



Probiotika und Immunsystem



Herausgeber: Prof. Dr. Stefan Meuer, Heidelberg



Die intestinale Abwehr
Einflussfaktoren auf das Immunsystem
Effekte von Probiotika auf das Immunsystem



Prof. Dr. Stefan Meuer
Institut für Immunologie,
Universitätsklinikum
Heidelberg

Der menschliche Körper besitzt ein komplexes Abwehrsystem, das ihn vor inneren und äußeren schädlichen Einflüssen schützt. Das Immunsystem wehrt mit seinen unspezifischen (angeborenen) und spezifischen (erworbenen) Mechanismen exogene Krankheitserreger und Fremdstoffe ab. Zudem werden krankhaft veränderte körpereigene Zellen erkannt und beseitigt. Das größte immunologische Kompartiment des Körpers ist das intestinale mukosaassoziierte Immunsystem GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue).

Nach neueren Erkenntnissen können mit der Nahrung zugeführte probiotische Bakterienkulturen das Immunsystem günstig beeinflussen,

indem sie zur Aufrechterhaltung der physiologischen intestinalen Immunhomöostase beitragen. Der Verzehr von Probiotika kann somit nicht nur einen positiven Einfluss auf das Immunsystem haben, sondern auch zur Prävention und Behandlung allergischer und entzündlicher Reaktionen beitragen.

Die zertifizierte Fortbildung gibt einen Überblick über bislang nachgewiesene Effekte probiotischer Kulturen auf das Immunsystem.

Einfluss von Probiotika auf das Immunsystem

Keywords: unspezifisches und spezifisches Immunsystem | intestinale Abwehr | Störungen des Immunsystems | probiotische Mikroorganismen

■ An der Entstehung der Immunantwort des menschlichen Körpers sind verschiedene Zellsysteme und Organe beteiligt. In den primären lymphatischen Organen (Knochenmark, Thymus) entstehen und reifen Abwehrzellen wie z.B. Leukozyten oder B- und T-Lymphozyten. Diese Immunzellen gelangen in die Blut- und Lymphbahnen und werden in den sekundären (peripheren) lymphatischen Organen, d.h. in den Lymphknoten, den Mandeln, der Milz und dem darmassoziierten Immunsystem (z.B. in den Peyer Plaques) aktiv.

Bei der Immunabwehr sind unspezifische und spezifische Abwehrmechanismen eng miteinander vernetzt und ergänzen sich synergistisch. Der un- bzw. neugeborene Mensch wird zunächst durch Antikörper der Mutter vor Krankheitserregern geschützt, die er über die Plazenta bzw. die Muttermilch aufnimmt (Nestschutz, Leihimmunität). In den ersten Lebensmonaten beginnt die Reifung des Immunsystems, indem der Körper zunächst viele Millionen unterschiedlicher Abwehrzellen bildet und anschließend durch negative Selektion diejenigen eliminiert, die eine Immunreaktion auf körpereigene Strukturen veranlassen würden. Das

Immunsystem lernt, zwischen „eigen“ und „fremd“ zu unterscheiden.

Das unspezifische bzw. angeborene Immunsystem ist von Geburt an funktionsfähig. Diese angeborene Immunabwehr ist in der Lage, Krankheitserreger bereits beim ersten Kontakt mittels zellulärer und humoraler Mechanismen unschädlich zu machen. Phagozyten wie neutrophile, basophile und eosinophile Granulozyten, Makrophagen, Monozyten, Mastzellen oder dendritische Zellen können den Erreger oder Fremdkörper aufnehmen und „verdauen“ (Phagozytose). Diese zellulären Mechanismen werden durch humorale Mechanismen ergänzt, z.B. von in den Körperflüssigkeiten gelösten Faktoren. Dazu gehört auch das Komplementsystem, ein Enzymsystem, das zur Auflösung körperfremder Zellen führt. Das unspezifische Immunsystem wird durch natürliche Barrieren wie Haut oder Schleimhäute, Säuregehalt des Magensaftes, Flimmerepithel der Atemwege und intestinale Mikrobiotika unterstützt.

Die spezifische bzw. erworbene Immunität durchläuft in den ersten Lebensjahren einen Reifungsprozess, um spezifische Abwehrmechanis-

! Bei der Immunabwehr ergänzen sich unspezifische und spezifische Abwehrmechanismen synergistisch.

men aufzubauen. Durch Lernprozesse entwickelt sich ein immunologisches Gedächtnis. Beim Erstkontakt mit einem Krankheitserreger werden große Mengen von Antikörpern (Immunglobuline) produziert, die sich an spezifische Oberflächenantigene des Erregers heften. Diese Markierung mit Antikörpern setzt andere Komponenten des Immunsystems in Gang, die den Erreger effektiv bekämpfen. Durch Gedächtnisbildung werden die spezifischen Antikörper bei erneutem Kontakt mit dem Erreger sehr schnell synthetisiert und richten sich erneut gegen das spezifische Pathogen. Das immunologische Gedächtnis schützt den Körper vor einer Zweiterkrankung.

