

Immunmodulation mit probiotischen Arzneimitteln

Teil 3: Probiotische Arzneimittel mit lebenden E. coli-Bakterien |

Dr. rer. nat. Elke Jaspers und Dr. rer. nat. Kurt Zimmermann

In den ersten beiden Teilen unserer Serie „Individuelle Immunmodulation durch Probiotika – Die Wirkung probiotischer Arzneimittel mit Enterococcus faecalis und Escherichia coli“ haben wir in Teil 1 zunächst einen Überblick zu probiotischen Arzneimitteln gegeben und Grundlagenwissen vermittelt – auch in Abgrenzung zu Lactobacillus- und Bifidobacterium-haltigen Produkten. Im folgenden Teil sind wir ausführlich auf Wirkungen und Anwendung des einzigen probiotischen Arzneimittels mit Enterococcus faecalis DSM 16440-Bakterien eingegangen: Es kann Rezidivraten bei Infektionen der oberen und unteren Atemwege verringern. Nun widmen wir uns im dritten Teil den probiotischen Arzneimitteln mit lebenden apathogenen E. coli und betrachten dabei ausgewählte Erkrankungsbilder, unter anderem das Reizdarmsyndrom sowie die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.

Mit einer Prävalenz von ungefähr 11 bis 17 Prozent ist das Reizdarmsyndrom (RDS) die häufigste gastrointestinale Erkrankung in Deutschland. [1, 4] Die betroffenen Patienten sind oft verzweifelt, da die Diagnose des Reizdarms zurzeit noch eine Ausschlussdiagnose und oft schwierig ist. Auch die Therapie ist häufig eine Herausforderung, doch ausgewählte probiotische Arzneimittel können unterstützen. So beschreibt die S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom von 2011 [5] beispielsweise in Kapitel 5, Abschnitt III spezielle diätetische Interventionen: Probiotika, Ballaststoffe und Nahrungsergänzungsmittel in Statement 5-1-7 „Ausgewählte Probiotika können in der Behandlung des RDS eingesetzt werden, wobei die Wahl



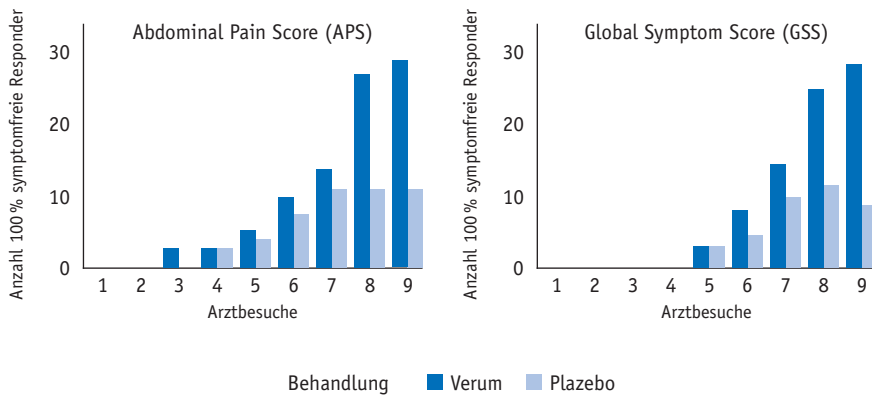
© fusebulb – stock.adobe.com

des Stammes nach der Symptomatik erfolgt.“ [Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke, starker Konsens] Im darunter stehenden Kommentar findet man neben E. coli Nissle 1917 und anderen Bakterien auch Symbioflor® 2 (den Pflichttext finden Sie unter www.symbiopharm.de) mit dem Satz: „Das Probiotikum E. coli DSM 17252 ist ebenfalls wirksam getestet worden [385].“ Die Gültigkeit der Leitlinie ist zwar abgelaufen, allerdings liegt aktuell (Stand 2.7.2020) noch keine gültige neue Fassung vor. Die systematische Übersichtsarbeit von Hungin et al. 2013 [6] gibt auf Basis randomisierter, placebokontrollierter Studien evidenzbasiert ebenfalls Probiotika bei RDS an. In den Tabellen 2 und 3 findet sich auch hier das probiotische Arzneimittel Symbioflor® 2 mit E. coli-DSM 17252. Es kann laut Autoren eingesetzt werden zur Reduktion von abdo-

minalen Schmerzen, zur Symptomerleichterung bei allen Reizdarmsymptomen und zur Verminderung von Blähungen/Dehnungen. Auch zur Verbesserung von Stuhlfrequenz und Stuhlkonsistenz sowie zur Verbesserung der Lebensqualität nennen die Autoren unter anderem Symbioflor® 2. [6]

