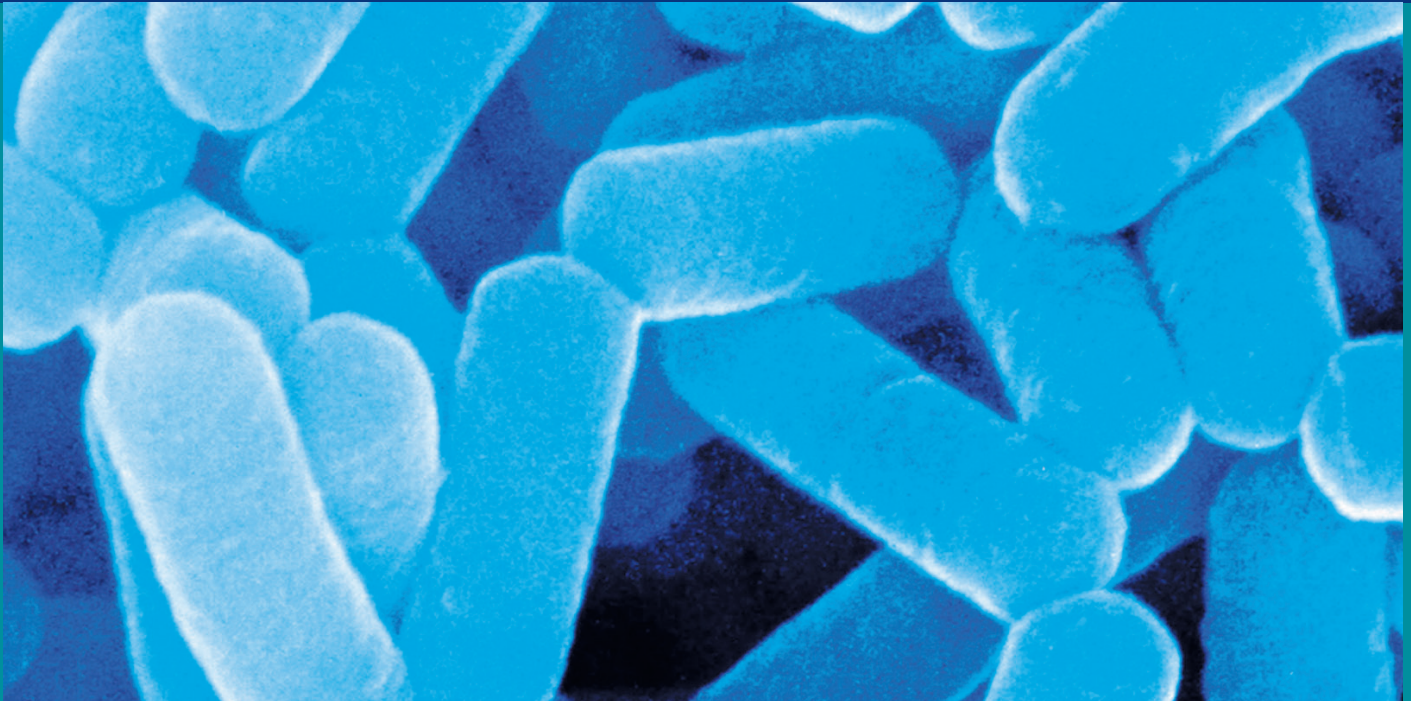


# e&m Ernährung und Medizin



## **Bericht vom International Yakult Symposium, 23. und 24. April 2015, Berlin**

### **Neues zur Rolle der Darmmikrobiota und Probiotika**

Die Zusammensetzung der Mikrobiota  
beeinflusst die körpereigene Abwehr

Die Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse

Darmmikrobiota und Energiestoffwechsel

# Neues zur Rolle der Darmmikrobiota und Probiotika



Weltweit arbeiten Wissenschaftler mit Begeisterung daran, die Rolle des Darms und seiner Mikrobiota mit Hilfe neuester Technologien immer weiter zu entschlüsseln. Auch beim 8. International Yakult Symposium am 23. und 24. April 2015 stand die Frage im Mittelpunkt, wie Darmbakterien und insbesondere Probiotika die Gesundheit beeinflussen können. 230 Teilnehmer aus 17 Ländern waren zu einem vielseitigen und spannenden Symposium nach Berlin gekommen.

