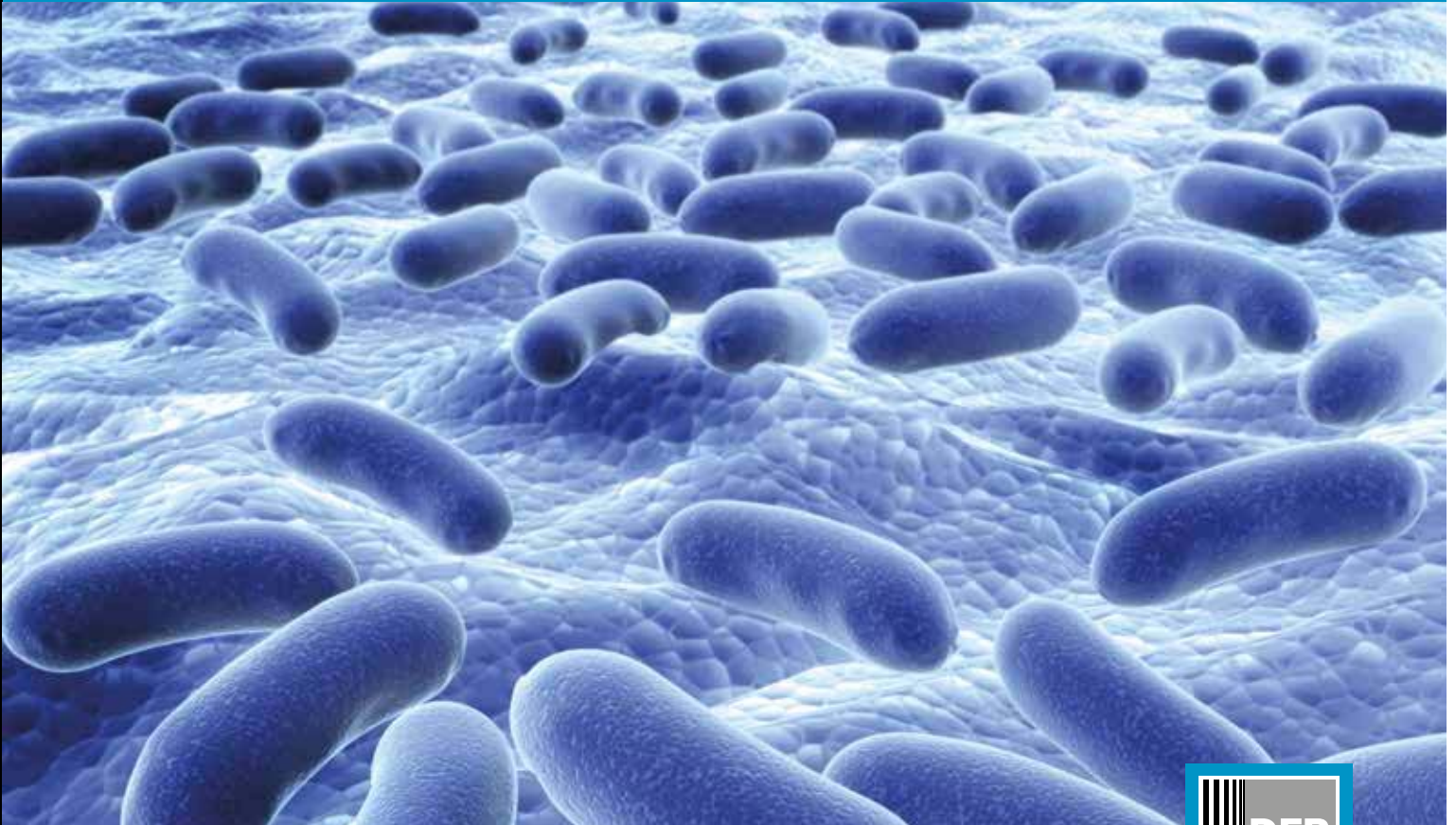


CliniCum

Das Magazin für die Führungskräfte im Krankenhaus



DFP-Literaturstudium

Mikrobiom & chronisch-entzündliche Erkrankungen

Die Forschung befasst sich zunehmend mit der Rolle des Mikrobioms in der Pathogenese verschiedener, meist chronisch-entzündlicher autoimmuner Erkrankungen. Ein Überblick der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Zusammenhang zwischen der Mikrobiota des Darms und chronisch-entzündlichen Darm- und Gelenkerkrankungen sowie zum Konnex zwischen der Mikrobiota der Haut und Plaque-Psoriasis.

