



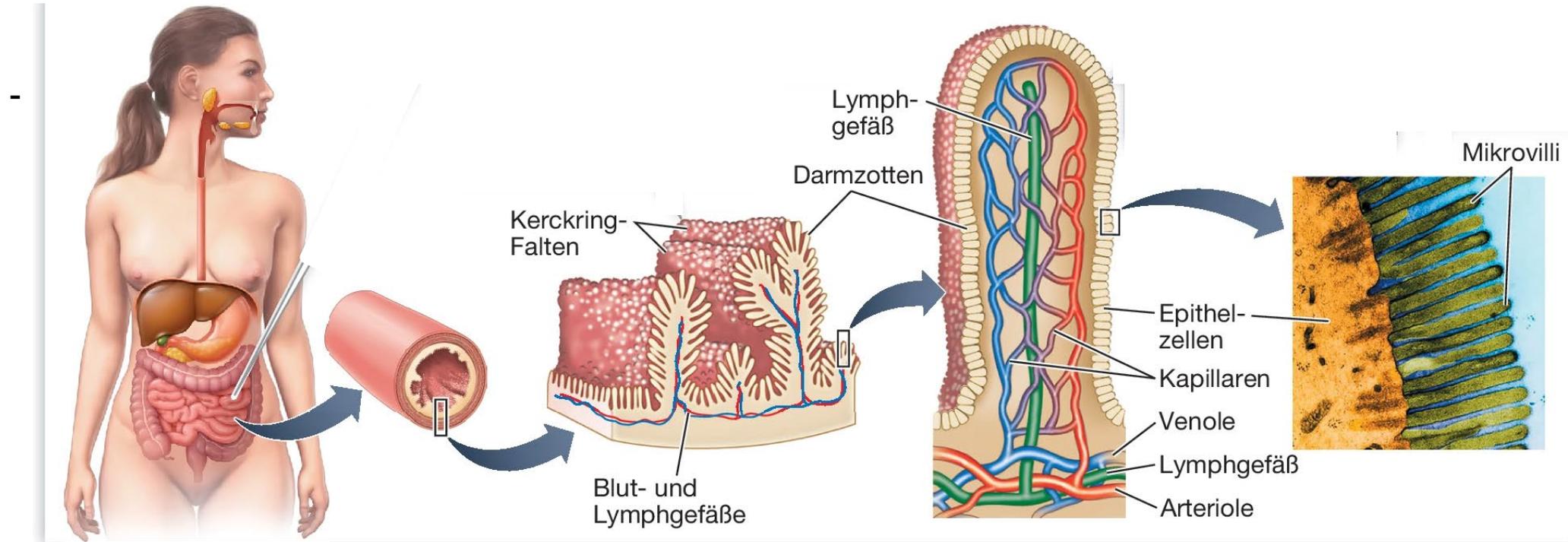
Einfluss des Darmmikrobioms auf Immunsystem und Infektabwehr

PD Dr. Isabelle Frey-Wagner

Warum beeinflusst das Darm-Mikrobiom unser Immunsystem?

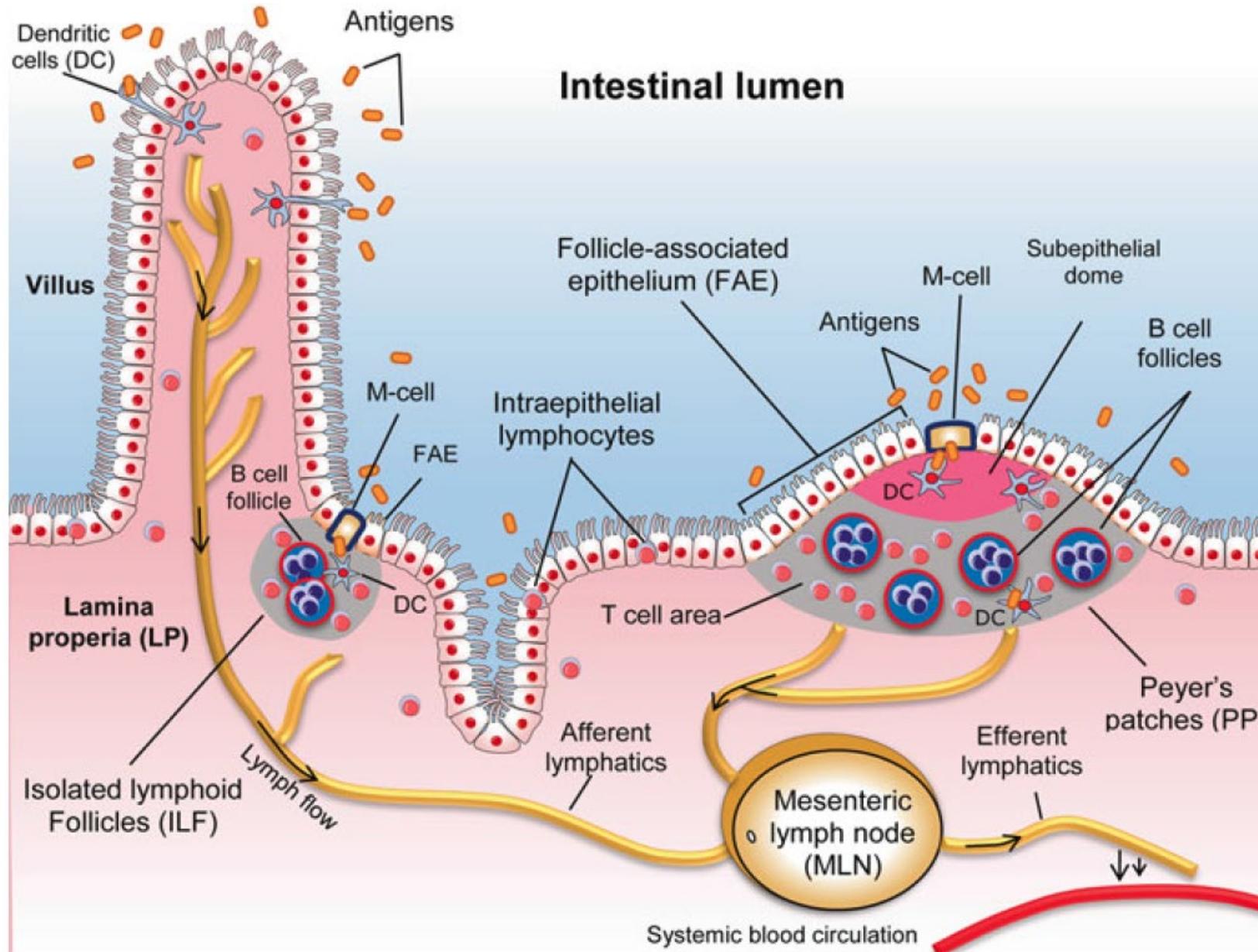
Intestinaltrakt:

- sehr grosse Oberfläche
- nur eine Schicht Epithelzellen
- Hohe Durchlässigkeit für die Nährstoffaufnahme



adaptiert von Purves, Biologie, Springer, 2019

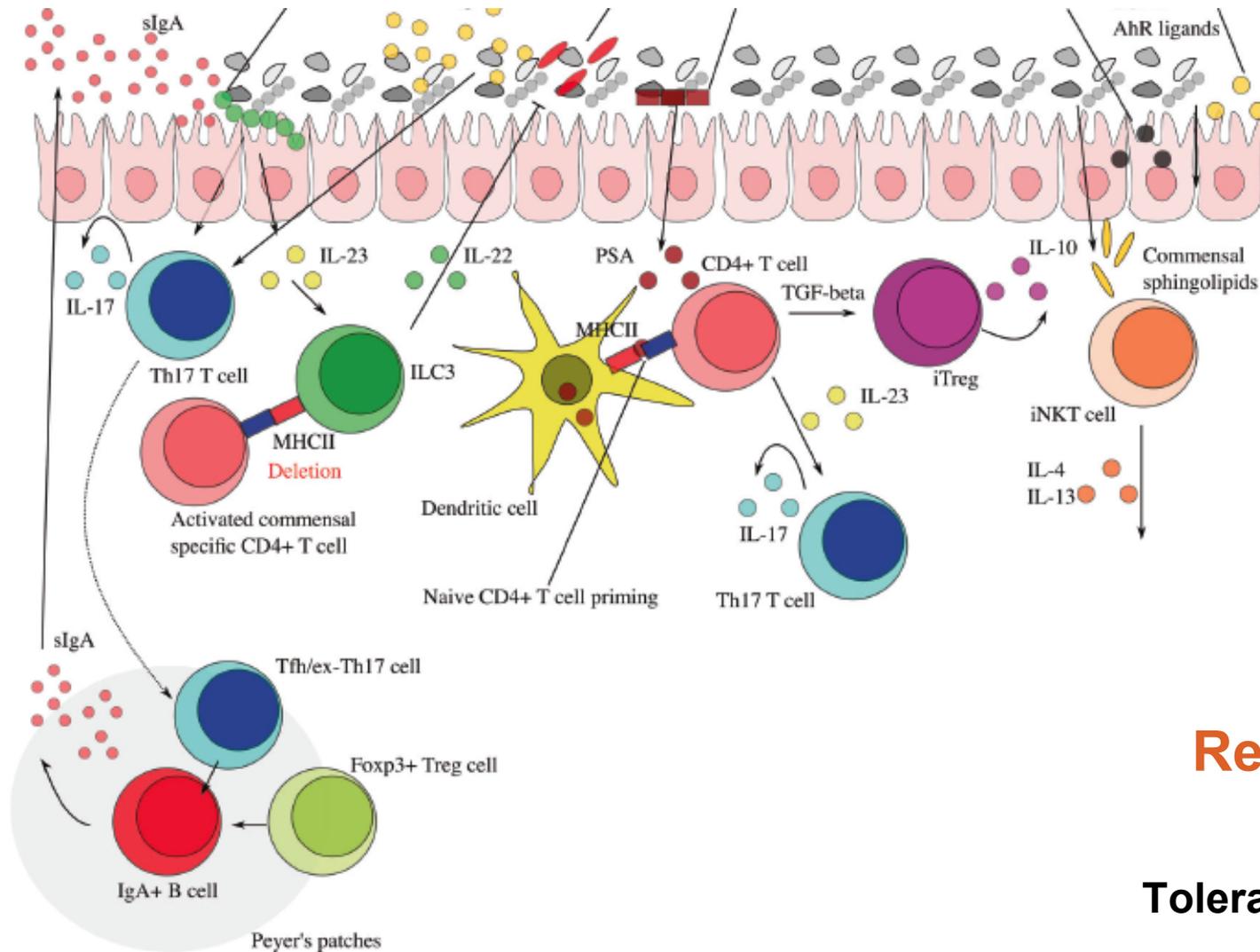
Das Darm-assoziierte Immunsystem



- Höchste Zahl und Dichte von Immunzellen im Körper
- Makrophagen, dendritische Zellen und lymphoide Zellen der angeborenen Immunabwehr
- T- und B-Zell-Lymphozyten der adaptiven Immunantwort

