

Wenn die Darmbarriere schlapp macht

Einfluss der intestinalen Mikroflora auf akute Infektionen

J. Schrezenmeir

When Intestinal Barrier Become Floppy Influence of Intestinal Microflora on Acute Infections

Zusammenfassung

In zahlreichen kontrollierten doppelblinden Studien wurde insbesondere bei Kindern gezeigt, dass infektiöse Durchfallerkrankungen weniger häufig, weniger schwer und kürzer auftreten, wenn Probiotika gegeben wurden. Hierzu liegen inzwischen auch Belege aus Metaanalysen vor. Auch Reisediarrhöen wurden in der Mehrheit der Studien günstig beeinflusst. Darüber hinaus wurden in kontrollierten Studien positive Effekte auf Winterinfektionen gezeigt. Kinder, die Probiotika erhielten, blieben im Winter dem Kindergarten weniger häufig fern als ihre Kontrollen. Bei Erwachsenen war die Dauer und Schwere von Winterinfektionen vergleichsweise weniger ausgeprägt.

Schlüsselwörter

Probiotika · Immunsystem · Durchfallerkrankungen · Erkältungskrankheiten

Abstract

In infants the clinical course of infectious diarrhea is shorter, less severe and has a lower prevalence when probiotics were administered. This was demonstrated in several randomized controlled double-blind studies. In addition these findings are supported by meta-analysis. In most studies a beneficial effect of probiotics was also shown for traveler's diarrhea. Furthermore probiotics display positive effects on infections occurring during the winter season. In nursery schools children took fewer days off when fed on probiotics compared to controls whereas in adults the duration and severity of infections were less pronounced.

Key words

Probiotics · immune system · diarrhea · common cold

Verglichen mit 2,5 m² Hautoberfläche besitzt der Darm mit 400 m² eine riesige Fläche, die Angriffen gegenüber verteidigt werden muss. Dementsprechend sind im Darm zwei Drittel aller Immunzellen versammelt, die das größte Immunsystem im Organismus bilden.

Die Mechanismen der Abwehrverstärkung durch die Darmflora

Bestimmte Bakterien der Darmflora können Adhäsionsmoleküle an der Oberfläche der Darmschleimhaut besetzen und den ersten Schritt einer Infektion verhindern, indem sie mit pathogenen Bakterien um Bindungsstellen konkurrieren.

Die Konkurrenz um die Adhäsion an der Schleimhaut ist von vielen Arbeitsgruppen in vitro an Zelllinien untersucht worden.

Institutsangaben

Bundesanstalt für Ernährung und Lebensmittel, Kiel

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Jürgen Schrezenmeir · Bundesanstalt für Ernährung und Lebensmittel · Institut für Physiologie und Biochemie der Ernährung · Hermann-Weigmann-Straße 1 · 24103 Kiel
Tel.: 0431/609-2220 · Fax: 0431/609-2472 · E-mail: schrezenmeir@bafm.de

Bibliografie

Aktuel Ernaehr Med 2006; 31, Supplement 2: S152–S155 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2006-932655
ISSN 1862-0736

Zum Beispiel wurde eine humane intestinale Zelllinie mit pathogenen *E. coli* infiziert und anschließend geprüft, ob die Zugabe verschiedener probiotischer oder Milchsäurebakterien Auswirkungen auf die Anheftung des Keimes an der Darmschleimhaut hat. Das Ergebnis: Die Anheftung der pathogenen Keime war deutlich reduziert, ebenso wie deren Aufnahme in die Zellen sowie deren Invasion. Lebende Bakterien konnten die Keiminvansion deutlich besser reduzieren als tote Bakterienbestandteile.

Bakterien können so genannte Biozine freisetzen. Diese Substanzen setzen andere Bakterien außer Gefecht, bevor sie sich an das Darmepithel anheften können.