Von Univ.-Prof. Dr. Gregor Gorkiewicz, Priv.-Doz. Dr. Johannes Grisar und
Ao. Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Riedl



**Univ.-Prof.
Dr. Gregor
Gorkiewicz**
Institut für Patho-
logie, Theodor
Escherich Labor für
Medizinische Mi-
krobiomforschung,
MedUni Graz

1. Mikrobiota des Darms

Von Univ.-Prof. Dr. Gregor Gorkiewicz

Lecture Board:

Priv.-Doz. Dr. Johannes Grisar, Ao. Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Riedl

Alle Körperoberflächen, die mit der Umwelt in Beziehung stehen, sind mikrobiell kolonisiert. Die Gesamtheit der Mikroben, die den menschlichen Körper besiedeln, wird als Mikrobiom (= humane Mikrobiota) bezeichnet. Mensch und Mikrobiom bilden quasi einen Superorganismus, der aus ebenso vielen Bakterien wie humanen Zellen besteht. Die Gesamtmasse der Bakterien macht rund 2kg aus.¹

Pathogenetischer Faktor

Die Dysbiose der Darm-Mikrobiota wird heute als möglicher pathogenetischer Faktor nicht nur bei der Entstehung von Darminfektionen, sondern auch von Autoimmun- und entzündlichen Erkrankungen, Malignomen, metabolischen und neurologisch/psychiatrischen Erkrankungen angesehen.²

Die Beforschung des Mikrobioms ist komplex und wird dadurch erschwert, dass sich das Mikrobiom in seiner Zusammensetzung nicht nur zwischen einzelnen Individuen sehr stark unterscheidet, sondern auch die Mikrobiota unterschiedlicher Körperregionen deutlich variieren kann. Das Mikrobiom wird im Erwachsenenalter zunehmend stabiler, kann aber auch bei Erwachsenen in einem relativ kurzen Zeitraum variieren und verändert sich dann wieder im höheren Alter.^{3,4}

Über 1.000 verschiedene Spezies

Mit 10^{14} Bakterien ist das Kolon jenes Organ, das die meisten Bakterien beherbergt. Es ist auch der einzige Darmabschnitt, der wesentlich zur Bakterienpopulation des Körpers beiträgt. Demgegenüber sind der Beitrag von dentaler Plaque (10^{13} Keime), Ileum (10^{11} Keime) sowie Magen, Duodenum und Jejunum (jeweils 10^7 Keime) zum Mikrobiom vernachlässigbar.¹

Die Darmbakterien gehören über 1.000 unterschiedlichen Spezies an. Ihr Genpool ist 150-mal größer als der des menschlichen Genoms.⁵ Das fäkale Metagenom (= gesamte genetische Information der Mikrobiota) umfasst 99,1 Prozent bakterielle Gene, 0,8 Prozent archeale Gene und 0,1 Prozent eukariotische (Pilze, Protozoen) und virale Gene.⁶

Die physiologische Mikrobiota des Darms hat eine typische „long-tailed community structure“ mit einer geringen Zahl von Keimen in großer Menge und einer Vielzahl von nur sehr selten vorkommenden Spezies („rare biosphere“). Die Darm-Mikrobiota setzt sich zu über 90 Prozent folgendermaßen zusammen:^{7,8,9,10,11}

- Bacteroidetes (Gram-negative Anaerobier, vor allem Bacteroides)
- Firmicutes (Gram-positive Anaerobier, z.B. Bacillus und Clostridia)
- Actinobacteria und Proteobacteria

