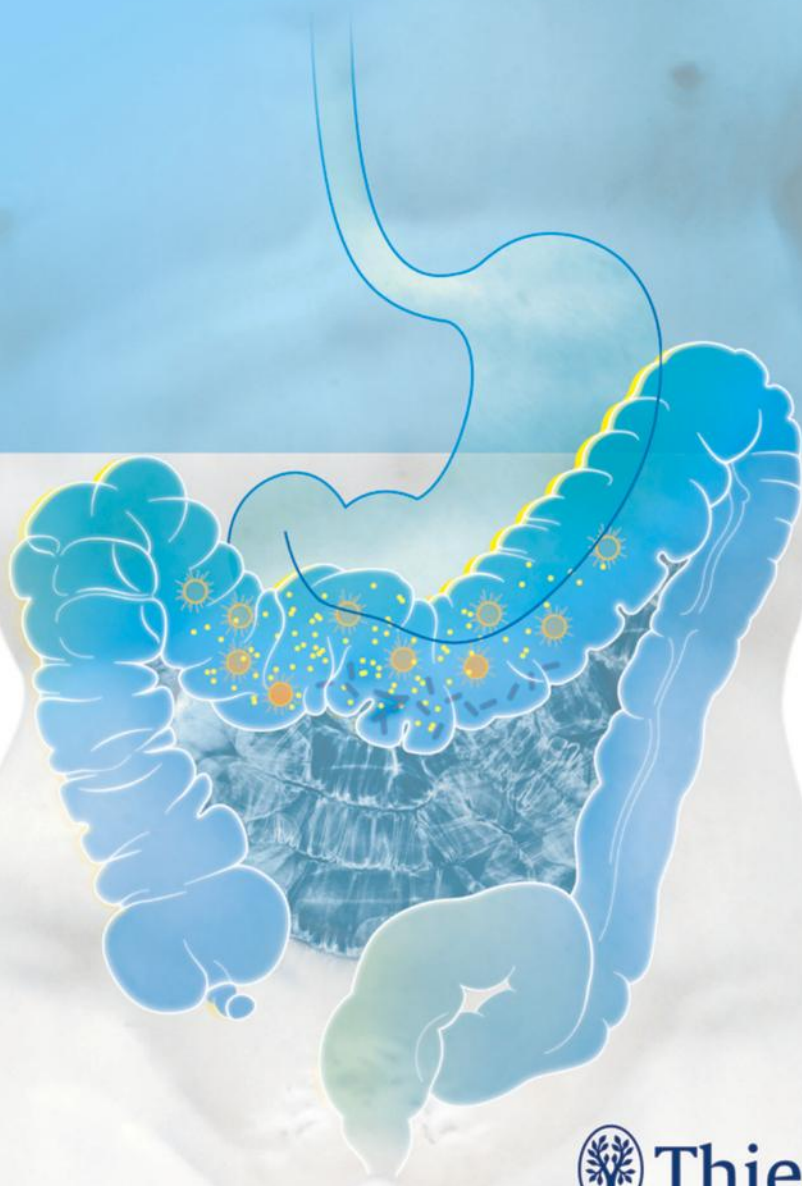


# Probiotika, Präbiotika und Synbiotika

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](http://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 Medizinern 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

# Inhaltsverzeichnis

## I Grundlagen zur Darmflora und intestinales Immunsystem

### 1 Aufbau und Funktion der intestinalen Mikrobiota des Menschen ..... 2

*M. Blaut, G. Loh*

<b>Einleitung</b> .....	2	Gemischte Säuregärung .....	13
<b>Methoden zur Untersuchung der intestinalen Mikrobiota</b> .....	2	Propionsäuregärung .....	13
<b>Entwicklung und Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota</b> .....	4	Buttersäuregärung .....	13
Die intestinale Mikrobiota des Säuglings ..	5	Vergärung von Aminosäuren .....	14
Die intestinale Mikrobiota des Erwachsenen .....	5	<b>Interaktionen zwischen Mikrobiota und Wirt</b> .....	15
<b>Bakterieller Stoffwechsel im Darm</b> .....	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
		<b>Darmpathogene Mikroorganismen</b> .....	19
		<b>Ausblick</b> .....	21

