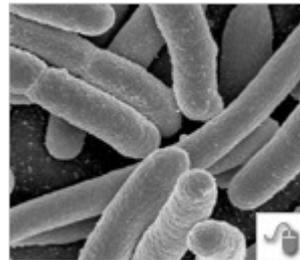
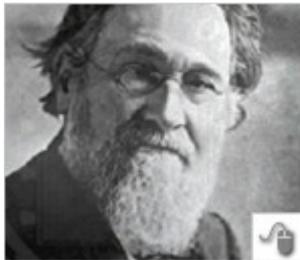


Probiotika

Jürgen Schrezenmeir, Michael de Vrese

Schon in biblischen Zeiten glaubte man an die gesunderhaltende Wirkung von fermentierten Lebensmitteln und den darin enthaltenen Bakterien. In einer persischen Ausgabe des alten Testaments heißt es sogar, dass Abraham sein hohes Alter auf den regelmäßigen Verzehr gesäuerter Milch zurückführte. Als Stammvater der Probiotika, wie die gesunderhaltenden Bakterien nach einem Vorschlag von Werner Kollath (1953) [1] genannt werden, gilt allgemein der Nobelpreisträger (1908) Ilya Ilyich Mechnikov. Er postulierte, dass Milchsäurebakterien aus Joghurt- oder Kefir-ähnlichen Sauermilchprodukten durch Unterdrückung der „Darmfäulnis“ lebensverlängernd wirken.

Hiervon angeregt entwickelte der Spanier *Isaac Carasso* (1919) den modernen Joghurt zur preiswerten Therapie lebensbedrohender Durchfälle bei Kindern. Bezeichnenderweise wurde Joghurt auch zunächst in Apotheken verkauft. Unabhängig hiervon isolierte der Arzt *Alfred Nissle* den nach ihm benannten *Escherichia coli*-Stamm aus dem Stuhl eines Soldaten. Dieser war nicht an den schweren Durchfällen erkrankt, welchen seine Kameraden in den Schützengräben der Balkankriege 1912/13 in großer Zahl zum Opfer fielen. In einem drastischen Experiment verabreichte er dessen Stuhlproben "erfolgreich" an andere Soldaten.



Initiation: Vom Nobelpreisträger über Danone zu Nissles "Radikalkuren"

Definition: Präzise auf den Punkt gebracht

In Deutschland gilt – ohne rechtliche Verbindlichkeit – die Definition: Probiotika sind definierte lebende Mikroorganismen, die in ausreichender Menge in aktiver Form in den Darm gelangen und hierbei positive gesundheitliche Wirkungen erzielen [2]. Probiotische Bakterien werden in der Lebensmittelherstellung, als Tierfutterzusätze oder in medizinischen Präparaten eingesetzt.

Obwohl Probiotika bereits in den 1960er-Jahren als Tierfutterzusatz zur Reduktion des Antibiotikaeinsatzes eingeführt worden sind, wurden sie in Europa erst mit der Markteinführung probiotischer Lebensmittel populär. Bei Letzteren handelt es sich meist um fermentierte Lebensmittel, die lebende probiotische *Lactobacilli* und *Bifidobacteria* in wirksamer Konzentration (i.d.R. $>10^6$ Bakterien/g, $\sim 10^8$ pro Tag) enthalten.

In summa: Absolut unbedenkliche Spezies

Laktobazillen und Bifidobakterien gelten generell als sicher, d.h. als nicht-toxisch und nicht-pathogen. Sie enthalten keine Virulenzfaktoren, setzen keine putreszierenden

Stoffwechselprodukte oder krebspromovierenden Enzyme frei und bewirken keinen Mukusabbau. Fast alle haben daher in Deutschland die Sicherheitsstufe S1, d.h. sie gelten als völlig unbedenklich [3].

In relativ wenigen Fällen hat man bei Sepsis, Endocarditis oder Meningitis Laktobazillen oder Bifidobakterien im betroffenen Gewebe nachgewiesen. Bakterienstämme, die sowohl in der menschlichen Darmflora vorkommen als auch in Probiotika eingesetzt werden, waren in weniger als einer Handvoll Fälle darunter [4].

