

Nachweis probiotischer Eigenschaften von Milchsäurebakterien

Antibiotika-assoziierte Durchfälle als Untersuchungsmodell

Michael de Vrese, Franziska Feindt, Holger Kristen, Susanne Fenselau, Sonja Lick, Wilhelm Bockelmann, Günter Engel, Knut J. Heller, Jürgen Schrezenmeir (Kiel), Christiane Laue (Krusendorf)



Aus dem Lebensmittelbereich „Functional Food“ (d.h. Lebensmittel mit gesundheitsförderndem Zusatznutzen) sind Probiotika wohl das bislang erfolgreichste Segment. Doch obwohl in den meisten Definitionen von Probiotika ein wissenschaftlicher Beweis für Gesundheitswirkungen gefordert wird, und obwohl eine Suche in medizinischen Datenbanken unter dem Suchwort „probiotic“ rund 1000 Fundstellen allein für die letzten anderthalb Jahre erbringt, wird über Sinn und Unsinn von Probiotika seit 20 Jahren kontrovers diskutiert. Eine Humanstudie der Bundesanstalt für Milchforschung (BAfM) in Kiel zeigte jetzt, dass bestimmte probiotische Bakterien Magen/Darm-Beschwerden lindern können.

In Deutschland werden Probiotika nach einem Vorschlag des damaligen Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) aus dem Jahr 1999 wie folgt definiert:

„Probiotika sind definierte lebende Mikroorganismen, die in ausreichender Menge in aktiver Form in den Darm gelangen und dadurch positive gesundheitliche Wirkungen erzielen.“

Probiotische Lebensmittel enthalten Probiotika in einer Menge, bei der die probiotischen Wirkungen nach dem Verzehr erzielt werden.

Die gesundheitsfördernden Eigenschaften zahlreicher Bakterien haben erst seit rund hundert Jahren verstärkt das Interesse der Wissenschaft gefunden, der Begriff „probiotisch“ ist noch viel jüngeren Datums. Er stammt aus dem Bereich der Nutztierhaltung, wo in den sechziger Jahren des vorigen Jahrhunderts nach Alternativen zum verbreiteten Antibiotikaeinsatz gesucht wurde.

Präventiver und therapeutischer Einsatz

Von Anfang an wurde sowohl über präventive als auch über therapeutische Einsatzmöglichkeiten von probiotischen Mikroorganismen nachgedacht. Der russisch-ukrainische Nobelpreisträger Ilja Iljitsch (Elias) Metchnikoff, der häufig als Vater der Vorstellung von den gesunderhaltenden Bakterien angesehen wird, propagierte zu Beginn des 20. Jahrhunderts als vorbeugende Maßnahme den Verzehr gesunder Bakterien in fermentierten Milchprodukten (Joghurt, Kefir) zur „Verbesserung“ der Darmflora, zur Unterdrückung von „Darmfäulnis“ und insgesamt zur Lebensverlängerung. Der spanische Apotheker und „Erfinder“ des neuzeitlichen, industriell hergestellten Joghurts, Daniel Carasso, stellte diesen ganz bewusst mit den von Metchnikoff propagierten Kulturen her, speziell mit *Lactobacillus delbrückii ssp. bulgaricus*.

Sein Ziel war es, ein billiges Produkt zur Bekämpfung der bei kleinen Kindern verbreiteten und teilweise lebensbedrohenden Durchfälle zur Verfügung zu stellen. Und in der Tat wurde Joghurt zuerst in Apotheken verkauft.

Gesundheitsfördernde Eigenschaften und Wirkmechanismen

Bei vielen probiotischen Bakterienstämmen wurde nicht nur gezeigt, dass sie Durchfallerkrankungen und andere Magen/Darm-Beschwerden lindern oder gar verhindern können, auch immunstimulierende Eigenschaften und damit möglicherweise eine Stärkung der Körperabwehr wurden nachgewiesen. Außerdem besitzen einige Stämme die Fähigkeit, die Konzentration verschiedener gesundheitsschädigender und zum Teil sogar krebsfördernder Metabolite und Enzyme im Darm herabzusetzen.

