

**Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg  
Fakultät Life Sciences  
Studiengang Ökotröphologie**

**Untersuchung der intestinalen Mikrobiota  
Zusammensetzung bei chronisch entzündlichen  
Darmerkrankungen – Therapiemöglichkeiten  
durch die Gabe von Prä- und Probiotika**

**Bachelorarbeit**

**Tag der Abgabe: 27.04.2018**

**Vorgelegt von: Margaret Sommer**

Betreuender Prüfer: Prof. Dr. Jürgen Lorenz

Zweite Prüferin: Prof. Dr. Sybille Adam

Matrikelnummer: 

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abstract .....</b>	<b>5</b>
<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>8</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>8</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>9</b>
<b>2. Theoretischer Hintergrund und Begriffsdefinitionen .....</b>	<b>10</b>
2.1 Die intestinale Mikrobiota .....	11
2.1.1 Entwicklung .....	11
2.1.2 Zusammensetzung.....	11
2.1.3 Funktion.....	13
2.1.3.1 Lieferung von Nährstoffen und Energie.....	13
2.1.3.2 Schutz vor Krankheitserregern.....	14
2.1.3.3 Entwicklung des Immunsystems.....	14
2.1.4 Einflussfaktoren .....	14
2.2 Krankheitsbegriff: chronisch entzündliche Darmerkrankungen .....	15
2.2.1 Prävalenz und Inzidenz .....	15
2.2.2 Morbus Crohn.....	15
2.2.2.1 Krankheitsbild: Symptome und Befunde .....	15
2.2.2.2 Verlaufsformen .....	16
2.2.2.3 Schweregrad und Krankheitsaktivität .....	16
2.2.3 Colitis Ulcerosa .....	17
2.2.3.1 Krankheitsbild: Symptome und Befunde .....	17
2.2.3.2 Verlaufsformen .....	17
2.2.3.3 Schweregrad und Krankheitsaktivität .....	18
2.2.4 Diagnostik chronisch entzündlicher Darmerkrankungen .....	18
2.2.4.1 Unterscheidung von Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa .....	19
2.2.4.2 Extraintestinale Manifestationen bei CED .....	20
<b>3. Ätiologie und Pathogenese.....</b>	<b>20</b>
3.1 Rolle der genetischen Prädisposition.....	21
3.2 Rolle der Umweltfaktoren .....	21
3.3 Epigenetische Faktoren.....	21

<b>4.</b>	<b>Die Rolle des intestinalen Immunsystem in der Pathogenese .....</b>	<b>22</b>
4.1	Angeborene und adaptive Immunantworten bei CED .....	22
4.2	Rolle der pro- und antiinflammatorischen Zytokine .....	24
4.3	Rolle von Inflammasomen bei der Regulierung der intestinalen Schleimhautimmunreaktion .....	24
<b>5.</b>	<b>Die Rolle der intestinalen Mikrobiota in der Pathogenese .....</b>	<b>25</b>
5.1	Das Zusammenspiel zwischen Darmmikrobiota, Epithelbarriere und Immunität .....	25
5.2	Rolle der intestinalen Mikrobiota auf die Homöostase .....	26
5.3	Dysbiose und reduzierte Diversität bei CED.....	26
5.3.1	Verminderte mikrobielle Vielfalt .....	28
5.3.2	Verringerte Häufigkeit von Clostridium-Arten.....	29
5.3.3	Erhöhte Anzahl von Proteobakterien .....	29
5.3.4	Erhöhte Konzentration von Bakterien auf der Schleimhautoberfläche.....	30
5.3.5	Unterschiede im Krankheitsverlauf .....	30
5.4	Veränderungen der Mikrobiota: Ursache oder Folge von CED? .....	31
<b>6.</b>	<b>Konservative Therapie, Ernährungstherapie bei CED .....</b>	<b>32</b>
6.1	Grundlagen der konservativen Therapie .....	32
6.2	Ernährungstherapie bei CED .....	33
6.2.1	Nahrungsinhaltsstoffe und Einzelsubstanzen in der Therapie .....	34
6.2.2	Unspezifische Lebensmittelintoleranzen.....	34
6.2.3	Eliminationsdiäten .....	34
6.2.4	Enterale und Parenterale Ernährung bei CED.....	35
<b>7.</b>	<b>Rolle von Prä- und Probiotika bei CED .....</b>	<b>35</b>
7.1	Methodik.....	36
7.2	Darstellung der ausgewählten Studienergebnisse.....	38
7.2.1	Probiotika .....	38
7.2.2	Präbiotika.....	41
7.2.3	Synbiotikum.....	42
<b>8.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>46</b>
8.1	Probiotika.....	46
8.2	Präbiotika .....	48
8.3	Synbiotikum .....	49
8.4	Limitationen.....	50

<b>9. Fazit .....</b>	<b>52</b>
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>54</b>
<b>Anhang.....</b>	<b>63</b>
I. PICOR-Tabelle.....	63
II. Glossar.....	65
III. Eidesstattliche Versicherung .....	66

## Abstract

The two forms of chronic inflammatory bowel disease Crohn's disease and ulcerative colitis are diseases with recurrent disease progression. Both the etiology and the pathogenesis are so far unclear. As part of the multifactorial etiology, the composition of the intestinal microbiota is analyzed. The most consistent observation is dysbiosis of the bacterial community, which is considered as a hurdle to immune tolerance. The resulting imbalance between the gut-associated immune system and the intestinal microbiota is ascribed to play a key role in the development of inflammatory bowel disease. The most widely accepted hypothesis for explaining the pathogenesis is that a divergent immune response to the gut microbiota due to environmental factors in a genetically susceptible host can be held responsible. Regarding a possible modulation of the intestinal microbiota on the basis of pathological mechanisms, pre- and probiotics represent a therapeutic potential. The investigations showed that both the administration of living bacteria in the form of probiotics and the combination with fermentable carbohydrates, the prebiotics, resulted in an improved clinical appearance produced by an influence on the microbiota and the inflammatory marker. Further investigation is needed to comprehend the exact mechanisms of bacteria and to fully explore the therapeutic potential.

## Zusammenfassung

Die zwei Formen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa sind rezidivierende Erkrankungen mit progressivem Krankheitsverlauf. Sowohl die Ätiologie als auch die Pathogenese sind bislang weitestgehend unklar. Als ein Teil der multifaktoriellen Ätiologie wird die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota betrachtet. Die konsistenteste Beobachtung stellt eine Dysbiose der Bakteriengemeinschaft dar, die als Hürde für die Immuntoleranz angesehen wird. Dem daraus resultierenden Ungleichgewicht zwischen dem darmassoziierten Immunsystem und der intestinalen Mikrobiota wird eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zugeschrieben. Die bisher akzeptierteste Hypothese für die Erklärung der Pathogenese ist, dass eine abweichende Immunantwort auf die Darmmikrobiota durch Umweltfaktoren bei einem genetisch anfälligen Wirt verantwortlich ist. Hinsichtlich einer möglichen Modulation der intestinalen Mikrobiota auf der Grundlage pathologischer Mechanismen stellen Prä- und Probiotika ein therapeutisches Potential dar. Die Untersuchungen zeigten, dass sowohl die Gabe von lebenden Bakterien in Form von Probiotika als auch die Kombination mit fermentierbaren Kohlenhydraten, den Präbiotika, ein verbessertes klinisches Erscheinungsbild durch eine Einflussnahme auf die Mikrobiota und den Entzündungsmarker erzeugte. Es bedarf weiterer Untersuchungen, um die genauen Wirkmechanismen aufzuklären und das therapeutische Potenzial vollständig zu erforschen.

## Abkürzungsverzeichnis

B.	Bifidobacterium
BFM	Bifidobacterium-fermentierter Milch
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung
CDIA	Morbus Crohn-Aktivitätsindex
CIA-Wert	klinischen Aktivitätsindex-Scores bei Colitis Ulcerosa
CU	Colitis Ulcerosa
DC	Dendritische Zellen
DGEM	Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
ECCO	europäischen Crohn und Colitis Organisation
F.	Faecalibacterium
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
IL	Interleukin
L.	Lactobacillus
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
LPS	Lipopolysaccharid
MAMPs	Microbe-associated molecular patterns
MC	Morbus Crohn
miRNA	MicroRNAs

MPO	Myeloperoxidase
MUC	Mucinen
NK-Zellen	Killer-Zellzahlen
NOD	Nukleotid-Oligomerisierungsdomänen-Rezeptoren
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
SCFA	short-chain fatty acid (kurzkettige Fettsäuren)
TNF	Tumornekrosefaktor

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl und Zusammensetzung von Bakterien im GI-Trakt (Sartor, 2008)...	12
Abbildung 2: Nach der Montreal-Klassifikation (Baumgart and Sandborn, 2012) .....	16
Abbildung 3: Wirt-Mikroben-Interaktion im Darm (Zaki et al., 2011) .....	24
Abbildung 4: Ablaufschema der Literaturrecherche .....	37

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wichtige Gruppen von Mikroorganismen im humanen Darm (Blaut, 2015) .....	12
Tabelle 2: Klassifikation der Krankheitsaktivität nach Truelove und Witts (Magro et al., 2017) .....	18
Tabelle 3: Makroskopische Merkmale für die Diagnose von CED, erstellt nach ECCO (Magro et al., 2013) .....	19
Tabelle 4: Studien zur Veränderung in der Zusammensetzung der Darmmikrobiota bei CED, modifiziert nach (Forbes et al., 2016; Matsuoka and Kanai, 2015).....	28

## 1. Einleitung

Die chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) hat sich seit dem Beginn des 21. Jahrhunderts zu einer Krankheit mit stetig steigender Prävalenz und Inzidenz weltweit entwickelt (Ng et al., 2017). Vor dem Hintergrund der bis heute nicht vollständig geklärten Pathogenese und der Ausbreitung von CED stehen die Veränderungen im Lebensstil der Bevölkerung im Vordergrund der medizinischen Forschung. Jüngste Ergebnisse deuten darauf hin, dass die CED eine multifaktorielle Ätiologie aufweisen kann, wobei komplexe Interaktionen zwischen Genetik, Epigenetik, Umweltfaktoren wie etwa die Ernährung, aber auch Infektionen, Antibiotika und Hygiene sowie das Immunsystem des Wirts zu atypischen Immunreaktionen und chronischen Entzündungen führen können (Serban, 2015). In diesem Zusammenhang wird vermutet, dass die Darmmikrobiota, die als Sammelbegriff für komplexe und eine reichlich vorhandene Ansammlung von Mikroben definiert wird, physiologische Funktionen hat, die mit der Ernährung, dem Immunsystem und der Abwehr des Wirtes verbunden sind (Nishida et al., 2017).

Die zwei häufigsten Formen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa, die jeweils rezidivierende Erkrankungen darstellen (Nishida et al., 2017). Die Symptome zu Beginn der Krankheit sind meist schleichend und reichen von abdominellen Beschwerden, Diarrhöen und Gewichtsabnahme bis hin zu Fieberschüben (Kasper and Burghardt, 2014). Neben den Krankheitssymptomen innerhalb des Darms leiden bis zu 50% der Patienten an mindestens einer extraintestinalen Manifestation (Harbord et al., 2016). Während der aktiven Krankheitsphasen können sich die Symptome erheblich auf die Lebensqualität der Patienten auswirken (Bernklev et al., 2005). Ein weiteres Problem stellt das erhöhte Risiko für eine generelle Malnutrition und, unabhängig von der Ausdehnung des Krankheitsprozesses, eine unzureichende Versorgung mit energiereichen und essentiellen Nährstoffen dar (Kasper and Burghardt, 2014).

Hinsichtlich der unklaren Ätiologie fehlen aktuell Ansätze für eine gezielte kausale Therapie sowohl der manifesten Entzündungen als auch zum Remissionserhalt. Pharmakologische Wirkstoffe bilden dabei die Hauptsäule der therapeutischen Maßnahmen, allerdings mit möglichen Nebenwirkungen und einer Therapieresistenz von Patienten als Folge (Talley et al., 2011). Eine alternative Behandlungsmöglichkeit bietet die gezielte Ernährungstherapie an. Um eine Remission herbeizuführen oder beizubehalten wird die Ernährung nicht mehr nur als unterstützende Maßnahme verwendet, sondern auch als primäre Behandlung vorgeschlagen (Goh and O'Morain, 2003). Es besteht ein Konsens darüber, dass Störungen der Immunfunktion und Entzündungen aufgrund abweichender intestinaler Mikroorganis-

men pathophysiologisch beteiligt sind (Baker et al., 2009; Haller, 2010). Wegen ihrer entzündungshemmenden Eigenschaften stellen probiotische Stämme eine ernährungstherapeutische Option für die Therapie chronisch entzündlicher Erkrankungen dar (Orel, 2014). Eine weitere Alternative sind auch Präbiotika, die selektiv das Wachstum und die Aktivität gesundheitsfördernder Bakterienstämme stimulieren können (Quigley, 2012).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Veränderungen der Darmmikrobiota bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zu beschreiben. Hierzu wird die Aufmerksamkeit auf die Beteiligung an der Pathogenese der Erkrankung gerichtet und das therapeutische Potential zur Veränderung der Darmmikrobenpopulation durch Pro- und Präbiotika untersucht. Dafür wird zunächst ein Einblick in die Zusammensetzung der Mikrobiota bei Gesunden sowie in das Krankheitsbild der chronisch entzündlichen Darmerkrankung und die Diagnostik gegeben. Anschließend werden die Theorien und Erkenntnisse zur Ätiologie und Pathogenese vorgestellt. Die pathologischen Zusammenhänge der Mikrobiota, aber auch die des Immunsystems, werden in einem gesonderten Kapitel aufgeführt, um schließlich die Frage einer veränderten Mikrobiota als Ursache oder Folge einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung zu beantworten. Es folgt eine kurze Einführung in die konservative Therapie mit der Überleitung in die Ernährungstherapie bei CED, um abschließend auf die Rolle von Pro- und Präbiotika einzugehen. Auf der Basis einer strukturierten Literaturrecherche werden die Ergebnisse relevanter Studien zu dem möglichen Therapieeinsatz zusammenhängend dargestellt. Die Resultate und deren Diskussion bilden den Ausgangspunkt für eine abschließende Bewertung im Fazit, ob eine Modulation der intestinalen Mikrobiota auf der Grundlage pathologischer Mechanismen mithilfe von Präbiotika und Probiotika ein therapeutisches Potential für CED-Patienten besitzt.

Alle Thesen werden auf der Basis vorhandener Literatur und der derzeitigen Studienlage entwickelt und überprüft.

## 2. Theoretischer Hintergrund und Begriffsdefinitionen

In diesem Abschnitt der Arbeit werden der theoretische Hintergrund sowie Begriffsdefinitionen der intestinalen Mikrobiota und der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen dargestellt. Hierzu wird zunächst ein Einblick in die intestinale Mikrobiota bei Gesunden gegeben. Anschließend werden die Prävalenz und Inzidenz, das Krankheitsbild, die Verlaufsformen, der Schweregrad und Krankheitsaktivität der beiden chronischen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa beschrieben. Abschließend werden die Eckpfeiler der Diagnostik zusammengetragen, um ein einheitliches Verständnis der Erkrankung zu schaffen.

## 2.1 Die intestinale Mikrobiota

### 2.1.1 Entwicklung

Der menschliche Darm beherbergt 100 Billionen verschiedene mikrobielle Organismen, einschließlich Bakterien, Viren, Pilze und Protozoen, die zusammenfassend die intestinale Mikrobiota, auch Mikroflora genannt, bilden (Honda and Littman, 2012). Die Gesamtanzahl aller Gene, das so genannte Mikrobiom, übersteigt nach Schätzungen zufolge die Anzahl der menschlichen Gene um den Faktor 100. Dabei existiert die Vielfalt des Darm-Mikrobioms nicht von Geburt an, sondern baut sich im Laufe der Individualentwicklung auf (Qin et al., 2010).

Entgegen bisheriger Auffassungen ist der Uterus während der Schwangerschaft nicht steril. Neue Studien zeigen, dass der Fötus vor der Geburt mit Bakterien in Berührung kommt. So konnten niedrige Bakterienmengen in Mekonium und Nabelschnurblut nachgewiesen werden (Cheng et al., 2013). Aufgrund der geringen Besiedlungsdichte und Diversität kann allerdings davon ausgegangen werden, dass die Besiedlung des Gastrointestinaltrakts erst nach der Geburt erfolgt. Die Genetik des Wirtes, die Art der Geburt, das Stillen oder Formula-Nahrung und Antibiotika-Einnahme können das Tempo, aber nicht die Abfolge der Besiedlung beeinflussen (La Rosa et al., 2014). Im Laufe der ersten Lebensjahre nimmt die Diversität der Darmmikrobiota zu und nähert sich der eines gesunden Erwachsenen an. Die Zusammensetzung ist individuell und variiert. Lediglich auf der funktionellen Ebene tragen die meisten Menschen die gleichen Mengen an bakteriellen Genen, die an Stoffwechselwegen beteiligt sind (Huttenhower et al., 2012).

### 2.1.2 Zusammensetzung

Die molekulare Analyse der mikrobiellen Zusammensetzung von Fäkal- und Schleimhautproben unter Verwendung von DNA-Sequenzierung (16S-rRNA-Genen) hat frühere, auf Kultur basierende Schätzungen von 200-300 Kolonarten, auf bis zu 1800 Gattungen zwischen 15.000 und 36.000 Spezies erhöht. Das Mikrobiom eines einzelnen Individuums enthält 150 bis 400 Spezies im Darm, basierend auf kulturabhängigen und –unabhängigen Einflüssen (Lloyd-Price et al., 2016).

Die Darmmikrobiota, auch intestinale Mikrobiota genannt, bezieht sich allgemein auf die vielfältige mikrobielle Gemeinschaft, die den Magen-Darm-Trakt ihres Wirtes besiedelt. Die Darmmikrobiota eines gesunden Menschen besitzt zu 99% einen bakteriellen Ursprung und der Rest besteht mit nur 0,1% aus den Methan-produzierenden Archaeen und in geringer Konzentration aus einzelligen Eukarya (Qin et al., 2010). Innerhalb des Gastrointestinal(GI)-Trakts gibt es eine Verteilung von Mikroben mit einer Diversität, die vom Magen

zum Kolon zunimmt. Am terminalen Ileum ist ein Wechsel zwischen Aeroben zu Anaerobiern zu verzeichnen (Mondot et al., 2013). Im Magen und Duodenum beginnt die Bakterienanzahl mit 0 bis 1000 Bakterienzellen pro mL, und steigt entlang des Darms an und erreicht im Kolon schließlich  $10^{12}$  Bakterien pro Gramm Darminhalt (Abbildung 1) (Sartor, 2008).

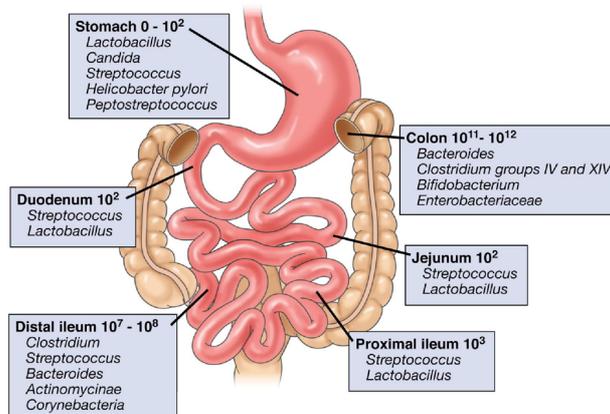


Abbildung 1: Anzahl und Zusammensetzung von Bakterien im GI-Trakt (Sartor, 2008)

Die Bakterien lassen sich in sechs Phyla zuordnen (Tabelle 1). Am häufigsten vertreten sind Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria und Actinobacteria (Lloyd-Price et al., 2016). Davon machen zwei dieser Phyla, die Firmicutes und Bacteroidetes, 90% der Bakterien im Dickdarm aus. Die Firmicutes-Bakterien umfassen die zwei großen Clostridiengruppen IV und XIV, die die Lachnospiraceae einschließen (Honda and Littman, 2012).

Domäne	Phylum	Ordnung	Gattungen	Anteil
Bacteria	Firmicutes	Clostridiales	<i>Clostridium</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Butyrivibrio</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Anaerostipes</i> , <i>Dorea</i> , <i>Blautia</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Subdoligranulum</i> , <i>Lachnospira</i>	
		Lactobacillales	<i>Lactobacillus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Streptococcus</i>	< 50 %
	Bacteroidetes	Bacteroidales	<i>Bacteroides</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Pophyromonas</i> , <i>Alistipes</i>	< 40 %
	Proteobacteria	Enterobacteriales	<i>Escherichia</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Citrobacter</i>	
		Desulfovibrionales	<i>Desulfovibrio</i> , <i>Bilophila</i>	< 2 %
	Actinobacteria	Bifidobacteriales	<i>Bifidobacterium</i>	
		Coriobacteriales	<i>Atopobium</i> , <i>Collinsella</i> , <i>Adlercreutzia</i> , <i>Slackia</i> , <i>Eggerthella</i>	< 10 %
	Fusobacteria	Fusobacteriales	<i>Fusobacterium</i>	< 2 %
Verrucomicrobia	Verrucomicrobiales	<i>Akkermansia</i>	< 3 %	
Archaea	Euryarchaeota	Methanobacteriales	<i>Methanobrevibacter</i> , <i>Methanosphaera</i> , <i>Methanomassiliicoccus</i>	< 1%
Eukarya	Ascomycota	Saccharomycetales	<i>Candida</i>	< 1%

Tabelle 1: Wichtige Gruppen von Mikroorganismen im humanen Darm (Blaut, 2015)

Die Zusammensetzung der Phyla variiert im Gegensatz zu den der Gattungen und Spezies relativ wenig. Hier lassen sich große individuelle Unterschiede finden, auch innerhalb eines Individuums im Laufe des Lebens (Qin et al., 2010). Es ist bekannt, dass das taxonomische Profil der intestinalen Mikrobiota unter verschiedenen Kohorten stark variiert, basierend sowohl auf genetischen, kulturellen und ernährungsbedingten Gewohnheiten (Goodrich et al., 2014; Tanca et al., 2017).