### 2 Aufbau und Funktion des Darmimmunsystems ..... 24

*U. Bode, R. Pabst*

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

**3 Wechselwirkung zwischen Darmflora und intestinale  
Immunsystem** ..... 33

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

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

**4 Darmepithelzellen als interaktive Schnittstelle zwischen Bakterien  
und Immunsystem** ..... 45

*D. Haller*

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

**5 Der Einfluss der kommensalen Flora auf die intestinale Toleranz** ..... 55

*O. Pabst*

<b>Einleitung</b> .....	55	<b>Toleranz gegenüber der Darmflora</b> .....	58
<b>Zentrale und periphere Toleranz</b> .....	55	Die Funktion von Interleukin-10 und Transforming Growth Factor- $\beta$ .....	59
<b>Orale Toleranz</b> .....	56	<b>Die Unterscheidung zwischen harmlos und gefährlich</b> .....	60
Effektor-Mechanismen der oralen Toleranz Antigenaufnahme, -transport und -präsentation .....	58	<b>Zusammenfassung</b> .....	60

**6 Bakterielle Erkennungsstrukturen und intestinale Barriere ..... 62**

*A. Parlesak*

<b>Einleitung</b> .....	62	<b>Intestinale Barriere</b> .....	66
<b>Bakterielle Erkennungsstrukturen (PAMPs) und zugehörige Rezeptoren</b> .....	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	<b>Krankheits- und ernährungsbedingte Einschränkungen der Darmbarriere</b> .....	67

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

*I. Bergheim*

<b>Einleitung</b> .....	69	<b>Nicht-alkoholbedingte Fettlebererkrankung</b> ..	70
<b>Alkoholbedingte Fettlebererkrankungen</b> ....	69	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b> .....	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*

<b>Definitionen</b> .....	76	<b>Wirkmechanismen</b> .....	77
Probiotika .....	76	Immunmodulation .....	77
Präbiotika .....	76	Wirkung auf andere Mikroorganismen ....	79
Synbiotika .....	77	Antikarzinogene Effekte .....	83
		<b>Zusammenfassung</b> .....	85

**9 „Pharmakokinetik“ und Sicherheit von Probiotika ..... 88**

*K. J. Heller*

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

## 10 Historischer Hintergrund ..... 95

*G. Reuter*

<b>Einführung</b> .....	95	<b>Die Einführung des Probiotikum-Prinzips</b> .....	99
<b>Epochale Entdeckungen der Mikrobiologie in ihrer Beziehung zur Mikroökologie</b> .....	96	<b>Erweiterung des Probiotikumprinzips durch die Einführung des Präbiotikumprinzips und die Kombination beider zu dem Prinzip</b>	
<b>Anfänge einer Bakterientherapie nach dem Substitutionsprinzip</b> .....	97	<b>Synbiotikum</b> .....	100
		<b>Ausblick</b> .....	101

## 11 Taxonomie von Milchsäurebakterien mit probiotischer Kapazität ..... 103

*W. Kneifel, K. J. Domig*

<b>Einleitung</b> .....	103	<b>Methoden der Identifizierung, Charakterisierung und Differenzierung</b> .....	110
<b>Allgemeine Charakteristik probiotischer Milchsäurebakterien</b> .....	103	Molekularbiologische Methoden der Taxonomie .....	110
<b>Generelle Aspekte der Systematik</b> .....	104	Molekularbiologische Typisierung und individuelle Charakterisierung .....	111
Begriffe .....	104	Ergänzende Methoden der Charakterisierung und Differenzierung .....	114
Taxonomische Stellung von Milchsäurebakterien und Bifidobakterien .....	105	<b>Taxonomie und qualitative Selektionskriterien für Probiotika</b> .....	114
Entwicklungen in der Taxonomie probiotischer Milchsäurebakterien .....	106	<b>Ausblick</b> .....	115
Gattungsspezifische Merkmale .....	108		
Andere Milchsäurebakterien .....	110		

