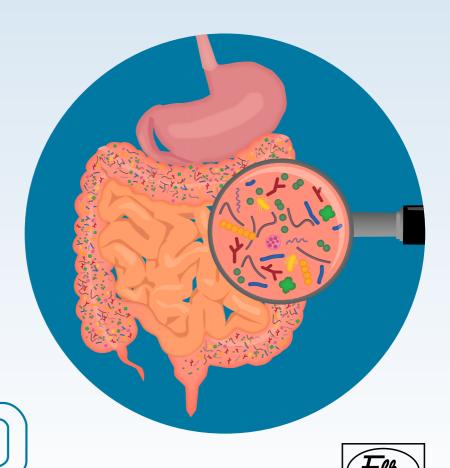
Die Mikrobiota und Darmerkrankungen

Prof. Dr. med. Martin A. Storr Zentrum für Endoskopie, Starnberg



Herausgeber

FALK FOUNDATION e.V.



Leinenweberstr. 5 79108 Freiburg Germany

Fax: 07 61/15 14-321

E-Mail: literaturservice@falkfoundation.de

www.falkfoundation.de

© 2020 Falk Foundation e.V. Alle Rechte vorbehalten.

Titelbild und Illustrationen © Katja Heller

3. aktualisierte und neu gestaltete Auflage 2020

Die Mikrobiota und Darmerkrankungen

Prof. Dr. med. Martin A. Storr Zentrum für Endoskopie, Starnberg

Autoren

Prof. Dr. med. Martin A. Storr, MHBA Zentrum für Endoskopie Oßwaldstr. 1 82319 Starnberg

Autoren der ursprünglichen Version Prof. Dr. Barry J. Campbell Prof. Dr. Jonathan M. Rhodes (emeritus) Abteilung für Gastroenterologie Universität Liverpool Crown Street, Liverpool L69 3BX Großbritannien

Inhalt

V	orwort	4
1	Die Rolle der Mikrobiota für die Gesundheit	5
2	 Interaktionen zwischen Ernährung und Mikrobiom 2.1 Einfluss von Ernährungsgewohnheiten 2.2 Einfluss auf das Körpergewicht 2.3 Präbiotika 2.4 Kontrabiotika – lösliche Pflanzenfasern hemmen die Interaktion zwischen Bakterien und dem Epithel 2.5 Einfluss von Ernährungsumstellungen auf Darmerkrankungen 	14 15 16 17 18
3	Veränderungen der Mikrobiota bei Darmerkrankungen 3.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) 3.2 Reizdarmsyndrom 3.3 Dünndarmfehlbesiedelung (SIBO) 3.4 Reisediarrhö	21 21 27 32 36
4	Clostridioides-difficile-Infektion (CDI) und Fäkaltransplantation 4.1 Clostridioides-difficile-Infektion 4.2 Fäkaler Mikrobiomtransfer (FMT)	39 39 41
5	Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse	45
6	Mikrobiota-schützende Maßnahmen 6.1 Lebensstil und Ernährung 6.2 Medikamente 6.3 Prävention und Protektion 6.4 Nebenwirkungen der Probiotikatherapie 6.5 Nebenwirkungen der Fäkaltransplantation	48 48 48 50 50
7	Poforonzon	52

Vorwort

Über unsere Mikrobiota wissen wir derzeit nur wenig. Streng genommen stehen wir wissenschaftlich erst am Anfang einer vermutlich langen Reise. Die exakte Analyse der Mikrobiota, günstige oder ungünstige Zusammensetzungen, die funktionelle Bedeutung einzelner Mikroben und deren Stoffwechselprodukte sowie Einflussfaktoren auf die Mikrobiota kennen wir noch nicht ausreichend.

Dabei besteht heute schon vielfach der Patientenwunsch, all diese unbekannten Faktoren zu optimieren oder sogar zu therapieren.

In der vorliegenden Broschüre fassen wir Wissenswertes zur gastrointestinalen Mikrobiota zusammen und beleuchten, mit welchen evidenzbasierten Empfehlungen wir den Patientenwunsch einer "Mikrobiomtherapie" erfüllen können.

1 Die Rolle der Mikrobiota für die Gesundheit

Die gastrointestinale Mikrobiota hat eine tragende Rolle bei physiologischen Vorgängen, Abwehrfunktionen und beim Erhalt der Homöostase. Unter der humanen gastrointestinalen Mikrobiota werden alle Mikroorganismen verstanden, die den Gastrointestinaltrakt besiedeln. Der oftmals synonym verwendete Begriff Mikrobiom bezeichnet die Gesamtheit der Gene aller Mikroorganismen. Gerade der Einsatz moderner, schneller DNA-Seguenzierungstechnologien hat unser Verständnis der menschlichen Darmflora verändert, auch wenn wesentliche Fragen nach wie vor ungeklärt sind. Die gastrointestinale Mikrobiota besteht hauptsächlich aus Bakterien und in deutlich geringerem Umfang aus Archaeen, Eukaryoten (einschließlich Hefen) und Viren. Im menschlichen Darm sind über 1.000 Bakterienspezies beschrieben, wobei jeder Mensch normalerweise mindestens 160 verschiedene Spezies in sich trägt, deren Zellenzahl (10¹³ bis 10¹⁴) zwischen 1:1 und 10:1, verglichen zur Anzahl der Körperzellen, liegt.¹⁻³ Das Mikrobiom umfasst 3 bis 4 Millionen Gene, etwa 150-mal mehr als das humane Erbgut.4

Alle Menschen ähneln sich zwar hinsichtlich des menschlichen Genoms zu rund 99,9%, in Bezug auf ihre Darmflora unterscheiden sie sich jedoch um mindestens 80%.⁵ Allgemein betrachtet ist eine hohe bakterielle Diversität (Eubiose) offensichtlich "günstig", während eine geringe Diversität (Dysbiose) mit Adipositas, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED), Darmkrebs und zahlreichen anderen Erkrankungen assoziiert ist.

Die meisten menschlichen Darmbakterien gehören zu den folgenden **4 Bakterienstämmen (Phyla): Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria** und **Proteobacteria**, wobei die Bacteroidetes und die Firmicutes zusammen über 95% ausmachen^{6–9} (Abbildung 1).

- Die Bacteroidetes umfassen z. B. die Gattungen Bacteroides und Prevotella.
- Zu den Firmicutes gehören Clostridioides, Ruminococcus, Lactobacillus, Enterococcus und Streptococcus.
- Zu den Actinobacteria zählt das Bifidobacterium.
- Die Proteobacteria umfassen u. a. Escherichia coli (E. coli) (< 0,1% der gesamten Darmbakterien).

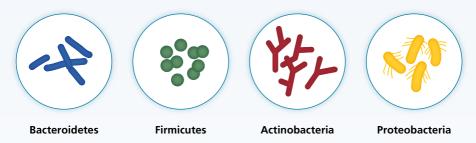


Abbildung 1: Die 4 wichtigsten Bakterienstämme (Phyla) im menschlichen Darm.

Wissenschaftlich können Menschen anhand ihrer fäkalen Mikrobiota in 3 Gruppen ("Enterotypen") eingeteilt werden, je nachdem, welche Bakteriengattung (Bacteroides, Prevotella oder Ruminococcus) vorherrscht.¹⁰ Diese Einteilung lässt im Moment aber außer Acht, dass es neben der kolonischen Mikrobiota noch andere Mikrobiotakompartimente, wie z. B. die gastrale Mikrobiota und die Dünndarmmikrobiota, gibt. Darüber hinaus sind möglicherweise die mukosale Mikrobiota im Darm oder das Metabolom funktionell bedeutsamer.

Wissenswert ist auch, dass sich die gastrointestinale Mikrobiota je nach Region des Gastrointestinaltrakts unterschiedlich zusammensetzt (Abbildung 2).

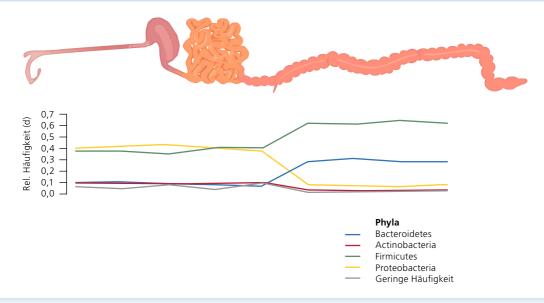


Abbildung 2: Relative Häufigkeit und Fluktuation der Hauptphyla entlang des Gastrointestinaltrakts. Modifiziert nach¹¹

Bislang ist wenig darüber bekannt, welche Faktoren genau die Mikrobiota begründen und beeinflussen können.¹² Interessant ist die Konstanz der durch die Mikrobiota repräsentierten Stoffwechselpfade, obwohl sich die bakterielle Zusammensetzung der Fäzes (Stuhl) stark unterscheidet (Abbildung 3).¹³ So sind zur zukünftigen Beschreibung der Mikrobiota möglicherweise Stoffwechselpfade eher geeignet als die Bakterien-Taxonomie.

Die Mikrobiota baut sich nach initialer Besiedelung während des Geburtsvorgangs in den ersten Lebensjahren in mehreren Phasen auf. Die stärksten Veränderungen finden während der Geburt und der Abstillphase statt. Die Diversität des Mikrobioms wächst dann in den ersten Lebensjahren mehr oder weniger linear und entspricht typischerweise etwa ab dem 3. Lebensjahr der Mikrobiota eines Erwachsenen.^{5, 14, 15} Die Zusammensetzung kann sich jedoch durch Einnahme von Antibiotika, welche die Diversität verringern,^{16, 17} Ernährung, persönliche Hygiene, Veränderung des Lebensraums, Umweltfaktoren¹⁸, Erkrankungen, insbesondere

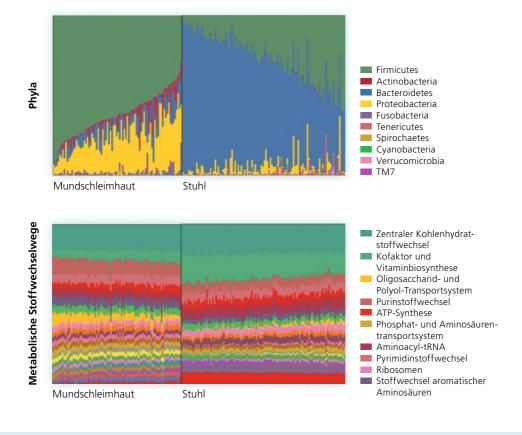


Abbildung 3: Die Zusammensetzung der Mikrobiota entlang des Verdauungstrakts ist von Mensch zu Mensch sehr unterschiedlich, die Stoffwechselpfade sind jedoch bemerkenswert konstant.

Oben: Relative Häufigkeiten an Bakterienstämmen bei verschiedenen Menschen in 2 Körperregionen. Die senkrechten Balken zeigen die relativen Häufigkeiten. Jeder Balken steht für eine andere Person.

Unten: Verteilung der wichtigsten Stoffwechselpfade nach Person und Körperregion. Die senkrechten Balken zeigen die relativen Häufigkeiten. Jeder Balken steht für eine andere Person.

Modifiziert nach13

entzündliche (diversitätsmindernd), und Bewegung (diversitätssteigernd) verändern^{15, 19, 20} (Abbildung 4).

Die Bedeutung der gastrointestinalen Mikrobiota für unseren Organismus ist allenfalls in Grundzügen bekannt, einzelne Aspekte erscheinen aber außerordentlich interessant. Tierexperimentell ist unter keimfreien Bedingungen die Reifung und Funktionalität der Mikroglia im zentralen Nervensystem (ZNS) schwer beeinträchtigt. Diese ausgebliebenen Reifungsvorgänge können durch eine Rekolonisierung des Gastrointestinaltrakts lediglich teilweise nachgeholt werden. Von der Mikrobiota synthetisierte kurzkettige Fettsäuren sind in diesem Beispiel die vermittelnden Signalstoffe und lassen uns den mutmaßlich großen Einfluss der Mikrobiota auf unseren Körper erahnen.²¹

Das Zusammenspiel von Mensch und Mikrobiota entspricht nach aktuellem Verständnis einer Symbiose mit dem Ziel der Aufrechterhaltung des Lebensraums durch Unterstützung von Verdauungsleistung und Resorptionsfähigkeit sowie der Aufrechterhaltung normaler metabolischer und immunologischer Funktionen. Eine Übersicht über wesentliche **Mikrobiota-Mensch-Interaktionen** finden Sie in der folgenden Aufzählung,^{22, 23} deren detaillierte Zusammenhänge Gegenstand intensiver Forschungstätigkeit sind:

Mikrobiota-Mensch-Interaktionen

- Verdauung
- Fermentierung von Kohlenhydraten
- Produktion von Mikronährstoffen
- Produktion von Vitaminen
- Produktion von kurzkettigen Fettsäuren (Short-chain fatty acids; SCFA)
- Immunmodulation
- Abwehrfunktion
- Verdrängung pathogener Keime
- Produktion neuroaktiver Substanzen

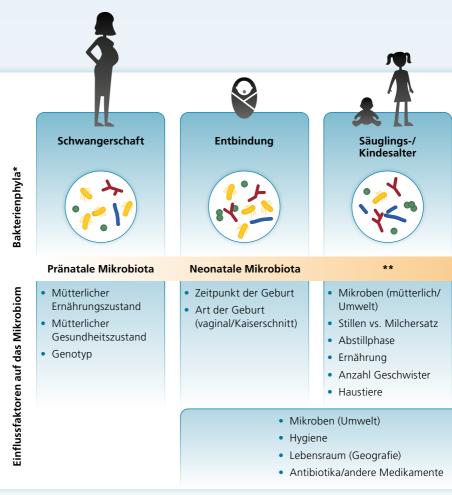
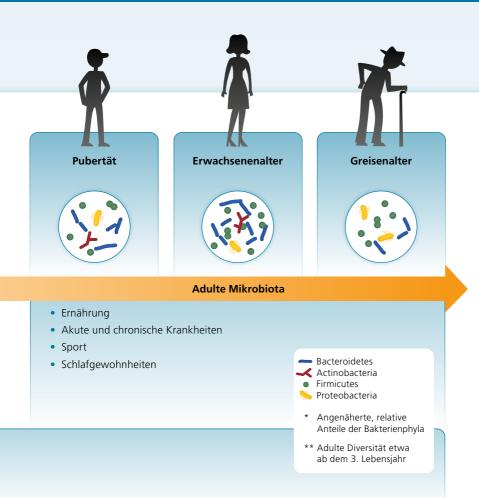


Abbildung 4: Veränderung des Mikrobioms über die Zeit und Einflussfaktoren in den einzelnen Phasen. Modifiziert nach^{15, 20}

Die taxonomische Beschreibung von Stämmen, Gattungen und Arten sowie die Suche nach Verschiebungen der relativen Artenvielfalt prägt die aktuelle Forschungslandschaft bei humanen Mikrobiota-Studien. Jedoch existieren nicht nur methodische Unterschiede (Nachweistechnik, Materialbehandlung/DNA-Extraktionsverfahren, Bioinformatik), auch Probenentnahme, Probentransport und gewählte Untersuchungsmethode (genetisch, mikrobiell) führen zu unterschiedlichen Ergebnissen. ²⁴ Der Nachweis von funktionellen metabolischen Unterschieden.