Nach dem derzeitigen Forschungsstand fehlt, für ein umfassendes Verständnis der Zusammensetzung des gesunden Mikrobioms, die Charakterisierungen von bis zu 50% der im menschlichen Mikrobiom anzutreffenden Gene auf funktioneller Ebene (Lloyd-Price et al., 2016).

### 2.1.3 Funktion

Die Untersuchung der Darmmikrobiota hat sich in den letzten Jahren von einer reinen Beschreibung taxonomischer Zusammensetzungen durch die Anwendung der 16S-rRNA-Gensequenzierung auf Kotproben hin zu einer umfassenden Untersuchung des Funktionspotentials aufgrund besserer Analyseverfahren gewandelt. Trotz der großen interindividuellen, strukturellen und kompositionellen Variabilität der Mikrobiota im Darm gibt es eine Reihe von Kernfunktionen (Tanca et al., 2017).

Für die Gesundheit des Menschen spielt die dichte und vielfältige Mikrobengemeinschaft im Darm eine wichtige Rolle. Die Interaktion zwischen der Darmmikrobiota und dem Wirt bietet eine Reihe von gesundheitlichen Vorteilen, die sich in drei Kategorien einteilen lassen:

#### *2.1.3.1 Lieferung von Nährstoffen und Energie*

Darmbakterien stellen hauptsächlich durch Fermentation von Nahrungsinhaltsstoffen, die der Verdauung entgehen, Energie für das eigene Wachstum und das des Wirts her. Als Hauptbestandteil für deren Wachstum dienen fermentierbare Kohlenhydrate aus Pflanzen, die Polysaccharide, die von körpereigenen Enzymen nur unvollständig abgebaut werden können. Beispiele für Polysaccharide sind resistente Stärke, Zellulose, Inulin, Pektin und Hemizellulose. Die Phyla Firmicutes und Bacteroidetes wandeln durch Zusammenarbeit mit Spezies, die auf Oligosaccharidfermentation spezialisiert sind (z.B. Bifidobakterien), den Zucker (Polysaccharid) teilweise in kurzkettige Fettsäuren (SCFA) um. Die entstandenen SCFA Acetat, Propionat und Butyrat sind unter anderem für Muskel-, Herz- und Gehirnzellen und Enterozyten relevant (Qin et al., 2010). Es besteht der Konsens, dass die Butyratproduktion für die Darmgesundheit hinsichtlich der Aktivierung von oxidativen Stressmechanismen, die vom Immunsystem des Wirts moduliert werden, von großer Relevanz ist (Tanca et al., 2017). Neben der Energiebereitstellung und Synthese von SCFA stellen die

Bakterien eine Reihe von unverzichtbaren Aminosäuren her. In ähnlicher Weise können Bakterien wie das Bifidobacterium bestimmte Vitamine wie etwa Vitamin K und die wasserlöslichen B-Vitamine erzeugen und dem Wirt zur Verfügung stellen (Nishida et al., 2017).

#### *2.1.3.2 Schutz vor Krankheitserregern*

Die intestinale Mikrobiota trägt zur Abwehr von Krankheitserregern bei. Sie verstärkt die Besiedelungsresistenz gegenüber intestinalen Pathogenen sowohl durch direkte als auch indirekte Wirkungsmechanismen. Einige kommensale Bakterien wie Bacteriocinen hemmen direkt Darmpathogene, indem sie um Nährstoffe, Raum und Bindepunkte auf dem Epithel konkurrieren oder die Produktion von inhibitorischen Substanzen induzieren. Dies geschieht nicht zuletzt auch indirekt durch die Aktivierung des Immunsystems und die daraus resultierende Freisetzung von IgA, Zytokinen und antimikrobiellen Peptiden (Nishida et al., 2017).

#### *2.1.3.3 Entwicklung des Immunsystems*

Die intestinale Mikrobiota spielt eine fundamentale Rolle bei der Entwicklung des Immunsystems, wobei das Immunsystem die Mikrobiota in ihrer Struktur und Funktion formt (Kamada and Núñez, 2014; Round and Mazmanian, 2009). Die genauen Mechanismen werden im Kapitel 5.1 erläutert.

#### *2.1.4 Einflussfaktoren*

Bei der Besiedlung des Darms werden eine Reihe von extrinsischen und intrinsischen Faktoren in Betracht gezogen. Die Einflussnahme auf die mikrobiotische Zusammensetzung beginnt bereits im frühen Säuglingsalter durch die Art der Geburt, die Art der Säuglingsnahrung, die Schwangerschaftsdauer, die Verwendung von Antibiotika und den Krankenhausaufenthalt (Penders et al., 2006). Weitere Faktoren, die das Darm-Mikrobiom beim Menschen formen, sind das Geschlecht, der BMI und die Ballaststoffaufnahme (Domianni et al., 2015). Experimentelle Untersuchungen zeigen, dass die Ernährung ebenfalls eine sehr wichtige Einflussgröße für die intestinale Mikrobiota darstellt (Blaut, 2015). Die geographische Lage beziehungsweise die damit einhergehende Lebensweise entscheidet ebenfalls über die Artenvielfalt der Mikrobiome. In den hochindustrialisierten und entwickelten Ländern zeigen die untersuchten Probanden in den großen Mikrobiomuntersuchungen, wie dem Human Microbiome Project und dem European MetaHIT, eine geringere Anzahl an Arten von 15% bis 30% im Vergleich zu den nicht-westlichen Mikrobiomen (Davenport et al., 2017).

## **2.2 Krankheitsbegriff: chronisch entzündliche Darmerkrankungen**

### **2.2.1 Prävalenz und Inzidenz**

Eine systematische Übersichtsarbeit über populationsbasierte Studien, die die Inzidenz oder Prävalenz von Morbus Crohn oder Colitis Ulcerosa von 1990 bis einschließlich Ende 2016 untersuchte, ergab, dass die höchsten Prävalenzwerte in Europa gemeldet wurden. Die höchsten Zahlen der an Colitis Ulcerosa erkrankten lag bei 505 pro 100 000 Einwohner in Norwegen und der an Morbus Crohn erkrankten bei 322 pro 100 000 Einwohner in Deutschland. Die gesamte Prävalenz in Nordamerika, Ozeanien und vielen europäischen Ländern lag bei über 0,3%. Die Inzidenz soll sich in diesen Ländern weitestgehend stabil oder abnehmend verhalten. Im Gegensatz dazu steigt seit 1990 die Inzidenz in Schwellenländern wie Afrika, Asien, Südamerika und Brasilien an (Ng et al., 2017). Dies lässt die Vermutung zu, dass entzündliche Darmerkrankungen zunehmend auch in diesen Ländern eine Herausforderung für die öffentliche Gesundheit darstellen werden. In der westlichen Welt sind chronisch entzündliche Darmerkrankungen mit Mortalität, Morbidität und erheblichen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden (Burisch et al., 2013; Kaplan and Ng, 2016). Die sich verändernde Epidemiologie über Zeit und Geographie bietet die Möglichkeit, die Krankheitsentstehung zu untersuchen. Sie legt nahe, dass Umweltfaktoren eine wichtige Rolle bei der Veränderung der Krankheitsausprägung spielen (Ng et al., 2013).

### **2.2.2 Morbus Crohn**

Morbus Crohn (Enteritis regionales) gehört neben der Colitis Ulcerosa zu der häufigsten Form einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Es ist eine rezidivierende systematische entzündliche Erkrankung, die sich im gesamten Verdauungstrakt manifestieren kann, sich allerdings meist im Ileum und Kolon befindet und in seltenen Fällen weite Teile des Dünndarms betrifft. Die Ätiologie ist weitestgehend unbekannt und noch Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Forschungen (Kasper and Burghardt, 2014; Preiß et al., 2014).

#### *2.2.2.1 Krankheitsbild: Symptome und Befunde*

Der Krankheitsbeginn mit den ersten Symptomen von abdominellen Beschwerden, Diarrhöe, Gewichtsabnahme und Fieberschübe ist oftmals schleichend (Kasper and Burghardt, 2014). Die Symptome sind nicht immer kombiniert vorhanden und können gelegentlich auch einzeln vorkommen. Der Krankheitsverlauf ist langfristig betrachtet progressiv und kann durch die Verwendung von Medikamenten oder einer chirurgischen Behandlung lediglich verlangsamt werden (Gomollón et al., 2017).

Morbus Crohn (MC) erreicht die höchste altersspezifische Inzidenz im dritten Lebensjahrzehnt. Kinder und Jugendliche bilden eine besondere Untergruppe, da lediglich 19% aller Erkrankten unter 20 Jahre alt sind. Säuglinge sind selten betroffen (Loftus et al., 2007).

Dabei unterscheidet sich das Symptommuster bei Kindern von dem erwachsener MC-Patienten. Bei Kindern und Heranwachsenden ist die Krankheit ausgedehnter und oft mit mehreren Stellen im Dünndarm und Dickdarm sowie einer häufigeren Beteiligung des oberen GI-Trakts verbunden (Preiß et al., 2014).

### 2.2.2.2 Verlaufsformen

Bei Morbus Crohn können sich die entzündlichen Geschwüre in allen Abschnitten von der Mundhöhle bis zum Anus manifestieren. Der Verdauungstrakt ist oft gleichzeitig an mehreren Stellen befallen und geht immer bis in tiefe Schichten der Darmwand hinein. Der Übergangsbereich zwischen Dünndarm und Dickdarm (Ileum) ist am häufigsten betroffen. Es können sich Stenosen und Fisteln bilden, die zu Darmverschlüssen und anderen gravierenden Komplikationen führen und nur durch eine Entfernung von Darmteilen zu beheben sind. Der klinische Verlauf, das Befallsmuster und das Ausmaß an extraintestinalen Manifestationen sind hierbei sehr variabel (Kasper and Burghardt, 2014).

### 2.2.2.3 Schweregrad und Krankheitsaktivität

Die Klassifikation von Morbus Crohn und dessen Aktivität wird nach dem internationalen Standard basierend auf der Montréal-Revision durchgeführt (Abbildung 2). Die Verwendung der Montréal-Klassifikation soll nach der Diagnosestellung erfolgen. In Kombination mit den endoskopischen Merkmalen soll eine Beurteilung der Krankheitsaktivität erstellt werden damit anschließend eine gezielte Therapie ausgewählt werden kann (Gomollón et al., 2017). Die anatomische Lage bleibt nach der Diagnose meist stabil im Gegensatz zum Verhalten des MC, welches im Verlauf der Erkrankung variiert. Die Entzündungen treten in den meisten Fällen im terminalen Ileum oder im Kolon auf. Die Wahrscheinlichkeit der anatomischen Lage des MB nimmt mit der Reihenfolge der Montréal-Klassifikation von links nach rechts ab (Baumgart and Sandborn, 2012; Gomollón et al., 2017).

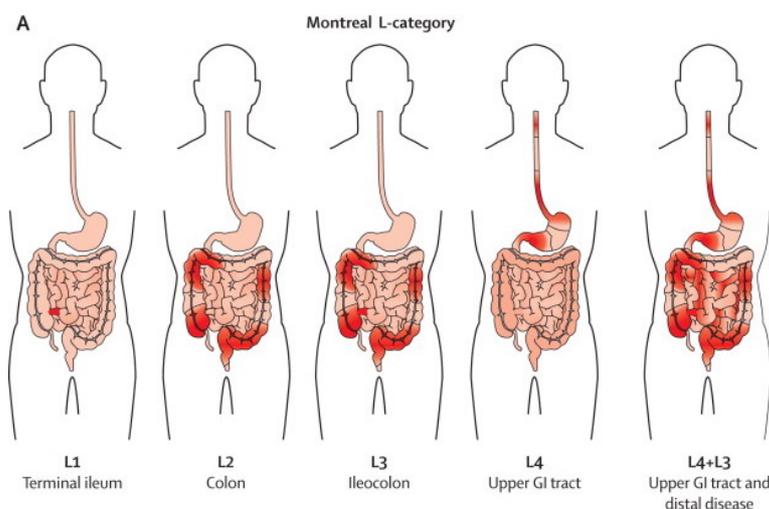


Abbildung 2: Nach der Montréal-Klassifikation (Baumgart and Sandborn, 2012)

### 2.2.3 Colitis Ulcerosa

Colitis Ulcerosa (CU) ist - neben Morbus Crohn - eine der häufigsten chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Sie ist eine chronisch-rezidivierende und entzündliche Erkrankung der Kolonmukosa, die mit einer Geschwürbildung einhergeht. Die Ausbreitung verläuft im Kolon vom Rektum ausgehend kontinuierlich nach proximal. Der Dünndarm ist in der Regel nicht betroffen. Die Krankheit zeichnet sich durch einen schubförmigen und remittierenden Verlauf aus. Die Ätiologie ist weitestgehend unbekannt und noch Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Forschungen (Kasper and Burghardt, 2014).

#### 2.2.3.1 Krankheitsbild: Symptome und Befunde

Die Leitsymptomatik von CU sind blutige, teils eitrige Diarrhoen, häufiger Stuhldrang und hohe Stuhlfrequenz sowie Abdominalschmerzen, die sich krampfartig mit Schmerzen im linken Unterbauch vor der Darmentleerung äußern. Zusätzliche allgemeine Krankheitszeichen sind Appetitlosigkeit, Fieber, Übelkeit, Gewichtsverlust und allgemeine körperliche Schwäche und in einzelnen Fällen Anämien, Exsikkose und Ödeme. Die Symptome der CU sind vom Ausmaß und der Schwere der Erkrankung abhängig (Magro et al., 2017).

Colitis Ulcerosa erreicht die höchste altersspezifische Inzidenz zwischen dem 16. und 25. Lebensjahr und ist geschlechterunspezifisch verteilt. Die ersten Symptome treten bei 15-25% der Patienten vor dem 20. Lebensjahr auf, vereinzelt im Säuglingsalter (Magro et al., 2017; Ott et al., 2008).

#### 2.2.3.2 Verlaufsformen

Je nach Befall und Häufigkeit der Entzündungen lässt sich die CU in verschiedene Formen differenzieren. Ist zum Zeitpunkt der Diagnose lediglich das Rektum betroffen, spricht man von einer Proktitis ulcerosa. Erreicht die Entzündung neben dem Rektum auch das Sigma, wird sie als Proktosigmoiditis bezeichnet. Als Linksseitige Colitis (*Linksseitenkolitis*) wird die Entzündung bis zur linken Krümmung (linke *Flexur*) des Dickdarms bezeichnet. Eine Ausdehnung bis über die linke Flexur wird als eine Subtotale Colitis angegeben. Ist der gesamte Dickdarm von den Geschwüren betroffen, spricht man von einer Pancolitis oder totalen Colitis. In seltenen Fällen tritt ein zusätzlicher Befall des terminalen Ileums bei einer Pancolitis auf, das sogenannte „Backwash“-Ileitis (Hoffmann and Autschbach, 2004).

Der Krankheitsverlauf ist charakterisiert durch Episoden von Krankheitsschüben, die sich mit Phasen der Remission abwechseln. Bei einem chronisch rezidivierenden Verlauf dauert ein einzelner Schub 4-12 Wochen an. Zwischen den Schüben tritt die Remissionsphase auf, die wenige Wochen bis viele Jahre andauern kann. Die S3-Leitlinien definieren die Remission anhand folgender klinischer Kriterien: Abwesenheit von Diarrhoe ( $\leq 3$  unge-

formte Defäkationen/Tag), kein sichtbares Blut im Stuhlgang und keine durch die CU bedingten intestinalen oder extraintestinalen Beschwerden. Die endoskopische Remission wird durch das Fehlen entzündlicher Veränderungen bestimmt (Dignass et al., 2011).

### 2.2.3.3 Schweregrad und Krankheitsaktivität

Die Schwere der Colitis Ulcerosa wird im klinischen Alltag anhand der folgenden Kriterien von Truelove und Witts definiert:

	<b>mild</b>	<b>mittel</b>	<b>schwer</b>
<b>Blutige Stuhlfrequenz/Tag</b>	≤ 4	≥ 4	≥ 6
<b>Puls</b>	< 90 bpm	≤ 90 bpm	> 90 bpm
<b>Fieber</b>	< 37,5°C	≤ 37,8 °C	> 37,8 °C
<b>Hämoglobin</b>	> 11.5 g/dl	≥ 10.5 g/dl	< 10.5 g/dl
<b>Blutkörperchen Senkung</b>	< 20 mm/h	≤ 30 mm/h	> 30 mm/h oder
<b>C-reaktives Protein (CPR)</b>	Normal	≤ 30 mg/l	> 30 mg/l

*Tabelle 2: Klassifikation der Krankheitsaktivität nach Truelove und Witts (Magro et al., 2017)*

Diese Parameter bilden eine systematische Krankheitsaktivität ab, die sich in der Regel auch direkt aus dem klinischen Bild ergibt. Sie werden vor allem für die Definition einer schweren, aktiven CU empfohlen, da sie nach wie vor ein bedrohliches Krankheitsbild darstellt (Dignass et al., 2011).

### 2.2.4 Diagnostik chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

Bisher gibt es keine diagnostische Untersuchung, die als Goldstandard herangezogen werden kann. Laut den aktuellen S3-Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) soll die Diagnose chronisch entzündlicher Darmerkrankungen durch das klinische Erscheinungsbild, den Verlauf sowie eine Kombination aus endoskopischen, sonographischen, histologischen, radiologischen und laborchemischen Methoden gestellt werden. Fest steht, dass eine zügige Diagnose eine optimale Therapiestrategie ermöglicht (Dignass et al., 2011; Preiß et al., 2014). Die europäischen Crohn und Colitis Organisation (ECCO) erstellte einen europäischen evidenzbasierten Konsens über die Histopathologie der entzündlichen Darmerkrankungen. ECCO befürwortet für eine zuverlässige Diagnose von CED die Ileokoloskopie anstelle einer Rektoskopie. Dabei sollen mindestens zwei Biopsien entlang des Dickdarms, einschließlich des Enddarms und des terminalen Ileums durchgeführt werden (Magro et al., 2013).

Bei dem Verdacht einer nicht entzündlichen Ursache der gastrointestinalen Beschwerden können Untersuchungen der fäkalen Entzündungsmarker wie Calprotectin und Lactoferrin von Relevanz sein. Aufgrund der Schwere der Erstmanifestation chronisch entzündlicher Darmerkrankungen ist die Diagnostik von Stuhlkulturen auf pathogene Bakterien wie *Clostridium difficile* hilfreich (Preiß et al., 2014). So ändert sich bei 10% der Patienten in den ersten 5 Jahren nach Diagnosestellung die diagnostizierte CU zu einem MC bzw. wird als chronisch entzündliche Darmerkrankung insgesamt verworfen (Dignass et al., 2011).

#### 2.2.4.1 Unterscheidung von Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa

Die Unterscheidung von Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa kann sich in der Diagnostik als schwierig erweisen. Tabelle 3 zeigt die makroskopischen Merkmale, die zur Differenzierung für die Diagnose von CED herangezogen werden (Magro et al., 2013).

	<b>Colitis Ulcerosa</b>	<b>Morbus Crohn</b>
<b>Lokalisation GI-Trakt</b>	vor allem Dickdarm und Rektum	ganzer GI-Trakt
<b>Ileum</b>	nicht beteiligt, außer bei Backwash-Ileitis	oft beteiligt
<b>Kolon</b>	links > rechts	rechts > links
<b>Rektum</b>	häufig beteiligt	selten
<b>Verteilung GI-Trakt</b>	diffus (kontinuierlich)	segmental (diskontinuierlich)
<b>Geschwüre</b>	oberflächliche Geschwüre	Aphthous Geschwüre, konfluierende tiefe lineare Geschwüre
<b>Pseudopolypen</b>	häufig	ungewöhnlich
<b>Skip-Läsionen</b>	nicht vorhanden	vorhanden
<b>„cobblestone pattern“</b>	nicht vorhanden	vorhanden
<b>tiefe Risse</b>	abwesend, außer bei fulminanter Kolitis	vorhanden
<b>Fisteln</b>	abwesend, außer bei fulminanter Kolitis	vorhanden
<b>Schleimhautatrophie</b>	ausgeprägt	minimal
<b>Wandstärke</b>	normal	erhöht
<b>Fettumhüllung</b>	nicht vorhanden	vorhanden
<b>Strikturen</b>	selten	vorhanden

Tabelle 3: Makroskopische Merkmale für die Diagnose von CED, erstellt nach ECCO (Magro et al., 2013)

In der Symptomatik grenzt sich die CU mit blutigem Stuhl, häufigerem Stuhldrang mit der von MB- einem eher breiigen Stuhl ab. Durch die Lokalisation der Entzündungen können beide Krankheiten voneinander differenziert werden, da bei der CU in der Regel nur das

Kolon und nicht wie beim MC Teile des gesamten Verdauungstraktes betroffen sein können. Das Auftreten der Entzündungen nach einem Rauchabusus lässt ebenfalls auf eine Colitis Ulcerosa schließen. Trotz der Unterschiede ist eine exakte Diagnosestellung selbst von Fachärzten nicht immer möglich (Dignass et al., 2011).

