



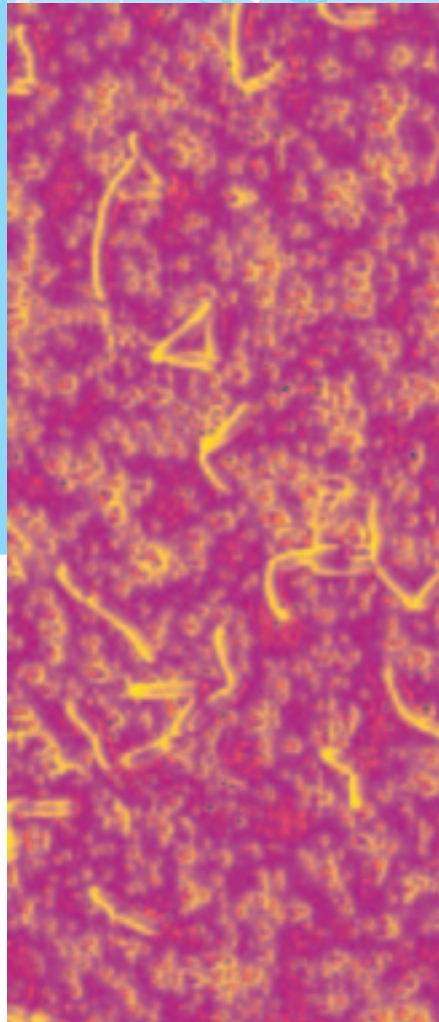
Thieme-Refresher Ernährungsmedizin

Probiotika in Prophylaxe und Therapie

Dezember 2006



S. Meuer, Heidelberg



unterstützt von



Thieme-Refresher

Probiotika in Prophylaxe und Therapie

In der Darmschleimhaut befinden sich mehr als 70% aller Immunzellen.

Etwa 400–500 der rund 4000 bekannten rezenten Prokaryontenarten leben im gastrointestinalen Trakt, im Dickdarm sind es insgesamt 10^{11} – 10^{14} Organismen pro Gramm Darminhalt.

Grundsätzliche Bedeutung und Anwendungsrelevanz

Einleitung

Neben seinen lebenswichtigen Funktionen bei Verdauung und Absorption von Nahrung ist der Darm quantitativ das größte und qualitativ eines der entscheidenden Immunorgane des menschlichen Körpers. In der Darmschleimhaut befinden sich mehr als 70% aller Immunzellen, und knapp 80% aller Abwehrreaktionen laufen hier ab. Einerseits müssen ständig mögliche Infektionserreger abgewehrt werden, die vor allem durch die Nahrung aufgenommen werden, andererseits besteht gegenüber vielen körperfremden Eiweißen und Bakterien sowie der körpereigenen mikrobiellen Zönose eine meist fein austarierte Toleranz. An diesen Aufgaben sind zunächst die Darmflora, das Darmepithel und das intestinale Immunsystem beteiligt, wobei die Darmflora die beiden Letzteren beeinflusst und gleichzeitig sehr sensibel auf Störungen reagiert. Angesichts der wachsenden Kenntnisse über die unspezifische Immunabwehr gewinnt deren Betrachtung als komplexes, hoch aktives System an Bedeutung. Äußere Faktoren wie Medikamenteneinnahme, Stress, verschiedene Umweltfaktoren, aber auch Alter können dieses biologische Orchester aus dem Takt bringen. In jüngster Zeit belegt eine wachsende Zahl klinischer Beobachtungen und kontrollierter Studien zu verschiedenen Indikationen (z. B. Winterinfektionen, Durchfallerkrankungen bei Kindern, Obstipation, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Allergien), dass Probiotika in der Lage sind, Störungen auszugleichen und die normalen Darmfunktionen sowie die Immunabwehr zu unterstützen.

Grundlagen

Darmflora

Bei der Gesamtheit der intestinalen Mikroorganismen, üblicherweise als Darmflora zusammengefasst, handelt es sich um eine Mikrobiota. Bis zu 100 Billionen einzelne Organismen der zu den Prokaryonten gehörenden Bakterien besiedeln den menschlichen Darm, sie finden sich auf der Schleimhaut, dem Lumen und den Fäzes. Bisher weiß man, dass von den etwa 4000 bekannten rezenten Prokaryontenarten 400–500 im gastrointestinalen Trakt leben; diese Zahl wird aufgrund molekularbiologischer Analysen wahrscheinlich noch ansteigen [1]. Während bei gesunden Erwachsenen das Milieu im Magen und oberen Dünndarm eine geringere Besiedlung zulässt (10^1 – 10^4), werden im Dickdarm 10^{11} – 10^{14} Organismen pro Gramm Darminhalt nachgewiesen. Die Mukosa-assoziierten Bakterienarten sind im Dickdarm gleichmäßig verteilt [2] (Abb. 1). Die Darmflora eines Erwachsenen besteht neben Hefen überwiegend aus Bakterien der Gattungen *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium*,

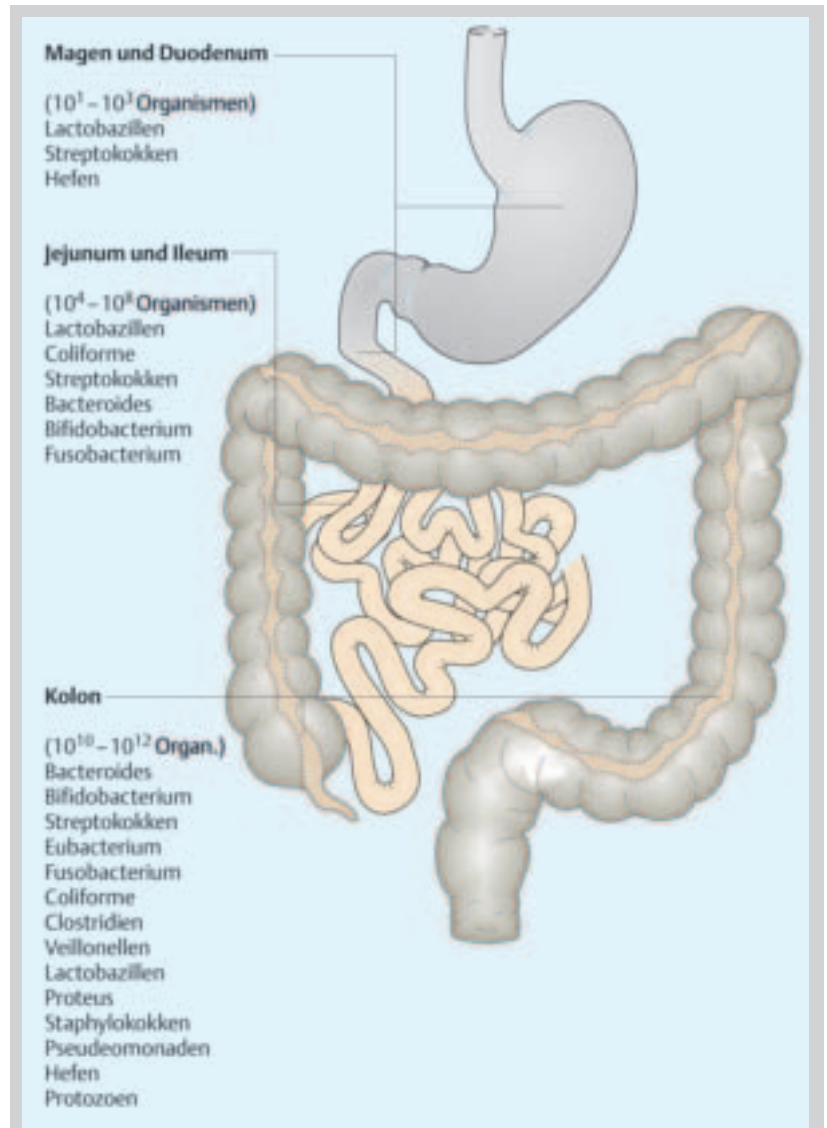


Abb. 1 Verteilung der Mikroorganismen im Gastrointestinaltrakt.

Streptococcus, Lactobacillus, Enterokokken, Clostridien und Bacillus (Abb. 2). Die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota ist individuell unterschiedlich und wird sowohl durch äußere Faktoren wie Ernährung, als auch genetisch beeinflusst. So ähneln sich die Mikrobenzönosen bei eineiigen Zwillingen stärker als bei nicht miteinander verwandten Personen [3] (Abb. 3).

Die Darmbakterien beeinflussen wesentlich die Physiologie ihres Wirtes und die Barrierefunktion des Darmepithels. Sie schützen vor dem Eindringen und der Vermehrung exogener Infektionserreger vermutlich aufgrund folgender Mechanismen:

- Sie entziehen durch ihren Stoffwechsel pathogenen Keimen Nährstoffe.
- Sie konkurrieren um Adhäsionsmoleküle im Darmepithel (insbesondere positiv wirkende Bifidobakterien und Laktobazillen).
- Vor allem Milchsäurebakterien produzieren Bakteriozine zur Erhaltung der eigenen Population.
- Sie beeinflussen die Defensinproduktion.
- Sie erniedrigen während der Nahrungsfermentation und durch die Bildung kurzkettiger Fettsäuren den pH-Wert und hemmen so das Wachstum verschiedener Bakterien.
- Sie stimulieren die Produktion von sekretorischem IgA.