Etwas weniger gut erforscht sind die Vorbeugung oder Linderung verschiedener Infektionskrankheiten, die Förderung der Darmmotilität (Linderung von Verstopfung) oder die vorübergehende Senkung überhöhter Serumcholesterolspiegel. In jüngster Zeit wird verstärkt untersucht, ob sich probiotische Bakterien

auch bei entzündlichen Darmerkrankungen, Nahrungsmittelallergien und atopischen Beschwerden (Neurodermitis bei Kindern) positiv auswirken.

Unter anderem werden folgende Probiotika-Effekte diskutiert:

- Beeinflussung der Darmflora und ihrer Stoffwechselaktivitäten, Hemmung potenziell krankmachender Bakterien;
- Modulation, Stimulation oder Regulation immunologischer Mechanismen durch Wechselbeziehungen mit dem intestinalen Immunsystem;
- Stabilisierung der Barrierefunktion der Darmwand (u.a. durch Regulation der Schleimproduktion), Hemmung des Austritts pathogener Mikroorganismen aus dem Darm und deren Ausbreitung im Körper;
- StoffwechsellLeistungen der probiotischen Bakterien wie: Aufnahme und Verstoffwechslung schädigender Substanzen im Darm, Freisetzung antimikrobieller oder regulatorisch wirkender Stoffe, Ansäuerung des Darmmilieus mit der Folge einer verbesserten Mineralstoff-Resorption.

Beweise gefordert

Um probiotische Eigenschaften zu beweisen, reicht es im Allgemeinen nicht aus zu zeigen, dass das interessierende Bakterium zu einer oder mehrerer der oben genannten Leistungen befähigt ist. Vielmehr wird ein Nachweis gesundheitsfördernder Wirkungen durch Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studien an Menschen gefordert. Denn in der Praxis ist nicht die Leistung eines Bakteriums von Belang, sondern die Auswirkungen auf den Menschen.

Darüber hinaus muss sichergestellt sein, dass ein probiotisches Lebensmittel bis zum Verzehr bzw. während der Mindesthaltbarkeitsfrist so viele probiotische Bakterien enthält, wie in Humanstudien zum Erzielen probiotischer Effekte notwendig waren.

Helicobacter pylori

Im Verlauf einer Antibiotika-Therapie kommt es bei Patienten häufig zu Durchfällen (Diarrhöen), wenn die Antibiotika

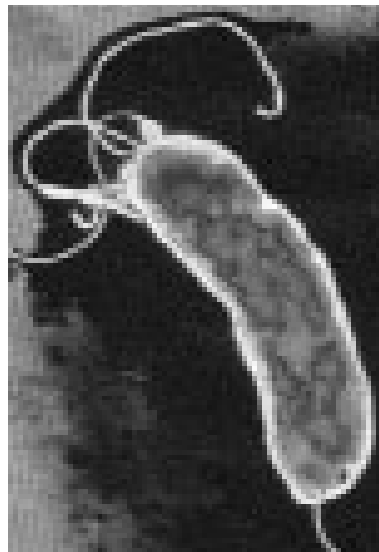


Abb. 1: *Helicobacter pylori*

die Darmflora ungünstig beeinflussen. Uns interessierte, ob in solchen Fällen probiotische Laktobazillen und Bifidobakterien Linderung verschaffen können. Dazu haben wir Personen untersucht, die mit dem Magenbakterium *Helicobacter pylori* infiziert waren und sich zu seiner Beseitigung einer Antibiotikabehandlung unterziehen wollten.

H. pylori ist ein gekrümmtes, 2–6 µm großes, begeißeltes Bakterium, das den Magen und den Zwölffingerdarm besiedelt (Abb. 1). Zum Schutz vor der Magensäure nistet es sich in die Schleimschicht der Mukosa ein und besitzt die Fähigkeit, aus Harnstoff Ammoniak abzuspalten, um damit die Magensäure in seiner unmittelbaren Umgebung zu neutralisieren. In Deutschland sind über 40 % der älteren Erwachsenen mit *H. pylori* infiziert, bei Kindern weniger als 10 %. In Entwicklungsländern sind bis zu 90 % der Bevölkerung *Helicobacter*-positiv. Infektionen mit *H. pylori* gelten als eine der weltweit häufigsten Ursachen von akuter und chronischer Magenschleimhautentzündung, und 95 % der Zwölffingerdarmgeschwüre und 70 % der Magengeschwüre werden als Folge einer Infektion mit *Helicobacter* interpretiert. Schließlich wird *H. pylori* auch mit bösartigen Magentumoren, Arteriosklerose und Diarrhöen bei Kindern in Verbindung gebracht.