## 12 Probiotische Kapazität von Enterokokken ..... 118

*Ch. M. A. P. Franz, M. Huch, W. H. Holzapfel*

<b>Einleitung</b> .....	118	<b>Sicherheit probiotischer Enterokokken</b> .....	125
<b>Die Gattung Enterococcus</b> .....	118	Enterokokken als opportunistische humanpathogene Keime .....	125
<b>Lebensraum</b> .....	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	<b>Schlussfolgerung aus juristischer Sicht</b> .....	128
Enterokokken in Lebensmitteln .....	120		
<b>Enterokokken als Probiotika</b> .....	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*

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

**14 Probiotische Hefen ..... 144**

*G. Breves, H. Holst*

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

**15 Das Multi-Spezies-Konzept ..... 151**

*H. M. Timmerman, G. T. Rijkers*

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

**16 Genetisch modifizierte Probiotika ..... 158**

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

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

### III Präventive und klinische Bedeutung von Probiotika, Präbiotika und Synbiotika

#### 17 Präventive Bedeutung von probiotischen Joghurts ..... 174

*M. De Vrese, J. Schrezenmeir*

<b>Einleitung</b> .....	174	Durchfälle auf Grund von Lactose-	
<b>Definition</b> .....	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	
<b>Wirkungsweise</b> .....	177	urogenitalen Infekten .....	181
<b>Probiotische Gesundheitseffekte</b>		Wirkung von probiotischen Joghurt-	
<b>fermentierter Milchprodukte</b> .....	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	<b>Zusammenfassung</b> .....	184
<i>Helicobacter pylori</i> .....	179		

#### 18 Medizinische Bedeutung von Präbiotika und Synbiotika ..... 186

*R. Meier*

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

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

*A. C. Hauer*

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

<b>Prävention und Therapie gastrointestinaler Infektionen mit Präbiotika</b> .....	201	Prävention der antibiotikaassoziierten Diarrhö .....	203
Wirkmechanismen .....	201	<b>Zusammenfassung</b> .....	203
Prävention der akuten Gastroenteritis ....	201	Ausblick .....	203
Therapie der akuten Gastroenteritis .....	203		

## 20 Probiotika und antibiotikaassoziierte Diarrhö bei Erwachsenen und Kindern .....

*B. C. Johnston, S. Vohra*

<b>Einleitung</b> .....	206	<b>Wirksamkeit von Probiotika für die Prävention antibiotikaassoziierter Diarrhö</b> ..	207
Antibiotikaassoziierte Diarrhö .....	206	<b>Sicherheit von Probiotika bei Erwachsenen und Kindern</b> .....	213
Klinik und Erregerspektrum der AAD .....	206	<b>Beschränkungen der bisherigen Forschung und Ausblick</b> .....	213
Therapieoptionen bei AAD .....	207		

## 21 Probiotika zur Prophylaxe und Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen .....

*St. K. Böhm, W. Kruis*

<b>Einleitung</b> .....	216	<b>Klinische Studien</b> .....	221
Rolle der intestinalen Flora in der Pathogenese der CED .....	216	Colitis ulcerosa – Remissionserhaltung ....	221
Mögliche Wirkmechanismen von Probiotika .....	217	Colitis ulcerosa – akuter Schub .....	222
<b>Einsatz von Probiotika bei CED</b> .....	218	Pouchitis .....	225
		Morbus Crohn .....	226
		<b>Zusammenfassung und Ausblick</b> .....	228

