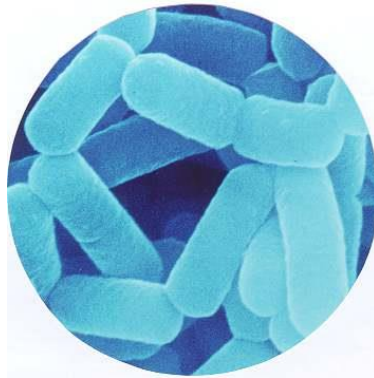


# Yakult Kolloquium

---

Probiotika in Praxis und Forschung

14. und 15. April 2016



# Yakult Kolloquium “Probiotika in Praxis und Forschung”

Veranstaltungsort:

Collegium Leoninum  
Noeggerathstraße 34  
53111 Bonn

## Wissenschaftliches Programm

**Donnerstag, der 14. April 2016**

13.00           Ankunft und Mittagsimbiss

13.50           Begrüßung

### Keynote Sessions Mikrobiota & Mikrobiom

14.00-14.40   **Mikrobiota überall – Hype oder Herausforderung?**  
Prof. Stephan C. Bischoff, Universität Hohenheim, Stuttgart

14.40-15.20   **Unser Mikrobiom: Was bewirken FODMAPs, Probiotika, FMT?**  
Prof. Andreas Stallmach, Universitätsklinikum Jena

15:20-16:00   Pause

### Neue Humanstudien zu Probiotika

16.00-16.40   ***Lactobacillus casei* Shirota verbessert Nierenfunktion, Entzündungsparameter und Stuhlfrequenz bei Patienten mit akuter Gastroenteritis**  
Dr. Bora Akoglu, Marienkrankenhaus Frankfurt

16.40-17.20   **Einsatz von Probiotika bei Älteren: Entzündungs- und Ernährungsstatus**  
Prof. Luzia Valentini, Hochschule Neubrandenburg

17.20-17.35   **Take-Home-Message vom 1. Tag durch Prof. Stephan C. Bischoff**

18:30           Spaziergang zum Abendessen

Restaurant

Bierhaus Machold  
Heerstraße 52  
53111 Bonn

# Yakult Kolloquium “Probiotika in Praxis und Forschung”

Veranstaltungsort:

Collegium Leoninum  
Noeggerathstraße 34  
53111 Bonn

## Wissenschaftliches Programm

**Freitag, der 15. April 2016**

08.50 Begrüßung

### Einblicke in die Grundlagenforschung zur Bedeutung der Mikrobiota

09.00-09.30 **Nicht-alkoholbedingte Fettlebererkrankung - Interaktion Mikrobiota, Darm und Leber**  
Annette Brandt, Friedrich-Schiller-Universität Jena

09.30-10.00 **Die Bedeutung von Dysbiose in der Entstehung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen**  
Monika Schaubeck, Technische Universität München, Freising

10.00-10.30 **Die Flagellinstruktur von Bakterien entscheidet über Homöostase oder Entzündung im Kolon**  
Dr. Sarah Menz, Eberhard Karls Universität Tübingen

10.30-11.10 Pause

### Mikrobiota und Probiotika in der ernährungstherapeutischen Praxis

11.10-11.50 **Probiotika bei Nahrungsmittelallergien und -unverträglichkeiten**  
Ute Körner, Praxis für Ernährungstherapie und -beratung Köln

11.50-12.30 **Welche Ernährungsweise fördert eine „gesunde“ Mikrobiota?**  
Dr. Maike Groeneveld, Praxis für Ernährungsberatung Bonn

12.30-12.45 **Take-Home-Message vom 2. Tag durch Dr. Maike Groeneveld**

12.45 Verabschiedung und Mittagsimbiss

Kontaktdaten Yakult bei Rückfragen:

Yakult Deutschland GmbH  
Dr. Jessica Türk  
Telefon 0163 / 34 16 007  
Email [wissenschaft@yakult.de](mailto:wissenschaft@yakult.de)

# Yakult Kolloquium “Probiotika in Praxis und Forschung”

## Mikrobiota überall – Hype oder Herausforderung?

**Prof. Stephan C. Bischoff, Universität Hohenheim, Stuttgart**

Multiple Assoziationen zwischen der intestinalen Mikrobiota, den kommensalen Bakterien des Darms, und unterschiedlichen Krankheitsentitäten wurden beschrieben. Tatsächlich gibt es kaum Erkrankungen, die noch nicht mit der Darm-Mikrobiota in Verbindung gebracht wurden. Allerdings ist die Evidenz für eine pathophysiologische oder therapeutische Bedeutung der Mikrobiota in den verschiedenen Bereichen sehr unterschiedlich. In der Mehrzahl der Fälle basiert sie auf deskriptive Befunde bzw. Assoziationsstudien. Nur teilweise wurden Kausalzusammenhänge belegt. Noch seltener konnte überzeugend dargelegt werden, dass die Mikrobiota tatsächlich Zielstruktur für neue oder etablierte therapeutische Maßnahmen ist.

