

<sup>1</sup> Medizinische Universitätsklinik, Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung, Kantonsspital, Liestal

<sup>2</sup> Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Charité-Universitätsmedizin, Berlin

# Prä- und Probiotika

R. Meier<sup>1</sup>, H. Lochs<sup>2</sup>

## Zusammenfassung

*Es wird heute postuliert, dass die regelmäßige Einnahme von Prä- und Probiotika gesundheitsfördernd ist. Aufgrund der in vitro und in vivo gezeigten Effekte auf die intestinale Flora, die Darmbarriere und das Immunsystem kann dies theoretisch abgeleitet werden. Der wissenschaftliche Beweis zur Gesundheitsförderung steht aber beim Menschen noch aus. Prä- und Probiotika sind im Darm sehr aktiv und beeinflussen die intestinalen Bakterien, welche an metabolischen, trophischen und protektiven Mechanismen beteiligt sind. Präbiotika stimulieren das Wachstum von apathogenen Bakterien und erhöhen dadurch die Konzentration von kurzkettigen Fettsäuren im Darm. Die kurzkettigen Fettsäuren sind äußerst aktive Substrate im Dickdarm. Probiotika hemmen die Vermehrung von pathogenen Bakterien, verhindern die Translokation von Bakterien und Toxinen und modulieren das intestinale Immunsystem. Für einige Krankheitsbilder (Colitis ulcerosa, Pouchitis, Diarrhö) konnten therapeutische, bzw. prophylaktische Effekte mit Prä- und Probiotika nachgewiesen werden. In den nächsten Jahren werden sicher weitere Indikationen für Prä- und Probiotika einzeln oder zusammen verabreicht, dazu kommen.*

Prä- und Probiotika werden heute weitverbreitet empfohlen, da sie die Darmflora günstig beeinflussen und dadurch ein gesundheitsfördernder Effekt resultieren könnte.

Es gibt Hinweise, dass die regelmäßige Einnahme von Prä- und Probiotika für den Menschen nützlich sein könnte. Aufgrund der in vitro und in vivo gezeigten Wirkungen auf die intestinale Flora, die Darmbarriere und das Immunsystem könnte dies auch möglich sein. Die Grundlagenforschung hat hier im letzten Jahrzehnt erstaunliche Zusammenhänge aufgezeigt.

Es stellen sich für die praktische Anwendung zwei Fragen:

1. Ist eine generelle Einnahme von Prä- und/oder Probiotika bei gesunden Personen zur «Immunstärkung», Tumorphylaxe oder ähnlichen Zielen sinnvoll und
2. Können Prä- und Probiotika bei bestimmten Erkrankungen therapeutische Effekte haben.

In der folgenden Übersicht wird versucht zu zeigen, wie Prä- und Probiotika gesundheitsfördernde Effekte ausüben könnten. Man muss aber klar unterscheiden zwischen den generellen positiven Wirkungen auf den menschlichen Organismus, welche von der Lebensmittelindustrie angepriesen werden und den Daten aus Studien bei definierten Krankheitsbildern. Im ersten Fall gibt es praktisch keine wissenschaftlichen Daten. Im zweiten Fall sind klinische Studien zur Prävention und Therapie vorhanden. Der Einfluss der Prä- und Probiotika auf die intestinale Flora, die Darmbarriere und das Immunsystem werden in den folgenden Abschnitten dargelegt und diskutiert.

## Darmflora

Der Dickdarm wurde lange Zeit nur als Speicher und Ausscheidungsorgan angesehen und die Bedeutung der intestinalen Flora stark unterschätzt. Der Dickdarm ist mit seiner großen Anzahl Bakterien ein äu-

**Tabelle 1** Funktion der kurzkettigen Fettsäuren

- Energiebereitstellung für das Dickdarmepithel
- Stimulation von Epithelwachstum und -differenzierung
- Stimulation der Wasser- und NaCl-Rückresorption
- Antiproliferativ, antientzündlich
- Reduktion des luminalen pH's
- Stimulieren das Wachstum von Bifidobakterien

berst aktives Organ. Im terminalen Ileum und vor allem im Dickdarm findet man mehr als 500 verschiedene aerobe und anaerobe Keime [1]. Die Anzahl Bakterien ( $10^{14}$ ) ist zehnmal größer als die gesamte Zahl der Zellen in einem Menschen ( $10^{13}$ ). Der größte Anteil besteht aus anaeroben Keimen. Die Darmflora ist normalerweise ein stabiles Ökosystem, welches mithilfe das Eindringen von pathogenen Fremdorganismen in den Organismus zu verhindern [2, 3].

Die intestinalen Bakterien beeinflussen metabolische, trophische und protektive Funktionen. Ein wesentlicher metabolischer Prozess ist die Fermentation von unverdauten Kohlenhydraten (z.B. Hemizellulose, Pektin, Guar und Oligosaccharide). Die daraus entstehenden kurzkettigen Fettsäuren (KKFS) Butyrat, Propionat und Acetat haben eine wichtige Aufgabe zur Aufrechterhaltung einer normalen Darmfunktion (Tab. 1). 80% der benötigten Energie für das Dickdarmepithel wird luminal durch Butyrat bereitgestellt. Die KKFS stimulieren das Epithelwachstum und seine Differenzierung [4, 5]. Zudem wird mit der Resorption der kurzkettigen Fettsäuren auch Natrium und Wasser resorbiert und dadurch das Stuhlvolumen reguliert.