Die Durchlässigkeit der epithelialen Front, die die Barrierefunktion des Darms widerspiegelt, wird mikrobiell beeinflusst. In einer Untersuchung wurde die Resistenz der epithelialen Schicht elektrisch gemessen: Sie sank nach Zugabe eines pathologischen *E. coli*, das heißt, die Epithelschicht wurde durchlässiger. Gab man zu den pathogenen Bakterien *Lactobacillus casei* in unterschiedlicher Dosierung, stieg die Resistenz der epithelialen Front wieder nahezu auf Normalwerte. Das heißt: Die Resistenz gegenüber diesem Angriff wird erhöht.

Ein weiterer Effekt ist die immunogene Wirkung bestimmter Keime, insbesondere Milchsäurebakterien. Effekte auf das Immunsystem wurden in vielen Tier- und auch Humanexperimenten gezeigt. Bestandteile bestimmter Bakterien vermitteln Immuneffekte über so genannte Toll-like-Rezeptoren: Das gilt zum Beispiel für das Peptidoglykan, die Lipoteichonsäure in der Zellwand sowie die DNA.

In einem Tierexperiment erhielten Mäuse fermentierte Milch mit *Lactobacillus casei* und *acidophilus* und wurden mit einer Kontrollgruppe verglichen, die keine Probiotika erhielten. Geprüft werden sollte der Schutzeffekt von Probiotika gegenüber Shigellen, den Ruhrerreger. Die Frage war, wie viele Mäuse eine Ruhrinfektion mit bzw. ohne Gabe von Probiotika überleben. In der Probiotikagruppe überlebten alle Mäuse, während in der Kontrollgruppe einige Tiere starben. Bei den Mäusen der Probiotikagruppe waren zudem weniger Organe, wie Leber und Milz, infiltriert und die Antikörperkonzentration gegenüber Shigellen war erhöht – ein Hinweis darauf, dass Probiotika die Abwehr gegenüber Shigellen stärken.

Probiotika stärken das Immunsystem

In einer eigenen Studie wurde der Effekt von Probiotikagaben auf die Antikörperentstehung gegen Krankheitskeime untersucht.

In dieser plazebokontrollierten, doppelblinden Studie wurde eine orale Polioimpfung mit attenuierten, abgeschwächten Polioviren durchgeführt. Die Plazebogruppe erhielt angesäuerte Milch, die beiden Verumgruppen angesäuerte Milch mit je einem Laktobazillusstamm. In der zweiten Woche erfolgte eine Polioschluckimpfung; die Antikörper wurden vorher und nachher bestimmt. Die Antikörper gegen die Polioviren 1, 2 und 3 erhöhten sich in beiden Laktobazillusgruppen, teilweise um das Doppelte. Dabei handelte es sich um neutralisierende Antikörper. Es wurde auch untersucht, inwieweit das Serum dieser Per-

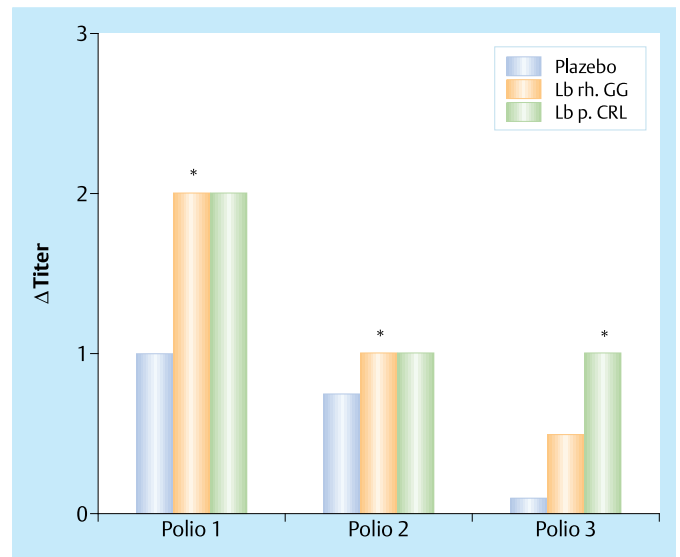


Abb. 1 Neutralisierende Antikörper. Titeranstieg nach Polioimpfung. Titeranstieg (Median) während einer 7-Wochen-Periode nach Polio-Schluckimpfung bei 66 gesunden Probanden. Gesäuerte Milch ± *Lb rhamnosus GG* oder *Lb paracasei CRL (431)* (10^{10} cfu/d) wurde verabreicht 4 Wochen vor und 3 Wochen nach Impfung (de Vrese et al., Eur J Nutr 2004).

sonen *in vitro* die Infektion mit Polioviren verhindern konnte: Die Verdünnung, bei der dies noch möglich war, war in den Laktobazillusgruppen doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe.

