

Masterarbeit

Der Einfluss von Ernährungsfaktoren auf das Mikrobiom an Haut und Schleimhäuten

eingereicht von
Verena Herrmann (B. Sc. Diätetik, staatlich geprüfte Diätassistentin)

zur Erlangung des akademischen Grades
**Master of Science in Angewandter Ernährungsmedizin
(M. Sc.)**

an der
Medizinischen Universität Graz
in Kooperation mit der
FH JOANNEUM Gesellschaft mbH

ausgeführt im Rahmen des Masterlehrgangs
Angewandte Ernährungsmedizin

unter der Anleitung von
Assoz. Prof. Dr. Sandra Holasek
MMag. Dr. Sonja Lackner

Graz, 06.09.2021

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 6.9.21

Verena Herrmann

Danksagung

Zuerst gebührt mein Dank Frau Dr. Sonja Lackner und Frau Prof. Dr. Holasek, die meine Masterarbeit betreut und begutachtet haben. Für die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bedanken.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir mein Studium durch ihre Unterstützung ermöglichen haben und stets ein offenes Ohr für mich hatten.

Zu guter Letzt danke ich meinem Freund Tobias für den starken emotionalen Rückhalt während der Ausarbeitung dieser Arbeit

Zusammenfassung

Das Forschungsgebiet des humanen Mikrobioms gewinnt immer weiter an Bedeutung. So ist die Zahl an publizierten Arbeiten zu diesem Themengebiet in den letzten Jahren stark angestiegen.

Mitunter ein Grund hierfür ist die Entwicklung der kultivierungsunabhängigen Hochdurchsatzsequenzierung, mit welcher es den Forschern ermöglicht wird, eine deutlich größere Anzahl an Mikroorganismen in Analysen zu identifizieren. Forschern ermöglicht diese Methode Aussagen über Funktion und Zusammensetzung des Mikrobioms treffen zu können. Mit der ursprünglichen Kultivierungsmethode konnte hingegen nur ein Bruchteil des Mikrobioms analysiert werden.

Diverse wissenschaftliche Arbeiten konnten Zusammenhänge zwischen dem Mikrobiom und der Gesundheit des Menschen nachweisen.

Das **Ziel** dieser Arbeit war die Analyse der aktuellen Studienlage zur Darstellung von Zusammenhängen von Ernährungsfaktoren und dem Mikrobiom an Haut und Schleimhäuten. Die Ergebnisse können etwaige offene Forschungsfragen aufzeigen und zur Generierung neuer Hypothesen herangezogen werden.

Der zentrale Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der Analyse mehrerer Studien am humanen Mikrobiom an Haut, Mund und Vaginalbereich. Studien zu anderen Mikrobiota wie dem Darmmikrobiom werden aufgrund des begrenzten Umfangs dieser Arbeit nicht mit einbezogen.

Im Rahmen einer ausführlichen Literaturrecherche wurde der aktuelle Wissensstand erhoben. Diese Recherche kam zu dem **Ergebnis**, dass zum bearbeiteten Thema wenige repräsentative Ergebnisse vorliegen. Ein Grund für die fehlende Repräsentativität der Daten stellen die geringen Fallzahlen der Studien dar, welche zu einer mangelnden Vergleichbarkeit führen. Weitere Aspekte sind uneinheitlicher Untersuchungs- und Erhebungsmethoden, sowie das hohe Risiko für das Auftreten von Confoundern aufgrund der hohen Komplexität von Mikrobiomanalysen. Dennoch zeigen einzelne Studien Verbindungen zwischen Ernährungsfaktoren und den Mikrobiota – insbesondere dem Mundmikrobiom – auf.

Abstract

The research area around the topic of the microbiome is becoming more and more important. The number of published works on this topic has risen sharply, especially in recent years.

One reason for this is the development of cultivation-independent high-throughput sequencing, which enables researchers to identify a significantly larger number of microorganisms in analysis and to make statements about the function and composition of the microbiome. With the original cultivation method, however, only a fraction of the microbiome could be analyzed.

Various scientific papers have already shown connections between the microbiome and human health.

The aim of this work is to find out whether, according to current studies, there is a connection between certain nutritional factors and the microbiome on the skin and mucous membranes. The results can reveal open research questions and can be used to generate new hypotheses.

The central part of the thesis deals with the analysis of various studies on the human microbiome on the skin, mouth and vaginal area.

The current state of knowledge was ascertained as part of a detailed literature search.

This led to the result that there are currently few representative results on the topic in question. Nevertheless, individual studies show connections between nutritional factors and the microbiota, especially the oral microbiome.

Reasons for the lack of representativeness of the data are on the one hand the low number of cases, the lack of comparability of the data due to inconsistent investigation and survey methods and on the other hand the high risk of confounders due to the high complexity of microbiome analysis.

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG	IV
ABSTRACT	V
INHALTSVERZEICHNIS	VI
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VIII
TABELLENVERZEICHNIS	IX
1 EINLEITUNG	1
2 DAS HUMANE MIKROBIOM	2
2.1 DEFINITION WICHTIGER BEGRIFFE	2
2.2 TAXONOMIE	3
2.3 GRUNDLAGEN	3
2.4 UNTERSUCHUNGSMETHODEN	5
2.4.1 <i>Metagenomsequenzierung</i>	6
2.4.2 <i>16S-rRNA Sequenzanalyse</i>	6
3 DIE VERSCHIEDENEN MIKROBIOTA AM UND IM KÖRPER	7
3.1 DAS GASTROINTESTINALE MIKROBIOM	7
3.2 DAS HAUTMIKROBIOM	9
3.3 DAS MIKROBIOM DER SCHLEIMHÄUTE	11
3.3.1 <i>Das orale Mikrobiom</i>	11
3.3.2 <i>Das vaginale Mikrobiom</i>	14
4 MATERIAL UND METHODEN	15
4.1 ZIELSETZUNG, FRAGESTELLUNG, LITERATURRECHERCHE	15
4.2 SUCHSTRATEGIE UND AUSWAHLKRITERIEN	17
5 ERGEBNISSE	18
5.1 ERNÄHRUNG UND DAS HAUTMIKROBIOM	24
5.2 ERNÄHRUNG UND DAS ORALE MIKROBIOM	26
5.2.1 <i>Einfluss von Kohlenhydraten</i>	26
5.2.2 <i>Einfluss von Fetten</i>	28
5.2.3 <i>Einfluss von Kuhmilch</i>	28
5.2.4 <i>Einfluss von Ballaststoffen / Veganer Ernährung</i>	29
5.2.5 <i>Einfluss von Tabak und Alkohol</i>	30
5.2.6 <i>Einfluss des Mahlzeitenrhythmus</i>	31
5.3 ERNÄHRUNG UND DAS VAGINALE MIKROBIOM	31
6 DISKUSSION	32
6.1 INTERPRETATION DER ERGEBNISSE	32
6.1.1 <i>Hautmikrobiom</i>	32
6.1.2 <i>Orales Mikrobiom</i>	33
6.1.3 <i>Vaginales Mikrobiom</i>	36
6.2 DISKUSSION DER LIMITATIONEN	37
6.2.1 <i>Hautmikrobiom</i>	37
6.2.2 <i>Orales Mikrobiom</i>	38
6.2.3 <i>Vaginales Mikrobiom</i>	39
6.2.4 <i>Zusammenfassung</i>	40
6.3 ERGEBNISSE ZUM AKTUELLEN FORSCHUNGSSTAND	41
6.4 AUSBLICK FÜR ZUKÜNFTIGE STUDIEN	42
7 FAZIT	43

8	LITERATURVERZEICHNIS	44
---	----------------------------	----

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Faktoren, die zur Homöostase des oralen Mikrobiom beitragen (1)</i>	13
<i>Abbildung 2: Übersicht der Suchstrategie bei Pubmed</i>	16
<i>Abbildung 3 Flowchart über die Auswahl passender Studien</i>	17
<i>Abbildung 4: Übersicht der Ergebnisse der Literaturrecherche auf Pubmed</i>	18

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung der ausgewählten Studien..... 19

1 Einleitung

Antoni van Leeuwenhoek entdeckte im Jahr 1683 als Erster in der Geschichte Mikroorganismen in seinem Speichel (2). Im Laufe der folgenden Jahrhunderte beschäftigte sich die Wissenschaft weiterhin damit, das Mikrobiom genauer unter die Lupe zu nehmen (3). Trotz bedeutender Fortschritte in den letzten Jahren, speziell im Bereich des intestinalen Mikrobioms, ist nur ein Bruchteil des gesamten Mikrobioms bekannt (4). Dank neuester Untersuchungsmethoden wie der 16S-rRNA Sequenzanalyse, wurden die Möglichkeiten der Mikrobiomforschung stark erweitert (5).

In den Fokus rückt derzeit der Zusammenhang zwischen Gesundheit und dem menschlichen Mikrobiom. Studienergebnissen zu Folge ist das Darmmikrobiom mit der Entstehung von Krankheiten assoziiert, weshalb dem Darmmikrobiom aktuell besondere Aufmerksamkeit geschenkt wird (4, 6-10). Unter den zahlreich diskutierten Einflussgrößen auf die Zusammensetzung der mikrobiellen Darmbesiedelung wird vor allem der Ernährung ein bedeutender Stellenwert zugeschrieben (11). Neben dem Mikrobiom des Darms weisen auch Haut, Mund und Genitalbereich ihr eigenes, teilweise stark differenziertes, Mikrobiom auf (4).

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage:

„Gibt es einen Zusammenhang zwischen bestimmten Ernährungsfaktoren und dem Mikrobiom an Haut und Schleimhäuten?“

Ziel dieser Arbeit ist es, mittels Literaturrecherche, den aktuellen wissenschaftlichen Stand zu dieser Fragestellung zu erheben. Für die Ausarbeitung sollen ausschließlich Humanstudien an gesunden Proband*innen herangezogen werden.

Diese Literaturrecherche fasst die aktuelle Evidenz zum Einfluss diverser Ernährungsfaktoren auf das humane Mikrobiom an Haut und Schleimhäuten zusammen. Studien, die sich mit dem intestinalen Mikrobiom befassen, werden in dieser Arbeit nicht einbezogen. Mögliche mechanistische Erklärungsansätze und Limitationen in der Aussagekraft humaner Daten, werden anschließend kritisch diskutiert. Zudem gilt es, die derzeitige Studienlage aufzuzeigen und etwaige Forschungsfragen für weiterführende Studien zu formulieren.

2 Das humane Mikrobiom

Im folgenden Kapitel werden wichtige Begriffe erklärt, sowie die Grundlagen des humanen Mikrobioms kurz umrissen. Damit soll ein Grundverständnis für die Zusammenhänge und den allgemeinen Aufbau des Mikrobioms geschaffen werden, welches für die darauffolgenden Kapitel von Bedeutung ist.

2.1 Definition wichtiger Begriffe

„Das Mikrobiom umfasst die Gesamtheit aller den Menschen und andere Lebewesen besiedelnden Mikroorganismen.“ (12)

Die Gesamtheit aller Mikroorganismen, die der menschliche Organismus beherbergt, wird als **Mikrobiota** bezeichnet (2). Als **Mikrobiom** hingegen bezeichnet man die Gesamtheit der mikrobiellen Gene aller Mikroorganismen eines Organismus. Es beschreibt das Genom, die DNA (desoxyribonucleic acid) der Mikrobiota und enthält 100-fach mehr Gene als das humane Genom (3, 13). Dennoch werden die beiden Begriffe „Mikrobiota“ und „Mikrobiom“ häufig als Synonyme verwendet. Das Mikrobiom setzt sich aus verschiedenen Mikroorganismen zusammen. Dazu zählen Viren, Pilze, Protozoen und einzellige Organismen (Archaeen) (6, 7). 90 Prozent der Zellen machen Bakterien aus, die sich aktuellen Schätzungen zufolge aus 1500 verschiedenen Bakterienarten zusammensetzen (4, 7, 14). Die Fähigkeit eine Gemeinschaft zu erhalten und zu stabilisieren wird als mikrobielle **Homöostase** bezeichnet. Darunter versteht man ein Gleichgewicht, welches aufgrund verschiedenster mikrobieller Wechselwirkungen erhalten wird, aber auch genauso durch gewisse Faktoren zerstört werden kann (1). Kommt es dazu, spricht man von einer **Dysbiose**. Dabei besteht eine Art Dysbalance in der bakteriellen Zusammensetzung eines Mikrobioms. Bei einer Dysbiose liegen also Verschiebungen in der Häufigkeit bestimmter Bakterienspezies, die mit der Entstehung diverser Erkrankungen in Verbindung gebracht werden, vor (1, 15, 16).

2.2 Taxonomie

Im Rahmen der Taxonomie werden Gruppen von Lebewesen bezüglich ihrer Merkmale voneinander differenziert, um eine bessere Vergleichbarkeit der Organismen zu erzielen. So wird beispielsweise im Bereich der Mikrobiologie die Gruppe der Bakterien taxonomisch in Reich, Stamm, Klasse, Ordnung, Familie, Gattung, sowie Art untergliedert (17).

Der phylogenetische Baum des Lebens ist eines der wichtigsten Werkzeuge im Bereich der Biologie (18) und basiert auf der Grundlage der Sequenzierung von rRNA (ribosomale Ribonukleinsäure) Genen (15, 19). Die insgesamt 30 437 Genome werden in drei Domänen zellulären Lebens aufgeteilt: Bakterien, Arachäen und Eukaryoten (18). Eukaryoten und Prokaryoten sind untereinander nicht direkt vergleichbar. Aus diesem Grund ist es notwendig, die eukaryotische Zelle in seine phylogenetischen Einzelteile zu zerlegen, um Rückschlüsse auf mögliche gemeinsame Vorfahren mit ähnlichen Gensequenzen ziehen zu können (19). Der phylogenetische Baum ermöglicht die Darstellung von Familiengruppen die in bisherigen, anderen biogeochemischen Modellen weniger repräsentiert wurden (18).

2.3 Grundlagen

Jeder Mensch erhält bei seiner Geburt eine Art Startpaket an Mikroorganismen. Im Laufe der ersten Wochen entwickelt sich auf dieser Grundlage ein individuelles Mikrobiom (14). Wie sich die einzelnen Mikrobiota am Körper auf die menschliche Gesundheit auswirken und wie sich diese in ihrer Zusammensetzung unterscheiden, wird im Laufe der Arbeit näher erläutert.

Im Allgemeinen wirkt das Mikrobiom bei vielen immunologischen, neurologischen und metabolischen Prozessen im Organismus mit (13). Ein gesundes Mikrobiom trägt wesentlich zum Erhalt der Gesundheit bei und kann antimikrobielle Wirkstoffe produzieren, sowie das Immunsystem stimulieren (15).

Die Zusammensetzung eines Mikrobioms ist von unzähligen chemischen, physischen und immunologischen Faktoren abhängig (3). Auch Ethnizität, Alter, Geschlecht und die Lebensweise gehören zu den das Mikrobiom beeinflussenden Faktoren (4).

Für wissenschaftliche Untersuchungen ist ebenfalls von Bedeutung, dass sich das Mikrobiom und dessen Zusammensetzung im Verlaufe eines Tages verändert (4, 20, 21). Die Forschung hat es hier mit einem komplexen Zusammenspiel verschiedenster Einflüsse zu tun (7, 22, 23).

Wie bereits erwähnt besitzt jeder Mensch sein eigenes, individuell zusammengestelltes Mikrobiom. Neben diesen **interindividuellen** Unterschieden gibt es auch sogenannte **intraindividuelle** Unterschiede. Darunter versteht man die Diversifikation der mikrobiellen Zusammensetzung innerhalb des Organismus einer Person (22, 24). Die mikrobielle Variabilität zwischen den unterschiedlichen Körperstellen ist beträchtlich. So weist das Mikrobiom im Darm eine andere bakterielle Zusammensetzung auf als das Mikrobiom im Vaginalbereich oder im Mund (3, 4, 14).