#### *2.2.4.2 Extraintestinale Manifestationen bei CED*

Extraintestinale Manifestationen beschreiben bei CED-Patienten Erkrankungen außerhalb des GI-Traktes. Aufgrund der klinischen Assoziation oder pathogenetischer Mechanismen wird ein Zusammenhang mit der entzündlichen Darmerkrankung vermutet. Nach der Diagnose von Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa sollen Patienten auf extraintestinale Manifestationen und damit verbundene Autoimmunerkrankungen untersucht werden, da diese vom Patienten mitunter nicht mit der Krankheit in Verbindung gebracht werden. Insbesondere bei Veränderungen an Augen, Mund, Gelenken und der Haut sowie nach perinatalen Manifestationen ist eine Befragung sinnvoll (Dignass et al., 2011; Preiß et al., 2014). Die Zahlen zur Häufigkeit an einer extraintestinale Manifestation zu erkranken, reichen von 6 bis 47 % (Vavricka et al., 2015). Die Krankheiten können sich auch schon vor der Diagnose ausgebildet haben.

Einige der häufigsten extraintestinale Manifestationen bei Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa sind Anämien in Form einer Eisenmangelanämie gefolgt von Vitamin-B12 Mangel sowie Erkrankungen an den Gelenken (Dignass et al., 2011; Preiß et al., 2014).

### **3. Ätiologie und Pathogenese**

Die genaue Ätiologie und Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankung ist noch nicht vollständig erschlossen und Gegenstand aktueller Forschungen. Es besteht der Konsens, dass CED eine multifaktorielle Erkrankung ist, die hauptsächlich durch eine Reihe von Interaktionen zwischen Genetik, Umweltfaktoren und Darmmikrobiota sowie Immunantworten beeinflusst wird (Thompson-Chagoyán et al., 2005; Zhou et al., 2017). Im Folgenden werden die Theorien und Erkenntnisse zur Ätiologie und Pathogenese vorgestellt. Aufgrund der Themensetzung dieser Arbeit wird der Fokus vor allem auf den Theorien der Zusammenhänge von der Darmmikrobiota und der Rolle des Immunsystems liegen. Aufgrund ihres Umfangs und ihrer Bedeutung werden sie in dieser Arbeit eigens Kapitel 4 und 5 gewidmet.

### **3.1 Rolle der genetischen Prädisposition**

Der familiäre Hintergrund von entzündlichen Darmerkrankungen ist einer der wichtigsten unabhängigen Risikofaktoren (Ordás et al., 2012). Eine Studie konnte zeigen, dass einige der MC-Patienten eine gleiche Mutation im Nukleotid-Oligomerisierungsdomänen-Rezeptoren-2 (NOD) / Card15-Gen auf dem Chromosom 16 aufweisen, das für ein Protein kodiert, was die Aktivierung der Wirtsantwort auf Bakterien verändert (Thompson-Chagoyán et al., 2005). Bei CU wurde ebenfalls eine positive Assoziation mit Allelen berichtet und genomweite Scanning-Studien haben eine Verbindung zwischen CU und Regionen der Chromosomen 3, 7 und 12 gezeigt. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass alle identifizierten genetischen Faktoren nur für einen kleinen Teil der Krankheitsvariation verantwortlich sind (Zhou et al., 2017).

### **3.2 Rolle der Umweltfaktoren**

Die Umweltfaktoren zählen im Gegensatz zum Immunsystem und der Genetik zu den exogenen Faktoren, die sich im Laufe des Lebens verändern. Einige wirken als Auslöser, andere als schützender Faktor von CED. Die Darmmikrobiota zählt als einer der wichtigsten Umweltfaktoren dazu (Zhou et al., 2017).

Wie bereits im Kapitel Prävalenz und Inzidenz erwähnt, lassen epidemiologische Studien, die eine unterschiedliche geographische und zeitliche Verteilung von CED zeigten, einen Hinweis auf die mögliche Rolle der Umwelt zu. Allein die Tatsache, dass die Prävalenz von CED im europäischen Raum am Höchsten ist und die Inzidenz in den Schwellenländern stetig zunimmt, deutet darauf hin, dass die epidemiologische Entwicklung mit der Verwestlichung des Lebensstils und der Industrialisierung zusammenhängt. Dabei ist jedoch nicht immer genau klar, welchen Einfluss dabei die einzelnen Umweltfaktoren spielen. Die am stärksten identifizierten Assoziationen sind das Rauchen und die Appendektomie, obwohl keine der beiden die Häufigkeit von CED weltweit erklärt (Ng et al., 2013).

### **3.3 Epigenetische Faktoren**

Epigenetische Faktoren scheinen als Mediator des Genoms und der Umweltfaktoren zu wirken. Sie können eine signifikante Rolle bei der Pathogenese von CED spielen und ihre Entwicklung und Progression beeinflussen. Die epigenetische Programmierung beginnt mit der Befruchtung und setzt sich während des gesamten Lebens fort. Es wird vermutet, dass die Epigenetik zwischen der genetischen Prädisposition und der Umweltfaktoren vermittelt und interagiert und somit das Immunsystem beeinflusst. Die nachfolgende Immunantwort agiert mit einer tolerierten und schützenden Antwort oder einer chronischen Entzündung (Ventham et al., 2013).

## 4. Die Rolle des intestinalen Immunsystems in der Pathogenese

Eine der möglichen Ursachen von CED kann das darmassoziierte Immunsystem darstellen. Mit den vielseitigen Wechselwirkungen der Immunzellen und der Komplexität des möglichen entzündungsfördernden Potenzials gibt es mehrere Hinweise, die auf eine Beteiligung an der Pathogenese von CED hindeuten und auch begründet sind. Anhand zweier Übersichtsarbeiten von Zhou et al. und Xu et al. werden im Folgenden die aktuellen Ergebnisse von Studien zu der Rolle des intestinalen Immunsystems bei der Pathogenese von CED vorgestellt. Die Ergebnisse aus Tiermodellen werden aufgrund der Dichte aktueller Humanstudien und der Länge dieser Arbeit nicht mit einbezogen. Zunächst soll auf die Funktionen der Immunantworten, dann auf relevante Wirkmechanismen und Abläufe, die mit CED in Verbindung stehen, eingegangen werden und abschließend auf einzelne Regulatoren, deren Beteiligung am Entzündungsprozess diskutiert werden.

### 4.1 Angeborene und adaptive Immunantworten bei CED

Das Immunsystem spielt bei der Entstehung von CED eine Schlüsselrolle, denn sowohl die angeborene als auch die adaptive Immunantwort tragen entscheidende Aufgaben. Die angeborenen Immunantworten bieten dem Wirt einen sofortigen Schutz und sind maßgebend für die Verhinderung einer Mikrobeninvasion. Zudem sorgen sie für die Aufrechterhaltung der Homöostase und aktivieren und regulieren die adaptiven Immunantworten (Zhou et al., 2017). Das angeborene Immunsystem umfasst drei Verteidigungslinien, um das Eindringen und die Ausbreitung von Krankheitserregern zu verhindern: die intestinale Mukosa, das Epithel und die Lamina propria.

Die Mukosa bildet die erste Linie der Darmverteidigung mit den wichtigen Mucinen (MUC), welche sich in verschiedenen Isotypen und Bereichen des GI-Trakts aufhalten. Bei Patienten mit MB konnten verringerte MUC1- und MUC4-Spiegel im Ileum gezeigt werden, wohingegen bei CU-Patienten eine verringerte MUC2-Expression zu finden war. Dadurch ist die erste Verteidigungslinie für Krankheitserreger durchlässiger (Xu, 2014).

Das Darmepithel als zweite Abwehr besteht aus Epithelzellen, die den gesamten GI-Trakt bedeckt. Sie wirkt protektiv und trennt als sogenannte epitheliale Barriere die darunterliegende Mukosa von luminalen Antigenen und Toxinen. Für die Erkennung von pathogenen Keimen sind vorrangig die Toll-like Rezeptoren und NOD verantwortlich (Hoffmann and Autschbach, 2004). Neben der Barrierefunktion sind seit einigen Jahren auch die immunologischen Funktionen der intestinalen Epithelzellen bekannt. Sie versorgen das mukosale Immunsystem u.a. durch den sogenannten „cross talk“ kontinuierlich mit Informationen über das externe Milieu. Diese Wechselwirkung zwischen intestinaler Epithelbarriere, kom-

mensalen Bakterien und mukosalen Immunzellen bilden die Aufrechterhaltung des homöostatischen Gleichgewichts. Die intestinale Epithelbarriere besitzt dabei ein entscheidendes mukosales Abwehrbarrieresystem gegen verschiedene Bakterien. Eine Schädigung der Epithelbarriere führt zu einer erhöhten Permeabilität, möglicherweise aufgrund einer defekten Regulation von Tight Junctions. Die gestörte Barrierefunktion führt zu einem Einstrom von kommensalen Bakterien und zur Rekrutierung und Aktivierung proinflammatorischer Immunzellen (Abbildung 3). Die Einleitung einer akuten Darmentzündung folgt. Entwickelt sich die vorübergehende Schädigung zu einer dauerhaften, folgt schließlich die Entstehung einer chronischen Darmentzündung. Als Auslöser für die Dysbalance werden Abweichungen biologischer Prozesse wie Apoptose (Zelltod), Autophagie und der Umgang mit Stress im endoplasmatischen Retikulum genannt. Studien beobachteten eine hohe Frequenz von epithelialer Apoptose im Kolongewebe von MC-Patienten. Der Zusammenbruch der intestinalen Barriere bildet dabei ein wesentliches Charakteristikum von CED (Zhou et al., 2017).

Die Lamina propria als dritte Darmverteidigung enthält eine Vielzahl von Immunzellen wie Makrophagen, dendritischen Zellen (DC), Neutrophilen und Monozyten (Abbildung 3) (Xu et al., 2014). Diese Immunzellen wirken zusammen, um eine Entzündung über die Produktion von Zytokinen, Chemokinen und antimikrobiellen Wirkstoffen auszulösen. Die dendritischen Zellen sind unter anderem für die T-Zell-Aktivierung und das Hervorrufen einer adaptiven Immunantwort verantwortlich. Die aktivierten T-Zellen (Th0), können sich zu Th1-, Th2- oder Th17-Zellen differenzieren. Es gibt Hinweise darauf, dass eine adaptive Immunantwort stark zur CED-Pathogenese beitragen kann. Die Th1-Antworten wirken als die Haupttreiber von MC, während angenommen wird, dass Th2-Reaktionen die CU-Pathogenese steuern. Jüngste Fortschritte haben auch gezeigt, dass Th17-Zellen eine wichtige Rolle bei der Pathogenese von CED spielen, da sie die entzündungsfördernden Zytokinen wie IL-17A, IL-17F, IL-21 und IL-22 antreiben (Zhou et al., 2017).

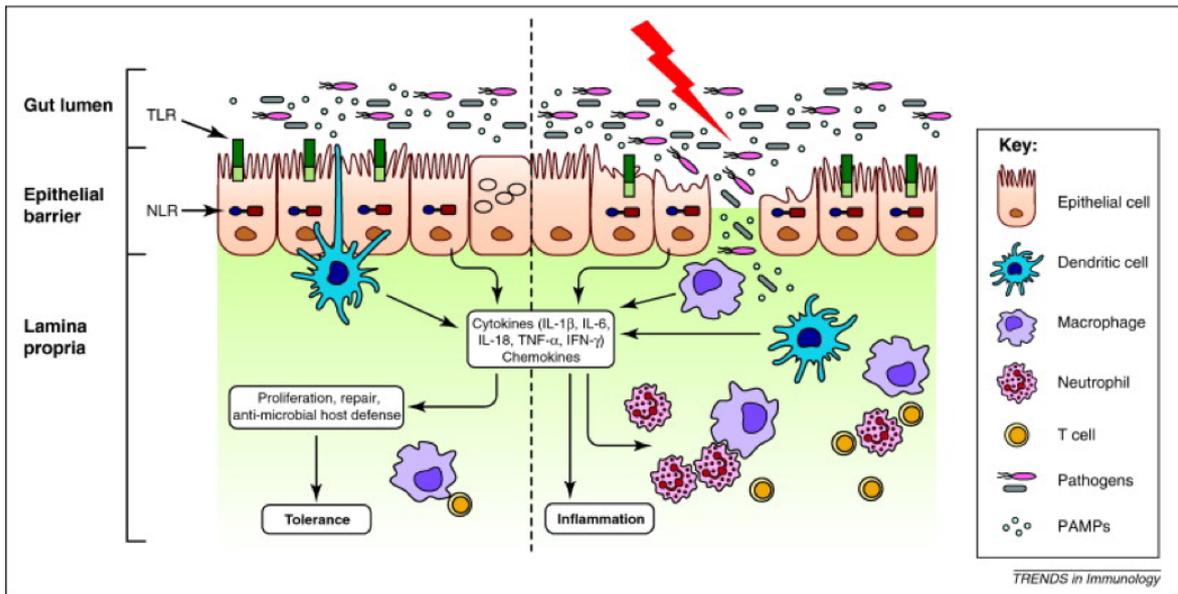


Abbildung 3: Wirt-Mikroben-Interaktion im Darm (Zaki et al., 2011)

## 4.2 Rolle der pro- und antiinflammatorischen Zytokine

Hauptregulator der intestinalen Schleimhauthomöostase und der Regulierung von entzündungshemmenden Reaktionen ist Interleukin-10 (IL-10). Studien zeigten, dass Mutationen an IL-10 oder IL-10 Rezeptoren zu einer schweren CED führen (Zhou et al., 2017). Außerdem wurden bei CED-Patienten auch eine erhöhte zytotoxische Aktivität und erhöhte natürliche Killer-Zellzahlen (NK-Zellen) gefunden. Die NK-Zellen sind die Hauptquelle von Interleukin 13, das zytotoxische Funktionen gegen Epithelzellen ausübt, einschließlich der Induktion von Apoptose und Veränderung der Proteinzusammensetzung von Tight Junctions. Weitere entscheidende Moleküle in NK-Zellen sind entzündungsfördernde Zytokine wie IL-15, IL-12, IL-21 und IL-23 und ihre verwandten Rezeptoren, die in der Darmschleimhaut von CED-Patienten signifikant erhöht sind. Die inhibitorischen Zytokine wie z.B. TGF- $\beta$ , IL-10, IL-25, IL-33 und IL-37 sind dagegen signifikant erniedrigt. Dieses Ungleichgewicht von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen trägt wesentlich zur Entzündung der Darmschleimhaut bei (Xu et al., 2014).

## 4.3 Rolle von Inflammasomen bei der Regulierung der intestinalen Schleimhautimmunreaktion

Inflammasome sind zytosolische Multiproteinkomplexe mit der Aufgabe, exogene und endogene Gefahrensignale zu erkennen. Daraufhin reagieren sie mit der Aktivierung des Enzyms Caspase-1, was wiederum in einer Entzündungsreaktion über die Zytokinreifung und -sekretion von IL-1 $\beta$  und IL-18 mündet. Gleichzeitig leiten sie eine Pyroptose ein, den programmierten Zelltod. Es folgen Entzündungsreaktionen in benachbarten Zellen. Gewebebiopsien und Blutanalysen zeigen bei CU- und MB-Patienten eine deregulierte Bildung be-

ziehungsweise Unterdrückung von MicroRNAs (miRNA)- kleine, einzelsträngige, nichtkodierte RNAs, die zu einer überschießenden Immunantwort und Entzündung führen könnten. Es ist bekannt, dass miRNA die Funktion der Schleimhautbarriere im Darm durch die Teilnahme an der Regulierung auf die essentiellen Epithelzellen formen, die die intestinale Barriere bilden. Darüber hinaus beeinflussen sie auch die intestinale Immunhomöostase innerhalb der Darmschleimhaut. Dies lässt annehmen, dass sie die Entwicklung von CED tangieren, was durch Studien bestätigt wurde (Xu et al., 2014).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine Störung des mukosalen Immunsystems an der Entwicklung von CED maßgebend beteiligt ist. Die Dysregulation der Immunantworten hat durch lückenhafte Verteidigungslinien im angeborenen Immunsystem, die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine und das Einleiten der Pyroptose an Entzündungsprozessen im Darm eine Schalterfunktion. Zudem werden sie mit dem Fortschreiten eines verschlechternden Krankheitsbildes von CED assoziiert.

## 5. Die Rolle der intestinalen Mikrobiota in der Pathogenese

Um die Beteiligung der intestinalen Mikrobiota an der Entwicklung von CED zu erklären, wurden verschiedene Konzepte entwickelt. Dazu gehören der direkte Beitrag bekannter Erreger, pathogener Bakterien (Pathobionten) oder das Fehlen von Bakterien mit immun- oder barriereschützenden Funktionen. Andere Hypothesen heben die Dysbiose, eine breite Veränderung von Bakterienarten, als potentiellen Auslöser von CED hervor (Huttenhower et al. 2014).

Im Folgenden wird die Einflussnahme der Mikrobiota auf die im Immunsystem ablaufenden Mechanismen näher dargestellt, um die Verknüpfung zum mukosalen Immunsystem aufzuzeigen. Die Untersuchung der Zusammensetzung der Mikrobiota bei CED-Patienten bildet einen entscheidenden Abschluss für die Erklärung einer möglichen Assoziation zur Pathogenese von CED. Die Ergebnisse aus Tiermodellen werden aufgrund der Dichte aktueller Humanstudien und der Länge dieser Arbeit nicht mit einbezogen.

### 5.1 Das Zusammenspiel zwischen Darmmikrobiota, Epithelbarriere und Immunität

Die epitheliale Barriere bildet eine Schnittstelle zwischen Darmmikrobiota und Immunsystem, die im ständigen Austausch mit dem inneren Wirtsimmunsystem und der äußeren Darmmikrobiota steht. Sie tragen beide gleichermaßen zur Darmhomöostase bei, da sie sich gegenseitig beeinflussen. Auf der einen Seite dominieren Immunzellen und deren Rezeptoren das intestinale mikrobielle Ökosystem. Umgekehrt kann die Schleimhautimmuni-

tät durch die Darmmikrobiota reguliert werden. Wenn eine Fehlregulation im homöostatischen Gleichgewicht auf einer der beiden Ebenen entsteht, folgt ein Zusammenbruch der intestinalen Barriere. Studien deuten darauf hin, dass durch den Bruch der Barriere die einströmenden intestinalen, kommensalen Bakterien verantwortlich für die anomale epitheliale Apoptose und intestinalen Entzündungen sind (Zhou et al., 2017).

## **5.2 Rolle der intestinalen Mikrobiota auf die Homöostase**

Die Rezeptoren der angeborenen Immunität auf Darmepithelzellen, wie zum Beispiel Toll-like-Rezeptoren, können eine breite Palette von Signalen wie die MAMPs (Microbe-associated molecular patterns) wahrnehmen, um die intestinale Homöostase zu regulieren und aufrechtzuerhalten. Das Ausgleiten der Homöostase (Dysbiose) tritt auf, wenn pathogene Mikroorganismen die Schleimhautschicht durchdringen. Die MAMPs dieser Pathogene werden ebenfalls von Mustererkennungsrezeptoren erkannt, es folgt allerdings eine Inflammation-abhängige Expression eines proinflammatorischen und antimikrobiellen Ablaufs anstelle der immunologischen Toleranz- es werden hohe Konzentrationen von Antimikrobiellen Peptiden und Zytokinen ausgeschüttet. Es kommt zu proinflammatorischen Immunantworten. Ein wichtiges MAMP, das von gramnegativen Bakterien auf ihrer Zelloberfläche produziert wird, ist Lipopolysaccharid (LPS), das den Toll-like-Rezeptoren-4-Signalweg aktiviert und damit Entzündungskaskaden auslöst (Muniz et al., 2012). Bei CED scheint der Verlust der normalen Toleranz gegenüber der Darmmikrobiota der Hauptauslöser für Schleimhautschäden zu sein (Magrone and Jirillo, 2012).

Es kann geschlussfolgert werden, dass das Gleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Mechanismen entscheidend für die Darmimmunhomöostase ist und direkt von den kommensalen mikrobiellen Gemeinschaften des Darms beeinflusst wird. Im Folgenden werden die möglichen pathogenen Bakterien vorgestellt, die zu einem Ungleichgewicht der Immunantworten tragen können.

## **5.3 Dysbiose und reduzierte Diversität bei CED**

Die Dysbiose im Allgemeinen beschreibt eine Störung oder ein Ungleichgewicht im biologischen System. Die Dysbiose in der Darmmikrobiota wird als eine mögliche Ursache sowie als Ergebnis von CED diskutiert. Studien dokumentieren häufig eine allgemeine Verringerung der Vielfalt und der Gesamtzahl der Arten in einer Gemeinschaft bei CED-Patienten. Die groß angelegte Mikrobiomuntersuchung MetaHIT hat bei Personen mit CED durchschnittlich 25% weniger mikrobielle Gene im Vergleich zu Gesunden festgestellt. Die Diversität ist dabei sowohl in den fäkalen als auch mukosalen Mikrobiomen reduziert (Qin et al., 2010). Zudem ist die Darmmikrobiota im Vergleich zu Gesunden im Laufe der Zeit instabiler, selbst bei Patienten in Remission (Andoh et al., 2011).

Eine Vielzahl an Studien hat in den letzten Jahren versucht, ein Muster der Dysbiose im Zusammenhang mit CED zu definieren. Es besteht der Konsens, dass die Unterscheidung zwischen mikrobiellen Gemeinschaften in Fäkalien und Schleimhäuten besonders wichtig ist, um eine reproduzierbare mikrobielle Signatur von CED zu finden. Grund dafür sind die signifikanten Unterschiede der mikrobiellen Populationen auf Schleimhautoberflächen im Vergleich zu denen innerhalb des Darmlumens. Aufgrund der unmittelbaren Nähe zum Darmepithel und zum Schleimhautimmunsystem wird der Mukosa-assoziierten Mikrobiota eine besondere Rolle bei der Aufrechterhaltung der intestinalen Homöostase zugeschrieben während luminaire/fäkale Mikroben für die Energie- und Stoffwechselinteraktionen essentieller sind (Becker et al., 2015; Forbes et al., 2016).