Auch zur zellulären Immunität gibt es eine Fülle von Befunden. In einer eigenen doppelblinden, plazebokontrollierten Untersuchung erhielten 122 Gesunde ein Gemisch der probiotischen Keime *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* und *Bifidobacterium longum*. Die Kontrollgruppe bekam Mineralien und Vitamine. Die Anzahl verschiedener Zellen wurde vor und zwei Wochen nach Gabe der Probiotika untersucht: Gestiegen war die Zahl der T-Lymphozyten, nicht signifikant die der T-Helferzellen, signifikant die der CD8-Zellen, also zytotoxische und T-Suppressorzellen. Andere Daten haben gezeigt, dass die Phagozytoseaktivität bei Gabe von Laktobazillus LA 1 deutlich zunimmt.

In der Literatur sind folgende Immuneffekte von Probiotika beschrieben worden: Es kommt zu einem Anstieg der B- oder T-Lymphozyten, also zu einer Antikörperantwort natürlicher Killerzellen, zur Phagozytoseaktivität und einer Modulation der Freisetzung durch Zytokine.

Den molekularen Grundlagen der Abwehrverstärkung auf der Spur

Die Mechanismen sind inzwischen weitgehend bekannt: Nicht nur Abwehrzellen, sondern auch Darmepithelzellen haben entsprechende Rezeptoren, die Toll-like-Rezeptoren. Sie binden bestimmte Liganden und setzen anschließend Zytokine frei, die immunkompetente Zellen modulieren, etwa T-Zellen oder dendritische Zellen. Dendritische Zellen sind Antigen präsentierende Zellen, die durch die epithelialen Schichten Fortsätze ins Darmlumen strecken und darüber das Geschehen im Darmlumen wahrnehmen können. Weitere Schlüsselzellen bei der Interaktion

zwischen Darmflora und Immunsystem sind die M-Zellen, die Antigene aufnehmen, prozessieren und an darunter liegende Zellen weitergeben.

Es gibt verschiedene Toll-like-Rezeptoren, die spezifisch für Probiotika sind: Die TLR-4-Rezeptoren sind Liganden gramnegativer Bakterien. Grampositive Bakterien, zu denen Laktobazillen und Bifidobakterien gehören, binden an den Toll-like-Rezeptor 2. Genau genommen binden bestimmte Bestandteile der Zellwand, wie die Lipoteichonsäure und Peptidoglycane. Auch der Toll-like-Rezeptor 9 spielt eine Rolle: Er kommt intrazellulär vor und erkennt die DNA von Bakterien – speziell auch von probiotischen Bakterien. Mikrobielle DNA unterscheidet sich von humaner DNA dadurch, dass bestimmte Nukleinsäuren nicht methyliert werden.

Probiotika führen summa summarum zu einer gesteigerten TH1-Antwort, wenn gleichzeitig ein Pathogen vorliegt und die TH2-Antwort eher unterdrückt wird. Messbar sind Veränderungen bestimmter Schlüsselzytokine: Interferon γ lenkt die Antwort zum Beispiel in Richtung TH1, führt zur Bildung von IgG- und IgA-Antikörpern, die der Abwehr dienen.

Probiotika und Infektionen

Zum Thema Durchfallerkrankungen bei Kindern und Probiotika gibt es inzwischen zwei Metaanalysen. Sie kommen zu dem Schluss, dass knapp zwei Stühle am Tag weniger auftreten, wenn Probiotika gegeben werden, und dass die Dauer der Durchfälle sich um etwa einen Tag verkürzt. In der Metaanalyse wurde zudem versucht, eine Dosis-Wirkungs-Beziehung festzustellen: Die wirksame Dosis im Sinne einer Reduktion der Durchfalldauer begann ab etwa 10^9 Keimen.