Die Eradikation (Ausmerzungen) von *H. pylori* durch eine Antibiotikabehandlung erscheint daher zumindest beim Vorlie-

gen weiterer Symptome gerechtfertigt. Sie erfolgt heute recht schonend durch eine „Tripel-Therapie“, in der neben einem so genannten Protonenpumpenhemmer zwei Antibiotika (hier: Amoxicillin und Clarythromycin) 7 Tage lang gegeben werden. Der Erfolg der Eradikation liegt bei 80–90 %.

Klinische Studien

Wir haben zwei randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien mit *Helicobacter*-infizierten Personen durchgeführt, um eine Reihe von Fragen und mögliche Gesundheitsaussagen zu prüfen:



- Können die hier untersuchten Laktobazillen- und Bifidobakterienstämme das Risiko von Durchfällen nach Einnahme von Antibiotika reduzieren?
- Lassen sich präventiv unspezifische und unregelmäßige Magen/Darm-Beschwerden von Personen, die sich ansonsten als gesund bezeichnen, durch Probiotika verringern?
- Können Probiotika *H. pylori*-Infektionen günstig beeinflussen?
- Welche Rolle spielt das als Matrix dienende Milchprodukt dabei?

In jeder unserer Versuchsgruppen befanden sich 30 bis 37 *Helicobacter pylori*-infizierte Erwachsene im Alter zwischen 18 und 65 Jahren. Sie verzehrten acht Wochen lang zusätzlich zur Normalkost (ohne fermentierte Milchprodukte und

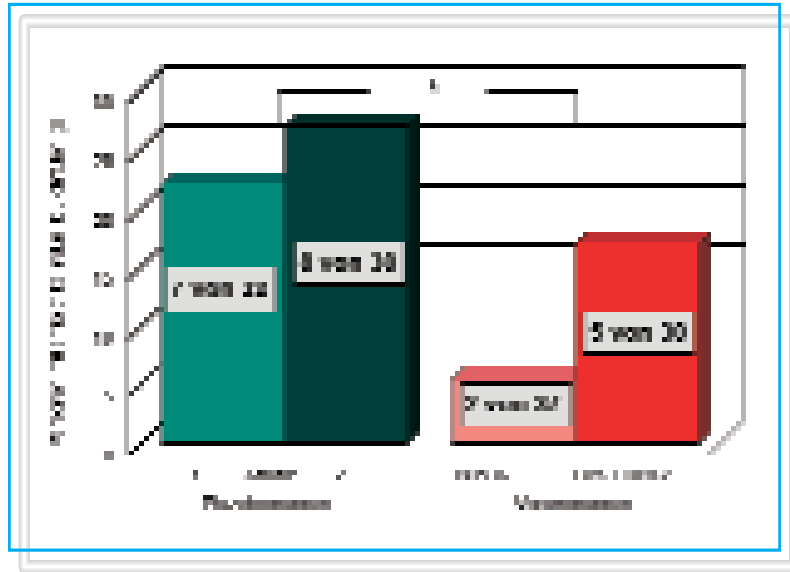


Abb. 2: Einfluss probiotischer Bakterien auf die Häufigkeit von Antibiotika-induzierten Diarrhöen während einer *H. pylori*-Eradikationstherapie, Studie 1+2; * $p < 0,05$. Diarrhöe bedeutet gemäß WHO: mindest. 2 aufeinanderfolgende wässrige Stühle

