

Inhaltsverzeichnis

■	Dynamik und Struktur des intestinalen Mikrobioms	17
1.1.	Mikrobiota und Mikrobiom – einige Fakten	17
1.2.	Struktur der humanen bakteriellen Mikrobiota	18
1.3.	Pilze und Viren als Bestandteile der intestinalen Mikrobiota	22
1.4.	Intestinale Mikrobiota als Ökosystem	23
1.5.	Dynamik der Mikrobiota im Lebenszyklus	24
1.6.	Beeinflussung der Struktur der Mikrobiota durch Ernährung	25
1.7.	Beeinflussung der Struktur der Mikrobiota durch Antibiotika	26
1.8.	Beeinflussung der Struktur der Mikrobiota durch Rauchen	27
1.9.	Beeinflussung der Struktur der Mikrobiota durch Entzündung	27
1.10.	Fazit	28
■	Das intestinale Virom	30
2.1.	Charakteristika des humanen intestinalen Viroms	30
2.2.	Phagen – Hauptbestandteile des humanen intestinalen Viroms	32
2.2.1.	Phagen bei Erkrankungen der Darmbarriere	33
2.3.	Humane endogene Retroviren (HERV)	34
2.3.1.	HERV: potentielle Bedeutung bei inflammatorischen und malignen Erkrankungen	35
2.4.	Weitere Assoziationen des Viroms mit Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen	35
2.5.	Ausblick: das intestinale Virom in der Diagnostik und Therapie von Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen	36
■	Intestinales Mikrobiom und Schleimhautbarriere	39
3.1.	Epithel und Mukus	39
3.2.	Antibakterielle Peptide und angeborene Immunität	41
3.3.	Adaptive Immunität	43
3.4.	Fazit	44
■	Intestinales Mikrobiom und Schleimhautbarriere bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	46
4.1.	Intestinales Mikrobiom bei CED	46
4.2.	Die Schleimhautbarriere bei CED	48
4.2.1.	Mukus	48
4.2.2.	Antibakterielle Peptide und angeborene Immunität	49
4.3.	Adaptive Immunität	51
4.4.	Mikrobiom bei CED: Henne oder Ei?	52
4.5.	Fazit	53
■	Intestinales Mikrobiom bei Reizdarmsyndrom	56
5.1.	Definition und Epidemiologie des Reizdarmsyndroms	56
5.2.	Pathogenese	56
5.2.1.	Intestinales Mikrobiom	56
5.2.1.1.	Postinfektiöse Genese und Antibiotikagabe	56
5.2.1.2.	Dysbiose	57

5.2.1.3.	Therapeutische Intervention	58
5.2.2.	Intestinales Metabolom	58
5.2.3.	Störung der intestinalen Barriere	59
5.2.4.	Sekretion und Motilität	59
5.2.5.	Viszerale Sensitivität	59
5.2.6.	Störung des enteralen Immungleichgewichts	59
5.2.7.	Störung neurologischer und neuroimmunologischer Prozesse	60
5.2.8.	Vererbung und Geburtsmodus	60
5.2.9.	Genetik	60
5.2.10.	Mikrobiom-Darm-Hirn-Achse	61
5.2.11.	Ernährung	62
5.3.	Zusammenfassung	63

Intestinales Mikrobiom bei Lebererkrankungen 66

6.1.	Die Darm-Leber-Achse	66
6.1.1.	Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms	66
6.1.2.	Darmbarrierefunktion und Immunologie	67
6.1.3.	Metabolom und Leberpathologien	68
6.2.	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung	68
6.3.	Alkoholische Lebererkrankung	69
6.4.	Akute Leberzellschädigung	70
6.5.	Leberzirrhose und ihre Komplikationen	70

