

Der Darm als Immunorgan

Die Bedeutung der Darmflora für die Gesundheit

Ein intaktes und reguliertes intestinales Immunsystem ist entscheidend für einen gesunden Darm. Das Immunsystem des Darms ist sehr komplex aufgebaut und eng verbunden mit der Darmflora und dem Epithel. Für den Organismus ist es lebensnotwendig, dass dieses System pathogene Keime rechtzeitig erkennt und unschädlich macht. Viele Darmerkrankungen lassen sich auf eine gestörte Darmflora und eine defekte Darmbarriere zurückführen. Prä- und Probiotika sind in diesem Zusammenspiel sehr interessant, da sie im Darm eine Reihe nützlicher Wirkungen haben. Einige Keime werden inzwischen bereits erfolgreich zur Prävention und Therapie intestinaler Erkrankungen eingesetzt.

Rémy Meier

Darmflora

Die Gesundheit des Menschen hängt eng mit einer ausgewogenen Darmflora, einer intakten Darmbarriere und einem regulierten Immunsystem zusammen. Im menschlichen Dickdarm befinden sich etwa 0,5 bis 1 kg Bakterien. Die Anzahl der Bakterien ist mit 10^{13} bis 10^{14} zehnmal grösser als die Gesamtheit der Körperzellen. Von den über 500 verschiedenen im Gastrointestinaltrakt lebenden Keimen sind die meisten anaerob, das heisst, sie benötigen keinen freien Sauerstoff

zum Leben. Zwischen Darmflora und Wirt besteht eine Lebensgemeinschaft mit gegenseitigem Nutzen.

Die Zusammensetzung der Darmflora ist individuell, unterscheidet sich also von Mensch zu Mensch. Nach dem dritten Lebensjahr bleibt sie relativ konstant und verändert sich erst wieder im Alter. Die Darmflora enthält ein Gemisch apathogener und pathogener Keime; solange diese beiden Populationen im Gleichgewicht sind, ist der Darm gesund (1, 2). Um dieses Gleichgewicht zu gewährleisten, kontrolliert sich die Darmflora teilweise selbst, indem verschiedene Keime sogenannte Bakteriozine (antibakterielle Proteine) sezernieren, die das Wachstum pathogener Keime hemmen können (3). Die Panethzellen des Darmepithels bilden zudem Defensine, die – ähnlich wie die Bakteriozine – das Überwuchern von pathogenen Keimen kontrollieren.

Die Darmbakterien sind äusserst aktiv und beeinflussen metabolische, trophische und protektive Funktionen. Darüber hinaus fermentieren sie unverdaute in den Dickdarm gelangte Kohlenhydrate. Daraus entstehen sehr aktive kurzkettige Fettsäuren (KKFS) wie Butyrat, Propionat und Acetat. Das Dickdarmepithel bezieht seine notwendige Energie zu 80 Prozent von dem im Darm gebildeten Butyrat. Die KKFS stimulieren das Epithelwachstum und seine Differenzierung und sind an der Natrium- und Wasserresorption beteiligt. Im Weiteren hat Butyrat antientzündliche Eigenschaften. Es hemmt nicht nur den intrazellulären Transkriptionsfaktor NF- κ B, sondern zeigt darüber hinaus auch einen protektiven dualen Effekt: Es reduziert proinflammatorische Zytokine (Interleukin 1, Interleukin 6, TNF- α) und kann antiinflammatorische Zytokine wie Interleukin 10 stimulieren (4, 5).

Darmepithel

Das mit einer Mukusschicht überzogene Epithel hat im Darm eine wichtige Barrierefunktion. Es ist bekannt, dass apathogene Bakterien zusammen mit dem Mukus die Darmbarriere verstärken und so die Aufnahme pathogener Keime und Fremdpartikel verhin-

