

Mikrobiom 2.0




Wir wissen längst nicht alles,
doch wir wissen schon viel - ein Update

Mikrobiom 2.0



Das **intestinale Mikrobiom** liegt voll „im Trend“. Und das ist kein Wunder: Der Einfluss des Mikrobioms auf die menschliche Gesundheit ist immens (Abb. 1, nächste Seite). Die Forschung hat in den letzten Jahren viele neue Erkenntnisse gewonnen und die Anzahl der Veröffentlichungen dazu stieg rasant!



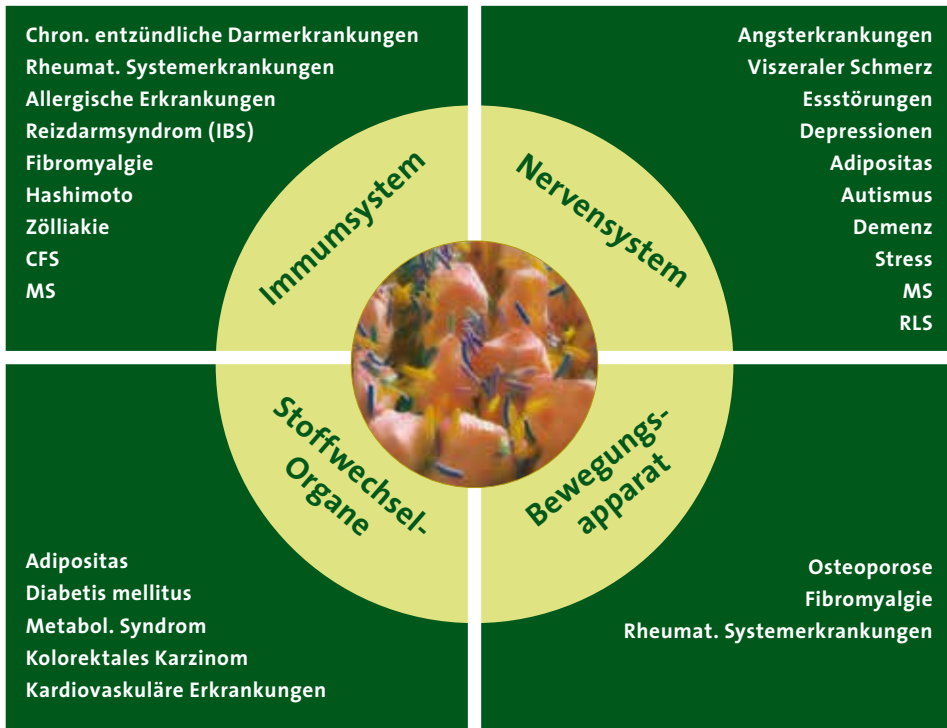


Abb: 1

Hat sich 1995 noch niemand für dieses Untersuchungsobjekt interessiert, waren es 2005 etwa 350 Veröffentlichungen, zehn Jahre später schon über 5.000. Diese Fülle an neuen Informationen führt dazu, dass die Ergebnisse mancher Studien, die nur wenige Jahre alt sind, heute schon als überholt gelten. Dementsprechend muss aus heutiger Sicht auch jene erste Euphorie, als Korrelationen zwischen bestimmten Erkrankungen und speziellen Bakterienarten im Mikrobiom gefunden wurden, als übereilt eingestuft werden. Einzelne Markerkeime mit einem Risiko für bestimmte Erkrankungen zu assoziieren ist eine viel zu einfache Sichtweise. Die Natur des Mikrobioms und seines Menschen ist deutlich komplexer. Das macht nachdenklich und vorsichtig in der Einschätzung des aktuellen Forschungsstandes und das ist gut so. Ist es doch schlicht unmöglich, die Gesamtheit der Organismen im Darm mit über 1.000 Arten innerhalb weniger Jahre grundlegend zu erforschen und gleich auch noch diagnostisch und therapeutisch breit nutzbar zu machen. Um diese Aufgabe gänzlich zu lösen, werden mindestens mehrere Jahrzehnte benötigt, wenn es nicht gar ein Jahrhundert-Projekt sein wird. Denn wir haben es mit einem Forschungsgegenstand zu tun,