Nachdem unser Wissen über die generelle funktionelle Bedeutung der Darm-Mikrobiota in der letzten Dekade rasant angestiegen ist, soll anhand ausgewählter Beispiele erläutert, welche Bedeutung die Mikrobiota für die Entstehung oder Behandlung von Krankheiten hat. Erstes Beispiel ist die Interaktion von Darmbakterien mit Elementen des zentralen oder enterischen Nervensystems und ihre Implikation für zerebrale oder intestinale Erkrankungen. Zweites Beispiel ist die Rolle der Darm-Mikrobiota für die Energiegewinnung aus Nahrung und für die Entwicklung von Adipositas sowie von metabolischen Folgeerkrankungen. Drittes Beispiel ist ein Anwendungsbeispiel, wie Mikrobiotadaten neben anderen Daten verwendet werden können, um neue, personalisierte Diätkonzepte zu entwickeln, mit dem Ziel, Mikrobiota überall – Hype oder Herausforderung? das Risiko der postprandialen Hyperglykämie zu reduzieren.

Alle drei Beispiele unterstreichen das Potential, das die Mikrobiotaforschung bietet, um Verständnis und Behandlung von Erkrankungen zu verbessern. Insofern ist „Mikrobiota überall“ nicht nur ein Hype, sondern eine Chance mit großen Herausforderungen.

# Yakult Kolloquium “Probiotika in Praxis und Forschung”

## Unser Mikrobiom: Was bewirken FODMAPs, Probiotika, FMT?

Prof. Andreas Stallmach, Universitätsklinikum Jena

Die gastrointestinale Mikrobiota des Menschen ist weit mehr als eine „Hilfstruppe“ bei Verdauungsprozessen im Kolon. Der Begriff „Mikrobiota“ umfasst alle Mikroorganismen, die auf unseren inneren und äußeren Oberflächen gedeihen. Im „Human Microbiome Project“, welches das Ziel hatte, die Zusammensetzung und Funktion von 5 verschiedenen Habitaten (Hautoberfläche, Mundhöhle, Gastrointestinaltrakt, Urogenital-Vaginaltrakt und Atmungsorgane) zu beschreiben, wurden mehr als 1000 unterschiedliche Bakterienspezies beschrieben. Jede Person beherbergt dabei mindestens 160 Spezies. Die Mikroorganismen des Menschen enthalten mehr als 5-8 Millionen unterschiedliche Gene. Im Vergleich dazu stellt die Summe der 23.000 Gene aller Körperzellen des Menschen nur ein Bruchteil dar. Der mit den Erkenntnissen zur Mikrobiota verknüpfte Paradigmenwechsel weist aus, dass durch die Mikrobiota zentrale physiologische und pathophysiologische Reaktionen beeinflusst werden. So werden in dem seit 2008 durch die EU geförderten metaHIT-Projekt die Zusammenhänge zwischen dem Mikrobiom und unserer Gesundheit und Krankheit erforscht. Akzeptiert wird, dass Störungen der Mikrobiota mit einer Vielzahl von Erkrankungen einschließlich Adipositas, Fettstoffwechselstörungen und Diabetes mellitus, Malignomen, Lebererkrankungen, neurologisch/psychiatrische Erkrankungen und erwartungsgemäß auch Darmerkrankungen, wie den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED), verknüpft sind. Die kausalen Zusammenhänge, die Fragen „was ist erst (die Henne oder das Ei)“ und begründete Interventionsmöglichkeiten sind jedoch weiterhin Gegenstand intensiver Forschung. Am Beispiel der CED sollen wichtige Aspekte diskutiert werden.