Unterschieden im Substratverbrauch und in der Produktion von Metaboliten^{20, 25} sowie der Nachweis kausaler Zusammenhänge erscheinen sinnhafter, werden aber weniger häufig verfolgt. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Mensch-Mikrobiota-Interaktion nicht von einzelnen Bakterien, sondern vom funktionellen Zusammenspiel der gesamten Mikrobiota profitiert. Die Ernährungszusammensetzung und die metabolische Kapazität (Metabolom) der Mikrobiota ist vermutlich bedeutender als einzelne Bakterienarten.

Metabolisch interessant sind zum Beispiel kurzkettige Fettsäuren wie Butyrat, Acetat, Valerianat und Propionat, die von Darmbakterien aus Kohlenhydraten und unverdaulichen Oligosacchariden produziert werden. Diese Fettsäuren ernähren unter anderem die Darmschleimhaut und sind auch immunologisch bedeutend, da sie die T-Zell-Differenzierung fördern, anti-inflammatorisch oder sogar immunsuppressiv wirken, die Synthese von Neurotransmittern fördern und nach Aufnahme in den Körper die Blut-Hirn-Schranke passieren können.^{22, 26}

Entgegen der unter Patienten weitverbreiteten Sorge, dass unsere Mikrobiota fragil und verletzbar ist, ist die Mikrobiota eines Gesunden jedoch ausgesprochen stabil und resilient. Veränderungen der Ernährung führen zu temporären, im Wesentlichen numerischen Veränderungen der Mikrobiota, die durch große Variabilität gekennzeichnet sind. Auch gegenüber Darmreinigungen (z. B. Koloskopie-Vorbereitung) oder kurzfristigen Gaben von Breitspektrumantibiotika besteht eine hohe Resilienz. Die Mikrobiota eines Gesunden regeneriert sich innerhalb von 14 Tagen (Koloskopie) bzw. 45 Tagen (Breitspektrumantibiotikum) ohne relevante dauerhafte Veränderungen.^{27, 28}

Unser aktuelles Verständnis der Mikrobiota und möglicher pathophysiologischer Zusammenhänge ist stark geprägt von Assoziationsstudien, bei denen gastrointestinale Mikrobiotaveränderungen im Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen berichtet werden. Beispielsweise gehen Autismus, Diabetes, Morbus Parkinson, Zöliakie, Chronisches Müdigkeitssyndrom, Multiple Sklerose und Asthma bronchiale mit einer veränderten gastrointestinalen Mikrobiota einher. Ob es sich dabei um zufällige Beobachtungen, relevante Variationen oder sogar ursächliche Veränderungen handelt, ist aktuell unklar.²⁹

Zusammenfassung

- Die Mikrobiota baut sich in den ersten 3 Lebensjahren auf und ist danach bei Gesunden weitgehend stabil.
- Bacteroidetes und Firmicutes machen einen Großteil der menschlichen Darmflora aus, das Verhältnis dieser Bakterienstämme untereinander weicht jedoch bei einzelnen Menschen erheblich voneinander ab.
- Trotz der deutlichen Abweichung der individuellen Mikrobiota sind deren Stoffwechselfunktionen erstaunlich konstant.
- Eubiose beschreibt eine Darmflora im Gleichgewicht, gekennzeichnet durch eine hohe Diversität.
- Eine verringerte Diversität (Dysbiose) wird im Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen beobachtet, kann aber auch temporär (Ernährungsumstellung, Antibiotikagabe) bestehen.

2 Interaktionen zwischen Ernährung und Mikrobiom

Diätempfehlungen existieren zu verschiedensten Erkrankungen, seien es chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED), Reizdarmsyndrom, metabolische, maligne oder autoimmune Erkrankungen. Trotz einer Vielzahl an Studien sind die Empfehlungsstärken oftmals schwach und die Wirksamkeit zumeist überschaubar. Der oft variable Diäterfolg liegt möglicherweise im Zusammenspiel von Mikrobiota und Ernährung begründet, bei dem wir die metabolischen, immunologischen und inflammatorischen Mechanismen erst nach und nach verstehen.

Bei der **Ernährungs-Mikrobiota-Interaktion** gilt es zunächst direkte und indirekte Zusammenhänge zu erkennen. Zu den direkten Einflüssen gehören die Nahrungsbestandteile. Am bedeutendsten erscheinen hier unverdauliche Kohlenhydrate, die sogenannten Glykane (resistente Stärke, Pektin, Lignin, Inulin, Zellulose), die die Zusammensetzung der Mikrobiota beeinflussen.³⁰ Bakterien wie Bifidobakterien, Ruminococcus oder Bacteroides sind in der Lage Glykane zu spalten und damit Energieträger (Glukose, kurzkettige Fettsäuren [short-chain fatty acids; SCFA]) und Gase (Wasserstoff) freizusetzen, die wiederum für sekundäre Wirkungen sorgen.^{31, 32} Unter direkten Einflüssen werden auch antimikrobielle Wirkungen von Nahrungsbestandteilen wie Flavinoiden, Terpenoiden, Quinonen und Alkaloiden verstanden.³³

Deutlich schwieriger zu erfassen sind hingegen indirekte Einflüsse der Ernährung. Exemplarisch erwähnt sei hier Vitamin D, das sich auf die mukosale Immunantwort auswirkt. Ähnliche indirekte Einflüsse wurden für Vitamin A, Tryptophan, Omega-3-Fettsäuren und Omega-6-Fettsäuren sowie viele andere Nahrungsbestandteile berichtet.³⁴

2.1 Einfluss von Ernährungsgewohnheiten

Ein verstärkter Verzehr von Obst und Gemüse ist mit einer erhöhten Diversität der Mikrobiota assoziiert. Mehrere Untersuchungen beschreiben, dass die Mikrobiota von ländlichen, landwirtschaftlich geprägten und indigenen Populationen artenreicher ist, als die von modernen Menschen in Städten mit westlich geprägtem Lebensstil.

Das Leben in ländlichen Gegenden ist mit einem höheren Anteil an Prevotella und einem geringeren Anteil an Bacteroides assoziiert.^{14, 35} Eine westliche Ernährung, die reich an gesättigten Fettsäuren und Zucker ist, verringert die bakterielle Diversität, insbesondere den Firmicutes-Stamm, und führt zu einer Vermehrung des Proteobacteria-Stamms (Abbildung 5).³⁶ Der kausale Zusammenhang bleibt jedoch ungeklärt.³⁷

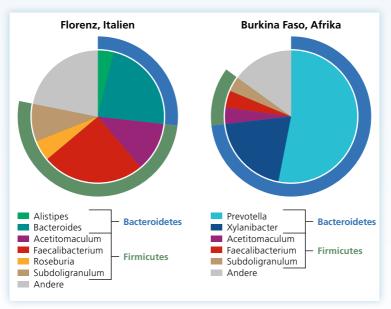


Abbildung 5: Mikrobiotazusammensetzung von Kindern mit ländlichem Wohnort in Afrika und einer ballaststoffreichen Ernährung gegenüber der Mikrobiota von Kindern in einer italienischen Großstadt mit westlicher Ernährung. Modifiziert nach³⁵

Eine veränderte Mikrobiota kann durch Wiederaufnahme der Ausgangsernährung "normalisiert" werden. Während einer diätetischen Reduktion von Ballaststoffen (zumeist unverdaulichen Kohlenhydraten) nimmt zum Beispiel die relative Häufigkeit von Ballaststoffverwertern wie Bacteroides und Eubacterium ab, wohingegen schleimdegradierende Akkermansia muciniphila relativ zunehmen.³⁸ Unklar bleibt aber, ob diese Veränderungen nachhaltig sind.

Einseitige Kostformen wie rein tierische oder pflanzliche Diäten haben ebenfalls deutliche Auswirkungen: Auf tierischen Nahrungsmitteln basierende Diäten erhöhen das Vorkommen galleresistenter Bakterien wie Bacteroidetes und verringern das Auftreten von Firmicutes, die für die Metabolisierung von Pflanzenfasern erforderlich sind.³⁹ Auf ausschließlich pflanzlicher Kost beruhende Diäten gehen mit nur geringen Auswirkungen auf die Mikrobiota, aber mit einer deutlichen Reduktion des Metaboloms einher.⁴⁰

2.2 Einfluss auf das Körpergewicht

Von großem Interesse ist eine mögliche Beeinflussung des Körpergewichts über die Mikrobiota. Fettleibigkeit ist zum Beispiel bei genetisch-bedingt fettleibigen Leptin-defizienten ob/ob-Mäusen und bei Menschen mit einer verringerten Anzahl an fäkalen Bacteroidetes und einer erhöhten Anzahl an Firmicutes assoziiert. Bei Mäusen lässt sich die Fettleibigkeit durch Transplantation dieser Mikrobiota von einer Maus auf eine andere übertragen. Der Versuch, beim Menschen das Körpergewicht durch eine fäkale Mikrobiotatransplantation nachhaltig zu beeinflussen, ist aber noch nicht gelungen.⁴¹

Beim Menschen geht außerdem ein Gewichtsverlust im Rahmen einer fett- oder kohlenhydratreduzierten Ernährung nachweislich mit einer Vermehrung der Bacteroidetes einher. Ein kausaler Zusammenhang konnte bisher aber nicht belegt werden. Eine sekundäre Folge, verursacht durch die Ernährungsumstellung, erscheint hier plausibler.⁵

Generell führen kurzfristige, moderate Umstellungen der Ernährung zu vergleichsweise mäßigen, ausgesprochen variablen und nur vorübergehenden Veränderungen, die zumeist mit einer reduzierten bakteriellen Diversität einhergehen. Eine starke Einschränkung der Energiezufuhr (um 35% über 6 Wochen) kann die bakterielle Diversität aber auch steigern, insbesondere bei Personen, die ursprünglich eine geringe Diversität aufweisen. Somit nimmt nicht nur die Qualität, sondern auch die Menge der Ernährung Einfluss.⁶ Interessanterweise ist eine höhere, fäkale, bakterielle Diversität mit einer Verringerung des CRP (C-reaktives Protein) im Serum assoziiert, was für CED relevant sein könnte.

2.3 Präbiotika

Präbiotika sind Nahrungsbestandteile, die das Wachstum von als nützlich angesehenen Bakterien anregen. Die ersten Präbiotika, denen Säuglinge typischerweise ausgesetzt sind, sind Oligosaccharide in der Muttermilch. Diese regen das Wachstum von Bifidobakterien an, die im Stuhl von gestillten Säuglingen ausgeprägter vorhanden sind als im Stuhl von Babys, die mit Säuglingsmilch gefüttert werden. Viele Unterschiede der Mikrobiota, die mit einer langfristigen pflanzlichen ballaststoffreichen Ernährung assoziiert sind, lassen sich wahrscheinlich durch ähnliche Mechanismen erklären.

Der Einfluss mehrfach ungesättigter Fettsäuren auf die Mikrobiota ist nur unzureichend verstanden. Omega-3-PUVA (polyunsaturated fatty acids) werden anti-inflammatorische, Omega-6-PUVA pro-inflammatorische Wirkungen zugeschrieben. Die PUVA-Balance ist für die Aufrechterhaltung der Darmbarriere und die Adhäsionsfähigkeit von Bakterien bedeutsam. Aussagen zu einer idealen Eubiose-fördernden PUVA-Ratio oder PUVA-Menge sind jedoch aufgrund fehlender Daten derzeit nicht möglich.⁴²

2.4 Kontrabiotika – lösliche Pflanzenfasern hemmen die Interaktion zwischen Bakterien und dem Epithel

Unter Kontrabiotika werden Nahrungsbestandteile verstanden, welche insbesondere die Adhäsion ungünstiger Bakterien wie pathogene E. coli-Stämme an das Darmepithel hemmen und dadurch einen positiven Einfluss vermitteln. Kontrabiotische Eigenschaften sind für komplexe Glykane und Glykokonjugate, die sich zum Beispiel in Pflanzenfasern von Kochbananen und Brokkoli finden, etabliert. A3-45 Kontrabiotische Wirkungen sind kaum untersucht, wären aber eine plausible Erklärung für Beobachtungen aus Kohortenstudien, in denen zum Beispiel Frauen mit einer sehr großen Aufnahme von Ballaststoffen aus Obst nur ein etwa halb so hohes Risiko aufweisen, später an einem Morbus Crohn zu erkranken.

2.5 Einfluss von Ernährungsumstellungen auf Darmerkrankungen

Ernährungsumstellungen unter Mikrobiomgesichtspunkten können neben dem Reizdarmsyndrom (RDS) mit Einschränkungen auch bei funktionellen abdominalen Beschwerden bei CED hilfreich sein. ^{47, 48} Zahlreiche klinische Studien und Metaanalysen bei Reizdarm und CED belegen, dass eine Reduktion der FODMAP-Nahrungsbestandteile (fermentierbare Oligo-, Di- und Monosaccharide und Polyole) mit einer Reduktion funktioneller Beschwerden, unabhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung, einhergeht (siehe auch Seite 29). ^{49–53}

Außer einer Reduktion von Bifidobakterien und der dadurch verursachten Reduktion der Gasbildung, ist derzeit wenig über die Mikrobiotaveränderung durch Reduktion von FODMAP bekannt.^{54, 55} Aktuell ist davon auszugehen, dass sich die beobachteten kurzfristigen Mikrobiotaveränderungen nach Ernährungsumstellung wieder zurückentwickeln.

Auch bei den CED besteht ein Stellenwert der Ernährungstherapie. Eine enterale Ernährung wird als alleinige Therapiemaßnahme bei Morbus Crohn zwar selten angewendet, es gibt aber Hinweise von schwacher Evidenz, dass zumindest bei Kindern eine enterale Ernährung mit der Wirksamkeit von Steroiden vergleichbar ist. ⁵⁶ Eine denkbare Erklärung hierfür ist, dass Bakterien im distalen Ileum Nährstoffe entzogen werden.

Fraglich ist, ob eine Ernährungsumstellung den Remissionserhalt bei Morbus Crohn begünstigen kann. Leider gibt es hierzu wenig direkte Evidenz. Die amerikanische Nurses' Health Study weist darauf hin, dass ein hoher Anteil an Ballaststoffen von Nutzen sein könnte.⁵⁷ Ein differenziertes Vorgehen ist aber notwendig, denn unlösliche Ballaststoffe (z. B. Vollkorn) sollten beispielsweise in einem akuten Schub eines Morbus Crohn gemieden werden. Lösliche Ballaststoffe, wie sie überwiegend z. B. in Bananen und Hafer vorkommen, könnten besser verträglich sein und wirken möglicherweise zusätzlich kontrabiotisch.⁵⁸

Inwiefern Lebensmittelzusatzstoffe wie Emulgatoren Einfluss auf die Mikrobiota haben, ist noch nicht eindeutig geklärt. Emulgatoren wie Polysorbat 80 (E433) können die Translokation von Bakterien durch die Darmmukosa erhöhen. Es ist denkbar, dass die erhöhte Inzidenz von Morbus Crohn in Ländern mit westlichem Lebensstil mit der gesteigerten Aufnahme von Emulgatoren zu tun haben könnte. Anderen Emulgatoren wie Phosphatidylcholin (Lecithin; E322) werden hingegen auch günstige, Schleimhautbarriere-stärkende Effekte im Dickdarm zugeschrieben.