Butyrat hat auch antientzündliche Eigenschaften durch die Hemmung des intrazellulären Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B. Dadurch kann die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (IL<sub>1</sub>, IL<sub>6</sub> und TNF- $\alpha$ ) reduziert werden. Butyrat stimuliert aber auch das zur Gegenregulation wichtige antiinflammatorische Zytokin IL<sub>10</sub> [6, 7]. Butyrat hat ebenfalls antiproliferative Eigenschaften was an verschiedenen Zellen in vitro gezeigt wurde. Es induziert und beeinflusst die Rate der Gen-Expression durch verschiedene Effekte. Dadurch wird die Apoptose von Tumorzellen gefördert und das unkontrollierte Wachstum von Tumorzellen vermindert [8, 9].

Durch die Fermentation wird im Dickdarm auch der pH gesenkt, dadurch wird das Wachstum von pathogenen Keimen reduziert. Es werden auch verschiedene Keime stimuliert, welche antimikrobielle Substanzen bilden. Diese Bakteriozine hemmen zusätzlich das Wachstum von pathogenen Keimen [10, 11].

## Darmbarriere

Die Darmschleimhaut bildet eine Barriere zwischen den luminalen Bakterien und dem intestinalen Immunsystem.

### Die Mukusschicht

Sie bedeckt die Schleimhaut und stellt eine physikalische und immunologische Barriere für Bakterien dar. Sie enthält verschiedene Muzine und Immunglobulin A, welche eindringende Bakterien immobilisieren.

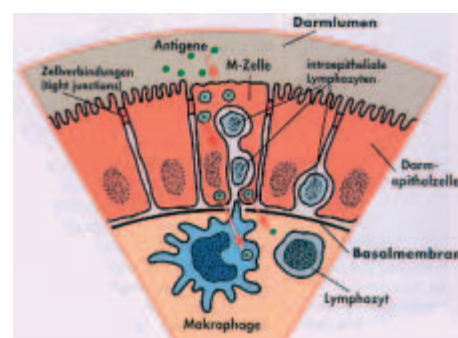
### Die Epithelzellschicht

Bakterien können normalerweise die Darmepithelzellschicht nicht durchdringen. Lediglich wenige Bakterien werden durch dendritische Zellen als «Proben» für die immunologische Abwehr aufgenommen sowie durch Pinozytose transzellulär durch die Epithelzellschicht aufgenommen und an die Antigen präsentierenden Zellen weitergegeben. Die «tight junctions», die Kittleisten zwischen den einzelnen Zellen, sind bei gesundem Darm für Bakterien undurchlässig. Bei Darmentzündungen werden diese Kittleisten geschädigt, so dass Bakterien eindringen können.

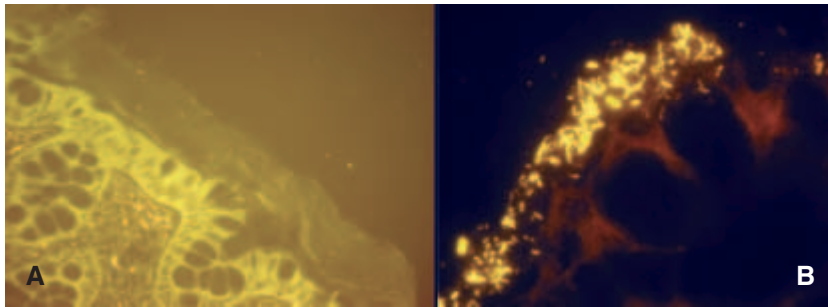
### Das intestinale Immunsystem

Wenn Bakterien die ersten beiden Zonen der intestinalen Barriere überwunden haben, treffen sie auf das intestinale Immunsystem. Dort sind Bakterien mit sämtlichen unterschiedlichen Immunzellen konfrontiert und die Translokation von Bakterien in den Organismus wird verhindert. Dringen Bakterien bis zum intestinalen Immunsystem vor, wird eine Entzündungsreaktion ausgelöst, die sich sowohl mit den Symptomen einer akuten infektiösen Gastroenteritis manifestieren kann, aber auch in Form von chronischen Entzündungen wie zum Beispiel bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.

Probiotika beeinflussen alle drei Zonen der intestinalen Barriere in spezifischer Weise. Der Aufbau der intestinalen Barriere ist in Abbildung 1 dargestellt. Beim gesunden Darm ist die Mukosa weitgehend frei



**Abbildung 1** Aufbau der intestinalen Barriere.



**Abbildung 2** Adhäsion von Bakterien an die Colonschleimhaut. Fluoreszenz in situ Hybridisierung mit 16sRNA Sonden. Damit werden Bakterien fluoreszierend dargestellt.  
A: Colonschleimhaut eines gesunden Probanden. Bei Gesunden finden sich keine adhärenenten Bakterien an der Schleimhaut. Die Mukusschicht, im Bild bläss sichtbar, verhindert die Adhäsion.  
B: Schleimhaut eines Patienten mit M. Crohn. Bei diesen Patienten kommt es zur massiven Adhäsion von Bakterien und als Folge zu einer Entzündungsreaktion. Ähnliche Veränderungen finden sich auch bei infektiöser Colitis und Colitis ulcerosa [57]. (Bilder: A. Swidsinski, Med. Klinik, Charité, Berlin)

von Bakterien, wie aus Abbildung 2 ersichtlich ist. Bei Störungen einzelner Teile der intestinalen Barriere kann es zu Adhärenz von luminaler Flora an die Mukosazellen kommen, aber auch zum Eindringen von luminalen Keimen in die Mukosa und dadurch zu Entzündungsreaktion (Abb. 2).