Zgair, Neuro-Immuno-Gastroenterology. Springer, 2016

Wechselwirkungen Darmmikrobiom - Immunsystem



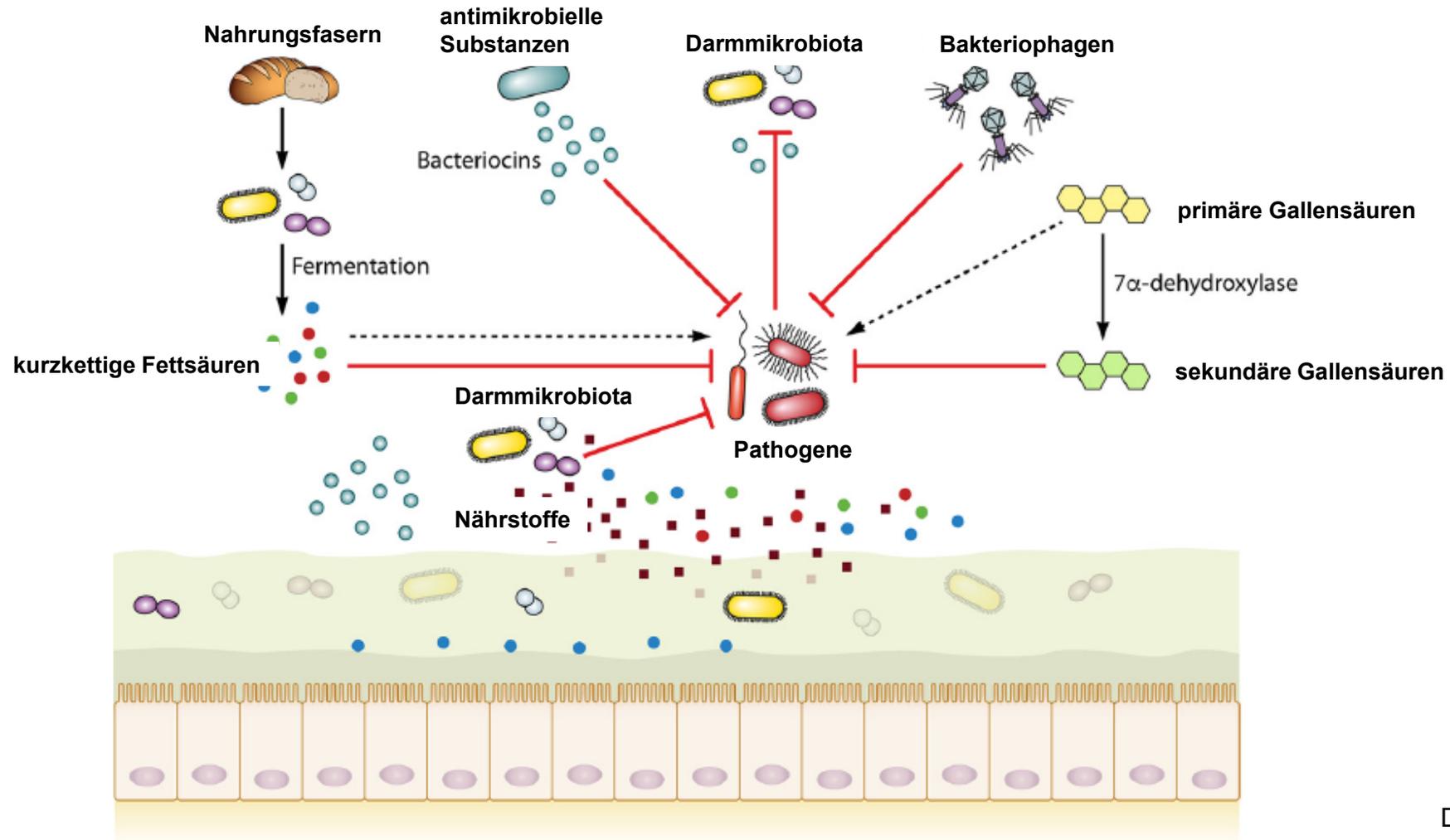
- **direkte Interaktion** von Bakterien mit Epithelzellen oder Makrophagen/ dendritischen Zellen
- **Aktivierung** von Epithelzellen und Immunzellen **über Antigene und Metabolite**
- Weitergabe der Signale über Zell-Zell-Kontakte und/ oder Zytokine,...

Reifung und Aktivierung des Immunsystems

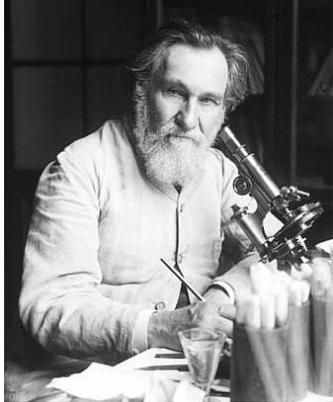
Toleranz, Immunzellendifferenzierung,...

Unterstützung der Infektabwehr durch das Darmmikrobiom

Kolonisationsresistenz



Können wir über das Darmmikrobiom Immunfunktionen und Erkrankungsrisiken beeinflussen?



Elie Metchnikoff
1845 -1916

Entwicklung von Probiotika

lebende Mikroorganismen, die dem Wirt einen gesundheitlichen Vorteil vermitteln, wenn sie in ausreichender Menge verzehrt werden

Laktobazillen, Bifidobakterien,...

Können Immunfunktionen stimulieren:

- positiver Effekt auf Entzündungsmarker
- Stimulation der Phagozytose
- Stimulation der Antikörper-Antwort
- positive Effekte auf die Darmbarriere



Evidenz zur Wirkung von Probiotika aus Humanstudien

respiratorische Infekte

Probiotika können:

- das Risiko für Atemwegsinfekte
- die Dauer eines Atemwegsinfekts
- die Häufigkeit einer Antibiotika-Gabe
- die Erkältungsbedingte Abwesenheit von der Arbeitsstelle

verringern

ABER:

niedrige bzw. sehr niedrige Evidenz
moderate Infekte

Hao, Cochrane database of systematic reviews, 2015

Pilman Laursen, Eur J Pediatrics 2018

Allergische Erkrankungen

atopische Dermatitis

moderate Verringerung der Inzidenz atopischer Dermatitis
der Symptome atopischer Dermatitis