Studie belegt vierfache Überlegenheit

Viele Anwender denken bei der Behandlung des Reizdarmsyndroms vor allem an die unterstützende Behandlung mit Milchsäurebakterien-Produkten, die überwiegend als Nahrungsergänzungsmittel oder bilanzierte Diäten auf dem Markt sind. Mit Symbioflor® 2 steht jedoch ein **Arzneimittel** mit dem Anwendungsgebiet „Reizdarmsyndrom“ zur Verfügung, das lebende E. coli-Bakterien enthält.



Global Symptom Score = additiver Summenscore aus den Symptomen Oberbauschmerzen, Unterbauschmerzen, diffuse Schmerzen, Stuhlkonsistenz und -frequenz, Blähungen.
Abdominal Pain Score = additiver Summenscore aus den Symptomen Oberbauschmerzen, Unterbauschmerzen und diffuse Schmerzen

Abb. 1: Behandlung des Reizdarmsyndroms mit *E. coli* DSM 17252 (Symbioflor® 2). [7] Zwar stellt sich auch spontan im Behandlungsverlauf in einigen Fällen eine 100%-ige Symptomfreiheit ein (hellgrüne Balken = Placebo). Das ist beim Reizdarmsyndrom nicht ungewöhnlich. Die Behandlung mit *E. coli* DSM 17252 (dunkelgrüne Balken = *E. coli* DSM 17252) ist im Verlauf von neun Wochen jedoch gegenüber Placebo deutlich überlegen.

Das Anwendungsgebiet „Reizdarmsyndrom“ basiert bei Symbioflor® 2 auf Daten einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 298 Reizdarmpatienten. 148 Patienten erhielten Symbioflor® 2, 150 Patienten erhielten Placebo. Symbioflor® ist gegenüber Placebo fast vierfach überlegen. Völlige Symptomfreiheit erreichten mit Placebo nur fünf Prozent der Studienteilnehmer. Symbioflor® 2 hingegen führte bei circa 18 Prozent der Reizdarmpatienten zur Symptomfreiheit (vgl. Abb. 1). [7] Symbioflor® 2 enthält lebende *E. coli* des Stammes DSM 17252. Die Bakterien kolonisieren den menschlichen Darm bereits nach Gabe einer einzelnen hohen Dosis für mindestens zehn Wochen. [26] Wie eine wissenschaftliche Untersuchung in der Abteilung für Dermatologie und Allergie an der Charité in Berlin zeigte [8], mindern die *E. coli* aus Symbioflor® 2 die Degranulation von Mastzellen. Laut einem der führenden Reizdarmforscher, Prof. Michael Schemann von der Technischen Universität München, sind bestimmte Proteasen der Schlüssel zum Reizdarmsyndrom. Degranulierende Mastzellen im Darm der Reizdarmpatienten setzen diese Proteasen frei. Die Proteasen aktivieren über einen spezifischen Protease-aktivierten Rezeptor (PAR1) die Nerven im Darm der Reizdarmpatienten und tragen so zum Reizdarm-typischen Schmerzgeschehen bei. Dieser Mechanismus ist spezifisch für das Reizdarmsyndrom. [1, 4] Der Nachweis eines „Reizdarm-spezifischen Protea-

se-Profiles“ kann, so die Forscher, zu einer gezielten Diagnostik bestimmter Reizdarmentypen beitragen. Das wurde bislang aber nur in der universitären Forschung umgesetzt; Routinediagnostiken auf Basis von Mastzell- Proteasen-Profilen sind bislang noch nicht auf dem Markt.

„Zusammenfassend können wir sagen, dass das Proteasen-Profilung eine vielversprechende Strategie zur Entwicklung von Reizdarm-Biomarkern ist“, so Prof. Dr. M. Schemann, TU München. [1]



Die gute Kolonisierung des Darms [27] in Kombination mit der Hemmung der Mastzelldegranulation durch *E. coli* DSM 17252 – und damit auch der Proteasen-Freisetzung – ist somit möglicherweise der Mechanismus, der sich bei der Behandlung des Reizdarmsyndroms mit Symbioflor® 2 positiv auswirkt.