Die Diversität der Mikroben im Gastrointestinaltrakt nimmt vom Magen zum Kolon zu. Im terminalen Ileum wechselt das Spektrum von aeroben zu anaeroben Mikro-

ben.¹² Im Darm unterscheidet sich die Mikrobiota zwischen dem Lumen und der Schleimhautoberfläche, was für die Auswertung von Patientenproben Relevanz hat. Die Analyse von Fäkalproben spiegelt möglicherweise nicht das gesamte Keimspektrum im Darm wider.¹³

Immunologische Effekte

Die Mikrobiota des Darms spielt nicht nur für die Verdauung eine wesentliche Rolle, sondern auch als intestinale Barriere gegen Pathogene und für die Immunabwehr. Einerseits kann ein gesundes, stabiles und diverses Mikrobiom die Besiedelung und das Überwuchern von pathogenen Keimen sehr effektiv verhindern („Kolonisierungsresistenz“), andererseits haben Darmmikroben einen direkten Effekt auf pro- und antiinflammatorische Mechanismen im Darm und damit auf das immunologische Gleichgewicht.^{14,15}

Die immunologischen Effekte der Darm-Mikrobiota dürften über den Darm hinausgehen. Grundlegende Funktionen des Immunsystems scheinen von der Interaktion der Mikrobiota des Darms mit dem Immunsystem abzuhängen. Daher haben Störungen der Darm-Mikrobiota wahrscheinlich nicht nur einen negativen Effekt auf die Darmmukosa, sondern auf das gesamte Immunsystem.

Das Mikrobiom und das angeborene und das adaptive Immunsystem beeinflussen einander gegenseitig. Anders als opportunistische Pathogene, die im Rahmen einer Infektion eine Immunantwort triggern, die zur Gewebeschädigung führt, verhindern manche symbiotische Bakterien Infektionen. Allerdings umfasst die Mikrobiota auch Mikroorganismen, die unter bestimmten Bedingungen einen entzündlichen Prozess in Gang setzen können.¹⁵ Die Mikrobiota des Darms kann auf das angeborene Immunsystem als Adjuvans wirken und dendritische Zellen oder Antigen-präsentierende Zellen aktivieren oder als Gegenspieler die klonale Expansion von T-Zellen stimulieren, die Antigene selektiv anhand des T-Zell-Rezeptors erkennen.¹⁶

Eubiose – Dysbiose

Im „gesunden“ Mikrobiom des Menschen besteht ein Gleichgewicht zwischen Symbionten und Pathobionten. Eine Dysbiose, also ein Überwiegen der Pathobionten gegenüber den Symbionten, erhöht das Erkrankungsrisiko, wobei zwischen Eubiose und Dysbiose ein fließender Übergang besteht.¹⁷ Aufgrund der hohen interindividuellen Unterschiede im Mikrobiom fehlt eine klare Definition des eubiotischen bzw. des dysbiotischen Mikrobioms. Ebenfalls ungeklärt ist, ob die Dysbiose eine Ursache oder eher eine Folge verschiedener Erkrankungen ist.

Hinzu kommt, dass dasselbe Pathogen abhängig von Nahrungskomponenten, Koinfektionen oder dem genetischen Hintergrund als Kommensale oder als Pathogen wirken kann.¹⁸ Die genetische Konstellation des Wirts, hier vor allem die Histokompatibilitäts-Komplex-(MHC)-Gene, spielen eine messbare, aber wahrscheinlich untergeordnete Rolle für die Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota.¹⁹

Gepaarte Genom-Mikrobiom-Daten lassen auf eine komplexe Interaktion zwischen bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) genetisch veränderten funktionellen Signalwegen und der Struktur des Mikrobioms schließen.²⁰



2. Mikrobiota und CED

Von Univ.-Prof. Dr. Gregor Gorkiewicz

Lecture Board:

Priv.-Doz. Dr. Johannes Grisar, Ao. Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Riedl

Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) sind idiopathische, chronische, rekurrende, immunmedierte Erkrankungen. Man geht davon aus, dass die Erstmanifestation von MC und CU und auch Rezidive durch Umweltfaktoren getriggert werden, die zu einer Schädigung der Darmbarriere führen („leaky gut“), eine Immunantwort triggern und die Balance der Mikrobiota des Darms stören.^{16,21} Erkenntnisse aus Tiermodellen, der Humangenetik, der Grundlagenforschung und aus klinischen Studien weisen darauf hin, dass MC und CU durch verschiedene genetische Veränderungen gekennzeichnet sind, die zu einer vorwiegend aggressiven T-Zell-Antwort führt.¹⁶