Im Darm befinden sich die meisten immunkompetenten Zellen des Körpers (gut associated lymphoid tissue [GALT]) [12]. Der frühe Dialog zwischen den Bakterien und der in der Mukosa liegenden immunkompetenten Zellen ist entscheidend für die Ausbildung eines hochspezifischen Immunsystems. Dieser Prozess beginnt unmittelbar anschließend an die Geburt. Die Entwicklung dieses primären Immunsystems ist wesentlich zur Diskriminierung zwischen potenziell pathogenen und apathogenen Keimen. Dies geschieht unter anderem in der Ausbildung von spezifischen Rezeptoren an den Epithelzellen. Die Epithelzellen können damit die Immunantwort koordinieren durch die Bildung von verschiedenen pro- und anti-inflammatorischen Mediatoren, welche wiederum mit den immunkompetenten Zellen der Mukosa in Verbindung stehen. Die immunologisch aktiven Zellen erkennen kontinuierlich Antigene und generieren eine adäquate Immunantwort. Gegen Antigene aus der Nahrung oder der eigenen Mikroflora besteht normalerweise eine immunologische Toleranz. Bei Eintritt von Krankheitserregern werden zum Schutz des Organismus spezifische Abwehrmechanismen in Gang gesetzt. Es ist entscheidend, dass keine pathogenen Keime oder bakterielle Toxine durch die Epithelzellschicht translozieren. Man nimmt heute an, dass die apathogenen Keime sich an das Epithel anhaften und so den Kontakt von pathogenen Keimen verhindern [13]. Der Organismus ist gesund, solange sich die pathogenen und apathogenen Keime die Waage halten. Ein Ungleichgewicht kann für den Wirt negative Folgen haben.

Wenn aber trotzdem pathogene Keime in die Darmschleimhaut eindringen, ist es die Aufgabe des im-

munologischen Systems (GALT) mithilfe der zellulären und der humoralen Immunantwort diese Keime unschädlich zu machen.

Die zelluläre Immunabwehr folgt über T-Lymphozyten, deren Aktivität speziell gegen pathogene Keime, Tumorzellen und Fremdgewebe gerichtet ist. Makrophagen, Mastzellen und andere Zellen unterstützen die zelluläre Abwehr bei bakteriellen Infektionen.

Bei der humoralen Immunabwehr werden Antikörper gegen spezifische Antigene produziert. Zur Aktivierung der humoralen Abwehr ist eine Antigenstimulation erforderlich. Diese führt zur Stimulation von spezifischen B-Lymphozyten (Plasmazellen). Die Plasmazellen im Darm produzieren vor allem Immunglobulin A, welches mikrobielle Antigene bindet und die Adhäsion an die Oberfläche der Darmschleimhaut verhindert.

Seit den wichtigen Publikationen von Ilja Metchnikoff, der 1908 den Nobelpreis erhalten hat, bestand die Frage, ob man mit der Nahrung das intestinale Ökosystem im Darm beeinflussen kann und somit einen gesundheitsfördernden Effekt erreichen kann [14].

Es ist bekannt, dass verschiedene Umstände (Gebrauch von Antibiotika, unausgewogene Ernährung, Stress, Reisen in tropische Länder) die Darmflora verändern können. Auch im Alter verändert sich die Zusammensetzung der Flora mit einer Abnahme von Bifidobakterien und einer Zunahme anderer Keime (z.B. Clostridien) [15].

Prä- und Probiotika entfalten unterschiedliche Wirkungen. Als Kombination (Synbiotika) können sie auch synergistische Effekte erzeugen.

## Präbiotika

Präbiotika sind lösliche Nahrungsfasern (kurzkettige Kohlenhydrate), die das Wachstum und die Vermehrung von nützlichen Bakterien (Bifidobakterien, Lak-

**Tabelle 2** Präbiotische Effekte

- Stimulieren selektiv das Wachstum von Bifidobakterien und Laktobazillen
- Produktion von kurzkettigen Fettsäuren, CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>
- Erhöhen die intestinale Biomasse
- Erhöhen die fäkale Energie
- Reduzieren das Wachstum von Clostridien
- Vermindern das Eindringen von pathologischen Keimen in die Mukosa
- Erhöhen die Kalziumabsorption

tobazillen) steigern und so einen positiven Effekt auf die intestinale Darmflora ausüben [16–20].

Als Präbiotika werden vor allem Oligosaccharide wie Inulin, Frukto-Oligosaccharide (FOS) und Galakto-Oligosaccharide (GOS) verwendet, welche im Dünndarm nicht resorbiert werden und so intakt in den Dickdarm gelangen. In der Tabelle 2 sind die wesentlichen Effekte zusammengefasst.