Schutz der Darmbarriere

Eine gestörte Darmbarriere ist durchlässig für Nahrungsbestandteile, Bakterien und Bakterienbestandteile sowie andere Antigene aus dem Darmlumen. Die erhöhte Durchlässigkeit des Darmepithels – das Leaky-Gut-Syndrom – assoziieren Wissenschaftler mit vielen Erkrankungen. Dazu gehö-

ren das oben geschilderte Reizdarmsyndrom, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) und nicht-alkoholische Steatohepatitis. Auch Leberzirrhose, Typ-1- und Typ-2-Diabetes sowie chronische Nierenerkrankungen zählen dazu, ebenso wie auch Depressionen und allergische Erkrankungen [9, 10]. Der Schutz des Darmepithels – vor beispielsweise invasiven Bakterien, die die Darmbarriere schädigen können – ist also bedeutend, um vielen Erkrankungen vorzubeugen und sie möglicherweise zu heilen. So schreiben auch Wissenschaftler: „Die erhöhte intestinale Permeabilität ist ein neues Ziel für Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten“ [9]. Neben körpereigenen Darmbakterien tragen bestimmte probiotische *E. coli*-Stämme zum Schutz der Darmbarriere bei und modulieren auch die Zusammensetzung der Darmmikrobiota. Zu den vielfältigen Wirkmechanismen der probiotischen *E. coli*-Stämme zählen:

- die Produktion von Mikrozininen,
- die Anregung spezieller Zellen im Darmepithel, Darmbarriere-schützende Produkte wie das Enzym „dual oxidase 2“ (Duox2) und das antimikrobielle Peptid „Regenerating islet-derived 3-gamma“ (kurz Reg3g) zu produzieren und
- die Anregung des Darmepithels, humane β -Defensine (HBD) zu produzieren. HBD spielen eine Rolle bei verschiedenen Darmerkrankungen wie CED und Reizdarm. Auf die CED gehen wir im Kontext der HBD unten näher ein und sprechen über die begleitende Anwendung *E. coli*-haltiger probiotischer Arzneimittel bei CED. Dabei kommen auch die langjährigen praktischen Erfahrungen der Ärztinnen und Ärzte des Arbeitskreises für Mikrobiologische Therapie e. V. zur Sprache.

1. Mikrozine

Mikrozine sind eine Untergruppe der Bakteriozine – also Eiweiße, die bestimmte Bakterien produzieren, um nahe verwandte Bakterien zu hemmen oder zu töten. Sie gehören zur Gruppe der hitzestabilen Bakteriozine. Hitzestabilität korreliert oft mit hoher Widerstandsfähigkeit gegen den enzymatischen Abbau und damit mit hoher Stabilität in Darm. Im Gegensatz zu den Mikrozininen ist Colistin ein Beispiel für hitzelabile Bakteriozine, die im Darm weniger stabil sind. [11] Die widerstandsfähigen Mikrozine sind kleine Peptide, die Enterobacteriaceae wie *E. coli* bilden. [11] Sie hemmen und töten eng verwandte Arten, deren Ansiedlung im Darm sie dadurch behindern. So tragen Mikrozine zum Schutz der Darmbarriere bei. Gleichzeitig modulieren sie auch die Zusammenset-

zung der intestinalen Mikrobiota, indem sie unerwünschte Konkurrenten vertreiben. *E. coli* DSM 17252, der in Symbioflor® 2 enthalten ist, produziert Mikrozin S. *E. coli* Nissle 1917, der in Mutaflor®-Arzneimitteln enthalten ist, produziert die Mikrozine H und M. [11] Das Mikrozin S von *E. coli* DSM 17252 ist das größte der bekannten Mikrozine. [11] Wie Wissenschaftler nachwiesen, kann es die Anheftung enteropathogener *E. coli*-Stämme an humane Darmepithelzellen verhindern. [12]