Darmbakterien schützen vor dem Eindringen und der Vermehrung exogener Infektionserreger.



Abb. 2 Bifidobakterien

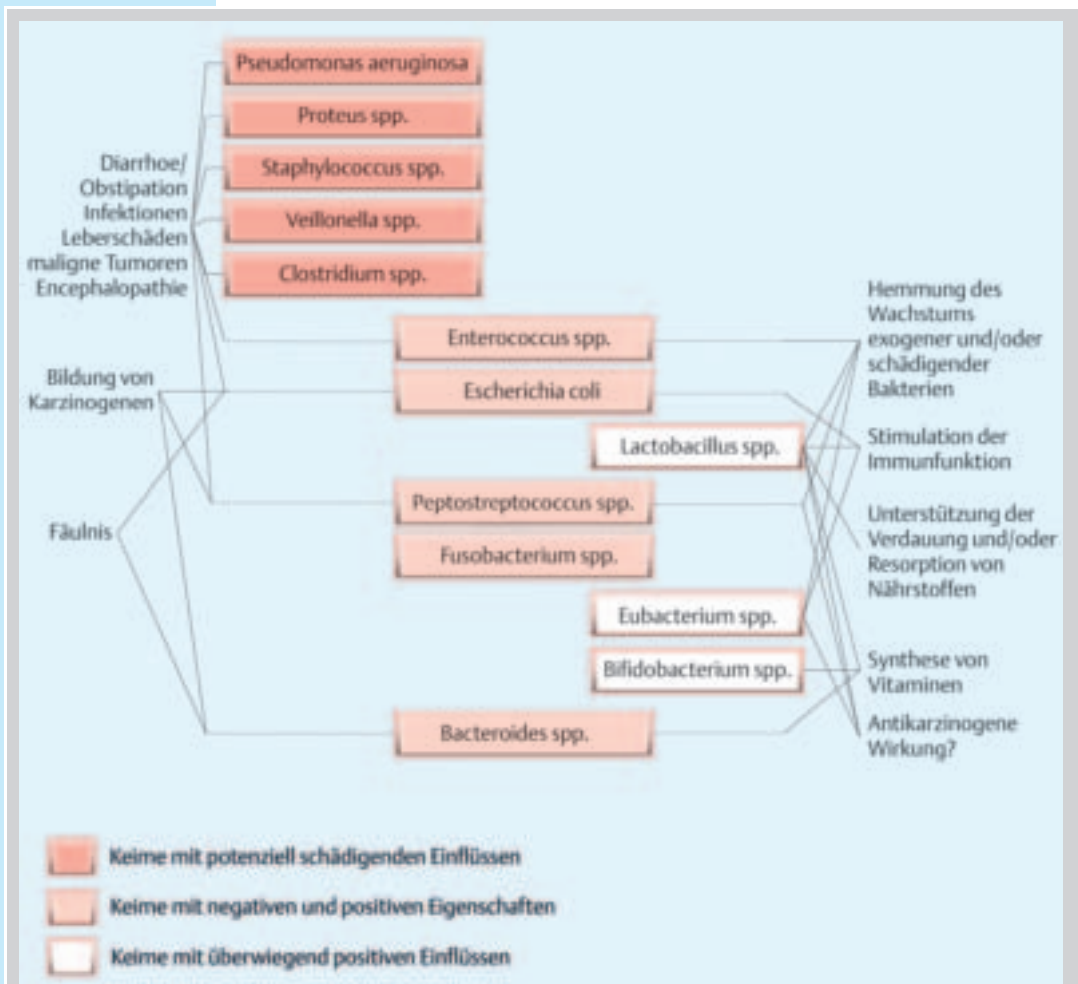


Abb. 3 Übersicht über pathogene und gesundheitsfördernde Mikroorganismen.

Je nach Mikrobenart werden im Stoffwechsel verschiedene weitere antimikrobiell wirkende Substanzen gebildet, unter anderem organische Säuren, Wasserstoffperoxid oder Biosurfactant (Liposaccharid).

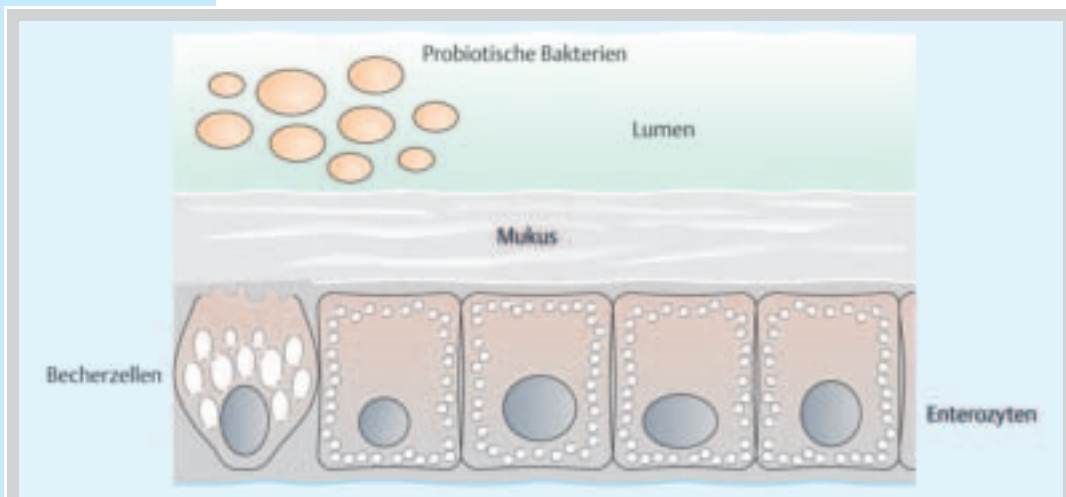


Abb. 4 Schematischer Darmepithelquerschnitt.

Kurzkettige Fettsäuren sind beteiligt an der Regulierung der Darmperistaltik und des Zucker- sowie Fettstoffwechsels, sie wirken antimikrobiell.

Gleichzeitig unterstützt der bakterielle Abbau von bestimmten Kohlenhydraten und Proteinen den Körper bei der Energieverbrennung. Im terminalen Ileum und proximalen Kolon werden Kohlenhydrate wie resistente Stärken, pflanzliche Polysaccharide (Ballaststoffe) und Oligosaccharide durch Fermentation abgebaut – hauptsächlich von den Gattungen *Bacteroides*, *Ruminococcus* und *Eubacterium*. Die Proteinverwertung erfolgt überwiegend im terminalen Kolon. Als Zwischenprodukte der Fermentation entstehen unter anderem Ethanol und Laktat, an deren Bildung insbesondere Laktobazillen und Bifidobakterien beteiligt sind. Die schließlich gebildeten Stoffwechselverbindungen sind Gase (Wasserstoff, Kohlendioxid, Methan) und kurzkettige Fettsäuren (v.a. Essig-, Propion- und Buttersäure). Letztere regulieren zum Beispiel die Darmperistaltik und den Zucker- und Fettstoffwechsel und wirken ebenfalls antimikrobiell. Kurzkettige Fettsäuren führen weiterhin zu vermehrter Durchblutung der Darmmukosa, erhöhter Darmmotilität und verkürzter Transitzeit. Außerdem haben sie großen Anteil an der Energieversorgung des Körpers, insgesamt liefern sie etwa 30% des Bedarfs. Essigsäure wird in den peripheren Geweben genutzt und Propionsäure in der Leber zur Gluconeogenese. Die Schleimhaut des Dickdarms deckt ihren Energiebedarf zu über 80% aus der Buttersäure.

Darmepithel

„Tight junctions“ (Zonula occludens) verhindern den parazellulären Molekültransport durch das Epithel.

Zur Resorption von Nahrungsbestandteilen, von Wasser und Elektrolyten und für die Funktion als Barriere (Mukosablock) gegenüber schädlichen Substanzen ist die äußerste Schicht der Darmschleimhaut mit zylindrischen Epithelzellen (Enterozyten) ausgekleidet. Die Barrierefunktion wird durch Bänder aus Membranproteinen gewährleistet, die im apikalen Bereich der seitlichen Zellmembranen die Epithelzellen eng aneinander binden. Diese „tight junctions“ (Zonula occludens) verhindern den parazellulären Molekültransport durch das Epithel. Die zwischen den Enterozyten liegenden Becherzellen bilden den das gesamte intestinale Epithel überziehenden Mucus (Abb. 4).

Daneben sind im Darmepithel auch spezialisierte Immunzellen (intraepitheliale Lymphozyten, dendritische Zellen) lokalisiert, die eine wichtige Funktion innerhalb des intestinalen Immunsystems einnehmen. Eine weitere Besonderheit der Darmschleimhaut ist die hohe zelluläre Regenerationsrate und damit der ständige Ersatz abgeschilfter Zellen.