Im Dickdarm werden die Präbiotika zum Teil gespalten und zum Teil durch die ansässigen Bakterien fermentiert. Die Fermentation der Präbiotika führt zur Bildung von KKFS und Gasen (CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>). Alle Präbiotika produzieren Propionat. Bei der Fermentation von Inulin und FOS entstehen auch größere Mengen von Butyrat. Der wesentliche Effekt ist die Stimulation von Bifidobakterien und anderen apathogenen intestinalen Keimen [21–23]. Im Weiteren kommt es zu einer Hemmung des Wachstums von einigen pathogenen Keimen. Die hemmenden Effekte auf das Wachstum der pathogenen Keime werden vor allem durch eine Absenkung des luminalen pH's beeinflusst und eventuell durch die Produktion von wachstumshemmenden Substanzen (z.B. Bakteriozine) [24].

Apathogene Keime (Bifidobakterien, Laktobazillen) besitzen spezielle Zellenzyme wie z.B. β-Fruktofuranosidase und β-Galaktosidase, welche Präbiotika spalten. Die Mono-, Di-, Trisaccharide werden dann von den apathogenen Bakterien als Wachstumssubstrate aufgenommen.

Für FOS wurde eine Vermehrung der Bifidobakterien in vitro, in Tiermodellen und in klinischen Studien gezeigt [21, 23, 25]. Manche Bifidobakterien und Laktobazillen haben die Fähigkeit, sich an die Schleimhaut anzuhaften und verringern so das Eindringen von pathogenen Keimen in die Mukosa. Die Stabilisierung der intestinalen Mikroflora, die Verhinderung der Invasion von pathogenen Keimen und die vielfältigen Effekte der KKFS sind die wesentlichen postulierten gesundheitsfördernden Effekte der Präbiotika.

Inulin, eine langkettige Substanz aus Fructose, und die kürzeren Fructoseverbindungen (Oligofruktosen) sowie die Galacto-Oligosaccharide wurden eingehend untersucht. Obwohl die Wirkungen der Präbiotika im Darm immer bekannter werden, ist die Sicht-

barmachung eines gesundheitsfördernden Effekts in klinischen Studien schwer zu zeigen.

Präbiotika wie Inulin, FOS und GOS sind natürliche Nahrungsmittelbestandteile. Inulin und FOS findet man in Chicorée, Artischocken, Lauch, Knoblauch, Zwiebeln, Weizen, Roggen und Bananen. Galacto-Oligosaccharide findet man in hoher Konzentration in der Muttermilch. Es ist bekannt, dass GOS bei Säuglingen das Wachstum von Bifidobakterien und Laktobazillen stark fördert [26].

Durch das Reduzieren des Stuhl-pH's wird auch die Löslichkeit von Mineralstoffen und Spurenelemente wie Kalzium und Magnesium erhöht. Auf diese Weise wird z.B. die Kalziumabsorption verbessert.

### Probiotika

Das probiotische Konzept ist deutlich älter als das präbiotische. Präbiotika wirken aber synergistisch mit den Probiotika indem sie die Vermehrung der probiotischen Keime steigern.

Probiotika sind lebende Mikroorganismen, die nach ihrer Einnahme gesundheitsfördernde Effekte ausüben, die über das Maß der grundlegenden ernährungsphysiologischen Effekte hinausgehen [27]. Um als Probiotikum klassifiziert zu werden, müssen definierte Anforderungen erfüllt sein. Probiotika müssen natürliche, apathogene Komponenten der intestinalen Flora sein, bei der Passage in den Dickdarm dürfen sie nicht verändert werden, und sie müssen sich im Darm vermehren können. Die meistverwendeten Probiotika sind Laktobazillen, Bifidobakterien, E. coli Nissle 1917, Streptokokken sowie die Hefe *Saccharomyces boulardii* (Tab. 3). Es ist bekannt, dass *Saccharomyces boulardii* probiotische Eigenschaften hat, nach der Definition kann es aber nicht als Probiotikum bezeichnet werden, da es kein Bakterium sondern eine Hefe ist. Heute werden immer

**Tabelle 3** Geprüfte Probiotika

|  |   |
|--|---|
| Lactobacillus                              | acidophilus<br>johnsonii<br>reuteri<br>bulgaricus<br>rhamnosus<br>Gorbach-Goldin<br>plantarum<br>lactis |
| Bifidobakterien                            | bifidum<br>breve<br>longum<br>infantis<br>lactis  |
| Streptococcus<br>E. coli<br>[Saccharomyces | thermophilus<br>Nissle 1917<br>boulardii]   |



**Tabelle 4** Probiotische Effekte

- Wiederherstellung einer gestörten Darmmukosabariere
- Verhinderung mikrobieller Translokation
- Eliminierung von Toxinen und Eradikation mikrobieller Pathogene
- Vorteilhafte Modulation des intestinalen Immunsystems
- Bildung von Bakteriozinen
- Senkung des intestinalen pH's

mehr auch Kombinationen von verschiedenen Probiotika eingesetzt. Ob ein Gemisch wirklich besser als ein einzelnes Probiotikum ist, kann noch nicht im Detail beantwortet werden.

In den letzten Jahren wurden für Probiotika in experimentellen sowie klinischen Studien viele interessante Effekte beschrieben (Tab. 4) [28–30]. Probiotika regulieren die intestinale Permeabilität, beeinflussen die immunologische Darmbarriere und steuern die intestinale entzündliche Antwort durch eine Hemmung von proinflammatorischen Zytokinen und einer Stimulierung der antiinflammatorischen Zytokine. Probiotika entfalten ihre Wirkung über verschiedene Mechanismen:

1. Reduktion des intestinalen pH's durch eine Stimulation von Milchsäure produzierenden Bakterien, mit folgender Hemmung von pathogenen Keimen.
2. Hemmen die Adhärenz von pathogenen Mikroorganismen an der Mukosa.
3. Hemmen die Vermehrung von pathogenen gramnegativen anaeroben Keimen durch die Sekretion von Bakteriozinen [31, 32].
4. Hemmen die Translokation von pathogenen Keimen (z.B. Bacterioides, pathogene E. coli, Klebsiellen, Enterobacteriaceae).
5. Stimulation von sIgA [33, 34].