dern. Das Epithel besteht aus einer einlagigen Zellschicht. Spezielle Kittleisten (tight junctions) verbinden die Epithelzellen untereinander. Dies ist ein weiterer Schutz gegen das Eindringen von Mikroorganismen. Die Epithelzellen sind nicht uniform, einige davon haben sehr spezifische Aufgaben (6). Wichtig zu erwähnen sind die endokrinen Zellen, die sogenannten Panethzellen (Defensinproduktion) und die Becherzellen (Schleimproduktion). Normalerweise können keine Bakterien durch das intakte Darmepithel hindurch diffundieren. Intestinale Bakterien können aber mithilfe spezialisierter Zellen (M-Zellen, dendritische Zellen) mit dem intestinalen Immunsystem kommunizieren. Die M-Zellen (microfold cells) sind ins Epithel eingestreut und liegen vor allem über den peyerschen Platten. Mit diesen M-Zellen können pathogene Bakterien direkt aufgenommen und inaktiviert werden (7). Durch das Epithel ziehen auch die Ausläufer der dendritischen Zellen, die Antigene aus dem Darmlumen aufnehmen und so in den peyerschen Platten (durch die Antigenpräsentation) T- und B-Lymphozyten aktivieren können.

Im Epithel sind auch viele T-Lymphozyten angesiedelt. Diese sind wichtig für die erste Abwehr von Bakterien und Viren. Sie können sowohl zytotoxisch aktiv sein als auch als Helferzellen dienen. Die Darmflora, das Darmepithel und das intestinale Immunsystem sind eng miteinander verknüpft.

Intestinales Immunsystem

Neben der Darmflora und der Epithelbarriere ist das intestinale Immunsystem die dritte wesentliche Komponente im Darm. Der Darm hat die meisten immunkompetenten Zellen des Körpers. Das intestinale Immunsystem (gut associated lymphoid tissue [GALT]) läuft entlang des gesamten Darmtrakts, umfasst die peyerschen Platten des Dünndarms, den Blinddarm und Follikel im Dickdarm (8). Dieses System enthält etwa zwei Drittel aller Lymphozyten, die sich vor allem unter dem Epithel in der Lamina pro-

pria und im Darmepithel befinden, und produziert die meisten Immunglobuline (vor allem sekretorisches IgA).

Generell wird die Immunabwehr in eine angeborene und erworbene Komponente unterteilt. Bei der angeborenen Immunantwort spielen Makrophagen, dendritische Zellen sowie die Epithelzellen eine wichtige Rolle (9). Dieses System ist unspezifisch, da es Erreger erkennen kann, ohne dass der Organismus vorher schon mit diesen Keimen Kontakt hatte. Schon früh nach der Geburt findet ein Dialog zwischen Bakterien und den in der Mukosa liegenden immunkompetenten Zellen statt. Das angeborene Immunsystem ist wesentlich für die Unterscheidung zwischen pathogenen und apathogenen Keimen. Dies geschieht in der Ausbildung spezifischer Rezeptoren, über die Informationen vom Darmlumen an das intestinale Immunsystem weitergeleitet werden. Diese Rezeptoren erkennen bestimmte Bausteine der Mikroorganismen, vor allem Lipopolysaccharide (von gramnegativen Bakterien), Flagellin (aus den Bakterienflagellen) und Peptidoglykan (Teile der Bakterienwand). Diese speziellen Moleküle werden von den Tolllike-Rezeptoren (TLR) und den NOD-Rezeptoren erkannt (10). Die TLR finden sich auf den Membranen, die NOD-Rezeptoren im Zytoplasma. Für mehrere dieser Rezeptoren konnten die Moleküle, die sie erkennen, identifiziert werden (11–13). Die TLR- und die NOD-Rezeptoren sind in der Lage, pathogene und nicht pathogene Keime zu unterscheiden. Nach Bindung der bakteriellen Bestandteile an die entsprechenden Rezeptoren wird ein Signal an einen Transkriptionsfaktor im Kern der Wirtszelle weitergeleitet. Ein wesentlicher Transkriptionsfaktor ist NF- κ B. Die Aktivierung von NF- κ B führt zu einer Geninduktion und zur Freisetzung von Zytokinen und des antimikrobiell wirksamen Stickstoffmonoxids (NO) (14). Die freigesetzten Zytokine aktivieren wiederum verschiedene T-Lymphozyten und können so durch zytotoxische und entzündliche Reaktionen pathogene Keime eliminieren.

