

Ernährungsinterventionen mit Mikrobiota und Probiotika bei spezifischen Erkrankungen

Die intestinale Mikrobiota ist in den letzten Jahren in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Dies ist begründet durch grundlagenwissenschaftliche Erkenntnisse, die eine Veränderung des Mikrobioms bei einer Reihe von Erkrankungen nachweisen. Dem gegenüber steht jedoch eine sehr dünne Datenlage für eine Vielzahl von Erkrankungen. Für verlässliche Daten bleibt deshalb nur der Weg über klinische Studien.

Gerhard Rogler

Die intestinale Mikrobiota, das «Mikrobiom» oder die «Darmflora», ist in den letzten Jahren in den Fokus des Interesses gerückt. Hierzu haben zwei Entwicklungen beigetragen. Zum einen konnte nachgewiesen werden, dass eine sogenannte Stuhltransplantation zumindest bei der pseudomembranösen Kolitis oder Clostridienkolitis eine sehr hohe Erfolgsquote aufweist. Zum anderen konnten durch neue Sequenzierungstechniken und Analysemethoden Zusammenhänge zwischen einer ganzen Reihe verschiedener Erkrankungen und der Zusammensetzung der Darmflora hergestellt werden. Diese Erkenntnisse haben der Untersuchung von Ernährungsinterventionen mit Mikrobiota und Probiotika wieder neuen Auftrieb gegeben. Eine Reihe von Studien wurde initiiert, deren Ergebnisse jedoch mit Vorsicht interpretiert werden müssen. Probiotische Interventionen sind bei der Colitis ulcerosa und der Vorbeugung antibiotikaassoziierter Durchfälle sinnvoll und mit guter Evidenz belegt, nicht jedoch beim Morbus Crohn. Die Mikrobiotatransplantation hat bei der Kolitis widersprüchliche Ergebnisse erzielt. Daher sollten solche Interventionen weiterhin in Studien untersucht werden, um eine bessere Datenlage zu bekommen. Für eine breite, undifferenzierte Anwendung ist es sicherlich zu früh.

Erkrankungen mit einer Veränderung des Mikrobioms

Das Mikrobiom ist offensichtlich bei einer Reihe von Darmerkrankungen verändert, bei denen durchaus eine solche Veränderung zur erwarten war. Hierzu zählen chronisch entzündliche Darmerkrankungen (1–3), aber auch Erkrankungen wie die Zöliakie (4–6) oder verschiedene Lebererkrankungen (7–10). Darüber hinaus konnte gezeigt werden,

dass die intestinale Mikrobiota bei Patienten mit Gefäßerkrankungen wie Arteriosklerose (11–13) und koronarer Herzkrankheit verändert ist (14). Auch bei der rheumatoiden Arthritis (15–17) und anderen rheumatologischen Erkrankungen findet sich eine Veränderung des intestinalen Mikrobioms. Erstaunlicherweise konnte auch mehrfach eine Veränderung des Darmmikrobioms bei psychiatrischen Erkrankungen wie Autismus (18) oder Depressionen (19–21) nachgewiesen werden. Auch beim Alkoholismus scheint eine bestimmte Veränderung des Darmmikrobioms vorhanden zu sein (22). Sicherlich ist dabei zu bedenken, dass in keiner dieser Arbeiten, bei der das intestinale Mikrobiom durch das sogenannte «16s-RNA Sequencing» in der Zusammensetzung untersucht wurde, ein ursächlicher Zusammenhang wirklich belegt ist. Im besten Fall kann man von einer stichhaltigen Assoziation zwischen bestimmten Krankheiten und einer bestimmten Veränderung des Mikrobioms sprechen. Zu schnell wird leider in vielen Publikationen, zum Teil auch in wissenschaftlichen Fachzeitschriften, auf einen ursächlichen Zusammenhang geschlossen. Oft bleibt es unklar, was hier «die Henne und was das Ei» ist. So kann man davon ausgehen, dass es bei Autismus und Depressionen auch zu einer Veränderung der Essgewohnheiten kommt. Veränderte Essgewohnheiten führen aber dann zu einer Veränderung der Zusammensetzung des Darmmikrobioms (23, 24). So könnte in diesem Fall auch die zugrunde liegende psychiatrische Erkrankung über die Veränderung der Ernährungsgewohnheiten zu einer Veränderung der Zusammensetzung des Mikrobioms führen. Die Details sind hier unklar und bedürfen einer weiteren Analyse.

