



Wirkung von Probiotika auf das komplexe System Mikrobiom

Das Mikrobiom ist ein non-lineares, komplex hierarchisiertes System. Warum diese Erkenntnis das Verständnis der Wirkmechanismen von Probiotika grundlegend verändert, erläutert Prof. Dr. Harald Matthes, Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe, Berlin.

Das Spektrum möglicher Indikationen für eine Probiotikatherapie wächst rasant: Es reicht von infektiösen und Antibiotika-assoziierten Diarrhoen über CED und Reizdarmsyndrom bis zu Obstipation, Depressionen, Allergien und Adipositas. Die Wirkmechanismen von Probiotika werden in der Regel mit linearen Ursache-Wirkungs-Korrelationen erklärt. Man nimmt an, dass Probiotika z. B. die Schleimhautarchitektur verändern, zelluläre Transportmechanismen beeinflussen und das Immunsystem modulieren. Zudem sollen Interaktionen mit dem Wirt u.a. zur Konkurrenz um Nährstoffe und Adhäsionsstellen, zur Agglutination pathogener Keime oder zu Veränderungen des intestinalen Milieus führen.

Das Mikrobiom als non-lineares System

Ein System ist dadurch gekennzeichnet, dass es mehr als die Summe seiner Einzelteile und hierarchisch geordnet ist. Dabei variieren die Teile und stehen horizontal und vertikal in Wechselwirkung mit den Subsystemen. Entscheidend ist die funktionelle Kausalität, im Gegensatz zur oben genannten Ursache-Wirkungs-Kausalität unbelebter Systeme. Eine Systembeschreibung gelingt nur durch eine Gesamtbetrach-

tung und die Analyse der Subsysteme (Modell der Komplexität). Die Mikrobiota des Darmes entwickelt sich früh zu einer hohen Komplexität und wird bereits durch den Geburtsweg (Vaginalflora) und das Stillen (Hautflora) initiiert. Die Diversität entsteht durch Differenzierung der fünf Hauptphyla (z. B. Firmicutes, Proteobacteria, Bacteroides) über die weiteren Hierarchie-Ebenen der Klassen, Ordnungen, Familien, Geni bis zur untersten Ebene der verschiedenen Spezies. Die Diversität der Spezies führt zur Differenzierung der Funktionalität und bewirkt die Stabilität der Mikrobiota. Die Differenzierung der Phyla hinab zu den Spezies verläuft nicht in einem linearen Prozess, sondern in sprunghaften Entwicklungsschritten innerhalb der Hierarchie-Ebenen. Diese stehen nicht in einem chemischen Gleichgewichtszustand und sind zeitlich unumkehrbar. Zum Verständnis dieser dissipativen Strukturen der Mikrobiota tragen die grundlegenden Modelle von Ilya Prigogine (Nobelpreis 1977) bei (so genannte Bäckertransformation; dynamisches versus dissipatives Chaos, stochastische versus Quantentheorie). Probiotikagaben sind mit einer Dosis von meist 10^8 Bakterien keine numeri-

sche Größe in Bezug auf die Mikrobiota (10^{14} Bakterien). Effekte von Probiotikagaben müssen daher als so genannte Systementwicklungs- und Differenzierungsausrichtungen, neben der Nährstoff- und Adhäsionskonkurrenz, verstanden werden.

Sensible Phasen der Mikrobiota als Optima für Probiotikawirkungen

Nur eine systemische Betrachtung von Probiotikawirkungen auf das non-lineare System der Mikrobiota kann empirische Beobachtungen zeitlich sensibler Effekte (Phaseneffekte) erklären. Isolauri et al. (Gastroenterol Clin North Am 2012;41:747-62) konnten z. B. zeigen, wie Probiotika phasenspezifisch auf die Entwicklung von Allergien beim Neugeborenen wirken. Ein nachhaltiger antiallergischer Effekt war nur in einem kurzen Zeitfenster vorhanden. Dies weist darauf hin, dass non-lineare Systeme gemäß dem Entwicklungsmodell nach Prigogine sprunghafte Entwicklungsschritte durchlaufen, in denen bestimmte Eigenschaften sensibel werden. Nach der Neuausrichtung und Stabilisierung sind diese Systeme wieder deutlich weniger sensibel für exogene Einflüsse.

