dichte zweitägige Programm wurde mit einem Vortrag eines der versiertesten Forscher auf diesem Gebiet, Univ.-Prof. Dr. Joel Doré vom Institut National de la Recherche Agronomique INRA (F), eröffnet. Der Mikrobiologe legte dar, wie sehr die aktuellen Forschungsergebnisse von den Omics-Technologien geprägt sind. Mit ihnen wurde die Information über insgesamt rund drei Millionen Gene gewonnen, die das riesige funktionelle Potenzial des Darm-Mikrobioms bilden. Ein Mensch beherbergt im Schnitt 500.000 Gene in seinem intestinalen Ökosystem, wobei die Bandbreite von rund 200.000 bis zu einer Million reicht. Die Gene im Darmmikrobiom sind je zur Hälfte konstant und variabel. Zum Vergleich: Das menschliche Genom umfasst dem derzeitigen Stand des Wissens zufolge annähernd 20.700 Einzelgene. Von zentraler Bedeutung für die Qualität des Darm-Mikrobioms ist neben der Quantität vor allem die Diversität. Diese beiden Parameter gelten heute als die für die Darmgesundheit ausschlaggebenden Faktoren. Die Qualität des Darm-Mikrobioms könnte auch einen Parameter für die Definition einer gesunden Ernährung liefern. Man ist ja bis heute auf der Suche nach konkreten Zielgrößen, mit denen eine „gesunde Ernährung“ detailliert beschrieben werden

kann. Bei der Darmgesundheit sollte auch der Zustand des Mukus einbezogen werden, denn dieser wird durch eine Western Style Diet zum Beispiel empfindlich verringert. In der Fachwelt ist man sich einig, dass jetzt – nachdem die Tools für eine bessere Erforschung der Darm-Mikrobiota zur Verfügung stehen – weitere grundlegende Studien durchgeführt werden müssen, um klar definieren zu können, was gut und was schlecht ist, was gesund und was krank. Damit sind dann auch interessante therapeutische Ansätze denkbar.

Auf die Frage aus dem Publikum, wie denn die Gabe einzelner Probiotika-Stämme zu vertreten sei, wenn die Vielfalt des Darm-Mikrobioms so grundlegend wichtig ist, hieß es von Expertenseite, dass hier zwischen der Bedeutung der Vielfalt und gezielten Interventionen klar zu unterscheiden sei. Die Effekte eines bestimmten Bakterienstamms könnten auch nur an Kulturen dieses Stamms untersucht werden, Mischungen von Bakterien liefern keine brauchbaren Resultate. Wie sich das Darm-Mikrobiom entwickelt, wurde von Dr. Kenji Oishi vom Yakult Honsha European Research Centre in Ghent (B) behandelt. Er präsentierte Daten auf genetischer Basis, die mittels Mult-Locus Sequence Typing – eine Methode zur Charakterisierung von Mikroorganismen – generiert worden waren, und auf die Art und Weise der Besiedlung des menschlichen Darms abzielten. Dabei wurden Zusammenhänge zwischen den fäkalen Bifidobakterien der Mutter mit jenen der Neugeborenen unabhängig von der Geburtsmethode nachgewiesen. Ansonsten wurden die bekannten Unterschiede in den Darm-Mikrobiota je nach Geburtsmethode bestätigt.

DARM-MIKROBIOM & ERNÄHRUNG
Über die zentralen Ergebnisse der ELDERMET-Studie (<http://eldermet.ucc.ie>) informierte Prof. Paul W. O'Toole vom University College Cork (Irl). Bei dieser umfangreichen irischen Studie mit Personen über 65 Jahren wurde anhand eines konkreten Beispiels gezeigt, dass sich das Darm-Mikrobiom in Abhängigkeit von Lebensstil und Ernährung,

von exogenen und endogenen Faktoren anders entwickelt und die individuellen Unterschiede bei älteren Menschen viel größer sind als bei jüngeren. Dabei zeigten sich wiederum Unterschiede bei Personen mit eigenem Haushalt und Personen, die in Langzeitpflegeeinrichtungen leben. Bei ihnen wies das Darm-Mikrobiom nicht nur eine andere Zusammensetzung auf, sondern auch eine wesentlich geringere Vielfalt. Dies korreliert wiederum mit größerer Gebrechlichkeit und anderen Indikatoren für den Gesundheitszustand. Die Erfassung der Korrelation Darm-Mikrobiom / Ernährungsweise wird als eine der Besonderheiten dieser Studie gesehen, ebenso die Rolle des Lebensumfelds für die Ausprägung des Darm-Mikrobioms.