Zahlreiche Pathogene wurden mit der Entstehung und der Perpetuierung von MC und CU in Zusammenhang gebracht, darunter *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*, bestimmte Mycobakterien, *Yersinia enterocolitica*, *Listeria monocytogenes*, Salmonella und Campylobacter, wobei ein kausaler Zusammenhang dieser Pathogene mit CED bisher nicht bewiesen werden konnte.²²

Für die ätiologische Rolle von Keimen bei CED spricht unter anderem die Tatsache, dass bei manchen Patienten mit CED mit Antibiotika oder Probiotika ein therapeutischer Erfolg erzielt werden kann.²³ Verschiedene Laktobazillen und Bifidobakterien zeigten gewisse protektive Effekte und wurden therapeutisch als Probiotika eingesetzt.¹⁶

Darm-Mikrobiota bei CED

Die Darm-Mikrobiota von Patienten mit MC weist verglichen mit der Mikrobiota von Gesunden eine deutlich verringerte Diversität vor allem des Firmicutes-Spektrums auf, dies sowohl im Bereich der Darmmukosa als auch im Bereich des Lumens.^{5,24,25} Eine verminderte Diversität und eine Dysbiose wurde auch bei nicht erkrankten Zwillingsgeschwistern von Patienten mit CED gefunden.²⁵ Es dürften Unterschiede in der Mikrobiota zwischen ilealem und kolonischem MC bestehen.^{26,27}

Die Mikrobiom-Signatur im Stuhl lässt keine sichere Unterscheidung von an CED-Erkrankten und Gesunden zu. Nur in der Mukosa ist eine zuverlässige Signatur nachweisbar; der Shift der Mikrobiota scheint im mukosalen Gewebe ausgeprägter zu sein als im Darmlumen.²⁸

Eine Herausforderung bleibt die Identifikation jener Bakterien, die das Erkrankungsrisiko erhöhen bzw. den Krankheitsverlauf aggravieren. Im Mausmodell für Mikrobiota-induzierte CU wurde gezeigt, dass colitogene Darmbakterien ein ausgeprägtes IgA-Coating aufweisen. Möglicherweise könnte die gezielte Elimination solcher Keime das Risiko für die Entwicklung einer CED verringern.²⁹

Bei CED könnte auch ein verändertes Virom des Darms zur intestinalen Entzündung beitragen oder einen Biomarker für CED darstellen. Sowohl bei Patienten mit MC als auch bei Patienten mit CU wurde neben einer verringerten bakteriellen Diversität ein Anstieg der Caudovirales nachgewiesen.³⁰

Fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT)

An der Grazer Universitätsklinik für Innere Medizin werden mit der Stuhltransplantation bei Patienten mit therapieresistenter, chronisch aktiver CU sehr gute Therapieerfolge erzielt. Es handelt sich hierbei um individuelle Heilversuche. Bei der FMT werden über ein Endoskop die mit Wasser oder Kochsalz verdünnten Mikroben in den Dickdarm gespült. Die Stuhltransplantation ist eine logistische Herausforderung, da der zu transplantierende Stuhl nicht älter als sechs Stunden sein sollte.²

In Graz wurde bei 24 Prozent der Patienten mit therapieresistenter, chronisch aktiver CU eine Remission erzielt, bei 35 Prozent eine partielle Response. In der Kontrollgruppe ohne FMT wurde im Gegensatz dazu bei keinem Patienten eine Remission erreicht (partielle Response 20 Prozent, Dropout 50 Prozent). Die Effektivität der FMT wird durch die Mikrobiom-Struktur des Donors bestimmt. Ob die Mikrobiota des Spenders anwuchs, beeinflusste das Behandlungsergebnis nicht.³¹