Lebensmittelallergien

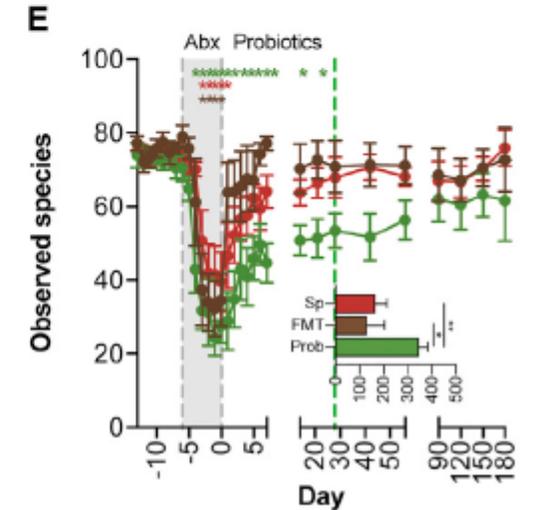
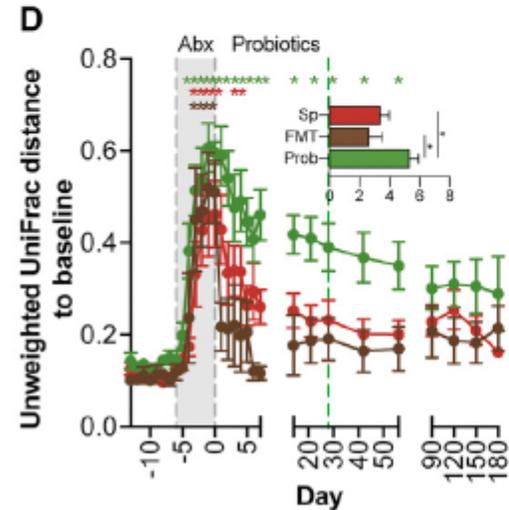
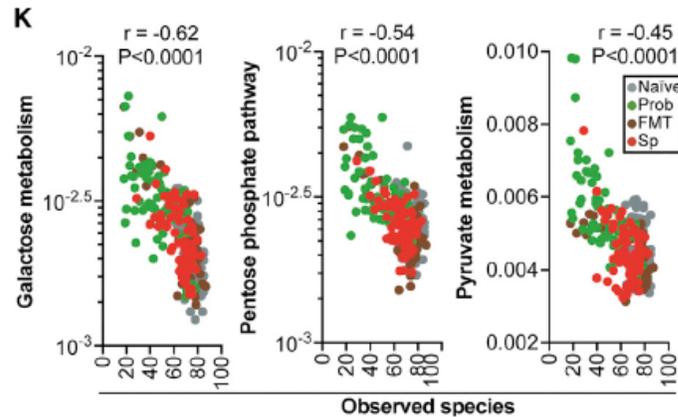
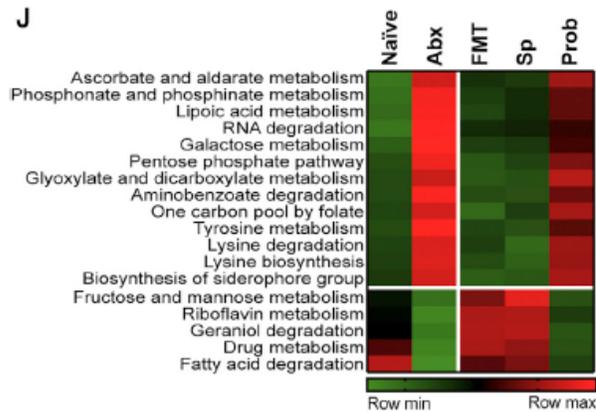
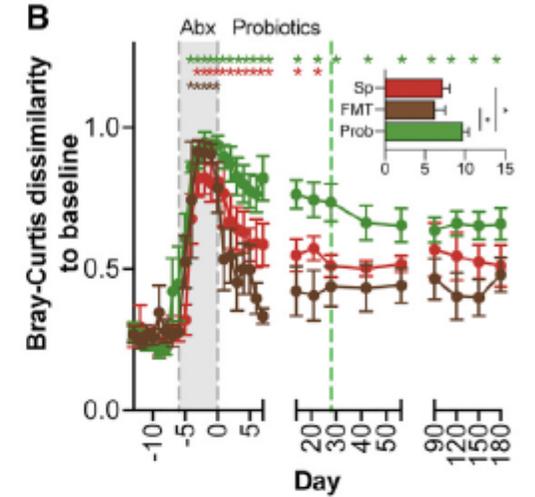
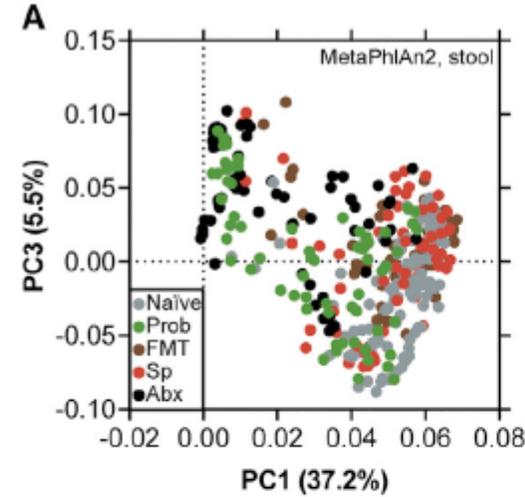
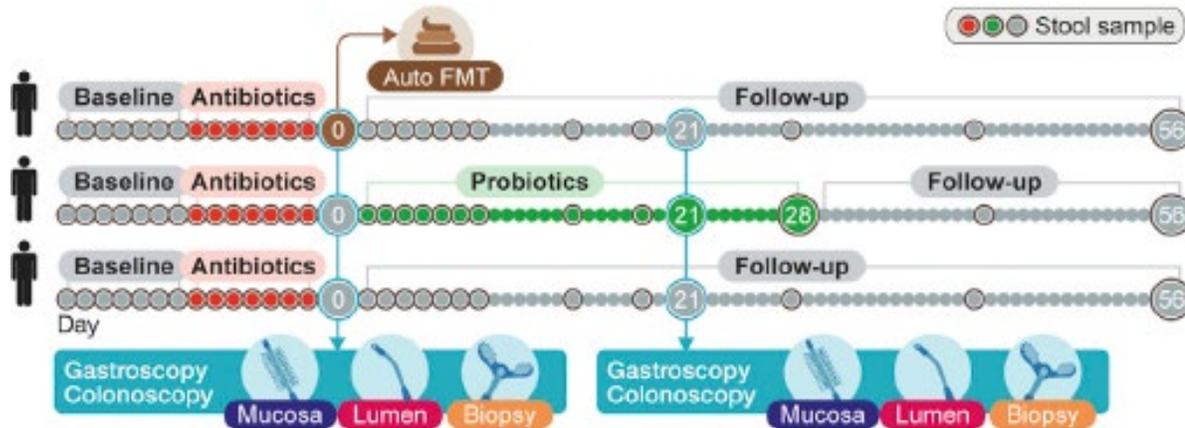
Vorbeugung einer **Lebensmittelallergie** bei **Kleinkindern** (6-24 months):
sehr geringe Evidenz
kleiner Effekt

Asthma

wenige Daten bezüglich **Vorbeugung**
sehr geringe Evidenz für
selteneres Auftreten von
Asthma-Episoden

Was hat die Mikrobiom-Forschung an neuen Erkenntnissen gebracht?

Probiotika vs Stuhl-Transfer vs keine Behandlung nach Antibiotika



Was hat die Mikrobiom-Forschung an neuen Erkenntnissen gebracht?

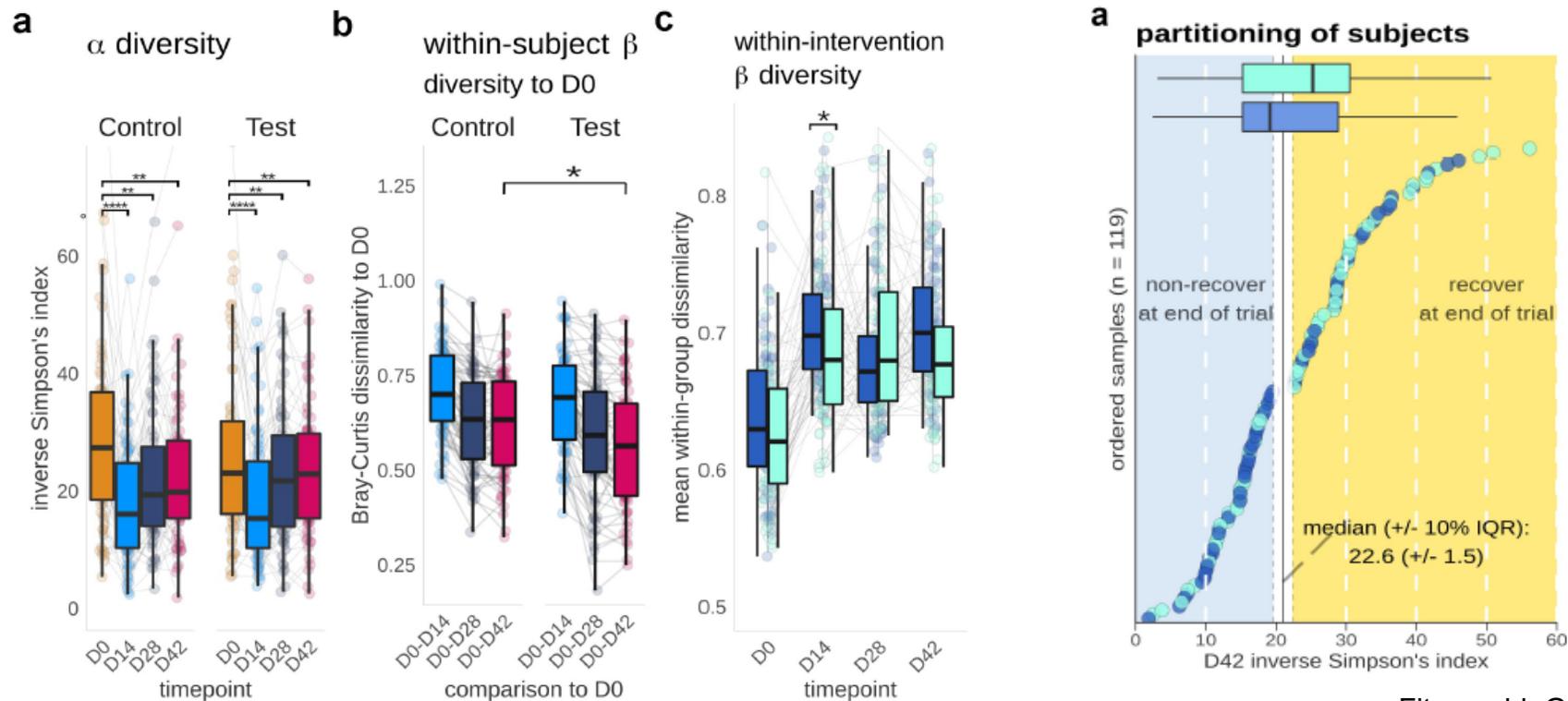
RESEARCH PAPER

OPEN ACCESS [Check for updates](#)

Improved gut microbiome recovery following drug therapy is linked to abundance and replication of probiotic strains

Jamie FitzGerald ^{a,b}, Shriram Patel ^{a,b}, Julia Eckenberger ^{a,b}, Eric Guillemard ^c, Patrick Veiga ^c, Florent Schäfer ^c, Jens Walter ^{a,b}, Marcus J Claesson ^{a,b,*}, and Muriel Derrien ^{c*}

^aSchool of Microbiology, University College Cork, Cork, Ireland; ^bAPC Microbiome Ireland, University College Cork, Cork, Ireland; ^cAdvanced Health & Science, Danone Nutricia Research, Palaiseau, France