In diesem Zusammenhang sind die Begriffe **Alpha-Diversität** und **Beta-Diversität** zu erwähnen. Während eine Alpha-Diversität die Unterschiede innerhalb einer Lebensgemeinschaft bezeichnet ist mit einer Beta-Diversität der Unterschied zwischen verschiedenen Lebensgemeinschaften gemeint (17). Ob eine Alpha-Diversität hoch oder niedrig ist, entscheidet die Anzahl an sich im Habitat befindenden operational taxonomic units (kurz: OTUs) sowie die jeweilige phylogenetische Vielfalt. Die Beta-Diversität wird hingegen mittels phylogenetischer Abstandswerte beschrieben. Je ähnlicher sich zwei Habitate hinsichtlich ihrer Beta-Diversität sind, desto länger ist der Ast auf dem phylogenetischen Baum des Lebens, welcher im vorherigen Kapitel beschrieben wurde (25, 26).

Im Zuge des *Human Mikrobiom Project* wurden verschiedene Körperstellen zahlreicher Proband*innen analysiert und die Lebensgemeinschaften an den verschiedenen Körperregionen bezüglich ihrer Diversität untersucht. In diesem Zusammenhang wurde beim vaginalen Mikrobiom eine geringe Alpha-Diversität festgestellt, wohingegen der Speichel bedeutend hohe Werte aufwies (17, 22).

2.4 Untersuchungsmethoden

Eine besondere Herausforderung bei der Forschung am Mikrobiom stellt die Präanalytik dar. Darunter fällt sowohl die Art der Probengewinnung als auch die Methodik zur Erhebung und die DNA-Extraktionsmethode. Welche Methodik herangezogen wird, trägt maßgeblich zur Zusammensetzung einer Probe bei und ist somit eine der wichtigsten Einflussgrößen in Bezug auf die Studienergebnisse (23).

Derzeit liegen keine allgemeingültigen Regelungen zur Durchführung von Mikrobiomstudien vor. Diese starke Diversität hat zur Folge, dass die Vergleichbarkeit der Studien erschwert wird (23).

Das Anzuchtverfahren galt viele Jahre als Goldstandard zur Analyse des Mikrobioms. Dabei werden Bakterien in einer offenen Petrischale mit Hilfe entsprechender Nährmedien kultiviert (27). Mit dieser Methode kann allerdings nur ein Bruchteil (circa 1 Prozent) der Mikroorganismen isoliert werden (3). Grund hierfür sind „unkultivierbare“ Bakterienstämme, die mit der Kultivierungsmethode lange Zeit unentdeckt blieben. Das meiste, was heute über die Bakterienphysiologie bekannt ist, stammt demnach aus einer sehr kleinen Untergruppe leicht kultivierbarer Bakterien (3, 22, 28).

Ein weiterer Grund, weshalb die Kultivierung durch Sequenzierungsverfahren abgelöst wurde, ist, dass Laborumgebungen toxische Bedingungen, wie oxidativen Stress erzeugen können. Des Weiteren haben Bakterien unterschiedliche Wachstumsbedingungen (Temperatur, Sauerstoffgehalt, Nährmedium) die in einer Laborumgebung nicht gleichermaßen gewährleistet werden können (5, 29). Zudem nimmt die Kultivierung von Bakterien viel Zeit in Anspruch und ist besonders aufwändig. Letztendlich ist diese Methode damit nicht praktikabel (29, 30).

Mit der Entwicklung des *Next-Generation-Sequencing* (dt.: Hochdurchsatzsequenzierung) wurde es den Forschern ermöglicht, Proben hinsichtlich ihrer mikrobiellen Zusammensetzung in bisher nicht vorhandenem Ausmaß und Geschwindigkeit zu untersuchen. Beim *Next-Generation-Sequencing* ist es nicht notwendig die Probe vorab zu kolonisieren, wodurch viel Zeit eingespart wird. Das Aufkommen des *Next-Generation-Sequencing* revolutionierte die Genomforschung und eröffnete demnach neue Forschungsmöglichkeiten (23, 31, 32). Das *Next-Generation-Sequencing* beschreibt verschiedene Sequenzierungsverfahren, sie unterscheiden sich im Hinblick auf

Sequenzlänge, Anzahl der Sequenz als auch Zeit pro Durchlauf und Durchsatzmenge (3, 33). Die Ergebnisse der Hochdurchsatzsequenzierung werden als einzelne Datensätze auf Genomebene gespeichert. Mit diesen Datensätzen wird versucht Verzerrungen und Duplizierungen zu vermeiden. Es entsteht eine Art Datenbank, wobei Pathogene genomisch und nicht mehr morphologisch oder anhand von Färbereigenschaften definiert werden (32, 34).

Im Rahmen des *Next-Generation-Sequencing* kommen besonders zwei Methoden zum Einsatz, welche im Folgenden kurz vorgestellt werden (23).

2.4.1 Metagenomsequenzierung

Bei einer Metagenomsequenzierung, auch Shotgun Metagenomics genannt (17), wird nicht wie bei der 16S-rRNA Sequenzanalyse (siehe unten) ein spezifisches Zielgen sequenziert, sondern die gesamte DNA einer Probe. Diese wird dann in kleine Stücke fragmentiert und anschließend wieder zusammengesetzt (35). Das ermöglicht eine komplette Analyse des Genpools. Neben bakterieller DNA wird auch die DNA von Viren, Pilzen, Parasiten und dem Wirt erhoben (35). Die Verwendung einer gesamten DNA zieht allerdings auch einige negative Aspekte mit sich. So wird zur Durchführung dieser Methode eine enorme digitale Rechenkapazität benötigt, was gleichzeitig zu höheren Kosten führt (23). Des Weiteren ist die Rate an nicht verwertbaren Informationen erhöht, da circa 90 Prozent der untersuchten DNA durch humane DNA kontaminiert und damit nicht verwertbar sind (31). Ein besonders bedeutender Kritikpunkt an der Metagenomsequenzierung ist, dass klinisch relevante Minderheitspopulationen wie pathogene Bakterien übersehen werden (35, 36).

2.4.2 16S-rRNA Sequenzanalyse

Die 16S ribosomal RNA (rRNA) ist nun seit 30 Jahren der neue Goldstandard zur Identifikation verschiedenster Bakterienstämme. Dank der 16S-rRNA ist es möglich, hochkonservierte genetische Informationen von Mikroorganismen taxonomisch einzuordnen. Mit dieser neuen Technologie konnte eine Vielzahl neuer Bakterienstämme identifiziert werden (3, 17, 37).

Unter der 16S-rRNA versteht man eine phylogenetische Analyse mit Hilfe derer die bakterielle Zusammensetzung beispielsweise einer Stuhlprobe beschrieben werden kann. Sie umfasst 1500 Basenpaare und ist in fast allen Bakterienarten vorzufinden. Im Vergleich zur Metagenomsequenzierung ist die Analyse der 16S-rRNA mit weniger Aufwand verbunden, da nicht die gesamte DNA untersucht wird. Allerdings birgt dieses Verfahren auch einige Risiken und Limitationen. So kann es bei der Amplifikation als auch bei der Wahl der Primer zu diversen Bias kommen. Eine Vergleichbarkeit einzelner Studien ist demnach nur schwer möglich. Des Weiteren bringt die 16S-rRNA Sequenzanalyse lediglich Informationen zur Diversität und Zusammensetzung hervor – das funktionelle Potenzial wird bei dieser Methode nicht ersichtlich (23, 31).

Auch wenn die Hochdurchsatzsequenzierung sehr viele Fortschritte in der Mikrobiomforschung hervorbrachte, fallen die Nachteile dieser Methode immer stärker ins Gewicht, weshalb stetig nach neuen Methoden zur Mikrobiomanalysen geforscht wird. (36, 38).

3 Die verschiedenen Mikrobiota am und im Körper

Wie bereits erwähnt besitzt unser Körper nicht nur ein einziges Mikrobiom. Verschiedene Körperregionen, wie beispielsweise Haut, Mund und Vaginalbereich weisen unterschiedliche mikrobielle Zusammensetzungen auf. Sie sind unterschiedlichen Einflüssen ausgesetzt und agieren zudem auf verschiedenste Weise mit dem menschlichen Organismus.

3.1 Das gastrointestinale Mikrobiom

In den vergangenen Jahren lag der Forschungsschwerpunkt auf dem Mikrobiom des Gastrointestinaltraktes (4). Infolgedessen wurde immer mehr darüber herausgefunden in welchem Zusammenhang des intestinale Mikrobiom mit dem Körper steht. So stellte sich beispielsweise heraus, dass das Mikrobiom mit Organen wie dem Gehirn „kommunizieren“ kann (3, 6).

Zusammensetzung

Das Mikrobiom des Gastrointestinaltraktes besteht aus insgesamt 10^{13} bis 10^{14} Bakterien. Derzeit sind 500-1 000 verschiedene Bakterienspezies bekannt. 90 Prozent des Mikrobioms im Gastrointestinaltrakt machen Firmicuten und Bacteroidetes aus (3, 6). Der Stamm der Firmicuten wiederum setzt sich aus 200 verschiedenen Gattungen wie beispielsweise Lactobazillen, Clostridien, Enterococcen und Rominicoccen zusammen (24). Innerhalb der verschiedenen Bereiche des Gastrointestinaltraktes variieren sowohl die Taxonomie als auch die Funktionalität des Mikrobioms (24).

Einflussfaktoren

Als wichtige, das Darmmikrobiom beeinflussende Faktoren, sind bislang die Ernährung, Medikamente, das Alter, sowie der allgemeine Lebensstil bekannt (6). Nicht zu unterschätzen ist zudem die Beeinflussung des Mikrobioms durch Geburt und Schwangerschaft (4, 10, 24).

Kinder, welche auf natürlichem Weg auf die Welt gebracht werden, weisen eine höhere Diversität bzgl. ihres Darmmikrobioms auf als Kaiserschnittkinder. Des Weiteren wurde bei Kaiserschnittkindern eine erhöhte Anzahl an Clostridien sowie Bacteroidestes nachgewiesen. Im Vergleich dazu war die Anzahl an Laktobazillen und Bifidobakterien vermindert (10, 13). Die anfängliche Entwicklung des Darmmikrobioms wird zudem durch die Fütterung und das Stillen des Säuglings bestimmt (7, 10, 24).

Auswirkungen auf die Gesundheit

70 Prozent der Immunzellen unseres Körpers befinden sich im Darm. Die Gesundheit des Darms und dessen Mikrobiom korreliert demzufolge mit der Funktion und Leistung unseres gesamten Immunsystems. Dabei sind funktionierende Immunzellen die Grundlage für eine Wirtsabwehr und dementsprechend das Eindringen von pathogenen Keimen (39).

Eine Dysbiose des intestinalen Mikrobioms wird mit der Entstehung vielzähliger systemischer Erkrankungen, wie beispielsweise dem metabolischen Syndrom, Autoimmunerkrankungen oder Diabetes mellitus, in Verbindung gebracht (4, 15).

Wie elementar ein gesunder Darm und damit ein funktionierendes Mikrobiom ist, wird besonders dann ersichtlich, wenn man dessen zentrale Rolle im gesamten menschlichen Organismus betrachten. So wurde bereits erkannt, dass der Darm im direkten Austausch

mit anderen Organen steht und diese in ihrer Funktion beeinflusst. Diese Art von Kommunikation des Darms mit anderen Organen werden als Darmachsen wie beispielsweise die Darm-Hirn-Achse bezeichnet. Erkrankungen wie Parkinson, Depressionen oder Angststörungen werden aus diesem Grund nun auch mit einer Dysbiose assoziiert (6, 9, 15).

Letztendlich ist das intestinale Mikrobiom auch zur Synthese diverser Nährstoffe und Vitamine fähig (4, 15). Es besteht demnach eine Art Interaktion (Eubiose) zwischen dem Mikrobiom und seinem Wirt. Zu den Mikronährstoffen, die von Darmbakterien synthetisiert werden können, gehören beispielsweise Folsäure, Vitamin B12, Thiamin und Vitamin B2 (40).

Ballaststoffe sind bereits dafür bekannt, als Futter für Darmbakterien zu dienen und demnach für deren Erhalt sowie ein gesundes Mikrobiom von Bedeutung zu sein. Über den Zusammenhang von Mikronährstoffen und dem Mikrobiom fehlt es jedoch noch an wissenschaftlichen Arbeiten. Einzelne Studien konnten allerdings feststellen, dass eine Mangelernährung - insbesondere ein Mangel an Vitamin A, Eisen und Zink – zu negativen Veränderungen im intestinalen Mikrobiom führen kann (40).

3.2 Das Hautmikrobiom

Die Haut ist flächenmäßig das größte Organ unseres Körpers und ist, aktuellen Messungen zu Folge, von 10^6 Bakterien pro Quadratmeter besiedelt (31, 41). Neben Bakterien finden sich auch Pilze, Viren und Milben auf der Hautoberfläche. Da der Körper Nischen mit unterschiedlichen Gegebenheiten, wie beispielsweise trockenen so wie feuchten Stellen besitzt, variiert die bakterielle Zusammensetzung stark. (41). Bei wissenschaftlichen Arbeiten ist auf Einheitlichkeit und Sorgfalt bei der Entnahme der Proben aus diesem Grund besonders zu achten (31).

Zusammensetzung

Im Zuge der Geburt wird dem Neugeborenen eine Art „Mantel“ mit verschiedensten Mikroorganismen wie Bakterien, Pilzen und Viren übergezogen. Dieser Vorgang ist für die Ausbildung eines intakten Immunsystems von großer Bedeutung (3, 42). Unter normalen Bedingungen ist die Haut kalt, trocken und besitzt einen sauren pH-Wert. Die physischen

und chemischen Gegebenheiten der Haut bilden einen Lebensraum für eine einzigartige Zusammensetzung an Mikroorganismen (41). Gleichzeitig bildet die Epidermis eine perfekte Schranke, die das Eindringen von Mikroorganismen und möglichen Toxinen vermeidet, Feuchtigkeit und Nährstoffe jedoch im Körper zurückhält (41).

Sogenannte Kommensalen sind die auf der Haut am häufigsten vorkommenden Mikroben (31). Sie gelten als unbedenklich und helfen bei der Abwehr pathogener Keime. Insgesamt werden die sich auf der Haut befindenden Bakterien in die vier Gruppen Actinobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes und Proteobacteria aufgeteilt (31). Wo sich welche Art der Bakterien befindet, ist abhängig von den jeweiligen Bedingungen wie pH-Wert und Feuchtigkeit (31, 43).

Die sich auf der Haut befindenden Bakterien sind dazu in der Lage, saure Metabolite zu bilden. Sie tragen gemeinsam mit Milchsäure aus dem Schweiß und freien Fettsäuren, die beim Prozess der Verhornung entstehen, zur Konstanthaltung eines niedrigen pH-Wertes auf der Haut bei. In dem durch diesen niedrigen pH-Wert entstehenden Säuremantel können resistente kommensale Bakterien überleben, die meisten pathogenen Keime jedoch nicht (44).

Im Allgemeinen unterscheidet man im Kontext des Hautmikrobioms zwischen zwei verschiedenen Keimarten: resistente und transiente Keime. Erstere sind durchgehend auf unserer Haut, den Hautfalten, Folikeln und Talgdrüsen besiedelt. Unter transienten Keimen versteht man diejenigen, welche durch die Umwelt auf die Haut gelangen. Im Gegensatz zu den resistenten Keimen können sich die transienten Keime nur für einen gewissen Zeitraum auf dem Hautmikrobiom ansiedeln (5).

Einflussfaktoren

Die bakterielle Zusammensetzung des Hautmikrobioms kann durch sowohl externe als auch interne Faktoren beeinflusst werden. Zu den externen Faktoren zählen neben Waschprozeduren, intensiver Reinigung und falscher Hautpflege auch UV-Licht, sowie Antibiotikabehandlungen und Wetterbedingungen (5, 31, 41). Ernährung, psychischer Stress, Hormone, Alter, Geschlecht und Lebensstil sind im Zuge der internen Faktoren zu erwähnen (5, 43).

Auswirkungen auf die Gesundheit

Die menschliche Haut schützt den Körper vor physikalischen, chemischen, immunologischen und mikrobiellen Substanzen (31) und übernimmt somit eine bedeutende Schutzfunktion (5, 45). Um diese Barriere gewährleisten zu können, muss stets eine Homöostase aufrechterhalten werden. Mittels Rückhaltung von Wasser und extrazellulären Flüssigkeiten bleibt die Körpertemperatur konstant und der Körper vor Infektionen und toxischen Substanzen geschützt (46). Grice et al. schreiben dem Hautmikrobiom einen Einfluss bei der Entstehung verschiedener Hauterkrankungen wie beispielsweise Akne vulgaris oder Neurodermitis zu (41).

