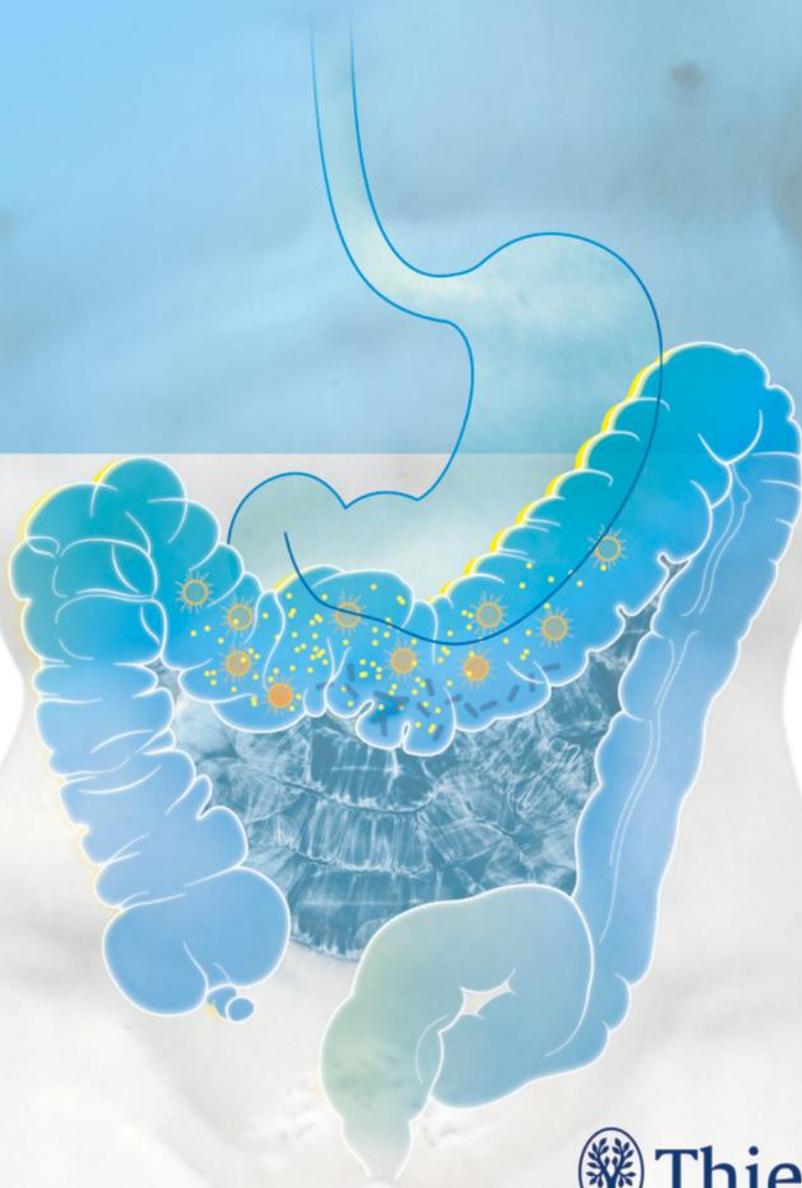


Probiotika, Präbiotika und Synbiotika

Herausgegeben von
Stephan C. Bischoff



Thieme

Probiotika, Präbiotika und Synbiotika

Herausgegeben von
Stephan C. Bischoff

Mit Beiträgen von

I. B. Autenrieth
I. Bergheim
St. C. Bischoff
R. Blank
M. Blaut
U. Bode
St. K. Böhm
Ch. P. Braegger
G. Breves
M. De Vrese
K. J. Domig
A. Donnet-Hughes
Ph. A. Eigenmann
P. Enck
Ch. M. A. P. Franz
J.-St. Frick
M. Gleis
F. Gunzer

J. Hacker
D. Haller
A. C. Hauer
K. J. Heller
H. Holst
W. H. Holzapfel
M. Huch
B. C. Johnston
A. Klinder
W. Kneifel
H. Krammer
W. Kruis
H. Lochs
G. Loh
M. Loos
R. Meier
F. Neumer
T. A. Ölschläger

O. Pabst
R. Pabst
A. Parlesak
B. L. Pool-Zobel
N. Rayes
G. Reuter
G. T. Rijkers
E. J. Schiffrin
H. Schmidt
J. Schölmerich
J. Schrezenmeier
T. Schütz
L. Steidler
H. M. Timmerman
S. Vohra
Th. Werfel
R. Wiest
Th. Zimmermann

49 Abbildungen
36 Tabellen

Georg Thieme Verlag
Stuttgart · New York

Bibliografische Information
der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet
diese Publikation in der Deutschen
Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische
Daten sind im Internet
über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe **dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.** Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

© 2009 Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
Telefon: +49/(0)7 11 / 89 31-0
Unsere Homepage: www.thieme.de

Printed in Germany

Zeichnungen: Piotr und Malgorzata Gusta, Paris
Umschlaggestaltung: Martina Berge, Erbach
Satz: Druckhaus Götz GmbH, 71636 Ludwigsburg
gesetzt in 3B2, Version 9.1, Unicode
Druck: Grafisches Centrum Cuno, 38240 Calbe

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden **nicht** besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Speicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

ISBN 978-3-13-144891-0

1 2 3 4 5 6

Zusammenspiel von intestinalem Immunsystem, Darmflora und Ernährung als Faktoren für gesundheitliches Wohlbefinden

Die Darmflora war bis vor wenigen Jahren unter Mediziner*innen selten ein Forschungsobjekt. Ihre gesundheitliche Bedeutung war unklar, ihre Komposition nur ansatzweise verstanden und als Zielorgan für therapeutische Interventionen wurde sie kaum wahrgenommen.

Inzwischen haben wir gelernt, dass Darmbakterien in enger Wechselwirkung mit Komponenten des Darmimmunsystems, des Darmepithels und des Darmnervensystems stehen, die zusammen mit ihren Sekretionsprodukten eine funktionelle Einheit bilden, welche heutzutage mit dem Begriff „Darmbarriere“ zusammengefasst wird. Darmbarriere ist somit weit mehr als eine mechanische Wand aus Epithelzellen, die – wie wir heute wissen – isoliert kaum überlebensfähig sind. Darmbarriere schließt auch mehr als Darmmukosa ein, denn die Immunzellen und insbesondere das enterische Nervensystem sind keineswegs nur in der Mukosa lokalisiert. Die Darmbarriere ist vielmehr die funktionelle Einheit, die die Abgrenzung zwischen Darmlumen und Körperinnerem sichert.

Die Besonderheit dieser Barriere liegt darin, dass sie gleichzeitig die Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme gewährleistet und das Eindringen von Bakterien und Toxinen verhindern muss. Dieser zunächst widersprüchlichen Aufgabe wird die Darmbarriere gerecht, indem sie eine komplexe, dabei aber auch flexible und selektive Einheit bildet, die differenziert, wann sie was in welchem Umfang durchlässt, die registriert, welche Substrate und Umgebungsbedingungen im Darmlumen vorliegen, und die protegert, wenn Warnsignale wahrgenommen werden.

Die Epithelzellen stehen als Grenzschicht zum Lumen in unmittelbarem Kontakt mit dem luminalen Milieu. Sie exprimieren zahlreiche bakterielle Erkennungsstrukturen (z.B. Toll-like-Rezeptoren) und bilden robuste Zell-Zell-Interaktionen,

die das Eindringen von Pathogenen erschweren. Darüber hinaus sind spezialisierte Epithelzellen an vielfältigen Aufgaben des Gastrointestinaltraktes beteiligt. Beispielsweise registrieren sogenannte „M-Zellen“ luminal Antigenen und präsentieren diese den in kleinen, in der Schleimhaut gelegenen Lymphfollikeln organisierten Lymphozyten. Panneth'sche Körnerzellen sezernieren Schleim und Peptide mit antibakteriellen Eigenschaften, wodurch das Anheften von luminalen Bakterien an Epithelzellen erschwert wird. Enterochromaffine Zellen bilden auf Dehnung und andere mechanische Reize hin Serotonin, dem Hauptbotenstoff für Darmnervenzellen und andere hormonartige Substanzen. Neueste Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass spezielle Epithelzellen im Gastrointestinaltrakt chemosensorische Eigenschaften besitzen und somit Nahrungs- und Duftstoffe registrieren können, wodurch bislang nur ansatzweise aufgeklärte Regulationsmechanismen initiiert werden. Die Darmflora, Nahrungsstoffe und andere luminalen Inhalte entpuppen sich als wichtige Regulatoren dieser Darmepithelien.

Das Darmimmunsystem hat in den letzten Jahren zunehmende Aufmerksamkeit erfahren. Zunächst war es die vorwiegend im Tiermodell beschriebene orale bzw. intestinale Toleranz, die Gegenstand zahlreicher Forschungsbemühungen war und mit den Besonderheiten des spezifischen mukosalen Immunsystems in Zusammenhang gebracht wurde. Dann wurde klar, dass auch die angeborene Immunität, die durch Epithelzellen, Makrophagen, Mastzellen und Granulozyten vermittelt wird, eine entscheidende Rolle spielt. Kürzliche Studien zeigten, dass angeborenes und spezifisches Immunsystem eng miteinander verzahnt sind, dass Immuntoleranz und regulatorische Mechanismen sowohl durch antigenspezifische Lymphozyten als auch durch Mastzellen und Makro-

phagen vermittelt werden, und dass dieselben Zelltypen an der Abwehr bakterieller Invasionen beteiligt sind. Das Darmimmunsystem ist nicht nur abhängig von antigenpräsentierenden Mittlerzellen, sondern es streckt mit Ausläufern dendritischer Zellen seine Fühler direkt ins Darmlumen aus. Es steht in enger Wechselwirkung mit dem enterischen Nervensystem durch komplexe Neuroimmuninteraktion, deren molekulare Basis Schritt für Schritt aufgeklärt wird. Schließlich kontrolliert das mukosale Immunsystem Wachstum und Entartung intestinaler Epithelzellen. Für die normale Entwicklung und Funktion des Darmimmunsystems ist die Interaktion mit Bakterien der Darmflora unverzichtbar. Wenn man sich die zahlreichen Aufgaben des Darmimmunsystems vergegenwärtigt, wird nachvollziehbar, warum schätzungsweise zwei Drittel der Lymphozyten unseres Körpers im Gastrointestinaltrakt lokalisiert sind.

Das Darmnervensystem wurde manchmal „Bauchhirn“ bezeichnet, weil es aus 100 Millionen Neuronen besteht, der mit Abstand größten Ansammlung in unserem Körper außerhalb des zentralen Nervensystems, welches 100 Milliarden enthält. Auffällig ist, dass dieses enterische Nervensystem (ENS), welches in zwei Plexi (Plexus submucosus und Plexus myentericus) gegliedert ist, interneuronale Vernetzungen aufweist, wie wir sie sonst nur im Gehirn oder Rückenmark kennen und dort als Voraussetzung für autonome und höhere Funktionen betrachten.

Tatsächlich bestätigten neurophysiologische Experimente, dass das ENS weitgehend ohne Input aus dem Zentralnervensystem (ZNS) funktioniert und nur wenige Efferenzen aufweist. Andererseits bestehen die Verbindungen zum ZNS zu 90% aus Afferenzen, wobei die Art der Informationen, die vom ENS in die Zentrale gemeldet werden, weitgehend unbekannt ist und diese unter normalen Umständen höchstwahrscheinlich größtenteils unbewusst verarbeitet werden. Neuere Daten belegen zahlreiche Schnittstellen zwischen ENS und Zellen des Darmimmunsystems. Beispielsweise interagieren intestinale Axone mit Mastzellen über Freisetzung von Transmittern und über anatomisch sowie funktionell nachweisbare Synapsen.

Die klinische Bedeutung solcher Interaktionen ist noch weitgehend unklar. Allerdings zeigten experimentelle Untersuchungen, dass bei Reizdarmsyndrom Mastzellen und Mastzell-Nerven-Synapsen akkumulieren und dass diese Veränderungen

mit der klinischen Symptomatik korrelieren. Grundlegende Störungen im ENS führen dagegen zu einem Verlust der Barriere. Insofern trägt auch das ENS zur Bildung der Darmbarriere und schließlich zur Erhaltung der Darmgesundheit bei.