Geschichte der Mikrobiota-/Probiotikatherapie

Erste Beschreibungen einer «Mikrobiotatherapie» gab es bereits im historischen China im 4. Jahrhundert durch G. Hong (25). Er beschrieb eine «upper route» mit einer sogenannten «yellow soup» insbesondere bei Nahrungsmittelvergiftungen. In der Veterinärmedizin wird eine sogenannte «Transfaunation» schon seit Jahrhunderten in der Nutztierhaltung insbesondere bei Kühen und Rindern angewendet. Ein Pionier der Transfaunation war Hieronymus Fabricius (1537–1619).

Beim Menschen wurde bereits 1958 ein erster Bericht einer Mikrobiotatransplantation bei fulminanter pseudomembranöser Kolitis von Eiseman in der Zeitschrift «Surgery» publiziert. Bei einfacher Clostridium-difficile-Infektion wurde der erste Bericht 1983 durch Schwan im «Lancet» publiziert.

Definition Probiotika

Unter Probiotika werden lebende, nicht pathogene, mikrobielle Nahrungsbestandteile verstanden (26, 27). Sie beeinflussen normalerweise transient das intestinale Mikrobiom und führen zu keiner permanenten Veränderung der Zusammensetzung des Mikrobioms. Dies steht im Gegensatz zur Stuhltransplantation oder Mikrobiotatransplantation, bei der das Mikrobiom vermutlich dauerhaft verändert wird und zum Teil bestimmte Stämme des Stuhlspenders sich dauerhaft ansiedeln.

Probiotika sind normalerweise empfindlich gegenüber der Magensäure, den Gallensäuren und Pankreasenzymen. Das würde es theoretisch notwendig machen, sie entsprechend zu verkapseln, da sonst ein Grossteil der probiotischen Keime – wenn sie zum Beispiel einfach über Nahrungsmittel zugeführt werden – durch die genannten Milieus (Magensäure, Gallensäure, Pankreasenzyme) abgetötet und damit wirkungslos gemacht werden. Typische Beispiele probiotischer Organismen sind die Laktobazillen und Bifidobakterien (die auch Milchsäurebakterien genannt werden), einzelne Stämme von *Escherichia coli*, Enterokokken, *Bacillus* oder *Saccharomyces*, hier insbesondere *Saccharomyces cerevisiae* und *Saccharomyces boulardii*. Die Voraussetzung zur Benennung «probiotisch» ist der «Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit unter den empfohlenen Zufuhrbedingungen».

Häufig werden Probiotika mit sogenannten Präbiotika kombiniert. Präbiotika sind im Allgemeinen unverdauliche Polysaccharide, die in den Dickdarm gelangen und dort unspezifisch die Vermehrung entweder aller Mikroorganismen oder einer spezifischen Gruppe von Mikroorganismen erlauben. Zu diesen unverdaulichen Oligosacchariden gehören zum Beispiel die Raffinose, die als Trisaccharid in Pflanzen vorkommt, das Inulin, das ebenfalls als Mehrfachsaccharid in Pflanzen vorkommt, die Galactooligosaccharide als Tri- bis Pentasaccharide in der Milch, die Sojabohnen-Oligosaccharide (z.B. Stachyose oder Raffinose) oder die Lactosucrose, ein synthetisches Trisaccharid.

Auch bei der rheumatoiden Arthritis und anderen rheumatologischen Erkrankungen findet sich eine Veränderung des intestinalen Mikrobioms.

Diese Präbiotika sind in der Lage, unverdaut in den Dickdarm zu gelangen. Dort werden sie im Allgemeinen von den vorhandenen Bakterien zu Monomeren gespalten. Teilweise werden sie zu kurzkettigen Fettsäuren wie Formiat, Acetat, Propionat, N-Butyrat, Laktat und Succinat fermentiert. 90 Prozent dieser kurzkettigen Fettsäuren oder Short Chain Fatty Acids (SCFA) werden dann im Kolon absorbiert. Butyrat kann hierbei als Energiesubstrat dienen, Acetat und Propionat können bis ins Pfortaderblut gelangen.