FitzGerald, Gut Microbes 2022

Beeinflussung von Immunfunktionen mit präbiotischen Produkten

Präbiotika

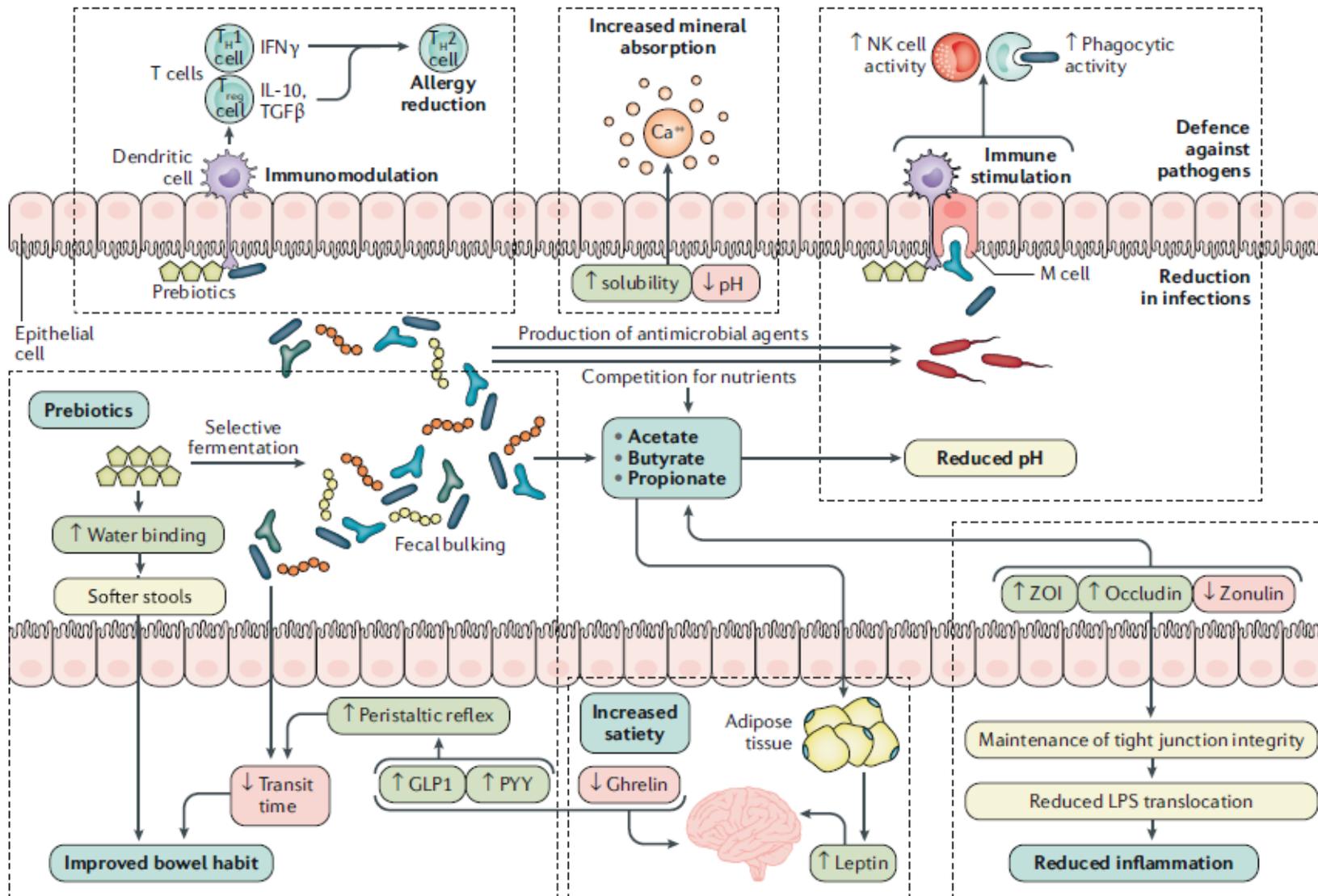
Substrate die **selektiv von Wirts-Mikroorganismen genutzt** werden und dem Wirt einen **Gesundheitsvorteil** vermitteln

Oligosaccharide, bestimmte fermentierbare Nahrungsfasern, Polyphenole, konjugierte Fettsäuren

Synbiotika

Eine **Kombination** aus lebenden **Mikroorganismen** und **Substraten**, die **selektiv von Wirts-Mikroorganismen genutzt** werden und dem Wirt einen **Gesundheitsvorteil** vermitteln

Wirkungsmechanismen von Präbiotika



- Verbesserung der Barrierefunktion
- niedrigere Spiegel systemischer Entzündungsmarker LPS, CRP, TNF, IL-1 β

weniger Studien im Vergleich zu Probiotika

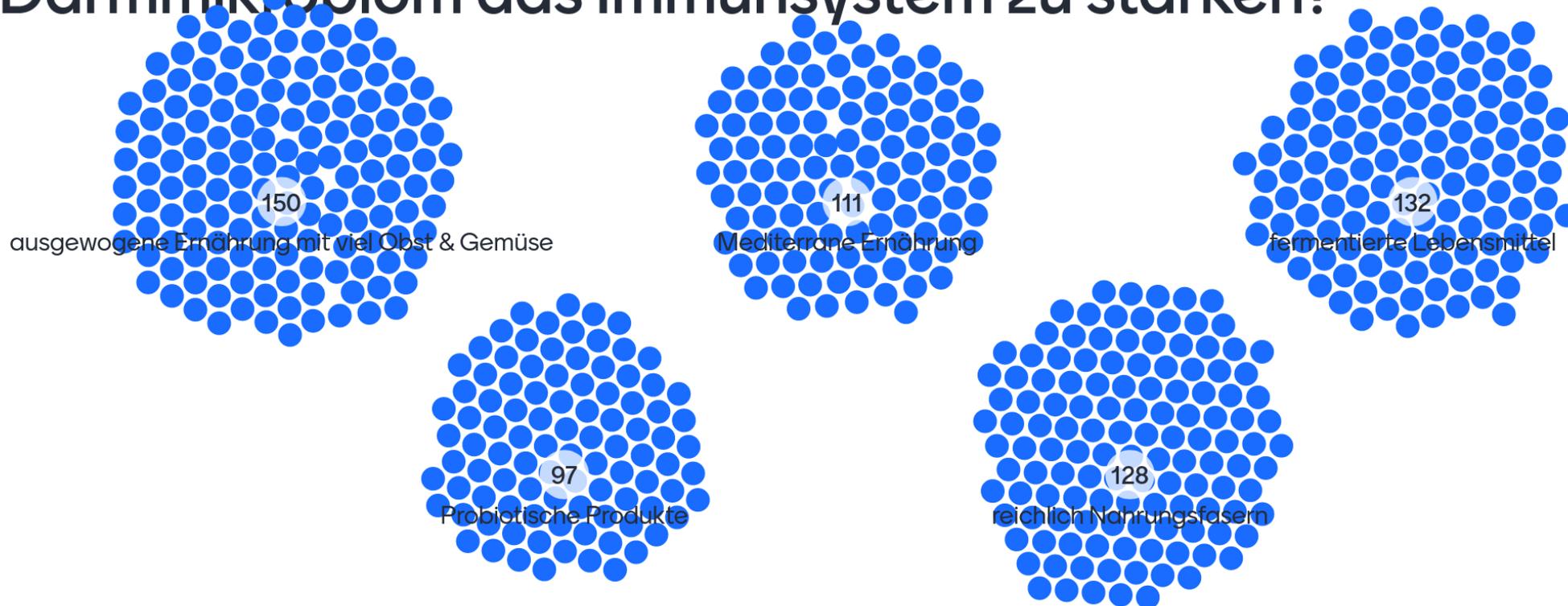
Sanders, Nat Rev Gastroenterol & Hepatol 2019

Mentimeter-Umfrage:

Go to www.menti.com and use the code 1960 8678



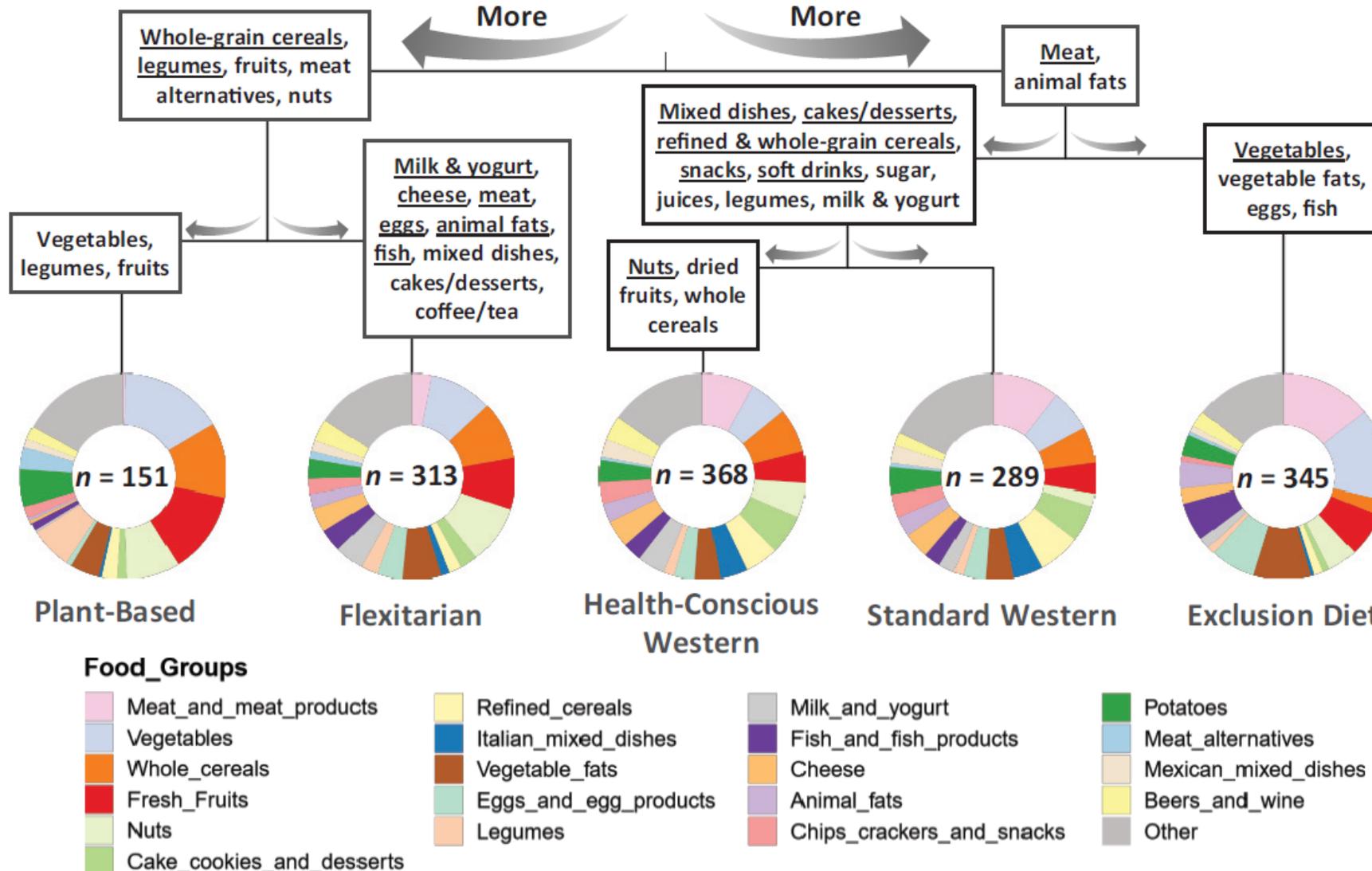
Was würden Sie empfehlen um über das Darmmikrobiom das Immunsystem zu stärken?