Zum tieferen Verständnis der Probiotikawirkungen werden künftig Kenntnisse der Interaktionen zwischen Probiotika und dem non-linearen, dissipativen System der Mikrobiota benötigt. Wichtig ist insbesondere der Einfluss dieser Interaktionen auf die Ausrichtung der Mikrobiota und ihrer Subsysteme unter Berücksichtigung zeitlich sensibler Phasen.



Eng verknüpft: Mikrobiom und Darmkrebs

Im Umfeld von Darmpolypen und -tumoren reichern sich Darmbakterien an, die das Krebswachstum unterstützen. Diese bahnbrechende Entdeckung ist nicht nur für die Früherkennung von Darmkrebs potentiell bedeutsam, sondern auch für die Entwicklung neuer Prophylaxe- und Therapiekonzepte, berichtet Prof. Dr. Sebastian Zeißig, Universitätsklinikum Dresden.

Lange galten Mutationen als allein verantwortlich für die Entstehung von Darmkrebs. Aktuelle Forschungsergebnisse weisen nun jedoch auf eine zentrale Rolle des Mikrobioms hin. Das belegen u. a. Untersuchungen an Mäusen mit Mutationen im Apc-Gen (ApcMin/+Mäuse): Diese Tiere entwickeln spontan intestinale Tumoren. Werden sie mit Breitband-Antibiotika behandelt, die die Zahl der Darmbakterien deutlich reduzieren, sinkt die Tumorlast in diesen Tieren. Doch wie können Darmbakterien die Entstehung von Darmkrebs fördern? Im Umfeld der karzinogen veränderten Darmbereiche ist die Darmbarriere gestört, auch bei noch gutartigen Vorstufen von Darmkrebs wie Adenomen (Polypen). Daraufhin können Darmbakterien in das Gewebe eindringen, bakterielle Produkte wie Endotoxin können akkumulieren und Toll-like-Rezeptoren (TLR) aktivieren. Toll-like-Rezeptoren erkennen bakterielle Produkte und setzen entzündliche Signalwege in Gang – und zwar auf Hochtouren: Im Vergleich zu gesundem Gewebe ist die Expression einiger Toll-like-Rezeptoren im Tumorgewebe sechsfach erhöht. Diese Prozesse verstärken die Zellteilung im Epithel und hemmen den Zelltod von Tumorzellen. Ergebnis ist: Der Tumor wächst.

Darüber hinaus zeigen viele Studien, dass das Mikrobiom im Bereich von Darmpolypen und Karzinomen verändert ist. Offenbar reichern sich dort Bakterien an, die das Tumorstadium aktiv fördern. Nachgewiesen wurde

dies bereits für den Keim *Fusobacterium nucleatum*.

Mikrobiomtest als Alternative zur Darmspiegelung?

Darmkrebsassoziierte Keime wie *Fusobacterium nucleatum* können damit möglicherweise künftig in der Diagnostik als prognostische Marker genutzt werden und in Mikrobiomtests in der Darmkrebsvorsorge zum Einsatz kommen. Bislang ist die Darmspiegelung die sicherste Methode, Darmkrebs und seine Vorstufen früh zu erkennen. Alternativ gibt es Stuhltests, die zwar mit einer sehr hohen Sensitivität Darmkrebs erkennen, aber dessen gutartige Vorstufen wie Polypen nur in etwa einem Drittel der Patienten anzeigen. In Kombination mit Mikrobiomtests, die den Stuhl gezielt auf Bakterien wie *Fusobacterium nucleatum* untersuchen, ließe sich die Sensitivität hier möglicherweise steigern. Dies ist Gegenstand laufender Untersuchungen.