Die Kombination von Pro- und Präbiotika wurde in den vergangenen Jahren häufig als sogenannte Symbiotika beworben und vermarktet. Primär scheint dieses Konzept sinnvoll zu sein. Die Einführung der sogenannten FODMAP-Diät lässt dies jedoch fragwürdig erscheinen. FODMAP steht für «Fermentierbare Oligo-, Di- oder Monosaccharide und Polyole». Eine FODMAP-arme Diät konnte eine deutliche

Verbesserung bei Patienten mit Reizdarmsyndrom hervorruufen (28–30). Aus dem Namen der FODMAP-Diät, bei der die genannten Nahrungsmittel ausgeschlossen werden müssen, geht schon hervor, dass Oligo- und Disaccharide, also Präbiotika, zu den Symptomen des Reizdarmsyndroms beitragen können. Dies würde bedeuten, dass Substanzen, die in den Symbiotika vorhanden sind, gegebenenfalls die Darmbeschwerden verschlimmern können.

Versprechen der Probiotikahersteller

Zu Probiotika gibt es viele Versprechungen und sogenannte «Health claims». Ein Teil dieser «Health claims» ist jedoch durch die Regelungen der European Food Safety Administration (EFSA) nur mehr eingeschränkt zulässig. Behauptungen wie jene, dass Probiotika zu einer Verbesserung des Immunsystems führen oder Infekten vorbeugen, dürfen für medizinische Produkte nicht mehr verwendet werden. Auch die Behauptung, dass sie der Arteriosklerose vorbeugen oder bei psychischen Erkrankungen helfen könnten, ist für medizinische Produkte nicht mehr zulässig.

Indikation für probiotische Präparate

In der Gastroenterologie wurde eine Reihe von Indikationen für Probiotika beschrieben. Hierzu gehören die Rezidivprophylaxe bei Colitis ulcerosa durch *Escherichia coli* Nissle 1917, die sich auch in den entsprechenden Therapieleitlinien niedergeschlagen hat (31–32). Das Bakterienmischpräparat VSL#3 wurde in seiner Wirksamkeit bei Colitis ulcerosa (33) und zur Remissionserhaltung bei Pouchitis untersucht (34) und in Studien für wirksam befunden. Akuter Durchfall kann mit *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus reuteri*, *Enterococcus faecium* SF68, *Escherichia coli* Nissle 1917 oder *Bifidobacterium bifidum* behandelt werden (35–37). Die genannten Bakterien können auch zur Durchfallprävention eingesetzt werden, ebenso wie *Saccharomyces boulardii* (36, 37). Auf die einzelnen Studien wird noch einzugehen sein. Zur Prävention von durch Antibiotika induziertem Durchfall können *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faecium* SF68 und *Saccharomyces boulardii* eingesetzt werden (36, 37). Die Rezidivprophylaxe bei *Clostridium-difficile*-Colitis kann durch *Saccharomyces boulardii* durchgeführt werden. Die genannten Probiotika sind in *Tabelle 1* aufgeführt. Hier handelt es sich um relativ gesicherte Daten.

Probiotika und CED

Eine der qualitativ besten Studien zu Probiotika und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) wurde von Kruijs und Mitarbeitern in «Gut» im Jahr 2004 publiziert (31). In dieser Studie erhielten 222 Patienten zur Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa entweder 5-Aminosalicylsäure in einer Dosierung von 1,5 g oder doppelblind randomisiert *E. coli* Nissle (Mutaflor®) 200 mg. Endpunkt der Studie war das Auftreten von akuten Erkrankungsschüben innerhalb von 12 Monaten. Bei der Gabe von *E. coli* Nissle trat bei 36 Prozent der Patienten innerhalb des genannten Zeitraums ein akuter Schub auf (31). Bei Patienten mit 5-Aminosalicylsäure bei 33 Prozent. Der Unterschied war nicht signifikant. Es wurde daraus geschlossen, dass *E. coli* Nissle gleich effektiv zur Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa ist wie das

Tabelle 1:

Probiotika bei akuten Durchfallerkrankungen

Behandlung	Mediane Dauer (95%-KI)	Geschätzte Differenz	Signifikanz
1. Orale Rehydratation	115,5 (95,2-127)	-	-
2. Lactobacillus casei subsp. rhamnosus	GG 78,5 (56,5-104,5)	-32 (-41 bis -23)	< 0,001
3. Saccharomyces boulardii	105,0 (90-104,5)	-5 (-13 bis -5)	0,38
4. Bacillus clausii	118,0 (95,2-128,7)	1 (-7 bis 8)	0,76
5. L. delbrueckii var bulgaricus, L. acidophilus, Streptococcus thermophilus, B. bifidum	70,0 (49-101)	-37 (-47 bis -25)	< 0,001
6. Enterococcus faecium SF 68	115,0 (89-144)	2 (-5 bis 11)	0,61

nach [37]

Standardpräparat 5-Aminosalicylsäure (31). Die probiotische Mischung VSL#3 wurde bei aktiver Colitis ulcerosa durch Bibiloni et al. untersucht (33). Dabei konnte bei 53 Prozent (n=18) eine Remission erreicht werden, bei 24 Prozent (n=8) ein Ansprechen, eine Verschlechterung zeigte sich bei 9 Prozent, kein Ansprechen ebenfalls bei 9 Prozent. Zu bedenken ist hier jedoch, dass die Studie open-label und nicht randomisiert und plazebokontrolliert durchgeführt wurde. Eine Studie zur Pouchitisprophylaxe von Gionchetti und Mitarbeitern zeigte, dass über einen Behandlungszeitraum von 12 Monaten unter der Behandlung von VSL#3 nur bei knapp 10 Prozent der Patienten ein Schub auftrat (34). Bei einer Plazebothherapie waren es bis zu 40 Prozent. Bei Morbus Crohn scheinen Probiotika jedoch keine Rolle zu spielen. Eine Studie von Bourreille et al. zu Saccharomyces boulardii zeigt keinen Vorteil hinsichtlich der Schubprophylaxe gegenüber Plazebo über einen Zeitraum von 60 Wochen (38).

Probiotika und kolorektale Karzinome

Die Daten zur Prävention kolorektaler Karzinome durch eine probiotische Therapie sind widersprüchlich. Kampmann et al. 1994 und Kearney et al. 1996 belegten durch epidemiologische Untersuchungen eine Assoziation zwischen dem

rer akuter Pankreatitis zur Verhinderung von bakterieller Translokation eingesetzt wurde (43). Die Studie war randomisiert, doppelblind und plazebokontrolliert und erfüllte alle Qualitätskriterien für eine exzellente klinische Studie. In der Tat musste die Studie jedoch vorzeitig beendet werden. In einer Zwischenauswertung zeigte sich, dass die Mortalität innerhalb von 90 Tagen bei den mit Probiotika behandelten Patienten bei nahezu 15 Prozent lag, während sie bei den plazebotherapierten Patienten nur bei etwa 5 Prozent lag (43). Probiotika führten also zu einer Zunahme der Mortalität, die auch signifikant war (p < 0,01).

Dies zeigt klar, dass der Einsatz von Probiotika nicht immer harmlos ist. Es sind durchaus Situationen denkbar, in denen eine Probiotikatherapie einen klinischen Schaden hervorrufen kann. In unserem eigenen Patientengut findet sich eine Patientin, die unter einer starken immunsuppressiven Therapie bei Colitis ulcerosa hohe Dosen von Lactobacillus acidophilus zu sich nahm. Unter der Immunsuppression bildeten sich Kopfschmerzen und Schmerzen in der Halswirbelsäule aus. Nach eingehender Diagnostik konnte ein Abszess im Bereich des Halsmarks nachgewiesen werden. Dieser Abszess enthielt ausschliesslich Lactobacillus acidophilus. Der Stamm war identisch mit dem konsumierten Joghurststamm.

Prophylaxe von antibiotikaassoziierter Diarrhö

Probiotika sind wirksam in der Prophylaxe von akuten Durchfallerkrankungen. Eine Untersuchung von Canani et al. zeigte 2007 im «British Medical Journal» an 571 Kleinkindern mit sechs verschiedenen Probiotikaregimen einen signifikanten Effekt für Lactobacillus rhamnosus GG und eine Mischung von Lactobacilli und Streptokokken (44). Saccharomyces boulardii kann sowohl bei Erwachsenen wie auch bei Kindern zur Prophylaxe der Antibiotika-assoziierten Diarrhö eingesetzt werden. Bei Erwachsenen wurde der Effekt im Rahmen der Helicobacter-Eradikation (45) und bei Kindern unter Antibiotikatherapien wegen respiratorischer Infekte nachgewiesen (46).