3.3 Das Mikrobiom der Schleimhäute

Sogar die Mundschleimhaut und die Schleimhaut im Genitalbereich besitzen ihr eigenes, für sich funktionierendes Mikrobiom. Auch sie sind täglich zahlreichen Einflussfaktoren ausgesetzt, wodurch das mikrobielle Gleichgewicht ins Wanken geraten kann (47, 48). Welche Einflussgrößen hierbei eine Rolle spielen und wie sich eine Dysbiose auf die menschliche Gesundheit auswirken kann, wird im folgenden Kapitel näher betrachtet.

3.3.1 Das orale Mikrobiom

Zusammensetzung

Das orale Mikrobiom ist das bislang am besten erforschte Mikrobiom des menschlichen Körpers. Neben dem intestinalen Mikrobiom ist das Mundmikrobiom das Mikrobiom mit der größten Diversität (49, 50). Knapp 1 000 verschiedene Spezies befinden sich in der Mundhöhle, darunter neben Bakterien auch Viren, Protozoen, Pilze und Archaeen (50). Die Mundhöhle bietet für verschiedenste Mikroorganismen gute Bedingungen, wie eine hohe Feuchtigkeit und eine optimale Temperatur (16).

Das orale Mikrobiom ist mitverantwortlich für die Entstehung der beiden häufigsten Erkrankungen im Mundraum, Karies und Parodontose (51). Eine Besonderheit im oralen Mikrobiom stellt der sich auf der Zahnoberfläche am Zahnschmelz befindende Biofilm dar. Dieser mikrobielle Biofilm ist gekennzeichnet durch eine besonders große Artenvielfalt.

Die sich darin befindenden Mikroorganismen leben in einer Art Gemeinschaft (Synergie) miteinander, in welcher Stoffwechselprozesse entstehen, wozu Mikroorganismen einzeln nicht in der Lage wären.

Einflussfaktoren

Ein gesundes orales Mikrobiom weist eine geringe phylogenetische Diversität und Vielfalt auf (47). Unter normalen Bedingungen ist das Mikrobiom dazu in der Lage eine Homöostase zu erhalten und kleine Verschiebungen auszugleichen (52). Allerdings ist auch das Mikrobiom am Zahn diversen Einflüssen ausgesetzt und kann demzufolge in eine Dysbiose verfallen. Zu den Hauptursachen der Entstehung einer Dysbiose im oralen Mikrobiom zählt ein Defizit in der Immunabwehr (52). Des Weiteren können aber auch nicht immunologische Faktoren, wie beispielsweise die Einnahme bestimmter Medikamente, Tabakkonsum oder eine kohlenhydrat-/zuckerbetonte Ernährungsweise die Zusammensetzung des Mikrobioms im Mund ausschlaggebend beeinflussen (siehe Abbildung 1) (1). Ein weiterer Aspekt, welcher zu einer Balance im oralen Mikrobiom beiträgt, ist der Speichel und die darin enthaltenen Speichelproteine wie Lactoferrin und Lysozym (53).

Auswirkungen auf die Gesundheit

Die Bedeutung des oralen Mikrobioms und der Erhalt einer Homöostase wird dann deutlich, wenn man die Folgen einer Dysbiose betrachtet. Wie bereits erwähnt ist das orale Mikrobiom maßgeblich an der Entstehung von Karies und Parodontose beteiligt (16). Zu diesen Zahnerkrankungen kommt es, sobald ein oder mehrere der oben genannten Einflussfaktoren auf den Mikrofilm im Mund einwirken und sich in Folge dessen, der pH-Wert verändert. Die Synergie, also das Zusammenspiel der einzelnen Mikroorganismen, wird dadurch geschwächt und kann aus diesem Grund nicht mehr gegen pathogene Keime ankämpfen. Ein nicht regulierter Zahnplaque bildet die Grundlage für Entzündungsprozesse am Zahn (1, 49).

Es gibt Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem oralen Mikrobiom und anderen, nicht im Mundraum liegenden (extra-oralen) Erkrankungen (49, 51).

Bakterien im Mundraum sind beispielsweise am Nitrat-Stoffwechsel und damit der Regulation des Blutdrucks beteiligt. Circa 25 Prozent des aus der Nahrung

aufgenommenen Nitrats wird zu Stickstoffmonoxid verstoffwechselt und in den Magen-Darm-Trakt abgegeben. Dort wird Stickstoffmonoxid in den Blutkreislauf aufgenommen und wirkt in Form eines Vasodilators blutdrucksenkend. Die restlichen 75 Prozent des aufgenommenen Nitrats werden in Form von Nitrit über die Nieren ausgeschieden (49). Desweiteren stehen bestimmte Bakterien, wie *Granulicatella adiacens*, in Verbindung mit beispielsweise einer Endokarditis (54). Doch auch das gastrointestinale Mikrobiom ist aufgrund seiner nachfolgenden Lokalisation den Veränderungen einer Dysbiose im Mundraum ausgesetzt. (51, 55, 56). Die Studienlage lässt hierzu jedoch keine einheitliche Aussage zu.

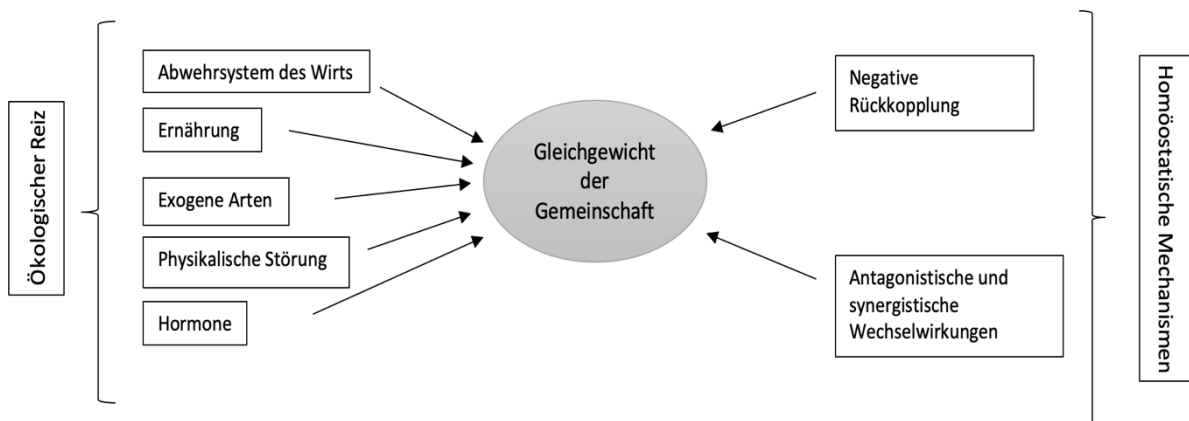


Abbildung 1: Faktoren, die zur Homöostase des oralen Mikrobioms beitragen (1)

3.3.2 Das vaginale Mikrobiom

Zusammensetzung

Die Zusammensetzung der vaginalen Mikrobiota ist nicht statisch. Sie unterliegt dynamischen Variationen, die durch den weiblichen Zyklus oder aber auch durch das Sexualverhalten hervorgerufen werden (57, 58).

In der gesunden Vagina befinden sich über 300 verschiedene Bakterienarten. Bei den meisten Frauen wird die mikrobielle Gemeinschaft im Vaginalbereich vom *Lactobacillus species* dominiert, die ein natürliche Barriere gegen das Eindringen von pathogenen Fremdorganismen bilden. Zusammen mit antibakteriellen Substanzen, Zytokinen und Defensinen unterstützen sie ein Abwehrsystem, sowie eine normale Schwangerschaft ohne Frühgeburt (59, 60). Laktobazillen wird eine besondere Bedeutung zugesprochen, indem sie durch die Produktion von Laktocin (H_2O_2) den pH-Wert der Vagina auf einen Wert von 3,5 bis 4,5 senken (58, 61). Neben den Laktobazillen befinden sich im vaginalen Mikrobiom noch weitaus mehr Spezies, deren Funktionen und Einfluss auf das Mikrobiom ist allerdings noch unklar. Dank der 16S-rRNA (beschrieben in Kapitel 2.4.2) steigt aber auch der Kenntnisstand über die bislang weniger bekannten Spezies weiter an (57).

Einflussfaktoren

Einen Einfluss auf die mikrobielle Zusammensetzung haben Schwangerschaft, sexuelle Aktivität, Gebrauch von oralen Kontrazeptiva und anderen Methoden zur Zykluskontrolle, Gebrauch von Tampons, Art der Intimhygiene und Antibiotika (57).

Forschungsarbeiten konnten oral eingenommene Laktobazillen, sowohl im Rektum als auch im vaginalen Mikrobiom nachweisen, was eine Verbindung zwischen Rektum und dem vaginalem Mikrobiom vermuten lässt. Gewisse Ernährungsfaktoren können also auf indirektem Weg auch das Mikrobiom der Vagina beeinflussen (62).

Auswirkungen auf die Gesundheit

Besondere Bedeutung kommt dem Mikrobiom dann zu, wenn es um die Abwehr pathogener Mikroorganismen geht. Wie bereits erwähnt schützt ein stabiler pH-Wert und in diesem Zuge eine Homöostase des Mikrobioms vor sexuell übertragbaren Erkrankungen, der Entstehung einer bakteriellen Vaginose oder Harnwegsinfektionen (57). Eine Fehlbesiedlung der Vagina mit anaeroben und aeroben Keimen führt demnach zu einer Vielzahl von vaginalen Terrainstörungen. Dazu gehören die Erhöhung des pH-Wertes, die Steigerung der Keimpopulationsdichte und eine Reduktion der physiologischen Laktobazillenanzahl (57, 62).

Im Gegensatz zu Kultivierungsmethoden konnten kulturunabhängiger Ansätze Bakterien identifizieren, die möglicherweise im Zusammenhang mit der Entstehung einer bakteriellen Vaginose stehen (57).

4 Material und Methoden

4.1 Zielsetzung, Fragestellung, Literaturrecherche

Das Ziel dieser Arbeit ist es, mittels Literaturrecherche aktuelle Studien zu untersuchen, um anhand dessen, den Zusammenhang zwischen Ernährung und dem humanen Mikrobiom an Haut und Schleimhäuten analysieren zu können. Mittels ausgewählter Studien soll folgende Fragestellung beantwortet werden:

„Gibt es einen Zusammenhang zwischen bestimmten Ernährungsfaktoren und dem Mikrobiom an Haut und Schleimhäuten?“

Die Recherche zur Hintergrundthematik erfolgte aus geeigneten einzelnen Reviews. Zur Auswahl der Studien wurde die Datenbanken Pubmed herangezogen. Der Suchterm für die Recherche bei Pubmed am 8.11.2020 setzte sich aus zwei Komponenten des PICO Schemas zusammen - dem Problem und der Intervention. Die „Comparison“ wurde aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe weggelassen. Außerdem entfiel das „Outcome“, da es das Ziel dieser Arbeit ist, einen Zusammenhang herauszufinden. Das „P“ für Problem

setzte sich aus englischen Begriffen und Synonymen zum Thema Mikrobiom zusammen. Die Intervention bezieht sich in dieser Arbeit auf Einflussgrößen aus der Ernährung. Folgende KeyWords wurden definiert:

Problem: „microbiota“, „microbes“, „microbiome“, „human microbiome“, „microbial community“, „microbiome analysis“, „skin“, „vagina*“, „salivary*“, „oral“

Intervention: „diet*“, „nutri*“, „micronutrient“, „macronutrient“

Zusammen mit den booleschen Operatoren wurde aus diesen Keywords der endgültige Suchterm erstellt:

In Kombination mit den passenden booleschen Operatoren ergab die Suche auf Pubmed folgende Trefferzahlen (siehe Abbildung 2):

History and Search Details						Download	Delete
Search	Actions	Details	Query	Results	Time		
#7	...	>	Search: #1 AND #2 AND #5 Filters: Free full text, Full text, from 2011 - 2021	853	09:09:14		
#6	...	>	Search: #1 AND #2 AND #5 Filters: Free full text, Full text, in the last 10 years	853	09:08:32		
#5	...	>	Search: #3 OR #4 Filters: Free full text, Full text, in the last 10 years	55,879	09:07:48		
#4	...	>	Search: microbiota[MeSH Terms] Filters: Free full text, Full text, in the last 10 years	20,098	09:07:28		
#3	...	>	Search: microbiota*[Title/Abstract] OR microbiome[Title/Abstract] OR microbes[Title/Abstract] OR microbial community[Title/Abstract] OR human microbiome[Title/Abstract] OR microbiome analysis[Title/Abstract] Filters: Free full text, Full text, in the last 10 years	52,672	09:07:13		
#2	...	>	Search: skin[Title/Abstract] OR vagina*[Title/Abstract] OR oral[Title/Abstract] OR salivary*[Title/Abstract] Filters: Free full text, Full text, in the last 10 years	236,700	09:06:23		
#1	...	>	Search: diet*[Title/Abstract] OR nutrition*[Title/Abstract] OR micronutrient[Title/Abstract] OR macronutrient[Title/Abstract] Filters: Free full text, Full text, in the last 10 years	178,960	09:05:52		

Abbildung 2: Übersicht der Suchstrategie bei Pubmed

4.2 Suchstrategie und Auswahlkriterien

Anschließend an die Literaturrecherche auf Pubmed, wurden die Treffer Schritt für Schritt gesichtet und sortiert. Mit Hilfe definierter Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Suchergebnisse weiter eingegrenzt. So wurden alle Studien, die keine Humanstudien sind und Studien an Erkrankten aus der Suche entfernt.

Die genaue Vorgehensweise kann dem folgenden Flowchart entnommen werden (siehe Abbildung 3):

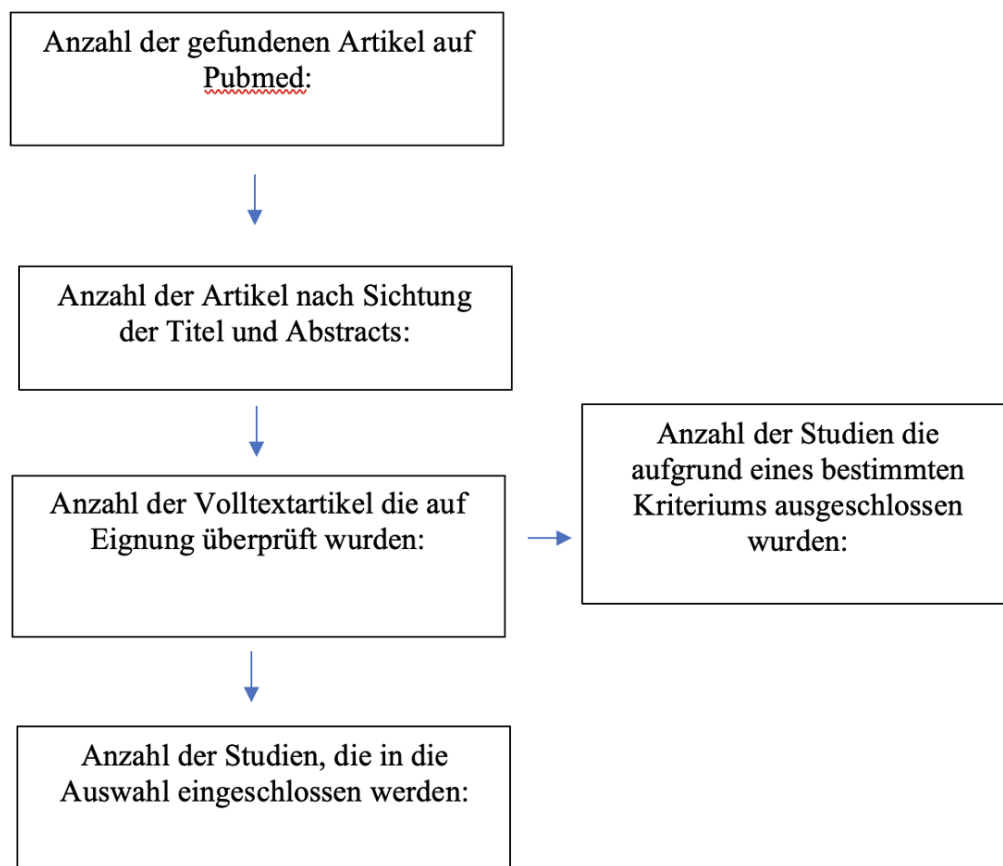


Abbildung 3 Flowchart über die Auswahl passender Studien

5 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der bei der Literaturrecherche ausgewählten Studien vorgestellt. Für einen groben Überblick wurden ausgewählte Studien in einer Tabelle festgehalten und in Kategorien (Titel, Autoren, Publikationsjahr, Methodik, Analyseverfahren und Ergebnisse,) aufgeschlüsselt.