der äußerst vielgestaltig, flexibel und beeinflussbar ist, der intern vielschichtige Wechselwirkungen zeigt und auch mit seinem Wirt und dessen Umwelt in komplexen Beziehungen steht. Dennoch wäre es falsch, dem aktuellen Wissen ausschließlich skeptisch und abwartend gegenüberzuste- hen. Vieles ist heute schon so weit gesichert, dass es eine gute Diagnostik und anschließend eine zielgerichtete und erfolgreiche Therapie ermöglicht. Dabei muss unser Wissensstand ständig aufgrund neuerer Erkenntnisse aktualisiert werden. Auf den nächsten Seiten werden Ihnen daher interessanteste Neuigkeiten der letzten Jahre zum humanen intestinalen Mikrobiom vorgestellt – sozusagen ein Update gegeben, zum Mikrobiom 2.0.

Drei Enterotypen? Funktionelle Gruppen!

Eine wichtige Erkenntnis zum humanen intestinalen Mikrobiom schien 2011 die Entdeckung der Enterotypen beim Menschen zu sein. Die drei Enterotypen, die inzwischen wiederholt bestätigt wurden, heißen nach den Gattungen, die am häufigsten im individuellen Mikrobiom auftreten: Bacteroides-Typ, Prevotella-Typ und der seltene Ruminococcus-Typ [1], der 2016 als Ruminococcaceae-Typ (taxonomisch auf Familienebene erweitert) korrigiert wurde [2]. Dass diese Enterotypen im Individuum sehr stabil sind, konnte 2014 bestätigt werden [3]. Doch was ergibt sich aus diesen Enterotypen für die medizinische Praxis? Der Hinweis auf eine bestimmte Ernährungsweise sowie der Hinweis, dass Veränderungen nur über eine lang andauernde Ernährungsumstellung mit hohem Anteil bestimmter Ballaststoffe und Präbiotika erreicht werden können. Die taxonomische Zuordnung der Mikrobiombakterien ist für den Praxisalltag eher von untergeordneter Bedeutung. Was dagegen Arzt und Patient viel mehr interessiert, sind die Stoffwechseleinstellungen, die bestimmte Mikrobiota-Vertreter im Darm vollbringen, und wie viele potenziell eher den Darm und die Gesundheit fördernde bzw. schädigende Bakterien im Mikrobiom enthalten sind. Daher ist die quantitative Analyse sogenannter „funktioneller Gruppen“ hilfreicher. Solche Gruppen sind z. B. Butyratbildner (z.B. *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* und *Ruminococcus bromii*), mucinabbauende Bakterien (z. B. *Akkermansia muciniphila*), Milchsäurebildner (z.B. *Lactobacillus*, *Bifidobakterium*), Sulfatreduzierer (z.B. *Desulfovibrio piger*, *Desulfomonas pigra*) u.a. Die quantitative Bestimmung der Präsenz dieser Gruppen im individuellen Mikrobiom gibt Aufschluss über die physiologischen oder verschobenen Bedingungen im Darm und zeigt Mängel, ausgleichende Schutzmöglichkeiten oder das Risiko von Schleimhautschädigungen an.

Diverse Bakterienansammlungen auf der Darmsoberfläche

3-D-Illustration,



Eine weitere nennenswerte funktionelle Gruppe sind die Equolbildner (z.B. *Adlercreutzia* spp., *Eggerthella* spp., *Slackia* spp.). Sie sind in der Lage, aus dem Isoflavon Daidzein (v.a. aus Soja) das nicht-steroidale Östrogen Equol herzustellen. Equol kann an die Östrogenrezeptoren ER α und ER β binden und fördert die Bildung des Sexualhormonbindenden-Globulins (SHBG). Darüber hinaus hat es antioxidative, immunstimulierende und entzündungshemmende Eigenschaften, unterstützt beim Schutz vor Osteoporose, Herzerkrankungen, peripheren Durchblutungsstörungen, stärkt die kognitiven Fähigkeiten und reduziert das Risiko für Mamma- bzw. Prostata-Karzinome [4]. Die Wirksamkeit der häufig bei Wechseljahrsbeschwerden therapeutisch eingesetzten Isoflavone ist zu einem großen Teil von der Umsetzung des Daidzeins durch die Equolbildner im Darm abhängig. Leider tragen jedoch nur 20 bis 30% der westlichen Bevölkerung Equolbildner im Darm. In asiatischen Ländern, in denen Soja in jedem Alter häufig verzehrt wird, sind es 50 bis 60% [5]. Ob ein Therapieversuch mit Isoflavonen überhaupt sinnvoll ist oder ob das Mikrobiom die notwendige Umsetzung gar nicht ausreichend realisiert, kann eine Untersuchung auf Equolbildner schnell zeigen.