Zudem eröffnen die Erkenntnisse Perspektiven für neue Prophylaxe- und Therapiekonzepte mit dem Ziel, Treiberbakterien gezielt auszuschalten. Dazu könnten Bakterien als Vehikel für eine spezifische, lokal im Darm wirkende Therapie genutzt werden. Derzeit laufen Versuche mit genetisch modifizierten E.coli-Bakterien: Sie setzen Eiweiße frei, die Tumor-Signalwege blockieren und damit das Tumorstadium bremsen. Denkbar ist, dass solche Bakterien künftig funktionellen Lebensmitteln zur Darmkrebsprophylaxe zugesetzt werden.



Liebe Kolleginnen und Kollegen,

als Kliniker und Wissenschaftler des Hamburger Expertenkreises im Sommer 2017 zusammenkamen und aus ihren Fachgebieten berichteten, wurde wieder deutlich, wie lebhaft das Thema Mikrobiomforschung in Deutschland diskutiert und aktiv betrieben wird. Ein Meilenstein ist zum Beispiel die Erkenntnis, dass Darmbakterien die kolorektale Karzinogenese antreiben können. Zudem zeigte eine Arbeit neue Aspekte von Interaktionen zwischen einzelnen Bakterien und mukosalem Immunsystem, die das Ausheilen der Darmschleimhaut bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa torpedieren. Und: Wir verstehen besser, wie das komplexe, dynamische System Mikrobiom organisiert ist – nämlich streng hierarchisch und über fünf Ebenen sensibel ausbalanciert. Aber lesen Sie selbst: In diesem Newsletter haben wir wieder die Kernaussagen der Vorträge der Expertentreffen zusammengefasst.

Ich wünsche Ihnen eine spannende Lektüre!

**Bester Gruß,
Prof. Jan Wehkamp**

IMPRESSUM

Herausgeber:
FERRING Arzneimittel GmbH
Fabrikstraße 7, 24103 Kiel
Tel. 0431-5852-0, Fax: 0431-5852-74
E-Mail: info-service@ferring.de
Gesetzliche Vertreter:
Dr. med. Birgit Daglinger
Handelsregisternummer:
HRB 4271, Registergericht Kiel
Umsatzsteueridentifikationsnummer:
DE176971921

Wissenschaftliche Leitung:
Prof. Dr. Jan Wehkamp
Universitätsklinikum Tübingen
Abteilung Innere Medizin I
Otto-Friedrich-Müller-Straße 10, 72076 Tübingen

Redaktion (V. i. S. d. P.):
Dipl. oec. troph. Dorothee Hahne,
Medizin- und Wissenschaftsjournalistin
Mozartstraße 9, 50674 Köln

Satz, Layout und Produktion:
WEFRA Classic Creativagentur
für ganzheitliche Kommunikation GmbH
Art Direction: Susan Hornstein
Mitteldicker Weg 1, 63263 Neu-Isenburg

Druck:
MOD Offsetdruck GmbH
www.mod-medien.com

Werden im Newsletter Angaben zu Dosierung, Anwendung und/oder Applikationsform von Medikamenten getätigt, kann hierfür keine Verantwortung übernommen werden. Jegliche Angaben solcher Art müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall auf ihre Richtigkeit geprüft werden.



Colitis ulcerosa: Phytopräparat beeinflusst kurzkettige Fettsäuren

Prof. Dr. Jost Langhorst, Universität Duisburg-Essen, erforscht das therapeutische Potenzial von Myrrhe, Kamille und Kaffeebohle bei Colitis ulcerosa.