Aus Abbildung 4 ist zu entnehmen, dass die Literaturrecherche insgesamt 14 Studien herausbrachte. Zwei der insgesamt 16 Studien (inkl. einem Review), die sich aus dem Suchterm ergaben, wurden im Nachhinein aus der Suche ausgeschlossen, da die Durchführung nicht an gesunden Probanden erfolgte. Auf Basis der Literaturrecherche ergaben sich insgesamt je 2 Studien (+1 Metaanalyse) zum vaginalen und Hautmikrobiom und 9 Studien zum oralen Mikrobiom.

Im Anschluss werden die Ergebnisse in Bezug auf das jeweilige Mikrobiom erläutert. Um die Qualität der Studien einordnen zu können und die Ergebnisse kritisch zu analysieren, werden am Ende des Kapitels Limitationen der Studien vorgestellt.

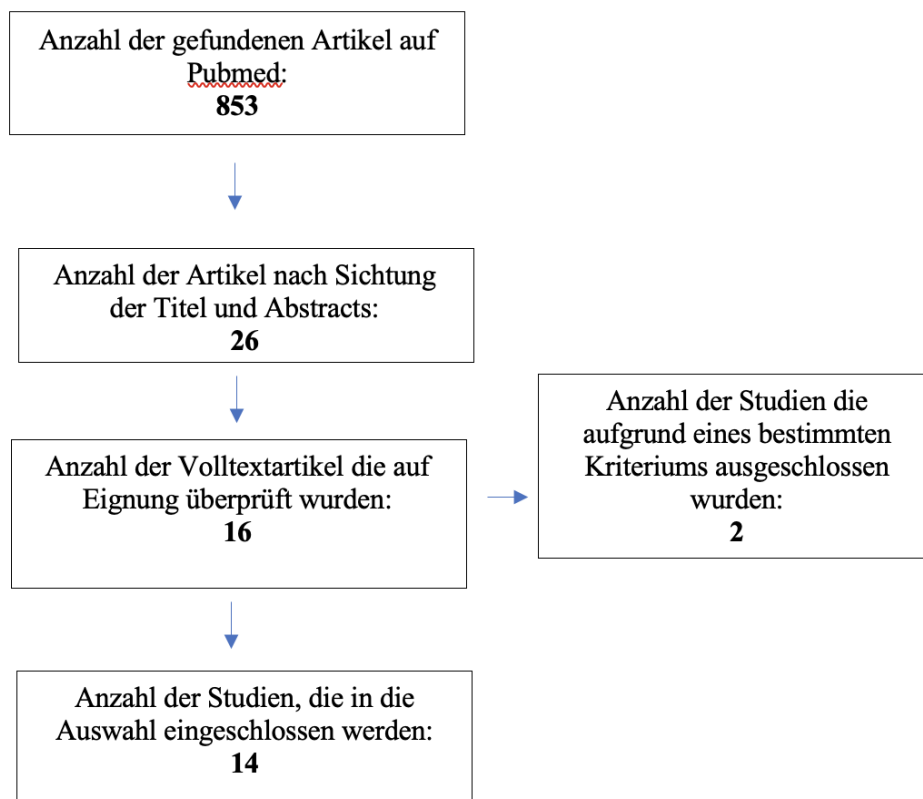


Abbildung 4: Übersicht der Ergebnisse der Literaturrecherche auf Pubmed

Tabelle 1: Darstellung der ausgewählten Studien

	Autor/ Titel/ Herausgeber (IF)	Dauer Studientyp	Stichprobe	Methodik/Intervention	Sequenzierungsverfahren Analyseverfahren	Outcomeparameter	Ergebnisse
1	<p><i>Boelsma et al. (2003)</i> Human skin condition and its associations with nutrient concentrations in serum and diet (63) American Journal of Clinical Nutrition IF (Impact factor): 6,766</p>	3 Monate Querschnittstudie	N: 302 Alter: 18 - 75 Jahre	<p>2 Fragebögen: Ernährungsverhalten Obst- und Gemüsekonsum Makro- und Mikronährstoffanalyse Analyse der Flüssigkeitszufuhr</p>	/	<p>Hautanalyse Hydratation, pH-Wert, Talggehalt,</p> <p>Blut Vitamin A, E, C, alpha- und Beta Carotin, Lutein, Zeaxanthin und β-Cryptoxanthin</p>	Es wurden Zusammenhänge zwischen der Vitamin A und Beta- Carotin Zufuhr sowie dem Fettkonsum gefunden – mit Unterschieden zwischen Männern und Frauen.
2	<p><i>Clarke et al. (2015)</i> Green tea catechins and their metabolites in human skin before and after exposure to ultraviolet radiation (64) Journal of Nutritional Biochemistry IF: 4,873</p>	3 Monate Interventionsstudie	N: 11 Alter: 21- 56 Jahre	<p>Grüner Tee (1080 mg) Vitamin C (100 mg) (beides in Kapselform) 2 x täglich</p>	4 x 1 Plasma, Hautblister Fluid, Hautbiopsie und Urin (24h Urin) Catechin metabolite: High Performance Flüssigkeits Chromatographie	Catechine in Hautbiopsien: Hautblasenflüssigkeit und Plasma	Catechine und Metabolite aus dem grünen Tee konnten in Hautbiopsien nachgewiesen werden, was eine Verbindung zwischen Darm- und Hautmikrobiom zeigt.
3	<p><i>Vollmer et al. (2018)</i> Enhancing Skin Health: By Oral Administration of Natural Compounds and Minerals with Implications to the Dermal Microbiome (65) International Journal of Molecular Sciences IF: 4,556</p>				Review		

	Autor/ Titel/ Herausgeber (IF)	Dauer Studientyp	Stichprobe	Methodik/Intervention	Sequenzierungsverfahren Analyseverfahren	Outcomeparameter	Ergebnisse
Mundmikrobiom							
4	<i>Hansen et al. (2018)</i> Impact of a vegan diet on the human salivary microbiome (66) Scientific reports IF: 3,998	Kohortenstudie	N: 160 Veganern (78) und Allesessern (82) Alter: 18 - 65 Jahre	Fragebögen: Lebensstil, Raucherstatus, Alkoholkonsum Ernährungserhebung: Protokoll (4 Tage), Nährstoffanalyse Probenahme: Speichel	Sequenzierungsmethode 16S-rRNA - V4 Region	Bakterielle Taxa (OTUs) die in Verbindung mit Entzündungsmarkern stehen	Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Besonderer Einfluss von Omega-3 und Omega-6 Fettsäuren, mehrfach ungesättigten Fettsäuren und Ballaststoffen.
5	<i>Tennert et al. (2020)</i> An oral health optimized diet reduces the load of potential cariogenic and periodontal bacterial species in the supragingival oral plaque: A randomized controlled pilot study (67) MicrobiologyOpen IF. 3,142	8 Wochen Randomisiert-Kontrollierte Studie	N: 16 Alter: 18 - 75 Jahre Zwei gruppen 1: Standard Diät (N: 6) 2: Gesunde Ernährung (N: 10)	(A): keine Ernährungsveränderungen (B): nach 2 Wochen - Umstellung wenig KH (<130g/d) viel Omega 3, Vitamin C und D ; Antioxidantien und BS für 4 Wochen Ernährung: 30 min. Information verbal Ernährungstagebuch	Kultivierung	Anzahl an Bakteriengruppen, Spezies und Gattung nach Woche 2 und 8	Signifikante Reduktion mehrerer spezifischer Bakteriengruppen in der Gruppe mit gesunder, kohlenhydratarmer Ernährung. Eine Ernährung reich an Omega 3 FS, Vitamin C und D und Ballaststoffen führte zu Veränderungen im Mund-Mikrobiom im Vergleich zur „Western Diet“. Kein Effekt auf Aerobe und Anaerobe Bakterienanzahl im Zahnplaque und Speichel.
6	<i>Sheth et al. (2016)</i> Alkohol and tobacco consumption affect the oral carriage of <i>Candida albicans</i> and mutans streptococci (68) Letters in Applied Microbiology IF: 2,173	Querschnittstudie	N: 105	Fragebogen: Tabak und Alkoholkonsum Stratifizierung nach Dauer und Menge des Alkohol-Tabakkonsums	Probenahme: Speichel	Anzahl an <i>M. Streptococci</i> und <i>Candida</i> spp. im Verhältnis zum Alkohol und Nikotinkonsum	Langfristiger Tabakkonsum führt zu einem signifikanten Anstieg von <i>C. albicans</i> . Ein langfristiger Alkoholkonsum zeigt sich in einer statistisch signifikanten Reduktion von Mutans streptococci.

	Autor/ Titel/ Herausgeber (IF)	Dauer Studientyp	Stichprobe	Methodik/Intervention	Sequenzierungsverfahren Analyseverfahren	Outcomeparameter	Ergebnisse
7	<i>Johansson et al. (2018)</i> Self-reported bovine milk intake is associated with oral microbiota composition (69) PLoS One IF: 2,740	Kohortenstudie	N: 154 Alter: 17 Jahre + Kohorte N: 31 571 Alter: 30-64	Fragebögen: Ernährung, Tabakkonsum, Alkoholkonsum	Analysemethode: Speichen und Zahnbiofilm Sequenzierungsmethode 16S-rRNA V3-V4	PLS-Regression Kuhmilchverzehr + Taxa im Speichel	Personen mit einem Kuhmilchkonsum von weniger als einer Portion am Tag weisen ein deutlich verändertes Mikrobiom in Speichel und Zahn im Vergleich zu Personen mit regelmäßigem Kuhmilchkonsum auf. Die Anzahl an <i>S. mutans</i> sinkt mit steigendem Milchkonsum
8	<i>Filippis et al. (2014)</i> The Same Microbiota and a Potentially Discriminant Metabolome in the Saliva of Omnivore, Ovo-Lacto Vegetarian and Vegan Individuals (70) PLoS One IF: 2,740	1 Jahr	N: 161 Alter: 18 - 55 Jahre	Erhebung des Speichels von Omnivoren, Ovo-Lacto- Vegetariern und Veganern	Sequenzierungsmethode 16S-rRNA V1-V3 Regionen Analysemethode: Speichel (nicht stimuliert) An 3 Tagen für 3 Wochen	Operational Taxonomic Units (OTUs) Alpha- und Beta- Diversität	Es gibt keine Unterschiede in der mikrobiellen Zusammensetzung von Allesessern, Ovo-Lacto- Vegetariern oder Veganern.
9	<i>Murtaza et al. (2019)</i> Analysis of the Effect of Dietary Pattern on the Oral Microbiome of Elite Endurance Athletes (71) Nutrients IF: 4,546	3 Wochen	N:21 Alter: 20 - 35 Jahre	3 Ernährungsformen: Low-Carb-High-Fat Periodised Carbohydrates High Carb	Analysemethode Speichel (Baseline) und Woche 3 (Posttreatment) Sequenzierungsmethode 16S-rRNA V6-V8 Regionen	Veränderungen der bakteriellen Taxa (OTUs) und Diversität bzgl. nitratproduzierender Bakterienstämme	Eine Low-Carb-High-Fat Diät hat den stärksten Einfluss auf die Zusammensetzung des oralen Mikrobioms, den Nitrat- Stoffwechsel und damit die Leistungsfähigkeit bei Athleten.
10	<i>Ribeiro et al. (2017)</i> The oral bacterial microbiome occlusal surfaces in children and its association with diet and caries (72) PLoS One IF: 2,740	<i>Ausschluss: Studie nicht an Gesunden</i>					

	Autor/ Titel/ Herausgeber (IF)	Dauer Studientyp	Stichprobe	Methodik/Intervention	Sequenzierungsverfahren Analyseverfahren	Outcomeparameter	Ergebnisse
11	<i>Collado et al. (2018)</i> Timing of food intake impacts daily rhythms of human salivary microbiota: a randomized crossover study (20) FASEB Journal IF: 4,966	12 Wochen Randomisierte Crossover Studie	N: 10 Alter: 25.6 +/- 4.1 Jahre	: Standardisierte Mahlzeiten 50% KH; 35% Fett, 15% Eiweiß Keine Zwischenmahlzeiten erlaubt 7-Tage-Protokoll	Sequenzierungsmethode 16S-rRNA V3-V4 Regionen	Veränderungen der Alpha-Diversität im Speichel	Der Mahlzeitenrhythmus, vor allem der Verzehr eines großen Abendessens, hat einen Einfluss auf die mikrobielle Zusammensetzung im Speichel.
12	<i>Anderson et al. (2018)</i> In-vivo shift of the microbiota in oral biofilm in response to frequent sucrose consumption (73) Scientific reports IF: 3,998	Phase 1: 5 Wochen Phase 2 (Intervention): 3 Monate	N: 11 (5) Männer (6) Frauen Alter: 21 - 56 Jahre	Phase 1: Basisernährung: 45% KH (Standard Western Diet) Phase 2: 3 Monate 10 g Sucrose Täglich in Form von Zuckerwürfeln (2g) 5 x zwischen den Mahlzeiten	Sequenzierungsmethode 16S-rRNA V1-V2 Regionen Analysemethode: Zahnplaque Oberkiefergelenkschiene (Implantat)	Alpha + Beta Diversität	Eine dauerhafte Sucrosezufuhr führt zu Veränderungen im Mundmikrobiom.
13	<i>Michaud et al. (2013)</i> Lifestyle, dietary factors and antibody levels to oral bacteria in cancer-free-participants of a European cohort study (74) Cancer, Causes & Control IF:2,375	Kohortenstudie	N: 395 Alter: 35 - 70 Jahre	Fragebögen zum Ernährungsverhalten und Lebensstil	/	IgG Antikörpermessung gegen 25 orale Bakterien	Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Raucherstatus und der Anzahl an Antikörpern (IgG) im oralen Mikrobiom.
14	<i>Katu et al. (2017)</i> Nutritional Correlates of Human Oral Microbiome (75) Journal of the American Collage of Nutrition IF: 2,297	<i>Ausschluss: Studie nicht an Gesunden</i>					

	Autor/ Titel/ Herausgeber (IF)	Dauer Studientyp	Stichprobe	Methodik/Intervention	Sequenzierungsverfahren Analyseverfahren	Outcomeparameter	Ergebnisse
Vaginales Mikrobiom							
15	<p><i>Song et al. (2020)</i> Daily vaginal Microbiota Fluctuations Associated with Natural Hormonal Cycle, Contraceptives, Diet, and Exercise (76) mSphere IF: 4,282</p>	10 Wochen	N: 26 Frauen Alter: 18 - 22 Jahre	<p>Abstrich jeden Morgen für 10 Wochen Mahlzeitenangabe über Webanwendung. Vaginale Diversität: Shanon Index Täglich Mood und Anxiety Bewertung mittels Skala</p>	Sequenzierungsmethode 16S-rRNA	Diversität (Shannon- Index) + OTUs	Höhere Diversität bei Frauen, die sich vegetarisch ernähren und regelmäßig Sport treiben.
16	<p><i>Tuddenham et al. (2019)</i> Associations between dietary micronutrient intake and molecular-Bacterial Vaginosis (77) Reproductive Health IF: 2,177</p>	Crossover-Studie 2 Jahre	N: 104 Frauen Altersdurchschnitt: 29,8 Prozent	Fragebogen: Verhalten und Ernährung (FFQ)	Sequenzierungsmethode 16S-rRNA V3-V4 Regionen	Zusammenhang zwischen Mikronährstoffaufnahme und bakterieller Vaginose	Betaine reduzierte das Risiko für eine Bakterielle Vaginose Grenzwertig signifikante Ergebnisse bei Zink, Selen, Vitamin A und Lutein.