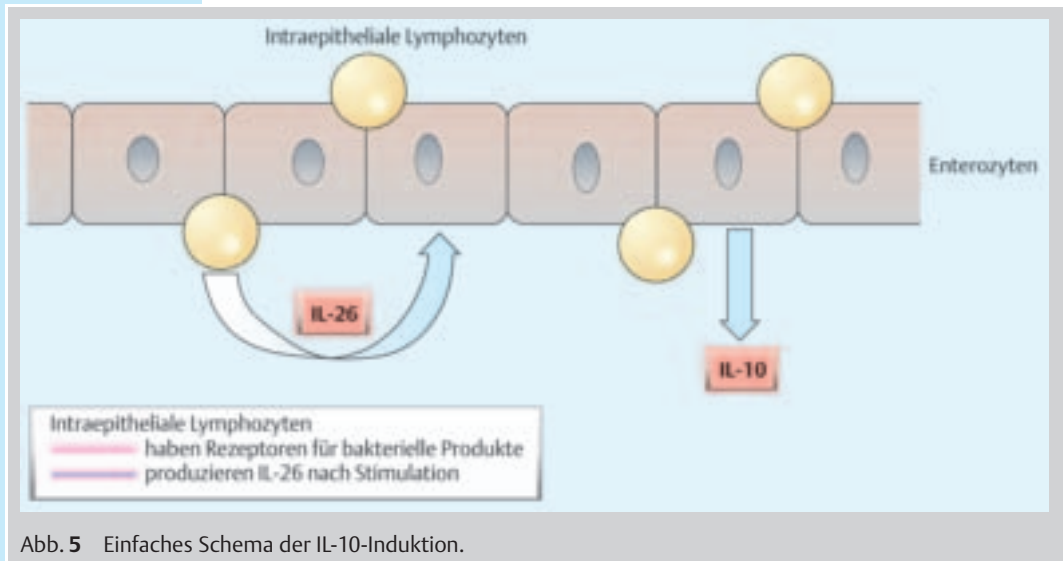


Abb. 5 Einfaches Schema der IL-10-Induktion.

Die Zellen und Gewebe des intestinalen Immunsystems werden auch als Darm-assoziiertes lymphatisches Gewebe (GALT = Gut Associated Lymphatic Tissue) bezeichnet.

Antigene aus dem Darmlumen werden von Microfold-Zellen (M-Zellen) oder dendritischen Zellen aufgenommen und zu den Peyer-Plaques transportiert, wo durch die Antigenpräsentation T- und B-Lymphozyten aktiviert werden.

Laktobazillen hemmen die IgE-Synthese (das zu allergischen Reaktionen führt) und Laktobazillen sowie Bifidobakterien regen die IgA-Sekretion an.

Intestinales Immunsystem

Die besondere Leistung des Darm-assoziierten Immunsystems besteht darin, zwischen nützlich und schädlich zu unterscheiden – positiv wirkende Darmbakterien und die meisten Nahrungsbestandteile werden toleriert, gegen krankheitsauslösende Mikroorganismen, Viren und Allergene aus der Nahrung wird eine meist effektive Immunantwort mobilisiert. Ohne diese Toleranz bzw. wenn es zu einer adaptiven Immunantwort käme, würden chronisch entzündliche Reaktionen gegen mikrobielle und nutritive Antigene im Darm entstehen. Auf der Grundlage einer physiologischen intestinalen Immunhomöostase sind aber in der Darmmukosa symbiotische Interaktionen zwischen intraluminalen Substanzen, Enterozyten und dem mukosalen zellulären Immunsystem möglich. Zur Aufrechterhaltung dieser Homöostase können probiotische Bakterien beitragen.

Am intestinalen Immunsystem sind Rachen- und Gaumenmandeln, Lymphfollikel, besonders Folliculi lymphatici aggregati im Dünndarm (Peyer-Plaques) und Appendix sowie immunkompetente Mukosazellen (z.B. intraepitheliale Lymphozyten) beteiligt. Die Zellen und Gewebe werden auch als Darm-assoziiertes lymphatisches Gewebe (GALT = Gut Associated Lymphatic Tissue) bezeichnet.

Derzeit geht man davon aus, dass Microfold-Zellen (M-Zellen) oder dendritische Zellen Antigene aus dem Darmlumen aufnehmen und zu den Peyer-Plaques transportieren, wo durch die Antigenpräsentation T- und B-Lymphozyten aktiviert werden. Daraufhin sezernierte Zytokine vermitteln entzündungsfördernde oder -hemmende Immunreaktionen. So führt zum Beispiel Interleukin 12 (IL-12) zur Differenzierung von T-Helferzellen zu entzündungsfördernden Zellen. Ebenfalls durch T-Zell-Zytokine wandeln sich unreife B-Zellen in Immunglobulin A (IgA) produzierende Plasmazellen um. IgA gelangt als sekretorischer Komplex (sIgA) ins Darmlumen und kann dort mögliche Pathogene neutralisieren, ohne Gewebe zerstörende Entzündungsreaktionen hervorzurufen.

Zwischen dem GALT und der Darmmikrobiota gibt es vielfältige Interaktionen. Bakterienbestandteile stimulieren das Abwehrsystem, indem beispielsweise in den interepithelialen Lymphozyten gebildetes IL-26 die IL-10-Produktion in den Enterozyten induziert – IL-10 dämpft die adaptive Immunantwort (Abb. 5). Doch die im Darm ansässigen Bakterien können die Immunreaktion auch

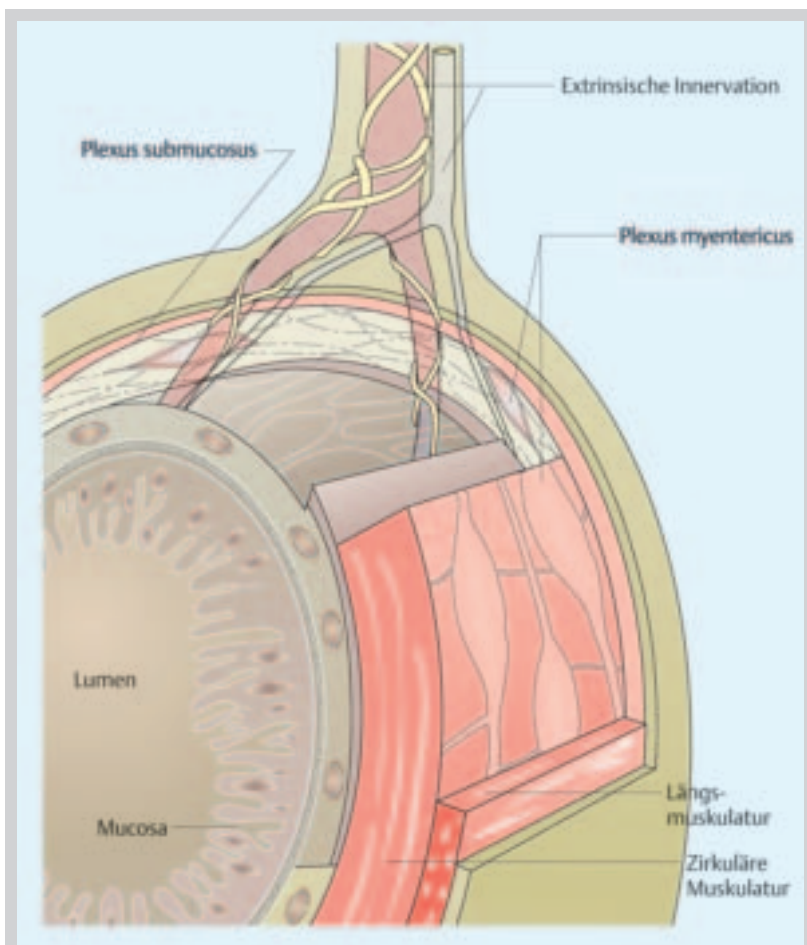


Abb. 6 Plexus submucosa und Plexus myentericus bilden ein gemeinsames Nervengeflecht – das enterische Nervensystem.

direkt beeinflussen. Zum Beispiel hemmen Laktobazillen die Synthese von IgE (das zu allergischen Reaktionen führt) [4], außerdem wird durch Laktobazillen und Bifidobakterien die IgA-Sekretion angeregt.