## Neu im Fokus: der Dünndarm

Michiel Kleerebezem aus Wageningen (Niederlande) richtete den Blick auf die Mikrobiota des Dünndarms als potenziellen Wirkungsort für Probiotika. Bisher fokussierte sich die Mikrobiom- und Probiotikaforschung vor allem auf den Dickdarm. Dies resul-

### Die Zusammensetzung der Mikrobiota beeinflusst die körpereigene Abwehr

- Lactobacillen ändern die Genexpression bereits im Dünndarm
- Intestinale Immunantwort nach Darminfektionen langfristig beeinträchtigt
- Einfluss auf Immunabwehr und Darmbarriere nach HIV-Infektion
- Intestinal gebildetes Histamin wirkt regulatorisch auf das Immunsystem

### Die Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse

- Mikrobielle Diversität beeinflusst Stressantwort und Schmerzwahrnehmung
- Darmbakterien beeinflussen unsere Psyche
- Gastroenterologische Leitlinien berücksichtigen vermehrt Probiotika
- Probiotika in der Behandlung des Reizdarmsyndroms
- Definierte Spezies als Marker für Darmgesundheit

### Darmmikrobiota und Energiestoffwechsel

- Übergewicht häufig mit einer geringen bakteriellen Vielfalt assoziiert
- Dysbiose führt zu Störungen der Darmbarriere
- Veränderung der Mikrobiota als Ansatzpunkt beim Adipositas Management
- *L. casei* Shirota, Insulinresistenz und oxidativer Stress

tiert aus der schlechten Zugänglichkeit des Dünndarms und aus seiner geringeren Bakteriendichte. Aber auch dem Dünndarm kommt eine entscheidende Rolle bei der Gesunderhaltung zu, so Kleerebezem, womöglich eine entscheidendere als dem Dickdarm. Immerhin treffen hier die Darmmikrobiota und die Nahrung das erste Mal auf einander und neben der Nährstoffaufnahme finden wichtige immunologische Wechselwirkungen statt.

## Lactobacillen ändern die Genexpression

Entgegen bisheriger Berichte stellen Lactobacillen nicht die dominante Bakteriengruppe im Dünndarm dar. Deren Zufuhr kann jedoch zu einer kurzzeitigen Änderung der Mikrobiotazusammensetzung im Dünndarm führen, berichtete Kleerebezem. Seine Arbeitsgruppe untersuchte die Reaktionen im Dünndarm auf verschiedene probiotische Lactobacillen. Eine probiotische Intervention führte zu einer speziesabhängigen, reproduzierbaren und eindeutigen Antwort der Dünndarmmukosa. Dies wurde im Cross-over Design gemessen. RNA-Analysen zeigten, dass 300 bis 750 Gene in ihrer Expression beeinflusst werden. So sahen die Wissenschaftler beispielsweise Veränderungen durch *L. casei* bei Genen, die in der Th1/Th2-Balance und der Immunproliferation eine Rolle spielen. Auch Gene, die im Stoffwechsel, dem Eisentransport und der Eisenhomöostase in der Mukosa involviert sind, reagierten spezifisch auf Probiotikagabe. „Dies lässt neuartige funktionelle Wirkungen von Probiotika vermuten.“, so Kleerebezem.