5.1 Ernährung und das Hautmikrobiom

In einem vorhergehenden Kapitel wurde bereits thematisiert, dass das Hautmikrobiom durch den pH-Wert und die Hautfeuchtigkeit indirekt beeinflusst werden kann und umgekehrt. Betrachtet man in Zuge dessen die Studien, welche bei der Literaturrecherche eingeschlossen wurden, so fällt auf, dass im Rahmen der Hautmikrobiomforschung die Ernährung besonders als indirekte Einflussgröße eine Rolle spielt. Der direkte Einfluss von Nährstoffen auf die bakterielle Zusammensetzung steht derzeit wenig im Vordergrund. Hauptaugenmerk liegt auf den Veränderungen der Hautgegebenheiten wie pH-Wert, Entzündungsmarker und Hydration, die durch die Zufuhr bestimmter Nährstoffe hervorgerufen werden. Welche Ernährungsfaktoren in den Studien thematisiert werden, wird in den folgenden Kapiteln vorgestellt.

Clarke et al. untersuchten im Jahr 2015 in ihrer Interventionsstudie über einen Zeitraum von 3 Monaten den Einfluss des Konsums an grünem Tee in Kombination mit Vitamin C auf das Hautmikrobiom an 12 Proband*innen. Genauer ging es darum, ob sich die in grünem Tee enthaltenen Catechine, die zur Gruppe der Flavonoide gehören, nach dem Konsum von grünem Tee in Hautbiopsien nachweisen lassen. Die Proband*innen der Studie konsumierten täglich fünf Tassen Grünen Tee (1080 mg Catechine) in Kombination mit 100 mg Vitamin C, beides je in Kapselform, morgens und abends zu den Mahlzeiten. Gleichzeitig wurde nach jeder Supplementierung die Haut einer UV-Strahlung ausgesetzt. Auf den Aspekt der UV-Strahlenbelastung und die Zusammenhänge mit den Metaboliten von grünem Tee auf der Haut wird in dieser Arbeit nicht näher eingegangen. Nach einer dreimonatigen Interventionszeit konnten 15 Catechine in der Hautbiopsie, sowie der Hautbasenflüssigkeit identifiziert werden (64).

Boelsma et al. untersuchten 2003 in einer Crossover Studie den Zusammenhang von Nährstoffkonzentrationen im Blut und der Ernährung mit bestimmten Hauteigenschaften. Auf der Grundlage zweier Fragebögen wurden die Studienteilnehmer*innen in Gruppen eingeteilt. Dies erfolgte anhand des angegebenen Verzehrs an Obst und Gemüse der letzten 3 Monate. Weitere Gruppierungen wurden bezüglich des Geschlechts, dem Alter und dem Raucherstatus vorgenommen. Das Blut, sowie pH-Wert, Talggehalt und Hydration der Haut von insgesamt 302 Männern und Frauen wurde ebenfalls analysiert.

Im Allgemeinen ergab sich ein hoch signifikanter ($p < 0,001$) Unterschied zwischen Männern und Frauen bei allen drei Hautparametern. Des Weiteren wiesen Männer eine signifikant höhere Hydratation und einen signifikant niedrigeren pH-Wert auf als weibliche Studienteilnehmerinnen. Ein Unterschied in Bezug auf das Alter wurde lediglich bei der Hydratation festgestellt. Hierbei wiesen jüngere Proband*innen (< 35 Jahre) im Vergleich zu anderen Altersgruppen signifikant ($p < 0,05$) niedrigere Werte auf.

Nährstoffkonzentration im Blut

Die Auswertung ergab, dass sich eine erhöhte Konzentration an Vitamin C im Blut negativ auf den Hydrationsgrad der Haut auswirkt. Dieser Zusammenhang war jedoch bei Einbezug von Geschlecht, Alter und Raucherstatus nicht mehr vorhanden. Signifikante Ergebnisse ergaben sich bei der Vitamin A Konzentration im Blut in Bezug auf Talggehalt und pH-Wert der Hautoberfläche. In der Gruppe der Carotinoide konnten lediglich Verbindungen zwischen β -Cryptoxanthin und den Hautbedingungen festgestellt werden. Dieser Zusammenhang trat allerdings nur in der männlichen Probandengruppe auf. Verbindungen zwischen der Blutkonzentration, sowie der Zufuhr an Fluid und Calcium über die Nahrung, mit der Haut konnten ebenfalls nur bei Männern festgestellt werden.

Nährstoffaufnahme aus der Ernährung

Anhand ausgefüllter Fragebögen wurde die Nährstoffaufnahme der Proband*innen ermittelt. Bei den Untersuchungen ergaben sich signifikante Ergebnisse bei der Aufnahme von Vitamin A und dem Oberflächen pH-Wert. Beim Vergleich zwischen Männern und Frauen konnte lediglich bei den Frauen ein Anstieg des pH-Wertes um 0,02 (im Vergleich zum Durchschnitt) bei einer Aufnahme von $100 \mu\text{g}$ Vitamin A täglich gemessen werden. Es ergab sich zudem ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Calciumaufnahme und dem pH-Wert bei Männern. So führte eine um 100 mg erhöhte Calciumaufnahme zu einer Reduktion des pH-Wertes um 0,01.

Eine um 100 ml gesteigerte Flüssigkeitsaufnahme führt bei Männern zu einer Reduktion des pH-Wertes um 0,18 Prozent. Keine Ergebnisse ergaben sich in der weiblichen Testgruppe. Die einzelnen Makronährstoffe wurden als indirekte Variablen einbezogen.

Es ergaben sich keine Zusammenhänge zwischen den Hautbedingungen und der Zufuhr an Kohlenhydraten und Eiweiß. Eine gesteigerte Gesamtfettzufuhr wirkt sich negativ auf den

Hydrationszustand der Haut aus. So führte eine Steigerung der Fettzufuhr um 10 Prozent zu einer Reduktion des Hydrationsstatus um 1,74 AU (arbitrary units) bei einem Standardfehler von 0,01 AU. Die Zufuhr an gesättigten sowie einfach ungesättigten Fettsäuren äußerte sich mit einer verminderten Hydratation. Zudem ergab sich bei einer um 10 Prozent erhöhten Aufnahme an einfach ungesättigten Fettsäuren eine Erhöhung des pH-Wertes auf der Hautoberfläche um 0,29 (63).

5.2 Ernährung und das orale Mikrobiom

Wie bereits erwähnt ist das orale Mikrobiom das am besten erforschte Mikrobiom am menschlichen Organismus. Dieser Vorsprung gegenüber anderen Mikrobiomen wird auch in dieser Literaturrecherche ersichtlich. Insgesamt elf der ausgewählten Studien beziehen sich auf das orale Mikrobiom.

Im folgenden Kapitel werden Studienergebnisse vorgestellt und zusammengefasst.

5.2.1 Einfluss von Kohlenhydraten

In der Studie von **Tennert et al. (2020)** wurden über einen Zeitraum von acht Wochen zwei verschiedene Gruppen beobachtet. Gruppe 1 veränderte ihre Ernährungsgewohnheiten nicht, wohingegen Gruppe 2 die Zufuhr an Kohlenhydraten reduzierte und dafür die Zufuhr an Omega 3 Fettsäuren, Vitamin C, Vitamin D und Ballaststoffen erhöhte. Dabei wurde die bakterielle Veränderung im Mundraum analysiert. Im Anschluss an die 8-wöchigen Testphase konnte bei Analysen am Zahnplaque eine signifikante Reduktion mehrerer Bakterienstämme in der Gruppe mit gesunder, kohlenhydratarmer Ernährung festgestellt werden. Eine signifikante Reduktion wurde bei *Streptococcus mitis*, *Granulicatella adiacens*, *Actinomyces* spp. und *Fusobacterium* spp. im Plaque beobachtet.

In den Speichelproben ergaben sich signifikante Unterschiede lediglich in der Gruppe der Standardernährung. Es wurde ein signifikanter Anstieg an *Actinomyces* spp. gemessen, während sich die Anzahl an *Capnocytophaga* spp. signifikant reduzierte (67).

Auch **Murtaza et al. (2019)** konnten Veränderungen in der Zusammensetzung des oralen Mikrobioms als Folge einer reduzierten Kohlenhydratzufuhr feststellen. Diese Veränderungen ergaben sich jedoch lediglich in Bezug auf die Zusammensetzung der bakteriellen Gemeinschaft, nicht aber in der Biodiversität. Sie untersuchten die Auswirkungen verschiedener Ernährungsformen (Low Carb-High Fat; High Carb und Periodised Carbohydrate) auf das orale Mikrobiom von Athlet*innen.

In der Gruppe mit einer Low Carb-High Fat Ernährungsform wurden die stärksten Veränderungen festgestellt. So führte die kohlenhydratreduzierte Ernährung im Vergleich zur High Carb Diät zu einer Reduktion der relativen Häufigkeit gramnegativer nitratreduzierender Bakterienstämme wie Haemophilus, Neisseria und Prevotella. Die relative Häufigkeit von Streptococcus spp. hingegen stieg an.

Dieser Zusammenhang wird von der Beobachtung unterstützt, dass Proband*innen aus der Gruppe der Low Carb Ernährung im Vergleich zur High Carb Gruppe einen Verlust der Bewegungsökonomie während des Trainings verspürten. Die Alpha-Diversität reduzierte sich in allen Interventionsgruppen. Die Ergebnisse waren jedoch im Vergleich zur Baseline nicht signifikant (71).

Anderson et al. (2018) haben in Ihrer Studie an 11 Proband*innen die Auswirkungen einer gesteigerten Sucrosezufuhr untersucht. Die Studie setzte sich aus zwei Phasen zusammen. In Phase 1 wurde dreimal, nach je sieben Tagen eine Probe entnommen, wobei die Probanden nichts an ihrer aktuellen Ernährung (westliche Ernährung mit 45 Prozent Kohlenhydraten) änderten. Die darauffolgende Phase zwei erstreckte sich über einen Zeitraum von drei Monaten. Die Intervention bestand darin, zusätzlich zur Standardernährung fünf x täglich einen zwei g Würfelzucker zu sich zunehmen.

Die erhöhte Sucrosezufuhr resultierte in signifikanten Veränderungen in der Beta-Diversität, sowie einer signifikant reduzierten Vielfalt der Spezies. Zudem kam es zu einem signifikant erhöhten Vorkommen an Streptococci (*S. gordonii*, *S. parasanguinis*, *S. sanguinis*) (73).

5.2.2 Einfluss von Fetten

Hansen et al. (2018) untersuchten an 160 Proband*innen bestehend aus 78 Veganer*innen und 82 Allesesser*innen den Einfluss der Ernährung auf die bakterielle Zusammensetzung im Mundraum. In der Studie wurden die Proband*innen nach ihrer Ernährungsweise und dem Lebensstil befragt sowie Blutwerte und Speichelproben entnommen. Anschließend wurde die Aufnahme von Nährstoffen mit der bakteriellen Zusammensetzung im Mundraum in Bezug gesetzt.

Die Gruppe von Hansen et al. konnte dabei feststellen, dass die Diversität der Bakterien im Mund von der Aufnahme mittelkettiger sowie einfach- und mehrfach ungesättigter Fettsäuren beeinflusst wurde (66).

Auch **Tennert et al. (2020)** untersuchten die Zusammenhänge zwischen der Fettzufuhr und Veränderungen im Mikrobiom. Sie fanden heraus, dass eine Ernährung reich an Omega 3 Fettsäuren in Kombination mit weiteren antiinflammatorischen Komponenten (Vitamin C, Vitamin D, Antioxidantien) gemeinsam mit einer Reduktion an inflammatorischen Komponenten (Omega 6 Fettsäuren; Zucker) zu Veränderungen im Mundmikrobiom und einem verbesserten Immunsystem führt. In der Gruppe mit gesunder (Omega 3-reicher) Ernährung konnte unter anderem eine Reduktion von *Granulicatella adiacens* festgestellt werden, welcher, wie bereits erwähnt, als potenziell krankheitserregender Bakterienstamm im Zusammenhang dem Auftreten einer Endokarditis und anderen Infektionen bekannt ist (54).

5.2.3 Einfluss von Kuhmilch

Johansson et al. (2018) untersuchten den Zusammenhang zwischen Milchkonsum und der bakteriellen Zusammensetzung im Mund. Dabei konnten sie eine inverse Assoziation zwischen Milchkonsum und der Kolonisation mit *Streptococcus mutans* (*S. mutans*), sowohl am Biofilm des Zahns-als auch im Speichel feststellen.

Beim Verzehr einer geringen Menge an Milch (weniger als eine Portion alle zwei bis drei Tage), konnten im Vergleich zu Personen mit regelmäßigem Verzehr deutliche Unterschiede im Mikrobiomprofil des Speichels und am Zahn nachgewiesen werden. Ein geringer Milchkonsum führte zu einer vermehrten Anwesenheit der *Neisseria* Gattung im

Speichel (69). In der gleichen Gruppe vermehrte sich die Anzahl an *S. mutans*, sowohl im Speichel als auch im Zahnbiofilm. Ein erhöhter Milchkonsum ging einher mit einer verminderten Anzahl an sichtbaren Lactobazillen.

Ein Zusammenhang zwischen *S. mutans* und Karies konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden. Allerdings wurde festgestellt, dass mit zunehmendem Milchkonsum auch die Zufuhr an zuckerreichen Snacks anstieg.

5.2.4 Einfluss von Ballaststoffen / Veganer Ernährung

In der Studie von **Hansen et al. (2018)** wurde das orale Mikrobiom von Allesessern mit dem von Veganer*innen verglichen. Dabei konnte ein Unterschied in der Zusammensetzung des Speichelmikrobioms nachgewiesen werden. Die Ergebnisse von Hansen et al. zeigen, dass eine erhöhte Ballaststoffzufuhr in Verbindung mit einer erhöhten Verfügbarkeit von Commensalen wie *Capnocytophaga* und *Neisseria subflava* steht. Durch eine erhöhte Ballaststoffaufnahme konnte ebenfalls ein Anstieg der kurzkettigen Fettsäuren, wie Butyrat oder Propionat festgestellt werden. Spezies, die mit einer Parodontitis Erkrankung in Verbindung stehen, wurden ebenfalls häufiger bei Veganer*innen nachgewiesen (66).

In der bereits bekannten Studie von **Tennert et al. (2020)** führte eine Ernährung reich an Ballaststoffen im Vergleich zur westlichen Diät ebenfalls zu Veränderungen im Mundmikrobiom (67).

Anders als die bisher genannten Studien konnten **De Filippis et al. (2014)** nicht bestätigen, dass eine bestimmte Ernährungsform (omnivor, ovo-laktovegetabil, vegan) die mikrobielle Zusammensetzung im Mund verändert. Sie untersuchten an 161 gesunden Proband*innen die mikrobielle Diversität. Dabei konnten keine signifikanten Veränderungen zwischen den Ernährungsformen festgestellt werden. Filippis et al. vermuten, dass in Bezug auf das orale Mikrobiom Faktoren, wie die Mundhygiene oder andere Umweltfaktoren, stärkere Einflussgrößen darstellen als eine bestimmte Ernährungsweise (70).

5.2.5 Einfluss von Tabak und Alkohol

Sheth et al. untersuchten 2016 inwieweit der Konsum von Alkohol und Tabak das orale Mikrobiom beeinflusst. Dabei legten sie den Fokus auf Veränderungen von möglichen pathogenen Spezies wie *Candida albicans* (*C. albicans*) und *S. mutans*. Untersucht wurde das Mikrobiom von 105 Proband*innen, die auf Grundlage ihres Alkohol- und Tabakkonsums in Gruppen eingeteilt wurden. Da das Geschlecht einen statistisch signifikanten Einfluss auf die orale Besiedlung mit *C. albicans* hat, wurden die Ergebnisse von Frauen und Männern separat betrachtet. Ernährungs- und Bewegungsverhalten wurden nicht näher untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass ein langfristiger Alkoholkonsum stark mit einer Reduktion von *S. mutans* korreliert. In Bezug auf *C. albicans* wurde jedoch keine Veränderungen festgestellt. In der Gruppe der Tabakkonsument*innen wurden statistisch signifikant erhöhte Mengen an *C. albicans* aber kein Effekt auf *S. mutans*, beobachtet. Die Wahrscheinlichkeit *C. albicans* im oralem Mikrobiom nachzuweisen, ist bei Raucher*innen im Vergleich zu Nichtraucher*innen mehr als zweifach erhöht. Wie lange und wie oft eine Person raucht, hat keinen signifikanten Einfluss auf die Besiedlung mit *C. albicans*. Personen mit einem hohen Alkoholkonsum wiesen die niedrigsten oralen Übertragungsraten von *S. mutans* auf (68).