Das Thema „Darmgesundheit“ ist in der modernen wissenschaftlichen Medizin noch kaum anerkannt. Dabei beschäftigt es große Teile der Bevölkerung, in der etwa 10% an Reizdarm, 15% an Nahrungsmittelunverträglichkeiten und 20% an chronischer Obstipation leiden. Für viele dieser Krankheitsbilder konnte inzwischen in klinischen Studien zweifelsfrei gezeigt werden, dass Probiotika, Präbiotika oder Synbiotika präventiv oder therapeutisch wirksam sind. Dabei ist klar, dass ein funktionierendes Zusammenspiel zwischen Darmflora und Darmbarriere mit ihren Komponenten Epithel, Darmimmunsystem und Darmnervensystem für die Darmgesundheit, d.h. die regelrechte Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme sowie die gleichzeitig erfolgreiche und schmerzfreie Protektion des Organismus, von essenzieller Bedeutung ist.

Leider sind die genannten Volksleiden, die im Vergleich zu anderen Erkrankungen zunächst eher harmlos wirken, aber bereits eindeutig fehlende Darmgesundheit anzeigen, bei vielen Ärzten und Betroffenen noch immer tabuisiert, sie kommen im Praxisalltag kaum zur Sprache und werden von der universitären Medizin wenig beforscht. Ursachen sind der vermeintlich geringe Schweregrad dieser Erkrankungen, was bezogen auf die Mortalität, nicht aber bezogen auf die Morbidität zutrifft und damit zusammenhängend die eher geringe Konsultation der Betroffenen von Universitätskliniken.

Ganz anders sieht es für das Kolonkarzinom aus, ebenfalls eine Manifestation fehlender Darmgesundheit, welches inzwischen zum häufigsten Tumor in der Gesamtbevölkerung der Industrieländer wurde und maßgeblich durch Ernährung und andere Umweltfaktoren begünstigt wird. Zentrale Aufgaben sind hier die Aufklärung über Risikofaktoren und wirksame Screening-Maßnahmen, aber auch die Weiterentwicklung der wissenschaftlichen Definition und der Erfassungsmethoden von Darmgesundheit, die das Wohlbefinden, aber auch die Leistungsfähigkeit einer Bevölkerung wie kaum ein anderer Bereich betrifft.

Inzwischen gibt es keine Zweifel mehr, dass Ernährung und Darmflora mit dem Darmimmunsystem bzw. der Darmbarriere in enger Wechselwirkung stehen, dies wird durch klinische Beobachtungen gestützt: Die sogenannte „Immunonutrition“, das sind zum Beispiel mit ausgewählten Aminosäuren Omega-3-Fettsäuren, aber auch mit Antioxidanzien oder sekundären Pflanzenstoffen angereicherte Nahrungsprodukte, kann das Immunsystem positiv beeinflussen.

Probiotika können durch Modulation von Darmflora und Darmbarrierefunktionen vor Infekten schützen. Andererseits behindert eine fehlende oder gestörte Darmflora die Entwicklung bzw. Funktion des Darmimmunsystems. Diese Beobachtungen haben Implikationen für zahlreiche chronische Erkrankungen, darunter Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Reizdarmsyndrom, Krebs, Allergie und rheumatische Erkrankungen. Aber auch akute Krankheitsbilder wie Infektionen bis hin zur schweren Sepsis des Intensivpatienten könnten von solchen Interaktionen abhängen und möglicherweise durch Probiotika positiv beeinflusst werden.

Die Datenlage zur klinischen Wirksamkeit von Probiotika als modulierende Agenzien in der Prävention oder Therapie von Erkrankungen hat in

den letzten ein bis zwei Jahrzehnten exponentiell zugenommen. Dadurch ist es schwierig geworden, den Überblick zu behalten und zwischen gesicherten Erkenntnissen und Spekulationen zu differenzieren. Ziel des vorliegenden Lehrbuchs ist es, dem Leser die derzeit bekannten und wissenschaftlich belegten Effekte von Probiotika in der Humanmedizin nahezubringen und auf die angeschnittenen Thematiken gezielt und präzise einzugehen. Ein weiteres Anliegen ist es darzulegen, welche Mechanismen den Effekten von Pro-, Prä- und Synbiotika zugrunde liegen und welche Probiotika-Stämme wir kennen (Buchteil I und II des Buches), um dann auf die einzelnen Krankheitsbilder einzugehen, die durch Einsatz von Probiotika verhindert oder günstig beeinflusst werden können (Buchteil III des Buches). Ausführungen zur Sicherheit des probiotischen Konzeptes runden das Werk ab. Zusammen mit meinen Mitautoren, denen ich zu großem Dank für die hervorragenden Beiträge verpflichtet bin, lade ich Sie ein zum Weiterlesen über ein neues, spannendes und höchst praxisrelevantes Gebiet in der Medizin: Probiotika, Präbiotika und Synbiotika!

Stephan C. Bischoff
Stuttgart, Juni 2009

Anschriften

Prof. Dr. med. Ingo B. Autenrieth

Institut für Medizinische Mikrobiologie
und Hygiene
Universitätsklinikum Tübingen
Elfriede-Aulhorn-Straße 6
72076 Tübingen

Dr. rer. nat. Ina Bergheim

Institut für Ernährungsmedizin (180)
Universität Hohenheim
Fruwirthstraße 12
70593 Stuttgart

Prof. Dr. med. Stephan C. Bischoff

Institut für Ernährungsmedizin (180)
Universität Hohenheim
Fruwirthstraße 12
70599 Stuttgart

Dr. Ricardo Blank

Nestlé HealthCare Nutrition
Nestec Ltd.
Grand Atrium
30, route des Avouillons
1196 Gland, Schweiz

Prof. Dr. rer. nat Michael Blaut

Abteilung für Gastrointestinale Mikrobiologie
Deutsches Institut für Ernährungsforschung
Potsdam-Rehbrücke
Arthur-Scheunert-Allee 114–116
14558 Nuthetal

Dr. rer. nat. Ulrike Bode

Institut für Funktionelle und
Angewandte Anatomie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Priv.- Doz. Dr. med. Stephan K. Böhm

Klinik für Allgemeine Innere Medizin
und Gastroenterologie
Katholische Kliniken Ruhrhalbinsel
Heidbergweg 22–24
45257 Essen

Prof. Dr. med. Christian P. Braegger

Abteilung für Gastroenterologie und Ernährung
Kinderspital Zürich
Steinwiesstraße 75
8032 Zürich, Schweiz

Prof. Dr. med. vet. Gerhard Breves

Physiologisches Institut der Stiftung
Tierärztliche Hochschule Hannover
Bischofsholer Damm 15, Geb. 102
30173 Hannover

Dr. rer. nat. Michael De Vrese

Bundesforschungsanstalt für Ernährung
und Lebensmittel
Hermann-Weigmann-Straße 1
24103 Kiel

Dipl.- Ing. Dr. nat. techn. Konrad J. Domig

Department für Lebensmittelwissenschaften
und -technologie
Universität für Bodenkultur Wien
Muthgasse 18
1190 Wien, Österreich

Dr. Anne Donnet-Hughes

Nestec Ltd.
Nestlé Research Center
PO Box 44, Vers-chez-les-Blanc
1000 Lausanne 26, Schweiz

Dr. med. Philippe A. Eigenmann

HUG
Allergologie Pédiatrique
Hôpital des Enfants
6, rue Willy-Donze
1211 Genève 14, Schweiz

Prof. Dr. Dipl.- Psych. Paul Enck

Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
Medizinische Universitätsklinik Tübingen
Fronsdbergstraße 23
72076 Tübingen

Priv.-Doz. Dr. D. Charles M. A. P. Franz

Max Rubner-Institut
Bundesforschungsinstitut für Ernährung
und Lebensmittel
Haid-und-Neu-Straße 9
76131 Karlsruhe

Dr. med. Julia-Stefanie Frick

Institut für Medizinische Mikrobiologie
und Hygiene
Universitätsklinikum Tübingen
Elfriede-Aulhorn-Straße 6
72076 Tübingen

Priv.-Doz. Dr. Michael Gleil

Institut für Ernährungswissenschaften
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Dornburger Straße 24
07743 Jena

Prof. Dr. med. Florian Gunzer

Institut für Medizinische Mikrobiologie
und Hygiene
Institut für Virologie
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus
Technische Universität Dresden
Fiedlerstraße 42
01307 Dresden

Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Jörg Hacker

Robert-Koch-Institut
Nordufer 20
13353 Berlin

Prof. Dr. rer. nat. Dirk Haller

Lehrstuhl für Biofunktionalität der Lebensmittel
Technische Universität München
Am Forum 5
85350 Freising-Weißenstephan

Prof. Dr. med. Almuthe C. Hauer

0191 Klinische Abteilung für allgemeine Pädiatrie
Univ.-Klinik für Kinder – und Jugendliche
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 30
8036 Graz, Österreich

Prof. Dr. rer. nat. Knut J. Heller

Institut für Mikrobiologie und Biotechnologie
Max Rubner-Institut
Hermann-Weigmann-Straße 1
24103 Kiel

Dr. rer. nat. Hasso Holst

Life Sciences Consulting
In den Gärten 12
59348 Lüdighausen

Prof. Dr. Wilhelm H. Holzapfel

Insheimer Straße 27
76865 Rohrbach

Dr. rer. nat. Melanie Huch

Max Rubner-Institut
Bundesforschungsinstitut für
Ernährung und Lebensmittel
Haid-und-Neu-Straße
976131 Karlsruhe

Bradley C. Johnston, ND PhD (cand)

1047 Research Transition Facility CARE Programm,
Departement of Pediatrics
University of Alberta
8308 – 114 Street
Edmonton, Alberta T6G 2E1, Kanada

Dr. rer. nat. Annett Klinder

Research Fellow
Department of Food Biosciences
School of Chemistry, Food Bioscience and
Pharmacy University of Reading
Whiteknights, PO Box 226
Reading RG6 6AP, Großbritannien

Prof. Dr. Wolfgang Kneifel

Abteilung für LM-Qualitätssicherung
Department für Lebensmittelwissenschaften
und -technologie
Universität für Bodenkultur Wien
Muthgasse 18
1190 Wien, Österreich

Prof. Dr. med. Heiner Kramer

Gastroenterologie und Ernährungsmedizin am
End- und Dickdarmzentrum Mannheim
Bismarckplatz 1
68165 Mannheim

Prof. Dr. med. Wolfgang Kruis

Abteilung für Innere Medizin
Evangelisches Krankenhaus Kalk
Buchforststraße 2
51103 Köln

Prof. Dr. med. Herbert Lochs

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt
Gastroenterologie, Hepatologie und
Endokrinologie
Charité Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
10117 Berlin

Dr. med. vet. Gunnar Loh

Deutsches Institut für Ernährungsforschung
Potsdam-Rehbrücke
Arthur-Scheunert-Allee 114 – 116
14558 Nuthetal

Michaela Loos

Departement for Molecular
Biomedical Research
VIB
Research Fund of the Ghent University
B-9052 Ghent, Belgium

Prof. Dr. med. Rémy Meier

Abteilung für Gastroenterologie,
Hepatologie und Ernährung
Kantonsspital Liestal
Medizinische Universitätsklinik
Rheinstraße 26
4410 Liestal, Schweiz

Dr. sc. hum. Franka Neumer

Mozartstraße 17 a
67061 Ludwigshafen

Dr. Tobias A. Ölschläger

Institut für Molekulare Infektionsbiologie
Universität Würzburg
Röntgenring 11
97070 Würzburg

Prof. Dr. rer. nat. Oliver Pabst

Institut für Immunologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30623 Hannover

Prof. Dr. med. Reinhard Pabst

Institut für Funktionelle und
Angewandte Anatomie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