Zusammenfassung

- Ernährungsfaktoren beeinflussen die Mikrobiota direkt und indirekt und führen zu Veränderungen im Metabolom.
- Präbiotika können das Wachstum von als nützlich angesehenen Bakterien anregen.
- Kontrabiotika hemmen die Adhäsion ungünstiger Bakterien.
- Eine Ernährung, die langfristig reich an pflanzlichen Ballaststoffen ist, ist mit einer größeren Diversität der Mikrobiota assoziiert.
- Eine fett- und zuckerreiche "westliche" Ernährung verringert die Diversität der Mikrobiota.
- Kurzfristige, moderate Ernährungsumstellungen haben nur leichte, vorübergehende Auswirkungen.
- Ernährungsumstellungen können Darmerkrankungen beeinflussen.

3 Veränderungen der Mikrobiota bei Darmerkrankungen

Der Begriff Dysbiose bezeichnet eine Vielzahl von Veränderungen, bei denen ein pro-inflammatorischer Zustand, Veränderungen der Abwehrfunktionen, Motilitätsveränderungen, Sekretionsveränderungen oder eine viszerale Hypersensitivität auftreten können.⁶¹ Mikrobiotaveränderungen werden aus diesem Grund als verursachend oder mitauslösend bei verschiedenen gastrointestinalen, metabolischen, autoimmunen, neurologischen und entzündlichen Erkrankungen diskutiert.⁶²

3.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)

Neben genetischen, immunologischen und Umweltfaktoren wird auch für Mikrobiotaveränderungen eine pathogenetische Rolle bei CED diskutiert. Insbesondere qualitative und quantitative Mikrobiotaveränderungen bei Menschen mit CED, tierexperimentelle Daten an keimfrei gehaltenen Tieren und Studien zum therapeutischen Einsatz eines Mikrobiotatransfers unterstützen diese Sichtweise.

Veränderungen der fäkalen Mikrobiota bei CED

Bei akutem Morbus Crohn und akuter Colitis ulcerosa zeigt die fäkale Mikrobiota zumeist eine verminderte Diversität. Exemplarisch findet sich bei CED zumeist eine Reduktion von Firmicutes und Bacteroidetes und eine relative Vermehrung von Proteobacteria und Actinobacteria.⁶³ Am deutlichsten ist dies bei Morbus Crohn, der mit einer eingeschränkten Vielfalt obligat anaerober Bakterien, insbesondere mit einer Verringerung von Faecalibacterium prausnitzii assoziiert ist.^{64, 65} Verschiedenste Mechanismen wie anti-inflammatorische Proteine oder Fettsäuren erscheinen für zukünftige therapeutische Ansätze interessant.⁶⁶ Tatsächlich wurde in einer Proof-of-Concept-Studie durch eine probiotische Therapie mit verschiedenen Butyrat-produzierenden Bakterien eine Verbesserung der Entzündungsvorgänge bei Morbus-Crohn-Patienten erzielt.⁶⁷ Begleitend kommt es zu einer Vermehrung fakultativ anaerober Bakterien, wie Proteobacteria

einschließlich E. coli, denen invasive, pathogene Eigenschaften zugeschrieben werden. ^{36, 68, 69}

Bei verschiedenen Tiermodellen, an denen Darmentzündungen untersucht wurden, finden sich ähnliche Veränderungen der Mikrobiota, insbesondere eine vergleichbar verminderte Diversität. Man nimmt jedoch an, dass einige oder sogar die meisten der bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa beobachteten Veränderungen des fäkalen Mikrobioms eine Folge und nicht die Ursache der Entzündung sind.

Möglicherweise sind diese Beobachtungen zukünftig in der Diagnostik und Therapieentscheidung hilfreich. Es konnte gezeigt werden, dass eine verminderte Diversität, in Verbindung mit einer Reduktion von F. prausnitzii, bei Morbus Crohn mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert ist.^{70, 71}

Veränderungen der Mukosa-assoziierten Mikrobiota bei CED

Die Untersuchung der Mukosa-assoziierten Mikrobiota zeigt deutlichere Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten mit CED als eine Untersuchung der fäkalen Mikrobiota. Zu den Unterschieden in mukosalen Proben zählen eine erhöhte Anzahl an E. coli, Veillonella spp., Haemophilus spp. und Fusobakterien sowie eine Verringerung der Anzahl diverser Bakterien, einschließlich F. prausnitzii (Abbildung 6).⁷²

Bei Colitis ulcerosa werden im mukosalen Mikrobiom vermehrt Fusobakterien beschrieben. Experimentell verursachen Fusobakterien Erosionen der Mukosa, eine pathophysiologische Bedeutung bei der Colitis ist bisher aber nicht belegt.⁶³

Spannend sind Studien, die den Zusammenhang zwischen Genotyp, Mikrobiota und Pathophysiologie untersuchen. Hier finden sich in Tierexperimenten Hinweise, dass bei einer NOD2-Dysfunktion eine Translokation von Darmbakterien in die Lamina propria begünstigt wird, was Entzündungsvorgänge fördert. Auch interessant ist das Gen ATG1666L1, das Autophagievorgänge, die für die Stabilität der intestinalen Mikrobiota bedeutend sind, kontrolliert.^{63, 73}

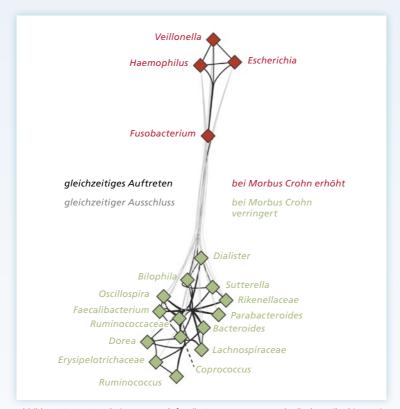


Abbildung 6: Das Korrelationsnetzwerk für die Zusammensetzung der ilealen Mikrobiota zeigt ein prominentes, gleichzeitiges Auftreten von Taxa mit demselben krankheitsassoziierten Verhalten sowie den gleichzeitigen Ausschluss von Taxa mit unterschiedlichem Verhalten. Die Knoten stellen verschiedene Taxa dar, wobei die bei Morbus Crohn reduzierten in Grün und die bei Morbus Crohn vermehrten in Rot gezeigt werden. Die Verbindungslinien zwischen den Knoten stellen Korrelationen dar, wobei dunkle Linien die wichtigsten positiven und helle Linien die wichtigsten negativen Korrelationen darstellen. Modifiziert nach 72

Veränderte Funktion der Mikrobiota bei CED

Die schnellen Fortschritte der DNA-Sequenzierungstechnologie haben ein besseres Verständnis der Diversität und Komplexität der Darmmikrobiota ermöglicht. Um die Auswirkungen von Veränderungen besser zu verstehen, konzentriert sich die Forschung inzwischen zunehmend auf eine systematische Untersuchung der verschiedenen Funktionseigenschaften der Mikrobiota. Viele Jahre lang lag der Fokus auf dem Bakterienstoffwechsel und der

Produktion kurzkettiger Fettsäuren wie Butyrat, das als Kohlenstoff- und Energiequelle für das Dickdarmepithel dient und die Differenzierung fördern kann. Jetzt weiten sich die Forschungen auf verschiedene weitere Funktionen wie den Stoffwechsel von Stickstoff, Fruktose, Mannose, Riboflavin, Schwefelverbindungen, Cystein, Methionin und Butyrat sowie die Biosynthese von Lysin aus. Vielversprechende Studien haben inzwischen gezeigt, dass die Biosynthese von Aminosäuren und die Produktion kurzkettiger Fettsäuren im akuten Schub einer CED vermindert sind, während die Synthese und der Transport antioxidativ wirkender Verbindungen (z. B. Schwefel, Cystein und Riboflavin) erhöht sind (siehe Tabelle 1).^{74, 75}

Rezidive bei Colitis ulcerosa sind hingegen mit einer erhöhten fäkalen Konzentration mukusabbauender Enzyme wie Proteasen und Mucin-Sulfatasen bakteriellen Ursprungs assoziiert. ^{76, 77} Dies unterstützt die Hypothese, dass die Colitis ulcerosa mit einer relativ oberflächlichen Entzündung assoziiert ist, die von Interaktionen zwischen Bakterien oder Bakterienkomponenten und Oberflächenepithelzellen ausgelöst wird. Zusätzlich untermauert wird dies durch den Nachweis, dass Rezidive der Colitis ulcerosa mit einem (häufig vollständigen) Verlust der adhärenten Mukusschicht assoziiert sind. ^{78, 79}

Mikrobiotatherapie mit Antibiotika

Auch wenn Metaanalysen mit schwacher Evidenz belegen, dass Antibiotika in der Therapie von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa effektiv sind, ⁸⁰ ist deren Einsatz doch kritisch zu sehen. Aufgrund der begrenzten Wirksamkeit und der Nebenwirkungen sind Antibiotika bei CED einzelnen klinischen Verlaufsformen vorbehalten. ^{81, 82} Darüber hinaus finden sich wenige Argumente für eine Antibiotikatherapie. ^{83, 84}

Vor allem Breitspektrumantibiotika sind in Bezug auf die fäkale Mikrobiota bei CED eine eher "stumpfe Waffe". Die Gabe von Antibiotika ist im Allgemeinen mit einer verringerten fäkalen Diversität verbunden, was die bei CED vorliegende fäkale Dysbiose zusätzlich begünstigt.⁷²

Zusammensetzung	Verminderte Diversität
der Mikrobiota bei CED-Patienten	Abnahme von Bacteroidetes und Firmicutes
CED-Patienten	Zunahme von Gammaproteobacteria
	Vorkommen von E. coli, besonders adhärent-invasive E. coli (AIEC)
	Vorkommen von Fusobacterium
	Verminderte Clostridia, Ruminococcaceae, Bifidobacterium, Lactobacillus
	Verminderte F. prausnitzii
Funktion der	Verminderte SCFA, Butyrat-Synthese
Funktion der Mikrobiota	Verminderte SCFA, Butyrat-Synthese Eingeschränkter Butyrat- und Propionat-Stoffwechsel
	Eingeschränkter Butyrat- und Propionat-Stoffwechsel
	Eingeschränkter Butyrat- und Propionat-Stoffwechsel Eingeschränkte Aminosäurebiosynthese
	Eingeschränkter Butyrat- und Propionat-Stoffwechsel Eingeschränkte Aminosäurebiosynthese Erhöhte Auxotrophie
	Eingeschränkter Butyrat- und Propionat-Stoffwechsel Eingeschränkte Aminosäurebiosynthese Erhöhte Auxotrophie Erhöhung des Aminosäurentransports
	Eingeschränkter Butyrat- und Propionat-Stoffwechsel Eingeschränkte Aminosäurebiosynthese Erhöhte Auxotrophie Erhöhung des Aminosäurentransports Erhöhung des Sulfattransports

Tabelle 1: Mit CED assoziierte Veränderungen der Mikrobiota und deren Funktion. SCFA: Short-chain fatty acids = kurzkettige Fettsäuren. Modifiziert nach⁷⁵

Mikrobiotatherapie mit Probiotika

Probiotika sind Bakterien, die eine nützliche oder potenziell nützliche Wirkung haben, entweder durch Produktion von Butyrat und anderen Metaboliten (Bifidobakterien, Laktobakterien) oder aufgrund anti-inflammatorischer Eigenschaften (E. coli Nissle). Die klinischen Studien zu Probiotika in der Therapie der CED sind klein, vielfach nicht randomisiert und weisen zahlreiche weitere Limitationen auf. Generell ist zu bedenken, dass keines der Probiotika auf Basis pathophysiologischer Überlegungen entwickelt wurde, sondern dass es sich bei den therapeutischen Effekten eher um Zufallsprodukte handelt.

Eine Metaanalyse randomisierter klinischer Studien kam zu dem Ergebnis, dass Probiotika wie E. coli Nissle oder eine Kombination aus Lactobacillus plantarum, Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus, Lactobacillus paracasei, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium breve, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium infantis, Streptococcus salivarius subsp. Thermophilus (VSL#3) für den Remissionserhalt der Colitis ulcerosa wirksam sind. SAUS Kleineren Pilotstudien lässt sich auch ein remissionserhaltender Effekt von Saccharomyces boulardii bei milder Colitis ulcerosa ablesen. Bei der Remissionsinduktion konnte eine Metaanalyse keine Verbesserung der Remissionsrate durch die Kombination von Probiotika mit konventionellen Therapieoptionen zeigen. Es gab aber begrenzte Hinweise, dass die "Add-on"-Therapie mit Probiotika zu einer Reduktion der Krankheitsaktivität bei Patienten mit milder bis moderater Colitis ulcerosa führen konnte. Tur Behandlung einer (chronischen) Pouchitis kann die Einnahme der Kombination VSL#3, den klinischen Studien folgend, zudem vorteilhaft sein.

Im Gegensatz zur Colitis ulcerosa gibt es aktuell keine Daten, die eine probiotische Therapie beim Morbus Crohn unterstützen.

Zusammenfassung

- Die Entzündung führt bei den CED zu Veränderungen der fäkalen Mikrobiota, insbesondere einer verminderten Diversität, einer Abnahme an Firmicutes und der Zunahme von Proteobacteria.
- Veränderungen der Mukosa-assoziierten Mikrobiota sind verglichen zur fäkalen Mikrobiota spezifischer.
- Antibiotika sind in der Therapie der CED nur in speziellen klinischen Situationen von Bedeutung.
- Probiotika können zum Remissionserhalt bei Colitis ulcerosa angewendet werden. Auch bei der Behandlung einer Pouchitis können sie zum Einsatz kommen. Bei der Remissionsinduktion sind sie, wenn überhaupt, ergänzend zur Standardtherapie sinnvoll.

3.2 Reizdarmsyndrom

Bei Patienten mit Reizdarmsyndrom (RDS) können verschiedene Veränderungen der Mikrobiota nachgewiesen werden, ein regelmäßiges Muster ist aber nicht erkennbar. Auch ob die Veränderungen ursächliche Bedeutung haben oder Folge der Erkrankung sind, ist unklar. Das RDS erfährt wissenschaftlich viel Aufmerksamkeit, was sich in regelmäßig geänderten Diagnosekriterien äußert. Aktuell gültig sind die Rom-IV-Kriterien. Die Ursachen des RDS sind vielfältig und schließen auch Veränderungen der Mikrobiota ein. Als pathophysiologisch sehr bedeutend werden die viszerale Hypersensitivität, immunologische Mechanismen sowie Veränderungen an der Darmbarriere und der gastrointestinalen Mikrobiota angesehen.