Enterisches Nervensystem

Die verschiedenen Systeme des Darmes, seine Muskulatur und Gefäße, das Epithel und das Immunsystem, werden vom enterischen Nervensystem (ENS, auch Darmnervensystem) gesteuert. Hier sind die Reaktionsmuster für die normale Motilität und zum Beispiel Erbrechen gespeichert. Morphologisch und funktionell ist es in der Lage, Informationen selbstständig zu integrieren und zu verarbeiten – ähnlich dem ZNS. Die Ganglien des ENS sind eng miteinander verschaltet und es besitzt sensorische, motorische und Interneurone, die über Synapsen im neuronalen Netzwerk verschaltet sind und durch Einflüsse des zentralen und vegetativen Nervensystems in ihrer Aktivität moduliert werden können (Abb. 6). Obwohl das ENS nicht direkt mit dem Darmlumen verbunden ist, kann es luminal Signale registrieren. Die Empfangsstellen sind enterochromaffine Zellen im Epithel, die, angeregt durch mechanische und chemische Signale, Serotonin freisetzen. Der Neurotransmitter gibt die Information an das ENS weiter, das dafür mit zahlreichen Serotoninrezeptoren ausgestattet ist. Das „Bauchhirn“, dessen Hauptaufgabe im Durchmischen und Transport des Nahrungsbreis besteht, wird nicht nur durch die luminalen Nahrungsbestandteile, Bakterien und Toxine reguliert. Hieran sind sowohl höhere nervale Zentren wie

Das enterische Nervensystem steuert verschiedene Systeme des Darmes: Muskulatur und Gefäße, Epithel und das darmassoziierte Immunsystem.

Bei gesunden Personen verändert Stress das Gleichgewicht der Bakterienpopulationen und die Barrierefunktion.

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

auch endogene Mediatorssubstanzen wie Histamin und Zytokine beteiligt, wodurch auch die Interaktion zwischen ENS und mukosalem Immunsystem gegeben ist.

Störfaktoren

Die gesunde Eubiose der den Darm besiedelnden Bakterien ist sehr labil. Von der Geburtsstunde an wird die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiotiose von äußeren Faktoren bestimmt und gestört. Während ein Kind durch den Geburtskanal zur Welt kommt, nimmt es Laktobazillen der Mutter auf, beim Kaiserschnitt dagegen Keime aus der Luft oder vom Entbindungspersonal. Wird es gestillt, werden via Muttermilch Laktobazillen und Bifidobakterien übertragen. Die quantitative und qualitative Varianz der intestinalen Mikrobenpopulationen wird bis ins Alter (und dann durch die veränderten Ernährungsgewohnheiten im Alter) durch Ernährung, Krankheiten, Medikation (z. B. Antibiotika), aber auch durch altersbedingte Prozesse selbst beeinflusst. Bei alten Menschen verändern sich sowohl die physikochemischen Bedingungen im Darm als auch die Dicke des Darmepithels, was die Ursache für die im Alter zunehmenden Veränderungen der Darmflora sein könnte. Aber auch Stress, Kälte und Verletzungen stören die Eubiose. Bei gesunden Personen verändert Stress (seelisch und/oder körperlich) das Gleichgewicht der Bakterienpopulationen und die Barrierefunktion.

Im Falle einer geschwächten Barrierefunktion können pathogene Bakterien oder Viren eine Schleimhautreaktion hervorrufen, die bei stärkerer Ausprägung zu einer vom Darm-assoziierten Immunsystem ausgelösten Entzündungsreaktion führt. Bei intensiven lokalen Reaktionen wird auch die Darmwand und dadurch die Darmpassage beeinträchtigt. Diarrhö und Obstipation können die Folgen sein.

Probiotika

Allgemeines und Definition

Bereits seit Jahrtausenden werden Mikroorganismen zur Lebensmittelkonservierung verwendet (Fermentation mit Milchsäurebakterien). Doch erst seit dem Ende des 19. Jahrhunderts werden sie industriell als Starterkulturen in der Sauerrahmherstellung eingesetzt. Während man den gesundheitlichen Nutzen der Bakterienkulturen bereits sehr früh erkannt hat, setzte eine wissenschaftliche Untersuchung zur Beeinflussung der Darmmikroorganismen durch bestimmte Bakterienkulturen erst zu Beginn des letzten Jahrhunderts ein. Basierend auf diesen Untersuchungen kamen Mitte der 1990er-Jahre Milchzubereitungen mit probiotischen Kulturen, sogenannte Probiotika auf den Markt, die einen gesundheitlichen Nutzen versprechen. Per Definition sind Probiotika definierte lebende Mikroorganismen, die in ausreichender Menge in aktiver Form in den Darm gelangen und dadurch positive gesundheitliche Wirkungen erzielen [5]. Daneben gibt es auch Prä- und Synbiotika. Als Präbiotika werden unverdauliche kurzkettige Kohlenhydrate (Fructo-Oligosaccharide, Inulin) bezeichnet, die das Wachstum gesundheitsförderlicher Organismen wie Bifidobakterien und Laktobazillen verstärken und die Absorption von Eisen, Magnesium und Kalzium steigern können. In Synbiotika werden Prä- und Probiotika kombiniert.

Probiotische Lebensmittel

Die probiotische Wirkung ist stammspezifisch, der gesundheitliche Effekt muss im hergestellten Endprodukt nachgewiesen werden.

Um im menschlichen Körper probiotische Wirkungen zu erzielen, wird eine tägliche Dosis von $10^8 - 10^9$ cfu vorausgesetzt.

Von Experimenten mit einem bestimmten Lebensmittelprodukt kann nicht auf das Verhalten (Wirksamkeit, Sicherheit) desselben Inhaltsstoffes in einem anderen Lebensmittelprodukt geschlossen werden.

Herkömmliche Joghurts gelten nicht als probiotisch, weil die herkömmlichen Joghurtkulturen die Magen-Darm-Passage nicht überleben.

Probiotische Bakterien haben eine ausgeprägte Stammspezifität, ihre Eigenschaften variieren in den verschiedenen, aber auch sehr nah miteinander verwandten Stämmen stark.

Produkte, die als probiotische Lebensmittel beworben werden, müssen als funktionelle Lebensmittel einen besonderen gesundheitlichen Nutzen bieten, Lebensmittelqualität aufweisen und dürfen keinerlei schädigende Wirkungen haben. Außerdem sollten Verbraucherinformationen über im Lebensmittel enthaltene Organismen, Mindestkeimzahl und Lagerungsbedingungen vorhanden sein. Die Wirkung einer probiotischen Kultur ist stammspezifisch, das heißt, die wissenschaftlich nachgewiesene Wirkung des einen Stammes kann nicht einfach auch für einen anderen Stamm angenommen werden. Darüber hinaus ist es von Bedeutung, dass der Nachweis des gesundheitlichen Effekts einer probiotischen Kultur nicht an der isolierten Kultur, sondern am Endprodukt erbracht wurde [5]. Ein entscheidender Faktor dafür ist die Wirkkeimzahl, also die Mindestorganismenmenge in der verzehrfertigen Zubereitung. Man geht davon aus, dass physiologische Effekte durch Probiotika erst ab einer Mikrobenzahl von mindestens 10^6 cfu/g (colony-forming units) hervorgerufen werden können. Aus diesem Grund ist beim Menschen eine tägliche Dosis von $10^8 - 10^9$ cfu/g erforderlich, um einen gesundheitlichen Effekt zu erzielen. In diesem Zusammenhang steht auch die Bedingung, dass die lebenden Mikroorganismen bei gegebener Stabilität und Lagerfähigkeit bis zum Ablauf des Mindesthaltbarkeitsdatums in der erforderlichen Zahl lebensfähig bleiben. Schließlich müssen die Kulturen widerstandsfähig gegen Magen- und Gallensäure sein und so die Passage bis in den Dickdarm lebend und aktiv überstehen, wo sie ihre physiologische Wirkung entfalten sollen.

Durch Wechselwirkungen mit anderen Lebensmittelkomponenten oder anderen Bestandteilen der Nahrung kann die Bioverfügbarkeit der relevanten Inhaltsstoffe, ihre Wirksamkeit sowie ihre biologische Wirkung beeinflusst werden. In diesem Zusammenhang ist auch die Auswahl geeigneter Lebensmittel als Träger von Bedeutung. Deshalb kann nicht von klinischen Studien mit einem bestimmten Lebensmittelprodukt auf das Verhalten (Wirksamkeit, Sicherheit) desselben Inhaltsstoffes in einem anderen Lebensmittelprodukt geschlossen werden.

Wie sich schon beim Joghurt gezeigt hat, bietet Milch eine gute Matrix für Bakterien und Hefen. Dabei spielt es keine Rolle, ob es sich um Milchprodukte ohne weitere Zusätze (Naturjoghurts) oder um mit Fruchtzusätzen zubereitete Produkte handelt [6]. Auch in fermentierten Weizenmehlzubereitungen überleben Laktobazillen die Passage bis in den Dickdarm [7].

Seit einiger Zeit sind mit Probiotika angereicherter Quark, Käse und auch Wurst auf dem Markt. Herkömmliche Joghurts werden ungeachtet ihrer gesundheitsförderlichen Eigenschaften (bessere Laktoseverdauung, weniger Symptome einer Laktoseintoleranz, bessere Kalziumresorption) nicht als probiotisch bezeichnet, weil die verwendeten Joghurtkulturen (*Lactobacillus bulgaricus* und *Streptococcus thermophilus*) die Magen-Darm-Passage nicht überleben [8].