Die Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) in Kooperation mit der Österreichischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (OEGIT) haben die Grundlagen zur Stuhltransplantation in einer Leitlinie zur Durchführung bei rekurrender *C. difficile*-Infektion zusammengefasst.²



Univ.-Prof.
Dr. Gregor
Gorkiewicz
Institut für Pathologie, Theodor
Escherich Labor für
Medizinische Mikrobiomforschung,
MedUni Graz



3. Mikrobiota des Darms und chronisch-entzündliche Gelenkerkrankungen

Von Priv.-Doz. Dr. Johannes Grisar

Lecture Board:

Univ.-Prof. Dr. Gregor Gorkiewicz, Ao. Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Riedl

Die Datenlage zum Zusammenhang zwischen Mikrobiom und chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen ist weniger umfangreich als zum Konnex zwischen Mikrobiom und CED. Es gibt aber auch hier zunehmend Daten, die eine Verbindung zwischen Keimen des Gastrointestinaltrakts und Arthritiden nahelegen. Tierexperimentelle Daten deuten darauf hin, dass eine Dysbiose der Darm-Mikrobiota

Autoimmunität und die Entstehung einer entzündlichen Arthritis triggern.³² Möglicherweise ist eine erhöhte Permeabilität der Darmmukosa die Erklärung für den Zusammenhang zwischen einer Dysbiose im Darm und entzündlichen Veränderungen in Gelenken.¹⁸

Rheumatoide Arthritis (RA)

Einige Bakterien in der Mikrobiota von RA-Patienten enthalten Zellwandbestandteile, die eine transiente oder sogar eine chronische Arthritis auslösen können. Einige ...



Priv.-Doz. Dr.
Johannes Grisar
2. Med. Abt. mit
Gastroenterologie,
Rheumatologie und Osteologie,
KH der Barmherzigen Schwestern,
Wien;
Rheumazentrum
Oberlaa, Wien

... Darmbakterien können die Produktion des Rheumafaktors stimulieren.^{33,34}

In der Darm-Mikrobiota von Patienten mit RA fand sich im Vergleich zu Gesunden eine erhöhte Diversität und ein erhöhter Anteil von Lactobazillen, in einer anderen Analyse ein erhöhter Anteil von *Prevotella copri*, ein geringerer Anteil an Bacteroides und eine Verringerung von anderen günstigen Mikroben.^{35,36}

Ein enger Zusammenhang scheint zwischen Periodontitis und RA zu bestehen. Beide Erkrankungen haben beim Erwachsenen gemeinsame pathogenetische, immunologische und pathologische Charakteristika. Es wird vermutet, dass bestimmte Spezies von Bakterien in der Mundhöhle durch ihre Fähigkeit, Zitruillin aus Arginin zu bilden, die immunologische Toleranz durchbrechen. Der Verlust der Toleranz gegen bestimmte Neopeptide kann eine ACPA-Response auslösen, die zur Erkrankung führt.¹⁸ So setzt beispielsweise *Porphyromonas gingivalis* mit der Peptidyl-Arginin-Deiminase (PAD) ein Enzym frei, dessen Äquivalent im Menschen ein Suszeptibilitätsfaktor für RA ist.^{36,37}

Epidemiologische Analysen zeigen, dass junge Patienten mit Früharthritiden in erhöhtem Maß von Parodontitis betroffen sind. Ihr subgingivales Plaque-Mikrobiota-Profil war vergleichbar mit dem von Patienten mit chronischer RA und mit dem von Personen ohne RA mit Parodontitis ähnlichen Schweregrades.³⁸ Mehrere Studien zeigen eine Korrelation zwischen Parodontitis und dem Schweregrad der RA.¹⁸ Der Zusammenhang hat klinische Relevanz. Mehrere Untersuchungen weisen nach, dass eine Parodontaltherapie die Krankheitsaktivität der RA verringern kann.^{39,40,41}

Spondyloarthritis (SpA)

Vier von zehn Patienten mit SpA weisen eine asymptomatische Darmentzündung auf, wobei die Krankheitsaktivität der SpA mit der mikroskopisch nachweisbaren intestinalen Inflammation assoziiert war.⁴²