Als Probiotika eingesetzte Mikroorganismen		
Lactobacilli ¹	Bifidobacteria	Andere
<i>L. acidophilus</i> (LA-5,)	<i>B. longum</i> (BB536, SP 07/3))	<i>Enterococcus faecalis</i> ²
<i>L. crispatus</i> (<i>L. acidophilus</i> „Gilliland“)	<i>B. bifidum</i> (<i>B. bifidum</i> MF 20/5)	<i>Enterococcus faecium</i> ²
<i>L. johnsonii</i> (LA1)	<i>B. infantis</i>	<i>Lactococcus lactis</i>
<i>L. gasseri</i> (<i>L. gasseri</i> PA 16/8)	<i>B. animalis</i> ssp. <i>lactis</i> (BB-12)	<i>Streptococcus thermophilus</i>
<i>L. rhamnosus</i> (LGG)	<i>B. adolescentis</i>	<i>Propionibacteria</i>
<i>L. (para)casei</i> (shirota)	<i>B. breve</i>	<i>E. coli</i> ² (<i>E. coli</i> „Nissle 1917“)
<i>L. casei</i> („defensis“)		<i>Bacillus cereus</i> „toyoi“ ²
<i>L. reuteri</i>		
<i>L. plantarum</i> (299 and 299v)		<i>Saccharomyces boulardii</i> ^{2, 3}

¹ bei einzelnen Stämmen sind die Handelsnamen in Klammern angegeben
² hauptsächlich in der Tierernährung oder in pharmazeutischen Präparaten verwendet
³ reklassifiziert als *S. cerevisiae*-Stamm

Aktivitätsradius: Inklusive Toll-like-Rezeptoren?

In den letzten zwei Jahrzehnten wurde eine ganze Reihe möglicher Wirkmechanismen von Probiotika näher untersucht, deren Effizienz sich in klinischen Studien zum Teil auch belegen ließ. Dabei ist die Vorstellung wohl zu einfach, probiotische Bakterien würden „das Gleichgewicht der Darmflora“ günstig beeinflussen, indem sie weniger „nützliche“ Vertreter der etablierten Darmflora ersetzen. Angesichts der Tatsache, dass der Dickdarm von mehr als 10^{14} Bakterien besiedelt wird - mehr als der Körper Zellen hat -, probiotische Mikroorganismen aber nur in Dosen von 10^8 – 10^{11} täglich, wäre so etwas auch nur schwer vorstellbar. Und in Anbetracht der weit über tausend Bakterienstämme im menschlichen Darm ist es derzeit nicht möglich, ein „optimales Gleichgewicht“ der Darmflora zu definieren.

Probiotische Effekte	Einsatzmöglichkeiten
<ul style="list-style-type: none"> ■ Erhalt einer günstigen Zusammensetzung der Darmflora ■ Modulation oder „Stärkung“ der Immunabwehr ■ Weniger oder leichtere Beschwerden bei Milchzuckerunverträglichkeit ■ Förderung der Verdauung bei Obstipation ■ Verhinderung unspezifischer Magen-Darm-Beschwerden ■ Weniger Fehlitage durch gastrointestinale- oder Atemwegsinfekte bei Kindern in Kinderhorten ■ Senkung des beruflichen Krankenstandes, besonders bei Schichtarbeitern ■ Reduzierte Ausscheidung von krebserregenden Mutagenen nach Verzehr von scharf gebratenem Fleisch 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Weniger Durchfälle infolge von Virusinfektionen (bei Kindern meist durch Rotaviren verursacht) ■ Günstige Wirkungen bei entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa ■ Linderung allergischer Reaktionen bei Personen mit Milchproteinallergie ■ Präventivtherapeutische Einsatzmöglichkeiten bei allergischen Erkrankungen (atopisches Ekzem) ■ Therapeutischer Einsatz bei Infektionen des Untereintrakts ■ Verminderung der Infektionshäufigkeit nach viszerotrophen Operationen ■ Verkürzung und/oder Linderung von viralen Atemwegsinfektionen (Erkältung) ■ Verlangsamte Entwicklung von Autoimmunblutkreisläufen bei L. casei-geferterten Cholesterin-sensitiven LDL-Mäusen ■ weniger schwere Rückfälle nach Bacterioidesoperation ■ weniger Candida-Infektionen bei Leukämiekranken ■ Senkung des LDL-Cholesterins im Blut und als Folge davon die Verminderung des Atherosklerose-Risikos?

"Variatio delectat": Effizienz Punkt um Punkt unter die Lupe genommen

Gesundheitsfördernde Wirkungen probiotischer Mikroorganismen beruhen u.a. auf folgenden Mechanismen:

- Probiotische Bakterien verhindern die Ansiedlung (potenziell) pathogener Bakterien, indem sie frei werdende Bindungsstellen auf der Schleimhaut des Darms und anderer Organsysteme besetzen.

- Probiotische Bakterien hemmen pathogene Bakterien oder töten sie ab, indem sie antibakteriell wirksame Fermentations- und Stoffwechselprodukte wie Milchsäure, kurzkettige Fettsäuren, Bacteriocine und H₂O₂ freisetzen, und den pH-Wert im Darm absenken.