Die wichtigsten Elemente des spezifischen bzw. adaptiven oder erworbenen Immunsystems sind antigenpräsentierende Zellen (APC) wie dendritische Zellen, Gedächtniszellen, T-Lymphozyten, die die zellvermittelte Immunantwort gewährleisten, und B-Lymphozyten, die für die humorale Immunität verantwortlich sind und nach Stimulation zu antikörperproduzierenden Plasmazellen differenzieren. Humorale Komponenten sind vor allem die Antikörper (Immunglobuline).

Unreife dendritische Zellen wirken in der angeborenen Abwehr als Phagozyten, unterstützen aber in ihrer reifen Form durch Antigenpräsentation die erworbene Abwehr. Dendritische Zellen sind von besonderer Bedeutung für die Stimulation von T-Zell-Reaktionen gegen Viren und präsentieren neben den Antigenen von viralen und bakteriellen Krankheitserregern auch Antigene von Pilzen.

Die intestinale Abwehr

Von wesentlicher Bedeutung für den Schutz des Organismus ist die intestinale Abwehr, bestehend aus Darmflora, Darmepithel und darmassoziiertem Immunsystem.

Die gesunde Darmflora, die bis zu 100 Billionen Bakterien enthält, konkurriert mit schädlichen Eindringlingen um die im Darmtrakt begrenzten Nährstoffquellen und Anheftungsstellen an der Darmwand (Kolonisationsresistenz). Über die Produktion von Zytokinen nimmt sie Einfluss auf die Immunantwort und schützt den Wirtsorganismus.

Die Darmepithelzellen (z.B. Enterozyten, Becherzellen und Paneth-Zellen) bilden eine Barriere gegen schädliche Substanzen, indem spezielle Zellverbindungen (tight junctions) die Darmwand mechanisch abdichten. Die von den Becherzellen produzierte Mukusschicht hemmt den Zugang

schädlicher Materialien zur Darmschleimhaut und fördert den Abtransport von Bakterien und Darminhalt. Das darin enthaltene Mucin besetzt die Anheftungsstellen auf Bakterien und hindert damit die Pathogene am Andocken an die Darmwand.

Das darmassoziierte Immunsystem ist das größte immunologische Kompartiment des menschlichen Organismus. Hier befinden sich bis zu 70% der Immunzellen des Körpers, die vom Darm ausgehend das gesamte Immunsystem des Körpers beeinflussen.

Die immunkompetenten Zellen und Gewebe des darmassoziierten Immunsystems werden als GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue) zusammengefasst. Bestandteile des GALT sind die Rachenmandeln, die Gaumenmandeln, die Appendix und die Peyer Plaques im Dünndarm. GALT ist keine isolierte Einheit, sondern mit dem Immunsystem verbunden, das den ganzen Körper kontrolliert. Komponenten des GALT können auch in anderen Regionen des Körpers ihre Abwehrfunktion wahrnehmen.

Das mukosale Immunsystem ist permanent gegenüber einer Fülle exogener mikrobieller und nutritiver Antigene exponiert. Diese Fremdatigene dürfen bei Kontakt mit immunkompetenten T-Lymphozyten jedoch nicht zu einer spezifischen Immunantwort führen, da es ansonsten zu unerwünschten Immunreaktionen wie Nahrungsmittelallergien oder entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa kommen kann. Das GALT muss somit tolerant gegenüber natürlicherweise darmbewohnenden Bakterien der körpereigenen Mikrobiotika und harmloser Nahrung sein und andererseits umgehend gegen pathogene Erreger und Toxine aktiv werden.

Die Mechanismen dieser Immuntoleranz sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Vermutlich werden die gegensätzlichen Immunantworten dadurch bestimmt, in welchem Kontext das Peptidantigen den T-Lymphozyten im Immunsystem der Schleimhaut präsentiert wird. Pathogene Mikroorganismen verursachen eine Entzündungsreaktion in den Geweben, welche die Reifung und Expression kostimulierender Moleküle auf antigenpräsentierenden Zellen anregt (z.B. dendritische Zellen und andere antigenpräsentierende Zellen). Daraus entwickelt sich ein starker von T-Helfer (TH)1-Zellen geprägter Immunschutz. In Abwesenheit einer Entzündung, etwa bei Präsentation von Nahrungsantigenen, fehlen dagegen diese Kostimulatoren und das Immun-

! Von wesentlicher Bedeutung für den Schutz des Organismus ist die intestinale Abwehr.