**2. Duox2 und Reg3γ:
Eiweiße zum Schutz der Darmbarriere**

Das insbesondere von Becherzellen gebildete Enzym **Duox2** [29] trägt – über mehrere Zwischenschritte – zum Schutz der Darmbarriere bei. Es fördert letztlich die Mukus-Produktion und ist an intestinalen Abwehrreaktionen des angeborenen Immunsystems beteiligt. [29] Jeder der sechs *E. coli* Stämme von Symbioflor® 2 sowie *E. coli* Nissle 1917 regen die Duox2- Bildung an. [29] Beim Reizdarmsyndrom und bei intestinalen Entzündungen bildet das Darmepithel vermehrt Duox-Enzyme. Wissenschaftler diskutieren das als Kompensation einer ansonsten defekten Abwehrreaktion des Darmepithels. [29]

Darüber hinaus regt jeder der sechs *E. coli* Stämme von Symbioflor® 2 zusätzlich auch die Bildung des antimikrobiellen Peptids Reg3γ an. Die Paneth-Zellen des Dünndarms und die Kolonozyten des Dickdarms können Reg3g herstellen. [29] Reg3g schützt die Darmbarriere nach seiner Bildung sehr schnell und effektiv: Es tötet grampositive Bakterien, die sich zu nah in die schützende Schleimschicht des Darmepithels eingewagt haben. Damit reduziert Reg3γ die „Bakterienlast“ im schützenden Mukus erheblich und trägt so dazu bei, Bakterien vom Darmepithel fernzuhalten.

Neben den probiotischen *E. coli*-Stämmen aus Symbioflor® 2 können auch körpereigene physiologische *E. coli* die Reg3γ-Bildung anregen. Damit trägt die eigene Darmmikrobiota – genauso wie die probiotischen Bakterienstämme in Symbioflor® 2 – bei, Bakterien vom Darmepithel fernzuhalten. Dadurch können die gesundheitsfördernden *E. coli*-Bakterien – egal ob körpereigen oder über das probiotischen Arzneimittels Symbioflor® 2 zugeführt – dazu beitragen, entzündliche Abwehrreaktionen des Darmepithels zu vermindern. [29–31]

3. Humane β-Defensine (HBD)

Humane β-Defensine sind Teil der angeborenen Immunabwehr und tragen zur Aktivie-

rung des spezifischen Immunsystems bei. Sie sind kleine, positiv geladene antimikrobielle Peptide. Die Epithelzellen der menschlichen Dickdarmmukosa (und in geringeren Mengen auch die Epithelzellen in Magen, Dünndarm und Zunge [14]) bilden ständig humanes β-Defensin 1, um Infektionserreger abzuwehren und die physiologische Darmmikrobiota vom Epithel fernzuhalten. Entzündungen, wie sie bei mikrobiellen Infektionen, Reizdarmsyndrom und Colitis ulcerosa vorliegen, induzieren die Produktion von humanem Defensin 2 (HBD2) (s. Abb. 2). Auch Bestandteile der Infektionserreger wie bakterielle Zellwandbestandteile regen die Bildung von HBD2 an. So trägt das induzierte HBD2 dazu bei, ein bereits entzündetes Darmepithel vor weiteren mikrobiellen Angriffen zu schützen.

Die positiv geladenen β-Defensine binden an die negativ geladenen mikrobiellen Zelloberflächen. Dort führen sie zur Bildung einer Pore und dringen in die Erreger ein. In Folge der Porenbildung verlieren die Mikroorganismen ihren Zellinhalt und die Energieproduktion bricht zusammen. Innerhalb der Zelle unterbrechen β-Defensine die DNA-Synthese. Der Erreger stirbt. Säugtierzellen wie menschliche Darmepithelzellen haben ungeladene Zelloberflächen und sind deshalb unempfindlich gegenüber β-Defensinen. [14] HBD haben neben der unspezifischen Erregerabwehr noch weitere Aufgaben: HBD2 lockt dendritische Zellen, T-Gedächtnis-Zellen, Makrophagen und Monozyten an den Ort der Entzündung. So tragen sie dazu bei, das spezifische Immunsystem zu aktivieren. Zusätzlich aktiviert HBD2 die Bildung von Muzin und verstärkt so zusätzlich den Schutz der epithelialen Darmbarriere.