- Sie reduzieren die Konzentration krebserregender Enzyme und gesundheitsschädlicher Stoffwechselprodukte im Darm: durch deren Absorption und Verstoffwechslung sowie durch Unterdrückung solcher Darmbakterien, die „fäulnisverursachende“ oder krebserregende Enzyme besitzen.

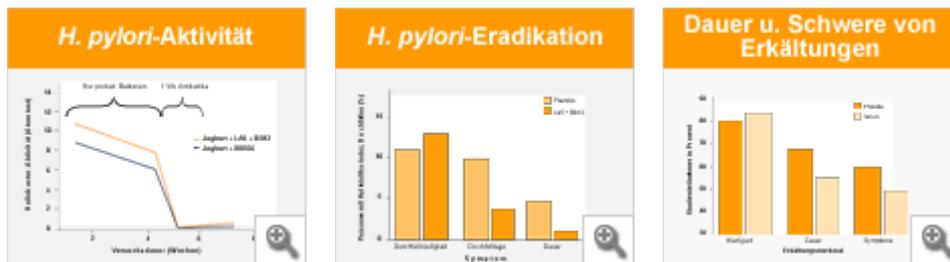
- Durch Verstärkung der Barrierewirkung der Darmwand können probiotische Bakterien den Durchtritt pathogener Mikroorganismen aus dem Darm und damit deren Ausbreitung im Körper hemmen.

- Probiotische Bakterien wirken immunmodulatorisch, sowohl durch direkte Interaktion mit dem darmassoziierten Immunsystem (GALT) als auch indirekt, d.h. durch Beeinflussung der Darmflora. Dabei erkennt das Immunsystem des Darms probiotische und nicht-probiotische Bakterien an spezifischen Bestandteilen ihrer Zellwände (Lipoteichonsäure, Peptidoglycane, Lipopolysaccharide), an ihrer DNS und an bestimmten Organellen wie den Geißeln. Diese werden durch Bindung an Toll-like-Rezeptoren an der inneren und äußeren Mukosafäche und über andere Signalwege aufgenommen und erkannt. Durch dendritische Zellen vermittelt oder direkt werden Lymphozyten zur Ausschüttung entsprechender Zytokine angeregt, was letztlich zur angepassten, gesteigerten oder gedämpften, pro- oder antiinflammatorischen, pro- oder antiallergischen Immunreaktion führt.

Probiotische Mikroorganismen wurden in den meisten Fällen zunächst zur Untermauerung von „Health Claims“ für probiotische Lebensmittel, meist fermentierte Milchprodukte, untersucht. Doch wurden auch therapeutische und präventive Wirkungen nachgewiesen.

Effekte: Gastrointestinal auf relativ stabilen Füßen

Relativ gut abgesicherte Effekte sind die Prävention oder Verkürzung akuter infektiöser (vor allem durch Rotaviren bei Kindern verursachter) oder Antibiotika- und Clostridium *difficile*-assoziierter Diarrhöen [5]. In eigenen Studien [6] ließ sich die mittels des ¹³C-Harnstoff-Atemtests gemessene *Helicobacter pylori*-Aktivität im Magen durch probiotische Laktobazillen und Bifidobakterien in Form eines fermentierten Milchprodukts, aber auch durch die gesäuerte Milch selbst, um ~25% reduzieren. Dabei blieb ungeklärt, ob sich durch lebenslangen Verzehr probiotischer Lebensmittel auch die möglichen Folgen einer *Helicobacter*-Infektion reduzieren lassen.



Messlatte: Belegbarkeit in puncto Schweregrad, Häufigkeit und Dauer

Außerdem hatten Personen, die probiotische Bakterien erhielten, während und nach der Eradikation (Tripel-Therapie) zwei Drittel weniger Antibiotika-assoziierte Durchfälle und weniger gastrointestinale Beschwerden als die Kontrollgruppe. Dagegen erwiesen sich die meisten untersuchten Probiotikapräparate bei der Prävention oder Therapie von Reisedurchfällen als weniger erfolgreich.