### Mikrobiota und CED

Schon mit der Erstbeschreibung der CED mit dem M. Crohn und der Colitis ulcerosa wurde die Hypothese formuliert, dass diese eine „bakterielle Ursache“ hätten. So manifestieren sich die CED in den Darmabschnitten mit der größten Dichte von Mikroorganismen; auch ähneln sie infektiösen Gastroenteritiden. Unzweifelhaft spielt die Darmflora bei CED eine wichtige Rolle. Als zentraler Befund im Vergleich zu gesunden Personen zeigt sich, dass die Diversität des Mikrobioms, d. h. die Vielfältigkeit der Mikroorganismen, bei CED-Patienten reduziert ist. Mehrere Studien beschreiben eine Reduktion der Firmicutes-Phylae. Dabei fehlen insbesondere Butyrat-produzierende Spezies wie *Faecalibacterium pausnitzii* und *Roseburia hominis*; *Bacteroidetes* und *Enterobacteriaceae* (z. B. adhärenz-invasive *E. coli*) sind vermehrt nachzuweisen. Aufgrund der beschriebenen Dysbiose lag der Gedanke nahe, über eine Mikrobiomanalytik die Krankheitsaktivität abzubilden. Die aktuell größte klinische Studie zum intestinalen Mikrobiom mit mehr als 1200 pädiatrischen MC-Patienten schlägt einen sogenannten „intestinalen Dysbioseindex“ vor. Dieser basiert auf dem logarithmischen Wert der Gesamtheit der vermehrt vorhandenen Taxa, d. h. den systematischen Gruppen von Mikroorganismen, dividiert durch den logarithmischen Wert der Gesamtheit der vermindert vorhandenen Taxa. Auch dieser Index korreliert gut mit der klinischen Krankheitsaktivität. **Bei aller Euphorie über diese Daten ist jedoch kritisch zu betonen, dass eine interindividuelle Variation des Mikrobioms schon bei Gesunden vorkommt, was die taxonomische Definition einer CED-Dysbiose erschwert.** Neben der taxonomischen Dysbiose weisen verschiedenen Arbeiten auch auf Störungen des Metaboloms hin. Analysen des Dys-Metaboloms bei CED ergaben eine Störung des intestinalen Fettstoffwechsels und insbesondere eine Reduktion kurzkettiger Fettsäuren wie Butyrat und Propionat. Gleichzeitig kommt es im Metabolom bei CED zu einem verstärkten proinflammatorischen Glycerophospholipid- und Lipopolysaccharid- und Proteasenstoffwechsel, welcher eine chronische Inflammation bewirken kann. Die metabolischen Funktionen des Mikrobioms könnte erklären, warum die Transplantation der dysbiotischen fäkalen Flora auf gesunde Mäuse ebenfalls zu einer Kolitis bzw. erhöhte die Suszeptibilität für das Ausbrechen einer solchen führen kann.

### CED und fäkaler Mikrobiota-Transfer (FMT)

Das Konzept des fäkalen Mikrobiota-Transfers (FMT) bei CED basiert auf der Hypothese, dass die wirtseigene Mikrobiota beim CED-Patienten kausal für die Erkrankung verantwortlich ist und diese durch den Transfer einer intestinalen Mikrobiota eines Gesunden stabil und langfristig ersetzt werden kann. Systematische oder größere Studien zum Mikrobiom nach FMT bei CED-Patienten fehlen. Zumindest zeigen kleinere Fallserien, dass bei einigen Patienten die transferierte Mikrobiota des Spen-

## Yakult Kolloquium “Probiotika in Praxis und Forschung”

ders über einen längeren Zeitraum, zumindest 12 Wochen, in ihrer Grundzusammensetzung beim Empfänger nachzuweisen ist. Bei 3 von 6 Patienten konnten Kump et al eine anhaltende „Ähnlichkeit“ zwischen dem Spender- und Patientenmikrobiom nach FMT nachweisen; interessanterweise waren diese nicht mit dem klinischen Ansprechen verknüpft. Bedenkt man, dass das intestinale Mikrobiom auf der einen Seite wirtstypisch ist und sich andererseits sehr rasch z. B. bei Änderung der Ernährung (von fleischhaltiger Kost zu vegetarischer Kost und zurück) ändern kann und somit einer hohen Dynamik unterliegt, sind die Befunde eines stabil transferierten Mikrobioms überraschend. In einer kürzlich publizierten lesenswerten Meta-Analyse zur FMT bei CED wurden 18 Studien mit 122 Patienten zusammengefasst. Die methodischen Ansätze waren sehr unterschiedlich; so wurde die Spender-Mikrobiota sowohl über nasojejunale Sonden, Einläufe oder endoskopisch (gastroskopisch/koloskopisch) appliziert. Die Applikationsfrequenz reichte von 1mal bis zu 5mal; 41% der Patienten erhielten den FMT mehrfach. Zum Großteil wurde eine frische Spenderstuhlsuspension verwandt, teilweise wurde auf eingefrorenes Material zurückgegriffen. In der zusammenfassenden Auswertung zeigte sich bei mittlerer Heterogenität, dass insgesamt bei ca. 45% der Patienten eine Remission zu erreichen war. Zwei kontrollierte Studien zum FMT bei der CU kommen überraschenderweise zu konträren Ergebnissen. Moayyedi und Kollegen beschreiben im Plazebo-kontrollierten Ansatz signifikant positive Effekte (die allerdings stark von der Verfügbarkeit eines bestimmten Spenders) abhängen, während Rossen et al. keine signifikanten Unterschiede zwischen autologen und heterologem FMT sehen. Eine im Januar 2015 publizierte Studie aus China beschreibt bei 30 Patienten mit aktivem, therapierefraktären MC die Effekte der FMT. 1 Monat nach FMT wird eine Besserung bzw. Remission von 86,7% bzw. 76,7% angegeben. Auch noch 1 Jahr nach FMT wird eine Remissionsrate von 53,3% (8/15 Pat.) beschrieben. Hier handelte es sich um Patienten mit komplexen MC; diese sehr positiven Ergebnisse der Studie müssen aber durch eine randomisierte, kontrollierte Doppelblind-Studie bestätigt werden.