Eine gesundheitsfördernde Darmmikrobiota mit Buttersäure-produzierenden Bakterien

Weitere Informationen



Weitere Informationen und Ernährungstipps zur Unterstützung des Darmbakteriums *Faecalibacterium prausnitzii* finden Sie in dem CO.med-Artikel „Noch ganz dicht?“ [28], den Sie über den linksstehenden QR Code kostenfrei aufrufen können.

wie *Faecalibacterium prausnitzii* unterstützt den Schutz der Darmbarriere durch HBD2. Denn wie Studien zeigten, induziert Buttersäure im Darm die Bildung von HBD2. [14] Resistente Stärke unterstützt im Rahmen einer ballaststoffreichen Ernährung sowie in Form von Nahrungsergänzungsmitteln das Wachstum von *Faecalibacterium prausnitzii* mit seiner natürliche Buttersäurebildung. [15] Die von *Faecalibacterium prausnitzii* gebildete Buttersäure ernährt auch die Darmepithelzellen und trägt auf diesem Weg ebenfalls zu einem dichten Darmepithel bei. Zusätzlich wirkt Buttersäure protektiv gegen Kolonkarzinom. Auch probiotische Bakterien wie die *E. coli*- Stämme bestimmter Arzneimittel induzieren die Bildung von HBD2. Zu ihnen gehören die *E. coli*-Stämme, die in dem probiotischen Arzneimitteln Symbioflor® 2 und in den drei Mutaflor®-Arzneimitteln enthalten sind. Insgesamt 40 andere getestete *E. coli*-Stämme zeigten keine Fähigkeit zur humanen β-Defensin-Induktion. [16] Der erhöhende Effekt auf die HBD2-Bildung kann nach Gabe an den Patienten neun Wochen anhalten, wie in vivo-Studien zu *E. coli* DSM 17252 in Symbioflor® 2 zeigten. [16]

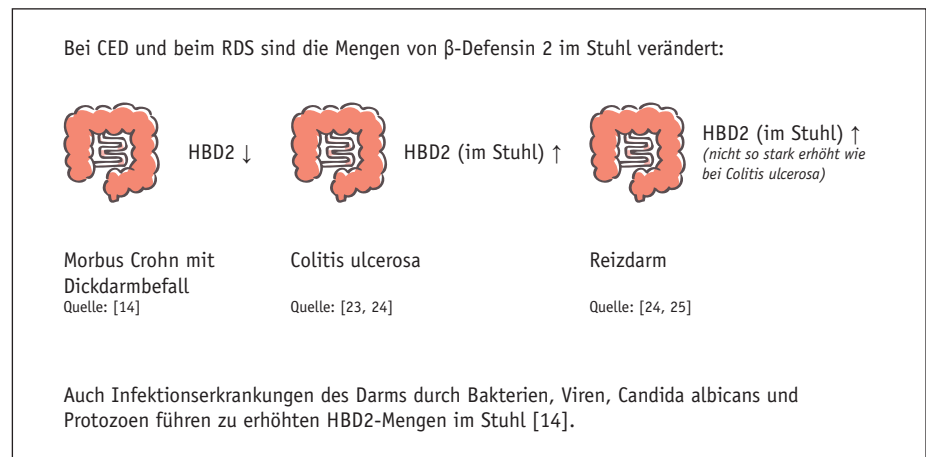


Abb. 2: Übersicht über die veränderte Bildung HBD 2 bei verschiedenen Darmerkrankungen.

Probiotische E. coli-Arzneimittel bei CED

Bei den Arzneimitteln Mutaflor® und Mutaflor® mite gehört die chronisch-entzündliche Darmerkrankung Colitis ulcerosa in der Remissionsphase zu den im Beipackzettel aufgeführten Anwendungsgebieten. Beide Arzneimittel enthalten E. coli Nissle 1917. Mehrere Studien fanden die gleiche Wirksamkeit von E. coli Nissle 1917 für die Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa wie für die Behandlung mit 5-Aminosalicylat. [16] E. coli Nissle 1917 erhöhte in In-vitro-Studien an menschlichen Kolonozyten die Synthese von induzierbaren Defensinen, zu denen HBD2 gehört. [16, 21] E. coli Nissle 1917 unterstützt die Darmbarriere auch durch die transkriptionelle Hochregulation des Tight Junctions-Proteins Claudin-14. [22] Tight Junctions sind Haftkomplexe, die den Raum zwischen den Darmepithelzellen selektiv abdichten. Sie verhindern den unkontrollierten Stoffeinstrom durch Zellzwischenräume in subepitheliale Schichten, der immunologische Reaktionen und damit auch Entzündungsreaktionen provozieren würde.