Die Diversität bleibt wichtig

Die Diversität, also die Artenvielfalt des individuellen Mikrobioms, bleibt eine wichtige Größe. Sie lässt eine aktuelle sowie prognostische Aussage über die

Bedeutung der kurzkettigen Fettsäuren (SCFA) im Darm [8]

- Milieustabilisierung (pH-Wert)
- Energieversorgung Kolonepithel
- Förderung Mucinbildung
- Förderung Mucosadurchblutung
- Entzündungshemmung
- Reduzierung Zellproliferation
- Förderung Apoptose
- Förderung Differenzierung Ca-Zellen
- Genregulation (Inhibition Deacetylase)
- Stärkung Schleimhautbarriere (Reduktion Claudin-2-Expression)
- Förderung regulatorischer T-Zellen

Die Rolle der SCFA für die Pathogenese von Erkrankungen ist in vielen Forschergruppen Gegenstand aktueller Untersuchungen.

Gesundheit des Menschen zu. Je höher die Diversität, desto größer kann die Schutzwirkung des Mikrobioms sein und desto größer ist auch die Unterstützung für die Gesundheit und Versorgungslage des Darmepithels. Es sind dann einfach mehr Arten vorhanden, die zur Bildung eines physiologischen Darmmilieus beitragen können. In Mikrobiom-Vergleichsstudien zwischen Probanden aus der westlichen Welt und naturnäher lebenden Gruppen (Burkina Faso bzw. Jäger und Sammler aus Peru) zeigten Letztere eine deutlich höhere Diversität, eine stärkere Bildung kurzkettiger Fettsäuren (SCFA) einhergehend mit einem verminderten Auftreten (potentiell) pathogener Keime im Darm.

Akkermansia muciniphila (Am)

Akkermansia muciniphila ist ein strikt anaerob wachsendes, gramnegatives Stäbchen und die einzige Art des Phylums Verrucomicrobia. **Akkermansia muciniphila** baut Mucine auf der Schleimhaut ab. Dieser Abbau regt die Schleimhaut an, neuen Mucus zu produzieren. Eine eigene Studie (biovis) konnte 2015 zeigen, dass **Akkermansia muciniphila** bevorzugt in der Mucusschicht und weit weniger im Darmlumen zu finden ist.

Bei chronischen Magen-Darm-Erkrankungen und Erkrankungen des atopischen Formenkreises spielen die Darmschleimhaut und der ihr aufgelagerte Mucus eine entscheidende Rolle. Eine verringerte Schleimbildung durch einen Mangel an **Akkermansia muciniphila** kann Erreger, Schadstoffe oder Allergene leichter in die Schleimhaut eindringen lassen und lokale Entzündungsreaktionen begünstigen.

An der Diversität setzen die negativen Wirkungen von einseitiger Ernährung oder häufigen Antibiotikagaben an. Sie reduzieren die Artenvielfalt des intestinalen Mikrobioms nachhaltig. Menschen mit Adipositas, Diabetes Typ 1 oder 2, Morbus Alzheimer, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, kolorektalen Karzinomen und Reizdarmsyndrom zeigen häufig eine verringerte Artenvielfalt. Auch Patienten mit myalgischer Encephalomyelitis und chronischem Müdigkeitssyndrom weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine verminderte Diversität auf [9]. 2016 zeigten dementsprechend zwei Studien mit Erwachsenen mittleren Alters und besonders alten Menschen (95 bis 112 Jahre) in Italien und China, dass ein gesundes Altern mit einer hohen Diversität im Mikrobiom korreliert, sowie mit hohen Anteilen an Butyratbildnern und *Akkermansia muciniphila* (s. Kasten) verknüpft zu sein scheint [10, 11].