Bei CED-Patienten wurden verschiedene Veränderungen der Darmmikrobiota berichtet. Tabelle 4 gibt eine Übersicht aus einer Vielzahl an Ergebnissen von Humanstudien. Die Erstellung erfolgte in Anlehnung an zwei aktuellen Übersichtsarbeiten (Forbes et al., 2016; Matsuoka and Kanai, 2015) und weiteren Studien, die den Erstellungsprozess inspirierten. Den Studien ist eine metagenomische Analyse in einem case and control design gemein. Der Übersicht halber werden die Ergebnisse in vorher festgelegte Untersuchungsaspekte gebündelt und wie folgt eingeteilt:

CED Patienten hatten eine verminderte mikrobielle Vielfalt<sup>1</sup>, verringerte Häufigkeit von Clostridium-Arten<sup>2</sup>, erhöhte Anzahl von Proteobakterien<sup>3</sup>, erhöhte Konzentration von Bakterien auf der Schleimhautoberfläche<sup>4</sup> und Unterschiede im Krankheitsverlauf.<sup>5</sup>

---

<sup>1</sup> siehe de Meij et al., 2015; Forbes et al., 2016; Gevers et al., 2014; Manichanh, 2006; Tong et al., 2013; Walker et al., 2011 und Willing et al., 2010

<sup>2</sup> siehe Frank et al., 2007; Gophna et al., 2006; und Manichanh, 2006

<sup>3</sup> siehe de Meij et al., 2015; Forbes et al., 2016; Gevers et al., 2014; Manichanh, 2006; Naftali et al., 2016; Tong et al., 2013; Walker et al., 2011; Willing et al., 2010

<sup>4</sup> siehe Forbes et al., 2016 und Swidsinski et al., 2002

<sup>5</sup> siehe Andoh et al., 2011; Forbes et al., 2016 und Swidsinski et al., 2002

Probenmaterial	Teilnehmer			Diversität	Firmicutes	Bacteroidetes	Actinobacteria	Proteobacteria	Studie
	CD	UC	HC						
Mukosa*	54	119	40	-	-	↑ in CED	-	↑ E. coli in CED	Swidsinski et al., 2002
Fäzes	6	-	6	↓ in MC	↓ in MC	→ in CED	-	-	Manichan et al., 2006
Mukosa	6	5	5	-	↓ in MC	↑ in MC	↑ in CED	↑ in MC	Gophna et al., 2006
Mukosa	35	55	34	-	↓ Lachnospiraceae	↓ in CED	↑ Bifidobacteriaceae in cMC	↑ in CED	Frank et al., 2007
Fäzes	29	16	35	↓ in MC	↑ in cMC; ↑ Ruminococcaceae ↓ in iMC; ↓ Ruminococcaceae	-	-	↑ Enterobacteriaceae in MC -	Willing et al., 2010
Fäzes	31	31	30	-	↓ Clostridium in CED	↑ in CED	-	-	Andho et al., 2011
Mukosa	6	6	5	↓ in CED	↓ in CED; ↓ F. prausnitzii	↑ in CED	-	↑ Enterobacteriaceae in MC	Walker et al., 2011
Mukosa Fäzes	121	75	27	-	↓ in MC	-	↑ in CED	↑ Enterobacteriaceae in MC	Morgan et al., 2012
Mukosa	16	16	32	↓ in CED	↓ in CED; ↓ F. prausnitzii	-	-	-	Tong et al., 2013
Fäzes	21	32	21	-	↓ CED; ↓ F. prausnitzii, C. coccoides, C. leptum ↑ Lactobacillus in MC	-	↑ Bifidobacteriaceae in CU	↑ E. coli in MC	Wang et al., 2014
Mukosa	29	15	21	-	↓ CED; ↓ F. prausnitzii, C. coccoides, C. leptum ↑ Lactobacillus in MC	↑ in CED	↓ Bifidobacteriaceae in CU	-	
Mukosa, Fäzes	447	-	221	↓ in MC	↓ Clostridiales in MC	↓ in MC	-	↑ Enterobacteriaceae in MC	Gevers et al., 2014
Mukosa	31	-	5	-	↑ in cMC; ↑ Ruminococcaceae, Clostridiales, Faecalibacterium	-	-	↑ E. coli in iMC	Naftali et al., 2016
Fäzes	60	-	60	↓ in MC	-	↓ in MC	-	↑ in MC	de Meij et al., 2015
Mukosa	15	21	7	↓ in CED	↓ in CED; ↓ F. prausnitzii	-	-	↑ in CED	Forbes et al., 2016

HC: healthy control, iMC: Ileum MC, cMC: Kolon MC; \*Biopsie der Mukosa

Tabelle 4: Studien zur Veränderung in der Zusammensetzung der Darmmikrobiota bei CED, modifiziert nach (Forbes et al., 2016; Matsuoka and Kanai, 2015)

### 5.3.1 Verminderte mikrobielle Vielfalt

Die Verringerung der bakteriellen Diversität bei CED-Patienten ist ein konsistenter Befund in allen Studien, obwohl noch nicht bekannt ist, ob diese Veränderung ursächlich oder ein sekundärer Effekt sind. Die am meisten beobachtete veränderte Zusammensetzung der Darmmikrobiota bei CED-Patienten im Vergleich zum gesunden Darm ist eine Reduktion der überwiegend grampositiven Firmicutes, die im gesunden Darm mengenmäßig den größten Anteil ausmachen und einer Zunahme gramnegativer Proteobakterien (de Meij et al., 2015; Forbes et al., 2016; Gevers et al., 2014; Manichanh, 2006; Tong et al., 2013; Walker et al., 2011; Willing et al., 2010).

Eine verringerte Anzahl von Bacteroides, die der Phyla Bacteroidetes angehört, wird ebenfalls diskutiert. Sie zählt zu einer der dominantesten Gattungen in der intestinalen Mikrobiota von westlich lebenden Menschen (Forbes et al., 2016). Die aktuelle Studienlage hinsichtlich der Assoziation mit CED ist sehr unschlüssig. Eine Meta-Analyse von Fall-Kontroll-Studien ergab, dass reduzierte Mengen an Bacteroides mit CED verbunden sind, insbesondere in der aktiven Phase. CU-Patienten hatten auch in Phasen der Remission eine geringere Menge an Bacteroides im Vergleich zur Kontrollgruppe. Eine bekannte Funktion der Gattung ist die Verwertung von Polysacchariden, die die Expression von Zytokinen induzieren können, die gegen Colitis schützen (Zhou and Zhi, 2016).

### 5.3.2 Verringerte Häufigkeit von Clostridium-Arten

Der Konsens einer reduzierten Diversität der Darmmikrobiota bei CED ist auf einem Rückgang der Diversität von Firmicutes, insbesondere im Clostridiencluster IV anaerober Bakterien- dem *Faecalibacterium prausnitzii*, zurückzuführen. Ausgenommen sind die Gattungen Ruminococcaceae und *Lactobacillus*, die bei Patienten mit Kolon-MC sowohl in Stuhlproben als auch in der Mukosa erhöht sind (Wang et al., 2014; Willing et al., 2010). Naftali et al. bestätigen eine Abweichung gleicher Gattungen zwischen Kolon-MC und Ileum-MC. Dies lässt auf die Beteiligung unterschiedlicher Mechanismen bei der Manifestation von MC schließen. Spezifische Merkmale der CU-assoziierten Dysbiose sind weniger beschrieben (Naftali et al., 2016).

*F. prausnitzii* gilt als ein entzündungshemmendes kommensales Bakterium mit der Eigenschaft die SCFA, vor allem das Butyrat, zu produzieren. Die SCFA dienen den Kolonepithelzellen nicht nur als primäre Energiequelle, sondern besitzen auch entzündungshemmende Eigenschaften und die Fähigkeit, die Lipopolysaccharid-induzierte Zytokinantwort zu reduzieren. Es wird dahingehend als Marker für einen gesunden Darm angesehen (Gevers et al., 2014; Manichanh, 2006; Tong et al., 2013; Walker et al., 2011; Willing et al., 2010).

Die bisher größte Kohorten-Studie von Gevers et al. mit 447 pädiatrischen Patienten mit erstmalig diagnostiziertem MC, bei der eine Analyse von Schleim- und Lumen-assoziierten Mikrobiota durchgeführt wurde, bestätigt, dass eine Entzündung stark mit einem allgemeinen Rückgang der Artenvielfalt und Veränderungen innerhalb der Aufstellung mehrerer Taxa assoziiert ist. Das Ungleichgewicht in der mikrobiellen Zusammensetzung wurde nur in den Mikrobiomprofilen beobachtet, die aus Gewebeproben stammen, allerdings nicht in den Stuhlproben, die zum Zeitpunkt der Diagnose gesammelt wurden (Gevers et al., 2014).

### 5.3.3 Erhöhte Anzahl von Proteobakterien

Die signifikante Zunahme von Proteobakterien ist auf die Expansion der Gattung *Enterobacteriaceae* zurückzuführen. Alle in der Tabelle 4 aufgeführten Studien konnten sowohl in Stuhlproben als auch in der Mukosa eine Ausdehnung bei CED-Patienten feststellen. In einem gesunden Magen-Darm-Trakt variiert die relative Häufigkeit von Proteobakterien zwischen 2% und 5%, während bei Darmentzündungen der Anteil bis zu 15% betragen kann. Eine Erhöhung der Menge an Proteobakterien kann zu einer unspezifischen Schleimhautentzündung aufgrund von LPS führen und möglicherweise den Wirt für eine chronische entzündliche Erkrankung prädisponieren (Gevers et al., 2014). Daher ist es wichtig, die Interaktionen und die proinflammatorische Kapazität verschiedener repräsentativer Taxa von

Proteobakterien zu bestimmen und festzustellen. Von Relevanz ist auch die Frage, in welchem Ausmaß sie eine Rolle mit der damit verbundenen Dysbiose haben (Hiippala et al., 2016).

Die Gattung Enterobacteriaceae enthält hauptsächlich fakultative Aerobier und viele gram-negative Pathogene, wie das anhaftende invasive *Escherichia coli* (*E. coli*). Diese sind bei fast 40 % der Patienten mit Ileum-MC zu finden, jedoch selten in der Kontrollgruppe auffällig. Die Anwesenheit von invasivem *E. coli* beschränkte sich auf die entzündete Ileumschleimhaut und korrelierte mit der Schwere der Erkrankung (Becker et al., 2015; Naftali et al., 2016; Wang et al., 2014). *E. coli* ist im Allgemeinen eine aerobe gramnegative Spezies, die in der normalen Darmflora vorhanden ist. Sie können jedoch durch den Erwerb von Virulenzfaktoren ein pathogenes Potential entwickeln, indem sie sich an das Darmepithel anheften und Toxine exprimieren (Becker et al., 2015). Daher sind *E. coli* Bakterien in Schleimhautbiopsien stärker angereichert als in der luminalen Flora. Das deutet auf die Relevanz hin, derartige taxonomischen Studien im Zusammenhang mit der anatomischen Lage des Probenmaterials zu interpretieren (Gevers et al., 2014).

#### 5.3.4 Erhöhte Konzentration von Bakterien auf der Schleimhautoberfläche

Bei Gesunden ist das Darmepithel nicht stark kolonisiert, denn die Mikrobiota wird durch die Darmbarriere vom mukosalen Immunsystem getrennt. Die Studie von Forbes et al. analysierte die bakteriellen Unterschiede im Schleimhautgewebe von MC- und CU-Patienten und verglich sie mit denen von gesunden Probanden. Sie identifizierten eine Reihe von Mikroben, die an der Schleimhaut anhaften und so möglicherweise in Darmepithelzellen eindringen (Forbes et al., 2016). In einer früheren Fall-Kontroll-Studie von Swidsinski et al. konnten hohe Konzentrationen von Schleimhautbakterien bei Patienten mit Darmentzündung, aber nicht bei der Kontrollgruppe festgestellt werden. Die Konzentrationen erhöhten sich progressiv mit der Schwere der Erkrankung, sowohl im entzündeten als auch im nicht-entzündeten Dickdarm (Swidsinski et al., 2002). Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die Veränderungen der Schleimhautflora das Ergebnis einer spezifischen Reaktion des Wirts sind.

#### 5.3.5 Unterschiede im Krankheitsverlauf

Die Zusammensetzung der Darmmikrobiota von CED-Patienten variiert in der Zeit und kann sich möglicherweise im Krankheitsverlauf zwischen aktiven und ruhenden Phasen unterscheiden. De Meij et al. zeigte Verschiebungen der fäkalen Mikrobiota Zusammensetzung in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität. In Phasen der klinischen Remission schien sich das Profil der Mikrobiota von MC derer anzupassen, die als gesunde Kontrollgruppe eingestuft wurden (de Meij et al., 2015). Im Gegensatz zu CU-Patienten, bei denen Andoh et al. eine

Dysbiose auch in der Remissionsphase ermittelten (Andoh et al., 2011). Studien bei MC- und CU-Patienten basierend auf Schleimhautbiopsien fanden signifikante Unterschiede in der mikrobiellen Gemeinschaftsstruktur zwischen entzündeten und nicht entzündeten Schleimhautstellen im Vergleich zu Gesunden. Diese Unterschiede variierten jedoch stark zwischen den Individuen (Walker et al., 2011). Innerhalb von MC oder CU wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen entzündeter und nicht entzündeter Schleimhaut festgestellt (Forbes et al., 2016; Gophna et al., 2006). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass zwischen entzündeten und nicht entzündeten Regionen im Darm keine signifikanten lokalen Veränderungen in der Mukosa-assoziierten Mikrobiota bestehen. Dies bedeutet, dass es keine offensichtliche bakterielle Signatur gibt, die positiv mit dem entzündeten Darm assoziiert.

#### **5.4 Veränderungen der Mikrobiota: Ursache oder Folge von CED?**

Es besteht ein klarer Konsens über den Beitrag der intestinalen Mikrobiota bei der Entwicklung von CED. Einige Ergebnisse im Bezug auf die Dysbiose bei CED unterscheiden sich hinsichtlich der Variationen des Probenotyps, der Untersuchungsmethode, Patientenprofilen und Medikamenten. Die konsistenteste Beobachtung ist die verringerte Bakterienvielfalt, eine Abnahme von Firmicutes und eine Zunahme von Proteobakterien. Diese Dysbiose der Bakteriengemeinschaft stellt eine Hürde für die Immuntoleranz dar, weil eine Störung des mukosalen Immunsystems durch die Aktivierung der angeborenen und erworbenen Immunität eine Entzündung im Darm verursachen kann. Allerdings gibt es wenig Informationen darüber, wie die Dysbiose das Immunsystem des Darms reguliert.

Die bisher akzeptierteste Hypothese für die Erklärung der CED-Pathogenese ist, dass eine abweichende Immunantwort auf die Darmmikrobiota durch Umweltfaktoren bei einem genetisch anfälligen Wirt (Mensch) verantwortlich ist (Matsuoka and Kanai, 2015). Die Dysregulation der Immunantwort im Darm spielt somit eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der CED, die eine Vielzahl von Molekülen einschließlich Zytokinen umfasst (Xu et al., 2014; Zhou et al., 2017). Es bleibt jedoch unklar, ob die bei CED beobachtete Dysbiose eine Ursache oder eine Folge von Darmentzündungen ist. Bis heute sind die meisten Untersuchungen zur Rolle der Mikrobiota bei CED retrospektive Studien bei Patienten mit bereits bestehender CED. Um einen kausalen Zusammenhang zwischen mikrobiellen Spezies in der CED-Entwicklung nachzuweisen, sind sorgfältige prospektive Studien erforderlich (Becker et al., 2015).

Zusammenfassend hat eine Vielzahl von Studien eine höhere Prävalenz von Pathogenen, Pathobionten oder bestimmten anderen Bakterienarten in Proben von CED-Patienten gezeigt. Das Vorhandensein dieser Bakterien liefert jedoch keinen eindeutigen Beweis für

eine ursächliche Beziehung zu CED. Es ist unklar, ob diese Bakterien während des Auftretens der Krankheit entstanden sind oder ob ihre Anwesenheit sekundär zu der Entzündung oder in Verbindung mit bestimmten Therapieschemata ist.

## **6. Konservative Therapie, Ernährungstherapie bei CED**

Die wesentlichen Ungleichgewichte in der Zusammensetzung der Mikrobiota bei Patienten mit CED liefern einen Hinweis dafür, dass eine Einflussnahme der Darmmikrobiota eine Behandlungsoption sowohl für MC als auch für CU darstellen kann. Dies lässt die Frage zu, in welchem Ausmaß ein ernährungstherapeutischer Ansatz die Mikrobiota modulieren kann, da die kommensalen Bakterien im Darm Bestandteile aus der Nahrung für ihr eigenes Wachstum verwerten (Qin et al., 2010). Für die Untersuchung einer ernährungstherapeutischen Intervention mit Probiotika und Präbiotika werden zunächst die Grundlagen der konservativen Therapie zusammengetragen und die aktuellen Möglichkeiten der Ernährungstherapie bei CED vorgestellt. Dies folgt dem Ziel, eine systematische Literaturrecherche zur Untersuchung der Modulation der intestinalen Mikrobiota durch die Gabe von Prä- und Probiotika als Therapiemöglichkeit durchzuführen.

### **6.1 Grundlagen der konservativen Therapie**

Die Therapie von CED erfordert eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen den betreuenden Ärzten. Das Hauptziel der konservativen Therapie bildet die Induktion und Aufrechterhaltung der Remission, die Korrektur von Mangelernährung und die Vermeidung von Komplikationen für eine möglichst verbesserte Lebensqualität der Patienten ohne langfristige Folgen. Die medikamentöse Behandlung wird als primäre Therapie zur Behandlung eines akuten Schubs oder als remissionserhaltende Maßnahme herangezogen (Harbord et al., 2017). Die hier dargestellten Therapieprinzipien basieren im Wesentlichen auf den Empfehlungen den aktuellen deutschen (DGVS) und europäischen (ECCO) Leitlinien.

Die Behandlungsstrategien für Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn stützen sich hauptsächlich auf die Schwere der Entzündungsaktivität, die Verteilung bzw. den Befall im GI-Trakt und den bisherigen Krankheits- und Therapieverlauf. Das Alter des Patienten und die persönliche Lebensplanung werden ebenso berücksichtigt (Harbord et al., 2017). Diese Kriterien bestimmen in Absprache mit dem Patienten eine zu treffende Auswahl der Therapie, die sich bei MC und CU in nur wenigen Punkten unterscheiden (Dignass et al., 2011).

Die Leitlinien unterteilen die Empfehlungen zur Therapie in den akuten Schub und in die der remissionserhaltenden Therapie, betonen allerdings, dass die Therapien ineinander übergehen können. Das Versagen der remissionserhaltenden Therapie ist dann gegeben, wenn ein Schub trotz einer geeigneten remissionserhaltenden Therapie auftritt und eine Schubtherapie erfordert (Dignass et al., 2011; Preiß et al., 2014).

Befindet sich ein Patient in Remission sollten regelmäßig klinische Untersuchungen zur Überwachung der Krankheitsaktivität folgen. Zudem wird betont, dass allen Patienten vom Tabakkonsum angesichts der negativen Auswirkungen auf den Verlauf bei MB abgeraten werden soll (Dignass et al., 2011; Preiß et al., 2014).

Die Auswahl der Medikamente bei CED wird momentan noch anhand der „Step-up Therapie“ eingesetzt. Diese bezeichnet ein Schema mit stufenweisem Einsatz stärkerer Medikamente, um einen klinischen Erfolg zu erzielen. Zu Beginn sind Mesalazin (5-Aminosalicylsäure) oral oder als rektale Induktion sowie Kortikosteroide wesentliche Wirksubstanzen. Bei komplizierteren Verlaufsformen und einem nicht Ansprechen der Medikamente folgen immunsuppressive Medikamente wie Azathioprin oder so genannte Biologika (z. B. Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$  Antikörper Infliximab und Adalimumab). Bei einem aktiven Schub folgt eine langfristige Steroidtherapie (Dignass et al., 2011; Preiß et al., 2014). Aufgrund der geringeren Nebenwirkungen und einem besseren Ansprechen wird eine frühzeitigere immunsuppressive Therapie diskutiert, eine sogenannten „Top-down-Strategie“. Diese Behandlungsmethode ist derzeit von der Arzneimittelbehörde für die Behandlung von CED nicht zugelassen. Durch den fortschreitenden Einsatz effektiverer immunsuppressiver Medikamente wird die Heilung der Mukosa als ein weiteres Ziel der Therapie angestrebt (Terjung, 2011).

Es besteht der Konsens, dass die medikamentösen Therapiemöglichkeiten und -risiken gegen eine Operation abgewogen werden sollen. Erst bei einem schweren Verlauf der CED und einem Versagen der medikamentösen Therapie nimmt die Chirurgie eine wichtige Rolle ein (Dignass et al., 2011).

## **6.2 Ernährungstherapie bei CED**

Obwohl Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen im Rahmen ihres therapeutischen Managements ein starkes Interesse an Veränderungen der Ernährung haben, spielt die Ernährungsberatung in veröffentlichten Leitlinien nur eine untergeordnete Rolle. Seit 2014 gibt es die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) zum Thema chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Im Folgenden werden basierend auf den Leitlinien der DGEM die Empfehlungen der ernährungstherapeutischen Interventionen mit deren Evidenzgraden vorgestellt. Grad A gibt die höchste Evidenz an,

KKP (Klinischer-Konsens-Punkt) steht für eine Entscheidung im klinischen Konsens und beruht nicht auf der Basis eines systematischen Reviews (Bischoff et al., 2014).