Welche Rolle spielen HBD grundsätzlich bei CED?

An chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sind Barrierestörungen beteiligt. Die Darmmikrobiota gelangt aufgrund einer gestörten Schutzbarriere in direkten Kontakt mit dem Darmepithel. Das löst Entzündungen aus. HBD2 ist in verschiedenen Weisen an der Krankheit beteiligt (s. Abb. 2). Bei **Colitis ulcerosa** produzieren die Dickdarm-Epithelzellen **mehr** HBD2. Die dem Epithel aufliegende Mukusschicht ist jedoch um etwa 40 Prozent reduziert und trägt weniger negative Ladungen. Die gebildeten Defensine können deshalb nicht an den Mukus haften und wandern in das Darmlumen ab. Doch ohne ausreichende antibakterielle Defensin-Aktivität stellt die verdünnte Schleimschicht kein wirkungsvolles Hindernis für Bakterien dar. Deshalb wandern Bakterien der Darmmikrobiota tief in den Mukus ein und lösen Entzündungsreaktionen des Epithels aus. [17] Bei **Morbus Crohn** mit Dickdarmbefall ist die dem Epithel aufliegende Mukusschicht normal ausgebildet. Jedoch bilden die Epithelzellen ständig zu **wenig** β -Defensin 1. Zusätzlich kann die Entzündung bei Morbus-Crohn-Patienten die Bildung von β -Defensin 2 kaum induzieren. [18] Die Gründe dafür liegen zum einen in einer verringerten Zahl β -Defensin-2-bildender

Gene in den Epithelzellen im Vergleich zu gesunden Menschen und Colitis-ulcerosa-Patienten. Zum anderen fanden Wissenschaftler bei Morbus-Crohn-Patienten Mutationen im NOD2-Gen, das in die Bildung von β -Defensin 2 involviert ist. [14] Somit fehlt die antibakterielle Aktivität der Defensine im Mukus. In der Folge können Bakterien der Darmmikrobiota tief in den Mukus eindringen. Wissenschaftler fanden eine hochgradige Kontamination der Darmmukosa durch Mukosa-adhärenzte und teilweise auch invasive Bakterien, was Entzündungsreaktionen des Epithels hervorruft. Im Gegensatz dazu war die Mukosa gesunder Menschen nahezu bakterienfrei. [18]

Laktosefrei

Laktose ist weder in Symbioflor® 2 noch in allen Mutaflor®-Arzneimitteln enthalten – auch nicht in geringen Mengen. Patienten mit Laktoseintoleranz können die Arzneimittel bedenkenlos einnehmen.

Lebende E. coli einschleichend dosieren

Patienten können empfindlich mit gastrointestinalen Symptomen auf E. coli-haltige Arzneimittel reagieren. Deshalb hat sich eine einschleichende Dosierung bewährt. Das erfolgt, je nach Arzneimittel, unterschiedlich: Mutaflor® und Mutaflor® mite sind Kapselpräparate. Mutaflor® mite wird bei Erwachsenen und Jugendlichen zur Anpassung an die Standarddosis mit den höher dosierten Mutaflor®-Kapseln aufsteigend dosiert, um danach die Therapie mit Mutaflor® einzuleiten. Mutaflor® Suspension ist für Früh- und Reifgeborene, Säuglinge, Kinder und Kleinkinder vorgesehen. Es ist in 5 ml Ampullen mit einem 1 ml Dosierlöffel erhältlich und wird, je nach Anwendungsgebiet und Zielgruppe, in definierten Mengen verabreicht. Symbioflor® 2 ist ebenfalls eine Suspension, die aber tropfenweise dosierbar ist. Die Standarddosierung für Erwachsene laut Beipackzettel für Symbioflor® 2 lautet dreimal täglich 10 Tropfen zu Beginn der Behandlung. Nach einer Woche wird die Dosis auf dreimal täglich 20 Tropfen gesteigert.