Das erworbene Immunsystem hat einen humoralen und einen zellulären Anteil (15). Bei der humoralen Immunabwehr werden Antikörper gegen spezifische Antigene produziert. Die humorale Abwehr wird durch antigen-spezifische Aktivierung ausgelöst. Dies führt zu einer Stimulation spezifischer

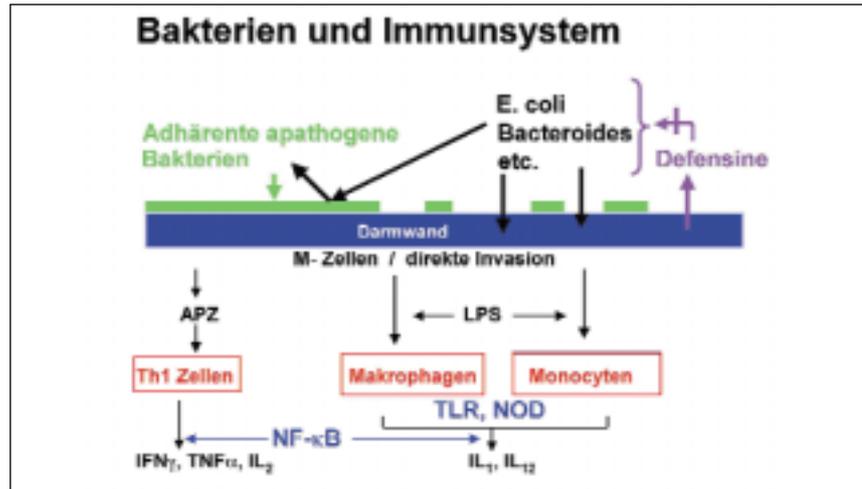


Abbildung: Zusammenspiel der intestinalen Bakterien mit dem Immunsystem.

APZ: antigenpräsentierende Zellen; LPS: Lipopolysaccharide von Bakterienzellwänden; NF- κ B: Nuclear factor kappa B; Th1: T-Helfer-Lymphozyten

B-Lymphozyten (Plasmazellen), die vor allem sekretorisches Immunglobulin A (sIgA) produzieren, das mikrobielle Antigene im Darm bindet und ihre Adhäsion an der Oberfläche der Darmschleimhaut verhindert (16). Die zelluläre Immunabwehr wird dagegen über verschiedene T-Lymphozyten gesteuert, deren Aktivität sich insbesondere gegen pathogene Keime richtet. Makrophagen, Mastzellen und weitere Zellen unterstützen die zelluläre Abwehr bei bakteriellen Infektionen.

Gegen Antigene aus der Nahrung oder intestinalen Bakterien besteht normalerweise eine immunologische Toleranz (17). Bei einer Toleranz können luminalen Bakterien nicht an das Epithel andocken und das Immunsystem negativ stimulieren. Bei einer intakten Darmbarriere und einem regulierten Immunsystem reagiert die Abwehr über eine antiinflammatorische Th2-Immunantwort mit der entsprechenden Bildung antiinflammatorischer Zytokine wie Interleukin 10. Normalerweise translozieren apathogene Keime kaum durch die Epithelzellen. Pathogene Keime besitzen jedoch Virulenzfaktoren (verschiedene Toxine), die sich an das Epithel anhaften und über verschiedene proinflammatorische Zytokine die Zellbrücken (tight junction) zerstören. Durch diese Löcher können sie dann durch die Darmwand wandern. Gelangen pathogene Bakterien und Toxine durch das Epithel, werden sie von antigenpräsentierenden Zellen erkannt, und die Information wird an verschiedene T-Lymphozyten weitergeleitet. Nachfolgend kommt es zu einer Th1-Immunantwort mit der Bildung proinflammatorischer Zytokine (Interleukin 1,

Interleukin 12 und TNF- α) (Abbildung) (18). Makrophagen und Monozyten spielen hier mit ihren speziellen antigen-erkennenden Rezeptoren ebenfalls eine wichtige Rolle.