**Associate Prof. Dr. rer. nat. habil.
Alexsandr Parlesak**

Nutritional Immunology Group (NIG)
Center for Biological Sequence Analysis (CBS)
Department of Systems Biology
Søltofts Plads Bygning 224
2800 Kgs. Lyngby, Dänemark

Prof. Dr. habil. Beatrice L. Pool-Zobel †

Abteilung für Ernährungstoxikologie
Institut für Ernährungswissenschaften
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Dornburgerstraße 24
07743 Jena

Priv.- Doz. Dr. med. Nada Rayes

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie (CVK)
Charité Campus Virchow Klinikum
Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Prof. em. Dr. Dr. h.c. Gerhard Reuter

Damsdorfer Weg 15
14109 Berlin

Dr. Ger T. Rijkers

Department of Pediatric
Immunology and Surgery
University Medical Center Utrecht
P.O.Box 85090
3508 AB Utrecht, Niederlande

Dr. med. Eduardo J. Schiffrin

Nestlé HealthCare Nutrition
Nestec Ltd.
Grand Atrium
30, route des Avouillons
1196 Gland, Schweiz

Prof. Dr. rer. nat. Herbert Schmidt

FG Lebensmittelmikrobiologie 150A
 Institut für Lebensmittelwissenschaft
 und Biotechnologie
 Universität Hohenheim
 Garbenstraße 28
 70599 Stuttgart

Prof. Dr. med. Jürgen Schölmerich

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
 Klinikum der Universität Regensburg
 93042 Regensburg

Prof. Dr. med. Jürgen Schrezenmeir

Institut für Physiologie und
 Biochemie der Ernährung – PBE
 Bundesforschungsanstalt für Ernährung und
 Lebensmittel
 Hermann-Weigmann-Straße 12
 4103 Kiel

Dr. rer. nat. Tatjana Schütz

Medizinische Klinik mit
 Schwerpunkt Gastroenterologie
 Hepatologie und Endokrinologie
 Charité Universitätsmedizin Berlin
 Charitéplatz 1
 10117 Berlin

Prof. Dr. Lothar Steidler

Technology Development
 ActoGeniX NV
 Technologiepark 4
 9052 Zwijnaarde, Belgien

Dr. Harro M. Timmerman

Department of Pediatric
 Immunology and Surgery
 University Medical Center Utrecht
 P.O.Box 85090
 3508 AB Utrecht, Niederlande

Prof. Dr. Sunita Vohra

Department of Pediatrics
 University of Alberta
 8308 – 114 Street
 Edmonton Alberta T6G 2E1, Kanada

Prof. Dr. med. Thomas Werfel

Abteilung Immundermatologie und
 experimentelle Allergologie
 Medizinische Hochschule Hannover
 Ricklinger Straße 5
 30449 Hannover

Priv.- Doz. Dr. med. R. Wiest

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
 Klinikum der Universität Regensburg
 93042 Regensburg

Prof. Dr. med. Theodor Zimmermann

Schwerpunkt Kinderpneumologie
 Kinder- und Jugendklinik
 Universitätsklinikum Erlangen
 Loschgestraße 15
 91054 Erlangen

I Grundlagen zur Darmflora und intestinales Immunsystem

1 Aufbau und Funktion der intestinalen Mikrobiota des Menschen 2

M. Blaut, G. Loh

Einleitung	2	Gemischte Säuregärung	13
Methoden zur Untersuchung der intestinalen Mikrobiota	2	Propionsäuregärung	13
Entwicklung und Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota	4	Buttersäuregärung	13
Die intestinale Mikrobiota des Säuglings ..	5	Vergärung von Aminosäuren	14
Die intestinale Mikrobiota des Erwachsenen	5	Interaktionen zwischen Mikrobiota und Wirt	15
Bakterieller Stoffwechsel im Darm	7	Metaboliten des bakteriellen Stoffwechsels	15
Substrate für die mikrobielle Fermentation im Kolon	7	Gallensäuremetabolismus	16
Gärungstypen und wichtige Fermentationsprodukte	10	Polyphenole	16
Milchsäuregärung	12	Arbutin	18
		Einfluss der intestinalen Mikrobiota auf die Morphologie des Verdauungstraktes	18
		Darmpathogene Mikroorganismen	19
		Ausblick	21

2 Aufbau und Funktion des Darmimmunsystems 24

U. Bode, R. Pabst

Einleitung	24	„Cryptopatches“ (CP)	28
Der Darm als Ort der Induktion und Funktion von IgA-Antikörpern	24	Isolierte Lymphfollikel (ILF)	28
Induktive Seite des Darmimmunsystems	26	Mesenteriale Lymphknoten (mLN)	28
Peyer'sche Platten (PP)	26	Intra- und subepitheliale dendritische Zellen	29
Membranöse Epithelialzellen (M-Zellen) ..	27	Ausführender Arm des Darmimmunsystems ..	30
Appendix vermiformis (Wurmfortsatz) ...	27	Intraepitheliale Lymphozyten (IEL)	30
Lymphozytengefüllte Villi (LFV)	27	Lamina propria (LP)	30

3 Wechselwirkung zwischen Darmflora und intestinalem Immunsystem 33

J.-St. Frick, I. B. Autenrieth

Funktionen der Darmflora	33	Antigensampling	39
Erkennung von Mikroorganismen durch das Immunsystem des Darmes	33	Transport durch Enterozyten	39
Das angeborene Immunsystem	34	Transport über M-Zellen	39
Pattern recognition receptors (PRR) und deren Funktionen	35	Transport durch dendritische Zellen	40
Unterscheidung zwischen MAMPs und PAMPs kommensaler und pathogener Bakterien	36	Antigenspezifische Antwort	40
Intestinale Barriere	37	B-Zell-Antworten	40
Tight Junctions	37	T-Zell-Antworten	40
Antimikrobielle Peptide (Defensine)	38	Orale Toleranz	40
		Gnotobiotische Tiermodelle	41
		Tiermodelle zu chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	42

4 Darmepithelzellen als interaktive Schnittstelle zwischen Bakterien und Immunsystem 45

D. Haller

Einleitung	45	Einfluss von Immunmediatoren auf die Funktion von Darmepithelzellen	48
Intestinale Epithelzellen als integraler Bestandteil der Barriere- und Immunfunktion im Darm	45	Regulation zellulärer Stressmechanismen .	48
Darm als Kommunikationsorgan zwischen Bakterien und Signalen des Immunsystems: Regulation von Entzündungsprozessen	47	Mikrobielle Wechselwirkungen im Darm: Epithelzellen als Zielzellen probiotischer Effekte	50
Bedeutung von Mustererkennungsrezeptoren auf Entzündungsprozesse	47	Ausblick	52

5 Der Einfluss der kommensalen Flora auf die intestinale Toleranz 55

O. Pabst

Einleitung	55	Toleranz gegenüber der Darmflora	58
Zentrale und periphere Toleranz	55	Die Funktion von Interleukin-10 und Transforming Growth Factor- β	59
Orale Toleranz	56	Die Unterscheidung zwischen harmlos und gefährlich	60
Effektor-Mechanismen der oralen Toleranz	57	Zusammenfassung	60
Antigenaufnahme, -transport und -präsentation	58		

6 Bakterielle Erkennungsstrukturen und intestinale Barriere 62

A. Parlesak

Einleitung	62	Intestinale Barriere	66
Bakterielle Erkennungsstrukturen (PAMPs) und zugehörige Rezeptoren	63	Sekrete und Motilität	66
Endotoxine	63	Mukus	66
Lipoproteine	64	Tight Junctions	66
Peptidoglykan/Muramyl-dipeptid	64	Antimikrobielle Peptide	66
(Lipo-)Teichonsäure	65	Sekretorisches IgA	67
Hypomethylierte CpG-DNA	65	Galle und ihre Bestandteile	67
Flagellin und andere PAMPs (dsRNA, fMLP, Zymosan)	65	Krankheits- und ernährungsbedingte Einschränkungen der Darmbarriere	67

7 Rolle von Darmflora und Darmbarriere in der Entstehung chronischer Lebererkrankungen 69

I. Bergheim

Einleitung	69	Nicht-alkoholbedingte Fettlebererkrankung ..	70
Alkoholbedingte Fettlebererkrankungen	69	Zusammenfassung und Ausblick	72

II Taxonomie und Funktion von Probiotika, Präbiotika und Synbiotika

8 Definition und Wirkmechanismen der Probiotika, Präbiotika und Synbiotika 76

T. A. Ölschläger, J. Hacker

Definitionen	76	Wirkmechanismen	77
Probiotika	76	Immunmodulation	77
Präbiotika	76	Wirkung auf andere Mikroorganismen	79
Synbiotika	77	Antikarzinogene Effekte	83
		Zusammenfassung	85

9 „Pharmakokinetik“ und Sicherheit von Probiotika 88

K. J. Heller

Einleitung	88	Kriterien zur Beurteilung der Sicherheit	91
Gesetzliche Regelungen	88	Spezifische Eigenschaften der Stämme	91
Sicherheit von Probiotika	89	Wechselwirkungen mit dem Wirt	92
„Pharmakokinetik“ von Probiotika	90	QPS-Konzept – Qualified Presumption of Safety	92
		Schlussfolgerungen	93

10 Historischer Hintergrund	95		
<i>G. Reuter</i>			
Einführung	95	Die Einführung des Probiotikum-Prinzips	99
Epochale Entdeckungen der Mikrobiologie in ihrer Beziehung zur Mikroökologie	96	Erweiterung des Probiotikumprinzips durch die Einführung des Präbiotikumprinzips und die Kombination beider zu dem Prinzip	
Anfänge einer Bakterientherapie nach dem Substitutionsprinzip	97	Synbiotikum	100
		Ausblick	101
11 Taxonomie von Milchsäurebakterien mit probiotischer Kapazität	103		
<i>W. Kneifel, K. J. Domig</i>			
Einleitung	103	Methoden der Identifizierung, Charakterisierung und Differenzierung	110
Allgemeine Charakteristik probiotischer Milchsäurebakterien	103	Molekularbiologische Methoden der Taxonomie	110
Generelle Aspekte der Systematik	104	Molekularbiologische Typisierung und individuelle Charakterisierung	111
Begriffe	104	Ergänzende Methoden der Charakterisierung und Differenzierung	114
Taxonomische Stellung von Milchsäurebakterien und Bifidobakterien	105	Taxonomie und qualitative Selektionskriterien für Probiotika	114
Entwicklungen in der Taxonomie probiotischer Milchsäurebakterien	106	Ausblick	115
Gattungsspezifische Merkmale	108		
Andere Milchsäurebakterien	110		
12 Probiotische Kapazität von Enterokokken	118		
<i>Ch. M. A. P. Franz, M. Huch, W. H. Holzapfel</i>			
Einleitung	118	Sicherheit probiotischer Enterokokken	125
Die Gattung Enterococcus	118	Enterokokken als opportunistische humanpathogene Keime	125
Lebensraum	119	Vorkommen und Bedeutung von Virulenzfaktoren bei Enterokokken	126
Vorkommen	119	Sicherheit neuer Enterokokken-Stämme im Hinblick auf ihren Einsatz bei Lebensmitteln oder als Probiotika	128
Gastrointestinaltrakt	119	Schlussfolgerung aus juristischer Sicht	128
Enterokokken in Lebensmitteln	120		
Enterokokken als Probiotika	120		
Anwendungsgebiete von Enterokokken-Probiotika beim Menschen	120		
Anwendungsgebiete von Enterokokken-Probiotika bei Tieren	124		

13 Escherichia coli – Pathogenitätsfaktoren und probiotisches Potenzial ... 132

H. Schmidt, F. Gunzer

Einleitung	132	Enteroaggregative E. coli (EAEC)	137
E. coli: eine heterogene Spezies	132	Enterotoxische E. coli (ETEC)	137
Extraintestinale E. coli (ExPEC)	134	Diffus adhärierende E. coli (DAEC)	138
Uropathogene E. coli (UPEC)	134	Probiotische E. coli	139
Sepsis verursachende E. coli (SEPEC)	135	E. coli Nissle 1917	139
Meningitis verursachende E. coli (MENEC)	135	Weitere probiotische E. coli	141
Intestinale E. coli	136	Zusammenfassung und	
Enteropathogene E. coli (EPEC)	136	Schlussbemerkungen	141
Enterohämorrhagische E. coli (EHEC)	136		