Lange bekannt ist, dass gastrointestinale Infekte etwa mit Yersinien, Salmonellen, Shigellen oder Campylobacter besonders bei HLA-B27-positiven Personen eine reaktive Arthritis auslösen können.³³ Bis zu 20 Prozent der Patienten mit reaktiver Arthritis entwickeln innerhalb von 10-20 Jahren eine ankylosierende Spondylitis.⁴³ Die Datenlage deutet auf einen Zusammenhang zwischen HLA B27 und Gram-negativen wie auch Gram-positiven Bakterien hin.⁴⁴

Ankylosierende Spondylitis (AS)

Die wenigen Studien zur Darm-Mikrobiota bei SpA weisen auf einen Konnex zur Darm-Mikrobiota hin. So fand sich bei Patienten mit AS ein erhöhter Anteil schwefelreduzierender Keime, eine weitere Analyse wies auf ein verringertes Potenzial für ein tolerogenes Darmmilieu hin.^{45,46} Im Vergleich zu gesunden Kontrollen fand sich im terminalen Ileum von Patienten mit AS eine erhöhte Prävalenz von Lachnospiraceae und Prevotellaceae sowie eine Reduktion der Ruminococcaceae- und der Rikenellaceae-Stämme.⁴⁷

In einer rezenten Analyse erwies sich Dialister, ein Vertreter des Stammes der Firmicutes, als möglicher Biomarker für die Krankheitsaktivität der SpA.⁴⁸

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Bei Kindern mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis fanden sich ein geringerer Anteil an bestimmten Faecalibakterien und von Lachnospiraceae sowie ein erhöhter Anteil an Bifidobakterien und veränderte Spiegel spezifischer IgA-Antikörper gegen diese Keime.⁴⁹

Psoriasis-Arthritis (PsA)

Bei PsA und Hautpsoriasis wurde eine verringerte Diversität der Darm-Mikrobiota gefunden, ähnlich wie bei Patienten mit CED. Konkret waren Akkermansia, *Ruminococcus* und *Pseudobutyribrio* vermindert.⁵⁰



Ao. Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Riedl
Universitätsklinik
für Dermatologie,
Wien

4. Mikrobiota der Haut und Plaque-Psoriasis

Von Ao. Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Riedl

Lecture Board:

Univ.-Prof. Dr. Gregor Gorkiewicz, Priv.-Doz. Dr. Johannes Grisar

Die ebenfalls zu den entzündlich-rheumatischen Erkrankungen zählende Plaque-Psoriasis ist die häufigste Form der Psoriasis. Auch sie rückt zunehmend in den Fokus der Mikrobiomforschung. Vermutet wird, dass Plaque-Psoriasis bei Menschen mit genetischer Prädisposition durch einen Zusammenbruch der Immuntoleranz der Mikrobiota der Haut und des Darms getriggert wird, die dann zu einer Aktivierung des angeborenen Immunsystems führt (siehe Abb.).⁵¹

Haut-Mikrobiota

Die Mikrobiota der Haut macht einen Großteil des Mikrobioms des menschlichen Organismus aus und wird mit zahlreichen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht.^{1,52} Das physiologische Keimspektrum der Haut umfasst in erster Linie Actinobacteriaceae, Firmicutes, Bacteroidetes und