Die Bedeutung des intestinalen Gleichgewichts für Gesundheit oder Krankheit

Für einen gesunden Darm sind also ein ausgewogenes Verhältnis zwischen den apathogenen und pathogenen Keimen, eine intakte Darmbarriere und ein reguliertes Immunsystem notwendig. Die immunologisch aktiven Zellen erkennen kontinuierlich Antigene und Bakterienbestandteile und generieren eine adäquate Immunabwehr. Geraten diese drei Systeme jedoch aus dem Gleichgewicht, wird der Darm krank. Es gibt verschiedene Situationen, bei denen im Dünndarm Bakterien überwuchern und es dadurch zu Durchfällen kommt. Durchfälle treten auch nach Therapien mit Antibiotika auf, bei denen die intestinale Flora gestört wird.

Es ist auch bekannt, dass eine veränderte Darmflora bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, beim Reizdarm sowie anderen Erkrankungsformen beteiligt ist (19). Bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen braucht es eine genetische Prädisposition, spezifische Umweltfaktoren sowie eine veränderte intestinale Darmflora. In verschiedenen Tiermodellen, aber auch beim Menschen liess sich zeigen, welche Rolle die intestinale Flora bei der Entstehung dieser Erkrankungen spielt. So wurde nachgewiesen, dass genetisch veränderte Tiere nur krank werden, wenn sie un-

ter normalen Bedingungen mit bakteriellem Kontakt aufgezogen werden, bei steriler Aufzucht bleiben sie dagegen gesund (20–22). Liegt eine genetische Disposition vor, wird die Schutzwirkung der Darmbarriere aufgehoben, sodass pathogene Keime, über die Bindung an die spezifischen Rezeptoren (TLR, NOD), eine unkontrollierte Stimulation des Transkriptionsfaktors NF- κ B mit vermehrter Bildung proinflammatorischer Zytokine (TNF- α , Interferon- γ , Interleukin 1, Interleukin 6 und Interleukin 12) auslösen können (23). Auch beim Reizdarm gibt es Hinweise, dass bei einem Teil der Patienten chronisch entzündliche Veränderungen im Darm vorliegen, an denen die intestinale Flora mit beteiligt ist (24–27). Wie Biopsien von Patienten mit Reizdarm gezeigt haben, unterscheidet sich die bakterielle Zusammensetzung der intestinalen Flora von jener gesunder Menschen (28).

Effekte von Prä- und Probiotika auf die Darmflora

Seit den Arbeiten von Ilja Metchnikoff, der 1908 den Nobelpreis erhalten hat, stand die Frage im Raum, ob sich das intestinale Ökosystem des Darms beeinflussen lässt, um gesundheitsfördernde, präventive oder therapeutische Effekte zu erzielen. Dies wurde in den letzten Jahren intensiv untersucht. Heute weiss man, dass sowohl spezifische Oligosaccharide (Präbiotika) als auch spezielle apathogene Bakterien (Probiotika) das intestinale System beeinflussen können.

Präbiotika

Präbiotika haben die Fähigkeit, die Darmflora positiv zu verändern. So konnte beispielsweise nach Gabe von Fructo-Oligosacchariden gezeigt werden, dass die Zahl der Bifidobakterien stark zunahm, während sich aerobe Keime, coliforme, grampositive Kokken und anaerobe Keime nur unwesentlich veränderten (29–31). Präbiotika werden bevorzugt durch Fermentationsprozesse von den ansässigen Bakterien zu kurzkettigen Fettsäuren gespalten. Durch die Fermentation kommt es zum Absinken des luminalen pH und dadurch auch zu einer Hemmung des Wachstums pathogener Keime. Ein Teil der kurzkettigen Fettsäuren (v.a. Butyrat) dient als Energiequelle für die Darmepithelzellen, aber auch als Nährsubstrat für die apathogenen Keime (v.a. Bifido-

bakterien und Lactobazillen) (32). Da sich diese Bakterien an die Schleimhaut des Darmepithels anhaften können, dienen sie auch zum Schutz vor der Invasion pathogener Keime in die Darmwand.