Diese Erkenntnisse waren die Grundlagen zum Einführen von probiotischen Lebensmitteln. Obwohl für Probiotika theoretisch gesundheitsfördernde Vorteile abgeleitet werden können, sind diese bis heute nicht bewiesen, da wissenschaftliche Langzeit-Untersuchungen fehlen.

Es ist auch wichtig zu erwähnen, dass die probiotischen Keime (zwischen  $10^7$  bis  $10^9$ /Tag) den Lebensmitteln speziell zugeführt werden müssen. In einem normalen Joghurt sind beispielsweise nicht genügend Keime vorhanden um einen wirklichen Effekt zu erzeugen. Ebenfalls müssen die angebotenen probiotischen Produkte kritisch beurteilt werden, da in vielen solchen Produkten die deklarierte Anzahl Keime nicht vorhanden ist. Es wurde aber auch gezeigt, dass die probiotische Wirkung nicht verloren geht, wenn sie als gefriergetrocknete Supplemente aufgenommen werden.

## Gesundheitsfördernde Effekte der Prä- und Probiotika

Beim Einsatz von Prä- und Probiotika müssen grundsätzlich zwei verschiedene Anwendungen auseinandergelassen werden:

1. Gebrauch von Prä- und Probiotika als supplementierte Lebensmittel.
2. Medizinisch gesicherte Anwendungen von Prä- und Probiotika zur Prävention oder zur Therapie von Erkrankungen.

Aufgrund der verschiedenen Interaktionen der Prä- und Probiotika mit der intestinalen Flora, sowie den in vitro und in vivo bekannten positiven Mechanismen ist es durchaus denkbar, dass bei einem regelmäßigen Verzehr dieser Produkte ein gesundheitsfördernder Effekt erzielt werden könnte. Leider werden meistens nur Analogieschlüsse aufgrund von wissenschaftlichen Daten aus in vitro Studien in Zellkulturen auf mögliche gesundheitsfördernde Wirkungen beim Menschen gemacht. Klinische Studien die den Nutzen einer Einnahme von Probiotika durch Gesunde belegen, fehlen bisher.

### Allgemeine Effekte mit Präbiotika

In Europa werden vor allem Inulin und FOS Nahrungsmitteln beigefügt. In anderen Ländern findet man aber auch GOS, andere Oligosaccharide und resistente Stärke. Eine Dosis von 5–8 g/Tag geht mit einer Erhöhung der Bifidobakterien und einer Reduktion des Stuhl-pH's einher. Ob dies gesundheitsfördernd ist, kann aber aufgrund der nur wenigen Daten nicht gesagt werden.

Eine interessante Studie wurde bei über 75-jährigen geriatrischen Patienten durchgeführt. Im Alter nimmt die Anzahl an Bifidobakterien im Darm ab. Nach einer dreiwöchigen Verabreichung von FOS stieg die Bifidobakterienausscheidung signifikant an. Begleitend wurde bei diesen Patienten mit der Supplementierung das Auftreten von chronischen inflammatorischen Prozessen reduziert [35].

Im Weiteren zeigte eine Studie bei Kindern mit einer präbiotischen Vorbereitung zehn Wochen vor einer Masernimpfung eine gesteigerte Antikörper-Antwort im Vergleich zur Kontrollgruppe [persönliche Mitteilung]. Dies zeigt, dass Präbiotika immunologische Prozesse verändern können. Eine weitere Indikation für Präbiotika könnten Kinder sein, welche mit der Flasche, d.h. mit industriell gefertigten Säuglingsmilchen aufgezogen werden. Gestillte Kinder haben gegenüber Flaschenkindern eine deutlich höhere Besiedelung mit Bifidobakterien und Laktobazillen. Diese Kinder haben gegenüber Flaschenkindern weniger Infektionen und allergische Erkrankungen. Es wäre daher interessant zu zeigen, ob Flaschenkinder, welche mit Präbiotika supplementiert werden, sich in der Folge dem Verhalten der gestillten Kinder an-

passen würden. Aufgrund der antiproliferativen Wirkungen der KKFS wird seit langem ein präventiver Effekt auf die Bildung von Adenomen und Karzinomen im Dickdarm diskutiert. Obwohl die lebenslange Einnahme von fermentierbaren Substraten theoretisch zu einer Senkung der Inzidenz für Adenome und Karzinome annehmen lässt, konnte dies nicht wirklich beim Menschen bestätigt werden.