## Intestinale Immunantwort nach Darminfektionen

Ebenfalls neue Erkenntnisse zur Zusammensetzung der Darmmikrobiota präsentierte Stefan Bereswill. Seine Arbeitsgruppe an der Charité Berlin (Deutschland) erforscht die immunologische Rolle einzelner kommensaler Darmbakterien bei Infektionen mit *Campylobacter jejuni*. Dieser gram-negative Erreger gehört zu den häufigsten Auslösern gastrointestinaler Infektionen und akuter Durchfallerkrankungen beim Menschen. „Überraschend war für uns, dass Entzündungszellen im Darm sowie extraintestinale Immunantworten in Leber, Lunge und Niere noch bis ins Erwachsenenalter nachweisbar blieben.“, so Bereswill. Diese Beobachtung – auf den Menschen übertragen – könnte erklären, warum gastrointestinale Beschwerden nach Magen-Darm-Infekten oftmals bestehen bleiben, obwohl der Infekt be-

## Symposiumsbericht

reits abgeklungen ist. Umgekehrt ergibt sich daraus auch ein Potenzial für einen frühzeitigen Einsatz von Probiotika.

### Einfluss auf Immunabwehr und Darmbarriere

Die Möglichkeiten der Gabe von Probiotika nach einer HIV-Infektion untersuchte Chiara D'Angelo von der Universität Chieti-Pescara (Italien) in einer offenen Pilotstudie. 30 HIV-Infizierte nahmen vier Wochen täglich *L. casei* Shirota ( $1,3 \times 10^{10}$  cfu) zu sich. Im Blutplasma bestimmten die Wissenschaftler sämtliche Zytokine sowie die Konzentration von LPS (Lipopolysaccharide), als Marker für mikrobielle Translokation. Interessanterweise konnte D'Angelo nach Intervention einen Anstieg von IL-23 beobachten, die möglicherweise Th17-Zellen stimulieren. Dies führt zu einer verbesserten Abwehr bakterieller Infektionen sowie von Pilzinfektionen. Die vierwöchige Probiotikagabe resultierte in einem leichten Abfall des LPS-Spiegels, was eine verbesserte Darmbarriere widerspiegeln könnte. Darüber hinaus nahm der Anteil an CD56+ Zellen, Immunzellen mit zytotoxischer Funktion, zu. „Sofern sich unsere vorläufigen Ergebnisse in größeren Studien bestätigen, könnten Probiotika ein adjuvantes therapeutisches Potenzial bei HIV-Patienten und in der hochaktiven antiretroviralen Therapie dieser Patienten besitzen.“, so D'Angelo.

### Intestinal gebildetes Histamin wirkt regulatorisch

Liam O'Mahony aus Davos (Schweiz) beleuchtete das Thema Histamin aus vollkommen neuer Sicht: Aktuelle Forschungsergebnisse seiner Arbeitsgruppe zeigen, dass von der intestinalen Mikrobiota produziertes Histamin eher regulatorische statt pro-inflammatorische Antworten hervorruft. Es bindet im Körper an vier verschiedene Rezeptoren, die ein komplexes regulatorisches Netzwerk bilden. Das im Darm produzierte Histamin bindet an Histamin-2-Rezeptoren (H2R) auf Darm- und Immunzellen. Diese stimulieren die IL-10-Produktion und verstärken den suppressiven Effekt des Zytokins TGF- $\beta$ . Die Rolle von H2R belegte O'Mahony in seinen Mausmodellstudien. Verabreichte er *L. saerimneri* 30a Tieren, die den H2R expri-

mieren, kam es zu einem regulatorischen Effekt. Wurde das Bakterium dagegen H2R-defizienten Tieren gegeben, unterblieb diese regulatorische Immunantwort. Vielmehr kam es zu einem signifikanten Gewichtsverlust und einer deutlichen Verschlechterung des Gesundheitszustandes. Diese Erkenntnisse verleihen insbesondere Lactobacillen und Probiotika eine bisher unerkannte, aber weitreichende Bedeutung im Histamin-Stoffwechsel.