### 6.2.1 Nahrungsinhaltsstoffe und Einzelsubstanzen in der Therapie

Die Rolle der Ernährung zum protektiven Schutz vor CED wird kontrovers diskutiert. Es besteht ein starker Konsens, dass Stillen zur Risikominderung beitragen kann (C). So sollen Mütter auch in CED belasteten Familien zum Stillen ermutigt werden. Weitere Ernährungsempfehlungen zur Primärprophylaxe bestehen bislang nicht (Ib). Raffinierter Zucker als Auslöser für die Entstehung von CED konnte nicht nachgewiesen werden. Eine Kohlenhydratbegrenzung zur Prophylaxe ließ sich in keiner kontrollierten Studie nachweisen. Zu einem möglichen Zusammenhang mit der Einnahme von tierischen Protein sind die bisherigen Daten für MC und CU widersprüchlich. Die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren als mögliche Therapie zum Remissionserhalt in Form von Fischöl bzw. fischöhlhaltigen Supplementen wird von den Leitlinien nicht empfohlen (B). Allerdings kann ein positiver Nutzen von Fischöl bei Kindern mit MC zur Remissionserhaltung nicht ausgeschlossen werden (Bischoff et al., 2014).

### 6.2.2 Unspezifische Lebensmittelintoleranzen

Bei CED treten im Vergleich zu Kontrollgruppen vermehrt Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen auf, die in der Therapie aufgedeckt werden sollten. Sie können für gastrointestinale Beschwerden mitverantwortlich sein (B). Abgesehen von dem Einfluss einzelner Nahrungsbestandteile soll ein Screening auf den Ernährungszustand im Sinne einer Unterernährung bzw. Mangelernährung initial durchgeführt werden (KKP). Beim Befund bzw. erhöhtem Risiko ist ein Screening auf Mikronährstoffmangel notwendig, der durch Supplemente therapiert wird (C). Besonders bei MC-Patienten werden Ernährungsdefizite und Gewichtsverlust beobachtet. Da das Risiko für Komplikationen steigt und eine damit einhergehende potenzielle Verschlechterung des klinischen Verlaufs sowie der Mortalität und Lebensqualität folgt, sollte konsequent behandelt werden (KKP). Eine Ernährungsberatung sollte bei Diagnosestellung und im Verlauf mindestens jährlich erfolgen (B), bei geplanter Operation ist präoperativ die Ernährungstherapie sinnvoll (B) (Bischoff et al., 2014).

### 6.2.3 Eliminationsdiäten

Der Vorteil einer Eliminationsdiät in der Behandlung von CED durch das Weglassen oder die Zufuhr von Lebensmitteln wird immer wieder diskutiert und ist laut der DGEM wahrscheinlich, insbesondere wenn eine Nahrungsmittelallergie oder -intoleranz nachgewiesen wurde. Allerdings liegen hierzu nur wenige Daten vor (Bischoff et al., 2014).

#### 6.2.4 Enterale und Parenterale Ernährung bei CED

Der Einsatz einer enteralen Ernährung (EE) kann bei erwachsenen Patienten mit MC als primäre Therapie im akuten Schub zur Remissionsinduktion durchgeführt werden. Dabei müssen bestimmte Bedingungen gegeben sein, wie z.B. dass die Remission nach leitliniengerechter, medikamentöser Therapie nicht erreicht werden konnte (C). Die Einleitung der Remission tritt bei etwa 60 % der Patienten auf und dauert auf diesem Weg länger als mit der medikamentösen Therapie. Die Wirksamkeit einer Kombination ist bislang unklar. Bei Kindern und Jugendlichen ist eine ausschließliche enterale Ernährung der Therapie mit Kortikosteroiden vorzuziehen (A). Bei CU ist der ausschließliche Einsatz der EE hingegen zur Remissionsinduktion nicht geeignet (KKP) (Bischoff et al., 2014).

Eine parenterale Ernährung stellt lediglich eine Überbrückungsmaßnahme dar, wenn eine enterale bzw. orale Ernährung nicht durchgeführt werden kann. So sollte diese Form nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden, wie z.B. der Korrektur einer schweren Mangelernährung, beim Kurzdarmsyndrom, bei Fisteln in ungünstiger Lage oder Stenosen (Bischoff et al., 2014).

Abschließend kann zusammengetragen werden, dass es keine „Crohn-Diät“ oder „Colitis-Ulcerosa-Diät“ gibt. Vielmehr sollten die Patienten unter ernährungstherapeutischer Beratung eine möglichst ausgewogene Ernährung unter Berücksichtigung individueller Unverträglichkeiten befolgen (Bischoff et al., 2014).

### 7. Rolle von Prä- und Probiotika bei CED

Hinsichtlich der vorangegangenen Untersuchung der pathophysiologischen Beteiligung der intestinalen Mikrobiota bei CED ist eine diätische Maßnahme zur Behandlung einer induzierten Dysbiose eine logische Schlussfolgerung. Mitwachsendem Interesse werden Prä- und Probiotika als Ergänzung zur Standardtherapie untersucht. Die aktuellen Leitlinien der DGEM machen ebenfalls auf den Nutzen ausgewählter Prä- und Probiotika zur Remissionserhaltung bei CU aufmerksam. Sie erweisen sich im Allgemeinen als gut verträglich mit wenigen Nebenwirkungen, was sie zu einer potentiellen attraktiven Behandlungsoption bei CED macht (Bischoff et al., 2014). Aufgrund dieser Assoziation zur Darmmikrobiota und dieser wiederum zu CED haben mehrere Studien die Verwendung von Pro-, Prä- und Synbiotika zur Veränderung der Darmmikrobiota untersucht, um herkömmliche CED-Therapien zu ersetzen oder zu ergänzen. Ziel der nachfolgenden Untersuchung ist es, vor diesem Hintergrund einen Überblick über randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zur Wirksamkeit von Prä-, Pro-, und Synbiotika bei MC und CU zu geben, um praktische klinische Schlussfolgerungen bei der Behandlung von Patienten zu ziehen.

## 7.1 Methodik

Die systematische Literaturrecherche wurde mit Hilfe der Datenbank *Pubmed* durchgeführt. Die Recherche betrachtet Studien aus den Jahren 2000 bis Februar 2018. Für eine evidenzbasierte Literaturrecherche wurde der Filter „randomized controlled trial“ gesetzt. Die genaue Reihenfolge der Literaturrecherche mit den verwendeten Suchbegriffen, den Ergebnissen sowie deren Sichtung mit den verwendeten Ausschlusskriterien für die Festlegung der untersuchten Studien ist in Abbildung 4 dargestellt.

Da das Hauptaugenmerk auf eine veränderte Zusammensetzung der intestinale Mikrobiota gerichtet ist, wurden nur Studien ausgewählt, die auch eine Veränderung der Mikrobiota durch eine Fäkalanalyse oder Schleimhautbiopsien zur Ermittlung von Bakterien untersuchten (Analyseverfahren). Studienuntersuchungen hinsichtlich einer Stuhltransplantation im Zusammenhang der Mikrobiota, Pro- und Präbiotika in Kombination mit Antibiotikum oder in einer Diät mit anderen Komponenten wie Omega-3 und rotem Fleisch sowie das Fehlen des Untersuchungsgegenstandes „chronisch entzündliche Darmerkrankungen“ wurden ausgeschlossen. Die Pouchitis wurde ebenfalls aufgrund des Themenschwerpunkts auf Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa als Ausschlusskriterium gewählt. Bei den Teilnehmergruppen wurden pädiatrisch entzündliche Darmerkrankungen und die ausschließliche Durchführung bei Gesunden aussortiert. Nach der Sichtung der Studien mit Rücksicht auf die Ausschlusskriterien wurden acht Studien für die Untersuchung ausgewählt.

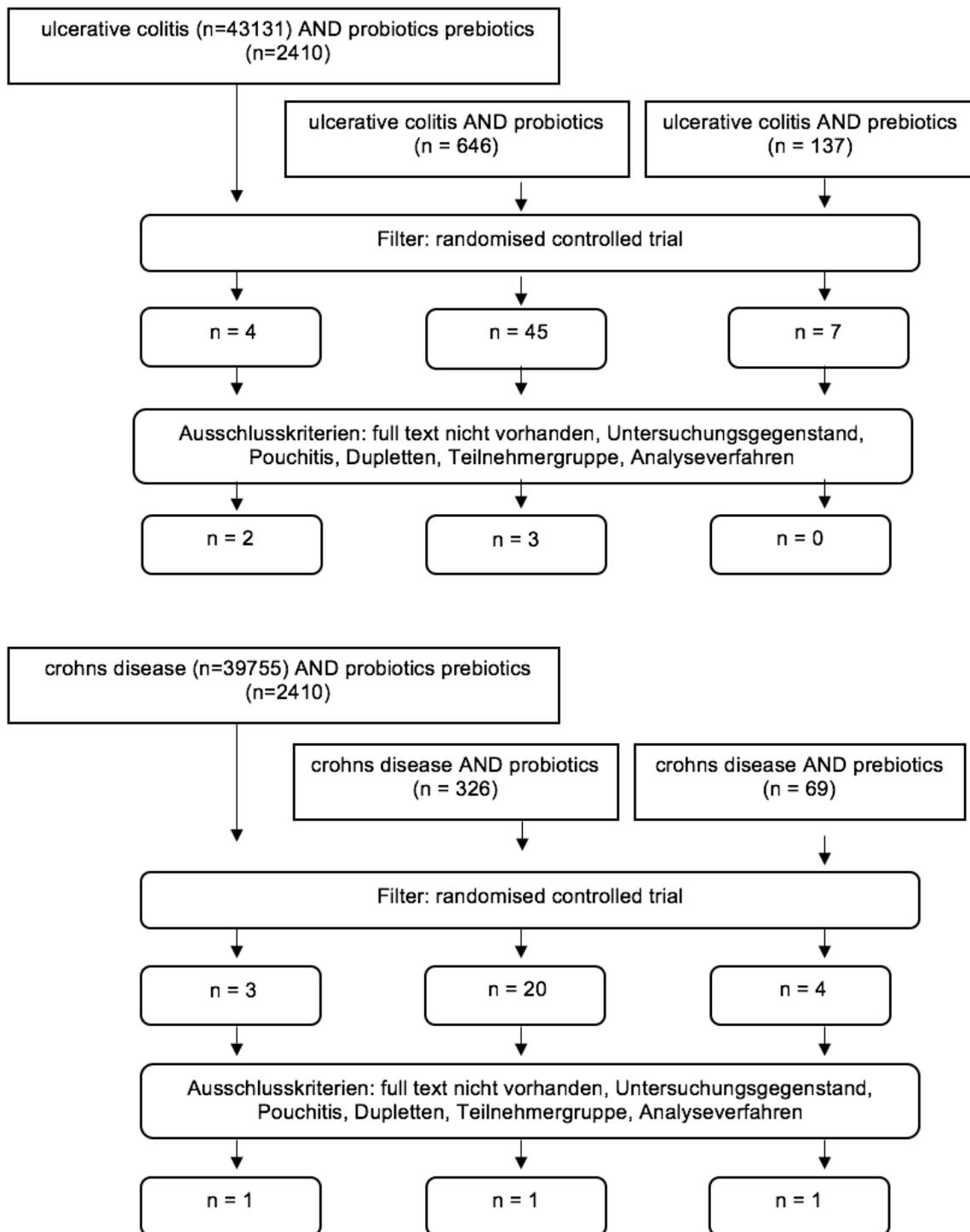


Abbildung 4: Ablaufschema der Literaturrecherche

## 7.2 Darstellung der ausgewählten Studienergebnisse

Im Folgenden wird die Studienlage hinsichtlich der Fragestellung der Therapiemöglichkeiten durch die Gabe von Prä-, Pro- und Synbiotika dargestellt. Eine Übersicht bietet die PICOR-Tabelle, welche sich im Anhang befindet.

### 7.2.1 Probiotika

Bei Probiotika, die als lebende Organismen definiert werden, wird angenommen, dass sie zur normalen Funktion der intestinalen kommensalen Mikrobiota beitragen, indem sie krankheitserregende Mikroben verdrängen, die Barrierefunktion der Wirtsschleimhaut verbessern und die angeborene Immunfunktion des Wirtes modulieren (Bischoff et al., 2014; Kasper and Burghardt, 2014).

Die Studie von Kato et al. untersuchte 2004 eine mögliche Remissionsinduktion durch eine Veränderung der Darmmikrobiota mithilfe einer Bifidobacterium-fermentierten Milch (BFM) bei Patienten mit aktiver leichter bis mittelschwerer CU. Die 20 Teilnehmer wurden randomisiert in zwei Versuchsgruppen aufgeteilt: 10 Patienten bekamen täglich 100 mL BFM bestehend aus Bakterien des Stammes *B. breve*, *B. bifidum* und einem *Lactobacillus acidophilus*-Stamm, die restlichen ein identisches Placebo. Die Intervention erfolgte 12 Wochen und zusätzlich zur konventionellen Behandlung mit SASP oder 5-ASA, die schon Monate vor der Studie sowie danach eingesetzt wurde. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht, Ausmaß der Erkrankung, Schwere der Erkrankung, Krankheitsdauer oder Behandlung.

Eine Reaktion auf die Behandlung wurde durch eine Abnahme des klinischen Aktivitätsindex-Scores (CIA-Wert) von mindestens drei von insgesamt 21 Punkten definiert. Der Wert steigt an, wenn sich die Symptome verschlechtern. Weitere Messparameter waren der endoskopische Aktivitätsindex-Score und die histopathologische Entzündungsaktivität, die mittels Schleimhautbiopsien aus verschiedenen entzündlichen Regionen einschließlich rektaler Biopsie bestimmt wurde. Die SCFA-Konzentration und die Anzahl der *Bacteroides* und *Bifidobacterium* konnten mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) in Stuhlproben ermittelt werden. Alle Messparameter wurden vor und nach zwölf Wochen ab dem Beginn der Behandlung ermittelt. Remission wurde definiert als Fehlen von rektalen Blutungen, eine rektale Schleimhaut ohne Erythem, Granularität oder Brüchigkeit und normale oder nahezu normale sigmoidoskopische Befunde.

Die Ergebnisse zeigen, dass die zusätzliche Einnahme von Bifidobakterien eine signifikante Reduktion des CIA-Werts und somit der Symptome bewirkte.<sup>6</sup> Eine klinische Remission konnte in der Interventionsgruppe bei 40% im Vergleich zu 33% in der Placebogruppe erzielt werden. Obwohl Verbesserungen hinsichtlich des endoskopischen und histologischen Aktivitätswerts in beiden Gruppen signifikant waren, sank der endoskopische Aktivitätswert mit Verum deutlicher. Ein signifikanter Anstieg der Gesamt-SCFAs, vor allem von Butyrat und Propionat, wurde in der Interventions-Gruppe nach 12 Wochen beobachtet, in der Placebogruppe hingegen nicht. Die bakterielle Analyse von Fäkalien ergab eine signifikant erhöhte Anzahl bestimmter Stämme von Bifidobakterien in der Interventionsgruppe. Die Anzahl an Bacteroides zeigte keine signifikante Abnahme. In keiner der beiden Gruppen wurden Nebenwirkungen beobachtet. Das probiotische Milchprodukt BFM verursachte also bei zusätzlicher Einnahme zu einer Standardtherapie mit Medikamenten ein verbessertes klinisches und endoskopisches Erscheinungsbild mit einer signifikanten Abnahme von Symptomen (Kato et al., 2004).

Die Studie von D'Inca et al. untersuchte die Wirkung von dem probiotischen Stamm *Lactobacillus casei* (L. casei) auf die Kolon-assoziierte Mikrobiota und die mögliche Einflussnahme auf Entzündungsmediatoren bei Patienten mit milder linksseitiger CU. Die 26 rekrutierten Studienteilnehmer wurden in drei Gruppen eingeteilt, die über acht Wochen entweder nur die Einnahme von 5-ASA einmal täglich fortsetzten (n=7), zusätzlich zweimal täglich L. casei oral einnahmen (n=8) oder in der dritten Gruppe 5-ASA und L. casei rektal zweimal täglich zuführten (n=11). Biopsien aus der Sigmoidregion wurden vor und nach der Behandlung durchgeführt, um die Zusammensetzung der Schleimhautflora und die Zytokin-mRNA-Spiegel zu bestimmen. Als Kontrollgruppe für diese Studie wurden sechs Patienten mit einer makroskopisch unauffälligen Schleimhaut betrachtet. Die bakteriologische Untersuchung wurde mittels PCR-Amplifikation von 16S-ribosomaler RNA (rRNA) durchgeführt.

Eine signifikante Wirkung auf die Darmmikrobiota und die gemessenen Entzündungsmediatoren konnte ausschließlich in der Gruppe mit der rektalen Verabreichung von L. casei gezeigt werden.<sup>7</sup> So nahm die Anzahl von Enterobacteriaceae spp. ab und L. casei vermehrte sich signifikant.<sup>8</sup> Ein Rückgang der Toll-like-Rezeptoren-4-Spiegel, die mit einer Verringerung der proinflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  und einer Zunahme des

---

<sup>6</sup> Als statistisch signifikant wurden in der Studie von Kato et al. eine assoziierte Wahrscheinlichkeit (P-Wert) <0,05 betrachtet

<sup>7</sup> p = 0,05 nach Wilcoxon

<sup>8</sup> p <0,01 verglichen mit CU-Patienten, die orales 5-ASA allein oder 5-ASA plus orales L. casei DG erhielten

entzündungshemmenden Zytokins IL-10 einherging, wurde ebenfalls beobachtet.<sup>9</sup> Schweregrad und Krankheitsaktivität konnte in allen drei Gruppen nach der Klassifikation von Truelove-Witts vermindert werden, statistisch signifikant war es ausschließlich bei der Gruppe mit der alleinigen Gabe von 5-ASA.<sup>10</sup> Nach der Klassifikation der Krankheits-schwere mit dem histologischen Score zeigten sich auch signifikante Verbesserung bei Gabe von L.casei oral und rektal<sup>11</sup> (D'Inca et al., 2011).

Eine weitere Studie untersuchte die Auswirkungen von Probiotika auf die Darmschleimhaut bei Patienten mit CU in Remission mit dem Ziel einer längeren Remissionserhaltung im Vergleich zur Standardtherapie. Es nahmen 30 Patienten teil, deren Schweregrad der Erkrankung im Kolon und Rektum von Gastroenterologen endoskopisch beurteilt wurden. Das Alter und Geschlecht der Teilnehmer geht aus der Studie nicht hervor. Das eingesetzte Probiotikum enthielt eine Mischung aus Bifidobakterienkulturen, die in Kapselform als sogenanntes BIFICO einmal täglich von 15 randomisierten Teilnehmern für acht Wochen eingenommen wurde. Die zweite Gruppe mit gleicher Teilnehmerzahl bekam ein Placebo, welches sich im Geschmack und Aussehen nicht unterschied. Die medikamentöse Behandlung von Glukokotikoiden und Sulfasalazin wurde von allen Teilnehmern während der Studie fortgeführt. Die Patienten wurden klinisch, endoskopisch und histologisch nach der Behandlung beurteilt und im Falle eines Rückfalls von CU untersucht. Die mikrobiologischen Untersuchungen zu der Anzahl von Bakterienstämmen gingen aus Fäkalanalysen hervor. Biopsieproben aus entzündeten Stellen ermöglichten durch Real-Time-PCR die Ermittlung der Zytokine IL-1 $\beta$ -, TNF- $\alpha$ - und IL-10 als Marker für Entzündungen.

Hinsichtlich der Fäkalanalyse hatte die Anzahl der Fäkalkeime vor der Behandlung in diesen zwei Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Nach der Behandlung unterschieden sich die Stuhlproben der Patienten mit BIFICO signifikant von denen der Placebo-Patienten: Die Anzahl der grampositiven Bacillui, Lactobacilli und Enterococci (zugehörig Firmicutes) sowie die Anzahl der Bifidobakterien (Phyla Actinobacteria) stieg und die der gramnegativen Bacteroides (Phyla Bacteroidetes) war signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe.<sup>12</sup> In der Interventionsgruppe nahm die Menge an proinflammatorischen Zytokinen IL-1- $\beta$ -, TNF- $\alpha$ -mRNA an der intestinalen Epithelmukosa signifikant ab. Die mRNA-Expression von entzündungshemmenden Zytokinen war im Vergleich zur Placebogruppe erhöht. Während der Follow-up-Periode von zwei Monaten hatten 20% der Patienten mit BIFICO Rückfälle, 14 von 15 Patienten (93,3 %) in der Placebo-Gruppe.<sup>13</sup> BIFICO konnte die Aktivierung von

---

<sup>9</sup> p < 0,004

<sup>10</sup> p = 0,043

<sup>11</sup> p = 0,024

<sup>12</sup> Ein p-Wert  $\leq$  0,05 wurde nach dem t-Test als statistisch signifikant angesehen.

<sup>13</sup> p < 0,01

NF- $\kappa$ B behindern, die Expression von TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  verringern und die von IL-10 erhöhen. Die Ergebnisse legen nahe, dass die Einnahme von BIFICO eine Remissionsphase verlängern kann und somit zur Verhinderung von Schüben beiträgt (Cui et al., 2004).

Die vorgestellten Studien ergaben zusammengefasst, dass die zusätzliche Einnahme der Probiotika zur Standardmedikation die Mikrobiota bei Patienten mit CU sowohl in aktiver Phase als auch in Remission modellieren kann. Die Schutzbakterien Bifidobakterium und Lactobacillus zeigten nach einer oralen bzw. rektalen Einnahme ein signifikant erhöhtes Auftreten in der Mikrobiota. Eine Reduktion von Entzündungsmarkern, eine Verbesserung der klinischen Scores und eine längere Remissionserhaltung wurden verzeichnet.