Präbiotika- Auswahl nach Wirkung									
Präbiotika	Butyrat- bildung	Entzündungs- hemmer	Fp u/o Am	Bifidogene Wirkung	F / B-Ratio	LI	FM	Blähungen*	Diversität
RS	+	(+)	-	(+) ¹	+	ja	ja	40	+
PPb	+	+	+	+	+	ja	ja	60	+
scFOS/scGOS	+	+	+	++	(+)	nein	nein	100	+
FOS	+	+	+	+	(+)	ja	nein	100	+
Inulin	+	+	+	(+) ²	(+)	ja	nein	100	+
Akazienfaser	+	+	+	+	--	ja	ja	20	+
XOS / AXOS	+	+	-	+	?	ja	ja	50	+
Butyrat	+	+	-	-	+/-	ja	ja	10	- /+
FODMAP	-	-	--	--	--	ja	ja	--	--
Low Carb	-	-	+/- ³	+/- ³	-- ³	ja	ja	--	--

Erläuterungen:

* relatives Auftreten von Blähbeschwerden im Vergleich zu FOS/GOS (100%);

+ Fördernde Wirkung;

- keine nachweisbare oder sehr geringe Wirkung;

+/- kein Einfluss ;

-- Verminderung;

ja verträglich;

nein ggf. nicht verträglich, einschleichend dosieren (Beginn: 1 g/Tag)

1) Spaltung von RS durch *B. breve* u. *B. adolescentis* (Aliment Pharmacol Ther 2015; 42:158-179);

2) Abhängig vom Phänotyp, unvollständiger Abbau von Inulin (Appl Environ Microbiol 2009; 75:454-461);

3) Bei protein- und fettbetonten Formen der Low Carb-Kost werden abnehmende Keimzahlen von *A. muciniphila* (Clin Nutr Experiment 2016; 6: 39-58), *F. prausnitzii*- und *Bifidobakterien* beschrieben (Proc Nutr Soc 2015; 74: 23 – 36). Low Carb- Kostformen können zwischen 25 und 250 g Kohlenhydraten pro Tag enthalten.

RS Resistente Stärke

PPb „Pro Präbioma“ (Kombination aus mehreren präbiotischen Substanzen)

FOS/GOS Fructo-/Galactooligosaccharide: Kurzkettige Varianten (scFOS / scGOS) zeigen deutlich bessere Verträglichkeit

XOS/AXOS Xylo-, Arabinoxyloligosaccharide: Butyratbildung vorwiegend über bifidogenen Effekt („Cross-Feeding“)

FODMAP Fermentierbare Oligo-, Di-, Monosaccharide und Polyole“ (Polyole: mehrwertige Alkohole)

Fp/Am Vermehrung von *Faecalibacterium prausnitzii* / *Akkermansia muciniphila*

F/B-Ratio Firmicuten-Bacteroidetes-Ratio

LI Verträglichkeit bei Laktoseintoleranz

FM Verträglichkeit bei Fruktosemalabsorption

Diversität Diversitätsfördernde Wirkung

Nach Bekanntwerden dieser darmschützenden Eigenschaften von **Akkermansia muciniphila** galt dieses Bakterium als positiver Markerkeim für eine gesunde Schleimhaut und wird seither in vielen Studien als solcher eingesetzt. Doch 2016 musste auch diese Einschätzung relativiert werden: In einer Studie konnte gezeigt werden, dass eine nicht ausreichende Versorgung mit Ballaststoffen dazu führt, dass die Mikrobiota (und v.a. **Akkermansia muciniphila**) in dieser Mangelsituation den Mucus überstark abbaut [12]. Die Mucus-Bildung des Wirtes konnte das nicht ausreichend ausgleichen. Die Folgen waren erwartungsgemäß verheerend: eine erodierte Darmbarriere, Leaky gut, Entzündungen und ein erhöhtes Risiko für endogene Infektionen.

Das Fazit kann also nur lauten, weder **Akkermansia muciniphila**, noch irgendein anderer Keim sind als grundsätzlich positiv oder negativ für den Darm einzuordnen. Es kommt auf die Bedingungen an, unter denen der jeweilige Keim gedeiht. Und damit kommt es wiederum auf die Diversität und die tatsächlichen Stoffwechsellleistungen des Mikrobioms an. Die alleinige Analyse von bestimmten Einzelkeimen (**Akkermansia muciniphila** oder andere) ist daher nicht zielführend, um den Zustand der individuellen Mikrobiota einzuschätzen.