Eine Studie untersuchte, ob probiotischer Jogurt bei Durchfall besser wirkt als normaler Jogurt. Zwar reduzierte normaler Jogurt die Durchfalldauer besser als Milch, doch am besten schnitt eine fermentierte Milch mit *Lactobacillus casei* *defensis* ab. Eine weitere Studie bestätigte diese Daten. Alle Studien wurden mit Kindern durchgeführt, von denen die meisten eine Rotavirusinfektion hatten.

Bei Erwachsenen kommen Durchfälle weniger häufig vor; am ehesten treten sie bei Reisen in Mittelmeer- oder tropische Länder auf. Es gibt drei Schlüsselstudien mit folgenden Ergebnissen: Bei Türkeireisenden kam es zu einer Reduktion der Erkrankungshäufigkeit bei Aufnahme von *Lactobacillus rhamnosus*, bei Ägyptenreisenden bewirkte ein Mix aus Laktobazillus- und Bifidobakterien ebenfalls einen Rückgang der Durchfallerkrankungen. Eine weitere Studie ergab keine Reduktion der Erkrankungshäufigkeit. Unklar ist, ob die widersprüchlichen Ergebnisse mit den unterschiedlichen probiotischen Keimen oder mit dem Befallsmuster zusammenhängen. Fazit ist: Einige wenige Studien sprechen dafür, dass Probiotika bei Erwachsenen die Durchfallhäufigkeit vermindern. Bei Kindern ist die Datenlage bei der infektiösen Enteritis dagegen gut.

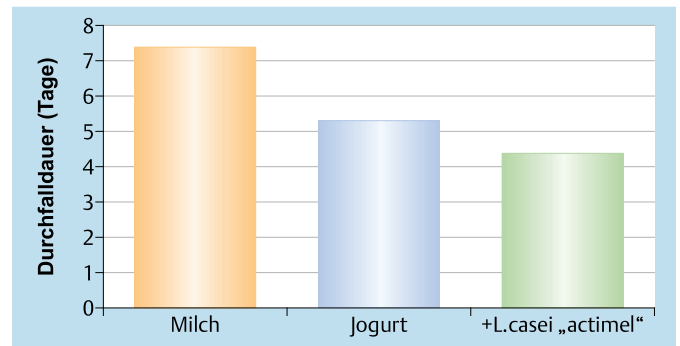


Abb. 2 Einfluss von 250 g Milchprodukt täglich auf die Dauer von Durchfallerkrankungen bei 258 franz. Hortkindern (Pedone et al., Int J Clin Pract 1999; 33: 179; Pedone et al., Int J Clin Pract 2000; 34: 368).

Probiotika und Erkältungskrankheiten

Erklären lässt sich die positive Wirkung von Probiotika bei Durchfall zum einen durch die Konkurrenzeffekte im Darm, zum anderen durch die Barriereeffekte. Doch wie die Polio studie gezeigt hat, erhöhte die Gabe von Probiotika auch die Konzentration der spezifischen Antikörper. Daher könnte man postulieren, dass Probiotika extraintestinale Infektionen ebenfalls reduzieren könnten. In diesem Zusammenhang gibt es erst wenige Studien. In einer eigenen Untersuchung an knapp 500 gesunden Erwachsenen erhielten die Probanden in zwei aufeinander folgenden Wintersaisons ein probiotisches Keimgemisch, die Kontrollgruppe erhielt keine Keime. Eine Reduktion der Anzahl der Erkältungen war zwar nicht festzustellen, aber die Dauer sank um durchschnittlich zwei Tage – ein im Vergleich zu Neuraminidasehemmern beachtliches Ergebnis. Auch die Fieberhäufigkeit nahm signifikant ab. Ähnliche Ergebnisse fanden sich in einer Pilotstudie an 360 Erwachsenen, in der drei Wochen lang zwei Milchprodukte verglichen wurden – eines mit *Lactobacillus casei* *defensis*, eines ohne Probiotikum. Auch diese Daten zeigten keinen Einfluss von Probiotika auf die Frequenz von Winterinfektionen, wohl aber eine reduzierte Erkrankungsdauer sowie reduzierte Fiebermaxima.