### 7.2.2 Präbiotika

Präbiotika werden als unverdauliche, aber fermentierbare Nahrungsmittel definiert. Sie dienen einer begrenzten Anzahl von gesundheitsfördernden Bakterien als Nährsubstrat. Sie werden von den anaeroben Firmicutes-Stämmen im Dickdarm fermentiert - es bilden sich SCFA und der intestinale pH-Wert wird gesenkt. Sie stimulieren dadurch das Wachstum und den Metabolismus schützender Bakterien. Die SCFA wiederum, vor allem das Butyrat, wirken als Hauptenergiequelle für Kolonepithelien. Die Apoptose von entzündlichen Zellen wird von der kurzkettigen Fettsäure gesteigert wodurch sie schlussfolgernd eine positive Antwort auf Entzündungen ausübt (Bischoff et al., 2014; Quigley, 2012).

Die Studie von Benjamin et al. evaluierte 2011 die Auswirkung eines Präbiotikums auf klinische, mikrobiologische und immunologische Endpunkte bei Patienten mit einem klinisch aktiven MC. 103 Patienten wurden randomisiert, um ein Präbiotikum (n=54) bestehend aus Frukto-Oligosaccharide (FOS) oder einem Placebo (n=49) täglich für vier Wochen einzunehmen. Die Patienten wurden anhand des Morbus Crohn-Aktivitätsindex (CDAI) beurteilt und kamen ab einem Wert von über 220 und der Diagnose von MC innerhalb der letzten drei Monate vor Studienbeginn in Frage. Das Alter und Geschlecht der Teilnehmer geht aus der Studie nicht hervor.

Die klinische Verbesserung wurde anhand des CDAI Werts (Abfall von mindestens 70 Punkten), dem Erreichen einer Remission (CDIA <150) sowie Veränderungen von Fäkal-Calprotectin und der Lebensqualität (IBDQ) definiert. Die Zytokinproduktion als Marker für immunologische Veränderungen wurde anhand von rektalen Biopsieproben beurteilt, während die mikrobiologische Veränderung durch die Anzahl der fäkalen Bifidobakterien und *F. prausnitzii* aus Stuhlproben mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH-Test) eingeordnet wurde.

Zwischen beiden Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied in der mittleren CDAI nach vier Wochen. Eine signifikante Senkung hinsichtlich des IBDQ-Score zeigte sich in der FOS-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe.<sup>14</sup> Es gab jedoch einen geringeren Anstieg des fäkalen Calprotectin in der FOS-Gruppe verglichen mit der Placebo-Gruppe.<sup>15</sup> Patienten, die FOS erhielten, hatten reduzierte Anteile von IL-6 und eine erhöhte DC-Färbung von IL-10<sup>16</sup>, aber keine Veränderung der IL-12p40-Produktion. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der fäkalen Konzentration von Bifidobacteria und *F. prausnitzii* zwischen den Gruppen zu Beginn der Studie oder nach der 4-wöchigen Intervention (Benjamin et al., 2011).

Obwohl FOS die entzündungsfördernden IL-6 und entzündungshemmenden IL-10 positiv beeinflusste, erwies sich hinsichtlich des klinischen CDAI-Scores keinen Nutzen.

### 7.2.3 Synbiotikum

Wenn Probiotika und Präbiotika in einem Produkt kombiniert werden, um synergistische Effekte zu erzielen, werden sie üblicherweise als Synbiotika bezeichnet. Synbiotika zielen darauf ab, das Überleben und die Aktivität von Probiotika in vivo zu erhöhen sowie einheimische Bifidobakterien und Laktobazillen zu stimulieren (Orel, 2014).

Die Pilotstudie von Furrie et al. bewertete 2005 die Wirksamkeit eines Synbiotikums bei aktiver CU zur Verringerung des Entzündungspotential am Darmepithel. Das Verum enthielt ein Bifidobacterium, entwickelt aus isoliertem rektalen gesundem Gewebe und einem Präbiotikum aus Inulin-Oligofruktose. Die klinische Studie umfasste 18 Teilnehmer im Alter zwischen 24 und 67 Jahren, die anhand des klinischen Aktivitätsindex (CAI) und des sigmoidoskopischen Erscheinungsbilds bewertet wurden. Die Rekrutierung verlief auf der Grundlage von aktiver Entzündung. Die medikamentöse Behandlung mit Steroiden, Immunsuppressiva und 5-ASA wurde während der Studie fortgesetzt. Die Teilnehmer wurden randomisiert und doppelblind aufgeteilt; es gab zwei Abbrecher. Acht Teilnehmer nahmen vor dem Frühstück und nach dem Abendessen eine Kapsel des lebensfähigen *B. longum* und einen Beutel des präbiotischen Mix, um die inhibitorische Wirkung von Magensäure auf das Probiotikum zu minimieren. Die Studie ging über vier Wochen. Die anderen Studienteilnehmer bekamen ein identisches Placebo.

---

<sup>14</sup> p = 0,004

<sup>15</sup> p = 0,092

<sup>16</sup> p <0,05

Beim Vergleich der Konzentrationen der Entzündungsmarker TNF- $\alpha$ - und der IL-1- $\alpha$ -Spiegel zeigte die Interventionsgruppe eine signifikante Reduktion.<sup>17</sup> Das Interleukin 1 $\alpha$  kehrte auf die Werte eines normalen gesunden Gewebes zurück. Es wurde kein signifikanter Unterschied im entzündungshemmenden IL-10 erzielt. Das C-reaktive Protein (CRP) im Blut als ein weiterer Mediator von Entzündungen war in der Interventionsgruppe nach der Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert verringert. Die Mengen an Bifidobakterien-spezifischer Gesamt-rRNA wurden unter Verwendung von Echtzeit-PCR in Mukosabiopsien vor und nach der Behandlung bestimmt. Das Vorhandensein von Bifidobakterien auf der Schleimhaut stieg nach der Behandlung um das 42-fache im Vergleich zum Ausgangswert in der Gruppe mit Synbiotikum an, bei der Placebogruppe hingegen nur um das 4,6-fache. Der Sigmoidoskopie-Score als Indikator für das klinische Ergebnis reduzierte sich im Vergleich zum Placebo, allerdings nicht signifikant. Die Einnahme des Synbiotikums konnte das Entzündungspotential des Darmepithels durch eine Verringerung der proinflammatorischen Entzündungsmarker und eine Zunahme der Bifidobakterien mindern (Furrie et al., 2005).

Eine weitere Studie von Ishikawa et al. bewertet die Auswirkung eines lebenden Bifidobakteriums Yakult (BbY) mit einem zusätzlichen Präbiotikum auf den klinischen Zustand von Patienten sowohl mit aktiver CU (n=28) als auch in Remission (n=13). Die 41 Teilnehmer mit milder bis mäßiger CU wurden randomisiert aufgeteilt. Die Interventionsgruppe (n=21) bekam 1g des gefriergetrockneten probiotisches Pulvers BbY dreimal täglich sowie 5,5g des Präbiotikums Galacto-Oligosaccharid (GOS) einmal täglich. Weitere 20 Teilnehmer wurden als Kontrollgruppe randomisiert, die lediglich ihre medikamentöse Therapie fortsetze. Die Studiendauer betrug zwölf Monate.

Primärer Messparameter war die Verbesserung der endoskopischen Ergebnisse, die nach der Mats-Klassifikation anhand von Werten eingestuft werden, die aus Biopsieproben von sechs entzündeten Regionen gewonnen wurden. Die höchste Punktzahl von sechs Regionen bei jedem Patienten wurde als endoskopischer Score bestimmt. Als Entzündungsmarker legten Ishikawa et al. die Menge des Enzyms Myeloperoxidase (MPO) aus Biopsieproben des Sigmas fest, da MPO von Neutrophilen und Makrophagen sekretiert wird, die sich in den entzündeten Läsionen ansammeln und positiv mit der Schwere von CU korrelieren. Die bakterielle Analyse wurden in zufällig ausgewählten synbiotischen Behandlungspersonen durch mikrobiologische Stuhluntersuchungen durchgeführt (n = 20). Alle Messparameter wurden vor und nach zwölf Wochen nach Beginn der Behandlung ermittelt

---

<sup>17</sup> p = 0,0177 bzw. p = 0,0051

Die Daten zeigten, dass die zusätzliche Einnahme des Synbiotikums eine signifikantere Reduktion des endoskopischen Scores verglichen mit dem vor der Behandlung und dem der Kontrollgruppe bewirkte.<sup>18</sup> Die Analyseresultate der MOP waren zu Beginn der Studie bei Patienten mit aktiver CU höher als mit inaktiver. Zwischen den beiden Gruppen waren die MPO-Werte vergleichbar. Nach der Behandlungszeit waren die Werte aller CU-Patienten in der Interventionsgruppe signifikant geringer als bei der Kontrollgruppe. Das Synbiotikum reduzierte auch signifikant die Stuhlzahlen von Bacteroidaceae und den fäkalen pH-Wert. Keine signifikanten Veränderungen in der Anzahl von Bifidobacterium wurden beobachtet. Die zusätzliche Verabreichung des Synbiotikums aus lebendem *B. breve*-Stamm Yakult und GOS verbesserte den klinischen Status der CU-Patienten in der aktiven Phase als auch in Remission signifikant (Ishikawa et al., 2011).

Die Studie von Steed et al. untersuchte 2010 die Wirkung eines Synbiotikums auf die Modulation von Entzündungsmarkern und die mukosalen Mikrobiota mit dem Ziel einer effektiven Verbesserung der klinischen Symptome bei Patienten mit aktivem MC. Von den anfangs 35 Teilnehmern im Alter zwischen 18 und 79 Jahren, konnten 24 Teilnehmer randomisiert und doppelblind in zwei Gruppen aufgeteilt werden. 13 Patienten erhielten täglich einen gefriergetrockneten lebensfähigen *B. longum* in zwei Gelatinekapseln und einen Beutel mit 6g Synergy I (Inulin / Oligofruktose-Wachstumssubstrat) zweimal täglich für sechs Monate. Weitere elf Teilnehmer bekamen ein Placebo, welches sich im Geschmack und Aussehen nicht vom Verum unterschied. Die Präparate wurden unmittelbar nach dem Frühstück und nach dem Abendessen eingenommen, um die antibakterielle Wirkung der Magensäure auf das Probiotikum zu minimieren. Jeder Patient wurde anhand des CDAI<sup>19</sup> beurteilt und kam zwischen einem Wert von 150-450 im Alter zwischen 18 und 79 Jahren in Frage. Die Standardmedikation blieb während der Studie mit konstanter Dosis erhalten.

Der klinische Status wurde bewertet und rektale Biopsien wurden zu Beginn und in drei- und sechsmonatigen Intervallen gesammelt. Die Transkriptionslevel von proinflammatorischen Zytokinen (TNF- $\alpha$ , IL-18, INF- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ ) und mukosalen Bakterien wurden aus entzündeten und nicht entzündetem Schleimhautgewebe des Dickdarms mittels 16S-rRNA-Genanalyse durch Real-Time-PCR quantifiziert. Die Einleitung einer Remission galt bei einem CDAI unter 150.

---

<sup>18</sup> Als statistisch signifikant wurden in der Studie von Ishikawa et al. eine assoziierte Wahrscheinlichkeit (p-Wert) <0,05 betrachtet

<sup>19</sup> Der CDAI misst den klinischen Schweregrad des MC und hilft bei der Feststellung, ob eine aktive Erkrankung, ein Rückfall und welcher Schweregrad des Rückfalls vorliegt.

In Bezug auf CDAI gab es signifikante Verbesserungen der mittleren Werte in der synbiotischen Gruppe,<sup>20</sup> aber nicht in der Placebogruppe. 62% der Teilnehmer der Interventionsgruppe erreichten am Ende der Studie eine Remission (acht von 13) und 45% der Placebogruppe (fünf von 11). Mit Synbiotikum trat bei entzündetem Gewebe eine signifikante Reduktion der TNF- $\alpha$ -Expression nach drei Monaten,<sup>21</sup> aber nicht mehr nach sechs Monaten auf. In der Placebogruppe wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet. In Bezug auf die Expression von INF- $\gamma$ , IL-18 und IL-1 $\beta$  gab es in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede von entzündetem oder nicht entzündetem Gewebe. Die Quantifizierung von *B. longum* zeigte nur mit Synbiotikum eine signifikante Zunahme. Die zusätzliche Einnahme des Synbiotikum ergab somit eine wirksame Verbesserung der klinischen Symptome mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer einsetzenden Remission (Steed et al., 2010).

Die Studie von Ahmed et al. evaluierte eine Veränderung der Kolonmikrobiota bei Patienten mit CED nach einer einmonatigen Behandlung mit einem Synbiotikum. Die 16 Teilnehmer, von denen die eine Hälfte einen diagnostizierten MC und die andere eine CU aufzeigten, befanden sich in Remission. Ihr Durchschnittsalter betrug 62 Jahre. In dieser Pilotstudie wurden die Teilnehmer im cross-over design randomisiert angewiesen, entweder in der Gruppe A (n=8) ein Placebo für einen Monat mit anschließend Synbiotikum einzunehmen oder alternativ das Synbiotikum zuerst, gefolgt vom Placebo im zweiten Monat (Gruppe B, n=8). Die synbiotische Behandlung setzte sich aus der Trevis®-Kapsel<sup>22</sup> (3xtäglich), einer im Handel erhältlichen probiotischen Zubereitung und einem Oligofructosepulver (15g/Tag), dem Präbiotikum, zusammen. Das Placebo unterschied sich im Geschmack und Aussehen nicht vom Verum. Stuhlproben wurden beim Eintritt in die Studie und dann jeweils am Ende des ersten und zweiten Monats gesammelt. Durch die Analyse von 16S-rDNA-Sequenzen wurde die Konzentration einzelner Spezies bestimmt. Alle Patienten setzten ihre regulären Medikamente während der gesamten Studie fort.

---

<sup>20</sup> p=0,020

<sup>21</sup> p=0,041

<sup>22</sup> Diese enthält 4 Stämme: *Lactobacillus acidophilus* LA-5 ®, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* LBY-27, *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12® und *Streptococcus thermophilus* STY-31™

Die mikrobiologischen Untersuchungen zeigten, dass jeder Patient eine einzigartige mikrobielle Zusammensetzung hatte, die sich nach der zweimonatigen Behandlung allerdings in keiner der Gruppen signifikant veränderte. Probiotische Organismen wurden in Stuhlproben identifiziert, veränderten jedoch nicht das Gesamtspektrum der Mikrobiota. Somit konnten keine spezifischen Veränderungen in der Kolonmikrobiota nach der Behandlung mit einem Synbiotikum gemessen werden (Ahmed et al., 2013).

Die Studien zur Wirksamkeit des zusätzlichen Synbiotikums zeigten bei Patienten mit CU und MC sowohl in aktiver Phase als auch in Remission ein verbessertes klinisches Erscheinungsbild. Zusätzlich konnte eine Zunahme des jeweiligen eingenommenen Probiotikums in der Mikrobiota nachgewiesen werden. Die Studie von Ahmed et al., die ausschließlich eine Veränderung der Mikrobiota untersuchte, zeigte keine Veränderung in der Mikrobiota-Zusammensetzung.

## 8. Diskussion

Im nachfolgenden Kapitel werden zu Beginn die Ergebnisse der Studien innerhalb ihrer Untersuchungsbereiche zusammenhängend dargestellt. Der Fokus liegt dabei auf einer potenziellen Einflussnahme von Prä- und Probiotika auf die Mikrobiota-Zusammensetzung und das Immunsystem sowie den zugrundeliegenden Wirkmechanismen. Erklärungsansätze von Seiten der Autoren werden berücksichtigt, während mögliche Limitationen den Abschluss der Diskussion bilden.

### 8.1 Probiotika

Der Einsatz der schützenden Bakterien *Bifidobacterium* und *Lactobacillus* als Probiotika zeigte bei der Colitis Ulcerosa sowohl in der aktiven Phase als auch in Remission eine signifikante Verschiebung innerhalb der Mikrobiota im Vergleich zur Standardmedikation. Die drei untersuchten Studien erzielten dabei ähnlich Ergebnisse; die Anzahl der Stämme von Bifidobakterien, *L.casei* und weiterer grampositiver Bakterien stieg nach der Einnahme der Probiotika signifikant an. D'Incà et al. maßen zusätzlich eine Reduktion der *Enterobacteriaceae* spp. (Phyla Proteobacteria) und Cui et al. bei gramnegativen *Bacteroides* (Phyla Bacteroidetes). Anzumerken ist, dass bei D'Incà et al. nur die rektale Verabreichung von *L.casei* zu den Verschiebungen führte. Nach der oralen Verabreichung zeigten sich keine qualitativen oder quantitativen Veränderungen, was jedoch auf die verabreichte Dosis zurückzuführen sein könnte.

Die Wirksamkeit der probiotischen Präparate kann mit den erhöhten Konzentrationen von fäkalen (luminalen) SCFAs zusammenhängen, die die epitheliale Funktion verbessern (Qin et al., 2010). SCFAs, insbesondere Butyrat, sind die Hauptenergiequelle für Kolonepithelzellen und scheinen in der immunologischen Regulierung einschließlich der Unterdrückung proinflammatorischer Zytokine zu wirken (Yin et al., 2001). Alleinig Kato et al. untersuchten dies und stellten nachweislich hohe SCFA-Konzentrationen fest. Die Steigerung der Butyrat-Produktion über BFM Supplementierung kann als wirksam angesehen werden und mit den signifikanten Verbesserungen der CAI, der endoskopischen Aktivität und des histologischen Bildes verbunden werden (Kato et al., 2004).

D'Incà et al. und Cui et al. werteten als weiteren Messparameter den Einfluss auf Entzündungsmarker aus. Die Ergebnisse zeigten einstimmig, dass bei oraler Einnahme von BIFICO als auch rektaler *L.casei* Zufuhr die Menge an proinflammatorischen Zytokinen IL-1 $\beta$ -, TNF- $\alpha$ -mRNA signifikant abnahm und die des entzündungshemmenden Zytokins IL-10 an der intestinalen Epithelmukosa signifikant zunahm. Die Probiotika scheinen somit in der Lage zu sein, die Kolonmikrobiota und somit das Schleimhautimmunssystem zu manipulieren, wobei eine insgesamt entzündungshemmende Zytokinumgebung erzeugt wird, die wahrscheinlich zur Verringerung der Schleimhautentzündung beiträgt (Cui et al., 2004; D'Incà et al., 2011).

Hinsichtlich einer möglichen Remissionsinduktion bei CU erwies sich die BMF-Einnahme im Vergleich zum Placebo als effektiver (Kato et al., 2004). Eine längere Remissionserhaltung konnte ebenfalls mit Hilfe von BIFIDO-Bakterien erreicht werden (Cui et al., 2004). Zudem bestätigten die beiden Studien eine signifikante Verbesserung durch eine Abnahme des klinischen Aktivitätsindex-Scores (CIA-Wert), der mit der Symptomschwere korreliert. D'Incà et al. verwendeten zusätzlich die Klassifikation von Truelove-Witts, die sich nicht signifikant veränderte. Als Erklärung wird die geringe Sensibilität des Scores bei leicht aktiver CU genannt (D'Incà et al., 2011). Alle drei Studien belegten die Sicherheit von Probiotika, da keinerlei Nebenwirkungen berichtet wurden.

Da die systematische Literaturrecherche mit den verwendeten Ausschlusskriterien keine Studien mit dem Einsatz eines Probiotikum bei Patienten mit Morbus Crohn erbrachte, kann in dieser Arbeit bezüglich der potenziellen Wirksamkeit keine Aussage getroffen werden.

## 8.2 Präbiotika

Derzeit gibt es eine geringe Anzahl von Studien, die den Einsatz von Präbiotika bei CED untersuchen. Die vorliegende Arbeit beschreibt die erste randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Studie mit Präbiotika bei Patienten mit aktivem MC. Die Studie von Benjamin et al. zeigte keinen statistisch messbaren Nutzen bei der Verwendung von Fruktoligosacchariden (FOS). Eine Aufteilung nach Befall in Ileum- und Kolon-MC zeigte ebenfalls keinen klinischen Nutzen.

Präbiotische Kohlenhydrate wie FOS werden im Dickdarm selektiv fermentiert, was zu günstigen Veränderungen in der kommensalen Mikrobiota und der Produktion kurzkettiger Fettsäuren führt (Bischoff et al., 2014; Quigley, 2012). Eine zuvor durchgeführte Open-Label-Studie bei leicht aktivem MC zeigte, dass die Gabe von 15g FOS pro Tag zu einem signifikanten Anstieg fäkaler Bifidobakterien führten (Lindsay, 2006). In dieser Studie traten bei mäßig aktiven MC und gleicher Dosis keine signifikanten Veränderungen bei fäkalen Bifidobakterien auf. Dies legt nahe, dass die Schwere der Krankheitsaktivität ein wichtiger Indikator für die Wirksamkeit des Präbiotikums sein kann. Es bleibt offen, ob die Krankheitsaktivität und die Dosis bzw. Interventionsdauer miteinander korrelieren.

Trotz der fehlenden Wirkung führte FOS zu signifikanten Veränderungen in der Zytokin-Produktion im Vergleich zum Placebo. Dies deutet darauf hin, dass die Veränderungen der DC-Zytokinexpression wahrscheinlich nicht auf Veränderungen von Bifidobakterien im Darm zurückzuführen sind. Die fehlende signifikante Veränderung auf die DC-IL-12p40-Freisetzung legt nahe, dass der Einfluss auf die IL-12-Produktion klinisch relevanter sein könnte. Es bleibt zu prüfen, ob die Auswirkungen auf DC, die für die T-Zell-Aktivierung und das Hervorrufen einer adaptiven Immunantwort verantwortlich sind, mit der Aufrechterhaltung der Remission oder der Krankheitsvorbeugung in Verbindung gebracht werden kann (Benjamin et al., 2011).