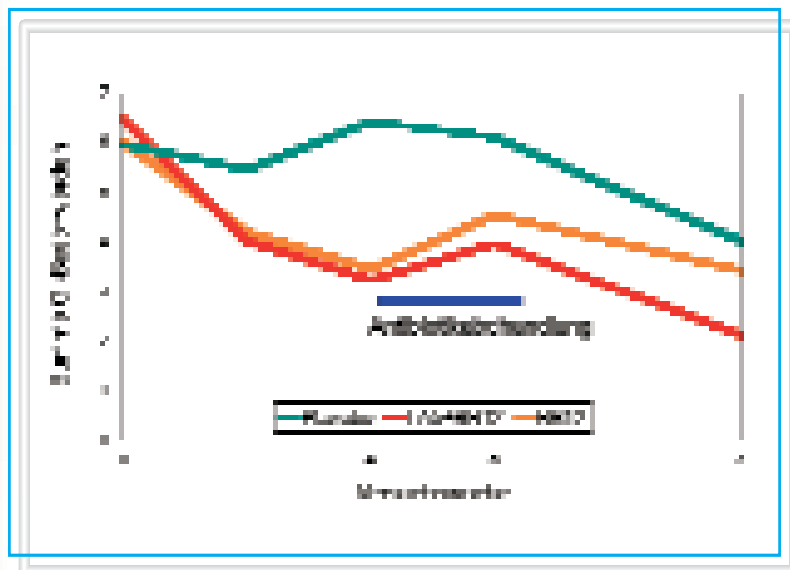


Abb. 3: Einfluss von Probiotika auf gastrointestinale Beschwerden, Studie 2. Einzelsymptome (Häufigkeit, Dauer und Stärke abdomineller Schmerzen, „Winde“, Aufstoßen, Übelkeit und Sodbrennen) wurden auf einer Skala von 1–6 erfasst und aufsummiert; * $p < 0,05$

probiotische Lebensmittel) täglich zweimal 125 ml fermentierte Milch, die $\sim 10^6$ kbE/g probiotische Bakterien (*Bifidobacterium longum* BB536 in Studie 1, *B. animalis* BB12 plus *Lactobacillus acidophilus* LA5 in Studie 2) oder ein Placebo (nach der Fermentation pasteurisierte Milch) enthielt. In Studie 2 waren die gesäuerten Milchprodukte mit Fruchtzusatz versehen, und es wurde eine zusätzliche Placebogruppe untersucht, in der chemisch

mit Milchsäure gesäuerte Milch verzehrt wurde.

In der fünften Versuchswoche wurde *H. pylori* mittels der Antibiotika Amoxicillin und Clarithromycin plus dem Protonenpumpenhemmer Omeprazol mit 94 %iger Erfolgsquote eradiziert.

In Studie 1 reduzierten die probiotischen Bakterien die Durchfallhäufigkeit während der Antibiotikabehandlung signifikant von 22 auf 5,4 %, in Studie 2 von



27 auf 17 % (Abb. 2). In beiden Studien waren Häufigkeit und Stärke von Leibschmerzen und anderen Symptomen (Blähungen und „Winde“, Aufstoßen, Übelkeit und Sodbrennen) in den Probiotikagruppen während und nach der Antibiotikabehandlung reduziert ($p < 0,05$), so dass sich durch Probiotikaverzehr die Darmflora und das gastrointestinale Befinden rascher wieder zu normalisieren schienen (Abb. 3).

Außerdem bewirkte in beiden Studien der Verzehr der probiotischen Milchprodukte sowie des pasteurisierten Produkts in Studie 2 bereits vor der Antibiotikatherapie einen signifikanten Rückgang unregelmäßiger und unspezifischer gastrointestinaler Beschwerden. Dies wurde nicht mit dem pasteurisierten fermentierten Milchprodukt in Studie 1 und mit dem chemisch gesäuerten Placebo (Studie 2) beobachtet.

Alle untersuchten gesäuerten Milchprodukte verringerten bereits vor der Antibiotikatherapie signifikant die mittels des ^{13}C -Harnstoff-Atemtests gemessene *H. pylori*-Aktivität im Magen der Versuchsteilnehmer (Abb. 4). Da dieser Effekt auch bei dem chemisch gesäuerten Milchprodukt auftrat, scheint er nicht (ausschließlich) durch probiotische Bakterien bzw. ihre Stoffwechselprodukte oder Zellwandbestandteile verursacht worden



zu sein, sondern durch andere Milchbestandteile oder Milchsäure.