Einfluss von Ernährungsmustern

6

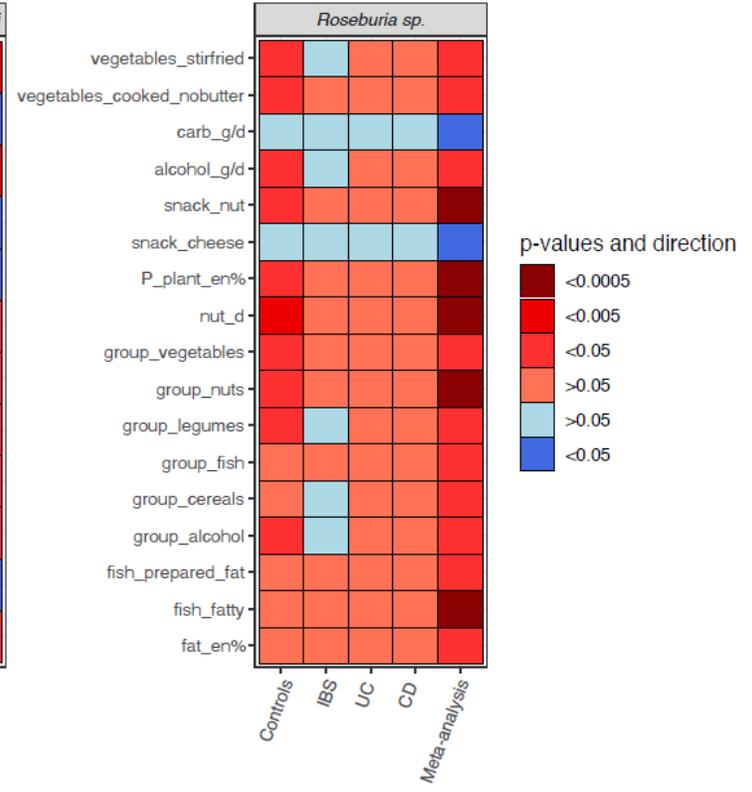
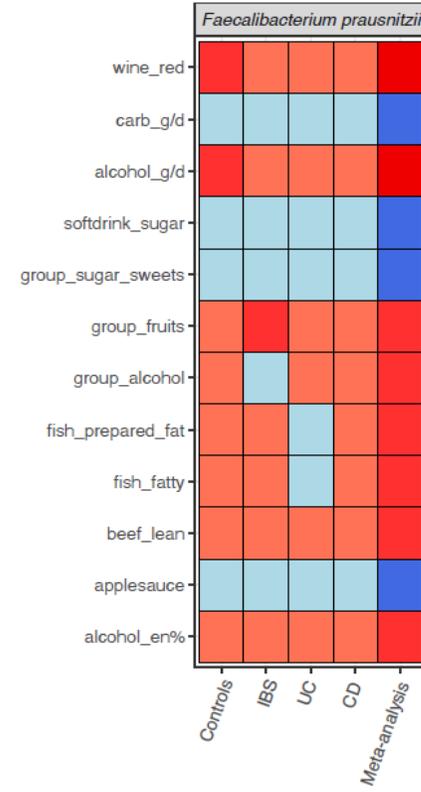
Cotillard et al.



rückwirkend ermittelte **Ernährungsmuster korrelieren besser mit der Mikrobiota-Diversität** als einzelne Bestandteile (z.B. Nahrungsfasern, Protein,...)

Cotillard, AJCN 2021

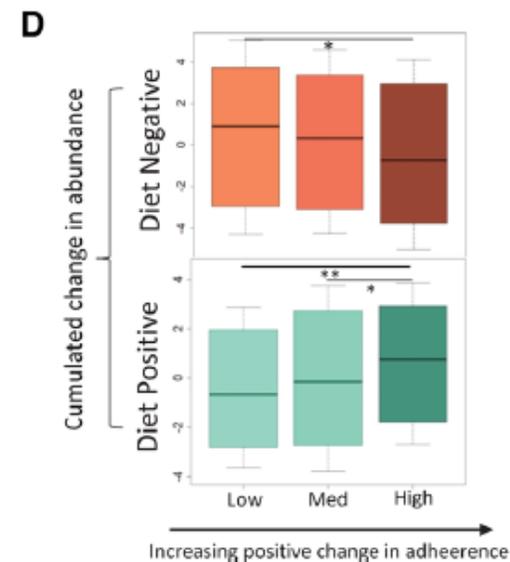
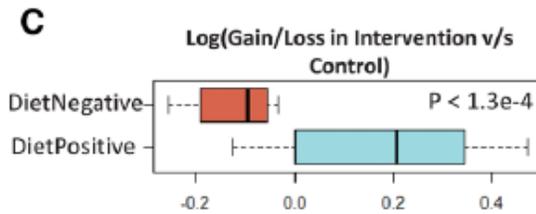
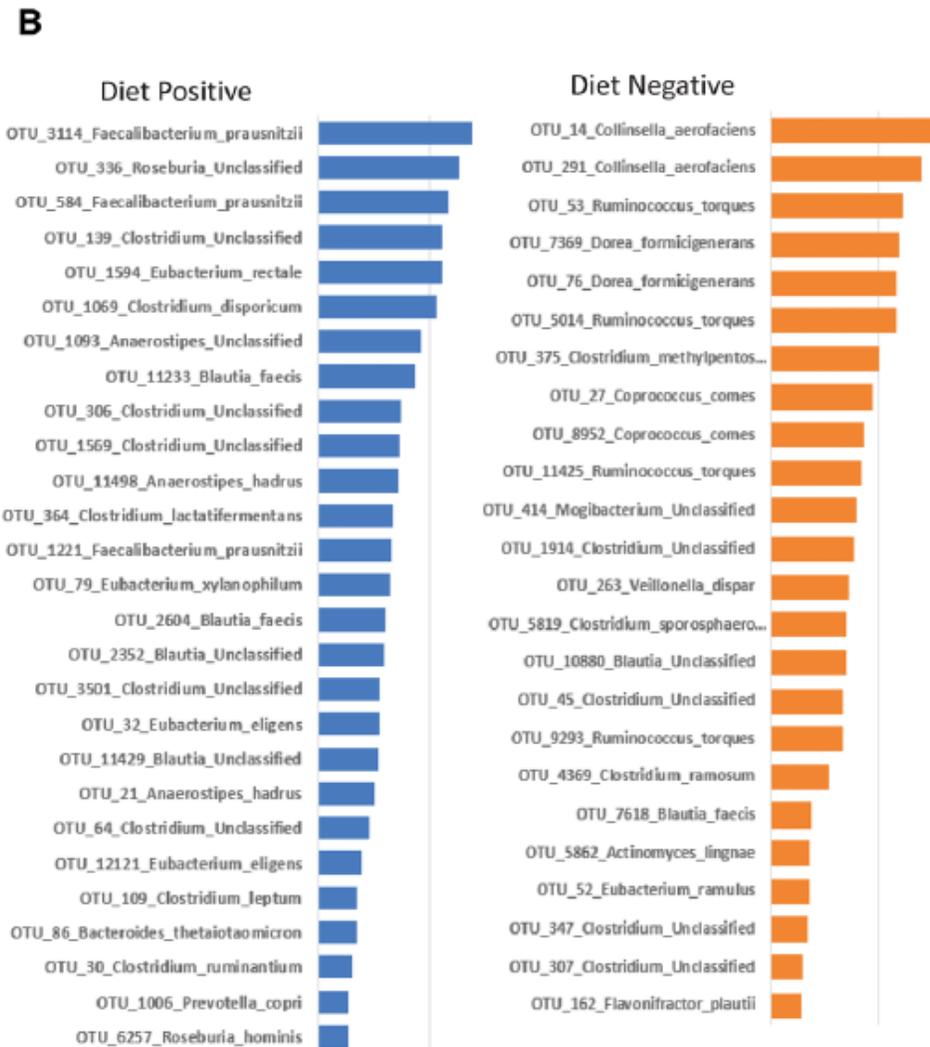
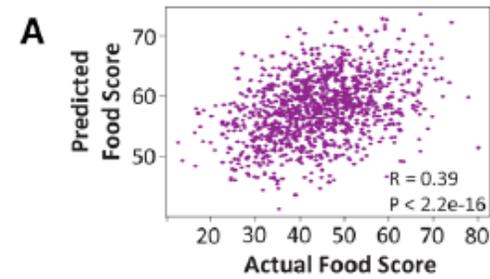
Einfluss von Ernährungsmustern