Probiotika

Probiotika sind spezifisch definierte Mikroorganismen, für die eine Reihe von positiven Effekten im Darm nachgewiesen wurde. Probiotika regulieren die Darmbarriere und beeinflussen das intestinale Immunsystem. Sie sind in der Lage, proinflammatorische Zytokine zu hemmen und antiinflammatorische Zytokine zu stimulieren. Probiotika hemmen auch die Adhärenz von pathogenen Mikroorganismen an das Darmepithel sowie die Vermehrung pathogener gramnegativer, anaerober Keime durch die Sekretion von Bakteriozinen und blockieren die Translokation pathogener Keime durch das Darmepithel, gleichzeitig stimulieren sie das sIgA (19). Heute finden sich probiotische Bakterien wie Lactobazillen und Bifidobakterien in einer grossen Zahl von Milchprodukten. Darüber hinaus wurden aber auch weitere spezielle Bakterienstämme in klinischen Studien getestet. Die bestuntersuchten Bakterien für diese Zwecke sind *E. coli* Nissle 1917, *Lactobacillus plantarum*, *L. reuteri*, *L. casei* *defensis*, *L. johnsonii*, *L. rhamnosus* GG und verschiedene Bifidobakterien (33). Aufgrund der Tatsache, dass Prä- und Probiotika die Darmflora positiv beeinflussen, wurde ihnen ein genereller gesundheitsfördernder Effekt zugesprochen.

Prä- und Probiotika in Prävention und Therapie von Krankheiten

In Europa werden Nahrungsmitteln vor allem Inulin und Fructo-Oligosaccharide beigelegt. Aufgrund der antiproliferativen Wirkungen der kurzkettigen Fettsäuren wird ein präventiver Effekt auf das Auftreten von Adenomen und Karzinomen im Dickdarm diskutiert. Diese Wirkung ist aber leider noch nicht eindeutig bewiesen, da keine guten Langzeitstudien beim Menschen einen solchen Effekt bis heute bestätigt haben (32). Ebenfalls gibt es nur wenig klinische Studien mit Präbiotika. Eine kleinere Studie zeigte mit Inulin einen positiven Effekt bei der akuten Pouchitis (Entzündung im Dünndarm nach einer totalen Dick-

darmentfernung) (34). Bei Kindern wurden nach Gabe von Fructo-Oligosacchariden gegenüber Placebo weniger verstopfungsassoziierte Symptome gefunden. In der supplementierten Gruppe nahm auch die mittlere Stuhlfrequenz gegenüber Placebo zu (35). Eine grössere Studie zeigte bei der *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhö, dass die Rezidivraten nach Einsatz von Fructo-Oligosacchariden in der präbiotischen Gruppe geringer waren als mit Placebo (36). Leider sind auch die propagierten gesundheitsfördernden Effekte für Probiotika bei der breiten Bevölkerung schlecht dokumentiert. Es gibt einige Hinweise, dass die regelmässige Einnahme von Probiotika bei älteren Menschen die natürliche Abwehr stärkt, was mit einer niedrigeren Infektionsrate einhergeht (37).

Für einige Probiotika wurde dagegen in klinischen Studien eine positive Wirkung bei verschiedenen gastrointestinalen Krankheiten gezeigt. Aufgrund dieser Studien können Probiotika heute bei Colitis ulcerosa durchaus zur Rezidivprophylaxe empfohlen werden (38, 39), bei der Pouchitis zur Prävention und Rezidivprophylaxe (40–42) sowie bei Durchfallerkrankungen zur Therapie und Prophylaxe (43). Eine gute Wirkung wurde vor allem in der Prophylaxe von antibiotikainduzierten Durchfällen gefunden (44–46). Bei Patienten mit Reizdarm kam es nach Probiotikagabe zu einer verbesserten Stuhlregulation und zu einer Abnahme der Blähungen (19, 28, 47). Bei einigen Erkrankungen wurden einzelne Probiotika oder Gemische verschiedener Probiotika untersucht. Für beide Verabreichungen konnten positive Effekte dokumentiert werden (19). Ob aber mehrere Probiotika nötig sind, ist zurzeit unklar.