Auch bei einigen nichtinfektiösen Diarrhöformen lassen sich probiotische Bakterien erfolgreich einsetzen. So verhindern oder verringern probiotische Milchsäurebakterien ähnlich wie Joghurtkulturen Blähungen, Unterleibsschmerzen oder Durchfälle bei Laktoseintoleranz, indem ihre mikrobielle Laktase die Laktoseverdauung im Darm von Personen mit zu geringer Aktivität des Milchzucker spaltenden Enzyms β -Galaktosidase (Laktase) unterstützt [7]. Auch bei entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Pouchitis, bei bakterieller Überwucherung oder dem Reizdarmsyndrom wurden Probiotika getestet. Zwar sind hier die Ursachen noch nicht ausreichend bekannt, doch gilt es als sicher, dass bestimmte Bakterien, Störungen des „Gleichgewichts“ der Darmflora und immunologische Prozesse an der Entstehung beteiligt sind. Daher wird seit längerem und mit teils vielversprechenden, teils widersprüchlichen Ergebnissen der Einsatz probiotischer Mikroorganismen mit stabilisierender Wirkung auf die Darmflora und immunmodulatorischen Eigenschaften untersucht. So steigerte das probiotische Mehrstammpräparat VSL#3 in einer Reihe klinischer Studien bei Colitis ulcerosa den Erfolg einer klassischen Behandlung, hielt therapierte Morbus Crohn Patienten 12 Monate zu 100% in Remission und zeigte, wie auch *Escherichia coli*-Nissle, bei Colitis ulcerosa die gleiche Effizienz wie die Standardtherapie mit Mesalazin [8],[9].

Immunmodulation: Reduktion und Stimulation

In eigenen Studien [10] und in weiteren *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen verschoben probiotische Bakterien die Balance zwischen mit T-Helferzellen vom Typ 1 (IFN γ) und Typ 2 (IL-4, IL-5) assoziierten Zytokinen in Richtung auf die als antiallergisch interpretierte „Th1“-Immunantwort. Dies könnte die Wirkung probiotischer Bakterien (LGG, BB12) z.T. erklären, mit denen sich Beschwerden und Hautsymptome von Kindern mit Neurodermitis und Kuhmilchallergie verringern ließen

[11],[12]. Darüber hinaus ließ sich in Risikofamilien die Häufigkeit von atopischer Dermatitis halbieren. Erhielten Mütter und ihre Babies zwei Monate vor der Geburt bzw. danach LGG, erkrankten 26% der Kinder (4 Jahre Follow-up) an Neurodermitis, in der Placebogruppe waren es 46% [13]. Während eine ganze Reihe probiotischer Bakterien allergische Immunreaktionen zu reduzieren vermögen und zudem antiinflammatorisch wirken, stimulieren viele dieser Stämme auf der anderen Seite die Immunabwehr gegen virale Infektionen und möglicherweise auch gegen Krebs. So konnten wir die Effizienz (gemessen als neutralisierende Antikörpertiter) einer Polio-Schluckimpfung durch gleichzeitige Gabe von probiotischen Laktobazillen und Bifidobakterien signifikant steigern [14].

In zwei weiteren eigenen klinischen Studien mit insgesamt fast 1000 Probanden reduzierte der tägliche Verzehr eines probiotischen Mehrstammpräparates mit und ohne Mineralstoff- und Vitaminzusatz zwar nicht die Häufigkeit, wohl aber die Schwere und Dauer (7 versus 8,9 Tage) von Erkältungen während zweier Winter-/Frühjahrsperioden. Insofern war die Wirkung des Probiotikums mit dem Effekt von Neuraminidasehemmern (-1 Tag) bei Influenza vergleichbar [15]. Einige kleinere Studien zeigten ebenfalls günstige Probiotikaeffekte bei Atemwegsinfektionen [16].

Fazit: Stammspezifisch zu belegende Effekte!

Insgesamt gibt es ein breites Spektrum belegter oder postulierter probiotischer Effekte. Doch darf man nicht vergessen, dass diese grundsätzlich stammspezifisch sind, was es erforderlich macht, einen postulierten Gesundheitseffekt für jedes einzelne potenziell wirksame Probiotikum, egal ob Einzelstamm oder Stammgemisch, durch eine ausreichende Anzahl kontrollierter Interventionsstudien mit ausreichender Probandenzahl abzusichern. Ob und inwieweit der Erfolg einer Intervention mit Probiotika von der individuellen Mikroflora abhängt, wurde bislang nicht untersucht.

Quelle:

Professor Dr. med. Schrezenmeir
Bundesforschungsanstalt für Ernährung und Lebensmittel
Hermann-Weigmann-Straße 1
24103 Kiel, Schleswig-Holstein

Fon 0431 6092220
Fax 0431 609

juergen.schrezenmeir@bfel.de
www.bfel.de

Dr. Michael de Vrese
Bundesforschungsanstalt für Ernährung und Lebensmittel
Hermann-Weigmann-Straße 1

24103 Kiel, Schleswig-Holstein

Dr. Michael de Vrese
Fon 0431609 2471
Fax 0431 609 2472

Michael.devrese@bfel.de
www.bfel.de