Intestinales Mikrobiom und Gallenwegserkrankungen 73

7.1.	Das intestinale und biliäre Mikrobiom	73
7.1.1.	Das intestinale Mikrobiom	73
7.1.2.	Das biliäre Mikrobiom	73
7.2.	Gallensäuresynthese und enterohepatischer Kreislauf	74
7.3.	Einfluss des intestinalen Mikrobioms auf den Gallensäurestoffwechsel	75
7.3.1.	Mikrobielle Dekonjugation von Gallensäuren	75
7.3.2.	Mikrobielle Hydroxylierung von Gallensäuren zu sekundären Gallensäuren	75
7.4.	Rolle des Mikrobioms für die enterohepatische Rezirkulation	75
7.5.	Einfluss des Mikrobioms auf Primär sklerosierende Cholangitis	76
7.5.1.	Definition und Krankheitsbild	76
7.5.2.	Rolle des gastrointestinalen Mikrobioms in PSC	77
7.5.3.	Mikrobielle Produkte: Rolle der Gallensäuren in PSC	77
7.5.4.	Rolle des biliären Mikrobioms bei PSC	78
7.5.5.	Das Mikrobiom als therapeutisches Ziel für die PSC	78
7.6.	Einfluss des Mikrobioms auf Primäre biliäre Cholangitis	79
7.7.	Einfluss des Mikrobioms auf das Cholangiokarzinom	79
7.8.	Einfluss des Mikrobioms auf die Cholelithiasis	80
7.8.1.	Klassifizierung und Epidemiologie der Cholelithiasis	80
7.8.2.	Die Rolle des Mikrobioms für die Pathogenese von Gallensteinen	80

Intestinales Mikrobiom bei Autoimmunerkrankungen 83

8.1.	Einleitung	83
8.2.	Wechselwirkungen zwischen Mikrobiom und Immunsystem	83
8.2.1.	Intestinales Mikrobiom und das angeborene Immunsystem	84
8.2.2.	Intestinales Mikrobiom und das erworbene Immunsystem	86

8.3.	Rolle des intestinalen Mikrobioms bei ausgewählten Autoimmunerkrankungen	86
8.3.1.	Rheumatoide Arthritis	86
8.3.2.	Diabetes mellitus Typ 1	88
8.3.3.	Multiple Sklerose	89
8.3.4.	Systemischer Lupus erythematoses	90
8.3.5.	Hashimoto-Thyreoiditis	91
8.3.6.	Autoimmunhepatitis	91
8.4.	Zusammenfassung	91

Intestinales Mikrobiom und Ernährung

96

9.1.	Mikrobielle Gene kodieren für Verdauungsenzyme	96
9.2.	Das Mikrobiom ist Spiegelbild von Ernährung und Lebensstil	98
9.3.	“Microbiota-targeted nutritional therapy”	99

Intestinales Mikrobiom bei Adipositas und Diabetes

103

10.1.	Prävalenz von Adipositas und Typ 2-Diabetes mellitus	103
10.2.	Definition von Adipositas und Diabetes	104
10.3.	Insulinresistenz bei der Entwicklung von Typ 2-Diabetes	104
10.4.	Der Einfluss des Mikrobioms auf Typ 2-Diabetes	105
10.5.	Ernährung und die mikrobiellen Stoffwechselprodukte	107
10.6.	Einsatz von Probiotika bei der Prävention und Behandlung von Typ 2-Diabetes	108
10.7.	Bariatrische Chirurgie und Mikrobiom	109
10.8.	Schlussfolgerungen	110

Intestinales Mikrobiom und Atherosklerose

112

11.1.	Komposition des Darm-Mikrobioms bei Atherosklerose	112
11.2.	Dysbiose und Antibiotika	113
11.3.	Mikrobielle Mechanismen bei der Atherogenese	113
11.3.1.	Modulation des Fettstoffwechsels	114
11.3.2.	Darmflora-abhängige Metabolite	115
11.3.2.1.	Kurzkettige Fettsäuren	115
11.3.2.2.	Trimethylamin-N-oxid (TMAO)	115
11.3.2.3.	Mikrobielle Tryptophan-Metabolite	116
11.3.2.4.	Weitere mikrobielle Metabolite	117
11.3.3.	Metabolische Endotoxämie	117
11.3.3.1.	Leaky-Gut-Syndrom	117
11.3.4.	Modulation des Immunsystems	118
11.3.4.1.	Regulatorische T-Zell-/Th17-Zell-Balance	118
11.3.4.2.	Klonale Hämatopoese	118
11.4.	Atherothrombotisches Potenzial	118