Aufgrund der synergistischen Wirkungen der Prä- und Probiotika scheint es sinnvoll zu sein, beide Arten in Zukunft in Kombination als Symbiotika einzusetzen. Für Symbiotika wurde in einzelnen Gebieten wie beispielsweise bei der grossen Abdominalchirurgie sowie bei Lebertransplantation ein positiver Effekt gezeigt, in dem weniger infektiöse Komplikationen auftraten (48, 49).

Fazit

Zusammenfassend sind die Erkenntnisse des Zusammenspiels der Prä- und Probiotika mit den intestinalen Mikro-

organismen der Darmbarriere und dem intestinalen Immunsystem sehr spannend. Wir befinden uns hier jedoch erst am Anfang. Obwohl bereits einige hochinteressante Aspekte bekannt sind, gibt es noch viele Unklarheiten. Da mit der Zufuhr von Prä- und Probiotika das intestinale Milieu verändert werden kann, sollten diese Produkte weiter zur Prävention und zur Therapie von Erkrankungen in adäquaten Studien geprüft werden. Bei einigen Erkrankungen ist der Nutzen gut belegt, für andere aber bestehen lediglich Hinweise mit teilweise kontroversen Daten. Unklar ist beispielsweise, welche Produkte sich am besten eignen, welche Mengen und wie lange sie verabreicht werden müssen. Diese Fragen müssen noch gelöst werden, damit der Einsatz von Prä- und Probiotika empfohlen werden kann. ■

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Rémy Meier
Leitender Arzt Gastroenterologie, Hepatologie
und Ernährung
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital Liestal
4410 Liestal
Tel. 061-925 21 87
Fax 061-925 28 04
E-Mail: remy.meier@kli.ch

Referenzen:

