

3.4

Pro- und Prebiotika**3.4.1 Definitionen**

Verschiedene Mikrobiologen und Mediziner erkannten bereits Anfang des 20. Jahrhunderts, dass Milchsäurebakterien in der Nahrung eine positive Wirkung auf die Gesundheit ausüben. Dieses Erkenntnis wird in jüngster Zeit mithilfe moderner Forschungsmethoden bestätigt. Pro- und Prebiotika sind **Bestandteile von Nahrungs- und Nahrungsergänzungsmitteln sowie Arzneimitteln**. Einige dieser Produkte, insbesondere pro- und prebiotische Lebensmittel, können Laktobazillen und Bifidobakterien in der intestinalen Mikrobiota fördern.

Stoffwechselprodukte dieser Bakterien sind u. a. **kurzkettige Fettsäuren**, von denen die Buttersäure bzw. Butyrat sowie Acetat und Propionat einen günstigen Effekt auf die Darmschleimhaut und -mortalität sowie den Darm-pH-Wert (senkend) haben [426]. **Butyrat** hat antiinflammatorische Eigenschaften und fördert die Schleimproduktion der Darmmucosa sowie die Funktionalität der *Tight Junctions* im Darm [732].

Die **Bakterienarten der Darmmikrobiota** lassen sich in 6 verschiedene Gruppen einteilen. Der größte Teil der Darmbakterien gehört zu den Gruppen der Firmicutes und Bacteroidetes, gefolgt von Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia und Fusobacteria [89]. Jeder Mensch verfügt über ein Kernmikrobiom, das in jedem menschlichen Darm vorkommt. Ein kleinerer Teil der Mikrobiota ist individuell variabel.

► Definition

Als **intestinale Mikrobiota** (früher Darmflora) wird die Gesamtheit der im Darm lebenden Bakterien (100 Billionen = 10^{14}) bezeichnet, der über 1000 Spezies angehören. Die meisten Bakterien finden sich im Kolon und sind Anaerobier (mod. nach [83]).

► Definition

Prebiotika sind lebende Mikroorganismen, die dem Wirt einen gesundheitlichen Vorteil bringen, wenn sie in ausreichender Menge aufgenommen werden [264].

Bei den meisten probiotischen Mikroorganismen handelt es sich um spezielle Arten von **Laktobazillen und Bifidobakterien**, die besonders widerstandsfähig gegenüber Magen- und Gallensäure sind. Sie überleben größtenteils die Passage durch Magen und Dünndarm und siedeln sich vorübergehend im Dickdarm an. Während Nahrungsmittel und Nahrungsergänzungsmittel vor allem Vertreter der Gattungen Laktobazillus und Bifidobakterium enthalten, kommen in Arzneimitteln auch nicht pathogene **Escherichia coli** und der Hefestamm **Saccharomyces boulardii** vor.

► Definition

Prebiotika sind unverdauliche Nahrungsbestandteile, die durch bestimmte Bakterien der intestinalen Mikrobiota verstoffwechselt werden, somit selektiv die Zusammensetzung und das Wachstum dieser Bakterien fördern und dadurch positive gesundheitliche Wirkungen erzielen. Hierzu zählen **GOS, FOS und Inulin** sowie bestimmte Fettsäuren und Polyphenole [309].

Vorbild für das Wirkprinzip der Prebiotika ist die **Muttermilch**. Sie enthält u. a. **Galakto-Oligosaccharide (GOS)**, die die Bifidusflora des Säuglings in besonderer Weise fördern. Weitere Nahrungsmittel enthalten von Natur aus prebiotisch wirkende Substanzen, wie z. B. Artischocken (Inulin) und Zwiebeln (Oligofruktose bzw. Frukto-Oligosaccharide; s. a. ► Tab. 3.3). Synthetisch oder aus Zicchorienwurzeln hergestellte Prebiotika werden auch als Zusatzstoffe in Nahrungsmitteln eingesetzt.