Gastrointestinale Infektionen und deren mikrobielle Konsequenzen sind als ein möglicher Auslöser für das postinfektiöse RDS gut charakterisiert.⁸⁹ Ein Beispiel sind die Erkenntnisse aus dem E. coli-O157:H7- und Campylobacter-jejuni-Ausbruch in Walkerton, Kanada, im Jahr 2000.⁹⁰ Des Weiteren sind sowohl unterschiedliche fäkale Mikrobiotazusammensetzungen als auch Dysbiosen beschrieben und können mit verschiedenen Leitsymptomen wie Schmerzen, Obstipation oder Diarrhö assoziiert werden. Oft wird eine höhere Firmicutes:Bacteroidetes-Ratio bei Reizdarmpatienten beschrieben, die Bedeutung solcher Beobachtungen ist aber völlig unklar. Als Folge der Mikrobiotaveränderungen werden mukosale Mikroentzündungen und immunologische Veränderungen beschrieben. Konsequenzen auf die Verdauungsleistung oder die intestinale Gasbildung sind bisher aber nicht näher charakterisiert.^{91–93}

Aktuell untersuchen nur wenige Studien die klinisch relevantere mukosale Mikrobiota und die erheblichen Unterschiede zwischen mukosaler und fäkaler Mikrobiota, die festgestellt werden, lassen die Relevanz fäkaler Untersuchungen mehr als fraglich erscheinen. 93, 94 Dementsprechend sind auch die aktuellen Mikrobiotaerkenntnisse diagnostisch von geringer Bedeutung und von umfangreichen Mikrobiotaanalysen wird, aufgrund fehlender diagnostischer und therapeutischer Relevanz und nicht standardisierter Testverfahren, abgeraten. Wenn bei RDS-Patienten die Diarrhö im Vordergrund steht, sollte aber eine Erregerdiagnostik im Stuhl durchgeführt werden. 95

Eine interessante Herangehensweise bieten neuere Entwicklungen wie die 16S-rRNA-basierte Vorhersage auf das Therapieansprechen. Solche Testverfahren erreichen in kleinen klinischen Studien eine Vorhersagewahrscheinlichkeit für ein mögliches Ansprechen auf eine FODMAP-reduzierte Diät von 83,4%. 96, 97

Mikrobiotatherapie beim Reizdarmsyndrom

Therapeutisch etablierte Maßnahmen bei RDS mit Bezug zur gastrointestinalen Mikrobiota sind Ernährungsumstellungen wie die FODMAP-reduzierte Diät (siehe auch Seite 18), eine gesteigerte Aufnahme präbiotischer, wasserlöslicher Ballaststoffe (z. B. Flohsamenschalen), eine Therapie mit Probiotika und mit einigen Einschränkungen auch eine Antibiotikatherapie.

FODMAP-reduzierte Diät bei Reizdarmsyndrom

Die FODMAP-reduzierte Diät ist eine in zahlreichen klinischen Studien getestete und in medizinischen Behandlungsleitlinien empfohlene Kostform zur Behandlung von Reizdarmbeschwerden. 98-100 Unter dem Akronym FODMAP werden fermentierbare Oligo-, Di- und Monosaccharide und Polyole verstanden. Diese kurzkettigen Kohlenhydrate und Zuckeralkohole werden in Dünnund Dickdarm von der Darmflora fermentiert, dabei entstehen reichlich Darmgase. Diese mikrobielle Fermentierung findet bei Gesunden und Patienten mit RDS gleichermaßen statt, bei Reizdarmpatienten verursachen diese Gase jedoch Blähbeschwerden, Darmkrämpfe und Distensionsschmerzen. Zusätzlich haben FODMAPs eine hohe Wasserbindungskapazität, was zu Stuhltexturveränderungen und erhöhtem Stuhlvolumen beiträgt. Eine Kostform wie die FODMAP-reduzierte Diät kann diese mikrobiell vermittelten Pathomechanismen verringern und dadurch Reizdarmbeschwerden lindern. Die umfangreiche weltweite Studienlage zeigt inzwischen in kurz- und langfristigen Studien eine gute Umsetzbarkeit und keine Hinweise auf Mangelzustände. Dementsprechend sollte die FODMAP-reduzierte Diät Patienten mit Reizdarmbeschwerden angeboten werden. Zur Umsetzung kann auf fachlich fundierte Materialien oder einen Ernährungsberater zurückgegriffen werden. 98 Die FODMAP-reduzierte Diät wird 4-6 Wochen sehr strikt durchgeführt, im weiteren Verlauf wird die Kostform dann individuell gelockert.¹⁰¹

半	F	F ermentierbare	Fruktane : Weizen, Roggen, Knoblauch, Artischocken, Inulin und Oligosaccharide (Ballaststoffe)	
29	0	O ligosaccharide	Galaktane : Bohnen, Linsen und Kichererbsen	
	D	D isaccharide	Laktose : Milch, Joghurt, Eiscreme und Pudding	
	Monosaccharide Glukose): Honig		Fruktose (in höherem Maß als Glukose): Honig, Agave, Wasser- melone, Äpfel, Spargel und Zuckererbsen	
	Α	Und (Engl. A nd)	und	
	Р	P olyole	Sorbitol/Mannitol: zuckerfreier Kaugummi, Brombeeren, Äpfel, Birnen, Pfirsiche, Blumenkohl, Pilze und Zuckererbsen	

Abbildung 7: Einteilung der FODMAP-Gruppen.⁴⁹

Probiotika

Nationalen und internationalen Leitlinien folgend kann bei Reizdarmbeschwerden eine symptomorientierte Mikrobiotatherapie mit Probiotika erfolgen. Zum Einsatz kommen sollten Stämme oder Kombinationsprodukte, für die in klinischen Studien eine entsprechende Wirksamkeit nachgewiesen wurde. Probiotika mit wissenschaftlicher Evidenz werden zum Beispiel in der deutschen Leitlinie der DGVS benannt und sind in Tabelle 2 aufgelistet. ⁹⁵ Auch vor dem Hintergrund eventueller Nebenwirkungen sollten auf geeignete Probiotika geachtet und ein unkritischer Einsatz vermieden werden.

Beschwerden	Probiotikum	Evidenzgrad
Obstipation	Lactobacillus casei Shirota	В
	Bifidobacterium animalis subsp. lactis DN-173010	С
	Escherichia coli Stamm Nissle 1917	С
Blähbauch/ Schmerzen	Bifidobacterium animalis subsp. lactis DN-173010	В
	Bifidobacterium infantis 35624	В
	Lactobacillus casei Shirota	В
	Lactobacillus plantarum	С
Schmerzen	Lactobacillus rhamnosus GG (nur bei Kindern)	В
	Verschiedene Kombinationspräparate	С

Tabelle 2: Die S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom gibt für oben genannte Probiotika eine belegte Wirksamkeit an.⁹⁵

Präbiotika, Synbiotika und Postbiotika

Präbiotika sind Substanzen, die das Wachstum einer mutmaßlich günstigen, zumeist Butyrat-produzierenden Laktobazillen- und Bifidobakterien-reichen Darmflora, fördern. Meist handelt es sich hierbei um unverdauliche Kohlenhydrate, die sogenannten Ballaststoffe. Beispiele für Präbiotika sind wasserunlösliche Fructooligosaccharide, Galactooligosaccharide, Inuline und wasserlösliche Ballaststoffe wie Flohsamenschalen (Psyllium/Plantago ovata) und Lactulose. Gut bekannt ist, dass präbiotische, wasserlösliche Ballaststoffe durch ihre stuhlregulierende Wirkung einen günstigen Einfluss auf Reizdarmbeschwerden haben (klinische Studien gibt es zu Psyllium). 102 Abgesehen davon gibt es zu Präbiotika keine ausreichenden klinischen Studien, die einen positiven Einfluss auf Reizdarmbeschwerden belegen. Einer Metaanalyse folgend üben Präbiotika in niedriger Dosierung und Präbiotika vom Nicht-Inulin-Fruktan-Typ einen diskret positiven Effekt auf die mikrobielle Gasproduktion und dadurch die Flatulenz aus, Fruktane vom Inulin-Typ hingegen führen zu einer Verschlimmerung der Flatulenz und sollten gemieden werden. 103 Zu weiteren Mikrobiotatherapien wie Synbiotika (Kombination aus Prä- und Probiotika), Postbiotika (Extrakte von lysierten oder abgestorbenen Bakterien) oder Vitaminen und Spurenelementen sind keine ausreichenden klinischen Studien bekannt.

Antibiotika

Bei RDS gibt es die meisten klinischen Studien mit Antibiotika aus der Familie der Rifamycine (z. B. Rifaximin). Eine Metaanalyse konnte eine moderate Wirksamkeit bei der Symptomverbesserung bei Patienten mit einem RDS ohne Verstopfung zeigen.¹⁰⁴ Dabei ist der genaue Wirkmechanismus bisher ungeklärt. Es wird vor allem eine Beeinflussung der Mikrobiota diskutiert, aber ob unter Umständen auch eine unerkannte Dünndarmfehlbesiedelung (siehe auch Seite 34) behandelt wird, ist wissenschaftlich nicht ausreichend sicher zu differenzieren.¹⁰⁵ Testverfahren mit einer ausreichenden Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik der Dünndarmfehlbesiedelung fehlen. Rifamycine inkl. Rifaximin sind in Deutschland für die Behandlung eines RDS nicht zugelassen.

Zusammenfassung

- Das Reizdarmsyndrom (RDS) kann mikrobiell induziert sein, z. B. postinfektiöses RDS.
- Veränderungen der Mikrobiota werden beim RDS regelmäßig beschrieben.
- FODMAP-reduzierte Diäten, Probiotika, Präbiotika (wasserlösliche Ballaststoffe, z. B. Flohsamenschalen) und in anderen Ländern Antibiotika sind in der Behandlung des RDS etablierte Therapieverfahren, denen ein Einfluss auf die Mikrobiota zugrunde gelegt wird. Je nach Symptomatik sollte die geeignete Therapieform ausgewählt werden.
- Die Mikrobiotacharakterisierung wird in der Zukunft möglicherweise diagnostisch oder in der Therapieentscheidung hilfreich sein, hat im Moment aber keinen Stellenwert.

3.3 Dünndarmfehlbesiedelung (SIBO)

Vom Reizdarm abgrenzen lässt sich das Krankheitsbild der Dünndarmfehlbesiedelung (small intestinal bacterial overgrowth; SIBO) und das eher selten berichtete und unklare Krankheitsbild der Pilz-Fehlbesiedelung (small intestinal fungal overgrowth; SIFO). Unter einer SIBO wird eine vermehrte bakterielle Besiedelung des Dünndarms und/oder ein verändertes Dünndarmmikrobiom verstanden, das mit Beschwerden einhergehen kann. Sowohl die deutsche als auch die englische Bezeichnung sind daher nicht ganz zutreffend.

Diagnostik

Diagnostischer Goldstandard zum Nachweis einer SIBO ist der kulturelle Nachweis der Mikroben aus dem Jejunalsaft. Hier werden Konzentrationen von > 10^5 koloniebildenden Einheiten/mL als diagnostischer Grenzwert angegeben. Wegen des hohen Aufwands wird in der klinischen Routine der Glukose-Atemtest eingesetzt, der in klinischen Studien aber sehr heterogene Ergebnisse im Bereich Sensitivität und Spezifität aufweist. Diagnostik empfohlen, die Spezifität ist bei diesem Testverfahren aber noch niedriger. Weitere Labortests auf erhöhtes Stuhlfett, erniedrigtes Vitamin B_{12} oder erhöhte Folsäure im Serum sind hinweisend, aber nicht ausreichend spezifisch.

Zwischen den Krankheitsbildern RDS und SIBO besteht eine große Schnittmenge, insbesondere wenn Blähungen und weicher Stuhlgang die führenden Symptome sind. Aufgrund der unsicheren Diagnostik wird daher diskutiert, dass ein SIBO beim RDS vom Diarrhö-Typ möglicherweise sehr häufig ist. Verschiedene Publikationen berichten von z. T. mehr als 50% SIBO bei Reizdarmpatienten. Wirklich belastbare Daten zur SIBO-Prävalenz in der Normalbevölkerung oder im Reizdarmkollektiv gibt es aber nicht. 110, 111 Eine Übersicht zu SIBO-Prävalenzen in Zusammenhang mit verschiedenen Krankheitsbildern finden Sie in Tabelle 3. Auch bei CED-Patienten findet sich in bis zu 22% der Fälle eine SIBO. 112

	Prävalenz (%)
Normale Population	
Gesunde Studienkontrolle	0–20
Dysmotilität/Darmwandverletzung	
Zöliakie	9–67
Bindegewebserkrankungen, z. B. Sklerodermie	43–55
Morbus Crohn	25–88
Diabetes mellitus	8–44
Schilddrüsenüberfunktion	54
Unspezifische Dysmotilität	76
Strahlungsbedingte Enteropathie	26
Colitis ulcerosa	81
Verschiedenes	
Chronisches Müdigkeitssyndrom	81
Chronische Pankreatitis	34–92
Medikamenten-induzierte Hemmung der Säuresekretion	26–75
Nierenversagen	36
Fibromyalgie	93
Reizdarmsyndrome	4–78
Immunschwächesyndrom	30–50
Leberzirrhose	17–36
Adipositas	17–41
Parenterale Ernährung	70
Rosacea	46
Neuromuskuläre Erkrankungen	
Muskeldystrophie	65
Morbus Parkinson	54
Operation	
Abdominale Operationen	82
Bilaterale trunkale Vagotomie	93
Gastrektomie	63–78
lleozökale Klappenresektion	32
Roux-en-Y Rekonstruktion	86

Tabelle 3: SIBO-Prävalenzen in verschiedenen Kollektiven. Modifiziert nach¹¹³

Anamnestisch ist bei Verdacht auf eine SIBO unter anderem auf Antibiotikatherapien im Zeitraum des Beschwerdebeginns zu achten. Ernährungsfaktoren werden als Mitauslöser vermutet, insbesondere eine zucker- und kohlenhydratlastige Ernährung. Pathophysiologisch bedeutsam sind ileozökale Resektionen, sekundäre Motilitätsstörungen wie bei Bindegewebserkrankungen oder Diabetes mellitus, aber auch alimentär verursachte Motilitätsstörungen durch Alkoholkonsum oder zu häufige Mahlzeiten. Diese alimentären Faktoren unterdrücken die den Dünndarm reinigenden migrierenden Motorkomplexe (MMC) und begünstigen dadurch das Auftreten einer SIBO.^{114, 115}

SIBO-Therapie

Antibiotika

Bei der Therapie der SIBO handelt es sich um eine Mikrobiotatherapie. Darmselektive Antibiotika, wie z. B. Rifaximin, sind in dieser Indikation am intensivsten getestet. Eine Metaanalyse konnte die Wirksamkeit nachweisen, deutet aber auch auf die schwache Qualität der Studien hin.^{116, 117} In Deutschland ist Rifaximin nicht für die Behandlung einer SIBO zugelassen. Alternativ kommen, ebenfalls ohne Zulassung, Metronidazol, Ciprofloxacin, Doxicyclin und weitere Antibiotika infrage, hier ist die Evidenz aber weniger gut.¹¹⁸ Zudem sollte das ungünstige Nebenwirkungsprofil von Ciprofloxacin berücksichtigt werden.