Zum Effekt der probiotischen Prophylaxe bei antibiotikaassoziierter Diarrhö gibt es auch eine Metaanalyse aus dem

Probiotika sind normalerweise empfindlich gegenüber der Magensäure, den Gallensäuren und Pankreasenzymen.

Konsum von fermentierten Milchprodukten und dem Darmkrebsrisiko (39, 40). Yong & Wolf 1988 ebenso wie Peters et al. 1992 fanden keine Korrelation (41, 42). Interventionsstudien sind hierzu nicht schlüssig. Ein abschliessendes Urteil ist nicht möglich.

Probiotika bei akuter Pankreatitis

Grosse Beachtung fand 2008 eine Studie von Besselink und Mitarbeitern, in der eine probiotische Prophylaxe bei schwe-

Tabelle 2:

Probiotika und ihre Wirkung bei Durchfallerkrankungen

	Akut	Prävention	Antibiotika
E. coli Nissle 1917			
Enterococcus faecium			
Saccaromyces boulardii			
Lactobacilli (4), Bifidobacterium (3) Streptococcus (1)			
Lactobacillus LGG			
Lactobacillus casei			

Jahr 2002, die eindeutig zeigt, dass eine probiotische Prophylaxe sinnvoll ist. *Tabelle 2* zeigt die aus den Studien ableitbare Evidenz zu verschiedenen Präparaten hinsichtlich der Prävention und der Therapie der akuten Diarrhö.

Probiotika und Reizdarm

In einer grossen Metaanalyse, die im Jahr 2008 publiziert wurde, zeigt sich ein gewisser Effekt einer probiotischen Therapie bei Reizdarm (47). Möglicherweise sind unterschiedliche Effekte von verschiedenen probiotischen Keimen hier zu verzeichnen. Detaillierte Analysen liegen jedoch nicht vor.

Clostridienkolitis und Fäkaltransplantation

Bei der Clostridienkolitis handelt es sich um die häufigste Form einer «hospital-acquired diarrhea». Die geschätzten Kosten liegen allein in den USA bei über 1 Milliarde Dollar. Clostridien bilden zwei Toxine: Toxin A ist ein Enterotoxin, das die Sekretion der Zellen erhöht; Toxin B ist ein Zytotoxin, das zu Entzündung führt. Neue virulentere Stämme sind beschrieben, die verschiedene Antibiotikaresistenzen aufweisen und über eine Gendelektion eine erhöhte Toxinproduktion haben. Clostridieninfektionen führen zu sechsmal mehr Todesfällen in den USA, als durch alle anderen Enteropathogene zusammen verursacht werden.

Ein besonderes medizinisches Problem ist die rezidivierende Clostridienkolitis. Sie ist gekennzeichnet durch die Rekurrenz von Symptomen innerhalb von 8 Wochen nach zuvor erfolgreicher Antibiotikatherapie. Diese Rekurrenz ist ein häufiges Problem. Nach der initialen Infektion tritt sie bei etwa 10 bis 25 Prozent der Patienten auf. Wenn jedoch schon ein Rezidiv vorhanden war, ist bei 40 bis 65 Prozent der Patienten mit einem weiteren Rezidiv zu rechnen. Nach einem zweiten Rezidiv steigt die Rezidivwahrscheinlichkeit auf bis zu 80 bis 90 Prozent.

Im Jahr 2013 wurde im «New England Journal» eine erste Studie zur Fäkaltransplantation bei Clostridienkolitis publiziert (48). Hierbei wurde die Fäkaltransplantation über eine Duodenalsonde oral verabreicht. Es konnte eine Erfolgsquote nach der ersten Fäkaltransplantation von bis zu

81 Prozent nachgewiesen werden, nach der zweiten Fäkaltransplantation waren es bis zu 94 Prozent (48). Im Gegensatz hierzu hatten die klassischen Vancomycinschemata nur eine Erfolgsquote von 23 bis 30 Prozent. Diese Studie wurde im Gegensatz zur Pankreatitisstudie vorzeitig abgebrochen, weil das Ergebnis für die Fäkaltransplantation so positiv war, dass es ethisch nicht verantwortbar war, weiterhin Patienten nur mit Vancomycin zu behandeln.