Mesalazin ist der Goldstandard in der Therapie der leichten bis mittelschweren aktiven sowie in der Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa, doch viele Patienten interessieren sich auch für komplementäre Behandlungsoptionen. Eine aktuelle Studie mit knapp 100 Colitis ulcerosa-Patienten liefert Hinweise, dass ein Phytopräparat mit Myrrhe, Kamille und Kaffeebohle als adjuvante Therapie zur Remissionserhaltung geeignet sein könnte. Die pflanzlichen Wirkstoffe hatten zudem günstige Effekte auf den Verlauf kurzkettiger

Fettsäuren im Stuhl im akuten Schub. Ein Colitis ulcerosa-Schub geht in der Regel mit einer verminderten Diversität und einem Abfall der kurzkettigen Fettsäuren einher. Dieser Effekt tritt offenbar auch unter der Standardmedikation auf: In der Studie sank im akuten Schub unter der Therapie mit Mesalazin die Menge der kurzkettigen Fettsäuren. Unter dem Einfluss des Phytopräparates blieb sie dagegen relativ stabil.

Kurzkettige Fettsäuren versorgen die Epithelzellen mit Energie, sind an der Regulation des Darm-Immunsystems beteiligt, fördern die Differenzierung regulatorischer T-Zellen und die Mucin-Produktion. Derzeit wird diskutiert, ob ein verringerter Anteil kurzkettiger Fettsäuren mit einem erhöhten Risiko für Inflammation und kolorektales Karzinom korreliert ist.

Das Phytopräparat entfaltet unmittelbar an der Darmschleimhaut antiinflammatorische Effekte und hemmt die Expression des porenbildenden Proteins Claudin-2, was die Tight junctions und damit die Darmbarriere stärkt.

Myrrhe, Kamille und Kaffeebohle wirken demnach über andere Wege als die Standardtherapie Mesalazin, eine ergänzende Therapie könnte daher Sinn machen und sollte weiter untersucht werden.



Ätherische Öle, Flavonoide und Harze aus Myrrhe und Kamillenblüten wirken antiphlogistisch, antimikrobiell und spasmolytisch, Kaffeebohle hat absorbierende und adstringierende Effekte.

Zusammenspiel von Mikrobiom und Immunsystem

Prof. Dr. Samuel Huber, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, erforscht die Steuerung der komplexen Interaktionen zwischen Darmbakterien, Darmepithel und den T-Zellen des Darmimmunsystems. Die Erkenntnisse liefern Einblicke in die Entstehung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen.

T-Zellen, Mukosa und Mikrobiom stehen in einem ständigen Wechselspiel. Welche Mechanismen dabei auf molekularer Ebene ablaufen, wird zunehmend entschlüsselt. Eine wichtige Erkenntnis ist, dass Bakterien und Bakterienprodukte für die Differenzierung von T-Helferzellen im Darm essentiell sind.

T-Zellen werden zwar primär im Thymus generiert, differenzieren aber zu einem großen Teil im Darm in verschiedenen Typen von T-Helferzellen. Voraussetzung ist der Kontakt mit Antigen präsentierenden Zellen, die z.B. Bakterien oder Bakterienbestandteile präsentieren und bestimmte Zytokine ausschütten. Diese entscheiden darüber, welchen Differenzierungsweg eine T-Zelle einschlägt.

Die verschiedenen T-Helferzellen unterscheiden sich stark in ihrer Wirkung

auf das Immunsystem: Während z.B. TH1-Zellen überwiegend inflammatorische Effekte haben, fördern regulatorische T-Zellen, die im Thymus, aber auch im Darm entstehen können, die Toleranzentwicklung.

Im Fokus der Forschung stehen derzeit die TH17-Zellen, ein weiterer Subtyp der T-Helferzellen. Sie produzieren u.a. die Zytokine IL-17 und IL-22, die duale Funktionen haben: Diese scheinen insbesondere bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) sowohl proinflammatorisch als auch protektiv wirken zu können. So fördern sie beispielsweise die Wundheilung und die Produktion antimikrobieller Proteine.

Welche Bakterien sind an der Entstehung von CED beteiligt?