14 Probiotische Hefen 144

G. Breves, H. Holst

Einleitung	144	Experimentelle Anwendungen	146
Pharmakokinetik	144	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	146
Klinische Anwendungen	144	HIV-assoziierte Diarrhöen	147
Antibiotikaassoziierte Diarrhöen	145	Saccharase-Isomaltase-Mangel	147
Therapien akuter Durchfallerkrankungen ..	145	Mögliche Wirkmechanismen auf zellulärer Ebene	147
Prophylaxe der Reisediarrhö	146		
Diarrhöen unter Sondenernährung bei Intensivpatienten	146		

15 Das Multi-Spezies-Konzept 151

H. M. Timmerman, G. T. Rijkers

Einleitung	151	Anwendung des Multi-Spezies-Konzepts zum Design neuer krankheitsspezifischer Probiotika	154
Hypothese: Multi-Spezies-Probiotika sind wirksamer als einfache Probiotika	151	Zusammenfassung	155
Mögliche Mechanismen der synergistischen Wirkungen von Multi-Spezies-Probiotika	152		

16 Genetisch modifizierte Probiotika 158

M. Loos, Ph. A. Eigenmann, L. Steidler

Lactococcus lactis	158	Verabreichung von Trefoil-Faktoren (TFF) ..	164
Sekretion heterologer Proteine durch L. lactis	159	Verabreichung von Antikörpern	165
Verabreichung therapeutischer Proteine	159	Umwelt-Sicherheit	166
Verabreichung von Antigenen	160	Zusammenfassung und Ausblick	168
Verabreichung von Zytokinen	161	Danksagungen	171

III Präventive und klinische Bedeutung von Probiotika, Präbiotika und Synbiotika

17 Präventive Bedeutung von probiotischen Joghurts 174

M. De Vrese, J. Schrezenmeir

Einleitung	174	Durchfälle auf Grund von Lactose-	
Definition	174	intoleranz	180
Was versteht man unter probiotischen		„Gastrointestinales Wohlbefinden“	181
Lebensmitteln?	174	Entzündliche Darmerkrankungen	181
Probiotische Lebensmittel sind keine		Reizdarm und Obstipation	181
Arzneimittel	175	Fermentierte Milchprodukte bei	
Wirkungsweise	177	urogenitalen Infekten	181
Probiotische Gesundheitseffekte		Wirkung von probiotischen Joghurt-	
fermentierter Milchprodukte	178	produkten bei „Winter-“, insbesondere	
Beeinflussung der Darmflora und des		Atemwegsinfekten	182
intestinalen Milieus	178	Allergische Erkrankungen	182
Immunomodulatorische Eigenschaften		Fermentierte Milchprodukte, Blutlipide und	
von fermentierten Milchprodukten	178	das koronare Herzerkrankungsrisiko	182
Akute, durch virale oder bakterielle		Blutdrucksenkung und andere Gesund-	
Infektion oder Aberrationen der eigenen		heitseffekte fermentierter Milchprodukte .	183
Darmflora verursachte Durchfälle	179	Zusammenfassung	184
<i>Helicobacter pylori</i>	179		

18 Medizinische Bedeutung von Präbiotika und Synbiotika 186

R. Meier

Einleitung	186	Einsatz von Synbiotika in klinischen Studien .	188
Präbiotika	186	Klinische Erfahrung bei chronischen	
Probiotika	187	Erkrankungen	189
Synbiotika	188	Klinische Erfahrungen bei chirurgischen	
		und Intensivpatienten	189
		Zusammenfassung	192

19 Probiotika und Präbiotika zur Prävention und Behandlung von infektiösen Diarrhöen bei Kindern 194

A. C. Hauer

Einleitung	194	Prävention und Therapie gastrointestinaler	
Akute Diarrhö	194	Infektionen mit Probiotika	195
Definition	194	Pathomechanismen bei gastrointestinalen	
Management	194	Infektionen	195
		Prävention der akuten Gastroenteritis . . .	195
		Therapie der akuten Gastroenteritis	199

Prävention und Therapie gastrointestinaler Infektionen mit Präbiotika 201
 Wirkmechanismen 201
 Prävention der akuten Gastroenteritis 201
 Therapie der akuten Gastroenteritis 203

Prävention der antibiotikaassoziierten Diarrhö 203
Zusammenfassung 203
 Ausblick 203

20 Probiotika und antibiotikaassoziierte Diarrhö bei Erwachsenen und Kindern 206

B. C. Johnston, S. Vohra

Einleitung 206
 Antibiotikaassoziierte Diarrhö 206
 Klinik und Erregerspektrum der AAD 206
 Therapieoptionen bei AAD 207

Wirksamkeit von Probiotika für die Prävention antibiotikaassoziiierter Diarrhö .. 207
Sicherheit von Probiotika bei Erwachsenen und Kindern 213
Beschränkungen der bisherigen Forschung und Ausblick 213

21 Probiotika zur Prophylaxe und Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen 216

St. K. Böhm, W. Kruis

Einleitung 216
 Rolle der intestinalen Flora in der Pathogenese der CED 216
 Mögliche Wirkmechanismen von Probiotika 217
Einsatz von Probiotika bei CED 218

Klinische Studien 221
 Colitis ulcerosa – Remissionserhaltung 221
 Colitis ulcerosa – akuter Schub 222
 Pouchitis 225
 Morbus Crohn 226
Zusammenfassung und Ausblick 228

22 Beeinflussung des Reizdarmsyndroms und der Obstipation durch Pro- und Präbiotika 232

H. Krammer, F. Neumer, P. Enck

Einleitung 232
Störung der Darmflora beim Reizdarmsyndrom 232
Probiotische Beeinflussung der Darmflora beim Reizdarmsyndrom 235
 Einzelstämme 236

Kombinationspräparate 237
Probiotische Beeinflussung der Darmflora bei chronischer Obstipation 238
Präbiotika in der Therapie des Reizdarmsyndroms 239
Zusammenfassung und Ausblick 239

23 Effekte von Probiotika, Präbiotika und Synbiotika auf Dickdarntumoren 243

A. Klinder, B. L. Pool-Zobel, M. Gleil

Epidemiologische Studien	243	Humane Interventionsstudien	246
Effekte von Probiotika	243	Effekte von Synbiotika	247
In-vitro-Studien und Studien an Versuchstieren	243	Studien an Versuchstieren	247
Humane Interventionsstudien	244	Humane Interventionsstudien	247
Effekte von Präbiotika	244	Mechanismen bei der Chemoprävention von Dickdarntumoren	247
In-vitro-Studien und Studien an Versuchstieren	244	Effekte von Probiotika auf Blasenkrebs	248
		Zusammenfassung	248

24 Darmflora und Probiotika bei Adipositas und metabolischem Syndrom 252

St. C. Bischoff

Einleitung	252	Rolle der Darmbarriere und der bakteriellen Translokation bei Adipositas und metabolischem Syndrom	254
Metabolische Bedeutung der Darmflora	252	Therapeutische Konsequenzen	255
Veränderung der Darmflora bei Adipositas ..	253	Adipositaschirurgie und Darmflora	256
Pathophysiologische Bedeutung der Veränderung der Darmflora	254	Zusammenfassung	258

25 Einsatz von Probiotika und Synbiotika bei Lebererkrankungen 260

R. Wiest, J. Schölmerich

Einleitung	260	Pro-/Synbiotika und Schweregrad bzw. Komplikationen der Leberzirrhose	265
Bakterielle Translokation (BT) und chronische Lebererkrankungen	260	Effekt einer probiotischen Therapie auf die Leberfunktion bei Leberzirrhose	265
Bedeutung der gesteigerten bakteriellen Translokation	260	Pro-/Synbiotika zur Prophylaxe bakterieller Infektionen	266
Auswirkungen der gesteigerten bakteriellen Translokation bei Leberzirrhose	261	Pro-/Synbiotika und nichtalkoholische und alkoholische Fettlebererkrankungen	267
Pathophysiologische Mechanismen der Entwicklung einer gesteigerten BT bei Leberzirrhose	263	Nichtalkoholische Fettlebererkrankung ..	267
Effekte von Probiotika auf die Pathomechanismen der BT	264	Alkoholische Fettlebererkrankung	268
Bei Zirrhosepatienten eingesetzte Pro- und Synbiotika	265	Pro-/Synbiotika und andere Lebererkrankungen	268
		Zusammenfassung und Ausblick	269

26 Probiotika bei Atemwegserkrankungen 273

Th. Zimmermann

Einleitung	273	Probiotika und allergische	
Probiotika und Lungenerkrankungen	273	Atemwegserkrankungen	274
		Schlussfolgerung	274

27 Allergieprävention und Behandlung der atopischen Dermatitis mit Probiotika 276

Th. Werfel

Einleitung	276	Prävention von allergischen Erkrankungen	
Darmflora des Allergikers	276	durch Probiotika: Kontrollierte Studien	277
Rationale für den Einsatz von Probiotika		Behandlung der atopischen Dermatitis mit	
gegen Allergien	276	Laktobazillen	280

28 Probiotika bei Früh- und Neugeborenen 283

Ch. P. Braegger

Einleitung	283	Sicherheit von Probiotika bei Früh- und	
Nekrotisierende Enterokolitis	284	Neugeborenen	286

29 Probiotika, Präbiotika und Synbiotika in der Chirurgie und bei kritisch Kranken auf der Intensivstation 289

N. Rayes, T. Schütz, H. Lochs

Einleitung	289	Gemischte allgemeinchirurgische Patienten	296
Rationale für den Einsatz von Probiotika bei		Leberresektion, Transplantation	296
kritisch Kranken	289	Schwere akute Pankreatitis	297
Die Darm-Sepsis-Hypothese	289	Traumatologie, gemischte intensiv-	
Wirkung von Probiotika auf andere		medizinische Patienten	298
Bakterien	290	Probiotika zur Verhinderung oder Therapie	
Wirkung von Probiotika auf das gastro-		von Clostridium-difficile-Infektionen und	
intestinale Immunsystem	291	antibiotikainduzierten Diarrhöen bei	
Klinische Effekte: Infektionsprophylaxe		Intensivpatienten	298
durch Probiotika in der chirurgischen		Sicherheit von Probiotika	298
Intensivmedizin	291	Zusammenfassung und Ausblick	299
Pankreasresektion	295		

30 Synopsis: Aktuelle und zukünftige Argumente für den Einsatz von Probiotika, Präbiotika und Synbiotika	302
<i>A. Donnet-Hughes, R. Blank, E. J. Schiffrin</i>	
Einleitung	302
Ernährungsstrategien zur Modifikation von Wirtsreaktionen	302
Interaktionen zwischen Wirt und mikrobieller Flora	303
Gut und Böse auf der Ebene der Zellkommunikation	303
Vermeidung überschießender Reaktionen auf Kommensalen	305
Metabolischer Austausch zwischen Mikrobiota und Wirt	306
Neue Anwendungen oder eine neue Sicht alter Anwendungen	307
Ausblick	308
Sachverzeichnis	312