## 22 Beeinflussung des Reizdarmsyndroms und der Obstipation durch Pro- und Präbiotika .....

*H. Krammer, F. Neumer, P. Enck*

<b>Einleitung</b> .....	232	Kombinationspräparate .....	237
<b>Störung der Darmflora beim Reizdarmsyndrom</b> .....	232	<b>Probiotische Beeinflussung der Darmflora bei chronischer Obstipation</b> .....	238
<b>Probiotische Beeinflussung der Darmflora beim Reizdarmsyndrom</b> .....	235	<b>Präbiotika in der Therapie des Reizdarmsyndroms</b> .....	239
Einzelstämme .....	236	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b> .....	239

## 23 Effekte von Probiotika, Präbiotika und Synbiotika auf Dickdarntumoren ..... 243

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

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

## 24 Darmflora und Probiotika bei Adipositas und metabolischem Syndrom ..... 252

*St. C. Bischoff*

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

## 25 Einsatz von Probiotika und Synbiotika bei Lebererkrankungen ..... 260

*R. Wiest, J. Schölmerich*

<b>Einleitung</b> .....	260	<b>Pro-/Synbiotika und Schweregrad bzw. Komplikationen der Leberzirrhose</b> .....	265
<b>Bakterielle Translokation (BT) und chronische Lebererkrankungen</b> .....	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	<b>Pro-/Synbiotika und nichtalkoholische und alkoholische Fettlebererkrankungen</b> .....	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	<b>Pro-/Synbiotika und andere Lebererkrankungen</b> .....	268
		<b>Zusammenfassung und Ausblick</b> .....	269

**26 Probiotika bei Atemwegserkrankungen** ..... 273

*Th. Zimmermann*

<b>Einleitung</b> .....	273	<b>Probiotika und allergische</b>	
<b>Probiotika und Lungenerkrankungen</b> .....	273	<b>Atemwegserkrankungen</b> .....	274
		<b>Schlussfolgerung</b> .....	274

**27 Allergieprävention und Behandlung der atopischen Dermatitis mit Probiotika** ..... 276

*Th. Werfel*

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

**28 Probiotika bei Früh- und Neugeborenen** ..... 283

*Ch. P. Braegger*

<b>Einleitung</b> .....	283	<b>Sicherheit von Probiotika bei Früh- und</b>	
<b>Nekrotisierende Enterokolitis</b> .....	284	<b>Neugeborenen</b> .....	286

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

*N. Rayes, T. Schütz, H. Lochs*

<b>Einleitung</b> .....	289	Gemischte allgemeinchirurgische Patienten	296
<b>Rationale für den Einsatz von Probiotika bei</b>		Leberresektion, Transplantation .....	296
<b>kritisch Kranken</b> .....	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	
<b>Klinische Effekte: Infektionsprophylaxe</b>		Intensivpatienten .....	298
<b>durch Probiotika in der chirurgischen</b>		<b>Sicherheit von Probiotika</b> .....	298
<b>Intensivmedizin</b> .....	291	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b> .....	299
Pankreasresektion .....	295		