Schlussfolgerungen

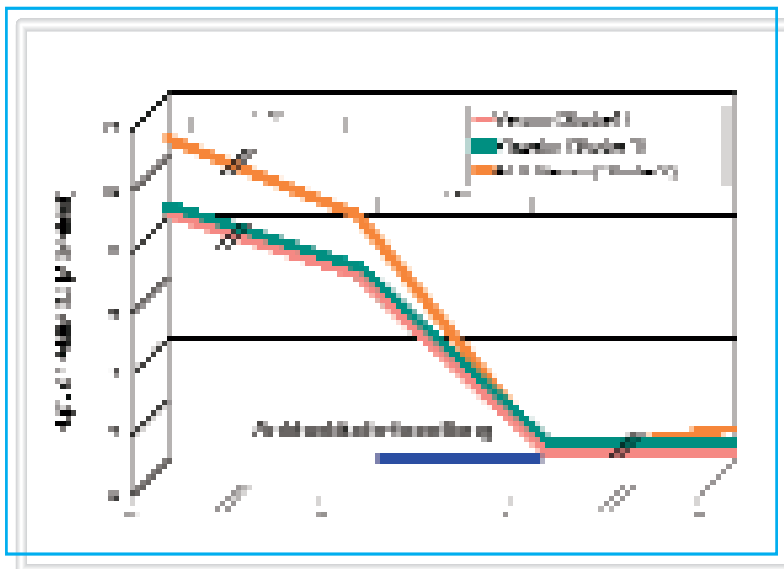
Welche Schlussfolgerung lässt sich aus den Ergebnissen ziehen? Sicher nicht die, dass sich durch regelmäßigen Verzehr von gesäuerten Milchprodukten und probiotischen Bakterien von Kindheit an *Helicobacter*-Infektionen verhindern ließen. Dies wird auch durch die Erfahrung wi-

derlegt. Die Verringerung der *H. pylori*-Aktivität könnte möglicherweise aber langfristig dazu beitragen, die Folgerisiken einer *H. pylori*-Infektion zu senken. Zudem ist dies ein Hinweis für eine Stimulation des Immunsystems durch probiotische Bakterien.

Die Reduktion Antibiotika-induzierter Durchfälle stellt für den gesunden Verbraucher keine besonders attraktive Werbebotschaft dar und ist außerdem als solche bei Lebensmitteln verboten, da es sich um krankheitsbezogene Werbung handeln würde. Dagegen stellt die Schlussfolgerung, probiotische Bakterien mit Durchfall-verhindernden Eigenschaften könnten auch unspezifische, unregelmäßige Magen/Darm-Beschwerden bei ansonsten gesunden Personen lindern, eine positive Botschaft für gesunde Konsumenten dar, die auch durch die weiteren Studienergebnisse untermauert wurde. Weiterhin wurde erstmalig gezeigt, dass Fruchtyoghurt-artige Milchprodukte keine schlechtere Matrix für Probiotika darstellen als die bislang untersuchten „weißen“ Produkte („Naturjoghurt“).

Auf die Frage, wie gesichert probiotische Eigenschaften sind, deren Signifikanz in klinischen Studien wie den oben genannten gezeigt worden ist, lautet die Antwort: Sie gelten nur für die Bakterienstämme, die Personengruppen und die Verabreichungsformen, mit denen auch die Wirkungsnachweise durchgeführt worden sind. Eine Garantie, dass jedes Individuum vom Probiotikaverzehr profitiert, lässt sich aus klinischen Studien prinzipiell nicht ableiten. ■

Abb. 4: Einfluss von gesäuerter Milch mit und ohne Probiotika auf die im ^{13}C -Harnstoff-Atemtest gemessene *H. pylori*-Aktivität 4 Wochen vor und während einer Antibiotika-Therapie (Studie 1 und 2). * $p < 0,05$



Dr. Michael de Vrese, Franziska Feindt, Holger Kristen, Dr. Susanne Fenselau, Prof. Dr.

Jürgen Schrezenmeir, Institut für Physiologie und Biochemie der Ernährung; Dr. Sonja Lick, Dr. Wilhelm Bockelmann, Dr. Günter Engel, Prof. Dr. Knut J. Heller, Institut für Mikrobiologie, Bundesanstalt für Milchwirtschaft, Hermann-Weigmann-Str. 1, 24103 Kiel. E-mail: devrese@bafm.de

Dr. Christiane Laue, Zentrum für Biotechnologie und Ernährung e.V., Kirchstraße 28 b, 24229 Krusendorf