! Das darmassoziierte Immunsystem ist das größte immunologische Kompartiment des menschlichen Organismus.

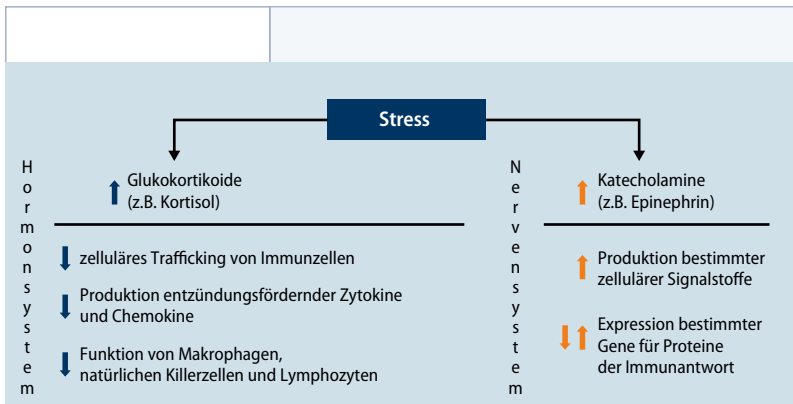


Abb. 1: Stress beeinflusst die angeborene und die spezifische Immunantwort über verschiedene Signalwege negativ (modifiziert nach [3])

! Das Immunsystem unterliegt altersbedingten Veränderungen.

system der Schleimhaut reagiert auf Fremdantigene mit Toleranz [1].

Die intestinale Immunhomöostase resultiert aus einem Wechselspiel zwischen mikrobieller Flora, Enterozyten/Epithelien, intraepithelialen Lymphozyten und immunkompetenten Zellpopulationen der Lamina propria. Ein wichtiger molekularer Mechanismus ist dabei die Produktion des Zytokins Interleukin 10 (IL 10) durch Enterozyten. IL 10 ist ein bedeutender Negativregulator adaptiver Immunantworten und wird als Folge der Interaktion zwischen Darmflora und Enterozyten/Epithelzellen produziert. Bei dieser Interaktion spielt die Ausstattung der Epithelzellen mit Toll-like-Rezeptoren (TLR) für bakterielle Produkte sowie das in den intraepithelialen Lymphozyten produzierte IL 26 eine Rolle, das wiederum die Produktion von IL 10 in den Epithelzellen induziert [2].

Tabelle 1 Altersbedingte Veränderungen des Immunsystems (modifiziert nach [4–6])

angeborenes Immunsystem:	Granulozyten erhöht
	Phagozytose gestört
	Bildung inflammatorischer Zytokine erhöht
	dendritische Zellen stimulieren weniger T- und B-Zellen
spezifisches Immunsystem:	naive T-Zellen altern und die Reaktionsfähigkeit auf neue Antigene nimmt ab
	Signalübertragung gestört, T-Zellen können nicht zur Antigenbindung aktiviert werden
	entzündungsfördernde Effektorzellen nehmen zu und hemmen die Bildung von Antikörpern
	Interaktion der T-Zellen mit B-Zellen gestört
	Rückbildung des Thymus

Einflussfaktoren auf das Immunsystem

Störungen des Immunsystems können zu einer schwachen oder fehlenden Immunantwort oder auch zu überschießenden Immunreaktionen führen, mit denen körpereigene Strukturen angegriffen werden. Beispiele für eine überschießende Immunantwort sind Autoimmunerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 1 und rheumatoide Arthritis oder auch Allergien und chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) wie z.B. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Bei CED zerstören zelluläre Immunantworten gegen Darminhaltsstoffe das mukosale Gewebe und seine Funktion.

Die Reaktionsfähigkeit des Immunsystems wird durch verschiedene Umwelteinflüsse und Faktoren wie Ernährung, Veränderung in der mikrobiellen Zusammensetzung der Darmflora oder den physischen und psychischen Zustand des Betroffenen positiv oder negativ beeinflusst. Negativ wirken sich z.B. chronische Grunderkrankungen, Fehlernährung mit einem Mangel an Vitaminen und bestimmten Mineralstoffen, Stress, das Alter oder die Einnahme bestimmter Medikamente wie z.B. Immunsuppressiva aus. Günstig für die Immunfunktion sind u.a. Sonnenlicht oder moderate sportliche Betätigung.

Stress, d.h. die gesteigerte psychische oder physische Beanspruchung des Organismus über einen längeren Zeitraum, ruft im Körper verschiedene physiologische Veränderungen hervor, die u.a. einen negativen Effekt auf die Funktion des Immunsystems und somit auf die menschliche Gesundheit haben. In Untersuchungen wurde beispielsweise festgestellt, dass bei Personen unter Stress der virusspezifische Antikörpertiter und die T-Zellantwort bei Hepatitis-B-Impfung verändert und die Antikörperbildung nach Influenza-Impfung vermindert war [3].