Prof. Harry J. Flint von der Universität Aberdeen (GB) brachte weitere eindrückliche Beispiele und Belege für die Beeinflussung des „Organismus“ Darm-Mikrobiom durch Qualität und Quantität der Ernährung. Nach einigen Diskussionen und Unsicherheiten scheint es heute ziemlich klar, dass die Darm-Mikrobiota der Ernährung folgen, also auf die Ernährung reagieren – und nicht umgekehrt, was in den Diskussionen um Adipositas zeitweise angeklungen war. Es ist nicht so, dass Menschen mit einer bestimmten Darmflora „schicksalhaft“ einer dramatischen Gewichtszunahme ausgeliefert seien. Die Darmflora passt sich viel mehr an den Überschuss oder die Fehlernährung an und das leider aber in einer Art und Weise, die deren Effekt noch verstärkt. Darüber hinaus wirkt Nahrung ja auch indirekt auf die Darmflora, indem Sie das Milieu im Intestinaltrakt beeinflusst, etwa durch Modulierung des pH-Werts, Nährstoffe für bestimmte Bakterienspezies, was nicht nur die bekannten Ballaststoffe umfasst, sondern zum Beispiel auch aromatische Aminosäuren.

MIKROBIOTA UND PHYSIOLOGIE
Prof. Hiroshi Kiyono von der Universität Tokyo (J) beschäftigte sich mit der Bedeutung des Mikrobioms für die Entwicklung von Immunität und Toleranz im schleimhaut-



assoziierten lymphatischen Gewebe. Dabei kam auch ein eher selten besprochener Effekt von *Alcaligenes sp.* zur Sprache, der in einer integrativen Funktion in Lymphozyten besteht. *Alcaligenes* stellt mit 72% den weitaus größten Anteil von Bakterien, die mit Peyer'schen Plaques assoziiert sind. Mikrobiota wirken als „natürliches“ Stimulans für Immunglobulin A und stehen mit M-Zellen und Epithelzellen in einem Gleichgewicht, das für physiologische Entzündungsvorgänge bzw. pathologische Ausformungen wesentlich ist. Bestimmte Darmbakterien induzieren die Fukosylierung von Epithelzellen und beeinflussen damit die epitheliale Funktion und Protektion.

Die vier Typen antigenpräsentierender Zellen (APC) in der Darmmukosa pflegen ein ausgeklügeltes Teamwork, berichtete Prof. Maria Rescigno vom European Institute of Oncology in Mailand, die zwei davon untersucht hat. Nur die einen sind in der Lage, Antigene aufzunehmen, die sie zu Peptiden verarbeiten, um diese an der Zelloberfläche zu präsentieren. Die Peptide werden dann über Gap-junctions auch an den anderen untersuchten Typ von APCs weitergegeben, die dann ebenfalls „Präsentationsarbeit“ übernehmen. Weiters berichtete Prof. Rescigno von einem ex vivo Humanmodell zur Untersuchung der Barrierefunktion der Darmwand: Kleine Gewebstückchen werden einem mit Fibrinkleber befestigten Zylinder versehen. Dabei konnte direkt gezeigt werden, dass gesundes und mit Sauerstoff versorgtes Gewebe deutlich besser auf Probiotika reagiert als z.B. durch Entzündungen vorgeschädigtes Gewebe. Auch stammsspezifische Wirkungen von Probiotika können