Abkürzungen

AAD	Antibiotikaassoziierte Diarrhö	CDAD	Clostridium Difficile-Associated Disease
AAF	Aggregative Adhärenzfimbrien	CDAI	Crohn's Disease Activity Index
AAFCO	Association Of American Feed Control Officials	CDD	C. difficile-assoziierte Diarrhö
Abstr.	liegt nur als Abstract vor	CDT-V	Cytolethal Distending Toxin
Ace, Acm	Adhäsion to Collagen of E. faecalis/E. faecium	CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
ADP	Adenindiphosphat	CFA/1	Kolonisations-Faktor-Antigen
AE	Attaching and Effacing-Läsionen	CFU	Colony Forming Units
aP	akute Pankreatitis	cGMP	Guanosinmonophosphat
APACHE-II-Score	Acute Physiology and Chronic Health Evolution	CI	Konfidenzintervall
APC	Antigen präsentierende Zellen	CLA	cis-12-konjugierte Linolsäure
aPKC	TJ-assoziierte Kinasen	CLR	C-Type Lectin-Rezeptor
ARDRA	Amplified Ribosomal Restriction Analysis	CNF1	Zytotoxisch-nekrotisierender Faktor
AS	Aggregationssubstanz	COX-2	gehört zu einer Gruppe entzündungshemmender Arzneistoffe
ASH	Alkoholische Steatohepatitis	CP	Cryptopatches
ATP	Adenintriphosphat	CpG	Cytosin-Guanin-Einheiten
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.	Csp	Control of Signal Production
BFM	Bifidobakterien fermentierte Milch	Cyl	Cytolysin
BFP	Bundle Forming Pili	DAEC	Diffus adhärierende E. coli
BgVV	Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin	DAI	Dynamischer Aktivitätsindex
Bifico	Bifidobakterien	DC	Dendritische Zellen
BIO-THREE	Bacillus mesentericus	DFM	Direct-fed microorganism
BPI	Bactericidal/Permeability-increasing Protein	DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen
BSH	Bile Salt Hydrolase	DMH	1,2-Dimethylhydrazin
BT	Bakterielle Translokation	DNA	Desoxyribonukleinsäure
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit	dsRNA	doppelsträngige Ribonukleinsäure
caCDAD	Community-Acquired CDAD	DSS-Kolitis	Dextran Sulfat-Natrium (Dextran Sulfat-Natrium)
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat	EAEC	Enteroaggregative E. coli
CAPP 1, 2	Concerted Action Polyp Prevention	EAF	Enteropathogenic Adherence Factor
CD 4, 14	Cluster of Differentiation	EAST 1	Hitzestabiles Enterotoxin 1
		EcN	Escherichia coli Stamm Nissle
		EfaA_{fs}, EfaA_{fm}	Endocarditis antigen from E. faecalis/E. faecium

EFSA	European Food Safety Authority (Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit)	HE	Hepatische Enzephalopathie
EGF	Epidermal Growth Factor	HeLa	Epithelzelle eines Zervixkarzi- noms (permanente Zelllinie)
EHEC	Enterohämorrhagische E. coli	HEp-2	Humane Tumorzelllinie
E-Hyl	EHEC-Hämolsin	HEV	Hochendotheliale Venulen
EIEC	Enteroinvasive E. coli	HIV	Humanes Immundefizienz- Virus, Human immuno- deficiency virus
EIET	Enteroinvasives Enterotoxin	HLA-E	Major histocompatibility Complex, Class I, E
EPEC	Enteropathogene E. coli	HMO	Human Milk Oligosaccharides (Oligosaccharide)
ER	Endoplasmatisches Retikulum	HPS	Hepatopulmonales Syndrom
ERK	Extracellular Signal-Regulated Kinase	HQ	Hydroquinon
Esp	Enterokokken-Oberflächen- Protein	HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom
Esp_{Fs}, Esp_{Fm}	Enterococcal Surface Protein	HZS	Hyperdynames Zirkulations- syndrom
EspP	Exportierte Serinproteinase	ial	Invasion Associated Locus
ETEC	Enterotoxische E. coli	IBD	Chronic Inflammatory Bowel Disease
ExPEC	Extraintestinale E. coli	ibeA	Invasin IbeA
FAE	Follikelassoziertes Epithel	IBS	Irritable bowl syndrome
FAO	Food and Agriculture Organization	ICAM	Intrazelluläre Adhäsionsmole- küle
FAP	Familiäre adenomatöse Polypose	IDF	Internationaler Milchwirt- schaftsverband
Fiaf	Fasting-Induced Adipocyte Factor	IEL	Intraepitheliale Lymphozyten
fim	Typ-1-Fimbrien	IFN	Interferon
fMLP	N-formylierte Tripeptid Met-Leu-Phe	IL	Interleukin
foc	F1C-Fimbrien	ILF	Isolierte Lymphfollikel
FOS	Fructo-Oligosaccharide	IPAA	Ileoanale Pouchanastomose
FOX-P3	ein Marker für eine Gruppe von regulatorischen T-Zellen	IRAK	IL-1-rezeptoraktivierte Kinase
FPR	Formylpeptid-Rezeptoren	IRF	Interferon-regulierte Faktoren
G	Guanin	iroN	Eisenaufnahmesystem
GALT	darmassoziierte lymphatische Gewebe	Irp2	Eisenaufnahmesystem
Gb3	Oberflächenrezeptor Globotriaosylceramid	IS	Immunstimulation
GC-Gehalt	Guanin- und Cystin-Gehalt der DNA	ISO	International Standards Organization
Gel	Gelatinase	IVET	In-vitro Expressionstechnologie
GI-Trakt	Gastrointestinal-Trakt	J	Jahr
GM1	Gangliosid	JAM	Junction Adhesion Molecule
GMOs	Genmodifizierter Organismus	JNK	Jun N-Terminal Kinase
GOS	Galacto-Oligosaccharide	KatP	Katalase-Peroxidase
GRAS	Generally Recognized As Safe	KBE	Koloniebildende Einheit
h	human	kDA	Kilo Dalton
HBI	Harvey Bradshaw Index	KGF	Keratinozyten-Wachstumsfaktor
HCT 15	Humane Epithelzelle	KH	Kohlenhydrate
HDAC	Histodeacetylase	KKFS	Kurzketttige Fettsäuren
HDL	High Density Lipoprotein (Lipoprotein hoher Dichte)	L. GG	Lactobacillus GG
		LA	Lokalisierte Adhärenz

LAB	Milchsäurebakterien	MyD 88	Myeloider Differenzierungs- marker
LcS	Lactobacillus casei Shirota	NAD	Nicotinsäureamid-Adenin- Dinukleotid
LEE	Locus of Enterocyte Effacement	NAFL	Nichtalkoholische Fettleber- erkrankung
LFGB	Lebensmittel- und Futtermittel- gesetzbuch	NAFLD	Fettlebererkrankung
LFV	Lymphozytengefüllte Villi	NASH	Nichtalkoholische Steato- hepatitis
LGG	Laktobazillen	NCFM	North Carolina Food Microbiology
LI	Lactoseintoleranz	NDR	NOD-like-Rezeptor
LP	Lamina propria	NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
LPL	Lipoproteinlipase	NF_κB	Nuclear Factor Kappa-Light- Chain-Enhancer of Activated B Cells
LPS	Lipopolysaccharide	NKT	Natural Killer T-Cells
LR	Leberresektion	NK-Zellaktivität	Natural Killer-Zellaktivität
LRR	Leucin-Rich Repeat	NNT	Number-Needed-To-Treat
LT	hitzelabiles Enterotoxin	NO	Stickstoffmonoxid
LTA	Lipoteichonsäure	NOD	Nucleotide-Binding Oligomeri- zation Domain
Lti	Lymphoid Tissue Inducer	Nod2	Nucleotide-Binding Oligomeri- zation Domain Containing 2 obese Gene
LTI, LThI, LTpI	Proteine, funktionell verwandt mit Polycholera-Toxin	ob	Orthotope Lebertransplantation
m	Murin	OLT	Orale Rehydrationslösung
MAGUK	Membrane-Associated Guanylate Kinase	ORL	Ovalbumin
MALT	Mucosa-Associated-Lymphoid Tissue	OVA	Platelet-Activating-Factor
MAMP	Micro-Associate Molecular Pattern	PAF	Pathogenitätsinsel
MAP	Mitogen-Activated Protein	PAI	Pathogen-Associate Molecular Pattern
MAPK	Mitogen-aktivierte Protein- Kinase	PAMP	Patient
MC	Morbus Crohn	Pat.	pathogen
MCP	Monocyte Chemoattractant Protein	path	Polymerase Chain Reaction (Polymerasekettenreaktion)
MD-2	Adapttermolekül für einige TLR	PCR	Pouchitis Disease Activity Index
MDa	Mega Dalton	PDAI	Polyethylenglykol-Lösung
mDAP	meso-Diaminopimelinsäure	PEG-Lösung	Phosphoenolpyruvat
MDP	Muramyl-Dipeptid	PEP	Plasmid Encoded Enterotoxin
MENEC	Meningitis verursachende E. coli	Pet	Pulsfeld-Gelelektrophorese
MFN	Milchfertignahrung	PFGE	Prostaglandin J2
MHC	Major Histocompatibility Complex (Hauptkompatibilitäts- molekül)	PGJ2	Peptidoglykane
Microcystin-LR	Microcystin-Leucin-Arginin	PGN	PGN-bindende Proteine
MIP	Macrophage Inflammatory Protein	PGRP	Mucinase
mLN	mesenteriale Lymphknoten	Pic	polymere IgA-Moleküle
MNNG	N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitroso- guanidin	plgA	polymere IgA-Rezeptoren
Mo	Monat	plgR	140-Mda-Plasmid
MOV	Multiorganversagen	plnV	Post-infektiöses Reizdarm- syndrom
MSCRAMM	Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules	PI-RDS	Pankreasresektion
		PK	postoperativ
		post	

PP	Peyer'sche Plaques (Platten)	sfa/sfp	S-Fimbrien
PPAR-„Gamma“	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor „Gamma“	slgA	sekretorische Immunglobuline
prä	präoperativ	SILT	Solitary Intestinal Lymphoid Tissue
Pros rand	Prospektiv randomisiert	SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
Prostan.	Prostanoide	SR	Systematische Übersichtsarbeiten
PRR	Pattern Recognition Receptors (Mustererkennung-Rezeptoren)	ST (a, b)	Hitzestabiles Enterotoxin
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis	StcE	Metallproteinase
QPS	Qualified Presumption of Safety	STEC	Shigatoxin bei E.coli
RAPD	Randomly amplified polymorphic DNA	Stx1	Shinga-Toxin 1
RCT	Randomisierte kontrollierte Studien	Stx2	Shinga-Toxin 2
RD/TD/AAD	Rotavirusinduzierte-/Reise-/antibiotikaassoziierte Durchfälle	sus	Starch Utilization System (Stärkeverwertung)
rdar	Red Dry and Rough	TFF	Trefoil-Faktor-Peptid
rDNA	ribosomale Desoxyribonukleinsäure	TGF	Transforming Growth Factor
RDS	Reizdarmsyndrom	TIR	Translocated Intimin Receptor
red.	reduziert	TJ	Tight Junctions
Ref.	Referenz	TLR	Toll-like-Rezeptor
repPCR	repetitive Genomic Element PCR	TNBS	Tri-Nitrobenzensulfonat
RFLP	Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus	TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
RLF	Reconstituted Lactobacilli-Free	TOLLIP	Toll-Interacting Protein
RNA	Ribonukleinsäure	ToxB	an Adhärenz beteiligter Faktor
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies	TRAF	Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-assoziiertes Faktor
RR	Relatives Risiko	T_{reg}Zellen	regulatorische T-Zellen
rRNA	ribosomale RNA	TTF	Tetanustoxin Fragment
rrn-Operon	ribosomales RNA-Operon	TTP	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
RS	Resistente Stärke	UCDAI-Score	Ulcerative Colitis Disease Activity Index
RYGBP	Roux-en-Y Gastric Bypass	UPEC	Uropathogene E. coli
Sag	Secreted Antigen	Urine EXP	Urine Eosinophil Protein X
SBP	Spontan bakterielle Peritonitis	Usp	Unbekanntes sezerniertes Protein
SCAN	Scientific Committee on Animal Nutrition	UW	Unerwünschte Nebenwirkungen
SCFA	Short Chain Fatty Acids (kurzkettige Fettsäuren)	VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis	VSL	Probiotikum zur Nahrungsergänzung
SDD	Selektive Darmdekontamination	WHO	World Health Organization
SDG	Secoisolariciresinoldiglycosid	XOS	Xylo-Oligosaccharide
SECO	Secoisolariciresinol	ZNS	Zentrales Nervensystem
SEPEC	Sepsis verursachende E. coli	ZO-1	Tight-junction-assoziiertes Protein



Grundlagen zur Darmflora und intestinales Immunsystem

Aufbau und Funktion der intestinalen Mikrobiota des Menschen

M. Blaut, G. Loh

Einleitung

Der Darm des Menschen wird von Lebewesen aus allen drei Domänen der biologischen Systematik besiedelt: Bakterien, Archaeen und Eukaryoten. Dabei stellen die Bakterien die mit Abstand größte und wichtigste Gruppe dar. Das einzige wichtige Archaeon im Darm ist der Methanproduzent *Methanobrevibacter smithii* (Bäckhed et al., 2005; Eckburg et al., 2005). Hefen sind die Hauptvertreter der Eukaryoten. Die meisten der ca. 10^{14} Bakterien, welche die Oberflächen des menschlichen Körpers besiedeln, finden sich im Darm und man schätzt, dass etwa 400 bis 500 verschiedene Bakterienspezies in diesem Habitat vorkommen. Allerdings machen lediglich 30 bis 40 dominante Spezies bis zu 99% der bakteriellen Zellmasse aus (Hooper et al., 2002).