Die praktische Konsequenz aus all dem kann nur sein, generell eine hohe Diversität im Darm zu erhalten und zu fördern. Dafür sollte bei Patienten grundsätzlich auf eine vielseitige und an verschiedenen Ballaststoffen reiche Kost hingewirkt werden. Antibiotika-Einsätze sollten auf das geringstmögliche Maß beschränkt werden und begleitend zu jeder nicht vermeidbaren antibiotischen Intervention sollten gezielte Maßnahmen zur Schadensbegrenzung betrieben werden. Trotz der Kenntnisse der Zusammenhänge zwischen Diversität und Gesundheit wurde und wird viel Forschung betrieben, um Korrelationen zwischen einzelnen Bakterienarten des Mikrobioms und dem Auftreten von Krankheiten aufzudecken. Das ist wichtig und richtig, können doch über diese Korrelationen möglicherweise Informationen zur Pathogenität der Erkrankung gewonnen werden. Jedoch besteht auch hier für die ärztliche Praxis nur ein beschränkter Wert. Dem Patienten ein unsicheres erhöhtes Risiko für eine bestimmte Erkrankung mitzuteilen ohne konkrete Werkzeuge zur Hand zu haben, wie dieses Risiko wirksam zu begrenzen ist, führt im besten Falle beim Patienten zur Verunsicherung, im schlechteren zu Angst. Solche Aussagen sind also mit Vorsicht zu genießen, dennoch sollte man sie im Auge behalten. Patienten, die solche „Risikokeime“, egal welcher Art, in sich tragen, sollten unter Beobachtung bleiben und sie sind immer Kandidaten für eine Langzeit-Therapie ihrer Darmmikrobiota. Es gilt dabei unbedingt die Entwicklung der Mikrobiomforschung weiter zu verfolgen, um neue Erkenntnisse schnellstmöglich für die Betroffenen umsetzen zu können.

Über die Mikrobiota therapieren

Alles, was im Darm ankommt, hat direkten Einfluss auf das Mikrobiom. Eine Umstellung der Ballaststoffmenge in der Ernährung für nur zehn Tage lässt sich schnell und deutlich am Mikrobiom erkennen [13]. Doch sobald diese Umstellung endet, kehrt das „alte“ Mikrobiom zurück, die langfristigen Auswirkungen sind minimal.

Ballaststoffe sind ausnahmslos Poly- oder Oligosaccharide, die aus durch für den Menschen nicht spaltbaren Verknüpfungen von Glukose, Fruktose oder anderen Zuckern bzw. Zuckerderivaten bestehen: eine bestimmte resistente Stärke (RS₃), Fruktooligosaccharide (FOS), Galactooligosaccharide (GOS), Xylooligosaccharide (XOS), Arabinoxylooligosaccharide (AXOS), Fruktane (Inulin) und Akazienfasern als noch recht neue und besonders gut verträgliche Ballaststoffdarreichungsform.

Bei den Ballaststoffen ist schon lange anerkannt, dass sie Mikrobiota und Darmmukosa günstig beeinflussen. Letzteres geschieht vor allem über die Bildung von kurzkettigen Fettsäuren (SCFA, s. o. Kasten). Doch die Wirkung von Ballaststoffen geht weit über den Darm hinaus. So weiß man schon länger, dass Ballaststoffe bei Übergewichtigen zu einer Reduktion des Körpergewichtes und des Risikos für Diabetes-Typ 2 führen können. 2014 erbrachte in einer Studie die Gabe des Ballaststoffes Inulin eine Reduktion der Ghrelin-Bildung (u. a. appetitanregendes Hormon), was die aufgenommene Nahrungsmenge, das Körpergewicht und auch die Fettmasse der Probanden positiv beeinflusste [14]. 2016 konnte gezeigt werden, dass der Zusammenhang zwischen einer Darmdysbiose und der Entwicklung von Inselzell-Antikörpern (Entstehung Diabetes-Typ-1) durch die Gabe von Butyrat günstig beeinflusst werden konnte [15]. Diese Liste von Forschungsergebnissen könnte noch erheblich verlängert werden. Ballaststoffe sind also hochpotente Werkzeuge in der Therapie des Mikrobioms. Man kann sie bei nachgewiesenen Dysbiosen als Nahrungsergänzungen einsetzen. Eine entsprechende Ernährungsumstellung mit ballaststoffreichen Lebensmitteln erhöht die Wahrscheinlichkeit auf Erfolg, der sich jedoch nur dann einstellt, wenn die Interventionen langandauernd sind.