Ernährung

Eine oftmals propagierte diätetische Behandlung der SIBO mit einer FODMAP-reduzierten Diät oder einer zuckerreduzierten Ernährung ist im SIBO-Kollektiv nicht standardisiert untersucht. In Analogie zur Reizdarmbehandlung ist ein solches Vorgehen aber Erfolg versprechend und daher bei Ablehnung einer Antibiotikatherapie oder in Ergänzung zu einer Antibiotikatherapie eine Überlegung wert.

Probiotika

Probiotika können nach aktuellem Kenntnisstand eine SIBO nicht verhindern, können aber Reizdarmbeschwerden verbessern. Ob SIBO-artige Beschwerden und weitere systemische Beschwerden durch Probiotika ausgelöst werden können, wird kontrovers diskutiert.^{119, 120}

- Die Dünndarmfehlbesiedelung (SIBO) beschreibt eine Überbesiedelung und/oder Fehlbesiedelung des Dünndarms, die mit Beschwerden einhergehen kann.
- Bei Reizdarm- und CED-Patienten ist eine SIBO häufig. Aufgrund der Überlappung der Krankheitsbilder und der nicht sehr sensitiven Testung kann eine Therapie auch bei starkem klinischen Verdacht erfolgen.
- Antibiotika (insbesondere Rifaximin) sind laut einer Vielzahl von kleinen Studien hilfreich, es fehlen aber groß angelegte klinische Studien. Die SIBO-Therapie mit Rifaximin ist in Deutschland nicht zugelassen. Die FODMAP-reduzierte Diät oder Zuckerrestriktion sind möglicherweise ergänzend sinnvoll. Alternativ sind Probiotika nützlich, sofern Antibiotika nicht gewünscht sind.

3.4 Reisediarrhö

Trotz einer Vielzahl vorhandener Studien untersuchen nur wenige Arbeiten Mikrobiotaveränderungen vor, während und nach einer Reisediarrhö sowie die Therapiefolgen auf die Mikrobiota. Enterotoxin-bildende E. coli (ETEC), Shigellen, Campylobacter und Noroviren sind die häufigsten Erreger einer Reisediarrhö, meist lässt sich jedoch kein auslösender Erreger identifizieren.

Die Dysbiose während einer Reisediarrhö führt unabhängig vom verursachenden Erreger nahezu regelmäßig zu einer hohen Firmicutes:Bacteroidetes-Ratio. 121 Welche Faktoren zur Reisedysbiose führen, ist bislang unklar. Veränderungen der Ernährung und im Schlafverhalten, Stress durch die Reisetätigkeit oder ein erhöhter Kontakt mit anderen Menschen sowie die Variabilität der Erreger der Reisediarrhö können daran beteiligt sein. 122 In einer Studie an gesunden Probanden, bei denen Mikrobiotaanalysen vor und während einer ETEC-Infektion sowie während einer folgenden Antibiotikatherapie untersucht wurden, fanden sich signifikante Mikrobiotaveränderungen, die jedoch hochvariabel waren. Bei den meisten Probanden normalisierte sich die Mikrobiota nach 3 Monaten wieder. 123 Eine vergleichbare Variabilität an Mikrobiotaveränderungen zeigte sich auch in weiteren Studien, sodass aktuell keine für die Reisediarrhö typischen Mikrobiotaveränderungen benannt werden können. 124 Die Suche nach einer Mikrobiota, die mit einer erniedrigten Resistenz gegenüber Erregern der Reisediarrhö assoziiert ist, ist ein weiterer Ansatz und zumindest präklinisch erfolgreich. Die Hoffnung lautet demnach, dass zukünftig Stuhlmikrobiotaanalysen das Risiko einer Reisediarrhö vorhersagen können.¹²⁵

Prävention mit Antibiotika

Prophylaktische Antibiotikagaben mit verschiedenen Antibiotika, allen voran nicht resorbierbare Rifamycin-Derivate wie Rifaximin, können eine Reisediarrhö in gewissen Grenzen verhindern. Derartige prophylaktische Einnahmen werden aber nur bei besonderen Risikopatienten, z. B. mit schweren vorbestehenden Erkrankungen, empfohlen und sind in Deutschland nicht zugelassen.¹²⁶

Prävention mit Prä- und Probiotika

Zu möglichen protektiven Prä- oder Probiotikaeffekten hinsichtlich einer Reisediarrhö existieren nur wenige Informationen, die einen Einsatz rechtfertigen. Eine Metaanalyse fand bei 12 randomisierten klinischen Studien, dass aktuell nur Saccharomyces boulardii (eingenommen ab 5 Tage vor Reiseantritt) zur Prävention geeignet ist.¹²⁷

Therapie mit Antibiotika

Therapeutisch wird aufgrund der zumeist bakteriellen Ursache und der oftmals nicht vorhandenen mikrobiologischen Stuhluntersuchung eine empirische Antibiotikatherapie gewählt. Diese sollte aber aufgrund des meist milden und selbstlimitierenden Verlaufs der Reisediarrhö nicht unkritisch erfolgen. Früher verwendete Antibiotika wie Trimethoprim/Sulfamethoxazol und einzelne Fluoroquinolone sind beim zu erwartenden Keimspektrum günstig, jedoch durch Resistenzentwicklungen in ihrer Wirksamkeit limitiert ^{128, 129}

Gerade im Bereich der Reisediarrhö besteht ein hohes Maß an Selbstmedikation. Fragen hierzu treten daher oft im Rahmen der Beratung zur Reisevorbereitung auf.

Im Rahmen der empirischen Selbstmedikation sind Azithromycin (in Deutschland nicht zugelassen), Fluoroquinolone (Ciprofloxacin) und Rifaximin etablierte antibiotische Therapiemaßnahmen. Neu in Deutschland zugelassen ist das mit Rifaximin verwandte ebenfalls kaum resorbierbare Rifamycin SV-MMX®, welches durch eine spezielle Formulierung vorwiegend im distalen Ileum und Kolon freigesetzt wird.¹³⁰ Die kaum resorbierbaren Antibiotika dürfen dabei nicht bei einer Reisediarrhö mit bestehender Dysenterie angewendet werden. Für Rifaximin konnte gezeigt werden, dass die residuale Kolonflora nur minimal beinflusst wird.^{131, 132} Rifamycin SV-MMX® war genauso effektiv in der Behandlung von moderater Reisediarrhö wie Ciprofloxacin, aber gleichzeitig mit einem geringeren Risiko für den Erwerb von Antibiotika-resistenten ESBL-PE (Extended-Spectrum Beta-Laktamase-produzierende Escherichia coli) assoziiert.¹³⁰

- Variable Mikrobiotaveränderungen treten bei der Reisediarrhö regelmäßig auf.
- Prophylaktische Antibiotikagaben sind nur bei Risikopatienten empfohlen.
- Probiotika wie Saccharomyces boulardii sind bei Wunsch nach Prophylaxe eine mögliche Maßnahme.
- Sofern klinisch notwendig, kann eine empirische Antibiotikatherapie sinnvoll sein, Rifamycin-Derivate sind dabei vorteilhaft.

4 Clostridioides-difficile-Infektion (CDI) und Fäkaltransplantation

4.1 Clostridioides-difficile-Infektion

Clostridioides (Clostridium) difficile verursacht ca. 15–20% der Antibiotika-assoziierten Durchfallerkrankungen und mehr als 95% der Fälle von pseudomembranöser Kolitis.¹³³ Seit dem Jahr 2003 wird weltweit nicht nur über eine Zunahme der Inzidenz der CDI, sondern auch der Schwere der Erkrankungen berichtet.¹³⁴

Das obligat anaerob wachsende, grampositive Stäbchenbakterium kommt ubiquitär in der Umwelt sowie im Darm von Tier und Mensch vor. Die Übertragung erfolgt fäkal-oral. Die Fähigkeit zur Bildung aerotoleranter Sporen verleiht C. difficile Toleranz gegen Hitze, Austrocknung sowie vielen Desinfektionsmitteln. In anaerober Umgebung bilden pathogene Stämme die Toxine TcdA und TcdB, die zu einer zytotoxischen Schädigung der intestinalen Mukosa und in der Folge zu Diarrhö und Kolitis führen. Ein weiteres binäres Toxin (CDT) wird zusätzlich in einigen virulenten Stämmen exprimiert, seine Rolle in der Pathogenese der Erkrankung ist aber bisher nicht geklärt.¹³⁵

Das klinische Bild umfasst mit zunehmendem Schweregrad: 136, 137

- asymptomatische Besiedelung
- Durchfall ohne Kolitis (wässrig, schleimig, ohne Blutbeimengung)
- Kolitis ohne Bildung von Pseudomembranen
- pseudomembranöse Kolitis
- fulminante Kolitis

Die Letalität einer CDI wird mit 1–2% angegeben, kann aber bei älteren Patienten mit Komorbiditäten und beim Vorhandensein hypervirulenter Stämme deutlich höher sein. Aktuellere Daten gehen von einer 1-Jahresmortalität bei stationären Patienten von 21,6% für das Erstereignis und 40% ab dem ersten Rezidiv aus. 139

Risikofaktoren für die Entwicklung einer CDI¹⁴⁰

Als wichtigster Risikofaktor für eine CDI gilt die Störung der intestinalen Mikrobiota durch Antibiotikaexposition. Weitere Risikofaktoren sind:

- hohes Lebensalter (über 65 Jahre)
- Hospitalisierung bzw. stattgehabte Hospitalisierung innerhalb der letzten 3 Monate bzw. Unterbringung in Gemeinschaftseinrichtungen des Gesundheitssystems
- zwei oder mehr Komorbiditäten
- frühere CDI
- Chronische Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren
- Immundefekte oder iatrogene Immunsuppression

Therapieempfehlungen bei CDI¹⁴⁰

Nur bei leichtem Krankheitsbild kann unter engmaschiger klinischer Beobachtung der Spontanverlauf abgewartet und auf eine spezifische Therapie verzichtet werden. In allen anderen Fällen sollte frühzeitig eine spezifische Therapie mit Vancomycin oder Fidaxomicin eingeleitet werden, bei schwerem Verlauf bereits parallel zur Diagnostik. Im direkten Vergleich zeigen Vancomycin und Fidaxomicin vergleichbare initiale klinische Heilungsraten, unter Fidaxomicin kam es jedoch zu signifikant weniger Rezidiven (13% vs. 24,6%) und damit verbunden zu signifikant höheren Raten für anhaltende Remission (78,6% vs. 66,4%).141 Daher stellt Fidaxomicin eine gute Therapieoption für Patienten mit einem erhöhten Risiko für die rezidivierende CDI dar. Eine Therapie mit Metronidazol ist allenfalls in sehr milden Fällen oder bei Nicht-Verfügbarkeit anderer Arzneimittel angebracht. 142 Eine Therapie mit einem Antikörper gegen Toxin B, begleitend zur Standardtherapie, erniedrigt das Risiko eines Rezidivs und ist bei Patienten mit einem stark erhöhten Rezidivrisiko angemessen. 143, 144

Mikrobiotaveränderungen unter Therapie

Auch die zur Therapie der CDI eingesetzten Antibiotika haben Auswirkungen auf die intestinale Mikrobiota und tragen dadurch selbst zum Rezidivrisiko bei.¹⁴⁵

Rezidive einer CDI treten in ca. 20% der Fälle auf. Die Therapie des ersten Rezidivs kann analog zur Ersterkrankung erfolgen, der Wechsel auf ein alternatives Antibiotikum erscheint aber sinnvoll. Ab dem zweiten Rezidiv kann die Therapie auch mit einem Vancomycin-Ausschleich- bzw. -Pulsschema erfolgen, sofern die etablierten Arzneimittel ausgeschöpft sind. Diese Vorgehensweisen sind in klinischen Studien aber nicht systematisch untersucht.¹⁴⁰

4.2 Fäkaler Mikrobiomtransfer (FMT)

FMT bei rezidivierender CDI

In Fällen, in denen medikamentös keine dauerhafte Remission der CDI erfolgt, kann die Fäkaltransplantation sehr effektiv eingesetzt werden und wird in aktuellen europäischen Leitlinien ausdrücklich als Therapie empfohlen. Die etwas älteren deutschen Leitlinien sprechen diesbezüglich eine offene Empfehlung aus ("Kann"-Empfehlung).¹⁴⁰

Mittlerweile belegt eine große Metaanalyse die gute Wirksamkeit des FMT bei rezidivierenden CDI-Erkrankungen mit einer überlegenen Wirksamkeit gegenüber Vancomycin (RR 0,23) und einer klinischen Remissionsrate von 92%. Darüber hinaus wurde ein signifikanter Vorteil bei der Applikation über den unteren gegenüber dem oberen Gastrointestinaltrakt beobachtet (95% vs. 88%).¹⁴⁶ Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine Studie mit weltweit gepoolten Daten aus 24 Publikationen: Die höchsten Ansprechraten erreichten retrograde und koloskopische Applikationen (91% bzw. 92%). Daten der deutschen MicroTrans-Registerstudie zeigen bei Patienten mit rezidivierenden CDI nach FMT primäre und sekundäre Remissionsraten von 78,3% und 85,9% nach 90 Tagen. Behandlungsbedingte Nebenwirkungen traten bei 12% der Patienten auf, die häufigsten waren Übelkeit (3,8%), Fieber und abdominale Schmerzen (je 2,4%).¹⁴⁷

FMT bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und Reizdarmsyndrom

Der erfolgreiche Einsatz des FMT bei rezidivierenden CDI-Erkrankungen hat zu Überlegungen geführt, das Verfahren auch bei anderen gastrointestinalen Erkrankungen mit zugrunde liegender oder begleitender Dysbiose anzuwenden.

Vielversprechende Ergebnisse zeigen sich mittlerweile bei Patienten mit Colitis ulcerosa: So führte der FMT per Koloskopie plus mehreren Einläufen über 8 Wochen zu einer größeren mikrobiellen Diversität und einer veränderten Zusammensetzung in Stuhlproben und Kolonbiopsien. Das Erreichen einer Remission war mit dem Vorhandensein von Eubacterium und Roseburia species sowie einer erhöhten Synthese kurzkettiger Fettsäuren und sekundärer Gallensäuren verbunden.¹⁴⁸ Anhand einer Auswertung 4 randomisierter klinischer Studien erreichten 28% der Patienten nach FMT eine klinische Remission, 49% ein klinisches Ansprechen und 14% eine endoskopische Remission. 149 Eine Metaanalyse, die zusätzlich 20 Kohortenstudien einschloss, fand eine Remissionsrate von 33% und eine klinische Ansprechrate von 52% nach FMT.¹⁵⁰ Zu beachten gilt, dass der FMT in den verschiedenen Studien unterschiedlich und zumeist repetitiv eingesetzt wird. Eine 3-malige Behandlung über 7 Tage (1 koloskopischer FMT, 2 Einläufe) mit anaerob behandeltem Spendermaterial führte bei Patienten mit milder bis moderater Colitis ulcerosa nach 8 Wochen zu höheren Remissionsraten als der vergleichende autologe FMT (klinische Remissionsrate 55% vs. 23%; steroidfreie Remissionsrate 32% vs. 9%). 42% der Patienten mit Spender-FMT konnten die Remission sogar über 12 Monate aufrechterhalten.¹⁵¹ Mit einer koloskopischen FMT-Erhaltungstherapie über 48 Wochen erreichten 87,1% der Patienten eine steroidfreie klinische Remission, 58,1% eine endoskopische Remission und 45,2% eine histologische Remission. 152 Die tägliche Anwendung von Multidonor-FMT-Kapseln über 50 Tage verbesserte die Symptome und Lebensqualität und führte zu einer Abnahme des fäkalen Calprotectins.¹⁵³ Trotz der zahlreichen vielversprechenden Ansätze existiert noch kein einheitliches oder zumindest vergleichbares Vorgehen.