Auswahl und Untersuchung geeigneter Probiotikaspezies

Zahlreiche verschiedene Mikroorganismen wurden auf ihre positiven probiotischen Potenziale hin getestet. Da diese Eigenschaften in den verschiedenen, aber auch sehr nah miteinander verwandten Stämmen stark variieren (Stammspezifität), müssen die wirksamsten gezielt und auf wissenschaftlicher Grundlage ausgewählt werden. Um für die ausgewählten Stämme die postulierten Effekte in geeigneter Weise zu belegen, sind 2002 von der WHO folgende Evaluationskriterien erstellt worden:

Tab. 1 Produktneutrale Übersicht gebräuchlicher Probiotika

Lactobacillus Spezies	Bifidobacterium Spezies	andere Milchsäurebakterien	Nicht-Milchsäurebakterien
L. acidophilus	B. adolescentis	Enterococcus faecalis	Bacillus cereus var. toyoi
L. amylovorus	B. animalis	Enterococcus faecium	Escherichia coli Stamm Nissle
L. casei	B. bifidum	Lactococcus lactis	Propionobacterium freudenreichii
L. crispatus	B. breve	Leuconostoc mesenteroides	Sacharomyces cerevisiae
L. delbrueckii supsp. bulgaricus	B. infantis	Pediococcus acidilactici	Sacharomyces boulardii
L. gallinarum	B. lactis		
L. gasseri	B. longum	Sporolactobacillus inulinus	
L. johnsonii		Streptococcus thermophilus	
L. paracasei			
L. plantarum			
L. reuteri			
L. rhamnosus			

- Phäno- und genotypische Bestimmung und Deponierung des probiotischen Stammes im internationalen Kulturregister
- Sicherheitsprüfungen in vitro und in Tierstudien
- Doppelblinde, plazebokontrollierte klinische Studien

Lange Zeit fehlten wissenschaftlich fundierte Nachweise, doch mittlerweile werden die Effekte zunehmend in Studien belegt. Bereits mehrere Untersuchungen entsprechen den WHO-Kriterien, wobei die Dosisfindung und die Pharmakokinetik noch nicht abschließend geklärt wurden.

Für probiotische Nahrungsmittel werden am häufigsten Laktobazillen und Bifidobakterien oder der Hefepilz *Saccharomyces boulardii*, außerdem weitere Milchsäure- und Nicht-Milchsäurebakterien verwendet (Tab. 1). Die für probiotische Zubereitungen verwendeten Stämme sind im Allgemeinen gut verträglich und werden zum Beispiel von der amerikanischen Food and Drug Administration als GRAS (generally recognized as safe) eingestuft. Bei einigen probiotischen Kulturen, die nicht in Lebensmitteln, sondern in probiotischen Arzneimitteln eingesetzt werden (z. B. *E. coli* Nissle, *Lactobacillus helveticus* und *acidophilus*, siehe hierzu auch entsprechende Fachinformationen), können gelegentlich vermehrte Blähungen bzw. Oberbauchbeschwerden auftreten. Die postulierten und in zunehmendem Maße klinisch nachgewiesenen Effekte gelten nur für den jeweiligen untersuchten beziehungsweise im Lebensmittel verwendeten Stamm (Stammspezifität) [9,10].

Wirkungsmechanismen

Hinsichtlich der zugrunde liegenden Wirkungsmechanismen lieferte die Forschung der letzten Jahre viele Erklärungsmodelle für die immunmodulatorischen Auswirkungen der Interaktionen zwischen Mikroorganismen und Darmepithel beziehungsweise Immunzellen. Der Verzehr probiotischer Lebensmittel verändert messbar die Zusammensetzung der Darmbakterien zugunsten der gesundheitsförderlichen Stämme [11]. Die Anzahl der im Stuhl nachweisbaren Laktobazillen und Bifidobakterien wird erhöht, die von Clostridien und Enterokokken dagegen verringert. So beeinflussen durch Verzehr angesiedelte Laktobazillen nicht nur das Wachstum potenziell pathogener Mikroorganismen, sie produzieren auch kurzkettige Fettsäuren, sind an der Beseitigung toxischer

Der Verzehr probiotischer Lebensmittel verändert messbar die Zusammensetzung der Darmbakterien zugunsten der gesundheitsförderlichen Stämme.

Durch Verzehr in den Darm gelangte Laktobazillen beeinflussen die Kontrolle potenziell pathogener Mikroorganismen, produzieren kurzkettige Fettsäuren, sind an der Beseitigung toxischer Substanzen beteiligt und stimulieren das Immunsystem im Darm und im übrigen Körper.

Wirkungsmechanismen mit zentraler Bedeutung sind: Schaffung eines sauren Milieus, Erhöhung der Phagozytoseaktivität der Granulozyten, Produktion von Bakteriziden.

Probiotika bewirken einen Anstieg von IL-2-Rezeptor tragenden T-Helferzellen und die Abnahme der intrazellulären Adhäsionsmoleküle ICAM-1, die bei Stress und viralen Infektionen verstärkt vorhanden sind.

Probiotika fungieren als nichtpathogener Reiz, der zur Entzündungshemmung führt.

Substanzen beteiligt und stimulieren das Immunsystem im Darm und übrigen Körper. Bifidobakterien sind unter anderem beteiligt an der Normalisierung der Darmflora nach Antibiotikatherapie, Vitaminproduktion (B, K, Folsäure), Senkung des Blutammoniakspiegels und der Serumcholesterinwerte, Wachstumshemmung pathogener Keime (Laktat- und Azetatproduktion) und Immunmodulation. Voraussetzung dafür ist die Adhäsion der probiotischen Organismen an der intestinalen Mukosa.

Einige Wirkungsmechanismen scheinen besonders bedeutend zu sein: So beispielsweise die Schaffung eines sauren Milieus, die Erhöhung der Phagozytoseaktivität der Granulozyten und die Produktion von Bakteriziden.

Während die Interaktion zwischen Granulozyten und Bakterienantigenen noch nicht hinreichend aufgeklärt ist, kann zumindest der Effekt der verstärkten Phagozytose in einzelnen Studien gemessen werden. Sie wurde beispielsweise bei gesunden Personen festgestellt, die in einer plazebokontrollierten Doppelblindstudie 2 mal 5 Wochen lang täglich 300 g probiotischen Joghurt (*Lactobacillus acidophilus* und *Bifidobacterium*-Spezies) beziehungsweise konventionellen Joghurt zusätzlich zur üblichen Ernährung aufnahmen [12]. Dabei könnten toll-artige Rezeptoren (TLR, engl.: Toll-like receptor) auf den Oberflächen von Makrophagen und neutrophile Granulozyten eine Rolle spielen, die bakterielle Bestandteile (Proteoglykane, Lipopolysaccharide, DNA und RNA) erkennen und daraufhin die Immunreaktion initiieren. Beim Verzehr von Probiotika kam es außerdem zu einem Anstieg von IL-2-Rezeptor tragenden T-Helferzellen und einer Abnahme der intrazellulären Adhäsionsmoleküle ICAM-1, die bei Stress und viralen Infektionen verstärkt vorhanden sind.

TLR spielen auch bei der Produktion antibakterieller Substanzen eine Rolle. Über diese Rezeptoren könnten probiotische Bakterien in den Paneth-Zellen des Dünndarms die Produktion des auch antimikrobiell wirkenden Proteins Angiogenin induzieren [13].

Zu den immunmodulatorischen Möglichkeiten der Probiotika zählt außerdem die funktionelle und phänotypische Beeinflussung intestinaler dendritischer Zellen. Die Antigen präsentierenden Zellen haben ständig Kontakt mit verdauten und körpereigenen Mikroorganismen. Nach Stimulation induzieren sie die T-Zell-Antwort und produzieren Zytokine, die weitere Immunzellen aktivieren. Die Probiotikastimulation *in vitro* führt nicht zu einer erhöhten T-Zell-Proliferation, aber zu einer verstärkten IL-10-Freisetzung [14]. Probiotika fungieren demnach als nichtpathogener Reiz, der zur Entzündungshemmung führt.

Anwendungsgebiete

Da probiotische Lebensmittel keine Arzneimittel sind, dienen sie auch nicht der Therapie von Krankheiten. Wegen ihrer belegten Effekte auf verschiedene Körperfunktionen können sie aber präventiv oder in der Krankheitsbehandlung z. B. bei den folgenden Indikationen unterstützend eingesetzt werden: Extraintestinale Infektionskrankheiten, Darminfektionen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Obstipation und Allergien.

Infektionskrankheiten allgemein

Während die exakten Zusammenhänge zwischen oraler Probiotikagabe, Stimulation des intestinalen Immunsystems und Beeinflussung von Infektionen der

Die Supplementierung mit Probiotika kann die Dauer einer Infektion und die Ausprägung der Symptome lindern.