Auch **Michaud et al. (2013)** untersuchten den Einfluss von Rauchen und anderen Lebensstilfaktoren auf Antikörper von 25 Bakterien im Mund. Bezüglich der Lebensstilfaktoren wurde die Mengen an verzehrtem Gemüse, Obst, Vitamin C und Milchprodukten, sowie der Kaffee- und Alkoholkonsum eingeschlossen.

Die Ergebnisse zeigen, dass ehemalige und aktuell rauchende Personen eine beeinträchtigte Immunantwort besitzen. Sie wiesen die geringste Anzahl an IgG Antikörpern im Mund auf. Michaud et al. konnten in ihrer Studie keinen Zusammenhang zwischen Ernährungsfaktoren und dem IgG-Status, sowie Antikörpern gegen pathogene Bakterien im Mundmikrobiom feststellen (74).

5.2.6 Einfluss des Mahlzeitenrhythmus

Anders als bei den bisher erwähnten Studien beschäftigte sich **Collado et al. (2018)** nicht damit wie, sondern wann gegessen wird. In einer randomisierten Crossover Studie an 10 gesunden, normalgewichtigen, jungen Frauen wurde untersucht, wie sich der Mahlzeitenrhythmus auf das Mikrobiom im Speichel und Stuhl auswirkt. Alle Teilnehmerinnen erhielten den selben Mahlzeitenplan bestehend aus Frühstück, Mittagessen und Abendessen mit individuell an BMI und Alter angepassten Nährwerten der strikt einzuhalten war. Es waren keine Zwischenmahlzeiten erlaubt, sowie die Essenszeiten genau vorgegeben. Die Speichelproben wurden ebenfalls immer zu gleichen Zeiten entnommen. (8:00, 12:00 16:00 und 24:00 Uhr). Es stellte sich heraus, dass das Essen einer Spätmahlzeit zum einen die Alpha-Diversität erhöht und zum anderen die Mengen an möglicherweise proinflammatorischen Taxa steigert (20).

5.3 Ernährung und das vaginale Mikrobiom

Song et al. (2020) untersuchten 2020 bei 26 gesunden Frauen im Alter von 18 - 22 Jahren die Zusammensetzung des vaginalen Mikrobioms in Bezug auf Faktoren wie Sport, Ernährung und sexuelle Aktivität. Aus der Studie von Song et al. stellte sich heraus, dass sich vegetarisch ernährende, Sport treibende Frauen eine höhere vaginale Diversität besitzen, als jene die dies nicht tun. Allerdings konnten keine signifikanten Beziehungen zwischen der Zusammensetzung des vaginalen Mikrobioms und der Aufnahme spezifischer Nährstoffe wie Zucker, Ballaststoffe, Proteine oder Fette abgeleitet werden. Die Alpha-Diversität stieg mit zunehmender körperlicher Aktivität (Angabe in Zeit pro Minuten) an. Allerdings wurde diese positive Korrelation lediglich bei denjenigen Frauen gemessen, welche als Trainingsintensität $>1,5$ angegeben haben (1=niedrig; 2=mittel;3=hoch) (76).

Tuddenham et al. (2019) untersuchten ebenfalls, inwiefern gewisse Nahrungsbestandteile die Zusammensetzung des vaginalen Mikrobioms beeinflussen. Dabei fanden Sie heraus, dass Betaine das Risiko für die Entstehung einer bakteriellen Vaginose reduzieren. In der biovariablen Analyse zwischen der Mikronährstoffaufnahme, angepasst an die tägliche Kalorienzufuhr und dem Risiko einer bakteriellen Vaginose, zeigten sich hoch signifikante Ergebnisse bei Selen und Zink. Nach Anpassung an mögliche Confounder¹ waren die Ergebnisse für Selen, Zink, Vitamin A und Lucein grenzwertig signifikant. Bei anderen Mikronährstoffen ergaben sich in dieser Studie keine signifikanten Ergebnisse (77).

6 Diskussion

6.1 Interpretation der Ergebnisse

In diesem Kapitel sollen die Ergebnisse der Arbeit kritisch reflektiert und diskutiert, sowie die zu Beginn gestellte Frage beantwortet werden. Des Weiteren gilt es, den aktuellen Forschungsstand aufzuzeigen und Anstöße für weitere Studien zu liefern.

Am Ende folgt eine Auflistung weiterführender Forschungsfragen.

6.1.1 Hautmikrobiom

Durch den Nachweis von Grüntee Catechinen auf der Haut konnten **Clarke et al. (64)** eine Verbindung zwischen Verdauungstrakt und der Haut nachweisen. Vorausgehende Studien geben Hinweise darauf, dass der Konsum von grünem Tee die durch UV-Belastung entstandene Entzündungen reduzieren können (78, 79). Möglicherweise ist der entzündungshemmende Effekt auf das Vorliegen der Catechine zurückzuführen.

Es stellt sich die Frage, ob das Trinken von grünem Tee über den Tag verteilt gleiche Wirkungen hervorruft, wie die Einnahme von konzentriertem Grüntee kapseln.

¹ Anzahl an Sexualpartnern der letzten zwei Monate, Einnahme von Kontrazeptiva, Alter und BMI und Kalorienaufnahme

Boelsma et al. (63) konnten in ihrer Studie zeigen, dass die Zufuhr bestimmter Mikro- und Makronährstoffe sowie die Nährstoffkonzentration im Blut zu Veränderungen an der Haut bei Männern und Frauen führt. Allerdings ist dabei zu erwähnen, dass die Veränderungen nur sehr klein waren und dementsprechend keine großen Effekte erzielt wurden.

Aus Kapitel 3.2 ist bekannt, dass das Hautmikrobiom Einfluss auf den pH-Wert und die Hydratation der Haut hat. Inwieweit sich in dieser Studie die bakterielle Zusammensetzung zwischen den Gruppen unterscheidet und wie sich mögliche Veränderungen der Hautbedingungen auf Veränderungen im Mikrobiom zurückführen lassen, ist leider nicht ersichtlich. Man kann jedoch die Vermutung aufstellen, dass Veränderungen des Hautmikrobioms entweder eine Vorstufe für die Umstellungen sind oder aber es in Folge der Veränderungen zu Umstellungen in der bakteriellen Zusammensetzung auf der Haut kommt.

Mit einer Anzahl von 302 Proband*innen ist die Studie von Boelsma et al. bezüglich der Stichprobe die Studie mit der besten statistischen Aussagekraft. Die Veröffentlichung im *American Journal of Clinical Nutrition* und dem Impact Factor von 6,766 deuten auf hohen Stellwert der Studienergebnisse hin (63).

6.1.2 Orales Mikrobiom

Kohlenhydrate

Streptococcus und Actinomyces sind Spezies, die Säuren bilden und damit zur Entstehung von Karies oder Parodontose beitragen können. In der präsentierten Studie von **Tennert et al.** (67) hat eine kohlenhydratreduzierte Ernährung zur Reduktion bestimmter Streptococcus und Actinomyces Arten geführt. Durch eine Verminderung der Kohlenhydratzufuhr, insbesondere einfachen Kohlenhydraten in der Ernährung kann der Entstehung von Karies oder Parodontose möglicherweise vorgebeugt werden (1).

Die Tatsache, dass auch in der Gruppe der Standardernährung Veränderungen in den Speichelproben festgestellt werden konnten bestätigt, dass neben der Ernährung noch weitere Einflussfaktoren auf das Mikrobiom einwirken, die jedoch nicht in der Studie als solche eingeschlossen wurden.

Dass einfache Kohlenhydrate einen Einfluss auf das orale Mikrobiom haben, bestätigt die Studie von **Anderson et al.** (73). Sie konnten ein durch erhöhten Sucrosekonsum verändertes Mikrobiom feststellen. Wie auch bei der Studie von Tennert et al. wurde dabei vor allem die Gruppe der Streptococci beeinflusst. Demzufolge kann möglicherweise durch eine verminderte Kohlenhydratzufuhr eine Reduktion und durch eine erhöhte Kohlenhydratzufuhr eine Vermehrung der bei Kariesprozessen involvierten Spezies hervorgerufen werden.

Murtaza et al. (71) konnten ein vermehrtes Vorliegen von gramnegativen, nitratreduzierenden Bakterien wie Haemophilus etc. nach einer kohlenhydratreduzierten Ernährung nachweisen. Damit haben sie gezeigt, dass über eine Ernährungsumstellung eine Beeinflussung des Nitratstoffwechsels möglich ist. Mit der richtigen Ernährung könnte somit möglicherweise die Leistungsfähigkeit von Ausdauersportlern beeinflusst werden.

Fett

Die Effekte von Omega 3 auf die mikrobielle Zusammensetzung im Hinblick auf das Immunsystem wurde bei **Tennert et al.** (67) nicht isoliert betrachtet. Der positive Effekt auf antiinflammatorische Spezies konnte nur in Verbindung mit Vitamin C und Vitamin D, sowie einer erhöhten Ballaststoffaufnahme festgestellt werden.

Allerdings stellten sich auch bei **Hansen et al.** (66) Effekte auf die Diversität des Mikrobiom durch den Verzehr von mehrfach- und einfachungesättigten Fettsäuren heraus. Die positiven Effekte von einfach- und mehrfachungesättigten Fettsäuren scheinen sich also auch auf das orale Mikrobiom auszuwirken.

Milch

Bei steigendem Milchkonsum sinkt die Anzahl an S. mutans. Die Proteine und Peptide aus der Kuhmilch blockieren den Stoffwechsel der S. mutans was folglich bei vermehrtem Konsum zu einer Reduktion des Bakterienstammes führt (80, 81). Demzufolge kommt die Vermutung auf, dass ein gesteigerter Milchkonsum mögliche kariespräventive Effekte besitzt. Wie bereits erwähnt, konnte **Johansson et al.** (69) den Zusammenhang zwischen S. mutans und Karies allerdings nicht belegen.

Sie stellen jedoch die Vermutung auf, dass ein möglicher kariespräventiver Effekt der Milch, durch den damit einhergehenden erhöhten Zuckerkonsum der Proband*innen verdeckt wurde. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Entstehung diverser Erkrankungen wie in diesem Fall Karies, komplex und somit nicht auf nur eine einzelne Bakteriengattung zurückzuführen ist.

Ballaststoffe

In der Studie von **Hansen et al.** (66) führte eine ballaststoffreiche Ernährung zu Veränderungen im Mikrobiom. Kurzkettige Fettsäuren, sowie bestimmte Commensale wurden bei ballaststoffreicher Ernährung vermehrt vorgefunden. Die vorliegenden Ergebnisse geben jedoch keine klaren Hinweise darauf, ob beziehungsweise wie Ballaststoffe auf die mikrobielle Zusammensetzung wirken. Der Einfluss von Ballaststoffen wurde sowohl bei Hansen et al. als auch bei Tennert et al. nicht isoliert, sondern nur in Verbindung mit anderen Ernährungsaspekten (mehr Vitamin C, Vitamin D und Omega 3 Fettsäuren) betrachtet. Der alleinige Effekt von Ballaststoffen auf das Mikrobiom ist demnach daraus nicht abzuleiten. Studien, die sich isoliert mit den Auswirkungen einer ballaststoffreichen Ernährung beschäftigen, fehlen.

Alkohol-und Tabakkonsum

Beide vorgestellten Studien (68, 74) zeigen, dass Alkohol- und Tabakkonsum Auswirkungen auf bestimmte Spezies des oralen Mikrobioms haben.

So traten Veränderungen in Bezug auf *S. mutans* und *C. albicans* auf. Die Dauer und Intensität des Rauchens scheint dabei keine Rolle zu spielen. Sowohl *S. mutans* als auch *C. albicans* werden in der Literatur häufig als mögliche Verursacher diverser Zahnerkrankungen genannt (82-84).

Mahlzeitenrhythmus

Mit dem Ergebnis von **Collado et al.** (20), dass ein bestimmter Mahlzeitenrhythmus einen Einfluss auf die Diversität des Mikrobioms im Mund hat, wird nochmals deutlich, wie vielen Einflüssen das Mikrobiom ausgesetzt ist und wie schwer es demnach ist, gleichwertige Analysen zu erhalten.

Die bisher vorgestellten Studien zum oralen Mikrobiom haben zwar die Ernährungszusammensetzung einbezogen, jedoch nicht wann die Mahlzeiten gegessen werden. Dieser Aspekt sollte, wie die Ergebnisse von Collado et al. zeigen, bei neuen Studien beachtet werden.

6.1.3 Vaginales Mikrobiom

Den Ergebnissen von **Song et al.** (76) und **Tuddenham et al.** (77) zufolge scheint die Zufuhr an Kohlenhydraten das vaginale Mikrobiom zu beeinflussen.

In der Literatur wird ein Zusammenhang zwischen hormonellen Faktoren und der Kohlenhydratzufuhr vermutet. So können beispielsweise Östrogene die Menge an Laktobazillen in der vaginalen Mukosa durch die Steigerung der Verfügbarkeit an freiem Glykogen erhöhen. Progesteron hingegen scheint mit dem Glykogenlevel negativ assoziiert zu sein (85, 86). Die Theorie der hormonellen Steuerung des vaginalen Mikrobioms in Zusammenspiel mit dem Glykogenspiegel bringt den Faktor Ernährung ein. Möglicherweise ist die stärke- und damit auch glykogenreiche Ernährung des Menschen ursächlich für die Dominanz an Laktobazillen im weiblichen Genitalbereich (85, 86).

Spear et al. (87) stellten jedoch auch fest, dass Laktobazillen Glykogen nicht fermentieren können, dessen Abbauprodukte Maltose und Maltotriose, Maltopentaose und Maltodextrin jedoch, dank der sich im Genitaltrakt befindenden alpha-Amylase, schon (87). Diese Überlegungen sind besonders für die Forschung bezüglich des Zusammenhangs zwischen einer bakteriellen Vaginose und der Ernährung von Bedeutung. Eine Verminderung an Laktobazillen im Mikrobiom der Vagina, möglicherweise induziert durch einen verminderten Stärkegehalt in der Ernährung, geht einher mit einem erhöhten Risiko zur Entstehung einer bakteriellen Vaginose (85, 86).

Die Mehrzahl der präsentierten Studien wiesen, wenn auch teilweise nur indirekt, einen Zusammenhang zwischen Ernährungsfaktoren und dem Mikrobiom an Haut und Schleimhäuten auf.

6.2 Diskussion der Limitationen

6.2.1 Hautmikrobiom

Insgesamt ergaben sich in der Studie von **Boelsma et al.** (63) sehr viele Zusammenhänge, weshalb möglicherweise einige statistisch signifikante Korrelationen per Zufall aufgetreten sein könnten. Dass eine erhöhte Flüssigkeitszufuhr zur einem verbesserten Hautbild beiträgt ist bekannt (63). Wieso in dieser Studie die Veränderungen bei erhöhter Zufuhr dennoch nur sehr gering ausfielen ist unklar.

Es konnten mehr Korrelationen zwischen Haut und Nährstoffen bei Männern, als bei Frauen aufgezeigt werden. So ergaben sich Zusammenhänge zwischen Beta-Cryptoxanthin, Flüssigkeitszufuhr und Calciumzufuhr und der Haut nur in der männlichen Probandengruppe.

Eine mögliche Ursache hierfür könnte sein, dass Frauen häufiger und intensiver Hautpflegeprodukten, Cremes, Make-up benutzen. Gleichzeitig könnten hormonelle Faktoren eine Rolle spielen. Eine Einteilung in Gruppen bzgl. des Geschlechts scheint demzufolge aufgrund der starken Differenzen für weitere Hautmikrobiomstudien sinnvoll.