Die Datenlage für FMT zur Behandlung von Morbus Crohn ist weitaus weniger überzeugend und weniger umfangreich. Eine Metaanalyse berichtet über klinische Remissionen bei 52% und ein klinisches Ansprechen bei 63% der Patienten, die eingeschlossenen Studien sind aber von kleiner Patientenzahl und niedriger Qualität.¹⁵⁰

Bei Patienten mit Reizdarmsyndrom erbringen Interventionen mit FMT unterschiedliche Ergebnisse: Eine Studie ergab eine signifikante Symptomlinderung (65% Verum vs. 43% Placebo), Steigerung der Lebensqualität (OR: 3,8) und Reduktion von Abgeschlagenheit (OR: 4,4) durch einen einmaligen koloskopischen FMT gegenüber Placebo nach 3 Monaten. 154, 155 Eine zweite Studie zeigte zwar eine größere fäkale Diversität nach der Gabe von FMT-Kapseln, jedoch eine geringere Beschwerdelinderung gegenüber der Placebogruppe. 156 In einer anderen klinischen Studie konnte eine Symptomlinderung durch FMT mit Stuhl-Kapseln jedoch nicht bestätigt werden. 157 In einer weiteren Studie verbesserten sich nach koloskopischem FMT interessanterweise vor allem psychische Symptome wie Depression und Angst sowie die mikrobiotische Diversität. 158 Die Ergebnisse einer weiteren Untersuchung deuten darauf hin, dass Bifidobacterium-reiche Fäkalspenden ein positiver Prädiktor für einen erfolgreichen FMT sind.159

Eine Metaanalyse kommt zu dem Ergebnis, dass endoskopische Applikationen im Gegensatz zu Kapsel-Applikationen positive Ergebnisse erbringen. In diesem Zusammenhang sehr interessant ist, dass eine einmalige gastroskopische Applikation gemäß einer großen kontrollierten Studie zu signifikanten Verbesserungen der Lebensqualität sowie von Begleitsymptomen wie Abgeschlagenheit in 89,1% der Verumgruppe mit 60 g FMT vs. 23,6% bei Placebobehandlung führt.

Eine eindeutige Aussage bezüglich einer Wirksamkeit beim Reizdarmsyndrom ist aufgrund der Variabilität des Krankheitsbildes und der publizierten Ergebnisse aktuell nicht möglich, sodass weitere Studien abzuwarten sind.

- Der FMT ist bei der rezidivierenden CDI eine wirksame Therapiemaßnahme, die in Leitlinien empfohlen wird.
 Die Applikation in den unteren Gastrointestinaltrakt ist mit der höchsten Erfolgsrate verbunden.
- In anderen gastrointestinalen Indikationen ist der FMT kein etabliertes Therapieverfahren. Vielversprechend erscheinen die Daten zum FMT bei Colitis ulcerosa und beim Reizdarmsyndrom.
- Trotz aussichtsreicher Ergebnisse des FMT bleiben noch viele Fragen offen, so beispielsweise die Bestimmung des optimalen Spenders, die beste Dosierung und der am besten geeignete Applikationsweg.

5 Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse

Die gastrointestinale Mikrobiota beeinflusst Emotionalität und Funktion des zentralen Nervensystems des Wirts. Die genauen Mechanismen sind zumeist unbekannt, schließen aber neuronale, immunologische und humorale Mechanismen ein (Abbildung 8).¹⁷²

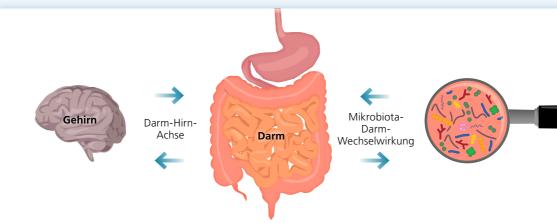


Abbildung 8: Integration der Mikrobiota in die Darm-Hirn-Achse. Es wird angenommen, dass durch verschiedene Mechanismen das Gehirn die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota beeinflussen kann, während die Mikrobiota ebenfalls das Gehirn beeinflussen kann. Die Kommunikation dieser Systeme ist dabei bidirektional.

Aus der klinischen Behandlung der hepatischen Enzephalopathie wissen wir sehr gut, dass die Beeinflussung der Darmflora durch Antibiotika und Laxanzien zu einer Reduktion systemischer mikrobieller Neurotoxine führen kann, die unbehandelt zentralnervöse Symptome verursachen.¹⁶²

Auch bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen ist die gastrointestinale Mikrobiota Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. Tierexperimentell lassen sich verschiedenste Verhaltensweisen, z. B. im Zusammenhang mit Depressionen und Angsterkrankungen, durch Veränderungen der Darmflora beeinflussen. ¹⁶³ Diese Erkenntnisse könnten pathophysiologisch oder therapeutisch bedeutend sein. Humane Erkenntnisse sind aktuell

geprägt von Fall-Kontroll-Studien, zu denen es aufgrund der Vielzahl bereits metaanalytische Auswertungen gibt. Dabei lassen sich zahlreiche Unterschiede zwischen Patienten mit depressiven Erkrankungen und gesunden Kontrollen beschreiben, die in den Stämmen (Phyla) Bacteroidetes, Fusobacteria, Proteobacteria, Actinobacteria und Firmicutes auftreten.¹⁶⁴ Die beschriebenen Unterschiede sind jedoch ausgesprochen variabel.

Vielversprechender erscheinen hingegen Untersuchungen zur metabolischen Kapazität der Mikrobiota. Viele der bei Depression beschriebenen Veränderungen lassen im Moment eine reduzierte metabolische Kapazität für Kohlenhydrate vermuten, der wirkliche Nachweis steht aber noch aus.¹⁶⁴ Grundlagenwissenschaftler berichten, dass Bakterienmetabolite wie die kurzkettigen Fettsäuren antidepressive Wirkungen haben, die Neurotransmittersynthese stimulieren und neuroprotektiv wirken können.^{165, 166} Alle genannten Funktionen lassen einen Zusammenhang zwischen Mikrobiota und psychiatrischen Erkrankungen greifbar erscheinen.

Funktionelle Kernspinuntersuchungen finden ebenfalls Belege für eine Bedeutung der Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse bei psychiatrischen Erkrankungen. So führte bei gesunden Probanden die Einnahme eines Multi-Spezies-Probiotikums zu Veränderungen emotionaler Reaktionen, die verschiedenen Hirnregionen, z. B. der Inselregion, zugeordnet werden können. 167 Bei Patienten mit Reizdarmsyndrom reduzierte die regelmäßige Einnahme von Bifidobacterium longum neuronale Reaktionen auf emotional negative Stimuli im limbischen System. 168

Bei anderen Erkrankungen ist die Bedeutung der Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse weniger gut untersucht. Bei der Multiplen Sklerose werden Veränderungen in der gastrointestinalen Mikrobiota als pathophysiologisch bedeutend diskutiert.^{169–171}

Die erweiterte Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse ist dementsprechend von großem Interesse. Aktuell ist aber zu wenig darüber bekannt, welche Mikroben, Stoffwechselpfade oder Signalwege dabei involviert sind ¹⁷²

- Die gastrointestinale Mikrobiota beeinflusst auch verschiedene darmferne Erkrankungen, wie z. B. die hepatische Enzephalopathie.
- Auch Depressionen und Angsterkrankungen sind mit Veränderungen der Mikrobiota assoziiert, die beschriebenen Veränderungen sind jedoch ausgesprochen variabel.
- Funktionelle Kernspinuntersuchungen belegen Zusammenhänge zwischen der Mikrobiota und der Aktivität verschiedener Hirnregionen, die zugrunde liegenden Mechanismen sind aber nicht charakterisiert.

6 Mikrobiota-schützende Maßnahmen

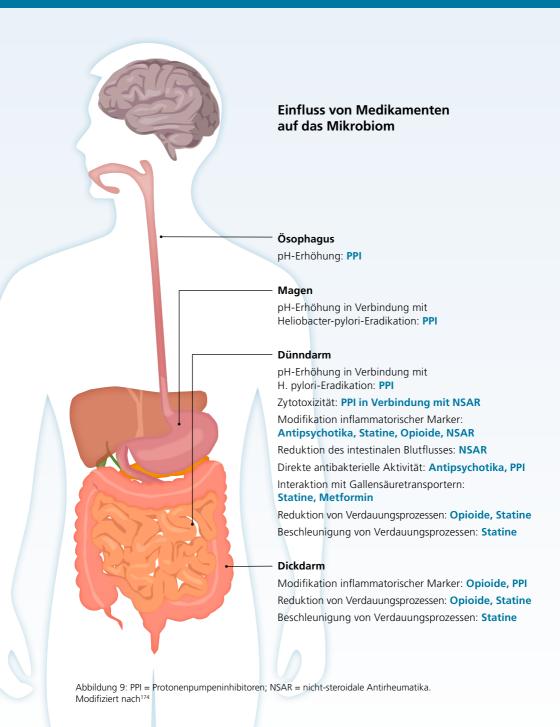
Klinische Studien, die Gefahren einer Mikrobiomtherapie standardisiert untersuchen, sind Mangelware, dennoch ist einiges bekannt, das berücksichtigt werden sollte.

6.1 Lebensstil und Ernährung

Bei den Mikrobiota-schützenden Maßnahmen steht der prophylaktische Mikrobiotaschutz an vorderster Stelle. Ein gesunder Lebensstil mit ausreichender körperlicher Betätigung und ausgewogener Mischkost fördert nach heutigem Wissensstand eine eubiotische Darmflora. ^{19, 173} Verschiedene Eliminationsdiäten erscheinen diesbezüglich eher ungünstig. ¹⁷³ Zu den Eliminationsdiäten zählen im weitesten Sinne auch eine vegetarische oder vegane Ernährung, deren Mikrobiomkonsequenzen sich durch gastrointestinale Symptome zeigen und deren langfristige Gefahren wir noch nicht kennen.

6.2 Medikamente

Antibiotika und andere Medikamente (z. B. Protonenpumpeninhibitoren; PPI) sind in ihren Mikrobiomkonsequenzen gut bekannt.¹⁷⁴ Die Mechanismen der Mikrobiotabeeinflussung finden Sie in Abbildung 9. Antibiotika schädigen die Darmflora direkt und sind mit der Antibiotika-assoziierten Diarrhö, C. difficile-Infektionen (CDI) oder dysbiotischen Veränderungen assoziiert.¹⁷⁵ PPI werden mit Dünndarmfehlbesiedelung, einem erhöhten Risiko einer C. difficile-Besiedelung und gastrointestinalen Infekten in Zusammenhang gebracht, die Studienlage hierzu ist aber teilweise widersprüchlich.¹⁷⁶



6.3 Prävention und Protektion

Probiotika sind hilfreich um negativen Folgen einer Therapie vorzubeugen. Gut etabliert sind Probiotikatherapien zur Prävention einer Antibiotika-assoziierten Diarrhö oder einer C. difficile-Infektion (CDI).¹⁴⁰ Auch zur Unterstützung des Therapieerfolgs und zur Vermeidung von Rezidiven einer CDI erscheint eine begleitende Therapie mit Probiotika hilfreich.¹⁷⁷ Nicht ausreichend wissenschaftlich belegt ist hingegen ein Einsatz von Probiotika zur Erhöhung der allgemeinen Gesundheit und zum prophylaktischen Schutz der Darmbarriere.

6.4 Nebenwirkungen der Probiotikatherapie

Aktuell werden Probiotikatherapien mit Bakterien wie Lactobacillus und Bifidobacteria untersucht. Hierzu gehören neben Nahrungsergänzungsmitteln auch fermentierte Produkte mit lebenden Bakterien wie in Joghurt und Sauerkraut. Die Einnahme derartiger Produkte kann jedoch zu Dünndarmfehlbesiedelung, Meteorismus, postprandialer abdominaler Distension, abdominalen Schmerzen, einer metabolischen Laktatazidose sowie einem Benebelungsgefühl (engl. foggy mind) führen.^{120, 178, 179} Weiterhin sind für Saccharomyces-Probiotika Einzelfallberichte über septische Krankheitsbilder bekannt.¹⁸⁰ Über die Häufigkeit solcher Nebenwirkungen sind jedoch keine ausreichenden Informationen erhältlich.

Die Symptome sollten durch Beendigung der Probiotikaeinnahme und falls erforderlich mit zielgerichteter Antibiose oder Antimykose kontrolliert werden. 120, 180–182

6.5 Nebenwirkungen der Fäkaltransplantation

Große Unsicherheit herrscht auch bei möglichen Nebenwirkungen der Fäkaltransplantation. Einzelfallberichte zu Gewichtsveränderungen sind spärlich. Vor dem Hintergrund der breiten Erfahrungen in der Behandlung der rezidivierenden CDI in einem oftmals multimorbiden, alten und immunsupprimierten Patientenkollektiv erscheint die akute Nebenwirkungsgefahr, abgesehen

von Nebenwirkungen der Prozedur, als eher gering.¹⁸³ Unklar verbleiben aber mögliche langfristige Folgen durch Übertragung von unbekannten oder multiresistenten Pathogenen.

- Lebensstil, Ernährung und Medikamente haben einen ausgeprägten Einfluss auf die Mikrobiota.
- In der Prävention der Antibiotika-assoziierten Diarrhö und der CDI sind Probiotika in verschiedenen klinischen Szenarien hilfreich.
- Mikrobiomtherapien wie Fäkaltransplantation und die Einnahme von Probiotika können zu negativen Effekten führen, sodass ein kritischer Einsatz ratsam ist.