Die Fähigkeit der Darmbakterien, ein breites Spektrum unverdaulicher und teilweise komplex aufgebauter Nahrungsbestandteile abzubauen, er-

weitert deren Nutzbarkeit für den Menschen, da mikrobielle Fermentationsprodukte zur Deckung des Energiebedarfs beitragen. Die Koevolution von Mensch und Bakterien hat zu einer Anpassung beider Partner aneinander geführt. In deren Folge kommt es an den Grenzflächen des Darms, also den mukosalen Oberflächen, zu mannigfaltigen Interaktionen zwischen Bakterien und Wirt.

Im folgenden Kapitel wird die Entwicklung und Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota des Menschen dargestellt. Darüber hinaus werden wichtige Stoffwechselfunktionen der Darmbakterien und die Rolle bakterieller Metabolite für den Wirtsorganismus beschrieben und die Interaktionsebenen zwischen Mikroorganismus und Wirt skizziert. Vorab wird ein Überblick über wichtige Methoden zum Nachweis von Mikroorganismen im Darm gegeben.

Methoden zur Untersuchung der intestinalen Mikrobiota

Ethische und technische Beschränkungen. Eine umfassende Analyse der intestinalen Mikrobiota wird durch eine Reihe ethischer und technischer Beschränkungen erschwert. So sind Inhalte aus dem Dünndarm und dem proximalen Kolon ohne invasive Techniken nur schwer zu gewinnen. Werden Darminhalte während der Operation eines Erkrankten gewonnen, so spiegelt die Mikrobiota unter Umständen nicht die Zusammensetzung bei gesunden Personen wider. Ähnliches gilt für Gewebeproben zur Untersuchung mukosaassoziiierter Bakterien, die bei Biopsien mit medizinischer Indikation gewonnen wurden. Die Anwendung nasaler oder peroraler Sonden zur Probengewinnung aus den tieferen Darmabschnitten ist wegen der Kontamination der Sonden mit Bakterien der Mundhöhle und des oberen Verdauungstrakts problematisch (Finegold et al., 1983). Die Verwendung

der Darminhalte von Personen, die eines plötzlichen Todes („*sudden death*“) gestorben sind, hat wertvolle Informationen über die mikrobielle Fermentation in verschiedenen Teilen des Kolons erbracht (Macfarlane et al. 1992), beinhaltet aber eine besondere ethische Problematik. Entsprechend bieten sich Stuhlproben besonders zur Untersuchung der Darmbakterien an, zumal die Zusammensetzung der Mikrobiota in den Fäzes weitgehend der im distalen Kolon ähnelt (Drasar & Duerden, 1991). Im Gegensatz hierzu unterscheidet sich die Mikrobiota in den Fäzes von der in den weiter proximalen Abschnitten erheblich.

Klassische mikrobiologische Techniken. Ein großer Teil unserer Vorstellungen zur qualitativen und quantitativen Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota beruht auf Erkenntnissen, die

mittels klassischer mikrobiologischer Techniken gewonnen wurden. Diese Techniken basieren auf der Möglichkeit, einzelne Bakteriengruppen oder -spezies auf selektiven Nährböden zu isolieren, zu quantifizieren und mittels biochemischer Methoden zu charakterisieren. Bei der Anwendung dieser Techniken sind jedoch viele technische Probleme zu lösen. Bereits die Gewinnung und der Transport des Probenmaterials müssen unter anaeroben Verhältnissen erfolgen, da die überwiegend sauerstoffempfindlichen Darmbakterien ansonsten ihre Lebensfähigkeit einbüßen. Bei der Kultivierung müssen dann die Ansprüche der Mik-

roorganismen an ihr Habitat bezüglich des Angebotes an Substraten, Vitaminen und Spurenelementen, der Gasatmosphäre und des Redoxpotenzials erfüllt werden. Da die Voraussetzungen für eine erfolgreiche Kultivierung jedoch nur für wenige Mikroorganismen des Darms bekannt oder nur schwer unter Laborbedingungen herzustellen sind, wird nur ein Bruchteil der Darmbakterien bei der Kultivierung erfasst. Darüber hinaus ist die Identifizierung kultivierbarer Spezies anhand ihrer Morphologie, ihres Verhaltens in der Gramfärbung und ihrer biochemischen Eigenschaften häufig unsicher. Zudem ist die Anwendung der

Tab. 1.1 Systematik darmrelevanter Mikroorganismen

Domäne	Abteilung	Ordnung	Gattung
Eukarya	Ascomycota	Saccharomycetales	- Candida
Archaea	Euryarchaeota	Methanobacteriales	- Methanobrevibacter - Methanosphaera
Bacteria	Firmicutes	Clostridiales	- Clostridium - Eubacterium - Ruminococcus - Roseburia - Butyrivibrio - Coprococcus - Anaerostipes - Dorea - Blautia - Faecalibacterium - Subdoligranulum
		Bacillales	- Staphylococcus
		Lactobacillales	- Streptococcus - Lactococcus - Lactobacillus
	Bacteroidetes	Bacteroidales	- Bacteroides - Prevotella - Porphyromonas
	Actinobacteria	Bifidobacteriales	- Bifidobacterium
		Coriobacteriales	- Coriobacterium - Atopobium - Collinsella - Adlercreutzia
	Proteobacteria	Enterobacteriales	- Escherichia
	Fusobacteria	Fusobacteriales	- Fusobacterium
	Verrucomicrobia	Verrucomicrobiales	- Akkermansia

klassischen mikrobiologischen Techniken zeitaufwendig und kostenintensiv (Finegold et al., 1983). Trotz dieser Limitierungen bietet die Kultivierung und Isolierung intestinaler Bakterien einen entscheidenden Vorteil: Sind die Wachstumsbedingungen für ein Darmbakterium bekannt, können die Eigenschaften des Organismus und deren Relevanz für den Wirt eingehend untersucht werden. Kombiniert man dann die Erkenntnisse, die mittels kulturabhängiger Methoden gewonnen wurden, mit molekularen Techniken zum qualitativen und quantitativen Nachweis von Mikroorganismen, so lassen sich wertvolle Informationen über die Verhältnisse im Ökosystem Darm gewinnen (Tab. 1.1).

Molekularbiologische Methoden. Die Anwendung molekularbiologischer Methoden hat in den letzten Jahren für einen erheblichen Erkenntniszuwachs auf dem Gebiet der Mikroökologie des Darms gesorgt. Insbesondere Methoden, die sich der ribosomalen RNA (rRNA) Sequenzen bzw. der für sie kodierenden Gene bedienen, spielen bei der Bakterienidentifizierung eine Schlüsselrolle. Bakterielle Ribosomen enthalten zwei Untereinheiten, die entsprechend ihrer Größe als 30S- und als 50S-Untereinheit bezeichnet werden. Die 30S-Untereinheit stellt einen Komplex aus Proteinen und 16S-rRNA dar, die 50S-Untereinheit enthält Proteine, 5S- und 23S-rRNA. Die Gene, welche für

die ribosomalen RNAs kodieren, liegen getrennt durch eine „*intergenic spacer region*“ in Form eines Operons vor. Die 16S-rRNA bzw. das 16S-rRNA-Gen ist für die phylogenetische Analyse besonders gut geeignet, da beide Moleküle hoch konservierte, variable sowie hochvariable Regionen besitzen, welche als Signatur für bakterielle Gruppen oder Spezies genutzt werden können. Die Anwendung fluoreszenzmarkierter Oligonukleotidsonden, welche an solche Sequenzen der RNA binden, ermöglichen den Nachweis von Bakterien *in situ* und erlauben neben einer Quantifizierung bei Verwendung von Gewebedünnschnitten auch Aussagen zur Lokalisation der Bakterien an der Darmwand. Sollen bakterielle Ökosysteme umfassend charakterisiert werden, können Genbibliotheken der 16S-rRNA-Gene angelegt werden. Dazu werden diese Gene unter Verwendung von Primern, die an hoch konservierte Regionen des 16S-rRNA-Gens binden, in einer Polymerasekettenreaktion (*polymerase chain reaction*, PCR) amplifiziert, die Produkte dieser Reaktion in Expressionssystemen wie *Escherichia coli* kloniert und eine möglichst große Zahl der Gene sequenziert. Durch einen Abgleich der Sequenzen mit zunehmend umfangreicher werdenden Datenbanken lassen sich dann Informationen über die bakterielle Diversität des Ökosystems gewinnen (Blaut et al., 2002).

Entwicklung und Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota

Die intestinale Mikrobiota scheint beim Erwachsenen individuell zusammengesetzt und die Zusammensetzung über längere Zeiträume stabil zu sein. Bei der individuellen Ausprägung könnten genetische Unterschiede zwischen einzelnen Personen eine Rolle spielen. Trotz dieser Unterschiede werden jedoch auch weit reichende Gemeinsamkeiten bei den dominanten bakteriellen Gruppen im menschlichen Darm beobachtet und vieles deutet darauf hin, dass Kerngemeinschaften von Mikroorganismen im Darm existieren, die allen Menschen eigen sind und um die herum sich dann eine individuelle zweite Ebene von Bakterien gruppiert (Ley et al., 2006; Turnbaugh et al., 2009).

Mikrobiom

Ein interessanter Ansatz, die intestinale Mikrobiota zu betrachten, wird durch den Begriff „Mikrobiom“ gekennzeichnet. Das Mikrobiom umfasst sämtliche in einer mikrobiellen Population vorhandenen Gene und repräsentiert das gesamte Stoffwechsellpotenzial dieser Population. Man kann davon ausgehen, dass die Anzahl der Gene des Mikrobioms im Darm die der menschlichen Gene um den Faktor 100 übersteigt. Die Erforschung des Mikrobioms erfordert einen enormen Aufwand, lässt aber einen deutlichen Wissenszuwachs bezüglich wichtiger Funktionen der Darmbakterien erwarten.

Da die einzelnen Darmabschnitte des Menschen spezielle Funktionen besitzen und anatomisch-morphologische und physiologische Unterschiede aufweisen, lassen sich im Ökosystem Darm verschiedene Mikrohabitate oder ökologische Nischen unterscheiden (Savage, 1977). Diese unterscheiden sich unter anderem hinsichtlich des Substratangebotes für den bakteriellen Stoffwechsel und der Passagegeschwindigkeit des Nahrungsbreis, des Redoxpotenzials oder des pH-Wertes. Es ist davon auszugehen, dass solche ökologischen Nischen jeweils durch optimal angepasste Bakterienarten besiedelt sind. Damit sie nicht mit dem Darminhalt ausgewaschen werden, müssen frei im Darmlumen lebende Mikroorganismen eine ausreichend hohe Teilungsrate aufweisen. Alternativ kann eine Adhärenz an mukosale Oberflächen den Bestand einer Spezies im Darm sichern.

Die grundlegende Ernährungsumstellung und die morphologischen, funktionellen und immunologischen Reifeprozesse des Verdauungstrakts in den ersten Lebensmonaten und -jahren bedingen gravierende Änderungen innerhalb der ökologischen Nischen im Darm. Entsprechend groß sind die Unterschiede zwischen der Mikrobiota von Säuglingen und erwachsenen Personen.