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

# Abkürzungen

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


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



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

<b>PP</b>	Peyer'sche Plaques (Platten)	<b>sfa/sfp</b>	S-Fimbrien
<b>PPAR-„Gamma“</b>	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor „Gamma“	<b>slgA</b>	sekretorische Immunglobuline
<b>prä</b>	präoperativ	<b>SILT</b>	Solitary Intestinal Lymphoid Tissue
<b>Pros rand</b>	Prospektiv randomisiert	<b>SIRS</b>	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
<b>Prostan.</b>	Prostanoide	<b>SR</b>	Systematische Übersichtsarbeiten
<b>PRR</b>	Pattern Recognition Receptors (Mustererkennung-Rezeptoren)	<b>ST (a, b)</b>	Hitzestabiles Enterotoxin
<b>PSC</b>	Primär sklerosierende Cholangitis	<b>StcE</b>	Metallproteinase
<b>QPS</b>	Qualified Presumption of Safety	<b>STEC</b>	Shigatoxin bei E.coli
<b>RAPD</b>	Randomly amplified polymorphic DNA	<b>Stx1</b>	Shinga-Toxin 1
<b>RCT</b>	Randomisierte kontrollierte Studien	<b>Stx2</b>	Shinga-Toxin 2
<b>RD/TD/AAD</b>	Rotavirusinduzierte-/Reise-/antibiotikaassoziierte Durchfälle	<b>sus</b>	Starch Utilization System (Stärkeverwertung)
<b>rdar</b>	Red Dry and Rough	<b>TFF</b>	Trefoil-Faktor-Peptid
<b>rDNA</b>	ribosomale Desoxyribonukleinsäure	<b>TGF</b>	Transforming Growth Factor
<b>RDS</b>	Reizdarmsyndrom	<b>TIR</b>	Translocated Intimin Receptor
<b>red.</b>	reduziert	<b>TJ</b>	Tight Junctions
<b>Ref.</b>	Referenz	<b>TLR</b>	Toll-like-Rezeptor
<b>repPCR</b>	repetitive Genomic Element PCR	<b>TNBS</b>	Tri-Nitrobenzensulfonat
<b>RFLP</b>	Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus	<b>TNF</b>	Tumor-Nekrose-Faktor
<b>RLF</b>	Reconstituted Lactobacilli-Free	<b>TOLLIP</b>	Toll-Interacting Protein
<b>RNA</b>	Ribonukleinsäure	<b>ToxB</b>	an Adhärenz beteiligter Faktor
<b>ROS</b>	Reaktive Sauerstoffspezies	<b>TRAF</b>	Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-assoziiertes Faktor
<b>RR</b>	Relatives Risiko	<b>T<sub>reg</sub>Zellen</b>	regulatorische T-Zellen
<b>rRNA</b>	ribosomale RNA	<b>TTF</b>	Tetanustoxin Fragment
<b>rrn-Operon</b>	ribosomales RNA-Operon	<b>TTP</b>	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
<b>RS</b>	Resistente Stärke	<b>UCDAI-Score</b>	Ulcerative Colitis Disease Activity Index
<b>RYGBP</b>	Roux-en-Y Gastric Bypass	<b>UPEC</b>	Uropathogene E. coli
<b>Sag</b>	Secreted Antigen	<b>Urine EXP</b>	Urine Eosinophil Protein X
<b>SBP</b>	Spontan bakterielle Peritonitis	<b>Usp</b>	Unbekanntes sezerniertes Protein
<b>SCAN</b>	Scientific Committee on Animal Nutrition	<b>UW</b>	Unerwünschte Nebenwirkungen
