

Inhaltsverzeichnis

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 intestinale
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 Mustererkennungs- rezeptoren 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	Prävention der antibiotikaassoziierten Diarrhö	203
Wirkmechanismen	201	Zusammenfassung	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

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

21 Probiotika zur Prophylaxe und Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

St. K. Böhm, W. Kruis

Einleitung	216	Klinische Studien	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
Einsatz von Probiotika bei CED	218	Pouchitis	225
		Morbus Crohn	226
		Zusammenfassung und Ausblick	228

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

H. Krammer, F. Neumer, P. Enck

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

23 Effekte von Probiotika, Präbiotika und Synbiotika auf Dickdarmtumoren 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 Dickdarmtumoren	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