Die Kalkulation der Nährstoffaufnahme entstand auf der Grundlage zweier Fragebögen, was zur Folge hat, dass es sich bei den gewonnenen Daten nur um Schätzungen und handelt. Die Durchführung und Analyse eines Ernährungstagebuches würde genauere Daten über die Nährstoffzufuhr der Probanden liefern. Bei der Beantwortung der Fragen könnte ein Recall Bias² entstehen, da die Fragen lediglich aus dem Gedächtnis und Erinnerungen ausgefüllt werden (88). Da es sich außerdem um Querschnittsdaten handelt, sollten aus entstanden Korrelationen keine Kausalitäten geschlossen werden.

Im Gegensatz zu den restlichen Studien haben Boelsma et al. keine Analysen am Mikrobiom vorgenommen, weshalb sich diese Studie nur bedingt für die Beantwortung der Forschungsfrage eignet. Sie wurde dennoch aufgrund der festgestellten Zusammenhänge zwischen Ernährung und Milieufaktoren, welche mit dem Mikrobiom in Verbindung stehen, in die Recherche aufgenommen. Mit einem Wert von 6,766 weist das *American*

² Recall Bias: Fehler /Verzerrungen bei der Wiedergabe von Daten aus der Vergangenheit in retrospektiven Studien aufgrund mangelnder Erinnerung oder abweichender (mehr oder weniger) Bemessung bestimmter Begebenheiten

Journal of clinical nutrition zudem einen sehr hohen und damit auch höchsten *Impact Factor* dieser Literaturrecherche auf, was für eine hohe Qualität und damit für die Einbindung dieser Studie spricht.

6.2.2 Orales Mikrobiom

Tennert et al. (67) setzten in ihrer Studie die Kultivierungsmethode ein weshalb, im Vergleich zur 16S-rRnA Mikrobiomanalyse, nur Bruchteile des Mikrobioms beobachtet werden konnten. Mit einer Populationsgröße von 14 Personen sind die Studienergebnisse zudem nicht repräsentativ und besitzen zu wenig statistische Aussagekraft.

Auch die Studie von **Murtaza et al.** (71) besitzt mit 12 Proband*innen eine sehr kleine Stichprobe und damit eine geringe statistische Aussagekraft. Für die Ableitung der Ergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung sind diese Ergebnisse somit nicht geeignet. Außerdem konnte aufgrund der geringen Stichprobe keine weitere Gruppierung, wie beispielsweise bezüglich Ethnizität vorgenommen werden. Für die Interpretation des tatsächlichen Effekts der verschiedenen Ernährungsformen auf das orale Mikrobiom fehlt zudem eine Kontrollgruppe aus „Nicht-Athlet*innen“.

In der Arbeit von **Johansson et al.** (69) wurden neben dem Milchkonsum keine weiteren Ernährungsfaktoren wie etwa die Fettzufuhr oder der Mahlzeitenrhythmus genauer betrachtet. Da diese Faktoren jedoch bei anderen in dieser Arbeit genannten Studien Effekte auf das Mundmikrobiom zeigen, kann auch diesbezüglich ein Confounding nicht ausgeschlossen werden.

Darüber wann die DNA-Proben entnommen wurden und ob diese zu gleichen Bedingungen und Voraussetzungen durchgeführt wurden, wird in der Arbeit nichts erwähnt.

Da in der Studie von **Sheth et al.** (68) lediglich das Alkohol- und Tabakkonsumverhalten geprüft und Ernährungs- sowie Lifestyleverhalten nicht eingeschlossen wurden, könnten die Ergebnisse möglicherweise durch Confounder verzerrt worden sein. So ist es häufig der Fall, dass Personen mit erhöhtem Zigarettenkonsum zusätzlich größere Mengen Kaffee konsumieren. Dass bestimmte mikrobielle Veränderungen durch erhöhten Kaffeekonsum

oder aber andere Verhaltensweisen hervorgerufen wurden, kann damit nicht ausgeschlossen werden.

Mit insgesamt nur 10 Proband*innen sind auch die Ergebnisse der Studie von **Collado et al.** (20) nicht repräsentativ. Zudem wurden die Speichelproben bei beiden Gruppen zur selben Uhrzeiten entnommen und nicht an die unterschiedlichen Essenszeiten angepasst. Dies hatte zur Folge hat, dass unterschiedlich lange Pausen zwischen den Essenszeiten und darauffolgenden Probenabnahme entstanden sind.

Hansen et al. (66) liefert mit insgesamt 160 Proband*innen die größte Teilnehmerzahl. Die in dieser Studie eingesetzte Sequenzierung an der V4 Region liefert im Vergleich zu den V1-V3 Regionen jedoch andere taxonomische Daten.

6.2.3 Vaginales Mikrobiom

Aufgrund dessen, dass **Song et al.** (76) eine veränderte Diversität bei sporttreibenden, vegetarischen Frauen feststellen konnten, jedoch aber kein Zusammenhang zwischen dem Mikrobiom und einzelnen Ernährungsfaktoren vorlag, stellt sich die Frage, ob die veränderte Diversität möglicherweise durch Confounder hervorgerufen wurde. So könnte es beispielsweise sein, dass sporttreibende Frauen häufiger duschen und damit häufiger Hygienemaßnahmen im Genitalbereich verwenden, was zu Veränderungen im vaginalen Mikrobiom führen kann. Auch Schweiß könnte möglicherweise das Mikrobiom beeinflussen. Aus der Hintergrundliteratur ist bekannt, dass im vaginalen Mikrobiom eine erhöhte Diversität zu einer Dysbiose führen kann (62, 89).

Eine Befragung in Bezug auf die Einnahme von Kontrazeptiva fand genauso wie die Erhebung der Ethnizität der Teilnehmerinnen nicht statt. Ein Confounding ist demnach auch hier nicht auszuschließen. Verschiedene Studien haben bereits einen Einfluss der Ethnizität auf die Zusammensetzung des vaginalen Mikrobioms beschrieben (58, 90, 91).

Dass es jedoch prinzipiell einen Zusammenhang zwischen Ernährungsfaktoren und dem vaginalen Mikrobiom gibt, bestätigt die Studie von **Tuddenham et al.** (77). Zwar sind nicht alle Ergebnisse hoch signifikant, dennoch zeigte sich zumindest beim Verzehr von Betainen ein hoch signifikanter Zusammenhang. Auch hier müssen jedoch mögliche Confounder berücksichtigt werden.

Durch den Einsatz eines kurzen Fragebogens zur Erhebung des Ernährungsverhaltens der Proband*innen ist es zudem möglich, dass die eigentliche Nährstoff- und Energieaufnahme unterschätzt wurde und es damit zu Verzerrungen gekommen ist.

6.2.4 Zusammenfassung

Die Verbindungen zwischen Ernährung und Mikrobiom sind aufgrund zahlreicher Einflussgrößen nur schwer zu identifizieren. Wie bereits am Anfang dieser Arbeit erwähnt, ist das Mikrobiom zahlreichen Faktoren, wie beispielsweise zeitlichen Schwankungen ausgesetzt, die zu Veränderungen führen können. Diese Faktoren zu kontrollieren, ist nahezu unmöglich. Gleichmaßen schwierig ist es, einzelne Ernährungsfaktoren in in-vivo Studien am Menschen isoliert zu betrachten. Die Wahrscheinlichkeit von nicht beachteten Confoundern bzw. Störgrößen ist demnach als relativ hoch einzuordnen.

Besonders vielversprechend zeigen sich die Ergebnisse aus dem Bereich des oralen Mikrobioms. Die präsentierten Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen Kohlenhydraten, Fetten, Milchkonsum, aber auch Ballaststoffen und Alkohol- und Tabakkonsum mit der Diversität, sowie Zusammensetzung des Mikrobioms. Das vaginale Mikrobiom scheint insbesondere durch kohlenhydrathaltige Lebensmittel beeinflusst zu werden.

De Fillipis et al. (70) und **Michaud et al. (74)** konnten als einzige Studien in dieser Arbeit keinen Zusammenhang zwischen einer Ernährungsform und Veränderungen im Mikrobiom aufzeigen.

Song et al. (76) konnten zwar eine durch vegetarisch Ernährung und körperlicher Aktivität induzierte Veränderung in der Diversität feststellen. Veränderungen in der Zusammensetzung stellten sich jedoch nicht heraus.

Darüber, wie der Zusammenhang zwischen Ernährung und dem Mikrobiom aus physiologischer Sicht zu bewerten ist und wie der Einfluss der Ernährung begründet werden kann, sind in den Studien keine klaren Aussagen zu finden.

6.3 Ergebnisse zum aktuellen Forschungsstand

Die Literaturrecherche brachte im Bereich des Vaginalen- und des Hautmikrobioms jeweils nur zwei Studien hervor. Es fehlen Arbeiten, die sich direkt mit der bakteriellen Zusammensetzung auf der Haut in Verbindung mit Ernährungsfaktoren beschäftigen.

Ein Großteil der vorhandenen Studien beschäftigen sich mit bereits erkrankten Personen und nicht mit dem Mikrobiom von Gesunden, was Einschränkungen bei der Recherche zur Folge hatte.

Untersuchungen zum Einfluss von Ernährungsfaktoren auf andere Bestandteile des Mikrobioms, wie Viren oder Pilze wurden in dieser Literaturrecherche nicht gefunden. Möglicherweise hätte eine Erweiterung der Keywords mit „fungi“ und „virus“ zu Ergebnissen in diesem Bereich geführt.

Aufgrund der meist zu geringen **Stichprobengröße** fehlt es vielen Studien zudem an statistischer Aussagekraft, weshalb die Ergebnisse nicht als repräsentativ bewertet werden können.

In einigen Studien wurde ein Unterschied in der mikrobiellen Zusammensetzung bei Mann und Frau beobachtet. Um Verzerrungen zu vermeiden, wurden deshalb Subgruppen gebildet, was in noch kleineren Gruppen und damit noch weniger repräsentativen Ergebnissen resultiert. Gleiches gilt für verschiedene Ethnizitäten oder Altersgruppen.

Differenzen bei der Methodik und den untersuchten Parametern erschweren einen Vergleich der vorhandenen Studien zudem. Da kein standardisiertes Verfahren zur Analyse des Mikrobioms angewendet wird, können somit auch die Ergebnisse untereinander nur begrenzt verglichen werden. Die Erhebung mittels Kultivierung ergibt andere Ergebnisse als beispielsweise eine 16S-rRNA Sequenzierung.

Dank der **16S-rRNA Sequenzanalyse** ergaben sich deutliche Fortschritte in der Genauigkeit der Mikrobiomforschung, was eine tiefgründigere Analyse ermöglicht. Die Studie von Tennert et al. (67) hat als einzige Studie in dieser Arbeit noch das ursprüngliche Kultivierungsverfahren angewendet, wodurch deren Ergebnisse mit anderen Studien nicht vergleichbar sind.

Doch aus Kapitel 2.4.3 ist bekannt, dass auch die Sequenzierungsverfahren Mängel aufweisen und möglicherweise einige Bakterien auch damit nicht identifiziert werden können. Zudem werden in den Studien unterschiedliche Regionen des 16S-rRNA Gens sequenziert (V1-V9), was sich nachteilig auf die Vergleichbarkeit der Bakteriendatensätze

auswirkt. Die Analyse an unterschiedlichen Regionen des 16S-rRNA Strangs führt zu unterschiedlichen Aussagen bezüglich der Taxa und OTUs. Welche Region sequenziert wird hängt von der Zielsetzung der Arbeit ab (92, 93). Dieser Aspekt sollte beim Vergleich von Studienergebnissen beachtet werden.

6.4 Ausblick für zukünftige Studien

Die Ergebnisse wecken Interesse in diesem Bereich weiterhin Forschung zu betreiben. Aufgrund widersprüchlicher Forschungsaussage besteht die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen. „Weniger ist mehr“ sollte bei neu angelegten Studien Beachtung finden. Denn, um den direkten Einfluss analysieren zu können und Störvariablen so gut wie möglich einzugrenzen, sollte sich auf ein Geschlecht, eine Ethnizität und eine Altersgruppe festgelegt werden. Gleiches gilt für die gewählten Outcomeparameter.

Da das Mikrobiom starken Schwankungen unterliegt, sollte darauf geachtet werden, dass alle Untersuchungen an den Proband*innen zur gleichen Zeit, an der gleichen Stelle und in gleicher Umgebung erhoben werden.

Es folgen Vorschläge für mögliche Forschungsfragen:

„Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Kohlenhydratzufuhr von Frauen im gebärfähigen Alter und dem Auftreten einer bakteriellen Vaginose?“

„Hat die Einnahme von 1000 mg Omega-3 Fettsäure Kapseln einen Einfluss auf die bakterielle Zusammensetzung und damit den pH- Wert der Haut bei 18 jährigen Frauen?“

„Gibt es einen Zusammenhang zwischen *S. mutans* im Mundmikrobiom und dem Risiko zur Kariesentstehung?“

7 Fazit

Zusammenfassend ist zu sagen, dass zwar die Auswahl an Studien quantitativ schwach ausfiel, die Mehrzahl der Studien jedoch einen Zusammenhang zwischen Ernährungsfaktoren und der Mikrobiota am menschlichen Körper zeigen konnte. Sicher können anhand dieser wenigen Studien keine Kausalitäten abgeleitet werden, dennoch zeigen sie eine Richtung auf.

Dass es einen Zusammenhang zwischen Ernährungsfaktoren und dem Mikrobiom an Haut und Schleimhäuten gibt, wurde in dieser Arbeit teilweise bestätigt, wenn auch im Bereich des Hautmikrobioms nur indirekt durch Beeinflussung der Milieufaktoren. Es kann allerdings nur schwer von einem klaren Zusammenhang gesprochen werden, da gerade bei Studien am Menschen die Gefahr von Confoundern bedeutend hoch ist. Auch wenn sich die Methoden in der Mikrobiomanalyse in den vergangenen Jahren verbessert haben, steht die Forschung in Bezug auf die Reduktion an potentiellen Einflussgrößen vor weiteren Herausforderungen.

Die Ergebnisse der präsentierten Studien zeigen auf, dass es sich dennoch lohnt auch weiterhin Forschung am Mikrobiom in Zusammenspiel mit der Ernährung durchzuführen. Um in Zukunft aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, bedarf es Verbesserungen in der methodischen Vorgehensweise. Auffallend waren die häufig zu geringen Stichprobengrößen. Valide und repräsentative Ergebnisse können nur mit größeren Stichproben erreicht werden. Zudem bedarf es Studien, die über einen längeren Zeitraum stattfinden.

Ein vorgegebener Standard zur Analyse des Mikrobioms, welcher allen Studien die gleichen Voraussetzungen vorgibt könnte dabei helfen, zumindest die Vergleichbarkeit der Studien zu verbessern.

8 Literaturverzeichnis

1. Marsh P, Martin MV. Orale Mikrobiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003.
2. Salzberger B, Lehnert H, Mössner J. Das humane Mikrobiom. *Der Internist* 2017;5:427-8.
3. Steinhagen PR, Baumgart DC. Grundlagen des Mikrobioms. *Internist* 2017;58(5):429-34.
4. Stocker R. Das Mikrobiom: Ein Universum für sich *Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin* 2016(2):12-21.
5. Kong HH. Skin microbiome: genomics-based insights into the diversity and role of skin microbes. *Trends in Molecular Medicine*. 2011;17(6):320-8.
6. Frahm C, Witte OW. Mikrobiom und neurodegenerative Erkrankungen. *Der Gastroenterologe*. 2019;14(3):166-71.
7. Egli A. Das Mikrobiom - ein neues Organ? *Pädiatrie* 2016;2:20-6.
8. Barth R. Darm-Mikrobiom und Gesundheit: Mehr Evidenz, noch mehr offene Fragen *Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin* 2013;3:37-8.
9. Blum HE. The human microbiome. *Advances in Medical Sciences*. 2017;62(2):414-20.
10. Collado MC, Cernada M, Bauerl C, Vento M, Perez-Martinez G. Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages. *Gut Microbes*. 2012;3(4):352-65.
11. Bergheim I, Glei M. Darmmikrobiom und Ernährung. *Der Gastroenterologe*. 2015;10(2):116-21.
12. Blaser M. The microbiome explored: recent insights and future challenges. *Nature Reviews Microbiology*. 2013;11:213-7.
13. Proquitté H. Entwicklung des Mikrobioms beim Neugeborenen. In: Stallmach A, Vehreschild MJGT, editors. *Mikrobiom*. Berlin: Walter de Gruyter GmbH; 2016. p. 49-60.
14. Geiss HK. Körpereigene Flora des Menschen. In: Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P, editors. *Mikrobiologische Diagnostik: Bakteriologie - Mykologie - Virologie - Parasitologie* 2ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2009. p. 110-20.
15. Hof H. Allgemeine Infektionslehre. In: Hof H, Schlüter D, editors. *Medizinische Mikrobiologie*. 7. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019. p. 20-5.
16. Kilian M, Chapple ILC, Hannig M, Marsh PD, Meuric V, Pedersen AML, et al. The oral microbiome - an update for oral healthcare professionals *British Dental Journal* 2016;221(10):657-66.
17. Beule AG. Das Mikrobiom- die unplanbare Größe zukünftiger Therapien. *Georg Thieme Verlag* 2018;97:279-311.