<b>SCFA</b>	Short Chain Fatty Acids (kurzkettige Fettsäuren)	<b>VRE</b>	Vancomycin-resistente Enterokokken
<b>SCORAD</b>	SCORing Atopic Dermatitis	<b>VSL</b>	Probiotikum zur Nahrungsergänzung
<b>SDD</b>	Selektive Darmdekontamination	<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>SDG</b>	Secoisolariciresinoldiglycosid	<b>XOS</b>	Xylo-Oligosaccharide
<b>SECO</b>	Secoisolariciresinol	<b>ZNS</b>	Zentrales Nervensystem
<b>SEPEC</b>	Sepsis verursachende E. coli	<b>ZO-1</b>	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
<b>Eukarya</b>	<b>Ascomycota</b>	Saccharomycetales	- Candida
<b>Archaea</b>	<b>Euryarchaeota</b>	Methanobacteriales	- Methanobrevibacter - Methanosphaera
<b>Bacteria</b>	<b>Firmicutes</b>	Clostridiales	- Clostridium - Eubacterium - Ruminococcus - Roseburia - Butyrivibrio - Coprococcus - Anaerostipes - Dorea - Blautia - Faecalibacterium - Subdoligranulum
		Bacillales	- Staphylococcus
		Lactobacillales	- Streptococcus - Lactococcus - Lactobacillus
	<b>Bacteroidetes</b>	Bacteroidales	- Bacteroides - Prevotella - Porphyromonas
	<b>Actinobacteria</b>	Bifidobacteriales	- Bifidobacterium
		Coriobacteriales	- Coriobacterium - Atopobium - Collinsella - Adlercreutzia
	<b>Proteobacteria</b>	Enterobacteriales	- Escherichia
	<b>Fusobacteria</b>	Fusobacteriales	- Fusobacterium
	<b>Verrucomicrobia</b>	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 <sup>3</sup> /ml	Finegold et al. 1983
	Proteobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Fusobacteria (molekulare Techniken)	k.A.	Bik et al. 2006
	<b>Besonderheit:</b> weite Verbreitung des darmpathogenen <i>Helicobacter pylori</i>		
Dünndarm	Lactobacillus, Streptococcus, Staphylococcus, Enterobacteriaceae, Bifidobacterium, Bacteroides, Clostridium (Kultivierungstechniken)	10 <sup>2</sup> – 10 <sup>9</sup> /ml	Finegold et al. 1983
Dickdarm	Bacteroides, Eubacterium, Clostridium, Peptostreptococcus, Streptococcus, Bifidobacterium, Fusobacterium, Lactobacillus, Enterobacteriaceae, Staphylococcus (Kultivierungstechniken)	10 <sup>12</sup> /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 H<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> und CH<sub>4</sub> (Abb. 1.1). Proteine bzw. Aminosäuren werden darüber hinaus zu verzweigt-kettigen Fettsäuren, Phenolen, Indolen, Aminen und NH<sub>3</sub> 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  $\alpha$ -Amylase im Speichel und in den Sekreten des Pankreas, sowie auf membranständige Disaccharidasen (Maltase, Saccharase,  $\alpha$ -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 Stärkemoleküls 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.