In einem komplexen Zusammenspiel beeinflusst Stress die angeborene und spezifische Immunantwort über verschiedene neuroendokrine Signalwege negativ (Abb. 1). Wesentliche Mediatoren sind dabei Glukokortikoidhormone und Katecholamine, die unter langfristiger Aktivierung der Stressantwort produziert werden und eine Reaktionskaskade in Gang setzen [3]. Glukokortikoid-Rezeptoren auf Immunzellen binden Kortisol und blockieren die Funktion von NF-kappaB, das die Aktivität von zytokinproduzierenden Immunzellen reguliert. Adrenerge Rezeptoren binden Epinephrin und Norepinephrin und führen zu Veränderungen in der Genexpression, was ebenfalls das Gleichgewicht der Immunantwort stören und

letztlich zu einer erhöhten Anfälligkeit für Infekte, Entzündungen oder Autoimmunerkrankungen führen kann.

Sowohl das unspezifische als auch das spezifische Immunsystem unterliegen altersbedingten Veränderungen (**Tabelle 1**), die für eine höhere Inzidenz von Infektionen, bestimmten Tumoren und Autoimmunerkrankungen im Alter verantwortlich sind (Immunoseneszenz) [4]. In Untersuchungen wurde festgestellt, dass bei gesunden älteren Menschen zwar Monozyten, eosinophile und basophile Granulozyten unverändert bleiben, jedoch neutrophile Granulozyten und natürliche Killerzellen (NK-Zellen) in ihrer Anzahl im Blut erhöht sind. Die Aktivität der NK-Zellen ist gegenüber jüngeren Menschen jedoch vermindert und ihre Fähigkeit, Tumorzellen zu zerstören, geschwächt. Insgesamt ist die Phagozytose gestört. T- und B-Zellen sind in ihrer Anzahl und in ihrer Funktion reduziert, die Immunglobulinspiegel dagegen erhöht. Die Reaktionsfähigkeit auf neue Antigene nimmt ab. Gleichzeitig verschiebt sich das Gleichgewicht zwischen TH1- und TH2-Zellen und ihren Leitzytokinen [5]. Die Fähigkeit der dendritischen Zellen, T- und B-Zellen zu stimulieren, ist reduziert [6].

Probiotika und Immunsystem

Für den Erhalt einer effizienten Abwehr ist das optimale Funktionieren von Darmflora, Darmepithel und GALT unabdingbare Voraussetzung. Die Darmflora beeinflusst sowohl das Darmepithel als auch das GALT. Gerät die intestinale Homöostase aus dem Gleichgewicht, können sich pathogene Mikroorganismen wie Clostridien oder Enterokokken vermehren, gesundheitsfördernde Bakterien wie Laktobazillen und Bifidobakterien werden verdrängt. Die Folge können Diarrhöen oder Obstipation sein.

Probiotische Mikroorganismen können hier günstig eingreifen. Sie hemmen die Ansiedlung und das Wachstum fakultativ und obligat pathogener Erreger, optimieren die Barrierefunktion der Darmmukosa durch die Sekretion antimikrobieller Peptide (Defensine) sowie von Immunglobulinen und modulieren das darmassoziierte Immunsystem (GALT). Außerdem wirken sie auf die Darmmotilität, um die wichtigsten der bis heute bekannten Wirkungen zu benennen [7]. Probiotika können somit Störungen im Gleichgewicht der Darmflora entgegenwirken und die Funktion der normalen Darmflora und der körpereigenen Abwehrmechanismen unterstützen.

Tabelle 2 Postulierte Effekte von Probiotika (modifiziert nach [7])

Effekt:	Reduktion der intestinalen Permeabilität
	Verstärkung der Mukosabarriere gegen Bakterien und bakterielle Produkte
	Steigerung der lokalen und systemischen Immunität
	„Normalisierung“ der Mikroflora
	Schutz vor Kolonisierung durch Pathogene
wirksam bei	verstärkte Produktion antiinflammatorischer Zytokine
	Antibiotika-induzierten gastrointestinalen Beschwerden
	Diarrhöen (z.B. verursacht durch Rotaviren)
	Magen- und Darminfektionen (bakterielle, virale Enteritis, Helicobacter pylori)
	extraintestinalen Infektionen (z.B. Erkältungen)
	Allergien (Prävention)
	chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Remissionserhalt)
	Obstipation
	Reizdarmsyndrom

Nach der modernen Definition sind Probiotika spezifische lebende Mikroorganismen, die in ausreichender Menge in aktiver Form in den Darm gelangen und dadurch positive gesundheitliche Wirkungen erzielen [8]. Um gesundheitliche Wirkungen erzielen zu können (**Tabelle 2**), sollten die Kulturen die Passage durch den Magen-Darm-Trakt überleben sowie in probiotischen Lebensmitteln wie beispielsweise Milchprodukten lebend und in ausreichend hoher Keimzahl von $>10^8$ cfu (koloniebildende Einheiten) pro Verzehrseinheit vorliegen.