Einige Studien geben bereits Hinweise, welche Bakterien bei der Entstehung

von CED durch die Interaktion mit T-Zellen möglicherweise eine Rolle spielen. So sind bei CED-Patienten häufig vermehrt invasive E.coli-Bakterien nachweisbar, die im Darm TH17-Zellen induzieren können.

Ein weiterer Kandidat ist Bacteroides vulgatus. NOD2-Mutationen sind ein bekannter Risikofaktor für die Entstehung von CED. Bei NOD2-defizienten Mäusen expandiert dieser Keim, gefolgt von einer gesteigerten Produktion des proinflammatorischen Zytokins IFN γ in den intraepithelialen Lymphozyten. Der Anteil von Faecalibacterium prausnitzii ist bei CED-Patienten dagegen reduziert. Diese Bakterien können die Produktion des Zytokins IL-10 fördern, das im Darm eine wichtige Rolle für die Kontrolle der Immunantwort spielt.

Reizdarmsyndrom und CED in der Pädiatrie: Wie wirksam sind Probiotika?

Bei Kindern und Jugendlichen mit Reizdarmsyndrom und funktionellen Bauchschmerzen scheinen Probiotika eine Therapieoption zu sein, bei CED gibt es bisher nur für Colitis ulcerosa wenige positive Daten. Dr. Stephan Buderus, GFO-Kliniken Bonn, St. Marien-Hospital, gibt einen Überblick über die Studienlage.

In der Pädiatrie sind Bauchschmerzen ein häufiges Beschwerdebild, sowohl in der niedergelassenen Praxis als auch in der Klinik. In 85-90% der Fälle handelt es sich um funktionelle Beschwerden, nur in 10-15% ist eine organische Ursache nachweisbar.

Wie gastroenterologische Erkrankungen die Lebensqualität einschränken können, zeigt z.B. eine US-Studie von 2006, die erkrankte Kinder und ihre Eltern befragt und die Lebensqualität mittels eines Scores von 0-100 erfasst hat. Bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED), die Pädiater als sehr schwere Krankheiten einstufen, war die Lebensqualität der Kinder zwar etwas vermindert, aber weniger stark als bei ihren Eltern. Wesentlich größer als bei CED war der Leidensdruck bei funktionellen Bauchschmerzen: Sie beeinträchtigten die Lebensqualität der Kinder massiv und die der Eltern noch viel mehr. Diese Ergebnisse wurden inzwischen in mehreren Studien bestätigt und spiegeln sich auch in der klinischen Praxis.

Probiotika als Therapieoption bei Reizdarm

Bislang wurde das Mikrobiom bei pädiatrischen Reizdarmpatienten nur in wenigen Studien untersucht. Eine aussagekräftige Arbeit von 2011 fand im Vergleich zu gesunden Kindern jedoch einen signifikant höheren Anteil von γ -Proteobakterien und Ruminokokken. Die Datenlage zur Therapie ist ebenfalls dünn: Der 2016 aktualisierte Rom IV-Konsens konstatiert, dass nur wenige doppelblinde, randomisierte Studien bei Kindern mit Reizdarmsyndrom existieren. Einige weisen auf einen Nutzen von Probiotika hin. Zu funktionellen Bauchschmerzen gibt es keine spezifischen Aussagen zu Probiotika. Eine Metaanalyse von 2015 zu Probiotika und Bauchschmerzen bei Kindern kommt zu dem Schluss, dass es Hinweise auf eine Wirksamkeit von Probiotika gibt und die Effekte vergleichbar mit Hypno- und Verhaltenstherapie sind.

Drei aktuelle Studien von 2017 ergaben unterschiedliche Ergebnisse. In einer Studie verbesserte die Gabe von Bifidobakterien bei 48 Kindern mit Reizdarmsyndrom den Bauchschmerz-Score und die Lebensqualität signifikant.