### **Mit welchen Nebenwirkungen ist nach FMT bei CED-Patienten zu rechnen?**

Insgesamt ist nach FMT bei CED-Patienten zumindest kurzfristig nicht mit schweren Nebenwirkungen zu rechnen. In den ersten Tagen nach FMT kann meist selbstlimitierendes Fieber mit Erhöhung von Inflammationsparametern, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Wichtiger als diese „Akutreaktionen“ erscheint der Verweis auf grundsätzlich mögliche langfristige Nebenwirkungen. Neben unerkannten Infektionen, die trotz sorgfältiger Untersuchungen des Spenders nicht auszuschließen sind, besteht die Gefahr, dass durch das Mikrobiom des Spenders Krankheitspotentiale übertragen werden. Denkbar wäre somit, dass alle Erkrankungen, die mit dem Mikrobiom in Verbindung gebracht werden, auch transferiert werden können. Da keine Sicherheit besteht welche Erkrankungen ein Spender später entwickelt, sind gesicherte Indikationen für einen FMT zu fordern. **Diese bestehen zurzeit bei Patienten mit CED nicht.**

### **CED und Probiotika**

Die oben beschriebenen Veränderungen der Mikrobiota begründen den Probiotikaeinsatz bei CED. Drei große randomisierte kontrollierte Studien (RCT) verglichen *E. coli* Nissle 1917 mit 5-ASA zur Remissionserhaltung bei CU und fanden ähnliche Rezidivraten nach 12 Wochen bis 12 Monaten. Das gepoolte relative Risiko war 1,08 (95%-CI: 0,86–1,37), was bedeutet, dass *E. coli* Nissle dem 5-ASA in der Rezidivprophylaxe nicht unterlegen war. Für die Remissionsinduktion bei CU gibt es 3 RCTs mit dem Mischpräparat VSL#3 (4 Lactobacillus, 3 Bifidobakterien und eine Streptococcus-Spezies). Eine Analyse dieser 3 Studien zeigt einen signifikanten Vorteil für das Erreichen einer Remission bei CU mit einem RR 1,69 (95%-CI: 1,17–2,43). Im Gegensatz dazu zeigen 2 Studien mit *B. breve* bzw. *bifidum* und *L. acidophiles* keine verbesserte Remissionsinduktion bei CU. Eine sehr gute Evidenz für eine Probiotikatherapie liegt für die Pouchitis, der häufigsten Komplikation nach Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage bei CU, vor. 3 RCTs mit VSL#3 zeigen eine Remissionsinduktion und -erhaltung in einer Metaanalyse (RR: 0,17; CI 0,09-0,33). Bei M. Crohn gibt es nur eine positive Pilotstudie bei Kindern die eine Remissionsinduktion durch *Lactobacillus* GG zeigt und wenige bei Erwachsenen mit remissionsinduzierendem oder -erhaltendem Effekt, die bisher keine ausreichende Evidenz für den Einsatz von Probiotika bei M. Crohn geben. In der Zusammenfassung haben Probiotika insbesondere bei CU einen therapeutischen Stellenwert; ihre Auswirkungen auf das Mikrobiom sind aber schlecht untersucht.

# Yakult Kolloquium “Probiotika in Praxis und Forschung”

## *Lactobacillus casei* Shirota verbessert Nierenfunktion, Entzündungsparameter und Stuhlfrequenz bei Patienten mit akuter Gastroenteritis

**Dr. Bora Akoglu, Marienkrankenhaus Frankfurt**

Die Behandlung infektiöser Gastroenteritiden erlangt durch die steigende Zahl an stationären Behandlungsfällen eine anhaltend größere medizinische und ökonomische Bedeutung. Bis zu 50% der Fälle werden mittlerweile stationär im Krankenhaus behandelt. Eine supportive Therapie, neben den etablierten Therapieformen, würde die Behandlung dieser Patienten weiter optimieren.