Intestinales Mikrobiom und Malignome

121

12.1.	Bakterien und Tumorgenese	121
12.1.1.	<i>Streptococcus gallolyticus</i>	121
12.1.2.	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	122
12.1.3.	Genotoxische pks+ <i>Escherichia coli</i>	123
12.2.	Chronische Entzündung und Karzinogenese am Beispiel des enterotoxischen <i>Bacteroides fragilis</i>	123
12.3.	Bakterielle Biofilme und kolorektales Karzinom	124

12.4. Sind mukosale Biofilme karzinogen? 124

12.5. Das Mikrobiom als Diagnostikum 125

12.6. Einfluss der intestinalen Mikrobiota auf die Tumorthherapie..... 126

12.6.1. Immuntherapie 126

12.6.2. Chemotherapie 127

Antibiotika und intestinales Mikrobiom 131

13.1. Einführung 131

13.2. Antibiotika-induzierte Veränderungen der Funktion und Komposition des intestinalen Mikrobioms 131

13.2.1. Bedeutung der Kolonisationsresistenz 131

13.2.2. Spezifische Einflüsse verschiedener Antibiotikaklassen 134

13.3. Einfluss auf die Immunhomöostase (Darm-Immun-Achse) 135

13.4. Fazit..... 136

Therapie des intestinalen Mikrobioms: Mikrobiomtransfer 137

14.1. Technische Durchführung 137

14.2. Mediko-legale Einordnung..... 138

14.3. Spenderscreening 138

14.4. Nebenwirkungen..... 140

14.5. Spenderauswahl..... 140

14.6. Indikationen..... 140

14.6.1. FMT bei *C. difficile*-Infektion 140

14.6.2. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen 141

14.6.3. Weitere Indikationen..... 141

Therapie des intestinalen Mikrobioms: Probiotika 143

15.1. Anforderungen und wünschenswerte Eigenschaften von Probiotika 143

15.2. Unerwünschte systemische Wirkungen und Verträglichkeit 144

15.3. Mechanismen der Wirkungen von Probiotika 145

15.3.1. Interaktionen zwischen Probiotika und dem autochthonen Mikrobiom des Wirts..... 145

15.3.2. Antibakterielle Eigenschaften von Probiotika und Schutz gegen Pathogene 145

15.3.3. Probiotika und die mukosale (epitheliale) Barriere..... 146

15.3.4. Probiotika und Immunmodulation..... 147

15.3.5. Sonstige Mechanismen probiotischer Aktivität..... 148

15.4. Klinische Indikationen für eine Therapie mit Probiotika 148

15.4.1. Chronisch entzündliche Darmkrankheiten 149

15.4.1.1. Colitis ulcerosa..... 149

15.4.1.2. Morbus Crohn..... 150

15.4.1.3. Pouchitis..... 150

15.4.1.4. Mikroskopische Kolitis (kollagene Kolitis/lymphozytäre Kolitis)..... 151

15.4.2. Reizdarmsyndrom/Funktionelle gastrointestinale Erkrankungen..... 151

15.4.3. Antibiotika-assoziierte Diarrhoe und *C. difficile*-Infektion..... 151

15.4.4. Divertikelkrankheit..... 152

15.4.5. Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)-induzierte Enteropathie 152

15.4.6. Probiotika in der Pädiatrie..... 153

15.4.7. Extraintestinale Erkrankungen..... 153

15.5. Die Zukunft der Probiotika 154

	Abkürzungsverzeichnis	156
	Index	157