Bei Störungen der mukosalen Barrierefunktion ist folgende Probiotikawirkung wahrscheinlich: Wiederherstellung des mikrobiellen Gleichgewichts und Metabolismus, damit Rekonstruktion der Barriere auf epithelialer und/oder immunologischer Ebene.

oberen Luftwege noch nicht aufgeklärt sind, belegen Studien, dass die Supplementierung mit Probiotika, entweder mit einem einzelnen Stamm oder Gemischen, als Zubereitung mit fermentierter Milch oder als Kapsel, die Dauer einer Infektion und die Ausprägung der Symptome lindern kann.

Die Stämme *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) und *L. paracasei* verstärken die Immunantwort bei generalisierter Infektion. Sie wurden mit einer Dosis von 10^{10} cfu/d gegenüber Placebo bei gesunden Probanden untersucht, bei denen die generalisierte Infektion durch eine Polioschluckimpfung simuliert wurde [15]. Die Gabe beider Stämme erhöhte die Titer neutralisierender Antikörper gegenüber dem Poliovirus und beeinflusste die Polio-spezifische Produktion von IgA und IgG im Serum. Mit einem Gemisch aus *L. gasseri*, *B. bifidum* und *B. longum* (Dosis 10^7 cfu/Kapsel), plus Vitamine und Mineralstoffe können gegenüber Placebo (nur Vitamine und Mineralstoffe) Erkältungsepisoden geringfügig um durchschnittlich 2 Tage, die Gesamtsymptomatik (Schluckbeschwerden, Schnupfen, Fieber) und die Fieberhäufigkeit signifikant reduziert werden [16]. Auf die Inzidenz von respiratorischen und gastrointestinalen Winterinfektionen hat die Probiotikaaufnahme zwar keinen Einfluss, mit dem Stamm *L. Casei* *Denfensis* verkürzen sich aber die Episoden, und die mittlere Maximaltemperatur des Fiebers nimmt ab [18]. Interessanterweise beeinflussen Probiotika nicht nur die intestinale mikrobielle Zusammensetzung, sondern auch die Kolonisation mit potenziell pathogenen Bakterien in der Nase [18]. Während herkömmlicher Joghurt in dieser Hinsicht ohne Effekt bleibt, reduziert fermentierte Milch mit *L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus*, *Bifidobacterium* sp. das nasale Auftreten von potenziellen Krankheitserregern wie *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, β -hämolytische Streptokokken und *Haemophilus influenzae* deutlich.

Infektionen und entzündliche Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes

Bei intestinalen Erkrankungen kommt es häufig zur Störung der mukosalen Barrierefunktion und folglich zur Veränderung der Permeabilität. Möglich ist, dass hier die Probiotikawirkung ansetzt: Wiederherstellung des mikrobiellen Gleichgewichts und Metabolismus, damit Rekonstruktion der Barriere auf epithelialer und/oder immunologischer Ebene. Zwar kann zum Beispiel *L. casei* *denfensis* die Mukosaadhäsion enteropathogener *E. coli* (EPEC) nicht verhindern, aber durch EPEC-induzierte Schäden, gemessen am transepithelialen elektrischen Widerstand und an der ZO-1 („tight junction“-assoziiertes Polypeptid)-Umverteilung, verhindern und damit die normale parazelluläre Permeabilität erhalten [19]. Die Anwesenheit von Bakterien mit probiotischer Wirkung verändert auch die Zytokinsekretion. Experimentell kann in normalem und entzündetem Darmgewebe die durch *E. coli* stimulierte TNF α -Produktion durch *L. casei* *denfensis* antagonisiert sowie die IL-8-Freisetzung reduziert werden [20].

Diarrhö

Da die Darmbarriere bei Neugeborenen und Kleinkindern noch nicht ausgereift ist, treten Diarrhöepisodes auch in industrialisierten Ländern häufig auf. Es konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, durch den Verzehr verschiedener Laktobazillus-Stämme den Krankheitsverlauf bei Diarrhö abzuschwächen. *L. casei* und *L. acidophilus* sind geeignet, die Vermeidung gastrointestinaler Funktionsstörungen bei gefährdeten Kindern grundsätzlich zu unterstützen. Mit *L. rhamnosus* GG wird die Dauer akuter Diarrhöen bei hospitalisierten Kindern verkürzt. Ebenso verringert sich die Dauer mit *L. casei* *denfensis*, wobei dieser Stamm darüber hinaus die Zahl der Rotaviren und die Schwere akuter Diar-

Laktobazillen verringern die Dauer und die Schwere akuter Diarrhöen bei Kindern.

rhöen reduziert [21,22]. Die Effekte werden einerseits der Wiederherstellung des mikrobiellen Gleichgewichts im Darm zugeschrieben, andererseits dem modulatorischen Einfluss besonders von Laktobazillen auf das nichtspezifische Immunsystem. So konnten in Studien bei Personen, deren Immunstatus durch psychischen oder physischen Stress (Prüfungen bzw. Sport) geschwächt war, die Immunantwort mit *L. casei* defensis verbessert werden [23,24].

Auch die Dauer und die Häufigkeit von Antibiotika-assoziierten Diarrhöen lässt sich durch den Einsatz von Probiotika (verschiedene *Lactobazillus*- und *Bifidobakterium*-Arten sowie *Saccharomyces boulardii*) reduzieren. Bei 202 mit Antibiotika behandelten Kindern zwischen 0,5 und 10 Jahren traten in der Gruppe, die zusätzlich Probiotika erhielten, nur bei 8% der Patienten Diarrhöen auf, während der Anteil in der Plazebo-Gruppe 26% betrug [25a]. Auch bei 18–65 Jahre alten Erwachsenen konnten probiotische Bakterien die Durchfallhäufigkeit gegenüber Plazebo zwischen 10 und 16,6% senken [6]. Zusätzlich traten hier in den Probiotika-Gruppen vor und nach der Antibiose weniger und weniger starke Leibschmerzen und Symptome wie Blähungen, Aufstoßen oder Sodbrennen auf, was mit der Normalisierung der Darmflora durch die Probiotika in Zusammenhang gebracht wird.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Die Ätiologie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) ist noch unbekannt. Unter anderem werden genetische, immunologische und Umweltfaktoren als Ursachen diskutiert. Sowohl ein Ungleichgewicht der intestinalen Mikrobiota als auch die fehlgesteuerte uneingeschränkte Immunantwort auf die kommensalen Bakterien scheinen bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Entzündung entscheidend zu sein. Hieraus ergaben sich bei diesen Erkrankungen verschiedene Möglichkeiten, die Therapie durch Probiotika zu unterstützen.

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa erwies sich der probiotische *E.-coli*-Stamm Nissle in der Remissionserhaltung als ebenso wirksam wie der Goldstandard Mesalazin [25]. Beim Morbus Crohn dominieren in den frühen und chronischen ilealen Läsionen pathogene *E. coli*, die an die Epithelzellen anheften, in sie eindringen und sich in den Makrophagen vermehren können. Bei der In-vitro-Infektion mit adhären-invasiven *E. coli* hat sich gezeigt, dass Probiotika präventiv und kurativ wirksam sein können. Sowohl die Präinkubation als auch die Koinkubation mit *L. casei* defensis vermindert deutlich die Adhäsion und Invasion von *E. coli*, wobei der Effekt bei Koinkubation noch stärker ausfiel [26]. Auf immunologischer Ebene spielt mit hoher Wahrscheinlichkeit $\text{TNF}\alpha$ eine zentrale pathogenetische Rolle. Durch die Interaktion probiotischer Bakterien (hier Laktobazillen) mit immunkompetenten Zellen wird die verstärkte Produktion des proinflammatorischen Botenstoffs in entzündetem Darmepithel von M.-Crohn-Patienten herunterreguliert. Dieser Effekt wurde in entzündetem Gewebe nicht beobachtet [27].

***H.-pylori*-Infektion**

Akute und chronische Magenschleimhautentzündungen, Magengeschwüre Zwölffingerdarmgeschwüre – für diese Erkrankungen gilt die Infektion mit *Helicobacter pylori* als Hauptursache. Außerdem wird das Bakterium mit Magentumoren, Arteriosklerose und Diarrhöen bei Kindern in Verbindung gebracht. Zumindest bei Vorliegen weiterer gastrointestinaler Symptome wird auch bei Kindern die Eradikation mit der Tripeltherapie (Omeprazol, Amoxicillin, Clari-

Durch die Interaktion probiotischer Bakterien mit immunkompetenten Zellen wird die verstärkte Produktion von proinflammatorischem $\text{TNF}\alpha$ in entzündetem Darmepithel von M.-Crohn-Patienten herunterreguliert.

Bei Kindern kann die Eradikationsrate der Tripeltherapie durch Probiotikagabe erhöht werden.

Probiotika verkürzen die Transitzeit bei jüngeren und älteren erwachsenen Frauen und Männern; der Effekt scheint dosisabhängig zu sein.

Bei Neugeborenen können durch Probiotika auch langfristige präventive Wirkungen erzielt werden.

thromycin) empfohlen. Allerdings gilt es noch, das optimale Dosisregime zu finden. Neben den bekannten positiven Effekten von Laktobazillen kann mit ihnen *in vitro* auch die Anhaftung von *H. pylori* an Zellen der Magenwand inhibiert werden. Eine aktuelle prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblind kontrollierte Studie an 86 symptomatischen Kindern ergab, dass mit der zusätzlichen Gabe von Laktobazillen (fermentierte Milch) die Eradikationsrate der Tripeltherapie erhöht werden konnte [28].