*Lactobacillus casei* Shirota (LCS) ist ein probiotischer Stamm, der typischerweise mit Milchprodukten konsumiert wird. In dieser Studie wurden 142 hospitalisierte Patienten mit Symptomen einer akuten Gastroenteritis eingeschlossen. Die Patienten in der LCS-Gruppe erhielten zweimal täglich 65ml eines kommerziellen Getränks welches *Lactobacillus casei* Shirota enthält.

Die Behandlung mit LCS führte zu einer signifikanten Verringerung der durchschnittlichen (-5,42 vs. -4,40) und kumulativen Stuhlfrequenz (-32,49 vs. -26,43). Ferner verbesserte sich die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) (nach 24 Stunden:  $41,9 \pm 2,8$  vs.  $25,9 \pm 4,2$  ml / min,  $p < 0,01$ ). An den Tagen fünf, sechs und sieben wurde eine signifikante Abnahme des C-reaktiven Proteins (CRP) beobachtet. Die absolute Leukozytenzahl verringerte sich in allen Gruppen, während am dritten Tag der Effekt signifikant höher in der LCS-Gruppe war, die gleichzeitig eine antibiotische Behandlung benötigten.

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass die zweimal tägliche Verabreichung von *Lactobacillus casei* Shirota einen positiven Effekt auf die Stuhlfrequenz, die Nierenfunktion und die Entzündungsparameter bei Patienten mit akuter Gastroenteritis bewirkte. Eine zusätzliche Verabreichung von LCS könnte daher bei Patienten mit akuter Gastroenteritis, die hohe Entzündungsmarker und / oder eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion haben, von Nutzen sein.



# Yakult Kolloquium “Probiotika in Praxis und Forschung”

## Einsatz von Probiotika bei Älteren: Entzündungs- und Ernährungsstatus

**Prof. Luzia Valentini, Hochschule Neubrandenburg**

Das Alter umfasst eine Zeitspanne von ca. 40 Lebensjahren, die durch Gesundheit oder zunehmender Morbidität, Polypharmazie und körperlichen Einschränkungen bis hin zur Pflegeabhängigkeit charakterisiert ist. Generalisierte Aussagen zum Einsatz von Probiotika bei Älteren sind daher schwer zu treffen.

Das durch weitgehende Gesundheit geprägte physiologische Altern beeinflusst bis zum 80. Lebensjahr die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota kaum. Dennoch werden leichte Anstiege systemischer Entzündungswerte beobachtet, die als Inflamm-aging bezeichnet werden und mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko korrelieren.

Eine mögliche Ernährungsstrategie ist, der altersbedingten Erhöhung systemischer Entzündungswerte durch Probiotikagabe alleine oder in Kombination mit generalisierten Ernährungsoptimierungen entgegenzuwirken. Eine kürzlich veröffentlichte randomisierte, kontrollierte Studie zeigte bei weitgehend gesunden 65 bis 85 Jährigen, dass die Einhaltung einer personalisierten Diät die altersassoziierten Erhöhung von Entzündungswerten vermindert. Die zusätzliche Gabe von Probiotika konnte den Entzündungsstatus nicht weiter beeinflussen, erreichte jedoch eine verbesserte Clostridien-Bifidobakterienrelation. Detailanalysen ergaben, dass bei Probanden mit bereits bestehendem Inflamm-aging der Anstieg von Bifidobakterien im Stuhl mit Erhöhungen der Folsäure- und Vitamin B12 Konzentrationen im Serum korrelierte. Gleichzeitig wurde eine klinische relevante Erniedrigung der Serumkonzentration von Homocystein beobachtet.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Gabe von Probiotika im Alter eine sinnvolle Intervention zur Prävention von Vitaminmangelsituationen und einer Verbesserung der kardiovaskulären Situation sein könnte.



# Yakult Kolloquium “Probiotika in Praxis und Forschung”

Take-Home-Message vom 1. Tag durch Prof. Stephan C. Bischoff

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Yakult Kolloquium “Probiotika in Praxis und Forschung”