Dieselbe Autorengruppe beobachtete anschließend 83 Kinder mit Reizdarmsyndrom über zwei Jahre: 57 % wurden nur beraten, die anderen erhielten entweder Macrogol, ein Probiotikum oder ein Prokinetikum. Bei Studienende hatten 58 % der Patienten weniger Symptome, davon war über die Hälfte (63 %) aus der Beratungsgruppe. Beratung schnitt damit besser ab als die Gabe eines Therapeutikums.

In der dritten Studie erhielten 55 Patienten mit funktionellen Bauchschmerzen oder Reizdarmsyndrom 12 Wochen entweder den probiotischen Keim Lactobacillus reuteri oder Placebo. Das Ergebnis war positiv: Am Ende der Studie waren 61 % der Patienten aus der Verum- und 55 % aus der Placebogruppe völlig ohne Bauchweh.

Verändertes Mikrobiom bei pädiatrischer CED

Vor allem bei Kindern mit Colitis ulcerosa, aber auch mit Morbus Crohn ist das Mikrobiom dysbiotisch verändert. Das belegt u.a. eine aktuelle Geschwisterstudie von 2017, in der günstige Keime wie Faecalibacterium prausnitzii reduziert, Pathobionten wie E. coli aber vermehrt waren. Zudem fanden sich sowohl bei Colitis ulcerosa als auch bei Morbus Crohn mehr Antibiotika-resistente Taxa im Mikrobiom. Hier sind weitere Studien notwendig und auch zu erwarten.

Bei Colitis ulcerosa gibt die ECCO-ESPGHAN*-Leitlinie von 2012 keine generelle Empfehlung für Probiotika, erwähnt aber deren Einsatz in Einzelfällen, etwa bei Mesalazin-Unverträglichkeit. Für VSL#3 zeigten zwei kleine Studien schwach positive Effekte, eine weitere bei rektaler Applikation von Lactobacillus reuteri. Bei Morbus Crohn gibt es keine Empfehlung für Probiotika.

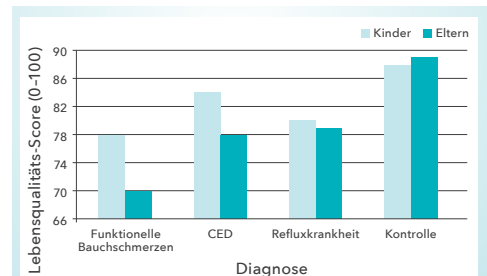
Rom IV: Definitionen für Kinder und Jugendliche

Die 2016 aktualisierten Rom-IV-Klassifikationen unterscheiden bei Kindern und Jugendlichen verschiedene Bauchschmerzformen, darunter das Reizdarmsyndrom und funktionelle Bauchschmerzen.

- **Das Reizdarmsyndrom** wird definiert als rezidivierende Bauchschmerzen, die in Abhängigkeit von der Stuhlentleerung und mit Änderung der Stuhlfrequenz und -konsistenz auftreten. Ein weiteres Kriterium sind persistierende Schmerzen nach einer Verstopfung. Im Unterschied zur Diagnose bei Erwachsenen können Pädiater die Diagnose Reizdarmsyndrom auch ohne vorherige Koloskopie stellen.

- **Funktionelle Bauchschmerzen** sind rezidivierende oder anhaltende Bauchschmerzen, die nicht immer mit physiologischen Ereignissen (z.B. Mahlzeit oder Monatsblutung) in Verbindung stehen. Zudem entsprechen sie nicht den Kriterien für das Reizdarmsyndrom oder andere Bauchschmerzformen.

Lebensqualität bei gastroenterologischen Erkrankungen – die Last der chronischen Bauchschmerzen



Funktionelle Bauchschmerzen verursachen großen Leidensdruck nicht nur bei den betroffenen Kindern, sondern vor allem bei ihren Eltern.

Quelle: Youssef N. et al., Pediatrics 2006;117:54-59