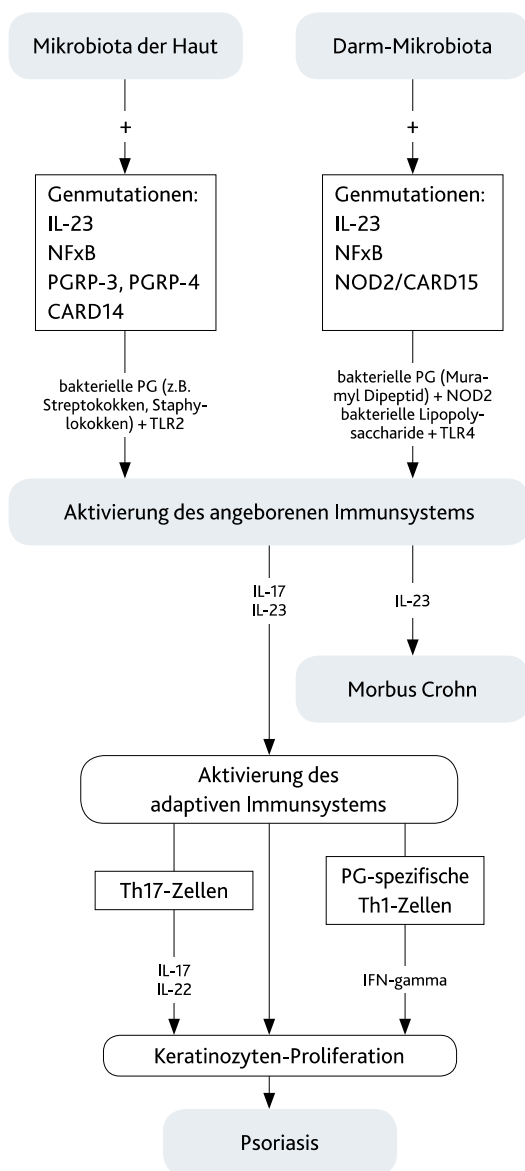
Proteobacteriaceae. Analog zur Mikrobiota des Darms hat auch die Haut-Mikrobiota eine typische „long-tailed community structure“ mit dem größten Reichtum an Actinobacteriaceae. Das Spektrum unterscheidet sich zwischen feuchten, trockenen und seborrhoischen Hautarealen.⁵³ Studien belegen eine Abweichung der Keimbeseidlung der Haut von Patienten mit Psoriasis vom Keimspektrum von Gesunden.^{51,54} Gezeigt wurde, dass bei Psoriasispatienten die Haut-Mikrobiota zwischen betroffenen und nicht betroffenen Arealen variieren, aber auch übereinstimmen können.^{53,55,56} Methodische Unterschiede sind eine mögliche Ursache für divergierende Ergebnisse bei der Charakterisierung der Haut-Mikrobiota in verschiedenen Studien.⁵⁷

Einfluss von Psoriasis-Therapien

Verschiedene Psoriasis-Therapien beeinflussen die Haut-Mikrobiota in unterschiedlicher Weise. So konnten positive Effekte der Balneotherapie auf die Haut-Mikrobiota gezeigt werden.⁵⁸ Präliminäre Studiendaten legen eine

Therapie-abhängige Regulation des Keimspektrums nahe: Unter Fumarsäureester oder TNF-alpha-Blockade wurde eine Zunahme der „physiologischen“ Actinobacteriaceae und Abnahme der Psoriasis-assoziierten Proteobakterien („Psoriasis-Flora“) in der läSIONalen Haut von Psoriasispatienten beobachtet. Cyclosporin und Methotrexat hatten einen geringeren Effekt. Eine Anti-IL-12/23-Therapie erhöhte ebenfalls den Anteil der Actinobacteriaceae, ohne signifikanten Effekt auf den Anteil der Proteobacteriaceae.⁵⁸ Weitere Studien im Bereich der Mikrobiom-Forschung werden helfen, diese Daten zu interpretieren und therapeutisch zu nützen.

Mögliche Rolle der Haut- und Darm-Mikrobiota bei Psoriasis



PG=Peptidoglycane, IL=Interleukin, NFkB=Transcriptionaler Regulator NFkB (*Pseudomonas aeruginosa* PAO1), PGRP=Peptidoglycan Recognition Protein, CARD=Caspase recruitment domain-containing protein, NOD=Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein, TLR=Toll-like-Rezeptor, Th-Zellen=T-Helfer-Zellen, IFN=Interferon