## Nicht-alkoholbedingte Fettlebererkrankung - Interaktion Mikrobiota, Darm und Leber

**Annette Brandt, Friedrich-Schiller-Universität Jena**

Die nicht-alkoholbedingte Fettlebererkrankung (NAFLD), zu deren Hauptrisikofaktoren Übergewicht und Insulinresistenz gehören, zählt inzwischen zu den häufigsten Lebererkrankungen weltweit. Sie umfasst ein breites Spektrum der Lebererkrankungen, von einer einfachen Steatose über eine Steatohepatitis bis hin zu einer Leberzirrhose. Studien weisen darauf hin, dass neben genetischen Faktoren, Insulinresistenz und einer generellen Überernährung auch die Aufnahme bestimmter Nahrungsinhaltsstoffe, wie beispielsweise Mono- und Disaccharide (z.B. Fruktose) und auch verschiedene Fette (z.B. gesättigte Fettsäuren und Cholesterin) von Bedeutung bei der Entstehung der NAFLD sind. Aber auch Störungen der Darm-Leber-Achse spielen offenbar eine entscheidende Rolle in der Entstehung und dem Voranschreiten der NAFLD. So konnte in tierexperimentellen und humanen Studien nachgewiesen werden, dass die NAFLD mit einer veränderten intestinalen Permeabilität, einer gesteigerten Translokation bakterieller Endotoxine und einer bakteriellen Fehlbesiedelung im Darm einhergeht. Gestützt wird diese Hypothese auch durch neuere präventive und therapeutische Maßnahmen, die auf der Ebene des Darms ansetzen, um der Entstehung und auch dem Voranschreiten der NAFLD entgegenzuwirken. Die Ergebnisse dieser Studien weisen darauf hin, dass die Behandlung mit Mikrobiota-modulierenden Agenzien wie Prä- und Probiotika, aber auch Antibiotika, protektive Wirkungen auf die Entstehung der NAFLD aufweisen. Die genauen molekularen Mechanismen, die hierbei zu Grunde liegen sind jedoch bisher nicht vollständig geklärt.

# Yakult Kolloquium “Probiotika in Praxis und Forschung”

## Die Bedeutung von Dysbiose in der Entstehung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

**Monika Schaubeck, Technische Universität München; Freising-Weihenstephan**

Die Gesamtheit der Mikroorganismen im Darm hat bedeutenden Einfluss auf unsere Gesundheit. Kommt es zu Verschiebungen in der Zusammensetzung dieser Mikroorganismen, spricht man von „Dysbiose“. Bisher wurde Dysbiose als veränderte Zusammensetzung eines symbiontischen Ökosystems definiert, welche mit negativen Konsequenzen für den Wirt assoziiert ist. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) sind durch Überreaktion des Immunsystems gegenüber kommensalen Mikroorganismen charakterisiert. Daher werden sie oft mit Dysbiose verbunden. Jedoch konnte bisher noch nicht bewiesen werden, ob es sich um eine reine Assoziation handelt oder ob Dysbiose wirklich in kausalem Zusammenhang mit der Entzündungsentwicklung steht.

Zielsetzung aktueller Forschungsbestrebungen ist es daher, die Kausalität sowie Charakteristika von Dysbiose in der Entwicklung von CED zu beschreiben. Diese Erkenntnisse sind essentiell, da die gezielte Beeinflussung dysbiotischer Ökosysteme (z.B. durch Mikrobiota-Transplantationen oder komplexe mikrobielle Konsortien) eine mögliche Therapieform bei CED darstellen könnte.

Die Untersuchung spezifischer Mechanismen und kausaler Zusammenhänge ist jedoch in Humanstudien aufgrund niedriger Inzidenzraten schwierig. Daher können Tiermodelle wichtige Erkenntnisse liefern. Das TNF<sup>deltaARE</sup> Mausmodell entwickelt eine transmurale Entzündung, welche ähnlich dem Krankheitsbild in Morbus Crohn Patienten, überwiegend im terminalen Ileum lokalisiert ist. Um die Entzündungsentwicklung in Abhängigkeit der Mikrobiota darzustellen, wurden TNF<sup>deltaARE</sup> Mäuse in verschiedenen Hygienebedingungen gehalten, oder mit verschiedenen Antibiotika behandelt. Durch Mikrobiota-Transplantation sollte bewiesen werden, ob Entzündungsinduktion oder Protektion auf keimfreie oder bereits kolonisierte Tiere übertragen werden kann. Die Ergebnisse weisen mikrobielle Signale klar als Entzündungsauslöser aus, da keimfreie TNF<sup>deltaARE</sup> Mäuse frei von Darmentzündung sind. Durch Übertragung unterschiedlicher mikrobieller Ökosysteme aus Spendertieren mit gleichem Genotyp aber ungleicher Symptomatik, sollte die Ursächlichkeit von Dysbiose in der Entzündungsinduktion nachgewiesen werden. Hierdurch konnte klar gezeigt werden, dass bakterielle Dysbiose in kausalem Zusammenhang mit Ileitis-Entstehung steht. Interessanterweise zeigte sich, dass nicht nur die Zusammensetzung der Mikrobiota, sondern auch deren Funktionalität für die Entzündungsentwicklung entscheidend sein könnte.