Man findet sowohl bei **gesunden Kontrollen** als auch bei **Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen** oder **funktionellen Magen-Darm-Störungen** ähnliche **Assoziationen zwischen Ernährung und Mikrobiom**

Bolte, Gut 2021

Einfluss mediterrane Ernährung

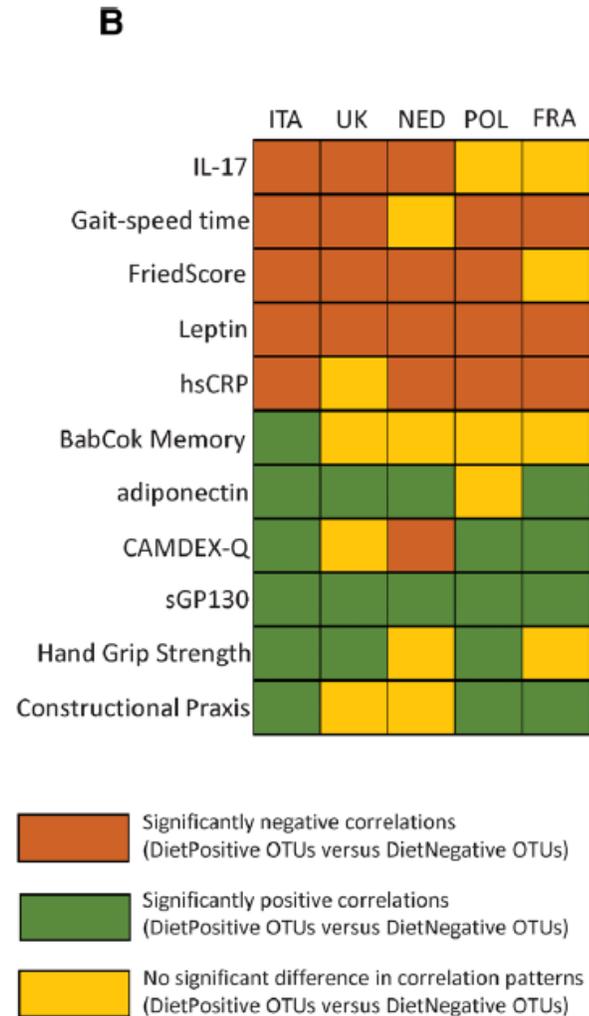
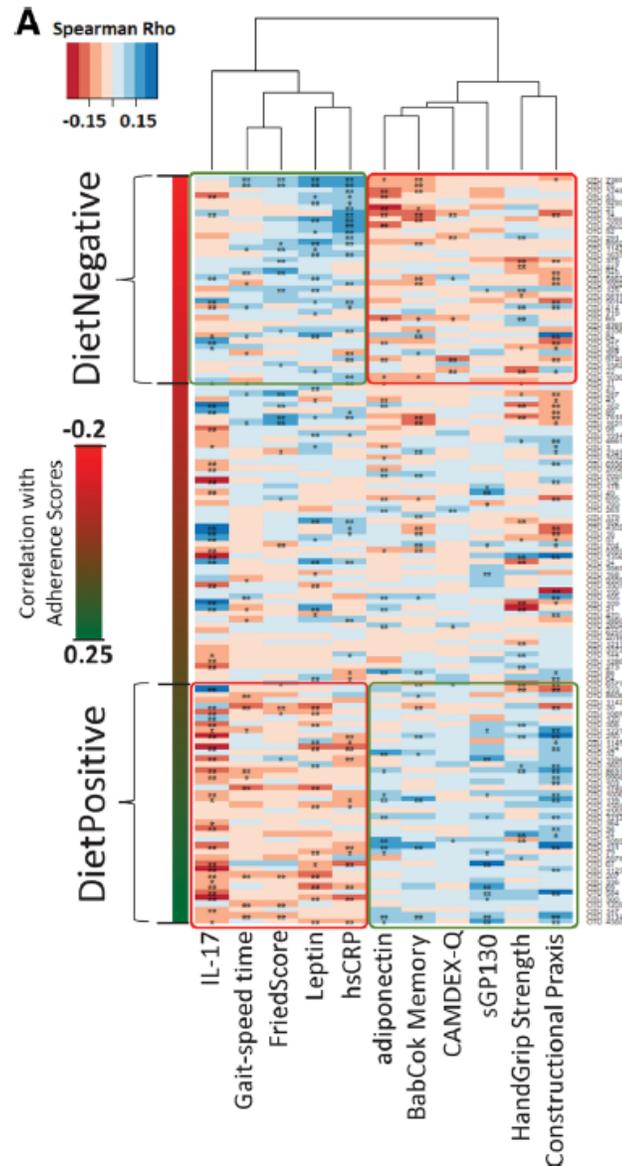


Nu-Age Studie:

multi-zentrische Studie mit
612 Teilnehmern in 5
Ländern mit Intervention zu
mediterraner Ernährung in
älteren Probanden

Gosh, Gut 2020

Einfluss mediterrane Ernährung



Hohe Adhärenz an die mediterrane Diät war mit einem geringeren alterungsabhängigen Mikrobiomveränderungen assoziiert und mit niedrigeren Spiegeln an Entzündungsparametern sowie verbesserten kognitiver und körperlichen Funktionen

Welchen Einfluss haben fermentierte Lebensmittel?

fermentierte Lebensmittel mit lebenden Mikroorganismen (nicht erhitzt):

- Joghurt
- Saurer Rahm
- Kefir
- die meisten Käse
- Miso
- Natto
- Tempeh
- fermentiertes Gemüse
- Salami und andere fermentierte Würste
- Kombucha

Fermentation ist in aller Munde : wie werden lebende Organismen unseren Speiseplan verändern?

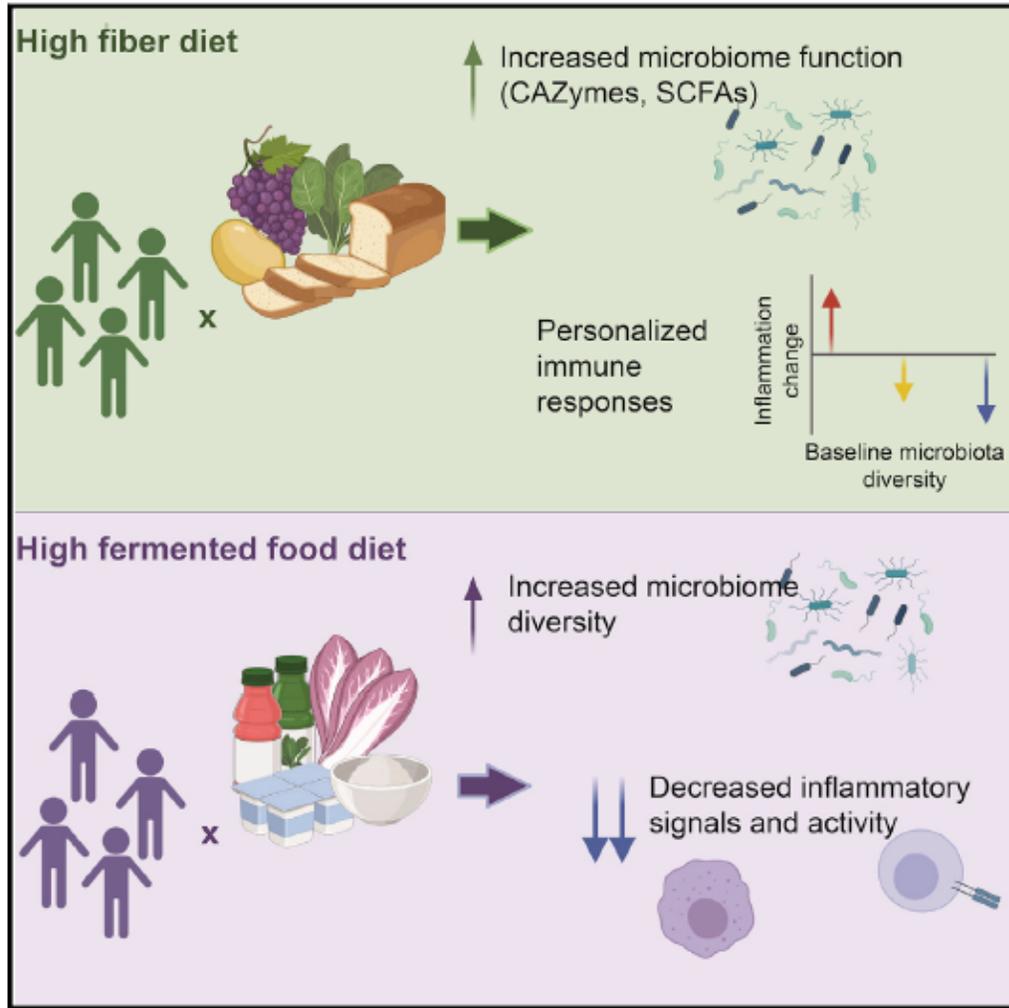


The Guardian, 18 Jan 2018

Lebensmittel ohne lebende Mikroorganismen

- Brot
- Hitze-behandelte fermentierte Produkte (Gemüse, Soja-Sosse, Essig,...)
- Wein, Spirituosen
- Kaffee und Kakaobohnen