Jede probiotische Kultur übt spezifische Effekte aus. Auch wenn sich die Mechanismen grundsätzlich ähneln, weisen sie im Detail jedoch unterschiedliche Eigenschaften auf. Nachweise zur gesundheitlichen Wirkung eines probiotischen Stammes sind daher nicht auf andere Stämme übertragbar, sondern müssen durch klinische Studien am Menschen mit dem jeweiligen Stamm belegt werden. Da jedoch auch die Zusammensetzung eines Lebensmittels die Wirkung von probiotischen Mikroorganismen beeinflussen kann (Matrixeffekte), müssen diese Nachweise darüber hinaus auch mit dem Produkt selbst und nicht nur an der isolierten Kultur erbracht werden.

! Probiotika können die Funktion der normalen Darmflora und der körpereigenen Abwehrmechanismen unterstützen.

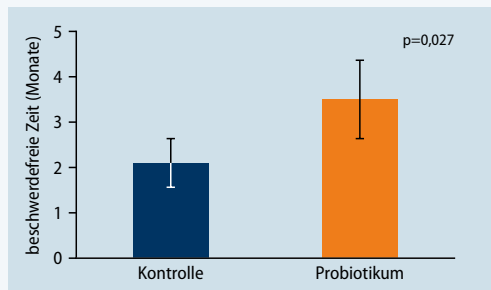


Abb. 2: Verlängerung der beschwerdefreien Zeit bei Kindern mit Asthma/allergischer Rhinitis (modifiziert nach [28])

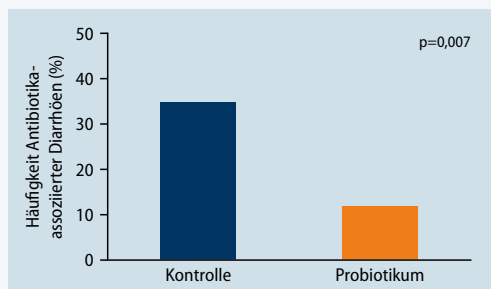


Abb. 3: Verringerung des Risikos Antibiotika-assoziiierter Diarrhöen bei älteren Patienten (modifiziert nach [30])

Die Wirkung von Probiotika beispielsweise bei CED, Reizdarmsyndrom und atopischer Dermatitis ist in verschiedenen Reviews und Metaanalysen dargestellt [9–11]. Für bestimmte probiotische Stämme wurden in randomisierten kontrollierten Studien klinische Effekte belegt. Einige Beispiele:

- *Bifidobacterium animalis* in einem Milchprodukt beschleunigte die intestinale Transitzeit bei älteren Menschen mit chronischer Obstipation [12].
- Eine Probiotikamischung aus verschiedenen Lactobacillen, Bifido- und Propionibakterien verbesserte die Symptome des Reizdarmsyndroms [13].
- Probiotika (z.B. *Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardii* oder *Bifidobacterium lactis*) reduzierten das Risiko für Antibiotika-assoziierte Diarrhöen bei Kindern [14].
- In der Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa war der probiotische Stamm *Escherichia coli* Nissle 1917 so effektiv wie die Standardtherapie mit Mesalazin [15].
- Einige Studien weisen auf einen präventiven Effekt von Probiotika (z.B. *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* und *L. fermentum*) bei rezidivierenden Urogenitalinfekten bei Frauen hin [16].

- Bei Kindern [17] und Erwachsenen [18] wurden durch Probiotika Dauer und Schwere von Winterinfektionen reduziert.

- Bei Säuglingen und Kindern können probiotische Mikroorganismen die immunologische Toleranzentwicklung fördern und Allergien vorbeugen, indem sie die noch nicht ausgereifte mikrobielle Besiedlung des Darms modifizieren. Bei Säuglingen mit atopischer Dermatitis verbesserte z.B. der Stamm *L. rhamnosus* GG das Hautbild [19].

- Die vorbeugende Gabe von *L. rhamnosus* an Schwangere mit atopischem Risiko und anschließend an die stillenden Mütter bzw. an die Flaschenkinder hat die Häufigkeit von Neurodermitis zwischen dem zweiten und vierten Lebensjahr halbiert [20, 21].

- Längerfristige präventive Wirkungen von Probiotika zeigten sich in einer Studie, in der die Gabe von E.-coli-Stämmen an Säuglinge noch nach 10 bis 20 Jahren die Inzidenz von Allergien und rezidivierenden Infekten vermindert hat [22].