Ob eine solche Fäkaltransplantation noch bei anderen Erkrankungen wie zum Beispiel chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eine Rolle spielen könnte, ist derzeit heftig umstritten. Von entscheidender Bedeutung ist hierbei die Auswahl des Donors. Eine kürzlich publizierte kanadische Studie zeigte, dass zunächst bei der Verwendung von sechs Spendern kein signifikantes Ergebnis zu erreichen war (49). Ein Spender, der vorübergehend ausgeschlossen war, weil er eine Antibiotikatherapie durchmachen musste, konnte sich später wieder an der Studie beteiligen. Er wurde zum «Superspender» und führte dann am Ende noch zu einem insgesamt signifikanten Studienergebnis (49). Dies zeigt letztlich nur, wie abhängig das Ergebnis einer solchen Fäkaltransplantationstherapie von der Zusammensetzung des Spendermikrobioms ist.

Derzeit können ausser für die Clostridienkolitis solche Fäkaltransplantationen nicht empfohlen werden.

Zusammenfassung

Probiotische Therapien und die Fäkaltransplantation haben in den letzten Jahren ein grosses Interesse gefunden. Dies ist zum einen begründet durch grundlagenwissenschaftliche Erkenntnisse, die eine Veränderung des Mikrobioms bei einer Reihe von Erkrankungen nachweisen. Dem gegenüber steht jedoch eine sehr dünne Datenlage für eine Vielzahl von Erkrankungen. Zu bedenken ist auch das Ergebnis aus der Pankreatitisstudie, das zeigt, dass nicht in jeder Situation ein Probiotikum ungefährlich ist und ohne Bedenken verabreicht werden kann. Um hier verlässlichere Daten zu bekommen, bleibt nur der Weg, klinische Studien durchzuführen.

Eine sichere Empfehlung kann bei der Antibiotika-assoziierten Diarrhö, bei der Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa und bei der Prophylaxe von Reisediarrhö für Probiotika gegeben werden. Ebenso kann schon eine Therapieempfehlung für die Fäkaltransplantation bei der rezidivierenden Clostridienkolitis gegeben werden. Weitere gesicherte Indikationen existieren jedoch nicht. Nach wie vor sollte eine gewisse Vorsicht gewahrt werden. ❖

Prof. Dr. med. Dr. phil. Gerhard Rogler
Human Physiology, ZIHP
Universität Zürich
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich
E-Mail: gerhard.rogler@usz.ch

Literatur unter www.arsmedici.ch

Erstpublikation in Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin (SZE) 2/2016.

Literatur:

- Casen C, Vebo HC, Sekelja M et al.: Deviations in human gut microbiota: a novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 71–83.
- Bellaguarda E, Chang EB: IBD and the gut microbiota—from bench to personalized medicine. *Curr Gastroenterol Rep* 2015; 17: 15.
- Ray K: IBD. Gut microbiota in IBD goes viral. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 122.
- Cenit MC, Olivares M, Codoner-Franch P et al.: Intestinal Microbiota and Celiac Disease: Cause, Consequence or Co-Evolution? *Nutrients* 2015; 7: 6900–6923.
- Cicerone C, Nenna R, Pontone S: Th17, intestinal microbiota and the abnormal immune response in the pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015; 8: 117–122.
- Marasco G, Colecchia A, Festi D: Dysbiosis in Celiac disease patients with persistent symptoms on gluten-free diet: a condition similar to that present in irritable bowel syndrome patients? *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 598.
- Trivedi PJ, Adams DH: Gut - Liver Immunity. *J Hepatol* 2015.
- Usami M, Miyoshi M, Yamashita H: Gut microbiota and host metabolism in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11597–11608.
- Aqel B, DiBaise JK: Role of the Gut Microbiome in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nutr Clin Pract* 2015; 30: 780–786.
- Wieland A, Frank DN, Harnke B, et al: Systematic review: microbial dysbiosis and nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 1051–1063.
- Wang Z, Roberts AB, Buffa JA et al.: Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis. *Cell* 2015; 163: 1585–1595.
- Witjes JJ, van Raalte DH, Nieuwdorp M: About the gut microbiome as a pharmacological target in atherosclerosis. *Eur J Pharmacol* 2015; 763: 75–78.
- Gregory JC, Buffa JA, Org E et al.: Transmission of atherosclerosis susceptibility with gut microbial transplantation. *J Biol Chem* 2015; 290: 5647–5660.
- Rogler G, Rosano G: The heart and the gut. *Eur Heart J* 2014; 35: 426–430.
- Lerner A, Matthias T: Rheumatoid arthritis-celiac disease relationship: joints get that gut feeling. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 1038–1047.
- Rogers GB: Germs and joints: the contribution of the human microbiome to rheumatoid arthritis. *Nat Med* 2015; 21: 839–841.
- Zhang X, Zhang D, Jia H et al.: The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med* 2015; 21: 895–905.
- De Angelis M, Francavilla R, Piccolo M et al.: Autism spectrum disorders and intestinal microbiota. *Gut Microbes* 2015; 6: 207–213.
- Evrensel A, Ceylan ME: The Gut-Brain Axis: The Missing Link in Depression. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2015; 13: 239–244.
- Lang UE, Beglinger C, Schweinfurth N, et al: Nutritional aspects of depression. *Cell Physiol Biochem* 2015; 37: 1029–1043.
- Luna RA, Foster JA: Gut brain axis: diet microbiota interactions and implications for modulation of anxiety and depression. *Curr Opin Biotechnol* 2015; 32: 35–41.
- Llopis M, Cassard AM, Wrzosek L, et al: Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease. *Gut* 2015.
- Parigi SM, Eldh M, Larssen P, et al: Breast Milk and Solid Food Shaping Intestinal Immunity. *Front Immunol* 2015; 6: 415.
- Corley DA, Schuppan D: Food, the immune system, and the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 2015; 148: 1083–1086.
- Brandt LJ: Fecal Microbiota Transplant: Respite, Adspice, Prospice. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49 Suppl 1: S65–68.
- Pandey KR, Naik SR, Vakil BV: Probiotics, prebiotics and synbiotics – a review. *J Food Sci Technol* 2015; 52: 7577–7587.
- Sanders ME: Probiotics in 2015: Their Scope and Use. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49 Suppl 1: S2–6.
- Muir JG, Gibson PR: The Low FODMAP Diet for Treatment of Irritable Bowel Syndrome and Other Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2013; 9: 450–452.
- Rao SS, Yu S, Fedewa A: Systematic review: dietary fibre and FODMAP-restricted diet in the management of constipation and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1256–1270.
- Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR et al.: Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut* 2015; 64: 93–100.
- Kruis W, Fric 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: 1617–1623.
- Kruis W, Schutz E, Fric P et al.: Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 853–858.
- Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW et al.: VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1539–1546.
- 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.
- de Roos NM, Katan MB: Effects of probiotic bacteria on diarrhea, lipid metabolism, and carcinogenesis: a review of papers published between 1988 and 1998. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 405–411.
- Szajewska H, Canani RB, Guarino A et al.: Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62: 495–506.
- Guarino A, Lo Vecchio A, Canani RB: Probiotics as prevention and treatment for diarrhea. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 18–23.
- Bourreille A, Cadiot G, Le Dreau G et al.: *Saccharomyces boulardii* does not prevent relapse of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 982–987.
- Kampman E, Goldbohm RA, van den Brandt PA et al.: Fermented dairy products, calcium, and colorectal cancer in The Netherlands Cohort Study. *Cancer Res* 1994; 54: 3186–3190.
- Kearney J, Giovannucci E, Rimm EB et al.: Calcium, vitamin D, and dairy foods and the occurrence of colon cancer in men. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 907–917.
- Young TB, Wolf DA: Case-control study of proximal and distal colon cancer and diet in Wisconsin. *Int J Cancer* 1988; 42: 167–175.
- Peters RK, Pike MC, Garabrant D et al.: Diet and colon cancer in Los Angeles County, California. *Cancer Causes Control* 1992; 3: 457–473.
- Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E et al.: Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 651–659.
- Canani RB, Cirillo P, Terrin G et al.: Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. *BMJ* 2007; 335: 340.
- Duman DG, Bor S, Ozutemiz O et al.: Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in prevention of antibiotic-associated diarrhoea due to *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1357–1361.
- Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 583–590.
- McFarland LV, Dublin S: Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2650–2661.
- van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M et al.: Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 407–415.
- Moayyedi P, Surette MG, Kim PT et al.: Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2015; 149: 102–109 e6.