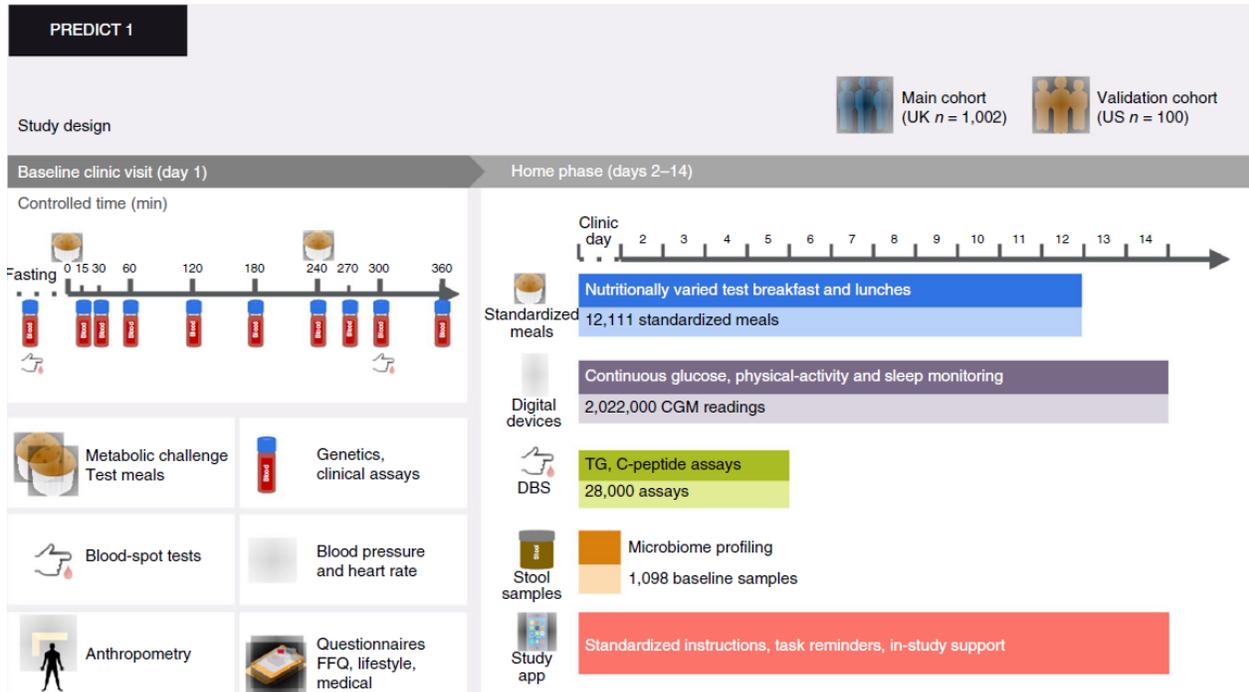
Vergleich: viel Nahrungsfasern - viel fermentierte Lebensmittel



- Hohe Zufuhr an **Nahrungsfasern** veränderte **Mikrobiom-Funktionen** und führte zu **variablen Veränderungen** bei Immunparametern
- Hohe Zufuhr an **fermentierten Lebensmitteln** erhöhte die **Mikrobiom-Diversität** und **verringerte** die Spiegel zahlreicher **Entzündungsmarker**

Wastyk, Cell, 2021

Einfluss des Mikrobioms auf metabolische Entzündung – personalisierte Empfehlungen?

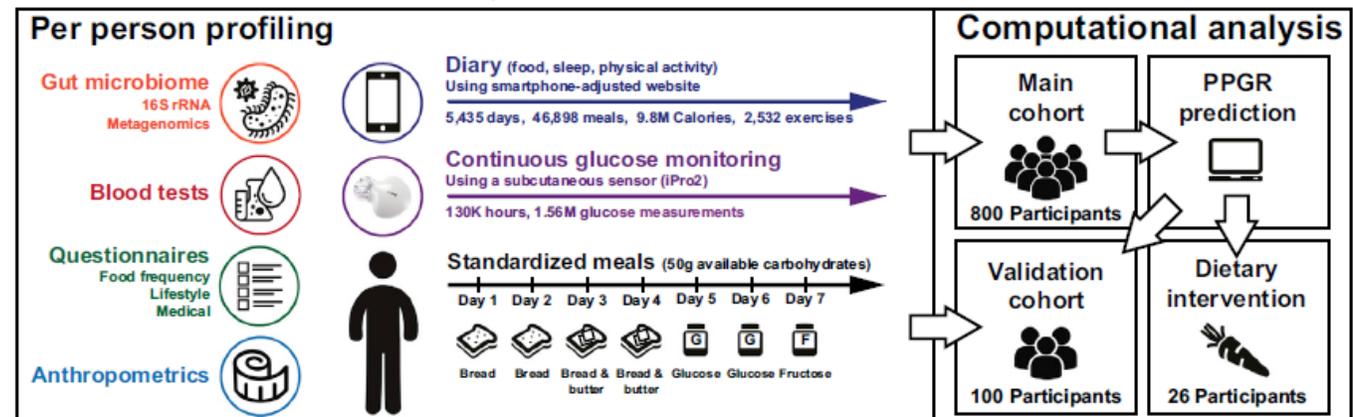


Berry *et al.* Nat Med 2020

<https://joinzoe.com/>

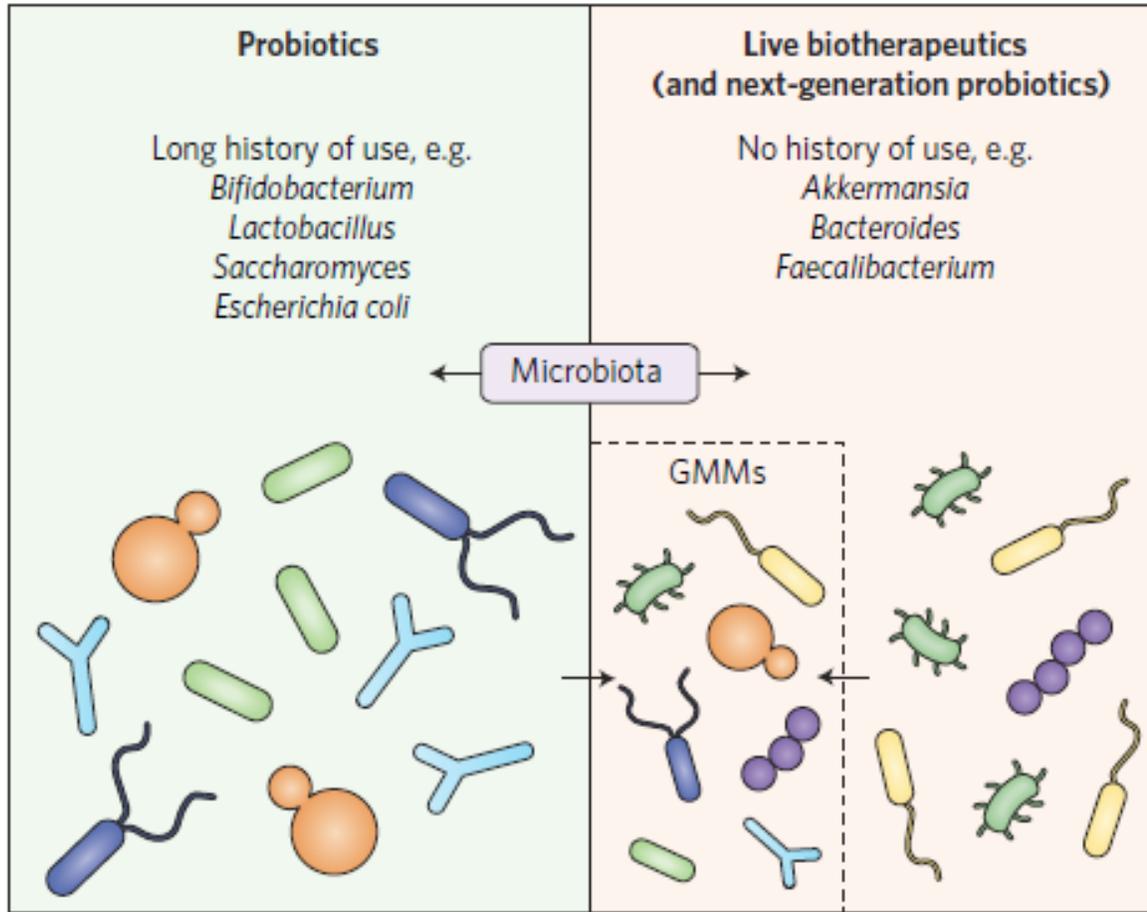
<https://www.daytwo.com/>

Zeevi, Cell 2015



Wohin geht die Reise bei Pro- und Präbiotika?

Probiotische Kulturen mit gezielt ausgewählten Eigenschaften



Lebensmittel, Nahrungsergänzungsmittel

therapeutische Anwendung Arzneimittel

O'Toole, Nat Microbiology, 2017;...