Fazit

Symbioflor® 2 und Mutaflor®-Arzneimittel sind lang bewährte probiotische Arzneimittel mit lebenden E. coli-Stämmen. Sie unterstützen, je nach Arzneimittel, bei verschiedenen Erkrankungen wie dem RDS und

CED. Sie können durch Produktion von Abwehrsubstanzen die Darmbarriere schützen. Da Patienten empfindlich auf E. coli-haltige Arzneimittel reagieren können, hat sich eine einschleichende Dosierung bewährt. ■

Keywords: Gastroenterologie, chronisch-entzündliche Darmerkrankung, Forschung, Schmerzen, Leaky-Gut-Syndrom, Entzündungen, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Mikrobiologische Therapie

Interessenskonflikt: Dr. Elke Jaspers arbeitet als wissenschaftliche Beraterin, Fachreferentin und Fachautorin für die SymbioPharm GmbH. Dr. Kurt Zimmermann ist ein Geschäftsführer der SymbioGruppe GmbH & Co. KG und Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der SymbioPharm GmbH.

Die Autoren



Dr. rer. nat. Elke Jaspers ist Mikrobiologin und auf molekulare Mikrobiologie spezialisiert. 2005 gründete sie ihre Firma mikroLogos, die sie als geschäftsführende GmbH-Gesellschafterin leitet. Ihre Arbeitsschwerpunkte sind die mikrobielle Ökologie des Darms mit Stuhl Diagnostik und mikrobiologischer Therapie, Probiotika und Lebensmittelsicherheit.

Dr. rer. nat. Kurt Zimmermann ist – als Sachkundige Person (Qualified Person) nach AMG – autorisierte Person für Herstellungsverfahren und Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der SymbioPharm GmbH.



Aufgrund seiner umfangreichen Erfahrung auf dem Gebiet der Mikrobiologie ist er für die wissenschaftliche Entwicklung und die nationalen und internationalen Registrierungen von medizinischen Probiotika verantwortlich. Seine wissenschaftliche Expertise liegt in den Bereichen Genetik, Molekularbiologie, Physiologie und Immunologie grampositiver und gramnegativer Bakterien, mit besonderem Schwerpunkt auf E.coli, Enterokokken und Milchsäurebakterien.