„Mikrobiom‘ und ‚Mikrobiota‘ werden synonym für eine Standortflora verwendet. Dementsprechend bezeichnen ‚Darm-Mikrobiota‘ oder ‚Darm-Mikrobiom‘ die Gesamtheit der im Darm siedelnden Mikroorganismen.“

mit diesem System direkt verfolgt werden, zum Beispiel die protektive Wirkung von *L. paracasei* gegen Salmonella. Wenn man den Mikrokosmos Darm verstehen will, muss auch die Darmwand als Barriere einer genaueren Betrachtung unterzogen werden, betonte Prof. Stephan C. Bischoff vom Institut für Ernährungsmedizin der Universität Hohenheim. Schließlich spielen der Zustand dieser Barriere eine nicht zu unterschätzende Rolle für Gesundheit und Krankheit. Mit der Funktion „Permeabilität“ sind sowohl intestinale (Infektiöse Diarrhoe, Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen, Darmischämie) als auch extraintestinale (Allergien, Atemwegsinfektionen, chronische Entzündungen wie Arthritis, Adipositas und metabolische Erkrankungen wie NASH oder Insulinresistenz) verbunden. Auf die Frage, mit welchen Tools die Barrierefunktion der Darmwand am besten zu messen sei, antwortet Prof. Bischoff: Am besten mit je

einer Methode aus den drei zur Verfügung stehenden Gruppen, nämlich Messungen der Permeabilität bezüglich Zucker, Bakterienprodukten (z.B. LPS, Laktat) oder Biomarkern (z.B. fettsäurebindende Proteine).

PROBIOTIKA IN PRÄVENTION UND THERAPIE

Prof. Jerry Wells von der Universität Wageningen (NL) befasste sich mit Veränderungen der Diversität des Mikrobioms bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Der Fokus lag auf *Faecalibacterium prausnitzii*, eine bei Gesunden häufig vorkommende Spezies. Bei CED liegt ein deutliches Defizit vor. *F. prausnitzii* ist unter anderem an der Stabilisierung des Mukus beteiligt, die über die Oberflächen-Polysaccharid-Polymere dieses Bakteriums zustande kommt. Die antiinflammatorische Wirkung von *F. prausnitzii* wurde im Colitis-Modell bei Mäusen experimentell nachgewiesen.

Aufgrund der bekannten Abweichungen der Darmflora punkto Diversität, Zahl der bakteriellen Gene bei CED steht seit längerem die Frage im Raum, ob es eine Rationale gibt, auf Basis des Mikrobioms zu intervenieren. Mit der klinischen Realität befasste sich Dr. Alisa Hart vom St. Mark's Hospital in London. In gewissem Sinn wird das durch den Einsatz von Antibiotika, Präbiotika und auch Probiotika auch schon lange gemacht. Betreffend Probiotika liegen die meisten Daten für *E. coli Nissle* vor, wo eine deutliche Remissionsverlängerung erzielt werden kann. Die Effektivität einer Stuhltransplantation als Intervention bei CED, Pouchitis und Infektionen mit *Clostridium difficile* konnte bestätigt werden. Was die Experten daran begeistert, ist weniger eine dieses Ansatzes als Standardtherapie – Sicherheit, Akzeptanz und Handling sprechen nicht gerade dafür – sondern das gelungene Proof-of-Principle. Auf jeden Fall könnte man sich auf lange Sicht neue Probiotika erwarten. Der Zusammenhang von Mikrobiota und metabolischen Erkrankungen hat eine Vielzahl von Facetten, wie Prof. Patrice D. Cani von der Katholischen Universität Louvain (B) illustrierte. So führen Probiotika zum Beispiel zu einem Anstieg der Konzentration des Glukagon-like-Peptides (GLP), das protektive Effekte hat. Ebenfalls sehr erfahren in der Probiotika-Forschung ist Prof. Fredrik Bäckhed von der Universität Göteborg (S), der aktuell zwei Arbeiten in Nature publiziert hat. Dabei geht es vorerst primär um das Proof-of-Principle: Die Forscher können nämlich die Diabetesentstehung anhand der Darm-Mikrobiota mit derselben Treffsicherheit vorhersagen wie mit den bisher bekannten Genmutationen.

K. Gruber