Die intestinale Mikrobiota des Säuglings

Vor der Geburt ist der Verdauungstrakt steril, doch bereits unter der Geburt nimmt das Neugeborene Keime aus dem Geburtskanal und der Umgebung auf. Zu den Erstbesiedlern des Darms gehören Enterobakterien (insbesondere *E. coli*), Laktobazillen (v. a. *Lactobacillus acidophilus*, *L. salivarius*, *L. fermentum*), sowie verschiedene Staphylokokken und Enterokokken, welche als fakultative Anaerobier oder aerotolerante Bakterien den vorhandenen Sauerstoff im Darm verbrauchen bzw. tolerieren können (Rotimi & Duerden, 1981; Mackie et al., 1999). Durch den bakteriellen Sauerstoffverbrauch sinkt das Redoxpotenzial (E_h) in den Fäzes von 178 mV bei Neugeborenen binnen ein bis zwei Tagen nach der Geburt auf -113 mV; beim Erwachsenen beträgt es später -348 mV (Tannock, 1995). Diese reduzierten Bedingungen ermöglichen das Wachstum strikter Anaerobier und deren zunehmende quantitative Bedeutung. Bei gestillten Säuglingen dominieren Bifidobakterien, vor allem *Bifidobacterium infantis*, *B. breve* und *B. longum* (Sakata et al., 2005). Diese Dominanz lässt sich auf besondere Inhaltsstoffe der Muttermilch zu-

rückführen, die bevorzugt das Wachstum der Bifidobakterien stimulieren. Es handelt sich dabei um eine einzigartige Mischung von Oligosacchariden („*human milk oligosaccharides*“, HMO), welche aus D-Glucose, D-Galactose, N-Acetylglucosamin und L-Fucose sowie N-Acetylneuraminsäure zusammengesetzt sind und eine hohe strukturelle Diversität besitzen. Zusammensetzung und Menge (ca. 5–8 g/l) dieser Oligosaccharide in der Muttermilch variieren individuell und in Abhängigkeit vom Stadium der Laktation. HMO gelangen unterschiedlichen Angaben zufolge zu 40 bis 97% unverdaut in das Kolon und stehen dort für einen bakteriellen Abbau zur Verfügung (Kunz et al., 2000; Chaturvedi et al., 2001; Coppa et al., 2001). Die Hauptfermentationsprodukte der Bifidobakterien (Acetat und Lactat) erzeugen ein saures Milieu im Darm, welches den Bifidobakterien einen weiteren Selektionsvorteil gegenüber anderen Mikroorganismen verschafft. Außer bifidogenen Oligosacchariden enthält die Muttermilch noch weitere Faktoren, die die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota des Säuglings beeinflussen. Zu diesen Molekülen gehören unter anderem das sekretorische Immunglobulin sIgA, das Enzym Lysozym, welches Peptidoglykane bakterieller Zellwände angreift, sowie Lactoferrin, das die Konzentration des frei verfügbaren Eisens niedrig hält (Lonnerdal, 2003).

Im Vergleich zu gestillten Säuglingen ist die intestinale Mikrobiota von nicht gestillten Kindern komplexer zusammengesetzt. Hier werden neben den dominanten Bifidobakterien unter anderen auch Bacteroides, Staphylokokken, *E. coli* und Clostridien in höheren Konzentrationen nachgewiesen (Benno et al., 1984; Harmsen et al., 2000). Mit Beginn des Zufütterns und insbesondere nach dem Abstillen kommt es zu gravierenden Änderungen und es entwickelt sich allmählich eine diverse und stabile Mikrobiota, wie sie bei Erwachsenen beobachtet wird.

Die intestinale Mikrobiota des Erwachsenen

Magen. Der Magen gilt aufgrund der Salzsäureproduktion und dem damit verbundenen pH-Wert von 2 als nahezu keimfrei; durch Kultivierung sind bis zu 10^3 Bakterienzellen je ml Magensaft nachweisbar. Es handelt sich dabei vor allem um Laktobazillen, Streptokokken, Staphylokokken und Enterobakterien. Molekulare Analysen der Bakte-

rien an der Magenwand zeigen hingegen eine unerwartet hohe Diversität. Von insgesamt 1833 identifizierten Sequenzen wurden 952 den Proteobacteria, 464 den Firmicutes, 193 den Bacteroidetes, 164 den Actinobacteria und 56 den Fusobacteria zugeordnet. Die übrigen Sequenzen verteilen sich auf das Phylum TM7 (bislang nicht kultivierbare Bakterien), Deferribacteres und Deinococcus/Thermus; lediglich 13 Sequenzen ließen sich nicht zuordnen. In mehr als der Hälfte der Probanden wurden Sequenzen von *Helicobacter pylori* nachgewiesen (Finegold et al. 1983, Bik et al. 2006).

Dünndarm. In den oberen Abschnitten des Dünndarms ist die bakterielle Besiedlungsdichte noch ähnlich niedrig wie im Magen. Doch im weiteren Verlauf des Darms nehmen Diversität und Dichte kultivierbarer Darmbakterien stetig zu. In Duodenum und Jejunum findet man zwischen 10^2 und 10^5 Zellen je ml Darminhalt und neben Laktobazillen, Streptokokken, Staphylokokken und Enterobakterien treten nun auch Bifidobakterien auf. Letztere werden in Ileum und Caecum zur dominanten Bakteriengruppe. Im distalen Dünndarm gewinnen *Bacteroides* spp. sowie *Clostridium* spp. an Bedeutung und die Zahl der Gesamtbakterien steigt in diesem Teil des Darms auf Werte von bis zu 10^9 Zellen je ml Darminhalt (Finegold et al. 1983).

Kolon. Im Kolon erreichen die Bakterien der intestinalen Mikrobiota die höchste Zelldichte und die größte Diversität. Bedeutende Fortschritte bei der Kultivierung strikt anaerober Bakterien ermöglichten ab Mitte der 1970er Jahre wegweisende mikrobiologische Untersuchungen humaner Stuhlproben. Diese Untersuchungen zeigten, dass das distale Kolon von einer komplexen Gemeinschaft aus Vertretern der *Bacteroides* spp., *Eubacterium* spp., *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Enterobacteriaceae* und *Staphylococcus* spp. besiedelt ist. Je Gramm Fäzes sind bis zu 10^{12} Bakterien kultivierbar und auf Grundlage der nachweisbaren Bakterien wurde die Gesamtzahl der unterschiedlichen Bakterienspezies im Darm auf 400 bis 500 geschätzt (Moore & Holdeman, 1974; Holdeman et al., 1976).

Diversität. Trotz dieser großen Vielfalt an Spezies ist die bakterielle Diversität im Darm im Ver-

gleich zu anderen Ökosystemen eher gering: von den über 50 bekannten bakteriellen Phyla sind nur wenige im Darm vertreten. Bei der Analyse von über 11000 Sequenzen, welche sowohl fäkale als auch mukosaassoziierte Bakterien und Archaeen repräsentierten, wurden 395 bakterielle Phylotypen und ein Archaeon, *Methanobrevibacter smithii*, identifiziert. Der größte Teil der bakteriellen Sequenzen gehörte zu neuen (62 %) und nicht kultivierbaren (80 %) Phylotypen. Die meisten Phylotypen waren den Firmicutes (301 Phylotypen) zuzuordnen. Dabei stellten die Clostridia die größte Klasse dar. Insgesamt wurden 65 Phylotypen den Bacteroidetes zugeordnet. Deutlich weniger zahlreich sind Phylotypen der Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria und Verrucomicrobia. Innerhalb der im Darm vertretenen Phyla wiesen die Firmicutes mit den Gattungen *Clostridium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Dorea*, *Lachnospira*, *Butyrivibrio*, *Coprococcus*, *Peptostreptococcus* und *Faecalibacterium* als wichtige Vertreter die höchste Diversität auf. Butyratproduzenten waren mit 42 Phylotypen aus den Clostridiengruppen IV, XIa und XVI vertreten. Die Diversität innerhalb des Cytophaga-Flavobacter-Bacteroides-Phylums war deutlich geringer: hier dominierten *Bacteroides* spp. und *Prevotella* spp. Bei diesem Phylum traten hohe Variationen zwischen den untersuchten Personen auf, *Bacteroides thetaiotaomicron* wurde allerdings immer nachgewiesen (Tab. 1.2) (Backhed et al. 2005, Eckburg et al. 2005).

Veränderungen im Alter. Im Alter treten Modifikationen im Verdauungstrakt auf, die die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota beeinflussen. Dazu gehören Änderungen der Ernährungsgewohnheiten aufgrund eines herabgesetzten Geruchs- und Geschmacksempfindens, ein wegen einer verminderten Produktion von Magensäure höherer pH-Wert im Magen und einer verlängerten Transitzeit des Nahrungsbreis durch den Darm. Die Veränderungen, von denen die intestinale Mikrobiota im Alter betroffen ist, sind durch eine Abnahme der Zellzahlen von Bacteroides und Bifidobakterien und einer reduzierten Diversität innerhalb dieser Gruppen gekennzeichnet. Im gleichen Maße wie die Zellzahlen der Bacteroides und der Bifidobakterien abnehmen, steigen die Clostridien, Eubakterien und Fusobakterien an, sodass die Gesamtzellzahlen stabil bleiben (Woodmansey 2007).

Tab. 1.2 Verteilung wichtiger Vertreter der Mikrobiota im menschlichen Darm (Angaben in koloniebildenden Einheiten je ml bzw. g Magen- oder Darminhalt; k. A.: keine Angaben).

Darmabschnitt	Wichtige Vertreter der Mikrobiota	Menge	Literatur
Magen	Lactobacillus, Streptococcus, Staphylococcus, Enterobacteriaceae (Kultivierungstechniken)	10 ³ /ml	Finegold et al. 1983
	Proteobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Fusobacteria (molekulare Techniken)	k.A.	Bik et al. 2006
	Besonderheit: weite Verbreitung des darmpathogenen <i>Helicobacter pylori</i>		
Dünndarm	Lactobacillus, Streptococcus, Staphylococcus, Enterobacteriaceae, Bifidobacterium, Bacteroides, Clostridium (Kultivierungstechniken)	10 ² – 10 ⁹ /ml	Finegold et al. 1983
Dickdarm	Bacteroides, Eubacterium, Clostridium, Peptostreptococcus, Streptococcus, Bifidobacterium, Fusobacterium, Lactobacillus, Enterobacteriaceae, Staphylococcus (Kultivierungstechniken)	10 ¹² /g	Holdeman et al. 1976
	Clostridium, Eubacterium, Ruminococcus, Dorea, Lachnospira, Butyrivibrio, Coprococcus, Peptostreptococcus, Faecalibacterium, Bacteroides, Prevotella (molekulare Techniken)	k.A.	Eckburg et al. 2005

Bakterieller Stoffwechsel im Darm

Nahrungsbestandteile, die im Dünndarm nicht oder nur unvollständig verdaut oder resorbiert werden, dienen den Darmbakterien als Substrate zur Energiegewinnung und zur Synthese zellulärer Bausteine. Unverdauliche Kohlenhydrate stellen die wichtigsten Substrate der Darmbakterien dar, gefolgt von Nahrungsproteinen, welche in geringeren Mengen in das Kolon gelangen. Neben diesen exogenen Substraten verwerten Darmbakterien abgeschilferte Darmepithelzellen und Mukopolysaccharide des Darmschleims sowie Verdauungsssekrete. Wegen der geringen Sauerstoffverfügbarkeit im Dickdarm erfolgt die bakterielle Verwertung der verfügbaren Substrate durch anaerobe Prozesse. Eine bakterielle Oxidation von Nahrungsfetten, die unter bestimmten Voraussetzungen in großen Mengen in das Kolon gelangen können (Steatorrhoe), findet nicht statt.