Das Präbiotikum zeigte während der Intervention Nebenwirkungen, die sich im Vergleich zur Placebogruppe durch einen signifikant höheren Schweregrad von Blähungen<sup>23</sup>, Borborygmi<sup>24</sup> und Bauchschmerzen<sup>25</sup> kennzeichneten. Die Autoren führen die Nebenwirkungen auf den osmotischen Effekt und die bakterielle Fermentation von FOS zurück. Es wird betont, dass der Anstieg der gastrointestinalen Symptome im Zusammenhang mit FOS negative Auswirkungen auf die subjektiven Aspekte der CDAI hat und somit die Aussagen zum klinischen Nutzen beeinflusst haben könnte. Es gab jedoch im Vergleich zum Placebo keine

---

<sup>23</sup> p = 0,004

<sup>24</sup> p = 0,029

<sup>25</sup> p = 0,048

signifikanten Verbesserungen der objektiven Marker wie CRP und fäkales Calprotectin bei Patienten, die FOS erhielten (Benjamin et al., 2011).

Schlussfolgernd führte FOS zu keiner wirksamen Behandlung bei mäßig aktiven MC. Da es sich in der Studie von Benjamin et al. nur um ein untersuchtes Präbiotikum handelt, sind weitere Studien mit anderen Präbiotika sinnvoll. Zudem sollten Untersuchungen mit identischem Studiendesign, aber unterschiedlichen Krankheitsaktivitäten der Teilnehmer mit MC und CU folgen. Anhand dieser Auswertung kann daher derzeit keine Empfehlung für einen therapeutischen Einsatz von FOS ausgesprochen werden.

### **8.3 Synbiotikum**

Die Gabe von Bifidobakterien in Kombination mit einem Präbiotikum ergab bei drei von vier Untersuchungen eine signifikante Verschiebung der mukosalen bzw. fäkalen Mikrobiota im Vergleich zur Standardmedikation. Die Studien untersuchten Patienten sowohl in der aktiven Phase als auch in Remission bei CU und MC.

Die Studien verwendeten unterschiedliches Probenmaterial. Sie identifizierten dabei folgende Veränderungen hinsichtlich der Mikrobiota: die Biopsieproben aus der Mukosa bei Furrie et al. und Steed et al. zeigten eine signifikante Zunahme der Schutzbakterien Bifido im Gegensatz zu Ishikawa et al., die die fäkale Mikrobiota aus Stuhlproben untersuchten und eine signifikant reduzierte Anzahl Bacteroidaceae feststellten. Da diese Gattung hauptsächlich aus fakultativen Aerobiern und Pathogenen wie dem E. Coli besteht, kann dies die Wirksamkeit dieser BFM-Behandlung bei Patienten mit CU erklären, obwohl keine signifikanten Veränderungen im gesamten Bifidobacterium beobachtet wurden (Ishikawa et al., 2011). Eine frühere Studie ergab sehr ähnliche Ergebnisse in den Stuhlzählungen von Bacteroidaceae aus der BFM-Behandlung für CU (Kruis, 2004). Ishikawa et al. beobachteten zusätzlich einen verringerten pH-Wert nach der synbiotischen Behandlung. Der niedrigere pH-Wert kann eine Zunahme der Produktion von luminaler SCFA widerspiegeln (Ishikawa et al., 2011).

In Bezug auf das klinische Ergebnis identifizierten drei Studien ein verbessertes Bild im Vergleich zum Placebo. Die Resultate von Steed et al. und Ishikawa et al. waren signifikant. Furrie et al. begründet die fehlende Signifikanz durch die geringere Anzahl von Placebos, die in der Studie enthalten waren. Obwohl in der synbiotischen Gruppe erniedrigte SS (sigmoidoscopy scores) beobachtet wurden, war die Veränderung nicht so ausgeprägt wie die Reduktionen in den HS (Histologie Scores) und den inflammatorischen Markern. Dies könnte darauf hindeuten, dass Veränderungen der Entzündungsmediatoren auf molekularer Ebene den klinischen Veränderungen, die durch die Sigmoidoskopie erzielt wurden, mehrere Wochen vorausgehen könnten (Furrie et al., 2005).

Trotz signifikanter Verbesserungen der klinischen Scores bei Steed et al. hatten vier Patienten in der synbiotischen Gruppe weiterhin eine aktive Erkrankung und gingen nicht in eine vollständige Remission (CDAI <100). Dies könnte eine Widerspiegelung der Anzahl von Patienten mit Ileumbeteiligung sein, die in die Studie eingeschlossen wurden. Entsprechend liegt nahe, dass das Synbiotikum vorteilhafter bei Morbus Crohn-Patienten wirkt, bei denen primär eine Kolonbeteiligung vorliegt (Steed et al., 2010).

Die Evaluation von Entzündungsmarkern ergab ebenfalls bei drei Studien eine signifikant positive Verschiebung pro- und antiinflammatorischer Zytokine sowie des Enzyms MPO nach der Supplementierung von Synbiotika. Alle vier untersuchten Studien belegten die Sicherheit von Synbiotika, da keinerlei Nebenwirkungen berichtet wurden. Allein die Pilotstudie von Ahmed et al. zeigte keinerlei Veränderung der Kolonmikrobiota. Entzündungsmarker und weitere klinische Parameter wurden nicht gemessen. Die Studie weist hinsichtlich ihrer Aussagekraft einige Einschränkungen wie die geringe Teilnehmerzahl (n=16) und die kurze Dauer der Intervention auf.

In Anbetracht der Ergebnisse der drei untersuchten RCTs scheinen die verwendeten Synbiotika in der Lage zu sein, durch die Modulation der mukosalen/fäkalen Mikrobiota sowie von Entzündungsmarkern eine effektive Verbesserung der klinischen Symptome bei Patienten mit CU und aktivem MC zu erzielen. Die eingesetzten Synbiotika in diesen Studien scheinen in jeweiliger Kombination in Synergie zu wirken, um Entzündungen sowohl bei CU als auch MC zu lindern.

#### **8.4 Limitationen**

Die Vergleichbarkeit der acht Studien ist durch Unterschiede in den folgenden Merkmalen limitiert: Analysemethode, Probenmaterial, Verum, Dosierung, klinische Endpunkte. Diese werden im Folgenden genauer erläutert.

Eine Limitation der Komparabilität der Studien ist durch den Einsatz unterschiedlicher Analysemethoden begründet. Für die Quantifizierung der Mikrobenpopulation verwendeten Cui et al. und D'Inca et al. einfache Kultivierungstechniken, die nur ein Teilbild der Kolonmikroben identifizieren können (Suau et al., 1999). Kultivierungs-unabhängige molekulargenetische Techniken basierend auf der 16S-rRNA-Genanalyse zeichnen dagegen ein breiteres Bild der komplexen mikrobiellen Darmgemeinschaft ab (Dethlefsen et al., 2008). Verwendet wurde diese Technik von Steed et al. und ebenfalls von D'Inca et al., die einen gemischten Ansatz verfolgten, um die an der Kolonschleimhaut haftenden Mikroben zu untersuchen. Für die Bestimmung der Konzentration einzelner Spezies setzten Kato, Furrie und Ahmed et al. die PCR ein, Benjamin und Ishikawa et al. den FISH-Test. Neben den Analysemethoden ist das dafür verwendete Probenmaterial ebenfalls heterogen. Überwiegend wurden

Stuhlproben für die bakteriologische Untersuchung herangezogen (Kato, Cui, Benjamin, Ishikawa und Ahmet et al.). Dabei ist eine Unterscheidung zwischen mikrobiellen Gemeinschaften in Fäkalien und Schleimhäuten besonders wichtig, da sie sich in ihren Funktionen für den Wirt signifikant voneinander unterscheiden. Der Mukosa-assoziierten Mikrobiota wird eine besondere Rolle hinsichtlich der Aufrechterhaltung der intestinalen Homöostase zugeschrieben (Becker et al., 2015; Forbes et al., 2016). Unklar ist, welche direkten Wirkungen probiotische Bakterien auf das entzündete Epithel haben. Aufgrund dessen sind Auswertungen der Schleimhäute von besonderem Wert für die Beurteilung von Maßnahmen gegen eine induzierte Dysbiose.

Die individuelle medikamentöse Therapie der Patienten wurde in allen Studien fortgeführt und unterschied sich zwischen den Studien und zum Teil auch innerhalb der Teilnehmer. Inwieweit die Medikamente mit dem jeweiligen Verum interagieren, wird nicht beschrieben. Für die Verwendung als Alternativtherapie müssen Studien mit einer alleinigen Gabe von Pro- bzw. Präbiotika durchgeführt werden. Des Weiteren wurden unterschiedliche Probiotika mit variablem Bakteriengehalt verwendet. Dadurch ist die Anwendung für einen klinischen Einsatz begrenzt. Hinzukommend ist noch unklar, welche Menge an supplementierten Mikroben notwendig ist, um den Darm effizient zu besiedeln und an der Darmschleimhaut zu haften. Ein Hindernis stellt dabei die Analyse der komplexen Darmmikrobiota dar (D'Inca et al., 2011).

Für die Klassifikation des Schweregrads und der Krankheitsaktivität von CU wurden überwiegend divergente Messparameter herangezogen. Lediglich D'Inca et al. nutzten die in den Leitlinien empfohlene Klassifikation nach Truelove und Witts. Dadurch ist die Vergleichbarkeit der Aussagen zum klinischen Nutzen stark eingeschränkt. Steed und Benjamin et al. dagegen nutzten eine für den Morbus Crohn gängige Methode- den Morbus Crohn-Aktivitätsindex (CDAI). Allerdings legten sie unterschiedliche Werte für das Erreichen einer Remission fest.

Bei den vorgestellten Studien liegt das Studiendesign „Randomisierte kontrollierte Studie“ (randomized controlled trial; kurz RCT) vor. Neben Metaanalysen haben RCTs den höchsten Evidenzgrad und gelten als Goldstandard der klinischen Forschung (Kabisch et al., 2011). Somit bilden die Untersuchungen eine gute Basis für evidenzbasierte Entscheidungsfindungen im Hinblick auf ernährungstherapeutische Strategien bei der Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

Zusammenfassend bleiben Fragen bezüglich optimaler Pro- und Präbiotik, Dosierung und Platzierung in der Therapie bestehen. Zudem ist die Wirkung der einzelnen Bakterienstämme unklar, was die Interpretation der Ergebnisse zusätzlich erschwert. Um diese Fragen zu beantworten, müssen weitere große, randomisierte, kontrollierte Studien durchgeführt werden, bevor Pro- und Synbiotika routinemäßig zur Induktion und Aufrechterhaltung der Remission von CU und MC empfohlen werden können. Zusätzlich bedarf es weiterer, placebokontrollierter Untersuchungen über einen längeren Zeitraum, um die genauen Wirkmechanismen der Bakterienstämme aufzuklären und um das therapeutische Potenzial von Pro- Prä- und Sybiotika vollständig zu ergründen.

## 9. Fazit

Das Interesse zum Verständnis der intestinalen Mikrobiota an der Beteiligung der Pathogenese von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist in den letzten Jahren deutlich in den Vordergrund der Forschung gerückt. Hierbei stehen insbesondere Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa im Fokus der Betrachtung. Diese zwei häufigsten Formen der chronisch-rezidivierenden und entzündlichen Darmerkrankungen beschreiben einen Krankheitsverlauf, der sich mit aktiven Schüben und der Remissionsphase abwechselt und sich je nach Lage und Schwere der Entzündungen klassifizieren lässt. Der Krankheitsverlauf ist langfristig betrachtet progressiv und kann durch die Verwendung von Medikamenten oder chirurgischer Behandlung lediglich verlangsamt werden. Die Untersuchung einer ernährungstherapeutischen Intervention mit Pro- und Präbiotika als mögliche alternative Therapie für den klinischen Einsatz erbrachte vielversprechende Ausblicke für die Zukunft. Es zeigte sich, dass sowohl die Gabe von lebenden Bakterien in Form von Probiotika als auch die Kombination mit fermentierbaren Kohlenhydraten, den Präbiotika, ein verbessertes klinisches Erscheinungsbild durch eine Einflussnahme auf die Mikrobiota und den Entzündungsmarker erzeugte. Die Untersuchung der placebokontrollierten, randomisierten und zum Teil doppelblinden Studien ergaben, dass Pro-, Prä und Synbiotika das Potenzial haben, eine zukünftige Ergänzung zu medikamentösen Therapie zu werden, um eine früh einsetzende Remission zu induzieren und eine längere Aufrechterhaltung zu bewirken. Gerade hinsichtlich der Therapie von Colitis Ulcerosa gab es einige Übereinstimmungen der Studien zum sicheren und effektiven Einsatz sowohl bei der aktiven Form als auch in Remission. Die ausschließliche Gabe eines Präbiotikums bei Morbus Crohn scheint nach dieser Untersuchung nicht zielführend zu sein und könnte zu Nebenwirkungen führen. Für den ausschließlichen Einsatz eines Präbiotikums bei Colitis Ulcerosa kann keine Aussage getroffen werden, da hierzu keine Studien vorliegen. Synbiotika hingegen erweisen sich in beiden Krankheitsbildern der CED als entzündungshemmend, da sie die Schleimhautmikrobiota modellieren. Unklar ist, welche direkten Wirkungen probiotische Bakterien auf das

entzündete Epithel haben. Bei der Verwendung eines Pro- oder Synbiotikums für den klinischen Einsatz ist es wichtig, deren Auswirkungen auf die Epithelbarriere sowie das zugrundeliegende Immunsystem beurteilen zu können.

Neben den unklaren Wirkmechanismen der einzelnen Bakterienstämme ist die Frage der CED-assoziierten Dysbiose als Ursache oder Folge der Entstehung von CED eine zentrale Forschungsfrage und ebenso Ausgangspunkt für die weitere Entwicklung von Therapieformen. Die heutige Einschränkung der dazu durchgeführten Studien besteht insbesondere in einer technischen Limitation und dem klinischen Studiendesign. Die meisten Studien zur CED-Dysbiose wurden nach Ausbruch der Krankheit durchgeführt und ohne Berücksichtigung klinischer Metadaten neben dem klinischen Phänotyp (MC oder CU) und dem Ort der Erkrankung interpretiert. Zudem wird der Großteil der mikrobiellen Daten aus Stuhlproben gewonnen, die möglicherweise die krankheitsrelevanten Veränderungen der regionalen und Mukosa-assoziierten Mikrobiota für die Erklärung der Dysbiose nicht widerspiegeln. Trotz der unklaren Pathogenese besteht der Konsens, dass eine abweichende Immunantwort auf die Darmmikrobiota durch Umweltfaktoren bei einem genetisch anfälligen Wirt (Mensch) für die Ausbildung der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen verantwortlich ist. Ein bestehendes Gleichgewicht zwischen dem Immunsystem und der intestinalen Mikrobiota bildet dabei eine Schlüsselrolle, da ein Zusammenbruch zum Verlust der normalen Toleranz und der daraus resultierenden intestinalen Entzündungen führt. Die Zusammensetzung sowohl der intestinalen Mikrobiota als auch die der Entzündungsmarker ist bei CED-erkrankten im Vergleich zu Gesunden deutlich verschoben. Eine Störung des mukosalen Immunsystems und eine Dysbiose in der intestinalen Mikrobiota werden als mögliche Ursachen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen diskutiert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Gabe von Prä- und Probiotika bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eine aussichtsreiche Alternative für zukünftige Behandlungsstrategien ist. Es bedarf jedoch weiterer Untersuchungen, um die genauen Wirkmechanismen aufzuklären und das therapeutische Potenzial vollständig zu erforschen. Auch die Datenlage zur heterogenen Ätiologie sowie die weitere Erforschung der Pathogenese würden hiervon profitieren.

## Literaturverzeichnis

- Ahmed, J., Reddy, B.S., Mølbak, L., Leser, T.D., MacFie, J., 2013. Impact of probiotics on colonic microflora in patients with colitis: A prospective double blind randomised crossover study. *Int. J. Surg.* 11, 1131–1136. <https://doi.org/10.1016/j.ijvsu.2013.08.019>
- Andoh, A., Imaeda, H., Aomatsu, T., Inatomi, O., Bamba, S., Sasaki, M., ...Fujiyama, Y., 2011. Comparison of the fecal microbiota profiles between ulcerative colitis and Crohn's disease using terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *J. Gastroenterol.* 46, 479–486. <https://doi.org/10.1007/s00535-010-0368-4>
- Baker, P.I., Love, D.R., Ferguson, L.R., 2009. Role of gut microbiota in Crohn's disease. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 3, 535–546. <https://doi.org/10.1586/egh.09.47>
- Baumgart, D.C., Sandborn, W.J., 2012. Crohn's disease. *The Lancet* 380, 1590–1605. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60026-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60026-9)
- Becker, C., Neurath, M.F., Wirtz, S., 2015. The Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. *ILAR J.* 56, 192–204. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilv030>
- Benjamin, J.L., Hedin, C.R.H., Koutsoumpas, A., Ng, S.C., McCarthy, N.E., Hart, A.L., ...Lindsay, J.O., 2011. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fructo-oligosaccharides in active Crohn's disease. *Gut* 60, 923–929. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.232025>
- Bernklev, T., Jahnsen, J., Lygren, I., Henriksen, M., Vatn, M., Moum, B., 2005. Health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease measured with the short form-36: psychometric assessments and a comparison with general population norms. *Inflamm. Bowel Dis.* 11, 909–918.
- Bischoff, S., Koletzko, B., Lochs, H., Meier, R., und das DGEM Steering Committee, 2014. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für klinische Ernährung der Schweiz (GESKES), der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE) und der Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Aktuelle Ernährungsmedizin* 39, e72–e98. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1370084>
- Blaut, M., 2015. Nutrition-mediated effects of the intestinal microbiota. *Ernährungs Umsch.* 216–229. <https://doi.org/10.4455/eu.2015.040>
- Burisch, J., Jess, T., Martinato, M., Lakatos, P.L., 2013. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J. Crohns Colitis* 7, 322–337. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.01.010>

- Cheng, J., Palva, A.M., de Vos, W.M., Satokari, R., 2013. Contribution of the intestinal microbiota to human health: from birth to 100 years of age. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 358, 323–346. [https://doi.org/10.1007/82\\_2011\\_189](https://doi.org/10.1007/82_2011_189)
- Cui, H.-H., Chen, C.-L., Wang, J.-D., Yang, Y.-J., Cun, Y., Wu, J.-B., ...Chen, X.-Q., 2004. Effects of probiotic on intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis. *World J. Gastroenterol.* 10, 1521–1525.
- Davenport, E.R., Sanders, J.G., Song, S.J., Amato, K.R., Clark, A.G., Knight, R., 2017. The human microbiome in evolution. *BMC Biol.* 15. <https://doi.org/10.1186/s12915-017-0454-7>
- de Meij, T., de Groot, E., Benninga, M., 2015. Microbiota dynamics in paediatric Crohn's disease from active disease upon achieving clinical remission. *J. Crohns Colitis* 9, S437–S438. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju027.830>
- Dethlefsen, L., Huse, S., Sogin, M.L., Relman, D.A., 2008. The Pervasive Effects of an Antibiotic on the Human Gut Microbiota, as Revealed by Deep 16S rRNA Sequencing. *PLoS Biol.* 6, e280. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060280>
- Dignass, A., Preiß, J., Aust, D., Autschbach, F., Ballauff, A., Barretton, G., ...Stallmach, A., 2011. Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 – Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz. *Z. Für Gastroenterol.* 49, 1276–1341. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1281666>
- D'Incà, R., Barollo, M., Scarpa, M., Grillo, A.R., Brun, P., Vettorato, M.G., ... Sturniolo, G.C., 2011. Rectal Administration of *Lactobacillus casei* DG Modifies Flora Composition and Toll-Like Receptor Expression in Colonic Mucosa of Patients with Mild Ulcerative Colitis. *Dig. Dis. Sci.* 56, 1178–1187. <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1384-1>
- Dominianni, C., Sinha, R., Goedert, J.J., Pei, Z., Yang, L., Hayes, R.B., Ahn, J., 2015. Sex, Body Mass Index, and Dietary Fiber Intake Influence the Human Gut Microbiome. *PLOS ONE* 10, e0124599. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124599>
- Forbes, J.D., Van Domselaar, G., Bernstein, C.N., 2016. The Gut Microbiota in Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Front. Microbiol.* 7. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01081>
- Frank, D.N., St. Amand, A.L., Feldman, R.A., Boedeker, E.C., Harpaz, N., Pace, N.R., 2007. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 104, 13780–13785. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706625104>

- Furrie, E., Macfarlane, S., Kennedy, A., Cummings, J.H., Walsh, S.V., O'Neil, D., Macfarlane, G.T., 2005. Synbiotic therapy (Bifidobacterium longum/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. *Gut* 54, 242–249. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.044834>
- Gevers, D., Kugathasan, S., Denson, L.A., Vázquez-Baeza, Y., Van Treuren, W., Ren, B., ...Xavier, R.J., 2014. The Treatment-Naive Microbiome in New-Onset Crohn's Disease. *Cell Host Microbe* 15, 382–392. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.02.005>
- Goh, J., O'Morain, C.A., 2003. Review article: nutrition and adult inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 17, 307–320.
- Gomollón, F., Dignass, A., Annese, V., Tilg, H., Van Assche, G., Lindsay, J.O., ...Gionchetti, P., on behalf of ECCO, 2017. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J. Crohns Colitis* 11, 3–25. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168>
- Goodrich, J.K., Waters, J.L., Poole, A.C., Sutter, J.L., Koren, O., Blekhman, R., ...Ley, R.E., 2014. Human Genetics Shape the Gut Microbiome. *Cell* 159, 789–799. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.053>
- Gophna, U., Sommerfeld, K., Gophna, S., Doolittle, W.F., Veldhuyzen van Zanten, S.J.O., 2006. Differences between Tissue-Associated Intestinal Microfloras of Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *J. Clin. Microbiol.* 44, 4136–4141. <https://doi.org/10.1128/JCM.01004-06>
- Haller, D., 2010. Nutrigenomics and IBD: the intestinal microbiota at the cross-road between inflammation and metabolism. *J. Clin. Gastroenterol.* 44 Suppl 1, S6-9. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181dd8b76>
- Harbord, M., Annese, V., Vavricka, S.R., Allez, M., Barreiro-de Acosta, M., Boberg, K.M., ...Carbonnel, F., for the European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO], 2016. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J. Crohns Colitis* 10, 239–254. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv213>
- Harbord, M., Eliakim, R., Bettenworth, D., Karmiris, K., Katsanos, K., Kopylov, U., ...Carbonnel, F., 2017. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J. Crohns Colitis* 11, 769–784. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx009>
- Hiippala, K., Kainulainen, V., Kalliomäki, M., Arkkila, P., Satokari, R., 2016. Mucosal Prevalence and Interactions with the Epithelium Indicate Commensalism of *Sutterella* spp. *Front.*

Microbiol. 7. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01706>

Hoffmann, J.C., Autschbach, F. (Eds.), 2004. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: das CED-Handbuch für Klinik und Praxis. Thieme, Stuttgart.