- Bengmark S. Colonic food: pre- and probiotics. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: S5-S7.
- Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology* 2004; 126: 1620-1633.
- Lievín V, Pfeiffer I, Hudault S, et al. Bifidobacterium strains from resident infant human gastrointestinal microflora exert antimicrobial activity. *Gut* 2000; 47: 646-652.
- Inan MS, Rasoulopour RJ, Yin L, et al. The luminal short-chain fatty acid butyrate modulates NF- κ B activity in a human colonic epithelial cell line. *Gastroenterology* 2000; 118: 724-734.
- Wachtershauser A, Loitsch SM, Stein J. PPAR-gamma is selectively upregulated in Caco-2 cells by butyrate. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 272: 380-385.
- Brandtzaeg P, Pabst R. Let's go mucosal: communication on slippery ground. *Trends Immunol* 2004; 25: 570-577.
- Pabst R. Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe des Darms. In: Drenckhahn D (Hrsg): Benninghoff-Drenckhahn Anatomie. Band II, 16. Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer, 2004: 165-167.
- Brandtzaeg P, Halstensen TS, Kett K, et al. Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: humoral immunity and intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterology* 1989; 97: 1562-1584.
- Rimoldi M, Chieppa M, Salucci V, et al. Intestinal immune homeostasis is regulated by the crosstalk between epithelial cells and dendritic cells. *Nature Immunol* 2005; 6: 507-514.
- Eckmann L. Innate immunity and mucosal bacterial interactions in the intestine. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20: 82-88.
- Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 2004; 118: 229-241.
- Abreu MT, Fukata M, Arditi M. TLR signalling in the gut in health and disease. *J Immunol* 2005; 174: 4453-4460.
- Chamaillard M, Inohara N, Nunez G. Battling enteroinvasive bacteria: Nod1 comes to the rescue. *Trends Microbiol* 2004; 12: 529-532.
- Neish AS, Gewirtz AZ, Teng H, et al. Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of I κ B- α -ubiquitination. *Science* 2000; 289: 1560-1563.
- Delves PJ, Roitt IM. The Immune System. *N Engl J Med* 2000; 343: 37-49.
- Kagnoff MF. Immunology of the intestinal tract. *Gastroenterology* 1993; 105: 1275-1280.
- Mowat AMCI. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nature reviews* 2003; 3: 331-341.
- Sartor RB. Induction of mucosal immune responses by bacteria and bacterial components. *Current Opinion in Gastroenterology* 2001; 17: 555-561.
- Meier R. Probiotika. Die Bedeutung der intestinalen Flora für die Genese und Therapie gastrointestinaler Erkrankungen. *Schweiz Med Forum* 2007; 7: 184-191.
- Sadlack B, Merz H, Schorle H, et al. Ulcerative colitis-like disease in mice with a disrupted interleukin-2 gene. *Cell Microbiol* 1993; 75: 253-261.
- Kuhn R, Löhler J, Rennick D, et al. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell* 1993; 75: 263-274.
- Madsen KL, Doyle JS, Jewell LD, et al. Lactobacillus species prevents colitis in interleukin 10 gene-deficient mice. *Gastroenterology* 1999; 116: 1107-1114.
- Mahida YR, Rolfe VE. Host-bacterial interactions in inflammatory bowel disease. *Clin Sci (Lond)* 2004; 107 (4): 331-341.
- Spiller RC. Neuropathology of IBS? *Gastroenterology* 2002; 123: 2144-2147.
- Balsari A, Ceccarelli A, Dubini F, et al. The fecal microbial population in the irritable bowel syndrome. *Microbiologica* 1982; 5: 185-194.
- Nobæk S, Johansson ML, Molin G, et al. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1231-1238.
- O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128 (3): 541-551.
- Swidsinski A, Khilkin M, Ortner M, et al. Alteration of bacterial concentration in colonic biopsies from patients with irritable bowel syndrome (IBS). *Gastroenterology* 1999; 116: A1.
- Wang X, Gibson GR. Effects of the in vitro fermentation of oligofructose and inulin by bacteria growing in the human large intestine. *J Appl Bacteriol* 1993; 75: 373-80.
- Gibson GR, Wang X. Regulatory effects of bifidobacteria on the growth of other colonic bacteria. *J Appl Bacteriol* 1994; 77: 412-420.
- Gibson GR, Beatty ER, Wang X, et al. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterology* 1995; 108: 975-982.
- Scheppach W, Weiler F. The butyrate story: old wine in new bottles? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 563-567.
- Meier R, Lochs H. Prä- und Probiotika. *Therapeutische Umschau* 2007; 64: 161-169.
- Welters CF, Heineman E, Thunnissen FB, et al. Effect of dietary inulin supplementation on inflammation of pouch mucosa in patients with an ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 621-627.
- Moore N, Chao C, Yang LP, et al. Effects of fructo-oligosaccharide-supplemented infant cereal: a double blind, randomized trial. *Br J Nutr* 2003; 90: 581-587.
- Lewis S, Burmeister S, Brazier J. Effect of the prebiotic oligofructose on relapse of Clostridium difficile-associated diarrhea: a randomized, controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 442-448.
- Bunout D, Barrera G, Hirsch S, et al. Effects of a nutritional supplement on the immune response and cytokine production in free-living Chilean elderly. *J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28: 348-354.
- Kruis W, Frick P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53: 1617-23.
- Zocco MA, Zileri dal Verme L, Cremonini F, et al. Efficacy of Lactobacillus GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1567-1574.
- Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 305-309.
- Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1202-1209.
- Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53: 108-114.
- Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33 (Suppl 2): S17-S25.
- D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002; 324: 1361.
- Cremonini F, Di Caro S, Nista EC, et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 16: 1461-1467.
- Allen SJ, Okoko B, Martinez E, et al. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD003048.
- Bazzocchi G, Almerigi PF, Gionchetti P, Campieri M. Changes in symptoms, distension-stimulated colonic motility and in fecal microbiological features after oral bacteriotherapy in patients with diarrhea-predominant IBS (D-IBS) with functional diarrhea (FD). *Am J Gastroenterol* 2002; 97: A847.
- Rayes N, Hansen S, Seehofer D, et al. Early enteral supply of fiber and Lactobacilli versus conventional nutrition: a controlled trial in patients with major abdominal surgery. *Nutrition* 2002; 18: 609-615.
- Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al. Effect of enteral nutrition and synbiotics on bacterial infection rates after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. A randomized, double-blind trial. *Ann Surg* 2007; 246: 36-41.