Man sollte bei einer Therapie des Mikrobioms seine Vielschichtigkeit nicht vergessen. Es muss nicht zwingend ein spezifisches Bakterium in der Behandlung angesprochen werden. Es muss komplexer gedacht werden. Bei jeder Intervention über Ernährung, Nahrungsergänzungen oder Probiotika (s.u.) werden alle Bakterien des Mikrobioms beeinflusst. Sie arbeiten als vielschichtiges Netzwerk zusammen oder gegeneinander. Ein Beispiel: Verschiedene Ballaststoff werden z. B. durch Acetatbildner (z. B. Bifidobakterien, Bacteroides u.a.) verstoffwechselt. Ihr Hauptprodukt, die Essigsäure, hat Bedeutung für das Gesamtmilieu. Sie wirkt zuerst einmal

Literatur

- [1] Arumugam, M. et al. Enterotypes of the human gut microbiome *Nature* 473: 2640–2644, 2011
- [2] Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, Kurilshikov A, Bonder MJ, Valles-Colomer M, Vandeputte D, Tito RY, Chaffron S, Rymenans L, Verspecht C, De Sutter L, Lima-Mendez G, D'hoel K, Jonckheere K, Homola D, Garcia R, Tigchelaar EF, Eeckhaudt L, Fu J, Henckaerts L, Zernakova A, Wijmenga C, Raes J. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science*. 2016 Apr 29;352(6285):560–4. doi: 10.1126/science.aad3503. Epub 2016 Apr 28.
- [3] Stability of Gut Enterotypes in Korean Monozygotic Twins and Their Association with Biomarkers and Diet. Mi Young Lim et al.: *Scientific Reports* 4, Article number: 7348, Published 12.2014
- [4] Uwe D. Rohr und Mitglieder des Konsensussteams Wien Phytoestrogene in der Prävention *Pharmazeutische Zeitung*, 45, 2004
- [5] Kenneth D. R. Setchell and Carlo Clerici: Equol: History, Chemistry, and Formation *The Journal of Nutrition*, 40: 1355S–1362S, 2010
- [6] Simpson HL, Campbell BJ Review article: dietary fibre–microbiota interactions *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, pages 158–179, 24 MAY 2015

an der pH-Wert-Senkung oder-Stabilisierung im Darm mit und bereitet so ein negatives Milieu für bestimmte andere Keime, deren Anzahl sinken wird. Gleichzeitig stellt Acetat aber auch eine Nahrungsquelle für bestimmte Butyratbildner dar, die die für die Darmepithelzellen so wichtige Buttersäure erzeugen [16, 17]. Ohne den „Umweg“ über das Acetat könnte dieses Butyrat nicht entstehen und so fördern die Ballaststoffe indirekt auch die Butyratbildner. Ein Beispiel aus den sehr vielen möglichen Wechselwirkungen innerhalb des Mikrobioms.

Will man spezielle funktionelle Gruppen fördern, da diagnostizierte Verschiebungen im Mikrobiom das nahelegen, kann dies durch die zusätzliche Gabe von Probiotika geschehen. Hier geht es darum, das richtige Produkt für den individuellen Patienten zu finden. Nicht jedes Bakterium, das auf einem Produkt genannt wird, hat auch denselben Effekt. Es gibt verschiedene Stämme einer Bakterienart, die in ihren Eigenschaften stark variieren. So kann ein Stamm sehr nützlich und nachgewiesenermaßen hilfreich bei einer Dysbiose sein, ein anderer Stamm derselben Bakterienart kann dies aber nicht. Es empfiehlt sich daher, die Produkte entsprechend des Alters, des Beschwerdebildes und der Mikrobiomveränderung zu wählen. Weiterhin sollte jenen Produkten der Vorrang gegeben werden, deren Wirksamkeit in Studien belegt werden konnten. Diese Angaben sind beim Hersteller zu erhalten. Liegen keine Studien zu einem konkreten Produkt vor, sollte es immer nur die zweite Wahl sein – auch bei scheinbar sinnvoller Zusammensetzung.