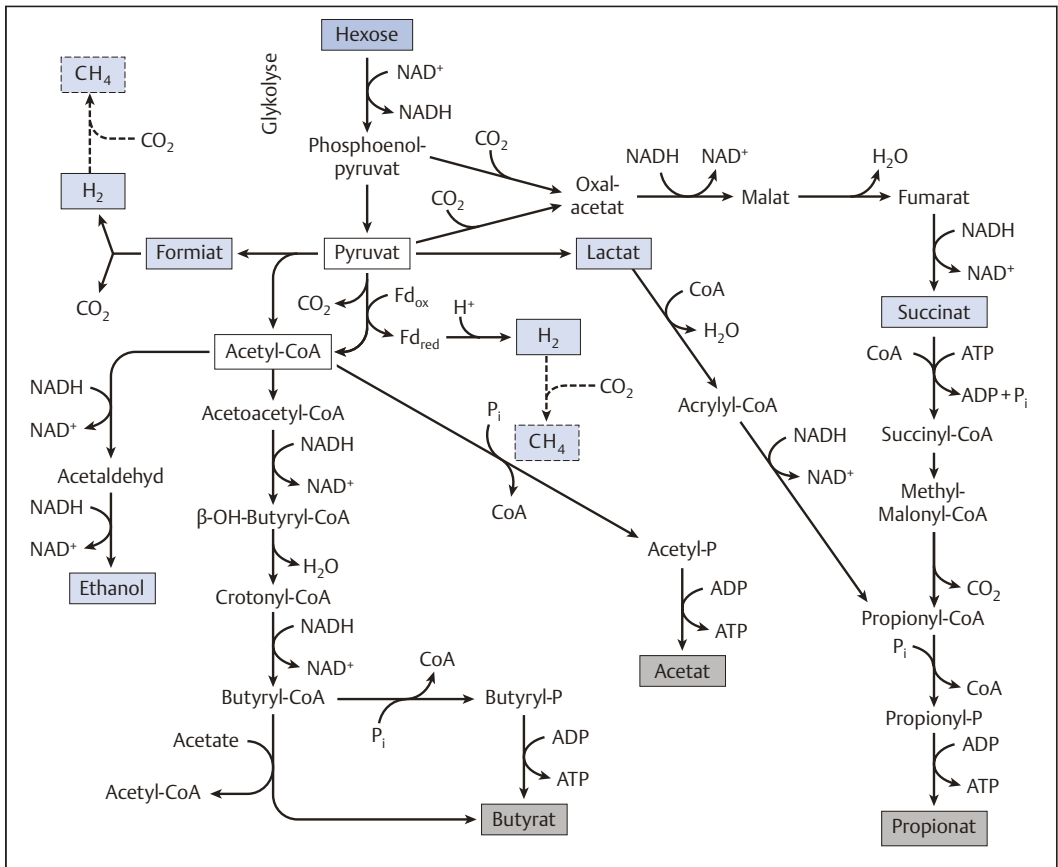


Abb. 1.1 **Zusammenfassung wichtiger Fermentationswege unterschiedlicher Darmbakterien.** Der Abbau von komplexen Kohlenhydraten (Ballaststoffen) durch Darmbakterien im Kolon des Menschen wird durch Spaltung von unverdaulichen Poly- und Oligosacchariden eingeleitet, wodurch Pentosen und vor allem Hexosen 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 (Cummings & 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  $\alpha$ -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

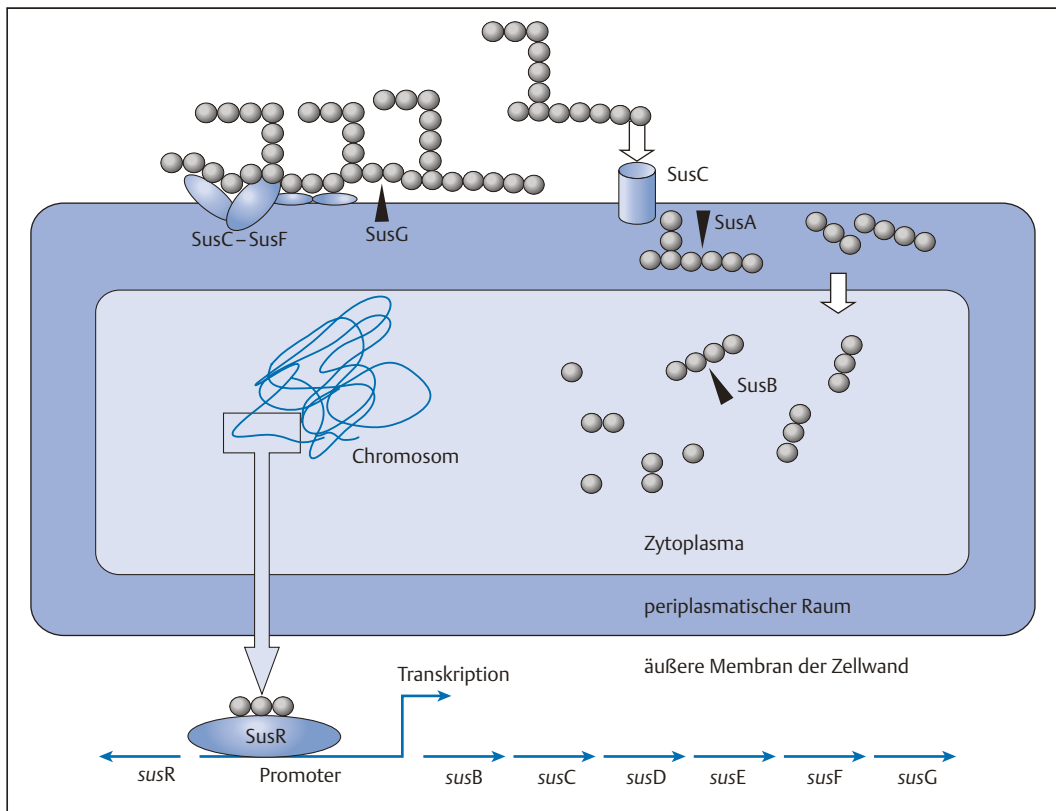


Abb. 1.2 Das „starch utilization system“ (*sus*) von *Bacteroides thetaiotaomicron*.

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  $\alpha$ -Glucosidase SusB.

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