# Yakult Kolloquium “Probiotika in Praxis und Forschung”

## Die Flagellinstruktur von Bakterien entscheidet über Homöostase oder Entzündung im Kolon

Dr. Sarah Menz, Eberhard Karls Universität Tübingen

Ein Vertreter der Familie der *Enterobacteriaceae*, *E. coli* Nissle 1917 (EcN), ist in der Lage die Remissionsphase von Kolitis ulzerosa-Patienten im Vergleich zu Kontrollgruppen zu verlängern. Die Identifizierung anti-inflammatorisch wirksamer Komponenten von EcN und deren Zielzellen im Wirt stellte den Fokus des Projektes dar. Zur Durchführung wurde das Tiermodell der akuten, Dextran-Natriumsulfat (DSS) induzierten Kolitis genutzt. Durch Gabe unterschiedlicher Mutanten von EcN ( $EcN\Delta fliC$ ,  $EcN\Delta tcpC$ , hitze-inaktivierter EcN,  $EcN\Delta tcpC\Delta fliC$ ) an Mäuse, die an DSS-induzierter Kolitis leiden, konnten das sekretierte Protein TcpC sowie das Flagellin von EcN als anti-inflammatorische Faktoren identifiziert werden. Da für die vollständige Schutzwirkung des EcN, charakterisiert durch das Ausbleiben von Gewichtsverlust oder Gewebeschädigung, sowohl TcpC als auch Flagellin des EcN benötigt wurde, sind beide Faktoren relevant. Die Generierung von knochenmarkschimären Mäusen führte zur Identifizierung von  $CD11c^{+}TLR5^{+}$ -Zellen als Zielzellen für die protektive Wirkung von  $FliC^{EcN}$ . Dass dieser protektive Effekt ein spezifischer Effekt von EcN ist, zeigen Experimente bei denen mit Flagellin von *Salmonella* Typhimurium SL1344 ( $FliC^{S.T.}$ ) behandelt wurde. Die Gabe von  $FliC^{S.T.}$  resultierte in deutlichem Gewichtsverlust, erhöhtem DAI und starken Schäden des Kolongewebes. Da sich die Aminosäure-Sequenzen von  $FliC^{EcN}$  und  $FliC^{S.T.}$  innerhalb der D1-Domäne durch Punktmutationen unterscheiden, könnten diese strukturellen Unterschiede den differentiellen biologischen Effekten zu Grunde liegen. Das unterschiedliche Aktivierungspotential könnte dem Wirt erlauben zwischen kommensalen und pathogenen Bakterien zu unterscheiden und über Homöostase oder Inflammation zu entscheiden. MAMPs, wie Flagellin, sind dadurch scheinbar in der Lage über Stimulation von PRRs die intestinale Homöostase zu unterstützen oder inflammatorische Signalwege zu aktivieren.

# Yakult Kolloquium “Probiotika in Praxis und Forschung”

## Probiotika bei Nahrungsmittelallergien und -unverträglichkeiten

Ute Körner, Praxis für Ernährungstherapie und –beratung Köln

Die „richtige“ Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota ist u.a. wichtig für eine intakte Darmbarriere und die Entwicklung der oralen Toleranz. Es gibt Hinweise, dass Veränderungen der intestinalen Mikrobiota zu einer erhöhten Darmpermeabilität, z.B. für Allergene, Histamin oder Gluten, führen können. In der Regel werden alle Nahrungsmittelantigene vom GALT immunologisch toleriert. Störungen dieses Systems können zur Entstehung von Allergien, z.B. der primären Nahrungsmittelallergie im Kindesalter, führen. So deutet eine neuere Studie darauf hin, dass ein Ungleichgewicht der Darmmikrobiota eine überschießende Th2-Immunantwort auslöst und damit allergische Reaktionen begünstigen kann.

Die Studienlage zum Einsatz von Probiotika in der Allergieprävention ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht eindeutig. Die WAO hat in Ihrer Leitlinie 2015 Empfehlungen lediglich zur Ekzempprävention bei Hochrisikokindern ausgesprochen. Hinsichtlich der Therapie von Nahrungsmittelallergien gibt es noch keine evidenzbasierten Empfehlungen.