7 Referenzen

- 1 Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. Cell. 2006;24;124(4):837-48.
- 2 Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature. 2010;464(7285):59-65.
- 3 Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. Cell. 2016;164(3):337-40.
- 4 Dave M, Higgins PD, Middha S, Rioux KP. The human gut microbiome: current knowledge, challenges, and future directions. Transl Res. 2012;160(4):246-57.
- 5 Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. Nutr Rev. 2012;70 Suppl 1:S38-S44.
- 6 Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. Nature. 2013;500(7464):585-8.
- 7 Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. World J Gastroenterol. 2016;22(7):2219-41.
- 8 Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. FEMS Microbiol Rev. 2014;38(5):996-1047.
- 9 Siezen RJ, Kleerebezem M. The human gut microbiome: are we our enterotypes? Microb Biotechnol. 2011;4(5):550-3.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011;473(7346):174-80.
- 11. Vuik F, Dicksved J, Lam SY, Fuhler GM, van der Laan L, van de Winkel A, et al. Composition of the mucosa-associated microbiota along the entire gastrointestinal tract of human individuals. United European Gastroenterol J. 2019;7(7):897-907.
- 12. Lynch SV, Phimister EG, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. New Engl J Med. 2016;375(24):2369-79.
- 13. Human Microbiome Project Consortium Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature. 2012;486(7402):207-14.
- Albenberg LG, Wu GD. Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. Gastroenterology. 2014;146(6):1564-72.
- 15. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. Pediatr Allergy Immunol. 2014;25(5):428-38.
- Perez-Cobas AE, Artacho A, Knecht H, Ferrus ML, Friedrichs A, Ott SJ, et al. Differential effects of antibiotic therapy on the structure and function of human gut microbiota. PLoS One. 2013;8(11):e80201.
- Perez-Cobas AE, Gosalbes MJ, Friedrichs A, Knecht H, Artacho A, Eismann K, et al. Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach. Gut. 2013;62(11):1591-601.
- Marques TM, Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, Ryan CA, Stanton C. Programming infant gut microbiota: influence of dietary and environmental factors. Curr Opin Biotechnol. 2010;21(2):149-56.

- Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, Lucey AJ, Humphreys M, Hogan A, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. Gut. 2014:63(12):1913-20.
- Nagpal R, Mainali R, Ahmadi S, Wang S, Singh R, Kavanagh K, et al. Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. Nutr Healthy Aging. 2018;4(4):267-85.
- 21. Erny D, Hrabe de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. Nat Neurosci. 2015;18(7):965-77.
- 22. Kamada N, Chen GY, Inohara N, Nunez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. Nat Immunol. 2013;14(7):685-90.
- 23. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior. PLoS Pathog. 2013;9(11):e1003726.
- 24. Sinha R, Abu-Ali G, Vogtmann E, Fodor AA, Ren B, Amir A, et al. Assessment of variation in microbial community amplicon sequencing by the Microbiome Quality Control (MBQC) project consortium. Nat Biotechnol. 2017;35(11):1077-86.
- Yadav M, Verma MK, Chauhan NS. A review of metabolic potential of human gut microbiome in human nutrition. Arch Microbiol. 2018;200(2):203-17.
- 26. Haghikia A, Jorg S, Duscha A, Berg J, Manzel A, Waschbisch A, et al. Dietary Fatty Acids Directly Impact Central Nervous System Autoimmunity via the Small Intestine. Immunity. 2015;43(4):817-29.
- Palleja A, Mikkelsen KH, Forslund SK, Kashani A, Allin KH, Nielsen T, et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. Nat Microbiol. 2018;3(11):1255-65.
- 28. Smarr L, Hyde ER, McDonald D, Sandborn WJ, Knight R. Tracking Human Gut Microbiome Changes Resulting from a Colonoscopy. Methods Inf Med. 2017;56(6):442-7.
- Quigley EMM. Gut microbiome as a clinical tool in gastrointestinal disease management: are we there yet? Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;14(5):315-20.
- 30. Cantarel BL, Lombard V, Henrissat B. Complex carbohydrate utilization by the healthy human microbiome. PLoS One. 2012;7(6):e28742.
- 31. LeBlanc JG, Chain F, Martin R, Bermudez-Humaran LG, Courau S, Langella P. Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria. Microb Cell Fact. 2017;16(1):79.
- 32. Riviere A, Selak M, Lantin D, Leroy F, De Vuyst L. Bifidobacteria and Butyrate-Producing Colon Bacteria: Importance and Strategies for Their Stimulation in the Human Gut. Front Microbiol. 2016;7:979.
- Cowan MM. Plant products as antimicrobial agents. Clin Microbiol Rev. 1999;12(4):564-82.
- 34. Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16(1):35-56.
- 35. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. Proc Natl Acad Sci USA. 2010;107(33):14691-6.

- 36. Hold GL, Smith M, Grange C, Watt ER, El-Omar EM, Mukhopadhya I. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt in the past 10 years? World J Gastroenterol. 2014;20(5):1192-210.
- 37. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. Nature. 2012;486(7402):222-7.
- 38. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, Kamada N, Hickey CA, Wolter M, et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. Cell. 2016;167(5):1339-53.e.
- 39. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. Nature. 2014;505(7484):559-63.
- 40. Wu GD, Compher C, Chen EZ, Smith SA, Shah RD, Bittinger K, et al. Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production. Gut. 2016;65(1):63-72.
- 41. Torres-Fuentes C, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. The microbiota-gut-brain axis in obesity. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017;2(10):747-56.
- 42. Kankaanpaa PE, Salminen SJ, Isolauri E, Lee YK. The influence of polyunsaturated fatty acids on probiotic growth and adhesion. FEMS Microbiol Lett. 2001;194(2):149-53.
- 43. Martin HM, Campbell BJ, Hart CA, Mpofu C, Nayar M, Singh R, et al. Enhanced Escherichia coli adherence and invasion in Crohn's disease and colon cancer. Gastroenterology. 2004;127(1):80-93.
- Roberts CL, Keita AV, Duncan SH, O'Kennedy N, Soderholm JD, Rhodes JM, et al. Translocation of Crohn's disease Escherichia coli across M-cells: contrasting effects of soluble plant fibres and emulsifiers. Gut. 2010;59(10):1331-9.
- 45. Roberts CL, Keita AV, Parsons BN, Prorok-Hamon M, Knight P, Winstanley C, et al. Soluble plantain fibre blocks adhesion and M-cell translocation of intestinal pathogens. J Nutr Biochem. 2013;24(1):97-103.
- 46. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Korzenik JR, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. Gastroenterology. 2013;145(5):970-7.
- 47. Schumann D, Klose P, Lauche R, Dobos G, Langhorst J, Cramer H. Low fermentable, oligo-, di-, mono-saccharides and polyol diet in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. Nutrition. 2018;45:24-31.
- 48. Gibson PR. Use of the low-FODMAP diet in inflammatory bowel disease. J Gastroenterol Hepatol. 2017;32 Suppl 1:40-2.
- 49. Catassi G, Lionetti E, Gatti S, Catassi C. The Low FODMAP Diet: Many Question Marks for a Catchy Acronym. Nutrients. 2017;9(3):292.
- 50. Altobelli E, Del Negro V, Angeletti PM, Latella G. Low-FODMAP Diet Improves Irritable Bowel Syndrome Symptoms: A Meta-Analysis. Nutrients. 2017;9(9):940.
- 51. Pedersen N, Ankersen DV, Felding M, Wachmann H, Vegh Z, Molzen L, et al. Low-FODMAP diet reduces irritable bowel symptoms in patients with inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2017;23(18):3356-66.

- 52. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
- 53. Zhan YL, Zhan YA, Dai SX. Is a low FODMAP diet beneficial for patients with inflammatory bowel disease? A meta-analysis and systematic review. Clin Nutr. 2018;37(1):123-9.
- 54. McIntosh K, Reed DE, Schneider T, Dang F, Keshteli AH, De Palma G, et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial. Gut. 2017;66(7):1241-51.
- Staudacher HM, Lomer MC, Anderson JL, Barrett JS, Muir JG, Irving PM, et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. J Nutr. 2012;142(8):1510-8.
- Narula N, Dhillon A, Zhang D, Sherlock ME, Tondeur M, Zachos M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018;4:CD000542.
- 57. Belanger CF, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE. The nurses' health study. Am J Nurs. 1978;78(6):1039-40.
- 58. Richman E, Rhodes JM. Review article: evidence-based dietary advice for patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38(10):1156-71.
- 59. Roberts CL, Rushworth SL, Richman E, Rhodes JM. Hypothesis: Increased consumption of emulsifiers as an explanation for the rising incidence of Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2013;7(4):338-41.
- 60. Stremmel W, Hanemann A, Braun A, Stoffels S, Karner M, Fazeli S, et al. Delayed release phosphatidylcholine as new therapeutic drug for ulcerative colitis a review of three clinical trials. Expert Opin Investig Drugs. 2010;19(12):1623-30.
- 61. Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. Front Immunol. 2014;5:427.
- 62. Iqbal S, Quigley EM. Progress in Our Understanding of the Gut Microbiome: Implications for the Clinician. Curr Gastroenterol Rep. 2016;18(9):49.
- 63. Becker C, Neurath MF, Wirtz S. The Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. ILAR J. 2015;56(2):192-204.
- Lopez-Siles M, Duncan SH, Garcia-Gil LJ, Martinez-Medina M. Faecalibacterium prausnitzii: from microbiology to diagnostics and prognostics. ISME J. 2017;11(4):841-52.
- Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijs I, Eeckhaut V, et al. A decrease of the butyrate-producing species Roseburia hominis and Faecalibacterium prausnitzii defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. Gut. 2014;63(8):1275-83.
- 66. Quevrain E, Maubert MA, Michon C, Chain F, Marquant R, Tailhades J, et al. Identification of an anti-inflammatory protein from Faecalibacterium prausnitzii, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. Gut. 2016;65(3):415-25.
- 67. Geirnaert A, Calatayud M, Grootaert C, Laukens D, Devriese S, Smagghe G, et al. Butyrate-producing bacteria supplemented in vitro to Crohn's disease patient microbiota increased butyrate production and enhanced intestinal epithelial barrier integrity. Sci Rep. 2017;7(1):11450.
- 68. Manichanh C, Borruel N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012;9(10):599-608.

- 69. Tong M, Li X, Wegener Parfrey L, Roth B, Ippoliti A, Wei B, et al. A modular organization of the human intestinal mucosal microbiota and its association with inflammatory bowel disease. PLoS One. 2013;8(11):e80702.
- 70. Rajca S, Grondin V, Louis E, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, et al. Alterations in the intestinal microbiome (dysbiosis) as a predictor of relapse after infliximab withdrawal in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(6):978-86.
- Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermudez-Humaran LG, Gratadoux JJ, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105(43):16731-6.
- 72. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vazquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. Cell Host Microbe. 2014;15(3):382-92.
- Al Nabhani Z, Lepage P, Mauny P, Montcuquet N, Roy M, Le Roux K, et al. Nod2 Deficiency Leads to a Specific and Transmissible Mucosa-associated Microbial Dysbiosis Which Is Independent of the Mucosal Barrier Defect. J Crohns Colitis. 2016;10(12):1428-36.
- Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. Genome Biol. 2012;13(9):R79.
- 75. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. Gastroenterology. 2014;146(6):1489-99.
- Dwarakanath AD, Campbell BJ, Tsai HH, Sunderland D, Hart CA, Rhodes JM. Faecal mucinase activity assessed in inflammatory bowel disease using 14C threonine labelled mucin substrate. Gut. 1995;37(1):58-62.
- 77. Tsai HH, Dwarakanath AD, Hart CA, Milton JD, Rhodes JM. Increased faecal mucin sulphatase activity in ulcerative colitis: a potential target for treatment. Gut. 1995;36(4):570-6.
- Johansson ME, Gustafsson JK, Holmen-Larsson J, Jabbar KS, Xia L, Xu H, et al. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. Gut. 2014;63(2):281-91.
- Johansson ME, Larsson JM, Hansson GC. The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions. Proc Natl Acad Sci USA. 2011;108 Suppl 1:4659-65.
- 80. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2011;106(4):661-73.
- 81. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. [Updated S3-Guideline Colitis ulcerosa. German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS)]. Z Gastroenterol. 2019;57(11):1321-405.
- 82. Preiss JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, Dignass A, Hauser W, Hartmann F, et al. [Updated German clinical practice guideline on "Diagnosis and treatment of Crohn's disease" 2014]. Z Gastroenterol. 2014;52(12):1431-84.
- 83. McIlroy J, Ianiro G, Mukhopadhya I, Hansen R, Hold GL. Review article: the gut microbiome in inflammatory bowel disease avenues for microbial management. Aliment Pharmacol Ther. 2018;47(1):26-42.

- 84. Gupta V, Rodrigues R, Nguyen D, Sauk J, Khalili H, Yajnik V, et al. Adjuvant use of antibiotics with corticosteroids in inflammatory bowel disease exacerbations requiring hospitalisation: a retrospective cohort study and meta-analysis. Aliment Pharmacol Ther. 2016;43(1):52-60.
- 85. Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(1):21-35.
- 86. Guslandi M. Saccharomyces boulardii plus rifaximin in mesalamine-intolerant ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol. 2010;44(5):385.
- 87. Mallon P, McKay D, Kirk S, Gardiner K. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(4):CD005573.
- 88. Nguyen N, Zhang B, Holubar SD, Pardi DS, Singh S. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2019;5:CD001176.
- Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2009;136(6):1979-88.
- Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark WF, Salvadori M, Collins SM, et al. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. Gastroenterology. 2006;131(2):445-50.
- 91. Jalanka-Tuovinen J, Salojarvi J, Salonen A, Immonen O, Garsed K, Kelly FM, et al. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. Gut. 2014;63(11):1737-45.
- 92. Jeffery IB, Quigley EM, Ohman L, Simren M, O'Toole PW. The microbiota link to irritable bowel syndrome: an emerging story. Gut Microbes. 2012;3(6):572-6.
- 93. Sundin J, Aziz I, Nordlander S, Polster A, Hu YOO, Hugerth LW, et al. Evidence of altered mucosa-associated and fecal microbiota composition in patients with Irritable Bowel Syndrome. Sci Rep. 2020;10(1):593.
- 94. Maharshak N, Ringel Y, Katibian D, Lundqvist A, Sartor RB, Carroll IM, et al. Fecal and Mucosa-Associated Intestinal Microbiota in Patients with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. Dig Dis Sci. 2018;63(7):1890-9.
- 95. Layer P, Andresen V, Pehl C, Allescher H, Bischoff SC, Classen M, et al. [Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management]. Z Gastroenterol. 2011;49(2):237-93.
- 96. Valeur J, Smastuen MC, Knudsen T, Lied GA, Roseth AG. Exploring Gut Microbiota Composition as an Indicator of Clinical Response to Dietary FODMAP Restriction in Patients with Irritable Bowel Syndrome. Dig Dis Sci. 2018;63(2):429-36.
- 97. Chumpitazi BP, Cope JL, Hollister EB, Tsai CM, McMeans AR, Luna RA, et al. Randomised clinical trial: gut microbiome biomarkers are associated with clinical response to a low FODMAP diet in children with the irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42(4):418-27.
- 98. Moayyedi P, Andrews CN, MacQueen G, Korownyk C, Marsiglio M, Graff L, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Irritable Bowel Syndrome (IBS). J Can Assoc Gastroenterol. 2019;2(1):6-29.