18. Hug LA, Baker BJ, Anantharaman K, Brown CT, Probst AJ, Castelle CJ, et al. A new view of the tree of life. *Nat Microbiol*. 2016;1.
19. Woese CR, Fox GE. Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: The primary kingdoms. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1977;74:5088-90.
20. Collado MC, Engen PA, Bandín C, Cabrera-Rubio R, Voigt RM, Green SJ, et al. Timing of food intake impacts daily rhythms of human salivary microbiota: a randomized, crossover study. *Faseb j*. 2018;32(4):2060-72.
21. Spor A, Koren O, Ley R. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(4):279-90.
22. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449(7164):804-10.
23. Peter S. Mikrobiom und Metagenom - Präanalytik, DNA-Extraktion und Next-Generation-Sequencing aus Stuhlproben In: Stallmach A, Vehreschild MJGT, editors. *Mikrobiom*. Berlin: Walter de Gruyter GmbH; 2016. p. 7-20.
24. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggianno GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019;7(1).
25. Methé BA, Nelson KE, Pop M, Creasy HH, Giglio MG, Huttenhower C, et al. A framework for human microbiome research. *Nature*. 2012;486(7402):215-21.
26. Huttenhower C, Gevers D, Knight R, Abubucker S, Badger JH, Chinwalla AT, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207-14.
27. Regnath T. Manuelle und automatisierte Verfahren: Bakteriologie. In: Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P, editors. *Mikrobiologische Diagnostik: Bakteriologie - Mykologie - Virologie - Parasitologie* Stuttgart: Thieme Verlag; 2009. p. 143-60.
28. Lagier JC, Edouard S, Pagnier I, Mediannikov O, Drancourt M, Raoult D. Current and past strategies for bacterial culture in clinical microbiology. *Clinical Microbiology Reviews*. 2015;28(1):208-36.
29. Hugerth LW, Andersson AF. Analysing Microbial Community Composition through Amplicon Sequencing: From Sampling to Hypothesis Testing. *Front Microbiol*. 2017;8:1561.

30. Messelhäuser U. Kultivierungsverfahren für Bakterien. In: Busch U, editor. Molekularbiologische Methoden in der Lebensmittelanalytik: Grundlegende Methoden und Anwendungen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 5-18.
31. Mikolajczyk R, Roesner LM. Grundlegende Aspekte zum Hautmikrobiom. *Der Hautarzt*. 2019;70(6):400-6.
32. Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? *Archives of disease in Childhood*. 2013;98(6):236-8.
33. van Dijk EL, Auger H, Jaszczyszyn Y, Thermes C. Ten years of next-generation sequencing technology. *Trends in Genetics*. 2014;30(9):418-26.
34. Mardis ER. Next-generation sequencing platforms. *Annual Review of Analytical Chemistry*. 2013;6:287-303.
35. Allaband C, McDonald D, Vazquez-Baeza Y, Minich JJ, Tripathi A, Brenner DA, et al. Microbiome 101: Studying, Analyzing, and Interpreting Gut Microbiome Data for Clinicians. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(2):218-30.
36. Lagier JC, Armougom F, Million M, Hugon P, Pagnier I, Robert C, et al. Microbial culturomics: paradigm shift in the human gut microbiome study. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(12):1185-93.
37. Keller PM, Hombach M, Bloemberg GV. 16S-rRNA-Gen-basierte Identifikation bakterieller Infektionen. *Bio Spektrum*. 2016:755-8.
38. Diakite A, Dubourg G, Dione N, Afouda P, Bellali S, Ngom, II, et al. Optimization and standardization of the culturomics technique for human microbiome exploration. *Scientific Reports*. 2020;10(1).
39. Bischoff SC, Meuer S. Darm und Immunsystem: Abwehr aus dem Bauch heraus *ARS MEDICI*. 2014;4:189-96.
40. Biesalski HK. Vitamine, Spurenelemente und Minerale - Indikation, Diagnostik, Therapie: Thieme Verlag; 2019.
41. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology* 2011;9(4):244-53.
42. Scharschmidt TC, Vasquez KS, Truong H-A, Gearty SV, Pauli ML, Nosbaum A, et al. A Wave of Regulatory T Cells into Neonatal Skin Mediates Tolerance to Commensal Microbes. *Immunity*. 2015;43(5):1011-21.
43. Gleissner S. Mikrobiologie der Haut: Neues über das kutane Mikrobiom. *Schweizer Zeitschrift für Dermatologie* 2018(1):37-43.

44. Rippke F, Schreiner V, Scwanitz H-J. The Acidic Milieu of the Horny Layer: New Findings on the Physiology and Pathophysiology of Skin pH. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2002;3(4):261-72.
45. Feingold R, Denda M. Regulation of permeability barrier homeostasis. *Clinics in Dermatology*. 2009;27:248-51.
46. Sfriso R, Egert M, Gempeler M, Voegeli R, Campiche R. Revealing the secret life of skin - with the microbiome you never walk alone. *International Journal of Cosmetic Science*. 2020;42(2):116-26.
47. Takeshita T, Kageyama S, Furuta M, Tsuboi H, Takeuchi K, Shibata Y, et al. Bacterial diversity in saliva and oral health-related conditions: the Hisayama Study. *Sci Rep*. 2016;6:22164.
48. Buchta V. Vaginal microbiome. *Ceska Gynekol*. 2018;83(5):371-9.
49. Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res*. 2013;69(1):137-43.
50. Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals *Journal of oral & maxillofacial pathology* 2019;23(1):122-8.
51. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, Yu W-H, et al. The human oral microbiome. *Journal of Bacteriology*. 2010;192(19):5002-17.
52. Costalonga M, Herzberg MC. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunology Letters*. 2014;162(2 Pt A):22-38.
53. Van't Hof W, Veerman EC, A.V. NA, A.J. L. Antimicrobial defense systems in saliva *Monographs in Oral Science*. 2014;24:40-51.
54. Gardenier JC, Hranjec T, Sawyer RG, Bonatti H. *Granulicatella adiacens* bacteremia in an elderly trauma patient. *Surg Infect (Larchmt)*. 2011;12(3):251-3.
55. Wang R, Kaplan A, Guo L, Shi W, Zhou X, Lux R, et al. The influence of iron availability on human salivary microbial community composition. *Microb Ecol*. 2012;64(1):152-61.
56. Gao L, Xu T, Huang G, Jiang S, Gu Y, Chen F. Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body. *Protein Cell*. 2018;9(5):488-500.
57. Ma B, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annual Review of Microbiology*. 2012;66:371-89.
58. Huang B, Fettweis JM, Brooks JP, Jefferson KK, Buck GA. The changing landscape of the vaginal microbiome. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2014;34(4):747-61.
59. Platz-Christensen JJ, Brandberg A, Wiqvist N. Increased prostaglandin concentrations in the cervical mucus of pregnant women with bacterial vaginosis. *Prostaglandins*. 1992;43(2):133-4.

60. Gupta K, Stapleton AE, Hooton TM, Roberts PL, Fenell CL, Stamm WE. Inverse Association of H₂O₂-Producing Lactobacilli and Vaginal Escherichia coli Colonization in Women with Recurrent Urinary Tract Infections. *Journal of Investigative Dermatology* 1998;187:446-50.
61. Baumgartner A. Bakterielle Vaginose: Bedeutung für die Schwangerschaft *ARS MEDICI DOSSIER* 2013;12:7-11.
62. Perucchini D, Betschart C, Fink D, Scheiner D. Das urogenitale Mikrobiom: Neue Möglichkeiten zur Diagnose und Therapie bei Infektionen, OAB und Harninkontinenz. *Gynäkologie*. 2019;4:19-23.
63. Boelsma E, van de Vijver L, Goldbohm RA, Klöpping-Ketelaars I, Hendriks H, Roza L. Human skin condition and its associations with nutrient concentrations in serum and diet *American Journal of Clinical Nutrition* 2003;77:348-55.
64. Clarke KA, Dew TP, Watson RE, Farrar MD, Osman JE, Nicolaou A, et al. Green tea catechins and their metabolites in human skin before and after exposure to ultraviolet radiation. *J Nutr Biochem*. 2016;27:203-10.
65. Vollmer DL, West VA, Lephart ED. Enhancing Skin Health: By Oral Administration of Natural Compounds and Minerals with Implications to the Dermal Microbiome. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10).
66. Hansen TH, Kern T, Bak EG, Kashani A, Allin KH, Nielsen T, et al. Impact of a vegan diet on the human salivary microbiota. *Sci Rep*. 2018;8(1):5847.
67. Tennert C, Reinmuth AC, Bremer K, Al-Ahmad A, Karygianni L, Hellwig E, et al. An oral health optimized diet reduces the load of potential cariogenic and periodontal bacterial species in the supragingival oral plaque: A randomized controlled pilot study. *Microbiologyopen*. 2020;9(8):e1056.
68. Sheth CC, Makda K, Dilmahomed Z, González R, Luzzi A, Jovani-Sancho Mdel M, et al. Alcohol and tobacco consumption affect the oral carriage of *Candida albicans* and mutans streptococci. *Lett Appl Microbiol*. 2016;63(4):254-9.
69. Johansson I, Esberg A, Eriksson L, Haworth S, Lif Holgersson P. Self-reported bovine milk intake is associated with oral microbiota composition. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193504.
70. De Filippis F, Vannini L, La Storia A, Laghi L, Piombino P, Stellato G, et al. The same microbiota and a potentially discriminant metabolome in the saliva of omnivore, ovo-lacto-vegetarian and Vegan individuals. *PLoS One*. 2014;9(11):e112373.

71. Murtaza N, Burke LM, Vlahovich N, Charlesson B, O'Neill HM, Ross ML, et al. Analysis of the Effects of Dietary Pattern on the Oral Microbiome of Elite Endurance Athletes. *Nutrients*. 2019;11(3).
72. Ribeiro AA, Azcarate-Peril MA, Cadenas MB, Butz N, Paster BJ, Chen T, et al. The oral bacterial microbiome of occlusal surfaces in children and its association with diet and caries. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180621.
73. Anderson AC, Rothballe M, Altenburger MJ, Woelber JP, Karygianni L, Lagkouvardos I, et al. In-vivo shift of the microbiota in oral biofilm in response to frequent sucrose consumption. *Sci Rep*. 2018;8(1):14202.
74. Michaud DS, Izard J, Rubin Z, Johansson I, Weiderpass E, Tjønneland A, et al. Lifestyle, dietary factors, and antibody levels to oral bacteria in cancer-free participants of a European cohort study. *Cancer Causes Control*. 2013;24(11):1901-9.
75. Kato I, Vasquez A, Moyerbrailean G, Land S, Djuric Z, Sun J, et al. Nutritional Correlates of Human Oral Microbiome. *J Am Coll Nutr*. 2017;36(2):88-98.
76. Song SD, Acharya KD, Zhu JE, Deveney CM, Walther-Antonio MRS, Tetel MJ, et al. Daily Vaginal Microbiota Fluctuations Associated with Natural Hormonal Cycle, Contraceptives, Diet, and Exercise. *mSphere*. 2020;5(4).
77. Tuddenham S, Ghanem KG, Caulfield LE, Rovner AJ, Robinson C, Shivakoti R, et al. Associations between dietary micronutrient intake and molecular-Bacterial Vaginosis. *Reprod Health*. 2019;16(1):151.
78. Poquet L, Clifford MN, Williamson G. Effect of dihydrocaffeic acid on UV irradiation of human keratinocyte HaCaT cells. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2008;476(2):196-204.
79. Afaq F, Adhami VM, Ahmad N, Mukhtar H. Inhibition of ultraviolet B-mediated activation of nuclear factor κ B in normal human epidermal keratinocytes by green tea Constituent (-)-epigallocatechin-3-gallate. *Oncogene*. 2003;22(7):1035-44.
80. Vacca-Smith AM, Van Wuyckhuysse BC, Tabak LA, Bowen WH. The effect of milk and casein proteins on the adherence of *Streptococcus mutans* to saliva-coated hydroxyapatite. *Archives of Oral Biology*. 1994;39(12):1063-9.
81. Wernersson J, Danielsson Niemi L, Einarson S, Hernell O, Johansson I. Effects of human milk on adhesion of *Streptococcus mutans* to saliva-coated hydroxyapatite in vitro. *Caries Research*. 2006;40(5):412-7.

82. Gross EL, Beall CJ, Kutsch SR, Firestone ND, Leys EJ, Griffen AL. Beyond *Streptococcus mutans*: dental caries onset linked to multiple species by 16S rRNA community analysis. *PLoS One*. 2012;7(10):1-10.
83. Bertolini M, Ranjan A, Thompson A, Diaz PI, Sobue T, Maas K, et al. *Candida albicans* induces mucosal bacterial dysbiosis that promotes invasive infection. *PLoS Pathog*. 2019;15(4):1-30.
84. Falsetta ML, Klein MI, Colonne PM, Scott-Anne K, Gregoire S, Pai CH, et al. Symbiotic relationship between *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* synergizes virulence of plaque biofilms in vivo. *Infect Immun*. 2014;82(5):1968-81.
85. Mirmonsef P, Hotton AL, Gilbert D, Gioia CJ, Maric D, Hope TJ, et al. Glycogen Levels in Undiluted Genital Fluid and Their Relationship to Vaginal pH, Estrogen, and Progesterone. *PLoS One*. 2016;11(4):1-10.
86. Mirmonsef P, Hotton AL, Gilbert D, Burgad D, Landay A, Weber KM, et al. Free glycogen in vaginal fluids is associated with *Lactobacillus* colonization and low vaginal pH. *PLoS One*. 2014;9(7):1-11.
87. Spear GT, French AL, Gilbert D, Zariffard MR, Mirmonsef P, Sullivan TH, et al. Human alpha-amylase present in lower-genital-tract mucosal fluid processes glycogen to support vaginal colonization by *Lactobacillus*. *J Infect Dis*. 2014;210(7):1019-28.
88. Raphael K. Recall Bias: A Proposal for Assessment and Control. *International Journal of Epidemiology* 1987;16(No. 2):167-70.
89. Shipitsyna E, Roos A, Datcu R, Hallen A, Fredlund H, Jensen JS, et al. Composition of the vaginal microbiota in women of reproductive age--sensitive and specific molecular diagnosis of bacterial vaginosis is possible? *PLoS One*. 2013;8(4):1-10.
90. White BA, Creedon DJ, Nelson KE, Wilson BA. The vaginal microbiome in health and disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2011;22(10):389-93.
91. Royce RA, Jackson TP, Thorp JM, Hillier SL, Rabe LK, Pastore LM, et al. Race/Ethnicity, Vaginal Flora Patterns, and pH During Pregnancy. *Sexually Transmitted Diseases*. 1999;26(2):96-102.
92. Bukin YS, Galachyants YP, Morozov IV, Bukin SV, Zakharenko AS, Zemskaya TI. The effect of 16S rRNA region choice on bacterial community metabarcoding results. *Scientific Data*. 2019;6:190007.
93. Willis C, Desai D, LaRoche J. Influence of 16S rRNA variable region on perceived diversity of marine microbial communities of the Northern North Atlantic. *FEMS Microbiology Letters*. 2019;366(13).