Obwohl bisher nur wenige Studien, einen Effekt von Probiotika bei Kohlenhydratunverträglichkeiten wie bei der Laktoseintoleranz belegen, gibt es überwiegend positive Erfahrungen aus der Praxis zum therapiebegleitenden Einsatz von Probiotika bei Laktoseintoleranz, Fruktosemalabsorption und Histaminintoleranz. Da viele Wirkungen der probiotischen Mikroorganismen stammspezifisch sind, können Erkenntnisse, die mit einem bestimmten Bakterienstamm bzw. Präparat/Produkt erlangt wurden, allerdings nicht zwangsläufig auf andere Stämme übertragen werden. Hier bedarf es noch weiterer Untersuchungen der zugrunde liegenden Wirkungsmechanismen. Aufgrund der Erfahrungen aus der eigenen Praxis und fehlenden Nebenwirkungen ist der probatorische Einsatz einiger probiotischer Lebensmittel und Produkte bei Nahrungsmittelunverträglichkeiten, zu empfehlen. Im Rahmen des Vortrags werden hierzu Tipps zur Auswahl und Einnahme von Probiotika gegeben.

# Yakult Kolloquium “Probiotika in Praxis und Forschung”

## Welche Ernährungsweise fördert eine „gesunde“ Mikrobiota?

**Dr. Maike Groeneveld, Praxis für Ernährungsberatung Bonn**

Unser Darm ist der „Wohnort“ für unzählige Mikroorganismen, die als Gesamtheit die intestinale Mikrobiota bilden. Die Nahrungsgrundlage für diese Bakteriengemeinschaft ist alles, was wir essen und trinken. Der Begriff „Kommensale Mikrobiota“ umschreibt diesen Sachverhalt treffend: Commensalis (lat.) bedeutet Tischgenosse.

Der stärkste nahrungsbedingte Einflussfaktor auf die Zusammensetzung und metabolische Aktivität der Mikrobiota ist die Menge und Art der nicht-verdaulichen Kohlenhydrate, also der Ballaststoffe. Unlösliche Ballaststoffe werden nur zu einem geringen Ausmaß fermentiert, sorgen jedoch aufgrund ihrer hohen Wasserbindungskapazität für einen hohen Feuchtigkeitsgrad im Nahrungsbrei, was den Stoffaustausch (Cross-Feeding) zwischen den Bakterien fördert. Lösliche Ballaststoffe und resistente Stärke dienen verschiedenen Bakterienarten als Energiequelle und sie bilden daraus die kurzkettigen Fettsäuren Propionat, Acetat und Butyrat. Insbesondere Butyrat hat sich als wertvolles Energiesubstrat für die Epithelzellen des Darmes und als vorteilhafter Regulator für den Stoffwechsel des Wirtes erwiesen. Deshalb sollte jede Mahlzeit Ballaststoffe in Form von Gemüse, Obst, Hülsenfrüchten oder Getreideprodukten aus Vollkorn enthalten.

Polyphenole sind ein weiterer Inhaltsstoff pflanzlicher Lebensmittel mit positiver Wirkung auf die Mikrobiota. Diese Substanzen, die zu den sekundären Pflanzenstoffen zählen, fördern das Wachstum von Bifidobakterien und *Akkermansia muciniphila*, Bakterienarten, die die Darmbarriere stärken. Einen gegenteiligen Effekt haben offenbar einige Zusatzstoffe. Aktuelle Studien mit hohen Dosierungen von Süßstoffen (u.a. Saccharin) und von Emulgatoren (Polysorbat-80) deuten darauf hin, dass sie die Darmbarriere schwächen und die Entstehung von Adipositas begünstigen. Es ist wichtig dass derartige Nebenwirkungen künftig bei der Risikobewertung mit berücksichtigt werden. Bis ihre Unbedenklichkeit als erwiesen gilt, ist es empfehlenswert, möglichst gering verarbeitete Lebensmittel ohne Zusatzstoffe zu bevorzugen.

Des Weiteren ist es sinnvoll, die Mikrobiota mit einer sorgfältigen Lebensmittelhygiene vor besonders aggressiven Bakterienarten, wie *Campylobacter*, zu schützen. Studien zeigen, dass sich in der Folge von bestimmten Lebensmittelinfektionen ein Reizdarm-Syndrom und sogar Depressionen entwickeln können. Stattdessen sollten wir unsere Mikrobiota jeden Tag mit vorteilhaften Mikroorganismen aus fermentierten Lebensmitteln „auffrischen“. Einen besonders hohen Gehalt an Milchsäurebakterien bzw. probiotischen Keimen haben Joghurts und probiotische Milchprodukte.

# Yakult Kolloquium “Probiotika in Praxis und Forschung”

Take-Home-Message vom 2. Tag durch Dr. Maike Groeneveld

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



# Yakult Kolloquium “Probiotika in Praxis und Forschung”

Copyright © 2016  
Yakult Deutschland GmbH  
Wissenschaftsabteilung  
Forumstr. 2 41468 Neuss  
Telefon: 02131 - 34 16-34  
E-Mail: [wissenschaft@yakult.de](mailto:wissenschaft@yakult.de)  
[www.yakult.de/science](http://www.yakult.de/science)