[7] Obregon-Tito AJ, Tito RY, Metcalf J, Sankaranarayanan K, Clemente JC, Ursell LK, Zech Xu Z, Van Treuren W, Knight R, Gaffney PM, Spicer P, Lawson P, Marin-Reyes L, Trujillo-Villarreal O, Foster M, Gujja-Poma E, Troncoso-Corzo Lo, Warinner C, Ozga AT, Lewis CM, Subsistence strategies in traditional societies distinguish gut microbiomes. *Nat Commun*. 2015 Mar 25;6:6505. doi: 10.1038/ncomms7505

[8] R. Wähler: Präbiotika und die Behandlung des metabolischen Syndroms, *OM & Ernährung* Nr. 152, 2015

[9] Giloteaux L, Goodrich JK, Walters WA, Levine SM, Ley RE, Hanson MR Reduced diversity and altered composition of the gut microbiome in individuals with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Microbiome*. 2016 Jun 23;4(1):30. doi: 10.1186/s40168-016-0171-4

[10] Kong F, Hua Y, Zeng B, Ning R, Li Y, Zhao J. Gut microbiota signatures of longevity. *Curr Biol*. 2016 Sep 26;26(18):R832-3. doi: 10.1016/j.cub.2016.08.015

[11] Biagi E, Franceschi C, Rampelli S, Severgnini M, Ostan R, Turroni S, Consolandi C, Quercia S, Scurti M, Monti D, Capri M, Brigidi P, Candela

M. Gut Microbiota and Extreme Longevity *Curr Biol*. 2016 Jun 6;26(11):1480-5. doi: 10.1016/j.cub.2016.04.016. Epub 2016 May 12.

[12] Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, Kamada N, Hickey CA, Wolter M, Pudlo NA, Kitamoto S, Terrapon N, Muller A, Young VB, Henrissat B, Wilmes P, Stappenbeck TS, Núñez G, Martens EC: A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell*. 2016 Nov 17;167(5):1339-1353.e21. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.043

[13] Simpson HL, Campbell BJ Review article: dietary fibre–microbiota interactions *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, pages 158-179, 24 MAY 2015

[14] Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L, Anastasovska J, Ghourab S, Hankir M, Zhang S, Carling D, Swann JR, Gibson G, Viardot A, Morrison D, Louise Thomas E, Bell JD, „The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism” *Nat Commun*. 2014 Apr 29;5:3611. doi: 10.1038/ncomms4611.

[15] Endesfelder D, Engel M, Davis-Richardson AG, Ardisson AN, Achenbach P, Hummel S, Winkler C, Atkinson M, Schatz D, Triplett E, Ziegler AG, zu Castell W Towards a functional hypothesis relating

anti-islet cell autoimmunity to the dietary impact on microbial communities and butyrate production. *Microbiome*. 2016 Apr 26;4:17. doi: 10.1186/s40168-016-0163-4

[16] De Vuyst L1, Moens F, Selak M, Rivière A, Leroy F Summer Meeting 2013: growth and physiology of bifidobacteria *J Appl Microbiol*. 2014 Mar;116(3):477-91. doi: 10.1111/jam.12415. Epub 2013 Dec 20.

[17] Rivière A, Gagnon M, Weckx S, Roy D, De Vuyst L Mutual Cross-Feeding Interactions between *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* NCC2705 and *Eubacterium rectale* ATCC 33656 Explain the Bifidogenic and Butyrogenic Effects of Arabinosaccharides. *Appl Environ Microbiol*. 2015 Nov;81(22):7767-81. doi: 10.1128/AEM.02089-15. Epub 2015 Aug 28.

biovis'

Diagnostik MVZ GmbH

Justus-Staudt-Straße 2
65555 Limburg
Tel.: +49/64 31/2 12 48-0
Fax: +49/64 31/2 12 48-66
info@biovis.de
www.biovis.de