### Die Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse

Das Vorhandensein der sogenannten Darm-Hirn-Achse ist inzwischen wissenschaftlich unbestritten. Neu ist die Erweiterung des Begriffs zur „Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse“, der maßgeblich durch John Cryan aus Cork (Irland) geprägt wurde. In zahlreichen Versuchen bei Menschen und im Tiermodell wurde deutlich, dass Darmbakterien einen zentralen Einfluss auf die Darm-Hirn-Achse nehmen. Metabolische, immunologische und neuroendokrine Funktionen werden beeinflusst, möglicherweise sogar gesteuert.



„Die Darmmikrobiota ist der Dirigent im Orchester immunologischer-neuroendokriner Kommunikation.“, so Cryan.

### Mikrobielle Diversität und Stressantwort

Cryans Arbeitsgruppe konnte im Tiermodell beobachten, dass Stress einerseits die mikrobielle Diversität deutlich reduziert, darüber hinaus die Schmerzwahrnehmung steigert sowie vermehrt Glukokortikoide freigesetzt werden. Während die Änderungen der Mikrobiota reversibel waren, blieben andere Effekte

wie die Schmerzempfindlichkeit langfristig bestehen. Diese Untersuchungen verdeutlichen, dass eine gestörte Programmierung der Mikrobiota, z.B. durch das Geburtsverfahren, die frühkindliche Ernährung, Antibiotikagabe in jungen Jahren, aber auch Stress der Mutter, langfristige Folgen haben kann.

Erstaunliche Erkenntnisse gewannen Cryan und seine Mitarbeiter durch Versuche mit keimfreien Mäusen. Diese entwickeln nicht nur eine gesteigerte Stressantwort, sondern setzen mehr Serotonin und weniger BDNF frei. Der BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) spielt eine Schlüsselrolle beim Lernen sowie bei Gedächtnisfunktionen und fördert die kognitive Aktivität. Außerdem entwickeln Mäuse ohne Mikrobiota nur eine unzureichende Blut-Hirn-Schranke. Letztere schützt das Gehirn vor dem ungehinderten Übertritt von Stoffen aus dem Blut ins zentrale Nervensystem. Je früher eine günstige und ungestörte Darmbesiedelung stattfindet, desto deutlicher die positiven Effekte – auch für die Gehirnentwicklung.

### Darmbakterien beeinflussen Psyche

Cryan zeigte außerdem auf faszinierende Weise, dass sich das Verhalten von Mäusen tatsächlich durch Darmbakterien beeinflussen lässt: Die Verabreichung des probiotischen Bakteriums *L. rhamnosus* milderte die Stressantwort. In speziellen Verhaltenstests reagierten die Tiere mutiger und weniger verzweifelt. Dies lässt sich durch eine Veränderung der Rezeptoren für Neurotransmitter und Neuromodulatoren im Gehirn über den Vagusnerv erklären. *Bifidobacterium longum* beispielsweise reduzierte das Angstverhalten und verbesserte kognitive Eigenschaften, die Gabe von *B. infantis* 35624 beeinflusste die Schmerzwahrnehmung. Entsprechend ersetzt Cryan auch den Begriff Probiotika durch Psychobiotika.

### Body-Mind-Medizin

Diese Erkenntnisse fließen auch in die integrative Gastroenterologie ein. Der ganzheitliche Ansatz in der Behandlung von Krankheiten bezieht konventionelle, evidenzbasierte Komplementär- wie auch die Body-Mind-Medizin ein. Jost Lang-

horst aus Essen (Deutschland) betonte in seinem Vortrag, dass insbesondere der Stresswahrnehmung eine entscheidende Rolle zukommt. Sie bilde den Grundstein für die Body-Mind-Medizin. Verhaltensmodifikationen mit dem Ziel einer veränderten Wahrnehmung von Stress bzw. Stressreduktion, Entspannungstechniken und Yoga können die Lebensqualität deutlich erhöhen. Langhorst stellte die vorläufigen Daten einer Studie mit 77 Colitis ulcerosa Patienten vor. Regelmäßiges Yoga konnte die Lebensqualität der Patienten signifikant verbessern. Dies untermauerte er auch mit seinen 15-jährigen praktischen Erfahrungen im Bereich der integrativen Gastroenterologie.