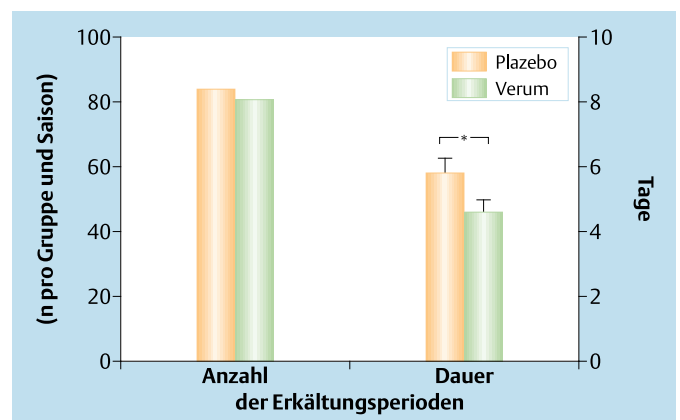


Abb. 3 Erkältungsstudie

In einer weiteren plazebokontrollierten Studie bei Hortkindern wurde der Einfluss von Probiotika auf die Krankheitshäufigkeit untersucht. Es wurde zunächst die Abwesenheit wegen Krankheit dokumentiert, die höher in der Kontrollgruppe war. Alterskorrigiert war sie aber nicht mehr signifikant. Auffällig war jedoch, dass die Antibiotikagaben in der Probiotikagruppe deutlich reduziert waren, was dafür spricht, dass weniger Infektionen aufgetreten sind.

Fazit: Die Wirksamkeit von Probiotika ist bei Durchfallerkrankungen sehr gut belegt. Es gibt zunehmend Evidenz, dass Probiotika auch bei extraintestinalen Infektionen eine Wirkung entfalten.

Literatur

- ¹ 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 Ped Gastro Nutr* 2001; 33: S17 – S25
- ² Niel CW Van, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. Lactobacillus Therapy for Acute Infectious Diarrhea in Children: A Meta-Analysis. *Pediatrics* 2002; 109: 678 – 684
- ³ Pedone CA, Arnaud CC, Postaire ER, Bouley CF, Reinert P. Multicentric study of the effect of milk fermented by Lactobacillus casei on the incidence of diarrhoea. *Int J Clin Practice* 2000; 54: 568 – 571
- ⁴ Hatakka K, Savilahti E, Pönkä A, Meurman JH, Poussa T, Näse L, Saxelin M, Korpela R. Effect of long-term consumption of probiotic milk on infection in children attending day care centers: double blind, randomized trial. *BMJ* 2001; 322: 1 – 5
- ⁵ Oksanen PJ, Salminen S, Saxelin M et al. Prevention of travellers' diarrhoea by Lactobacillus GG. *Ann Med* 1990; 22: 53 – 56
- ⁶ Katelaris PH, Salam I, Farthing MJ. Lactobacilli to prevent traveller's diarrhoea? *N Engl J Med* 1995; 333: 1360 – 1361
- ⁷ Turchet P, Laurenzano M, Auboiron S, Antoine JM. Effect of fermented milk containing probiotic Lactobacillus casei DN-114001 on winter infections in free-living elderly subjects: a randomized, controlled pilot study. *J Nutr* 2003; 7: 75 – 77
- ⁸ Vrese M De, Rautenberg P, Laue C, Koopmans M, Herremans T, Schrezenmeir J. Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination. *Eur J Nutr* 2004; 121: 541 – 548
- ⁹ Vrese M De, Winkler P, Rautenberg P, Harder T, Noah C, Laue C, Ott S, Hampe J, Schreiber S, Heller K, Schrezenmeir J. Effect of Lactobacillus gasseri PA 16/8, Bifidobacterium longum SP 07/3, B. bifidum MF 20/5 on common cold episodes: A double blind, randomized, controlled trial. *Clin Nutr* 2005; 24: 481 – 491