### **Klinische Effekte mit Präbiotika**

Für Präbiotika gibt es nur wenige klinische Studien. Die Gabe von Inulin zeigte in einer Crossover-Studie einen positiven Effekt bei Patienten mit einer akuten Pouchitis. Die Butyrat-Konzentration war signifikant angestiegen und die Anzahl der Kolonien der pathogenen Bakterioides war im Vergleich zu Placebo abgefallen. Dies ging einher mit einer signifikanten Besserung der Pouchitis sowohl endoskopisch als auch histologisch [36]. Die Gabe von FOS zeigte bei gesunden Kindern gegenüber Placebo weniger Verstopfungs-assoziierte Symptome (harter Stuhl, Tage ohne Stuhlgang). In der mit FOS supplementierten Gruppe nahm die mittlere Stuhlfrequenz gegenüber Placebo signifikant zu [37]. Lewis und Mitarbeiter verabreichten FOS in einer Gruppe von Patienten mit *Clostridium difficile*-assoziiertes Diarrhö. 142 Patienten erhielten entweder FOS oder Placebo. In der FOS-Gruppe stieg die Anzahl der Bifidobakterien signifikant an. Ebenfalls zeigten die Patienten in der präbiotischen Gruppe eine signifikant niedrigere Rezidivrate [38]. Dies sind sicher interessante Ansätze, welche aber in weiteren größeren Studien untersucht werden müssen.

### **Allgemeine Effekte mit Probiotika**

Ein durch Einnahme von Probiotika postulierter Effekt für die allgemeine Bevölkerung ist die Prävention von Infekten vor allem bei älteren, immuninkompetenten und hospitalisierten Patienten. Hierzu liegen interessante Grundlagenstudien vor. Der tatsächliche klinische Nutzen wurde jedoch nicht belegt. Schiffrin und Mitarbeiter zeigten, dass die regelmäßige Einnahme von *Lactobacillus johnsonii* La1 die unspezifische Phagozytose-Aktivität im Blut von gesunden Probanden erhöhte. Dieser Effekt blieb noch einige Wochen nach der Beendigung der Einnahme erhalten [33]. In einer weiteren Untersuchung mit *Lactobacillus paracasei* ST11 bei älteren Menschen zeigte die regelmäßige Einnahme der Probiotika eine Verstärkung der natürlichen Immunabwehr. Gegenüber der Kontrollgruppe waren die NK-Zellaktivität erhöht und die Infektionsrate niedriger [39].

### **Klinische Effekte mit Probiotika**

Es ist bekannt, dass bei unregelmäßiger Ernährung oder Fehlernährung, während einer Antibiotikatherapie, bei Stress und beim älteren Menschen eine veränderte intestinale Flora und somit eine Schwächung

des intestinalen Immunsystems vorliegen kann. In diesen Situationen könnte eine regelmäßige Einnahme von Prä- und Probiotika durchaus positive Effekte haben.

Für einige Probiotika, einzeln oder auch als Kombination verabreicht, konnten sowohl ein prophylaktischer wie auch ein therapeutischer Nutzen dokumentiert werden [40]. Eine präventive Wirkung wurde bei infektiösen- und antibiotika-assoziierten Diarrhöen gezeigt. Laktobazillen und Bifidobakterien reduzierten die Inzidenz von akuten Diarrhöen, die vor allem durch Rotaviren ausgelöst wurden [41–43].

Bei gleichzeitiger Gabe von Laktobazillen oder *Saccharomyces boulardii* während einer antibiotischen Therapie wurde ebenfalls signifikant das Auftreten von antibiotika-assoziierten Diarrhöen reduziert [44–47].

Drei Metaanalysen bestätigten zudem die positive Wirkung von Probiotika bei akuten Diarrhöen vor allem bei Kindern. Die Diarrhödauer wurde signifikant reduziert [48–50]. Hier wurde keine spezielle Abhängigkeit zum verabreichten Probiotikum, dem Alter des Patienten und der Ätiologie der Diarrhö gefunden.

Bei den chronischen entzündlichen Darmerkrankungen können heute Probiotika vor allem zur Rezidivprophylaxe bei der Colitis ulcerosa eingesetzt werden. Der Einsatz von *E. coli* Nissle 1917 bei Patienten mit Colitis ulcerosa war zur Remissionserhaltung ähnlich effektiv wie die derzeitige Standardtherapie mit Mesalazin [51, 52].

Interessant sind auch die Daten zur Rezidivprophylaxe einer Pouchitis. Nach einer totalen Dickdarmentfernung mit einem ileo-analen Pouch wegen einer Colitis ulcerosa entwickeln bis zu 30% der Patienten eine chronische rezidivierende Entzündung im Pouch. Verschiedene klinische Studien bestätigten die Wirksamkeit eines probiotischen Gemisches (VSL-3 [Laktobazillen, Bifidobakterien, *Streptococcus thermophilus*]) bei der Pouchitis. In diesen Studien konnten sowohl die Entstehung der Pouchitis sowie die Rezidivrate gegenüber Placebo reduziert werden [53–55].

Eine andere Indikation für Probiotika stellt die Laktoseintoleranz dar. Etwa 20% der Erwachsenen sind bei uns betroffen. Beim Fehlen der Laktase im Dünndarm gelangt die Laktose unverändert in den Dickdarm und wird dort fermentiert, was zu den klassischen Symptomen wie Blähungen, Krämpfen und Diarrhö führt. Verschiedene Untersuchungen zeigten, dass Probiotika wie Laktobazillen und Bifidobakterien diese Symptome bessern können. Die Wirkung wird durch die von diesen Bakterien gebildete  $\beta$ -Galactosidase erzeugt, welche die überschüssige Laktose im Dickdarm abbauen kann [56].