### Marker für Darmgesundheit

Ein Probiotikum der Zukunft könnte der Darmbewohner *Faecalibacterium prausnitzii* sein. Auf dessen Bedeutung für die intestinale Gesundheit ging Philippe Langella vom INRA (Frankreich) näher ein. *F. prausnitzii* werden anti-entzündliche Eigenschaften zugeschrieben, die im Kolitismodell bei Mäusen nach Verabreichung des Stammes selbst, aber auch durch Gabe von dessen Überstand (mit den bakteriellen Metaboliten) nachweisbar sind. Ein geringer Anteil an *F. prausnitzii* in der Darmmikrobiota wird bei verschiedenen Erkrankungen einschließlich chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED), Reizdarmsyndrom und Darmkrebs beschrieben. „*F. prausnitzii* ist ein Marker für die Darmgesundheit.“, so Langella. Seine Arbeitsgruppe demonstrierte auch dessen Fähigkeit zur Wiederherstellung der physiologischen Darm-Permeabilität und – unabhängig davon – einer Verringerung der Schmerzempfindung. Damit liegt nahe, dieses intestinale Bakterium als Probiotikum bei Reizdarmpatienten und eventuell chronisch entzündlichen Darmerkrankungen einzusetzen.

### Probiotika und Reizdarmsyndrom

In der deutschen Leitlinie für die Behandlung des Reizdarmsyndroms hat man sich aufgrund der überzeugenden Evidenz insgesamt für einen hohen Empfehlungs-

grad für Probiotika entschieden. Arbeit und Hintergründe zu dieser Leitlinie erläuterte Viola Andresen vom Israelitischen Krankenhaus in Hamburg (Deutschland), die federführend bei der Erstellung mitwirkte. Die konkrete Empfehlung der Leitlinie lautet: „Ausgewählte Probiotika können in der Behandlung des Reizdarmsyndroms eingesetzt werden, wobei die Wahl des Stammes nach der Symptomatik erfolgt (Evidenzgrad A)“ (siehe Tabelle). Andresen betonte in ihrer Zusammenfassung, dass es noch viele offene Fragen für Probiotika in den gastroenterologischen Leitlinien zu beantworten gibt, da die Studienlage sehr heterogen sei. „Trotzdem sind Probiotika unter klinischen Experten akzeptiert, neue Studien werden regelmäßig veröffentlicht und weitere Daten aus Meta-Analysen stehen in Zukunft zur Verfügung.“

### Darmmikrobiota und Energiestoffwechsel

Die Darmmikrobiota von Übergewichtigen oder Adipösen ist anders zusammengesetzt als die normalgewichtiger Menschen: Übergewicht ist häufig mit einer geringeren bakteriellen Vielfalt assoziiert, das Mikrobiom weist ein geringeres Repertoire an bakteriellen Genen auf (Low Gene Count). „Eine Dysbiose der Mikrobiota führt zu metabolischen Veränderungen, insbesondere durch Störungen der Darmbarriere.“, so Nathalie Delzenne von der Universität Leuven (Belgien). In diesem Falle ist der Aufbau einer schützenden Schleimschicht gestört, was zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Darmwand führt. Dadurch können Bak-



„Der Wissenszuwachs auf dem Gebiet der Probiotika und deren Einsatz bei Reizdarm und Colitis ulcerosa sollte ein Ansporn sein, auch andere Aspekte der integrativen Gastroenterologie weiter zu erforschen und wissenschaftlich zu untermauern.“, schlussfolgerte Langhorst.

terienbestandteile wie LPS eindringen und Entzündungen sowie eine sinkende Insulinsensitivität verursachen. Delzenne konnte mit ihrer Arbeitsgruppe spezielle Darmbakterien charakterisieren, die die Mukusdicke im Darm und die Endotoxämie positiv beeinflussen.