Nachgewiesene Effekte probiotischer Kulturen am Beispiel von *Lactobacillus casei* DN-114 001

Der probiotische Bakterienstamm *L. casei* DN-114001, der zusammen mit den klassischen Joghurtkulturen *L. bulgaricus* und *Streptococcus thermophilus* in einem handelsüblichen Joghurtdrink enthalten ist, überlebt die Magen-Darm-Passage aktiv in hoher Zahl. Dies ist die Grundvoraussetzung dafür, dass *L. casei* gesundheitliche Effekte ausüben kann. Im menschlichen Stuhl ist er nach Verzehr des Joghurtdrinks in einer Konzentration von 10^9 cfu/100g bis 10^{10} cfu/100g nachweisbar [23]. Die Konzentration von *L. casei* DN-114001 im Stuhl ist deutlich höher als nach dem Verzehr anderer Lactobacillus-Stämme [24]. Für einen nachhaltigen Effekt muss das Probiotikum regelmäßig zugeführt werden, da sich die probiotischen Kulturen nicht dauerhaft im Darm ansiedeln.

Milchsäurebakterien in Probiotika modulieren die Immunreaktion und können die Widerstandsfähigkeit des Organismus erhöhen. Studien haben gezeigt, dass z.B. die Zytokin- und Antikörperbildung, die Lymphozytenproliferation oder die Aktivität von Phagozyten und natürlichen Killerzellen optimiert werden:

- Bei Personen unter psychischem Stress konnte *L. casei* DN-114001 die Zahl der zirkulierenden Lymphozyten erhöhen und die normalerweise bei starkem Stress erhöhte Abnahmerate der NK-Zellen senken. 136 Studenten hatten drei Wochen vor

! Für einen nachhaltigen Effekt muss das Probiotikum regelmäßig eingenommen werden.

und drei Wochen während einer Prüfungsphase den probiotischen Joghurtdrink als Nahrungsergänzung erhalten [25].

— Sportler weisen nach körperlichem Stress durch intensive sportliche Belastung häufig eine signifikante Abnahme der Aktivität der NK-Zellen auf. Nach dem regelmäßigen Verzehr des probiotischen Joghurtdrinks über 30 Tage war die Abnahme der NK-Zellen-Aktivität vermindert [26].

— Bei älteren Personen zwischen 51 und 58 Jahren nahmen unter dem achtwöchigen Verzehr des probiotischen Joghurtdrinks die Lyseaktivität der NK-Zellen und die Aktivität der Monozyten deutlich zu [27].

Diese Ergebnisse zeigen, dass ein *L. casei* DN-114001 enthaltender Joghurtdrink das Immunsystem modulieren kann. Sie könnten ein möglicher Erklärungsansatz für dessen positive gesundheitliche Effekte bei Allergien, intestinalen und extraintestinalen Infektionen sein, die bereits in verschiedenen klinischen Studien gezeigt wurden:

— In einer plazebokontrollierten Doppelblindstudie mit 187 Vorschulkindern mit allergischem Asthma und/oder allergischer Rhinitis erhielten die Kinder über 12 Monate einmal täglich einen mit *L. casei* DN-114001 angereicherten Joghurtdrink oder ein Kontrollmilchprodukt. Bei den Kindern der Probiotikum-Gruppe mit Rhinitis wurde die beschwerdefreie Zeit von $2,1 \pm 0,6$ Monaten auf $3,5 \pm 0,8$ Monate verlängert (**Abb. 2**). Heuschnupfenepisoden traten mit 3,2 Episoden/Jahr deutlich seltener als in der Kontrollgruppe auf (4,8 Episoden/Jahr, $p=0,04$) [28].

— Bei 360 Menschen über 60 Jahren wurde durch Verzehr des probiotischen Joghurtdrinks über drei Wochen die Dauer von wintertypischen Infektionen des Gastrointestinal- und Respirationstrakts um 20% im Vergleich zur Kontrollgruppe gesenkt ($7,0 \pm 3,2$ Tage versus $8,7 \pm 3,7$ Tage, $p=0,024$) [29].

— Antibiotikatherapien gehen aufgrund der Irritation der natürlichen Darmflora häufig mit Diarrhöen und Bauchkrämpfen einher. In 20% bis 30% der Fälle ist dies auf eine Darmkolonisierung mit dem Keim *Clostridium difficile* zurückzuführen. In einer klinischen Studie mit 135 stationär mit Antibiotika behandelten älteren Patienten (mittleres Alter: 74 Jahre) konnte die absolute Häufigkeit Antibiotika-assoziiertes Diarrhöen durch den Verzehr von mit *L. casei* DN-114001 angereichertem Joghurtdrink um 21,6% reduziert werden (**Abb. 3**). Das absolute Risiko, an einer *C. difficile*-assoziierten Diarrhö zu erkranken, sank um 17,0%. Während in der Grup-

pe, die den Joghurtdrink verzehrte, keine *C. difficile*-assoziierte Diarrhö auftrat, erkrankten in der Kontrollgruppe neun Patienten ($p=0,001$) [30].