Neben diesen Indikationen mit gutem therapeutischem Nutzen bestehen auch erste Hinweise, dass

Probiotika ebenfalls bei Reizdarm, der Behandlung der nicht alkoholbedingten Lebererkrankungen, und der alkoholbedingten Leberzirrhose einen Nutzen haben könnten.

Zusammenfassend lässt sich folgern, dass die Forschung zum Verständnis der Wirkungsweise der Prä- und Probiotika in den letzten Jahren eine Fülle von hochinteressanten Erkenntnissen geliefert hat. Die Interaktion zwischen der gastrointestinalen Flora mit der Darmmukosa und dem intestinalen Immunsystem sind sehr vielfältig und entscheidend zur Aufrechterhaltung eines gesunden Darms. Aufgrund der beschriebenen Wirkungen kann man durchaus gesundheitsfördernde Effekte durch regelmäßige Einnahme von Prä- und Probiotika ableiten. Leider sind aber solche Studien zum sicheren Beweis beim Menschen sehr schwierig durchzuführen und fehlen zurzeit noch.

Es ist hier zu bedenken, dass die Werbung von der Lebensmittelindustrie auf gut begründeten Annahmen beruht, ohne aber dafür Beweise zu haben.

Prä- und Probiotika eröffnen mit ihren spezifischen Effekten neue Wege zur Prävention und Therapie von gastrointestinalen Erkrankungen. Für wenige Indikationen wurde der Beweis schon erbracht.

Was sicher erwähnt werden darf ist die Sicherheit der Prä- und Probiotika. Die längerfristige Verabreichung ist unbedenklich und ohne wesentliche Nebenwirkungen.

#### Literatur

1. Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology* 2004; 126: 1620–33.
2. Bengmark S. Colonic food: pre- and probiotics. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: S5–7.
3. Elmer GW, Surawicz CM, McFarland LV. Biotherapeutic agents. A neglected modality for the treatment and prevention of selected intestinal and vaginal infections. *JAMA* 1996; 275: 870–6.
4. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001; 291: 881–4.
5. Gordon JI, Hooper LV, McNevin MS, Wong M, Bry L. Epithelial cell growth and differentiation. III. Promoting diversity in the intestine: conversations between the microflora, epithelium, and diffuse GALT. *Am J Physiol* 1997; 273: G565–G70.
6. Inan MS, Rasoulopour RJ, Yin L, Hubbard AK, Rosenberg DW, Giardina C. The luminal short-chain fatty acid butyrate modulates NF-kappaB activity in a human colonic epithelial cell line. *Gastroenterology* 2000; 118: 724–34.
7. Wachtershauser A, Loitsch SM, Stein J. PPAR-gamma is selectively upregulated in Caco-2 cells by butyrate. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 272: 380–5.
8. Smith JG, Yokoyama WH, German JB. Butyric acid from the diet: actions at the level of gene expression. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1998; 38: 259–97.
9. Velazquez OC, Lederer HM, Rombeau JL. Butyrate and the colonocyte. Implications for neoplasia. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 727–39.
10. Brook I. Bacterial interference. *Crit Rev Microbiol* 1999; 25: 155–72.
11. Lievin V, Peiffer I, Hudault S, et al. Bifidobacterium strains from resident infant human gastrointestinal microflora exert antimicrobial activity. *Gut* 2000; 47: 646–52.
12. Brandtzaeg P, Halstensen TS, Kett K, et al. Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: humoral immunity and intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterology* 1989; 97: 1562–84.
13. Bernet MF, Brassart D, Neeser JR, Servin AL. *Lactobacillus acidophilus* LA1 binds to cultured human intestinal cell lines and inhibits cell attachment and cell invasion by enterovirulent bacteria. *Gut* 1994; 35: 483–9.
14. Metchnikoff E. *The prolongation of Life*. New York, NY: Putnam Sons, 1908.
15. Kleessen B, Sykura B, Zunft HJ, Blaut M. Effects of inulin and lactose on fecal microflora, microbial activity, and bowel habit in elderly constipated persons. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1397–402.
16. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125: 1401–12.
17. Roberfroid MB. Prebiotics and probiotics: are they functional foods? *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1682S–7S.
18. Gibson GR, Fuller R. Aspects of in vitro and in vivo research approaches directed toward identifying probiotics and prebiotics for human use. *J Nutr* 2000; 130: 391S–5S.
19. Losada MA, Ollerros T. Towards a healthier diet for the colon: the influence of fructooligosaccharides and Lactobacilli on intestinal health. *Nutr Res* 2002; 22: 71–84.
20. Hammes WP, Hertel C. Research approaches for pre- and probiotics: challenges and outlook. *Food Res Int* 2002; 35: 165–70.
21. 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.
22. Gibson GR, Wang X. Regulatory effects of bifidobacteria on the growth of other colonic bacteria. *J Appl Bacteriol* 1994; 77: 412–20.
23. Gibson GR, Beatty ER, Wang X, Cummings JH. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterology* 1995; 108: 975–892.
24. Bernet-Camard MF, Lievin V, Brassart D, Neeser JR, Servin AL, Hudault S. The human *Lactobacillus acidophilus* strain LA1 secretes a nonbacteriocin antibacterial substance(s) active in vitro and in vivo. *Appl Environ Microbiol* 1997; 63: 2747–53.
25. Howard MD, Gordon DT, Pace LW, Garleb KA, Kerley MS. Effects of dietary supplementation with fructooligosaccharides on colonic microbiota populations and epithelial cell proliferation in neonatal pigs. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21: 297–303.
26. Moro G, Minoli I, Mosca M, et al. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 291–5.
27. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* 1989; 66: 365–78.
28. Bengmark S. Pre-, pro- and synbiotics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001; 4: 571–9.
29. Adolfsson O, Meydani SN, Russell RM. Yogurt and gut function. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 245–56.