### Adipositas Management über Mikrobiota

Unter einer fettreichen Diät ging im Tiermodell der Anteil von *Akkermansia muciniphila* in der Darmmikrobiota um 46% zurück. Erhielten die Mäuse dann lebende *A. muciniphila*, erhöhte sich die Mukusdicke, die Serum LPS-Werte sowie die Entzündung im Fettgewebe nahmen ab und die Expression antimikrobieller Peptide im Darm stieg an. In 20 von 24 Tiermodell-

Stamm	Schmerz-/Blähtyp	Schmerztyp	Obstipationstyp
<i>B. infantis</i> 35624	B		
<i>B. animalis</i> DN-173010	B		C
<i>L. casei</i> Shirota	B		B
<i>L. plantarum</i>	C		
<i>L. rhamnosus</i> GG		B*	
<i>E. coli</i> Nissle 1917			C
Kombinationspräparate		C	

Probiotika in der Therapie des Reizdarmsyndroms (nach Layer et al. 2011, Z Gastroenterol 49: 237–93).



„Auch wenn wir nur geringe Effekte hinsichtlich Gewichtsabnahme und Reduzierung der Fettmasse beim Menschen sehen, sind die Auswirkungen auf Blutlipide und metabolische Funktionen vielversprechend.“, sagte Delzenne.

studien resultierte die Gabe von Probiotika (vor allem Lactobacillen und Bifidobakterien) in einer deutlichen Abnahme des Körpergewichts und/oder der Fettmasse.

Beim Menschen gibt es erst wenige Interventionsstudien und mit teilweise widersprüchlichen Ergebnissen, die noch weiterer Forschung bedürfen. Dennoch zeigte sich Delzenne überzeugt, dass die metabolischen Effekte durch Probiotika ein interessantes und zukunftsorientiertes Forschungsfeld bleiben: „Weitere gut durchgeführte Studien mit Probiotika, kommensalen Bakterien, mikrobiellen Metaboliten und die Untersuchung der Mechanismen und komplexen Wechselwirkungen innerhalb der Mikrobiota sind gefragt.“

### **L. casei Shirota, Insulinresistenz und oxidativer Stress**

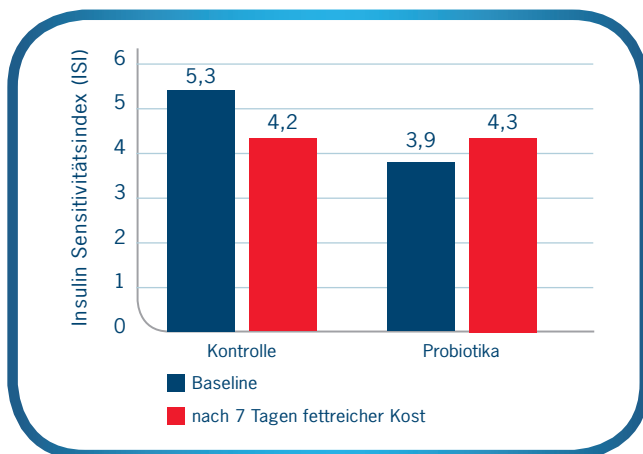
Einen eher präventiven Ansatz für Probiotika und den Energiestoffwechsel verfolgt Carl Hulston von der Universität Loughborough (UK). Wenn die Darmmikrobiota für die Entwicklung einer Insulinresistenz mit verantwortlich ist, könnten Probiotika hier entgegenwirken, so seine Hypothese für eine erste Pilotstudie. Hulston teilte 17 gesunde und physisch aktive Teilnehmer in zwei Gruppen: acht Probanden nahmen vier Wochen *L. casei* Shirota ( $1,3 \times 10^{10}$  cfu/Tag) zu sich, weitere neun ohne probiotische Intervention dienten als Kontrollgruppe. Nach der dritten Interventionswoche wurde ein oraler Glukose-Toleranztest (OGTT) durchgeführt, gefolgt von einer einwöchigen fetthaltigen Überernährung. Ein weiterer OGTT zum Abschluss sollte Veränderungen der Insulinsensitivität ermitteln.