Fazit

Unausgewogene Ernährung, die Einnahme von Medikamenten, insbesondere von Antibiotika, das Alter und hohe Stressbelastung im Alltag können die körpereigenen Abwehrkräfte und das Immunsystem belasten und den Körper anfälliger für Infektionen sowie Störungen der Darmfunktion und des Allgemeinbefindens machen. Der tägliche Verzehr von probiotischen Bakterienkulturen in Form von Milchprodukten kann die natürliche Abwehr unterstützen, indem das Gleichgewicht der Darmflora zugunsten der nützlichen Bakterien verändert, die Barrierefunktion des Darmepithels gestärkt und das Immunsystem positiv moduliert wird. Diese Effekte wurden in wissenschaftlichen Studien bestätigt. Die positiven gesundheitlichen Effekte von Probiotika zeigen sich insbesondere in präventiven, aber auch in verschiedenen begleitenden therapeutischen Anwendungen.

Literatur

- [1] *Das Immunsystem in der Schleimhaut*, aus: Janeway C et al., Immunologie, 5. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag 2002
- [2] Meuer S, Internistenkongress 2005, Wiesbaden
- [3] Padgett D, Glaser R, Trends in Immunology 2003; 24: 444–448
- [4] Aw D et al., Immunology 2007; 120: 435–446
- [5] Ibs KH, Rink L, Z Gerontol Geriat 2001; 34: 480–485
- [6] Plackett T et al., J Leukoc Biol 2004; 76: 291–299
- [7] Kasper H, Jubiläums-Kongress des Verbandes der Diätassistenten und des Bundesverbandes Deutscher Ernährungsmediziner 2007, Wolfsburg
- [8] De Vrese M, Schrezenmeir J, Praxishandbuch Functional Food 1. Akt.-Lfg. 03/2000
- [9] Isaacs K, Herfarth H, Inflamm Bowel Dis 2008; 11: 1597–1605
- [10] McFarland LV, Dublin S, World J Gastroenterol 2008; 14: 2650–2661
- [11] Lee J et al., J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 116–121.e.11
- [12] Meance S et al., Microbial Ecology in Health and Disease 2003; 15: 15–22
- [13] Kajander K et al., Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 387–394
- [14] Szajewska H et al., A J Pediatr 2006; 149: 367–372
- [15] Kruis W et al., Gut 2004; 53: 1617–1623
- [16] Falagas M et al., JAC 2006; 58: 266
- [17] Hattaka K et al., BMJ 2001; 322: 1327–1329
- [18] De Vrese M et al., Clin Nutr 2005; 24: 481–491
- [19] Kirjavainen PV et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 36: 223–227
- [20] Kalliomäki M et al., Lancet 2001; 357: 1076–1079
- [21] Kalliomäki M et al., Lancet 2003; 361: 1869–1871
- [22] Lodinova-Zadnikova R et al., Int Arch Allergy Immunol 2003; 131: 209–211
- [23] Oozeer R et al., Annals of Nutrition & Metabolism 2003; 47: 645
- [24] Oozeer R et al., Appl. Environ. Microbiol 2006; 72: 5615–5617
- [25] Marcos A et al., Eur J Nutr 2004; 43: 381–389
- [26] Pujol P et al., Training and Rehab 2000; 9: 209–223
- [27] Parra MD et al., J Physiol Biochem 2004; 60: 85–92
- [28] Giovannini M et al., Pediatr Res 2007; 62: 215–220
- [29] Turchet P et al., J Nutrition, Health & Aging 2003; 7: 75–77
- [30] Hickson M et al., BMJ 2007; 335: 80–83

Herausgeber:
Prof. Dr. Stefan Meuer,
Heidelberg

Redaktionelle Mitarbeit:
Dagmar Jäger-Becker, Rodgau



Springer Medizin Verlag GmbH
Wissenschaftliche
Kommunikation
Tiergartenstraße 17
69121 Heidelberg

**Corporate Publishing
(verantwortlich):**
Ulrike Hafner,
Dr. Katharina Finis,
Dr. Friederike Holzhausen,
Sabine Jost, Dr. Claudia Krekler,
Dr. Annemarie Musch,
Dr. Petra Stawinski,
Dr. Sabine Lohregel,
Katrin Stobbe, Teresa Windelen

Konzeption und Layout:
Künkel + Lopka Werbeagentur,
Heidelberg

Druck:
Druckpress GmbH, Leimen

© Springer Medizin Verlag
Heidelberg 2009

**Beilage in „CME“
Band 6, Heft 1,
Januar 2009**

Mit freundlicher Unterstützung der
Danone GmbH, Haar

**Der Sponsor nimmt keinen
Einfluss auf die zertifizierte
Fortbildung**

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Beilage berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Titelbild:
Lactobacillus sp. – kolorierte
elektronenmikroskopische
Aufnahme (DR KARI LOUNATMAA/
SPL/Agentur Focus)

⚠ Bitte kreuzen Sie die Antworten im Antwortkasten deutlich an. Nur jeweils eine Antwort ist richtig.