Verschiedene Darmbeschwerden

Verdauungsstörungen wie Blähungen, Verstopfung oder Reizdarm sind in westlichen Industrienationen sehr häufig (10–25%). Die Häufigkeit nimmt bei Männern und Frauen mit steigendem Alter zu. Symptome wie Völlegefühl, geblähter Bauch oder unvollständige Darmentleerung hängen mit einer verlängerten Verweildauer des Stuhls besonders im Dickdarm zusammen. Um die Transitzeit zu verkürzen oder tatsächliche Verstopfungen (> 72 Stunden) aufzuheben, sollte zunächst auf Bewegung, flüssigkeits- und ballaststoffreiche Ernährung geachtet werden. Sollten allgemeine Maßnahmen nicht erfolgreich sein, werden Füll- und Quellstoffe, Laxanzien, Klistier, Zäpfchen oder beim Reizdarmsyndrom auch Spasmolytika beziehungsweise Analgetika eingesetzt. Mehrere Studien der letzten Jahre ergaben eine Transitzeitverkürzung bei jüngeren (18–45 Jahre) und älteren (50–75 Jahre) erwachsenen Frauen und Männern, die probiotische Milchzubereitungen mit Joghurtkulturen und einem *Bifidobacterium animalis*-Stamm zu sich nahmen (zwischen 10 und 14 Tagen 2–3-mal täglich 125 g oder 250 g) [29–32]. Bei den jüngeren Erwachsenen wurde beobachtet, dass die Reduktion sich zwar nicht signifikant, aber deutlicher ausprägte, je länger die initiale Transitzeit war [29]. Dieser Effekt wurde auch bei älteren Erwachsenen festgestellt. Hier erreichte die Transitzeitverkürzung etwa 40%, wenn die initiale Transitzeit ≥ 40 Stunden betrug (ca. 10% bei < 40 Stunden Transitzeit) [31]. Dabei scheint auch eine Dosisabhängigkeit zu bestehen. So erreicht die Transitzeitverkürzung bei den älteren Probanden, die mehr als 50 Stunden keinen Stuhlgang hatten, knapp 28% beim täglichen Verzehr von 125 g Probiotikazubereitung beziehungsweise gut 38% bei 250 g täglich [32].

Allergien und Neurodermitis

Die Ursache für den starken Anstieg von Pollinosis und Neurodermitis in den Industrieländern ist noch nicht aufgeklärt. Auf der Basis epidemiologischer Untersuchungen scheint der hohe hygienische Standard besonders in Städten eine zentrale Bedeutung zu haben. Nach der daraus abgeleiteten Hygienehypothese fehlt dem mukosalen Immunsystem der Stimulus durch Bakterien oder ihren Produkten. Bei Kindern und besonders bei Säuglingen scheinen probiotische Mikroorganismen die immunologische Toleranzentwicklung zu fördern und vor bestimmten Allergien und Atopie zu schützen beziehungsweise sie lindern zu können, was auf die Modifikation der noch nicht ausgereiften mikrobiellen Besiedlung des Darms zurückzuführen sein dürfte. So verbessert beispielsweise *L. rhamnosus* GG bei Säuglingen mit atopischer Dermatitis das Hautbild [33]. Wird dieser Laktobazillus bei familiärem Risiko für ein atopisches Ekzem der Mutter rechtzeitig perinatal und anschließend der stillenden Mutter und dem Kind gegeben, kann nach 2–4 Jahren beim Kind die Inzidenz für die Erkrankung um die Hälfte verringert werden [34, 35]. Bei Neugeborenen können durch Probiotika auch langfristige präventive Wirkungen erzielt werden. So erreichte die Gabe von *E.-coli*-Stämmen ein geringeres Auftreten von Allergien und rezidivierenden Infekten auch nach 10–20 Jahren [36].

Zusammenfassung

Eine intakte mikrobielle Lebensgemeinschaft beeinflusst entscheidend die Schutzfunktionen des Darms und, abhängig von ihrer Zusammensetzung, die Entwicklung und Funktion des Immunsystems. Auch von außen zugeführte probiotische Bakterien sind in der Lage, den Darm lebend zu erreichen, und durch Interaktion mit dem intestinalen Immunsystem die Immunfunktionen bei Gesunden zu beeinflussen. So können Probiotika insbesondere bei Neugeborenen die Immunantwort bei allergischen Reaktionen abschwächen, zeigen aber auch bei der Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen Erfolg versprechende Ansätze. Daneben kann die Transitzeit des Stuhls durch den Verzehr probiotischer Zubereitungen signifikant verkürzt werden, wovon vor allem ältere Personen profitieren. Doch jede probiotische Kultur hat ihre eigene Charakteristik. So sind probiotische Effekte nicht nur dosisabhängig, sondern auch stammspezifisch. Wissenschaftlich gut dokumentiert sind insbesondere die gesundheitsfördernden Effekte der Gattungen Bifidobakterien und Laktobazillus.

Eine ausführliche Literaturliste ist beim Verfasser erhältlich.

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. Stefan Meuer
Universitätsklinikum Heidelberg, Institut für Immunologie
Im Neuenheimer Feld 305
69120 Heidelberg
E-mail: m66@ix.urz.uni-heidelberg.de

Impressum

Thieme-Refresher
Ernährungsmedizin
Probiotika in Prophylaxe und
Therapie. Grundsätzliche Be-
deutung und Anwendungsrelevanz

Autor:
Prof. Dr. med. Stefan Meuer
Universitätsklinikum Heidelberg
Institut für Immunologie
Im Neuenheimer Feld 305
69120 Heidelberg

Konzeption und Umsetzung:
Joachim Ortleb
Georg Thieme Verlag KG
Redaktion Fachzeitschriften

Wichtige Hinweise

Die CME-Beiträge der Thieme-Refresher Ernährungsmedizin wurden durch die Nordrheinische Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung anerkannt. Thieme ist zur Vergabe der Fortbildungspunkte für diese Fortbildungseinheit berechtigt. Diese Fortbildungspunkte der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung werden von anderen zertifizierenden Ärztekammern sowie, gemäß der Novellierung der DFP-Richtlinien vom 23. 6. 2005 (§ 26 Abs. 3), auch von den österreichischen Ärztekammern anerkannt. Die Vergabe der Fortbildungspunkte ist nicht an ein Abonnement gekoppelt!

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Broschüre abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf dem Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.**

Die Realisierung dieses Thieme-Refreshers wurde von der Firma Danone GmbH, Haar, finanziell unterstützt.

© 2006 Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart

Unsere Homepage: <http://cme.thieme.de>

Printed in Germany

Satz: Ziegler + Müller, text form files, Kirchentellinsfurt

Fragen

CME Fragebogen

Nur jeweils eine Antwort ist die passende Lösung.

1 Welche Aussage zur mikrobiellen Besiedlung der Darmabschnitte ist richtig?

- A Mukosa-assoziierte Bakterien sind im Magen-Darm-Trakt gleich verteilt.
- B Das Dünndarmmilieu lässt eine Besiedlung von max. 10^6 Organismen/g Darminhalt zu.
- C Der Dickdarm ist mit $10^{11} - 10^{14}$ Organismen/g Darminhalt besiedelt.
- D Im Gastrointestinaltrakt finden sich $\frac{1}{3}$ aller bekannten Prokaryontenarten.
- E Alle intestinalen Bakterienarten sind in jedem Darmabschnitt vertreten.

2 Welche Aussage ist richtig? Bakterien erfüllen ihre Schutzfunktion, indem sie ...

- A durch pH-Wert-Erhöhung das Wachstum verschiedener Bakterien hemmen.
- B sie die Adhäsionsmoleküle pathogener Keime besetzen.
- C sie pathogenen Bakterien Nährstoffe entziehen.
- D sie organische Säuren neutralisieren.
- E sie ihre eigene Population mit kurzkettigen Fettsäuren schützen.

3 Welche Aussage ist richtig?

- A Die Gattungen Bacteroides, Ruminococcus und Eubacterium entziehen dem Körper Energie.
- B Der Energiebedarf der Kolonmukosa wird zu 80% aus Buttersäure gedeckt.
- C Die Proteinverwertung beginnt im terminalen Ileum.
- D Kurzkettige Fettsäuren entstehen als Zwischenprodukte der Fermentation.
- E Vor allem Hefen bilden Ethanol und Lactat.

4 Welche Aussage zum intestinalen Immunsystem ist falsch?

- A Peyer-Plaques aktivieren T- und B-Lymphozyten.
- B Am GALT sind auch die Rachen- und Gaumenmandeln beteiligt.
- C Intraepitheliale Lymphozyten bilden IL-26.
- D Laktobazillen fördern die IgE- und IgA-Sekretion.
- E Sekretorisches IgA kann im Darmlumen Pathogene neutralisieren, ohne Entzündungen zu provozieren.