Honda, K., Littman, D.R., 2012. The microbiome in infectious disease and inflammation. *Annu. Rev. Immunol.* 30, 759–795. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-074937>

Huttenhower, C., Gevers, D., Knight, R., Abubucker, S., Badger, J.H., Chinwalla, A.T., ...White, O., 2012. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 486, 207–214. <https://doi.org/10.1038/nature11234>

Ishikawa, H., Matsumoto, S., Ohashi, Y., Imaoka, A., Setoyama, H., Umesaki, Y., Tanaka, R., Otani, T., 2011. Beneficial Effects of Probiotic *Bifidobacterium* and Galacto-Oligosaccharide in Patients with Ulcerative Colitis: A Randomized Controlled Study. *Digestion* 84, 128–133. <https://doi.org/10.1159/000322977>

Kabisch, M., Ruckes, C., Seibert-Grafe, M., Blettner, M., 2011. Randomized Controlled Trials: Part 17 of a Series on Evaluation of Scientific Publications. *Dtsch. Arzteblatt Online*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0663>

Kamada, N., Núñez, G., 2014. Regulation of the immune system by the resident intestinal bacteria. *Gastroenterology* 146, 1477–1488. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.060>

Kaplan, G.G., Ng, S.C., 2016. Globalisation of inflammatory bowel disease: perspectives from the evolution of inflammatory bowel disease in the UK and China. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 1, 307–316. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30077-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30077-2)

Kasper, H., Burghardt, W., 2014. Ernährungsmethoden und Diätetik, 12., überarb. Aufl. ed. Elsevier, Urban & Fischer, München.

Kato, K., Mizuno, S., Umesaki, Y., Ishii, Y., Sugitani, M., Imaoka, A.,... Arakawa, Y., 2004. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 20, 1133–1141. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02268.x>

Kruis, W., 2004. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 53, 1617–1623. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.037747>

La Rosa, P.S., Warner, B.B., Zhou, Y., Weinstock, G.M., Sodergren, E., Hall-Moore, C.M.,... Tarr, P.I., 2014. Patterned progression of bacterial populations in the premature

infant gut. Proc. Natl. Acad. Sci. 111, 12522–12527.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1409497111>

Lindsay, J.O., 2006. Clinical, microbiological, and immunological effects of fructo-oligosaccharide in patients with Crohn's disease. Gut 55, 348–355.  
<https://doi.org/10.1136/gut.2005.074971>

Lloyd-Price, J., Abu-Ali, G., Huttenhower, C., 2016. The healthy human microbiome. Genome Med. 8. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0307-y>

Loftus, C.G., Loftus, E.V., Harmsen, W.S., Zinsmeister, A.R., Tremaine, W.J., Melton, L.J., Sandborn, W.J., 2007. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. Inflamm. Bowel Dis. 13, 254–261. <https://doi.org/10.1002/ibd.20029>

Magro, F., Gionchetti, P., Eliakim, R., Ardizzone, S., Armuzzi, A., Barreiro-de Acosta, ...Rieder, F., 2017. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. J. Crohns Colitis 11, 649–670. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008>

Magro, Langner, C., Driessen, A., Ensari, A., Geboes, K., Mantzaris, G.J., ...Eliakim, R., 2013. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. J. Crohns Colitis 7, 827–851. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.06.001>

Magrone, T., Jirillo, E., 2012. The Interplay between the Gut Immune System and Microbiota in Health and Disease: Nutraceutical Intervention for Restoring Intestinal Homeostasis. Curr. Pharm. Des. 19, 1329–1342. <https://doi.org/10.2174/138161213804805793>

Manichanh, C., 2006. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. Gut 55, 205–211. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.073817>

Matsuoka, K., Kanai, T., 2015. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. Semin. Immunopathol. 37, 47–55. <https://doi.org/10.1007/s00281-014-0454-4>

Mondot, S., de Wouters, T., Doré, J., Lepage, P., 2013. The Human Gut Microbiome and Its Dysfunctions. Dig. Dis. 31, 278–285. <https://doi.org/10.1159/000354678>

Muniz, L.R., Knosp, C., Yeretssian, G., 2012. Intestinal antimicrobial peptides during homeostasis, infection, and disease. Front. Immunol. 3.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00310>

- Naftali, T., Reshef, L., Kovacs, A., Porat, R., Amir, I., Konikoff, F.M., Gophna, U., 2016. Distinct Microbiotas are Associated with Ileum-Restricted and Colon-Involving Crohn's Disease: *Inflamm. Bowel Dis.* 22, 293–302. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000662>
- Ng, S.C., Bernstein, C.N., Vatn, M.H., Lakatos, P.L., Loftus, E.V., Tysk, C., O'Morain, C., Moum, B., Colombel, J.-F., on behalf of the Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD), 2013. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 62, 630–649. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303661>
- Ng, S.C., Shi, H.Y., Hamidi, N., Underwood, F.E., Tang, W., Benchimol, E.I., ...Kaplan, G.G., 2017. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet* 390, 2769–2778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)
- Nishida, A., Inoue, R., Inatomi, O., Bamba, S., Naito, Y., Andoh, A., 2017. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin. J. Gastroenterol.* <https://doi.org/10.1007/s12328-017-0813-5>
- Ordás, I., Eckmann, L., Talamini, M., Baumgart, D.C., Sandborn, W.J., 2012. Ulcerative colitis. *The Lancet* 380, 1606–1619. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60150-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60150-0)
- Orel, R., 2014. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 20, 11505. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i33.11505>
- Ott, C., Obermeier, F., Thieler, S., Kemptner, D., Bauer, A., Schölmerich, J., Rogler, G., Timmer, A., 2008. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study: *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 20, 917–923. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3282f97b33>
- Penders, J., Thijs, C., Vink, C., Stelma, F.F., Snijders, B., Kummeling, I., van den Brandt, P.A., Stobberingh, E.E., 2006. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 118, 511–521. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2824>
- Preiß, J., Bokemeyer, B., Buhr, H., Dignaß, A., Häuser, W., Hartmann, F., ...Hoffmann, J., 2014. Aktualisierte S3-Leitlinie – „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ 2014. *Z. Für Gastroenterol.* 52, 1431–1484. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1385199>
- Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K.S., Manichanh, C., ...Wang, Jun, 2010. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464, 59–65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>

- Quigley, E.M.M., 2012. Prebiotics and probiotics: their role in the management of gastrointestinal disorders in adults. *Nutr. Clin. Pract. Off. Publ. Am. Soc. Parenter. Enter. Nutr.* 27, 195–200. <https://doi.org/10.1177/0884533611423926>
- Round, J.L., Mazmanian, S.K., 2009. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 9, 313–323. <https://doi.org/10.1038/nri2515>
- Sartor, R.B., 2008. Microbial Influences in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 134, 577–594. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.11.059>
- Schippa, S., Conte, M., 2014. Dysbiotic Events in Gut Microbiota: Impact on Human Health. *Nutrients* 6, 5786–5805. <https://doi.org/10.3390/nu6125786>
- Serban, D.E., 2015. Microbiota in Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis and Therapy: Is It All About Diet? *Nutr. Clin. Pract.* 30, 760–779. <https://doi.org/10.1177/0884533615606898>
- Steed, H., Macfarlane, G.T., Blackett, K.L., Bahrami, B., Reynolds, N., Walsh, S.V., Cummings, J.H., Macfarlane, S., 2010. Clinical trial: the microbiological and immunological effects of synbiotic consumption - a randomized double-blind placebo-controlled study in active Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 32, 872–883. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04417.x>
- Suau, A., Bonnet, R., Sutren, M., Godon, J.J., Gibson, G.R., Collins, M.D., Doré, J., 1999. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut. *Appl. Environ. Microbiol.* 65, 4799–4807.
- Swidsinski, A., Ladhoff, A., Pernthaler, A., Swidsinski, S., Loening-Baucke, V., Ortner, M., ...Lochs, H., 2002. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 122, 44–54.
- Talley, N.J., Abreu, M.T., Achkar, J.-P., Bernstein, C.N., Dubinsky, M.C., Hanauer, S.B., ...Moayyedi, P., American College of Gastroenterology IBD Task Force, 2011. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 106 Suppl 1, S2-25; quiz S26. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.58>
- Tanca, A., Abbondio, M., Palomba, A., Fraumene, C., Manghina, V., Cucca, F., Fiorillo, E., Uzzau, S., 2017. Potential and active functions in the gut microbiota of a healthy human cohort. *Microbiome* 5. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0293-3>
- Terjung, B., 2011. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen - Grundlagen, Neues zur Diagnostik und Therapie. *Ernährungs Umsch.* 436–447. <https://doi.org/10.4455/eu.2011.961>

- Thompson-Chagoyán, O.C., Maldonado, J., Gil, A., 2005. Aetiology of inflammatory bowel disease (IBD): Role of intestinal microbiota and gut-associated lymphoid tissue immune response. *Clin. Nutr.* 24, 339–352. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2005.02.009>
- Tong, M., Li, X., Wegener Parfrey, L., Roth, B., Ippoliti, A., Wei, B., ...Braun, J., 2013. A Modular Organization of the Human Intestinal Mucosal Microbiota and Its Association with Inflammatory Bowel Disease. *PLoS ONE* 8, e80702. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080702>
- Vavricka, S.R., Schoepfer, A., Scharl, M., Lakatos, P.L., Navarini, A., Rogler, G., 2015. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: *Inflamm. Bowel Dis.* 21, 1982–1992. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000392>
- Ventham, N.T., Kennedy, N.A., Nimmo, E.R., Satsangi, J., 2013. Beyond Gene Discovery in Inflammatory Bowel Disease: The Emerging Role of Epigenetics. *Gastroenterology* 145, 293–308. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.05.050>
- Walker, A.W., Sanderson, J.D., Churcher, C., Parkes, G.C., Hudspith, B.N., Rayment, N.,... Petrovska, L., 2011. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC Microbiol.* 11, 7. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-11-7>
- Wang, W., Chen, L., Zhou, R., Wang, X., Song, L., Huang, S., ...Forbes, B.A., 2014. Increased Proportions of Bifidobacterium and the Lactobacillus Group and Loss of Butyrate-Producing Bacteria in Inflammatory Bowel Disease. *J. Clin. Microbiol.* 52, 398–406. <https://doi.org/10.1128/JCM.01500-13>
- Willing, B.P., Dicksved, J., Halfvarson, J., Andersson, A.F., Lucio, M., Zheng, Z., ...Engstrand, L., 2010. A Pyrosequencing Study in Twins Shows That Gastrointestinal Microbial Profiles Vary With Inflammatory Bowel Disease Phenotypes. *Gastroenterology* 139, 1844–1854.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.08.049>
- Xu, X.-R., 2014. Dysregulation of mucosal immune response in pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 20, 3255. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i12.3255>
- Xu, X.-R., Liu, C.-Q., Feng, B.-S., Lui, Z.-J., 2014. Dysregulation of mucosal immune response in pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 20, 3255. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i12.3255>

Yin, L., Laevsky, G., Giardina, C., 2001. Butyrate Suppression of Colonocyte NF- $\kappa$ B Activation and Cellular Proteasome Activity. *J. Biol. Chem.* 276, 44641–44646. <https://doi.org/10.1074/jbc.M105170200>

Zaki, M.H., Lamkanfi, M., Kanneganti, T.-D., 2011. The Nlrp3 inflammasome: contributions to intestinal homeostasis. *Trends Immunol.* 32, 171–179. <https://doi.org/10.1016/j.it.2011.02.002>

Zhou, M., He, J., Shen, Y., Zhang, C., Wang, J., Chen, Y., 2017. New Frontiers in Genetics, Gut Microbiota, and Immunity: A Rosetta Stone for the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *BioMed Res. Int.* 2017, 1–17. <https://doi.org/10.1155/2017/8201672>

Zhou, Y., Zhi, F., 2016. Lower Level of *Bacteroides* in the Gut Microbiota Is Associated with Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *BioMed Res. Int.* 2016, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2016/5828959>

# Anhang

## I. PICOR-Tabelle

Problem	Intervention	Control	Outcome Variable	Result
<b>Kato et al. (2004): Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis</b>				
Wirkung von Bifidobakterien fermentierter Milch zur (BFM) Remissionsinduktion bei aktiver Colitis ulcerosa	Studiengruppe n=20, aktive leichte bis mittelschwerer CU, 12 Wochen, Interventionsgruppe (IG): n=10, 100 ml BFM, 3x täglich	Randomisiert, placebokontrolliert, Placebogruppe (PG): n=10, Milch ohne Probiotikum, in Aussehen und Geschmack wie Verum	- klinischer Aktivitätsindex-Score (CIA-Wert) - SCFA-Konzentration - fäkalen Bifidobakterien und Bacteroides	IG signifikante Reduktion des CIA-Werts, signifikanter Anstieg der Gesamt-SCFAs und Bifidobakterien gegenüber PG. Keine signifikante Abnahme der Bacteroides. <u>Fazit:</u> BFM kann eine Remission induzieren.
<b>D'Inca et al. (2011): Rectal Administration of Lactobacillus casei DG Modifies Flora Composition and Toll-Like Receptor Expression in Colonic Mucosa of Patients with Mild Ulcerative Colitis</b>				
Wirkung von dem probiotischen Stamm Lactobacillus casei (L. casei) auf die Kolon-assoziierte Mikrobiota und Entzündungsmediatoren bei Patienten mit milder linksseitiger CU	n=26, milder linksseitiger CU, 8 Wochen, IG: n=8, 2x täglich L. casei oral; n=11, 2x täglich L. casei rektal	Randomisiert, kontrolliert, Kontrollgruppe: n=6 gesunde + n=7 CU-Patienten mit 5-ASA, kein Placebo	- Zytokin-mRNA-Spiegel - Aktivitätsscore nach Truelove-Witts - Enterobacteriaceae spp. (Mukosa)	IG mit L. casei rektal: signifikant verbesserte Zytokin-mRNA-Spiegel und Anzahl der Enterobacteriaceae spp, verminderte Truelove-Witts-Werte. <u>Fazit:</u> L. casei rektal hat einen positiven Effekt auf Entzündungsmarker und das Krankheitsbild.
<b>Cui et al. (2004): Effects of probiotic on intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis</b>				
Effekt von Probiotika (BIFICO) auf die Darmschleimhaut bei Patienten mit CU in Remission	n=30, CU in Remission, 8 Wochen, IG: n=15, 1x täglich BIFICO, in Kapselform	Randomisiert, placebokontrolliert, PG: n=15, Kapseln in Aussehen und Geschmack wie Verum	- Anzahl der grampositiven/gramnegativer Bakterien - fäkalen Bifidobakterien - Zytokin-mRNA-Spiegel	IG: signifikanter Anstieg der grampositiven- und der Bifidobakterien; weniger gramnegative Bakterien; verbesserter Zytokin-mRNA-Spiegel <u>Fazit:</u> BIFICO kann einen längeren Remissionserhalt induzieren.
<b>Benjamin et al. (2011): Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fructo-oligosaccharides in active Crohn's disease</b>				
Wirkung von Frukto-Oligosaccharide (FOS) auf klinische, mikrobiologische und immunologische Endpunkte bei Patienten mit einem klinisch aktiven MC	n=103, aktiver MC, 4 Wochen, IG: n=54, 2x täglich 7,5 g FOS, in Pulverform	Randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, PG: n=49, Maltodextrin, in Aussehen und Geschmack wie Verum	- IBDQ-Score - Morbus Crohn-Aktivitätsindex (CDAI) - Zytokinproduktion - fäkalen Bifidobakterien und F. prausnitzii	IG: signifikante Verbesserung im IBDQ-Score und teilweise in Zytokinproduktion. Keine hinsichtlich CDAI/fäkalen Mikrobiota. <u>Fazit:</u> FOS zeigte zwar verbesserte Zytokinproduktion, allerdings

				keine klinische Verbesserung.
<b>Furrie et al. (2005): Synbiotic therapy (Bifidobacterium longum/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial</b>				
Wirksamkeit eines Synbiotikums bei aktiver CU zur Verringerung des Entzündungspotential am Darmepithel	n=18, aktiver CU, 4 Wochen, IG: n=8, 2x täglich eine Kapsel B. longum+ ein Beutel Inulin-Oligofruktose	Randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, PG: n=8, Kapsel+Beutel in Aussehen und Geschmack wie Verum	- klinischen Aktivitätsindex (CAI) - Sigmoidoskopie-Score (SS) - Bifidobakterien (Mukosa) - Zytokinproduktion	IG mit verbesserten CAI, SS, erhöhten Bifidobakterien und signifikante Verringerung proinflammatorischen Entzündungsmarker <b>Fazit:</b> Das Synbiotikum konnte das Entzündungspotential des Darmepithels verringern.
<b>Ishikawa et al. (2011): Beneficial Effects of Probiotic &lt;i&gt;Bifidobacterium&lt;/i&gt; and Galacto-Oligosaccharide in Patients with Ulcerative Colitis: A Randomized Controlled Study</b>				
Auswirkung eines Synbiotikums (BbY+GOS) bei CU-Patienten	n=41, aktiver CU und in Remission, 12 Monate, IG: n=21, 3x täglich BbY in Pulverform + 1x täglich GOS als Gel	Randomisiert, kontrolliert, KG: n=20, Fortsetzung der Medikamente	- endoskopischer Score - Entzündungsmarker (MPO) - fäkalen Bacteroidaceae/ Bifidobacterium/ pH-Wert	IG: signifikant geringerer endoskopischer Score, MPO-Wert, Bacteroidaceae und pH-Wert. Keine signifikanten Veränderungen in der Anzahl von Bifidobacterium <b>Fazit:</b> BbY+GOS verbesserten den klinischen Status der CU-Patienten.
<b>Steed et al. (2010): Clinical trial: the microbiological and immunological effects of synbiotic consumption - a randomized double-blind placebo-controlled study in active Crohn's disease</b>				
Wirkung eines Synbiotikums auf die Modulation von Entzündungsmarkern und der mukosalen Mikrobiota bei aktivem MC	n=24, aktivem MC, 6 Monate, IG: n=13, 2x täglich B. longum + Inulin-Oligofruktose in Kapsel-bzw. Pulverform	Randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, PG: n=11, Kapsel+Pulver in Aussehen und Geschmack wie Verum	- CDAI-Wert - Zytokin-mRNA-Spiegel - B. longum (Mukosa)	IG: signifikante verbesserter CDAI-Wert, Zytokin-Spiegel nur zweitweise verbessert, signifikante Zunahme von B. longum. <b>Fazit:</b> Trotz fehlender Modulation von Entzündungsmarker ergab das Synbiotikum eine wirksame Verbesserung der klinischen Symptome.
<b>Ahmed et al. (2013): Impact of probiotics on colonic microflora in patients with colitis: A prospective double blind randomised crossover study</b>				
Wirkung eines Synbiotikums auf die Kolonmikrobiota bei CED	n=16, CED in Remission, 1 Monat, IG: n=8, 3x täglich Trevis®-Kapsel + einem Oligofruktosepulver (15g/Tag)	Randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, cross-over, Kapsel+Pulver in Aussehen und Geschmack wie Verum	- Probiotische Organismen	IG: keine spezifischen Veränderungen in der Kolonmikrobiota nach der Behandlung <b>Fazit:</b> Synbiotikum zeigte keine Wirkung auf Kolonmikrobiota.

## II. Glossar

Apoptose	Zelltod
Mekonium	Kindspech; der erste Stuhl eines Neugeborenen
Diversität	die Vielfalt von Bakterien
Phylum/a	höchster taxonomischer Rang innerhalb einer der drei Domänen des Lebens (Bakterien, Archaeen, Eukaryonten)
C-reaktives Protein	Blutmarker zur Bestimmung einer Entzündung
Ileokoloskopie	Dickdarmspiegelung mit Spiegelung des Ileums
Remissionserhaltung	Erhaltung der Abheilungsphase
Remissionsinduktion	Einleitung der Abheilungsphase
kommensale Bakterien	ernähren sich von den Nahrungsrückständen des Wirts, ohne ihn zu schädigen
Inflammasom	Proteinkomplex, der als Bestandteil des angeborenen Immunsystems an der Auslösung einer Entzündungsreaktion beteiligt ist
16S-rRNA-Gensequenzierung	Kulturunabhängiges Analyseverfahren zur Untersuchung der Phylogenie und Taxonomie von Bakterien
Exsikkose	Austrocknung des Körpers durch erhöhten Wasserverlust
Appendektomie	operative Entfernung des Wurmfortsatzes am Blinddarm
Mucine	Hauptbestandteil des Schleims von Organismen
Autophagie	in eukaryotischen Zellen; der Abbau von nicht mehr funktionsfähigen Zellbestandteilen
MAMPs	Molekulare Muster, die Gruppen von Mikroorganismen wie Bakterien, Viren und Pilze charakterisieren

### **III. Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, 27.05.2018

---

Margaret Sommer