Beim bakteriellen Abbau von Kohlenhydraten im Kolon entstehen hauptsächlich kurzkettige Fettsäuren (*short chain fatty acids*, SCFA) sowie die Gase H₂, CO₂ und CH₄ (Abb. 1.1). Proteine bzw. Aminosäuren werden darüber hinaus zu verzweigt-kettigen Fettsäuren, Phenolen, Indolen, Aminen und NH₃ abgebaut. Während die Fettsäuren vom Wirt genutzt werden, werden andere

Endprodukte des bakteriellen Stoffwechsels im Kolon mit den Fäzes, dem Urin, der Atemluft oder dem Flatus ausgeschieden.

Substrate für die mikrobielle Fermentation im Kolon

Stärke. Die Enzymausstattung des Menschen zur Verwertung von Kohlenhydraten beschränkt sich auf α -Amylase im Speichel und in den Sekreten des Pankreas, sowie auf membranständige Disaccharidasen (Maltase, Saccharase, α -Dextrinase) des Bürstensaums. Folglich ist Stärke das einzige Polysaccharid der Nahrung, welches in nennenswertem Umfang durch den Menschen verwertet wird. Allerdings entgeht ein Teil der Stärke der Verdauung, weil intakte Pflanzenzellwände oder bestimmte räumliche Strukturen des Stärkemölküls den enzymatischen Abbau verhindern. Neben dieser resistenten Stärke gelangen in Abhängigkeit von den Ernährungsgewohnheiten unterschiedliche Mengen an pflanzlichen Zellwandpolysacchariden (v. a. Cellulose, Hemicellulosen, Pektin), verschiedene Oligosaccharide und Zuckeralkohole in den Dickdarm.

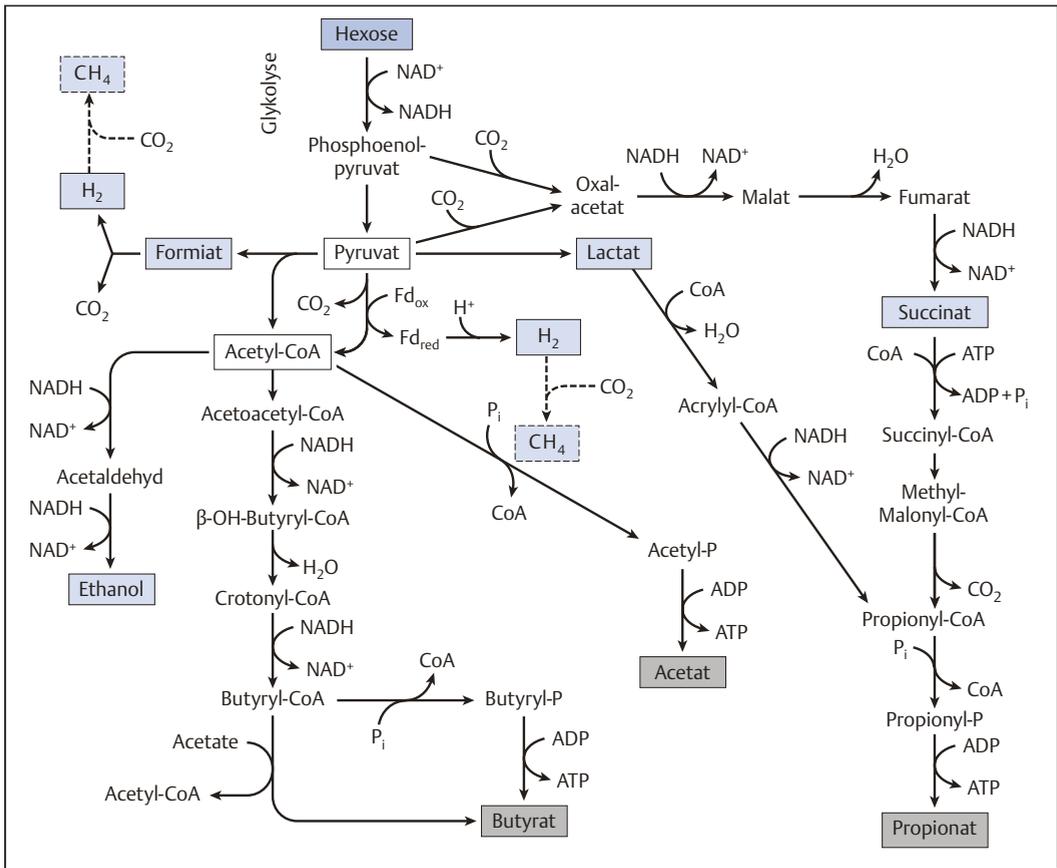


Abb. 1.1 **Zusammenfassung wichtiger Fermentationswege unterschiedlicher Darmbakterien.** Der Abbau von komplexen Kohlenhydraten (Ballaststoffen) durch Darmbakterien im Kolon des Menschen wird durch Spaltung von unverdaulichen Poly- und Oligosacchariden eingeleitet, wodurch Pentosen und vor allem Hexosen freigesetzt werden. Die meisten Darmbakterien nutzen die Glykolyse, um Hexosen zum Pyruvat abzubauen, welches je nach Gärungstyp zu Lactat, Formiat, Succinat, Ethanol (Intermediate) und Acetat, Propionat, Butyrat sowie H_2 und CO_2 umgewandelt wird. H_2 und CO_2 (sowie Formiat) wird in etwa jedem zweiten Menschen zu CH_4 reduziert (gestrichelte

Pfeile). Das Substrat, die Intermediate, sowie die Endprodukte, die extrazellulär nachweisbar sind, sind farblich hinterlegt. Bei allen anderen Verbindungen handelt es sich um intrazelluläre Intermediate. Die Abbildung umfasst die folgenden Fermentationen: Homofermentative Milchsäuregärung, die gemischte Säuregärung (unvollständig), die Succinat- und Propionsäuregärung sowie die Buttersäuregärung. Die heterofermentative Milchsäuregärung und die Gärung der Bifidobakterien sind nicht dargestellt. Abkürzungen: Fd_{red} , reduziertes Ferredoxin; Fd_{ox} , oxidiertes Ferredoxin; -P, Phosphat

Vertreter der Bacteroidetes, der Firmicutes (z. B. *Roseburia intestinalis*, *Eubacterium rectale* und *Butyrovibrio fibrisolvens*) und der Bifidobakterien sind in der Lage, Stärke zu nutzen (Cummins & Englyst, 1987; Ramsay et al., 2006). Bei *Bacteroides thetaiotaomicron* wurde die Stärkeverwertung („starch utilization system“, sus) im Detail untersucht. Diese Untersuchungen verdeutlichen sehr

anschaulich, wie ökonomisch Darmbakterien mit den verfügbaren Substrat- und Energieressourcen umgehen. *B. thetaiotaomicron* besitzt acht Gene, die bei der Stärkeverwertung eine Rolle spielen. Die Gene *susC* bis *susF* kodieren für Membranproteine, welche die Bindung und die Hydrolyse von Stärke an der äußeren Membran der Gram-negativen Zellwand ermöglichen. Dabei spielen die Pro-

teine SusC und SusD bei der Fixierung der Stärke die wichtigste Rolle, während SusE die Bindung des Substrates verbessert. Die Funktion von SusF bei der Stärkebindung ist bislang unklar. Das ebenfalls an der Zelloberfläche lokalisierte SusG, eine Neopullulanase, spaltet Stärke zu Maltodextrinen. Diese Maltodextrine gelangen durch SusC, ein Porin, in den periplasmatischen Raum, wo sie durch SusA, ebenfalls eine Neopullulanase, weiter abgebaut werden. Der letzte Schritt, nämlich die Spaltung von Oligomeren durch die α -Glucosidase SusB, findet dann im Zytoplasma statt (Shipman et al., 2000). Durch die Bindung des Substrates an die Zelloberfläche vor der Depolymerisierung und das Einschleusen der Spaltprodukte in den periplasmatischen Raum wird der Substratverlust an kon-

kurrierende Mikroorganismen im Darm gering gehalten. Die Steuerung des Stärkeverwertungssystems erfolgt über das Regulatorprotein SusR. Kommt es zur Bindung von Maltose oder größerer Glucoseoligomere an den Aktivator, wird die Transkription von *susA* bis *susG* gesteigert (D'Elia & Salyers, 1996; Shipman et al., 2000). Auf diese Weise wird verhindert, dass unnötig Energie zur Genexpression und Proteinbiosynthese aufgebracht wird, wenn keine ausreichenden Substratkonzentrationen vorliegen (Abb. 1.2).

Nicht-Stärke-Polysaccharide. Unter den Nicht-Stärke-Polysacchariden spielen insbesondere Hemicellulosen und Pektine als Substrate für den bakteriellen Stoffwechsel eine Rolle. Sie kommen

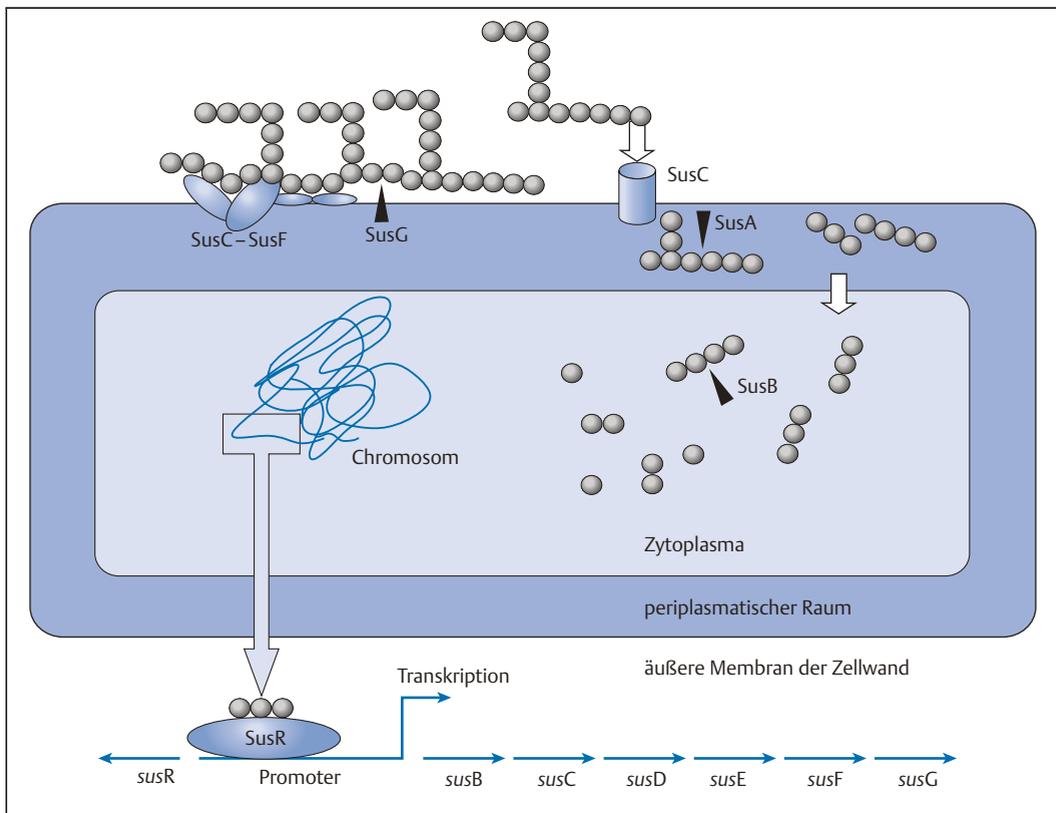


Abb. 1.2 Das „starch utilization system“ (*sus*) von *Bacteroides thetaiotaomicron*.

Stärke wird durch äußere Membranproteine an der Zelloberfläche fixiert und durch die membranständige Neopullulanase SusG gespalten. Die dabei entstehenden Maltodextrine gelangen durch das Porin SusC in den periplasma-

tischen Raum, wo sie durch die Neopullulanase SusB weiter gespalten werden. Der Abbau der Oligomere erfolgt im Zytoplasma durch die α -Glucosidase SusB.

Die Bindung von Glucoseoligomeren an das Regulatorprotein SusR führt zu einer gesteigerten Expression der Gene (nach Hooper et al. 2002).