Literaturhinweis

- [1] Pressemitteilung Forschung der TU München. Erfolgreicher Nachweis der organischen Ursache des Reizdarm-Syndroms Biomarker für den Reizdarm vom 20.04.2018. <https://www.tum.de/nc/die-tum/aktuelles/pressemitteilungen/details/34580/>, abgerufen am 26.11.2019.
- [4] Buhner S. et al. Protease signaling through protease activated receptor 1 mediate nerve activation by mucosal supernatants from irritable bowel syndrome but not from ulcerative colitis patients, *PLoS*
- [5] P. Layer et al. S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM). *Z. Gastroenterol.* 2011; 49: 237. Achtung: Die Gültigkeit der Leitlinie ist 2015 abgelaufen, eine neue gültige Fassung ist zum jetzigen Stand (07.07.2020) jedoch noch nicht vorhanden. Die Leitlinie wird aktuell überarbeitet.
- [6] Hungin A. P. S. et al. Systematic review. Probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice - an evidence-based international guide. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013; 38:864.
- [7] Enck P. et al. Randomized Controlled Treatment of Irritable Bowel Syndrome with a Probiotic *E. coli*-Preparation (DSM 17252) Compared to Placebo. *Z. Gastroenterology* 2009; 47:209.
- [8] Magerl M. et al. Non-pathogenic commensal *Escherichia coli* bacteria can inhibit degranulation of mast cells. *Experimental dermatology* 2008; 17:427.
- [9] Fukui H. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflammatory Intestinal Diseases* 2016; 1:135.
- [10] Fasano A. Intestinal Permeability and its Regulation by Zonulin: Diagnostic and Therapeutic Implications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:1096.
- [11] Baquero F. et al. Microcins in Enterobacteriaceae: Peptide Antimicrobials in the Eco-Active Intestinal Chemosphere. *Frontiers in Microbiology* 2019; 10:2261.
- [12] Zschüttig A. et al. Identification and Characterization of Microcin S, a New Antibacterial Peptide Produced by Probiotic *Escherichia coli* G3/10. *PLoS one* 2012; 7:e33351.
- [13] Bakterien mithilfe von Bakterien bekämpfen. *DAZ* 2012; Nr. 14:8.
- [14] Cobo E. & K. Chadee. Antimicrobial Human β -Defensins in the Colon and Their Role in Infectious and Non-Infectious Diseases. *Pathogens* 2013; 2:177-192.
- [15] Jaspers E. Noch ganz dicht? Wie wir eine dichte Darmbarriere erhalten können. *Co.med* 2019; 4:26.
- [16] Mündel M. et al. Probiotic *E. coli* treatment mediates antimicrobial human β -Defensin synthesis and fecal excretion in humans. *Mucosal Immunology* 2009; 2:166
- [17] Heyn G. Sensible Festung gegen Angreifer. *Pharmazeutische Zeitung online* 2006; Ausgabe 5.
- [18] Stange E. Darmflora und Pathogenese. *Springer Professional Media online* 2010; Fachbereich Gastroenterologie.
- [19] Ergebnisse der Konsensus-Konferenz des AMT e. V. am 01.09.2018 in Kassel. Das Herborner Therapiekonzept. Standard-Phasenschema. <https://amt-herborn.de/mikrobiologische-therapie/das-herborner-therapiekonzept/>, abgerufen am 02.12.2019.
- [20] Ergebnisse der Konsensus-Konferenz des AMT e. V. am 01.09.2018 in Kassel. Das Herborner Therapiekonzept. Standard-Phasenschema und Modul 3: Lebender *Escherichia coli*. <https://amt-herborn.de/mikrobiologische-therapie/das-herborner-therapiekonzept/>, abgerufen am 02.12.2019
- [21] Fachinformation der Ardeypharm. Mutaflor®. Stand April 2018. Mündel M. et al. Probiotic *E. coli* treatment mediates antimicrobial human β -Defensin synthesis and fecal excretion in humans. *Mucosal Immunology* 2009; 2:166.
- [22] Hering N. A. et al. TcpC protein from *E. coli* Nissle improves epithelial barrier function involving PKC and ERK1/2 signaling in HT-29/B6 cells. *Mucosal Immunology* 2014; 7:369.
- [23] Derkacz A. et al. Diagnostic Markers für Nonspecific Inflammatory Bowel Diseases. *Disease Markers* 2018; Artikel ID 7451946.
- [24] Pang T. et al. Fecal biomarkers intestinal health and disease in children. *Frontiers in Pediatrics* 2014;2: Artikel 6.
- [25] Duvoisin G. Novel Biomarkers and the Future Potential of Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease. *Mediators of Inflammation* 2017; Artikel ID 1936315.
- [26] Wassenaar T. M et al. Voluntarily exposure to a single, high dose of probiotic *Escherichia coli* results in prolonged colonisation. *Benef. Microbes* 2014; 5:367.
- [27] Wassenaar T. M. & Zimmermann K. Survival of probiotic *E. coli* and *Ent. faecalis* in the human host after oral uptake: results from in vitro and in vivo studies. Poster Nr. 297/PWP der DHGM-Jahrestagung 2016, Ulm.
- [28] Jaspers, E. Noch ganz dicht? Wie wir eine dichte Darmbarriere erhalten können. *CO.med* 2019; 5:26. abrufbar unter https://www.symbiopharm.de/fileadmin/PDFs_fachbereich/Sonderdrucke_zum_Download/SD_COmed_4_2019_Noch_ganz_dicht_E.Jaspers.pdf
- [29] Escrivo-Vazquez U. et al. Symbioflor® 2 *Escherichia coli* genotypes enhance ileal and colonic gene expression associated with mucosal defense in gnotobiotic mice. *Microorganisms* 2020; 512: [doi:10.3390/microorganisms80405152](https://doi.org/10.3390/microorganisms80405152).
- [30] Ubeda C. & E. G. Pamer. Antibiotics, microbiota, and immune defense Carles Ubeda1 and Eric G. Pamer. *Trends Immunol.* 2012; 33:459.
- [31] A. S. Ismail et al. $\gamma\delta$ intraepithelial lymphocytes are essential mediators of host-microbial homeostasis at the intestinal mucosal surface. *PNAS* 2011; 108:8743.