30. Bengmark S, Martindale R. Prebiotics and synbiotics in clinical medicine. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 244–61.
31. Johansson ML, Molin G, Jeppsson B, Nobaek S, Ahrne S, Bengmark S. Administration of different Lactobacillus strains in fermented oatmeal soup: in vivo colonization of human intestinal mucosa and effect on the indigenous flora. *Appl Environ Microbiol* 1993; 59: 15–20.
32. Molin G, Jeppsson B, Johansson ML, et al. Numerical taxonomy of Lactobacillus sp. associated with healthy and diseased mucosa of the human intestines. *J Appl Bacteriol* 1993; 74: 314–23.
33. Schiffrin EJ, Rochat F, Link-Amster H, Aeschlimann JM, Donnet-Hughes A. Immunomodulation of human blood cells following the ingestion of lactic acid bacteria. *J Dairy Sci* 1995; 78: 491–7.
34. Link-Amster H, Rochat F, Saudan KY, Mignot O, Aeschlimann JM. Modulation of a specific humoral immune response and changes in intestinal flora mediated through fermented milk intake. *FEMS. Immunology and Medical Microbiology* 1994; 10: 55–64.
35. Guigoz Y, Rochat F, Perruisseau-Carrier G, Rochat I, Schiffrin EJ. Effects of oligosaccharide on the faecal flora and non-specific immune system in elderly people. *Nutr Res* 2002; 22: 13–25.
36. Welters CF, Heineman E, Thunnissen FB, van den Bogaard AE, Soeters PB, Baeten CG. Effect of dietary inulin supplementation on inflammation of pouch mucosa in patients with an ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 621–7.
37. Moore N, Chao C, Yang LP, Storm H, Oliva-Hemker M, Saavedra JM. Effects of fructo-oligosaccharide-supplemented infant cereal: a double-blind, randomized trial. *Br J Nutr* 2003; 90: 581–7.
38. 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: 442–8.
39. 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: 348–54.
40. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, et al. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 54–60.
41. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH. Feeding of Bifidobacterium bifidum and Streptococcus thermophilus to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet* 1994; 344: 1046–9.
42. Oberhelman RA, Gilman RH, Sheen P, et al. A placebo-controlled trial of Lactobacillus GG to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J Pediatr* 1999; 134: 15–20.
43. 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): S17–25.
44. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002; 324: 1361–6.
45. Cremonini F, Di Caro S, Nista EC, et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1461–7.
46. Plummer S, Weaver MA, Harris JC, Dee P, Hunter J. Clostridium difficile pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of C. difficile diarrhoea. *Int Microbiol* 2004; 7: 59–62.
47. Erdeve O, Tiras U, Dallar Y. The probiotic effect of Saccharomyces boulardii in a pediatric age group. *J Trop Pediatr* 2004; 50: 234–6.
48. Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, Diaz A, Davidson EJ. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2625–34.
49. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002; 109: 678–4.
50. Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD003048.
51. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic Escherichia coli versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 635–9.
52. 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: 1617–23.
53. 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: 305–9.
54. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1202–9.
55. 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: 108–14.
56. Vesa T, Marteau P, Zidi S, Briet F, Pochard P, Rambaud JC. Digestion and tolerance of lactose from yoghurt and different semi-solid fermented dairy products containing Lactobacillus acidophilus and bifidobacteria in lactose maldigesters. Is bacterial lactase important? *Eur J Clin Nutr* 1996; 50: 730–3.
57. Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 44–54.

**Summary: Pre- and probiotics**

*Nowadays, the regular consumption of pre- and probiotics is recommended to provide various positive health benefits.*

*The in vitro and in vivo demonstrated actions on the intestinal microflora, the mucosal barrier and the immunological system are very interesting to propose beneficial health effects, but the scientific proof in humans is not demonstrated yet.*

*Pre- and probiotics are very active in the intestinal tract (mainly in the colon) by maintaining a healthy gut microflora and influencing metabolic, trophic and protective mechanism.*

*Prebiotics stimulates the growth of a pathogen bacteria and increase the short chain fatty acid concentration by fermentation. Short chain fatty acids are necessary substrates for a healthy gut.*



*Probiotics inhibit the growth of pathogen bacteria, reduce the translocation of bacteria and toxins and modulate the intestinal immune system.*

*For some specific clinical diseases (ulcerative colitis, pouchitis, diarrhoea) a therapeutic and prophylactic effect with pre- and probiotics was shown. In the near future more indications for pre- and probiotics (used as a single strain or as in a combination)*

*will be added. Promising results are already shown in irritable bowel syndrome, prevention of antibiotic induced diarrhoea, in surgical and in intensive care patients.*

*Future studies should focus to determine the characteristics of a healthy gut and the evaluation of specific health benefits by well-designed, controlled human studies of adequate duration.*

*Korrespondenzadresse:*

*PD Dr. med. Rémy Meier, Abt. für Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung, Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Liestal, CH-4410 Liestal*

*E-mail: remy.meier@ksli.ch*