Für diese Fortbildungseinheit erhalten Sie zwei Fortbildungspunkte, wenn Sie mindestens 70% der Fragen richtig beantworten, und drei Fortbildungspunkte, wenn Sie 100% der Fragen richtig beantworten.

Die Teilnahme an dieser Fortbildung ist nur online möglich unter: **CMEmitPartnern.springer.de**

Datenschutzhinweis:
Mit dem Einreichen dieses Fragebogens erklären Sie Ihr Einverständnis, dass Name, Anschrift und akademischer Grad zu Zwecken der Zusendung der Teilnahmebescheinigungen und der anonymisierten Verarbeitung (z.B. wie viele Ärzte sich an der Zertifizierung beteiligt haben) gespeichert werden.

 Springer

Dieses CME-Modul ist zertifiziert von der



und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Fragen zum Thema „Einfluss von Probiotika auf das Immunsystem“

1. Was gehört nicht zum menschlichen Immunsystem?

- mechanische und physiologische Barrieren
- unspezifische Abwehr
- immunologisches Gedächtnis
- Komplementsystem
- probiotische Mikroorganismen**

2. Was ist die wichtigste Komponente der spezifischen Immunabwehr?

- Makrophagen
- natürliche Killerzellen
- Komplementsystem
- T-Lymphozyten**
- Lysozym

3. Welche Komponente gehört nicht zur intestinalen Abwehr?

- Darmflora
- Darmepithel
- Leihimmunität**
- Gut associated Lymphoid Tissue (GALT)
- Tight junctions

4. Welcher Mikroorganismus wird nicht zu den Probiotika gerechnet?

- Saccharomyces boulardii*
- Lactobacillus casei*
- Bifidobacterium animalis*
- Escherichia coli*
- Proteus mirabilis***

5. Wieviele Mikroorganismen enthält die menschliche Darmflora

- 1 Million
- 1 Milliarde
- 10 Milliarden
- 10 Billionen
- 100 Billionen**

6. Welche Erkrankung ist keine Folge einer überschießenden Immunreaktion?

- sekundärer Hyperparathyreoidismus**
- Morbus Crohn
- rheumatoide Arthritis
- atopische Dermatitis
- Diabetes mellitus Typ 1

7. Stress schwächt das Immunsystem. Welcher Mechanismus hat dabei keine Bedeutung?

- Produktion von Glukokortikoid-Hormonen und Katecholaminen

- verminderte Produktion von entzündungsfördernden Zytokinen und Chemokinen
- Steigerung der Herzfrequenz**
- herabgesetzte Funktion von Makrophagen und natürlichen Killerzellen
- Veränderung der Genexpression

8. Im Alter verändert sich das Immunsystem. Welche Aussage ist falsch?

- Angeborenes und erworbenes Immunsystem altern und werden seneszent.
- Im Alter ist die Immunabwehr geschwächt und die Inzidenz von Infektionen, Tumoren und Autoimmunerkrankungen nimmt zu.
- Im Alter ist die Aktivität der natürlichen Killerzellen im Vergleich zu jüngeren Menschen vermindert.
- Die Reaktionsfähigkeit auf neue Antigene nimmt im Alter ab.
- Die Anzahl der T- und B-Zellen steigt im Alter an.**

9. Probiotika werden nach bisherigen Studienergebnissen verschiedene Wirkungen zugeschrieben. Welche Antwort ist falsch?

- Probiotika verstärken die Mukosabarriere gegen Bakterien.
- Probiotika unterstützen die lokale und systemische Immunität.
- Probiotika schützen vor Kolonisierung durch Pathogene.
- Bei Verzehr probiotischer Bakterienkulturen siedeln diese sich im Darm dauerhaft an.**
- Probiotika verstärken die Produktion antiinflammatorischer Zytokine.

10. In klinischen Studien haben Probiotika verschiedene Effekte gezeigt. Welche jedoch nicht?

- Beschleunigung der gastrointestinalen Transitzeit bei Obstipation
- Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa
- Verlängerung der beschwerdefreien Zeit bei Kindern mit Asthma und/oder allergischer Rhinitis.
- Senkung des Cholesterinspiegels bei Patienten >65 Jahre**
- Reduktion der Dauer und Schwere von Winterinfektionen bei Kindern und Erwachsenen