Nach fettreicher Ernährung stieg die Glukoseantwort im Plasma in der Kontrollgruppe um 10%, während diese bei der Probiotikagruppe konstant blieb. Vergleichbare Ergebnisse wurden für die Insulinantwort im Serum gemessen, jedoch ohne statistische Signifikanz. Die Empfindlichkeit der Körperzellen bzw. der Insulinrezeptoren gegenüber Insulin nahm also aufgrund einer fettreichen Kost ab. Die Gabe des probiotischen Stamms *Lactobacillus casei* Shirota vor und während der fettreichen Ernährung dagegen hielt die Blutzuckerkontrolle aufrecht und auch die Wirkung von Insulin auf Körperzellen. Diese vorläufigen Ergebnisse weisen auf ein präventives

Potenzial von Probiotika beim metabolischen Syndrom hin (siehe Abbildung).

Präventiv hat auch Mauro Serafini aus Rom (Italien) den Einsatz von *L. casei* Shirota in Zellkulturen getestet. Er behandelte in vitro Darmepithelzellen (Caco-2) mit dem Probiotikum und induzierte dann oxidativen Stress durch freie Radikale. *L. casei* Shirota reduzierte die entzündlichen und oxidativen Reaktionen: die durch freie Radikale verursachten Membranschäden und Störungen der tight junctions waren deutlich geringer.

Nathalie Delzenne von der Universität Leuven fasste abschließend die Bedeutung der Mikrobiota bei Adipositas zusammen. Ein Kennzeichen der westlichen Ernährung liege darin, dass genau solche Bakterien in der Mikrobiota zurückgedrängt werden, die mit günstigen Effekten auf den Stoffwechsel in Verbindung gebracht werden. Hierfür muss das Wechselspiel zwischen den vielfältigen Bewohnern des Darms genauer charakterisiert und verstanden, Mechanismen müssen aufgeklärt werden. Adipositas werde sich nie durch einen einfachen Ansatz heilen lassen, aber Prä- und Probiotika könnten als Therapiebestandteil bei metabolischen Erkrankungen ins Visier genommen werden.



Nach einwöchiger fettreicher Ernährung blieb die Ganzkörper-Insulinsensitivität unter Probiotika unverändert, in der Kontrollgruppe wurde sie um 27% verringert: der Sensitivitätsindex (= ISI) sank von 5,3 auf 3,9 ISI (nach Hulston et al. 2015, Br J Nutr 113: 596–602).

#### IMPRESSUM

Information für medizinische Fachkreise.

Copyright © 2015  
Yakult Deutschland GmbH  
Wissenschaftsabteilung  
Forumstraße 2, 41468 Neuss  
Telefon: 02131-341634  
E-Mail: wissenschaft@yakult.de  
Internet: www.yakult.de/science

**Fotos:** panabild.de,  
Yakult Deutschland GmbH  
**Grafiken:** Warlich Druck GmbH, Köln  
**Verlag:** Karl F. Haug  
in MVS Medizinverlage Stuttgart  
GmbH & Co. KG, Oswald-Hesse-Str. 50,  
70469 Stuttgart  
**Layout und Satz:** SOMMER media GmbH  
& Co. KG, Feuchtwangen  
**Druck:** KLIEMO Printing AG,  
Eupen (Belgien)



**KLEINE  
FLASCHE  
FLASCHE  
GROSSE  
LEISTUNG**

**80 Jahre Yakult**



Yakult Deutschland GmbH  
Wissenschaftsabteilung  
Forumstr. 2  
41468 Neuss  
Telefon: 02131-3416-34  
wissenschaft@yakult.de  
www.yakult.de