5 Welche Aussage ist falsch?

- A Lactobacillus bulgaricus gehört zu den probiotischen Stämmen.
- B Eine tägliche Dosis von min. 10^8 cfu wird beim Menschen für probiotische Wirkungen vorausgesetzt.
- C Untersuchungsergebnisse mit einem definierten Stamm sind nicht auf nah verwandte Stämme übertragbar.
- D Lactobacillus bulgaricus und Streptococcus thermophilus überleben die Magen-Darm-Passage nicht.
- E Die erforderliche Zahl lebender Mikroorganismen muss bis zum Ende der Mindesthaltbarkeit erhalten bleiben.

6 Welche Aussage zu den Wirkungsmechanismen ist falsch?

- A Probiotika erhöhen die Phagozytoseaktivität.
- B Clostridien- und Enterococccen-Populationen werden verkleinert.
- C Toll-artige Rezeptoren reagieren unter anderem auf bakterielle Proteoglykane.
- D Intestinale dendritische Zellen reagieren auf verdaute und körpereigene Mikroorganismen.
- E Bifidobakterien erhöhen den Ammonikaspiegel im Blut.

7 Welche Aussage ist richtig? Die probiotische Wirkung bei Infektionskrankheiten beinhaltet ...

- A die Aufrechterhaltung der Anzahl neutralisierender Antikörper.
- B die Reduktion von Erkältungssymptomen.
- C nicht die Verringerung der Infektionsdauer.
- D nicht die Reduktion nasal auftretender Krankheitserreger.
- E die Verstärkung der Fieberreaktion.

8 Welche Aussage ist richtig?

- A EPEC-induzierte Schäden lassen sich am transepithelialen Widerstand und an der ZO-1-Umverteilung ablesen.
- B Die Verringerung der Schwere akuter Diarrhöen bei Kindern durch Laktobazillen geht auf deren Beeinflussung des spezifischen Immunsystems zurück.
- C Laktobazillen blockieren die EPEC-Adhäsion an die Mukosa.
- D Probiotika vermindern die TNF α -Produktion in nicht entzündetem Gewebe.
- E Auch die Anhaftung von *H. pylori* kann durch Laktobazillen nicht inhibiert werden.

9 Welche Aussage ist richtig?

- A Laktobazillen verkürzen die Gesamttransitzeit.
- B Bifidobakterien verkürzen die Transitzeit nur, wenn die initiale Transitzeit kurz war.
- C Transitzeitverkürzungen scheinen dosisabhängig zu sein.
- D Bei langer initialer Transitzeit haben alle Altersgruppen gleiche Transitzeitverkürzungen.
- E Der Verzehr von 125 g/Tag Probiotikazubereitung ergibt die größte Transitzeitverkürzung.

10 Welche Aussage in Bezug auf Allergien ist richtig?

- A Bei ausgereifter intestinaler Mikrogenbesiedlung haben Probiotika den größten Effekt.
- B Bei Säuglingen verbessern Bifidobakterien das Hautbild.
- C Bei familiärem Risiko für atopisches Ekzem hat nur die postnatale Probiotikagabe einen positiven Effekt.
- D Peri- und postnatale Probiotikagabe an die Mutter und das Neugeborene kann die Inzidenz für atopisches Ekzem beim Kind nach 10–20 Jahren um die Hälfte reduzieren.
- E Die Probiotikawirkung auf die Häufigkeit von Allergien kann 10–20 Jahre anhalten.

Antworten

CME Antwortbogen

Bitte kopieren, ausfüllen und an die unten angegebene Adresse senden.

A. Angaben zur Person

Name, Vorname, akad. Titel: _____

Straße, Hausnr.: _____ PLZ/Ort: _____

Ich bin Mitglied der Ärztekammer: _____

Jahr meiner Approbation: _____

Ich befinde mich in der Weiterbildung zum: _____

Ich habe eine abgeschlossene Weiterbildung in/für: _____

seit/Jahr der Facharztanerkennung: _____

Spezialisierung innerhalb des Fachgebiets: nein ja, welche? _____

Ich möchte folgende Zusatzbezeichnungen erwerben: _____

Ich habe folgende Zusatzbezeichnungen: _____ seit: _____

Ich bin tätig als:

Assistenzarzt Oberarzt Chefarzt in folgender Klinik: _____

Niedergelassener Arzt, seit ____ im Ballungsraum im ländlichen Raum

Sonstiges (bitte eintragen): _____

Führen Sie in Ihrer Praxis diagnostische und therapeutische Auftragsleistungen im Bereich des Fortbildungsthemas durch?

nein ja, welche? _____

Bieten Sie in der Diagnostik und Therapie im Bereich des Fortbildungsthemas Besonderheiten in Ihrer Praxis/Klinik an?

nein ja, welche? _____

Machen Sie diese ggf. als Praxisbesonderheiten geltend?

nein ja, welche? _____

Ich bin Abonnent: ja nein, der Fragebogen ist aus/von: Zeitschrift

thieme-connect Kollegen der Klinik Bibliothek Sonstiges

B. Didaktisch-methodische Evaluation

1. Wie viele Patienten diagnostizieren/behandeln Sie im Zusammenhang mit dem Fortbildungsthema pro Jahr? _____

2. Bitte benennen Sie die 3 wichtigsten für Sie noch offenen Probleme in der Diagnostik des Fortbildungsthemas: _____

3. Bitte benennen Sie die 3 wichtigsten für Sie noch offenen Probleme in der Therapie des Fortbildungsthemas: _____

4. Bezüglich der Diagnostik/Behandlung im Zusammenhang mit dem Fortbildungsthema

fühle ich mich nach Studium des Beitrages in meiner Strategie bestätigt,

hat sich meine Strategie folgendermaßen verändert – bitte benennen:

Ihr Ergebnis

(wird vom Verlag ausgefüllt)

Sie haben ____ von ____ Fragen richtig beantwortet und somit

 bestanden und 3 CME-Punkte erworben nicht bestanden.

Stuttgart, _____

(Stempel/Unterschrift)

5. Wurden aus der Sicht Ihrer täglichen Praxis wichtige Aspekte des Themas
- außer Acht gelassen? nein ja, welche? _____
 - zu knapp abgehandelt? nein ja, welche? _____
 - überbewertet? nein ja, welche? _____
6. Etwa wieviel Prozent des Beitrages haben Ihnen
- zur Auffrischung bereits bekannten Wissens gedient:
 < 10% < 25% < 50% ≥ 50%
 - zur Erweiterung Ihres Spezialwissens gedient:
 < 10% < 25% < 50% ≥ 50%
7. Die Diagnostik/Therapie im Bereich des Fortbildungsthemas wird
- von mir begonnen und vom Hausarzt weitergeführt
 - von mir begonnen und bis zur endgültigen Diagnosestellung bzw. Therapieeinstellung durchgeführt
 - Diagnostik, Therapie und Langzeitkontrolle erfolgen durch mich (in Abstimmung mit dem Hausarzt)
 - von mir überwiegend als Auftrags-/Konsiliarleistung erbracht.
8. Für die Diagnostik/Therapie zum Fortbildungsthema ziehe ich regelmäßig andere Fachgruppen hinzu. nein ja, welche? _____
9. Begeben sich für Sie aus wirtschaftlichen Gründen Limitierungen im Einsatz von im Beitrag genannten Diagnose-/Therapieverfahren?
 nein ja, welche? _____
10. Stehen Ihnen aus logistischen Gründen im Beitrag genannte Diagnose-/Therapieverfahren nicht/nur eingeschränkt zur Verfügung?
 nein ja, welche? _____
11. Die Fragen lassen sich:
- aus dem Studium des Beitrages allein beantworten
 - nur unter Zuhilfenahme zusätzlicher Literatur beantworten
12. Ich habe für die Bearbeitung des Refreshers (inkl. Antwortbogen) _____ Minuten benötigt.

C. Lernerfolgskontrolle

Antworten zum Quiz

(nur eine Antwort pro Frage ankreuzen)

1	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E	6	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E
2	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E	7	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E
3	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E	8	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E
4	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E	9	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E
5	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E	10	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E

D. Erklärung

Ich versichere, dass ich die Beantwortung der Fragen selbst und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe.

Ort/Datum _____

Unterschrift _____

Bitte senden Sie den vollständig ausgefüllten **Antwortbogen (Punkte A bis D)** und einen an Sie selbst adressierten und ausreichend frankierten **Rückumschlag** an den Georg Thieme Verlag KG, Thieme-Refresher, Joachim Ortleb, Postfach 301120, 70451 Stuttgart. **Einsendeschluss ist der 30. 11. 2007** (Datum des Poststempels). Von telefonischen Anfragen bitten wir abzu-sehen. Online-Teilnahme bei <http://cme.thieme.de>.

Entdecken Sie die neuen Seiten der Inneren Medizin



Mehr zur neuen DMW und
kostenloses Testabo unter
www.thieme.de/dmw2006