Quelle: nach: Fry L et al., Br J Dermatol 2013; 169:47–52

Referenzen

1 Sender R et al., *PLoS Biol* 2016; 14:e1002533; 2 Kump PK et al., *Z Gastroenterol* 2014; 52:1485–92; 3 Claesson MJ et al., *Nature* 2012; 488:178–84; 4 David LA et al., *Genome Biol* 2014; 15:R89; 5 Qin J et al., *Nature* 2010; 464:59–65; 6 Fox GE et al., *Science* 1980; 209:457–63; 7 Ley RE et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:11070–5; 8 Frank DN et al., *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24:4–10; 9 Ochman H et al., *PLoS Biol* 2010; 8:e1000546; 10 Tap J et al., *Environ Microbiol* 2009; 11:2574–84; 11 Human Microbiome Project Consortium. *Nature* 2012; 486:207–14; 12 Mondot S et al., *Dig Dis* 2013; 31:278–85; 13 Li G et al., *J Microbiol Biotechnol* 2015; 25:1136–45; 14 Lawley TD et al., *Immunology* 2013; 138:1–11; 15 Round JL et al., *Nat Rev Immunol* 2009; 9:313–23; 16 Sartor RB. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3:390–407; 17 Round JL, Mazmanian SK, *Nat Rev Immunol* 2009; 9(5):313–23; 18 Diamanti AP et al., *J Transl Med* 2016; 14:233; 19 Kovacs A et al., *Microb Ecol* 2011; 61:423–8; 20 Knights D et al., *Genome Med* 2014; 6:107; 21 Michielan A et al., *Mediators Inflamm* 2015; 2015:628157; 22 Becker C et al., *ILAR J* 2015; 56:192–204; 23 Sartor RB. *Gastroenterology* 2004; 126:1620–33; 24 Manichanh C et al., *Gut* 2006; 55:205–11; 25 Lepage P et al., *Gastroenterology* 2011; 141:227–36; 26 Naftali T et al., *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22:293–302; 27 Forbes JD et al., *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22:817–25; 28 Gevers D et al., *Cell Host Microbe* 2014; 15:382–92; 29 Palm NW et al., *Cell* 2014; 158:1000–10; 30 Norman JM et al., *Cell* 2015; 160:447–60; 31 Kump P, Wurm P et al., *United European Gastroenterology Journal*; 2016; 2 (Suppl 1); 32 Wu HJ et al., *Immunity* 2010; 32:815–27; 33 Toivanen P. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:807–11; 34 Newkirk MM; *Clin Immunol* 2002;104:1–13; 35 Liu X et al., *Curr Microbiol* 2013; 67:170–6; 36 Scher JU et al., *Elife* 2013; 2:e01202; 37 Rosenstein ED et al., *Inflammation* 2004; 28:311–8; 38 Scher JU et al., *Arthritis Rheum* 2012; 64:3083–94; 39 Pinho Mde N et al., *Braz Dent J* 2009; 20:355–64; 40 Ortiz P et al., *J Periodontol* 2009; 80:535–40; 41 Erciyas K et al., *Oral Dis* 2013; 19:394–400; 42 Van Praet L et al., *Ann Rheum Dis* 2013; 72:414–7; 43 Leirisalo-Repo M, *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24:737–51, viii; 44 Asquith M et al., *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014; 28:687–702; 45 Stebbings S et al., *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41:1395–401; 46 Stebbings SM et al., *J Rheumatol* 2009; 36:797–800; 47 Costello ME et al., *Arthritis Rheumatol* 2014; 48 Tito RY et al., *Arthritis Rheumatol* 2016; 49 Stoll ML et al., *Arthritis Res Ther* 2014; 16:486; 50 Scher JU et al., *Arthritis Rheumatol* 2015; 67:128–39; 51 Fry L et al., *Br J Dermatol* 2013; 169:47–52; 52 Althani AA et al., *J Cell Physiol* 2016; 231:1688–94; 53 Grice EA et al., *Nat Rev Microbiol* 2011; 9:244–53; 54 Drago L et al., *Clin Mol Allergy* 2016; 14:2; 55 Alekseyenko AV et al., *Microbiome* 2013; 1:31; 56 Martin R et al., *J Drugs Dermatol* 2015; 14:1400–5; 57 Meisel JS et al., *J Invest Dermatol* 2016; 136:947–56; 58 Luger T, PIN Meeting, 2016



Ärztlicher Fortbildungsanbieter:
Institut für Pathologie, Theodor Escherich Labor für Medizinische Mikrobiomforschung, MedUni Graz