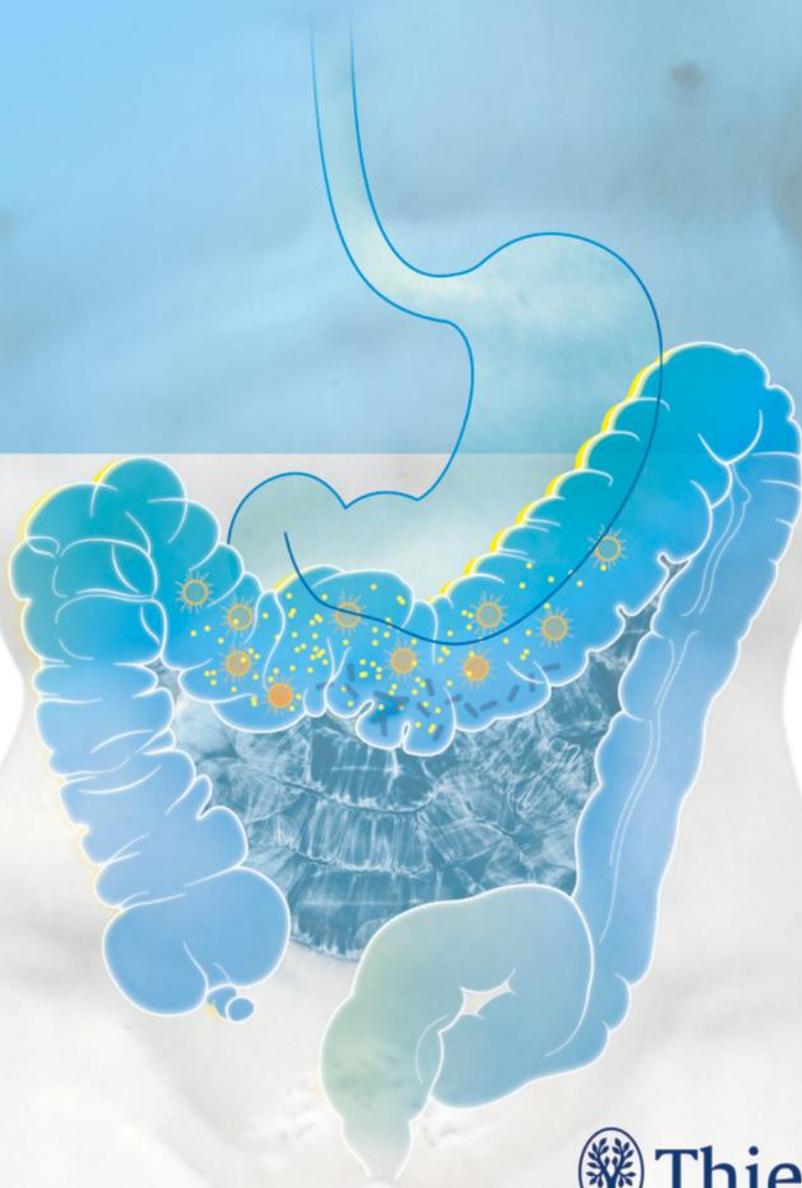


Probiotika, Präbiotika und Synbiotika

Herausgegeben von
Stephan C. Bischoff



Thieme

Probiotika, Präbiotika und Synbiotika

Herausgegeben von
Stephan C. Bischoff

Mit Beiträgen von

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

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

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

49 Abbildungen
36 Tabellen

Georg Thieme Verlag
Stuttgart · New York

Bibliografische Information
der Deutschen Nationalbibliothek

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

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

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

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

Printed in Germany

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

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

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

ISBN 978-3-13-144891-0

1 2 3 4 5 6

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Stephan C. Bischoff
Stuttgart, Juni 2009

Anschriften

Prof. Dr. med. Ingo B. Autenrieth

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

Dr. rer. nat. Ina Bergheim

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

Prof. Dr. med. Stephan C. Bischoff

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

Dr. Ricardo Blank

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

Prof. Dr. rer. nat. Michael Blaut

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

Dr. rer. nat. Ulrike Bode

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

Priv.- Doz. Dr. med. Stephan K. Böhm

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

Prof. Dr. med. Christian P. Braegger

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

Prof. Dr. med. vet. Gerhard Breves

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

Dr. rer. nat. Michael De Vrese

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

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

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

Dr. Anne Donnet-Hughes

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

Dr. med. Philippe A. Eigenmann

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

Prof. Dr. Dipl.- Psych. Paul Enck

Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
Medizinische Universitätsklinik Tübingen
Fronsdbergstraße 23
72076 Tübingen

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

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

Dr. med. Julia-Stefanie Frick

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

Priv.- Doz. Dr. Michael Gleil

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

Prof. Dr. med. Florian Gunzer

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

Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Jörg Hacker

Robert-Koch-Institut
Nordufer 20
13353 Berlin

Prof. Dr. rer. nat. Dirk Haller

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

Prof. Dr. med. Almuthe C. Hauer

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

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

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

Dr. rer. nat. Hasso Holst

Life Sciences Consulting
In den Gärten 12
59348 Lüdighausen

Prof. Dr. Wilhelm H. Holzapfel

Insheimer Straße 27
76865 Rohrbach

Dr. rer. nat. Melanie Huch

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

Bradley C. Johnston, ND PhD (cand)

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

Dr. rer. nat. Annett Klinder

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

Prof. Dr. Wolfgang Kneifel

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

Prof. Dr. med. Heiner Kramer

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

Prof. Dr. med. Wolfgang Kruis

Abteilung für Innere Medizin
Evangelisches Krankenhaus Kalk
Buchforststraße 2
51103 Köln

Prof. Dr. med. Herbert Lochs

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

Dr. med. vet. Gunnar Loh

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

Michaela Loos

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

Prof. Dr. med. Rémy Meier

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

Dr. sc. hum. Franka Neumer

Mozartstraße 17 a
67061 Ludwigshafen

Dr. Tobias A. Öschläger

Institut für Molekulare Infektionsbiologie
Universität Würzburg
Röntgenring 11
97070 Würzburg

Prof. Dr. rer. nat. Oliver Pabst

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

Prof. Dr. med. Reinhard Pabst

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

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

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

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

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

Priv.- Doz. Dr. med. Nada Rayes

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

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

Damsdorfer Weg 15
14109 Berlin

Dr. Ger T. Rijkers

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

Dr. med. Eduardo J. Schiffrin

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

Prof. Dr. rer. nat. Herbert Schmidt

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

Prof. Dr. med. Jürgen Schölmerich

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

Prof. Dr. med. Jürgen Schrezenmeir

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

Dr. rer. nat. Tatjana Schütz

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

Prof. Dr. Lothar Steidler

Technology Development
 ActoGeniX NV
 Technologiepark 4
 9052 Zwijnaarde, Belgien

Dr. Harro M. Timmerman

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

Prof. Dr. Sunita Vohra

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

Prof. Dr. med. Thomas Werfel

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

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

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

Prof. Dr. med. Theodor Zimmermann

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

I Grundlagen zur Darmflora und intestinales Immunsystem

1 Aufbau und Funktion der intestinalen Mikrobiota des Menschen 2

M. Blaut, G. Loh

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

2 Aufbau und Funktion des Darmimmunsystems 24

U. Bode, R. Pabst

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

**3 Wechselwirkung zwischen Darmflora und 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