Stuhltransfer

neue Probiotika

- Bacteroides ovatus*
- Bacteroides dorei*
- Bacteroides acidifaciens*
- Clostridium butyricum*
- Faecalibacterium prausnitzii*
- Akkermansia muciphilia*
- Prevotella*

gentechnisch veränderte kommensale Bakterien

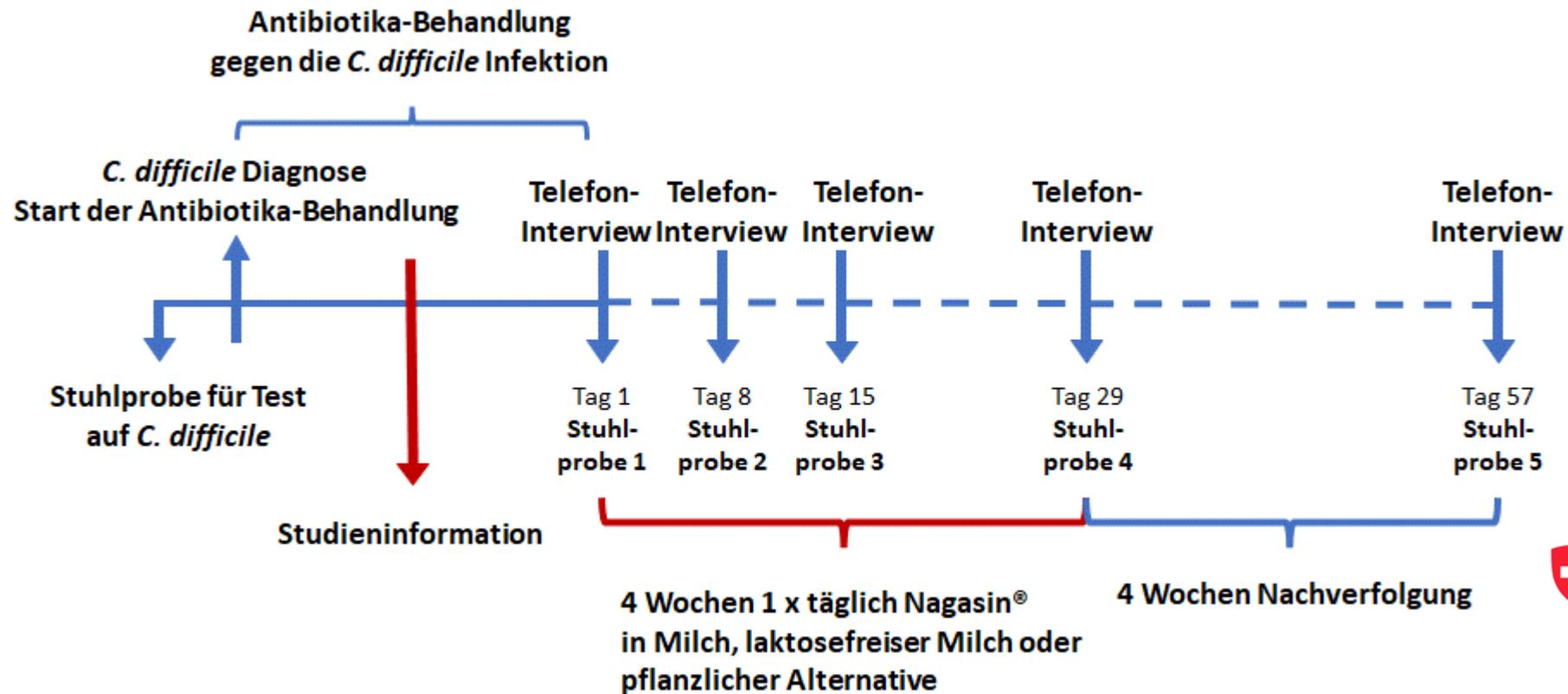
Phagen-Therapie

Helminth-Therapie

Postbiotika

Beispiel: Probiotika für Patienten nach einer *C. difficile* Infektion

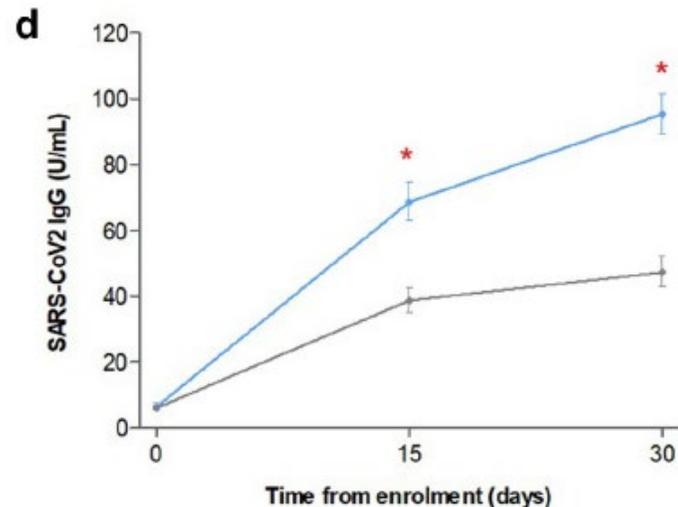
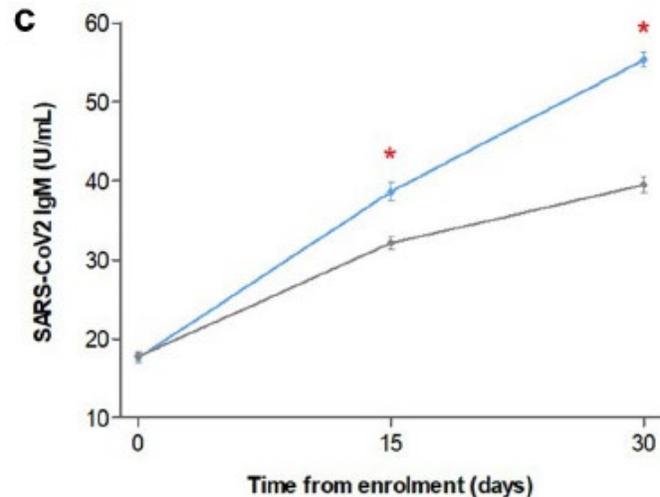
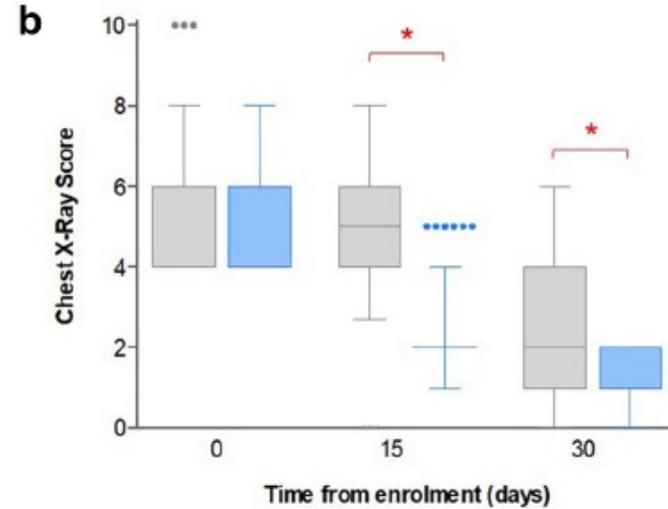
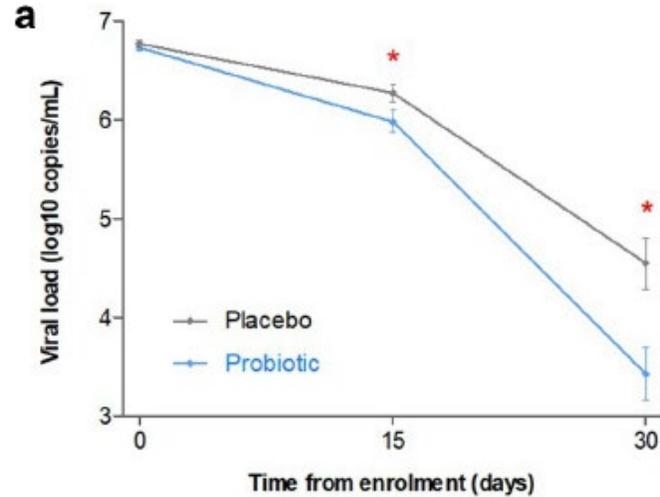
Nagasin®: probiotisches Konsortium aus 8 verschiedenen Laktobazillen und Bifidobakterien mit antimikrobieller Wirkung gegen *C. difficile* um die Kolonisationsresistenz in den kritischen ersten Wochen nach einer Antibiotika-Behandlung zu unterstützen



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Innosuisse – Schweizerische Agentur
für Innovationsförderung

Probiotika zur Covid-19 Prävention / Therapie-Unterstützung?



gut kontrollierte Studie in Covid-19 Patienten mit leichtem Krankheitsverlauf

Da viele Teilnehmer einen hohen BMI hatten, stellt sich die Frage, warum es sowohl in der Probiotika-Gruppe als auch in der Kontrollgruppe zu keinen Hospitalisationen kam.

Fazit

Darmmikrobiom und Immunsystem stehen in ständigem Austausch

Das Darmmikrobiom spielt eine wichtige Rolle bei der Reifung des Immunsystems

Eine vielseitige Ernährung mit reichlich fermentierbaren Nahrungsfasern fördert ein vielfältiges Darmmikrobiom

Fermentierte Lebensmittel und pro-/prä-biotische Produkte können Immunfunktionen beeinflussen

Interventionsstudien mit Mikrobiom- und Metabolomanalysen sowie genauer Charakterisierung der Studienteilnehmer für die Aufklärung kausaler Zusammenhänge



Was können wir aktuell empfehlen?



News Watch

Food 4 Gut Health

Research & Practice

Summit GMFH

“Look after your microbiota and it will look after you”: An interview with Cristina Sáez, science journalist and co-author of La ciencia de la microbiota

You give lots of advice in your book. If you had to give us your top three recommendations, what would they be?

If I had to give three pieces of advice for taking care of the gut microbiota and ensuring it takes care of us, this is what I would say.

1. **Eat well.** Follow the Mediterranean Diet, with a diet based on fruit, vegetables, pulses, whole grains, seeds, tubers and nuts and dried fruit. That should be the basis of what you eat.
2. **Take care of yourself.** What does that mean? Do some exercise on a regular basis. It's no good going for a run one day and then not doing it again for two weeks. You should try and get at least seven hours' sleep, which is the ideal daily amount for good health, especially after the age of 40. And keep stress in check!
3. Finally, a good way of taking care of our gut microbiota is by having **a good social life**. The more friends we have and the more time we spend with them, the more hugs we will get (which also produce serotonin and oxytocin). The more time enjoyed with our families and loved ones, the more bacteria we will exchange that will enrich our internal community. And if we also take a walk in the mountains and get in touch with nature—and the huge number of bacteria inhabiting that space—so much the better.

eat well, take care of yourself and surround yourself with good people