- McKenzie YA, Bowyer RK, Leach H, Gulia P, Horobin J, O'Sullivan NA, et al. British Dietetic Association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update).
 J Hum Nutr Diet. 2016;29(5):549-75.
- 100. National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care (UK). Irritable Bowel Syndrome in Adults: Diagnosis and Management of Irritable Bowel Syndrome in Primary Care. London: Royal College of Nursing (UK); 2008.
- 101. Whelan K, Martin LD, Staudacher HM, Lomer MCE. The low FODMAP diet in the management of irritable bowel syndrome: an evidence-based review of FODMAP restriction, reintroduction and personalisation in clinical practice. J Hum Nutr Diet. 2018;31(2):239-55.
- 102. Bijkerk CJ, Muris JW, Knottnerus JA, Hoes AW, de Wit NJ. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2004;19(3):245-51.
- 103. Wilson B, Rossi M, Dimidi E, Whelan K. Prebiotics in irritable bowel syndrome and other functional bowel disorders in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr. 2019;109(4):1098-111.
- 104. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2018;48(10):1044-60.
- Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, Chey WD. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2012;107(1):28-35.
- Pimentel M. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: IBS vs healthy controls (not historical definitions). Gut. 2008;57(9):1334-5.
- Quigley EMM. The Spectrum of Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO). Curr Gastroenterol Rep. 2019;21(1):3.
- 108. Keller J, Franke A, Storr M, Wiedbrauck F, Schirra J, German Society for Neurogastroenterology and Motility, et al. [Clinically relevant breath tests in gastroenterological diagnostics – recommendations of the German Society for Neurogastroenterology and Motility as well as the German Society for Digestive and Metabolic Diseases]. Z Gastroenterol. 2005;43(9):1071-90.
- 109. Losurdo G, Leandro G, Ierardi E, Perri F, Barone M, Principi M, et al. Breath Tests for the Non-invasive Diagnosis of Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Systematic Review With Meta-analysis. J Neurogastroenterol Motil. 2020;26(1):16-28.
- 110. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Gastroenterol. 2003;98(2):412-9.
- Simren M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BM, Spiller RC, Vanner S, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. Gut. 2013;62(1):159-76.
- 112. Shah A, Morrison M, Burger D, Martin N, Rich J, Jones M, et al. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2019:49(6):624-35.
- 113. Grace E, Shaw C, Whelan K, Andreyev HJ. Review article: small intestinal bacterial overgrowth – prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38(7):674-88.

- Dukowicz AC, Lacy BE, Levine GM. Small intestinal bacterial overgrowth: a comprehensive review. Gastroenterol Hepatol (NY). 2007;3(2):112-22.
- Vantrappen G, Janssens J, Hellemans J, Ghoos Y. The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine.
 J Clin Invest. 1977;59(6):1158-66.
- 116. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. Aliment Pharmacol Ther. 2017;45(5):604-16.
- 117. Cash BD, Pimentel M, Rao SSC, Weinstock L, Chang L, Heimanson Z, et al. Repeat treatment with rifaximin improves irritable bowel syndrome-related quality of life: a secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Therap Adv Gastroenterol. 2017;10(9):689-99.
- 118. Rao SSC, Bhagatwala J. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Clinical Features and Therapeutic Management. Clin Transl Gastroenterol. 2019;10(10):e00078.
- Zhong C, Qu C, Wang B, Liang S, Zeng B. Probiotics for Preventing and Treating Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Meta-Analysis and Systematic Review of Current Evidence. J Clin Gastroenterol. 2017;51(4):300-11.
- 120. Rao SSC, Rehman A, Yu S, Andino NM. Brain fogginess, gas and bloating: a link between SIBO, probiotics and metabolic acidosis. Clin Transl Gastroenterol. 2018;9(6):162.
- 121. Youmans BP, Ajami NJ, Jiang ZD, Campbell F, Wadsworth WD, Petrosino JF, et al. Characterization of the human gut microbiome during travelers' diarrhea. Gut Microbes. 2015;6(2):110-9.
- 122. David LA, Materna AC, Friedman J, Campos-Baptista MI, Blackburn MC, Perrotta A, et al. Host lifestyle affects human microbiota on daily timescales. Genome Biol. 2014;15(7):R89.
- 123. Lundgren A, Jertborn M, Svennerholm AM. Induction of long term mucosal immunological memory in humans by an oral inactivated multivalent enterotoxigenic Escherichia coli vaccine. Vaccine. 2016;34(27):3132-40.
- 124. Monira S, Nakamura S, Gotoh K, Izutsu K, Watanabe H, Alam NH, et al. Metagenomic profile of gut microbiota in children during cholera and recovery. Gut Pathog. 2013;5(1):1.
- 125. Pop M, Paulson JN, Chakraborty S, Astrovskaya I, Lindsay BR, Li S, et al. Individualspecific changes in the human gut microbiota after challenge with enterotoxigenic Escherichia coli and subsequent ciprofloxacin treatment. BMC Genomics. 2016;17:440.
- 126. DuPont HL, Ericsson CD, Farthing MJ, Gorbach S, Pickering LK, Rombo L, et al. Expert review of the evidence base for prevention of travelers' diarrhea. J Travel Med. 2009;16(3):149-60.
- McFarland LV, Goh S. Are probiotics and prebiotics effective in the prevention of travellers' diarrhea: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis. 2019;27:11-9.
- 128. DuPont HL, Reves RR, Galindo E, Sullivan PS, Wood LV, Mendiola JG. Treatment of travelers' diarrhea with trimethoprim/sulfamethoxazole and with trimethoprim alone. N Engl J Med. 1982;307(14):841-4.

- 129. Kuschner RA, Trofa AF, Thomas RJ, Hoge CW, Pitarangsi C, Amato S, et al. Use of azithromycin for the treatment of Campylobacter enteritis in travelers to Thailand, an area where ciprofloxacin resistance is prevalent. Clin Infect Dis. 1995;21(3):536-41.
- 130. Steffen R, Jiang ZD, Gracias Garcia ML, Araujo P, Stiess M, Nacak T, et al. Rifamycin SV-MMX® for treatment of travellers' diarrhea: equally effective as ciprofloxacin and not associated with the acquisition of multi-drug resistant bacteria. J Travel Med. 2018;25(1):tay116.
- 131. DuPont HL. Rifaximin: An Antibiotic with Important Biologic Effects. Mini Rev Med Chem. 2015;16(3):200-5.
- 132. DuPont HL. Therapeutic Effects and Mechanisms of Action of Rifaximin in Gastrointestinal Diseases. Mayo Clin Proc. 2015;90(8):1116-24.
- 133. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med. 2002;346(5):334-9.
- 134. Kuijper EJ, Coignard B, Tull P; ESCMID Study Group for Clostridium difficile, EU Member States; European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect. 2006;12 Suppl 6:2-18.
- Robert-Koch-Institut. Clostridioides (früher Clostridium) difficile [Web page].
 [updated 02.02.2018]
- 136. Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis. 2008;46 Suppl 1:S12-8.
- 137. Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI). Clin Microbiol Infect. 2009;15(12):1067-79.
- 138. Pepin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial Clostridium difficile-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. CMAJ. 2005;173(9):1037-42.
- 139. von Braun A, Lubbert C. [Treatment of acute and recurrent Clostridium difficile infections: What is new?]. Internist (Berl). 2018;59(5):505-13.
- Hagel S, Epple HJ, Feurle GE, Kern WV, Lynen Jansen P, Malfertheiner P, et al. [S2k-guideline gastrointestinal infectious diseases and Whipple's disease].
 Z Gastroenterol. 2015;53(5):418-59.
- 141. Duggan ST. Fidaxomicin: in Clostridium difficile infection. Drugs. 2011;71(18):2445-56.
- 142. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. Clin Infect Dis. 2017;65(12):e45-e80.
- 143. Bartlett JG. Bezlotoxumab A New Agent for Clostridium difficile Infection. N Engl J Med. 2017;376(4):381-2.
- 144. Hopkins RJ, Wilson RB. Treatment of recurrent Clostridium difficile colitis: a narrative review. Gastroenterol Rep (Oxf). 2018;6(1):21-8.
- 145. Louie TJ, Cannon K, Byrne B, Emery J, Ward L, Eyben M, et al. Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of Clostridium difficile infection (CDI) and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. Clin Infect Dis. 2012;55 Suppl 2:S132-42.

- 146. Quraishi MN, Widlak M, Bhala N, Moore D, Price M, Sharma N, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory Clostridium difficile infection. Aliment Pharmacol Ther. 2017;46(5):479-93.
- Hagel S, Fischer A, Ehlermann P, Frank T, Tueffers K, Sturm A, et al. Fecal Microbiota Transplant in Patients With Recurrent Clostridium Difficile Infection. Dtsch Arztebl Int. 2016;113(35-36):583-9.
- 148. Paramsothy S, Nielsen S, Kamm MA, Deshpande NP, Faith JJ, Clemente JC, et al. Specific Bacteria and Metabolites Associated With Response to Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2019;156(5):1440-54.e2.
- Levy AN, Allegretti JR. Insights into the role of fecal microbiota transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease. Therap Adv Gastroenterol. 2019;12:1756284819836893.
- 150. Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT, Kamm MA, Kaakoush NO, Mitchell HM, et al. Faecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. J Crohns Colitis. 2017;11(10):1180-99.
- Costello SP, Hughes PA, Waters O, Bryant RV, Vincent AD, Blatchford P, et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321(2):156-64.
- 152. Sood A, Mahajan R, Singh A, Midha V, Mehta V, Narang V, et al. Role of Faecal Microbiota Transplantation for Maintenance of Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Pilot Study. J Crohns Colitis. 2019;13(10):1311-7.
- 153. Cold F, Browne PD, Gunther S, Halkjaer SI, Petersen AM, Al-Gibouri Z, et al. Multi-donor FMT capsules improve symptoms and decrease fecal calprotectin in ulcerative colitis patients while treated an open-label pilot study. Scand J Gastroenterol. 2019;54(3):289-96.
- 154. Johnsen PH, Hilpusch F, Cavanagh JP, Leikanger IS, Kolstad C, Valle PC, et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3(1):17-24.
- 155. Johnsen PH, Hilpusch F, Valle PC, Goll R. The effect of fecal microbiota transplantation on IBS related quality of life and fatigue in moderate to severe non-constipated irritable bowel: Secondary endpoints of a double blind, randomized, placebo-controlled trial. EBioMedicine. 2020;51:102562.
- 156. Halkjaer SI, Christensen AH, Lo BZS, Browne PD, Gunther S, Hansen LH, et al. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. Gut. 2018;67(12):2107-15.
- 157. Aroniadis OC, Brandt LJ, Oneto C, Feuerstadt P, Sherman A, Wolkoff AW, et al. Faecal microbiota transplantation for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(9):675-85.
- 158. Kurokawa S, Kishimoto T, Mizuno S, Masaoka T, Naganuma M, Liang KC, et al. The effect of fecal microbiota transplantation on psychiatric symptoms among patients with irritable bowel syndrome, functional diarrhea and functional constipation: An open-label observational study. J Affect Disord. 2018;235:506-12.

- 159. Mizuno S, Masaoka T, Naganuma M, Kishimoto T, Kitazawa M, Kurokawa S, et al. Bifidobacterium-Rich Fecal Donor May Be a Positive Predictor for Successful Fecal Microbiota Transplantation in Patients with Irritable Bowel Syndrome. Digestion. 2017;96(1):29-38.
- 160. Ianiro G, Eusebi LH, Black CJ, Gasbarrini A, Cammarota G, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2019;50(3):240-8.
- El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Brathen Kristoffersen A, Hausken T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Gut. 2020;69(5):859-67.
- 162. Ghosh G, Jesudian AB. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients With Cirrhosis. J Clin Exp Hepatol. 2019;9(2):257-67.
- Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. Neurogastroenterol Motil. 2011;23(3):255-64, e119.
- 164. Cheung SG, Goldenthal AR, Uhlemann AC, Mann JJ, Miller JM, Sublette ME. Systematic Review of Gut Microbiota and Major Depression. Front Psychiatry. 2019;10:34.
- 165. Fuchikami M, Yamamoto S, Morinobu S, Okada S, Yamawaki Y, Yamawaki S. The potential use of histone deacetylase inhibitors in the treatment of depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2016;64:320-4.
- 166. Kidd SK, Schneider JS. Protection of dopaminergic cells from MPP+-mediated toxicity by histone deacetylase inhibition. Brain Res. 2010;1354:172-8.
- Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. Gastroenterology. 2013;144(7):1394-401.e1-4.
- 168. Pinto-Sanchez MI, Ford AC, Avila CA, Verdu EF, Collins SM, Morgan D, et al. Anxiety and Depression Increase in a Stepwise Manner in Parallel With Multiple FGIDs and Symptom Severity and Frequency. Am J Gastroenterol. 2015;110(7):1038-48.
- 169. Mulle JG, Sharp WG, Cubells JF. The gut microbiome: a new frontier in autism research. Curr Psychiatry Rep. 2013;15(2):337.
- Ledochowski M, Sperner-Unterweger B, Fuchs D. Lactose malabsorption is associated with early signs of mental depression in females: a preliminary report. Dig Dis Sci. 1998;43(11):2513-7.
- 171. Berer K, Krishnamoorthy G. Commensal gut flora and brain autoimmunity: a love or hate affair? Acta Neuropathol. 2012;123(5):639-51.
- 172. Collins SM, Bercik P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. Gastroenterology. 2009;136(6):2003-14.
- 173. Hills D Jr, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. Nutrients. 2019;11(7):1613.
- 174. Le Bastard Q, Al-Ghalith GA, Gregoire M, Chapelet G, Javaudin F, Dailly E, et al. Systematic review: human gut dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications. Aliment Pharmacol Ther. 2018;47(3):332-45.
- 175. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. Science. 2016;352(6285):544-5.

- 176. Villafuerte-Galvez JA, Kelly CP. Proton pump inhibitors and risk of Clostridium difficile infection: association or causation? Curr Opin Gastroenterol. 2018;34(1):11-8.
- 177. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, et al. A randomized placebo-controlled trial of Saccharomyces boulardii in combination with standard antibiotics for Clostridium difficile disease. JAMA. 1994;271(24):1913-8.
- Munakata S, Arakawa C, Kohira R, Fujita Y, Fuchigami T, Mugishima H. A case of D-lactic acid encephalopathy associated with use of probiotics.
 Brain Dev. 2010:32(8):691-4.
- 179. Papagaroufalis K, Fotiou A, Egli D, Tran LA, Steenhout P. A Randomized Double Blind Controlled Safety Trial Evaluating d-Lactic Acid Production in Healthy Infants Fed a Lactobacillus reuteri-containing Formula. Nutr Metab Insights. 2014;7:19-27.
- Roy U, Jessani LG, Rudramurthy SM, Gopalakrishnan R, Dutta S, Chakravarty C, et al. Seven cases of Saccharomyces fungaemia related to use of probiotics. Mycoses. 2017;60(6):375-80.
- Doron S, Snydman DR. Risk and safety of probiotics. Clin Infect Dis. 2015;60 Suppl 2: \$129-34.
- 182. Sotoudegan F, Daniali M, Hassani S, Nikfar S, Abdollahi M. Reappraisal of probiotics' safety in human. Food Chem Toxicol. 2019;129:22-9.
- 183. Peri R, Aguilar RC, Tuffers K, Erhardt A, Link A, Ehlermann P, et al. The impact of technical and clinical factors on fecal microbiota transfer outcomes for the treatment of recurrent Clostridioides difficile infections in Germany. United European Gastroenterol J. 2019;7(5):716-22.