3.4.2 Zusammensetzung der Mikrobiota

Neben der **Art der Geburt** (vaginal oder Kaiserschnitt) haben Gene, Alter und besonders die **Nahrungsauswahl**, außerdem die Einnahme von Medikamenten, insbesondere **Antibiotika**, einen Einfluss auf die Zusammensetzung der Mikrobiota [82]. Eine ausgewogene Ernährung und der Verzehr fermentierter Lebensmittel wirken sich dabei eindeutig positiv aus, außerdem spielen Menge und Art der Ballaststoffe eine wichtige Rolle [283], [426], [491].

Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass die Aufnahme oder das Weglassen einzelner Nahrungsinhaltsstoffe Auswirkungen auf die Zusammensetzung der Mikrobiota hat. So scheinen **Süßstoffe**, insbesondere Saccharin, die Mikrobiota so zu beeinflussen, dass eine verminderte Glukosetoleranz begünstigt wird. In dieser Studie wurden die Süßstoffe Saccharin, Sucralose oder Aspartam ins Trinkwasser von Labormäusen gegeben [839]. Eine andere Studie zeigte, dass sich ein Verzicht auf **Laktose** (p.203) in der Säuglingsnahrung ungünstig auf die Zusammensetzung der Mikrobiota der damit ernährten Kinder auswirkt [292].

i Merke

Lässt sich die individuelle Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota durch eine Stuhlanalyse bestimmen?

Bei Stuhlanalysen handelt es sich in der Regel um **quantitative, d. h. kulturelle Untersuchungen** der Stuhlflora. Sie gilt als nicht besonders zuverlässig, da es keine validen Referenzwerte gibt und Anaerobier wie Laktobazillen und Bifidobakterien unter Sauerstoffeinfluss nicht überleben können. In der Leitlinie „Reizdarmsyndrom“ wird diese Untersuchungsmethode ausdrücklich nicht empfohlen [555]. Mikrobiologische Stuhlanalysen zum Nachweis von Infektionserregern im Stuhl (z. B. *Campylobacter*, *Clostridium difficile*) sind dagegen gut evaluiert [119].

Wesentlich zuverlässiger ist eine molekularbiologische Analyse der Mikrobiota mittels Gensequenzierung der 16sRNA. Diese Methode wird jedoch bisher fast ausschließlich **im Rahmen von Studien** und zur Therapiekontrolle bei Patienten mit **Stuhltransplantation** eingesetzt. Aufgrund der noch sehr hohen Materialkosten liegt der Preis für eine molekularbiologische Untersuchung in Abhängigkeit von Methodik und Fragestellung bei ca. 300 Euro.

Die bisher nachgewiesenen **Funktionen der intestinalen Mikrobiota** zeigen, welche große Bedeutung sie für unsere Gesundheit hat. Ihre „richtige“ Zusammensetzung, d. h. ein Überwiegen protektiver Bakterien, ist u. a. wichtig für die Aufrechterhaltung einer intakten **Darmbarriere** (► Abb. 3.2). Dagegen können z. B. Gram-negative, meist pathogene Bakterien durch ihre Lipopolysaccharide (LPS; in der Zellwand) eine intestinale Entzündung auslösen [90].

► Definition

Die **Darmbarriere** ist eine biologische Grenzfläche zwischen Darmlumen und Körperinnerem, die aus einem komplexen System von intestinaler Mikrobiota, Darmschleimhaut und immunkompetenten Zellen der Darmwand (GALT) besteht [81]. Sie enthält mechanische (Epithelschicht mit *Tight Junctions* und Mucus), humorale (Defensine, Zytokine, Immunglobuline), immunologische (dendritische Zellen und Bestandteile des spezifischen Immunsystems wie B- und T-Lymphozyten), muskuläre und neurologische Elemente (► Abb. 3.1) [80], [83], [321], [679].

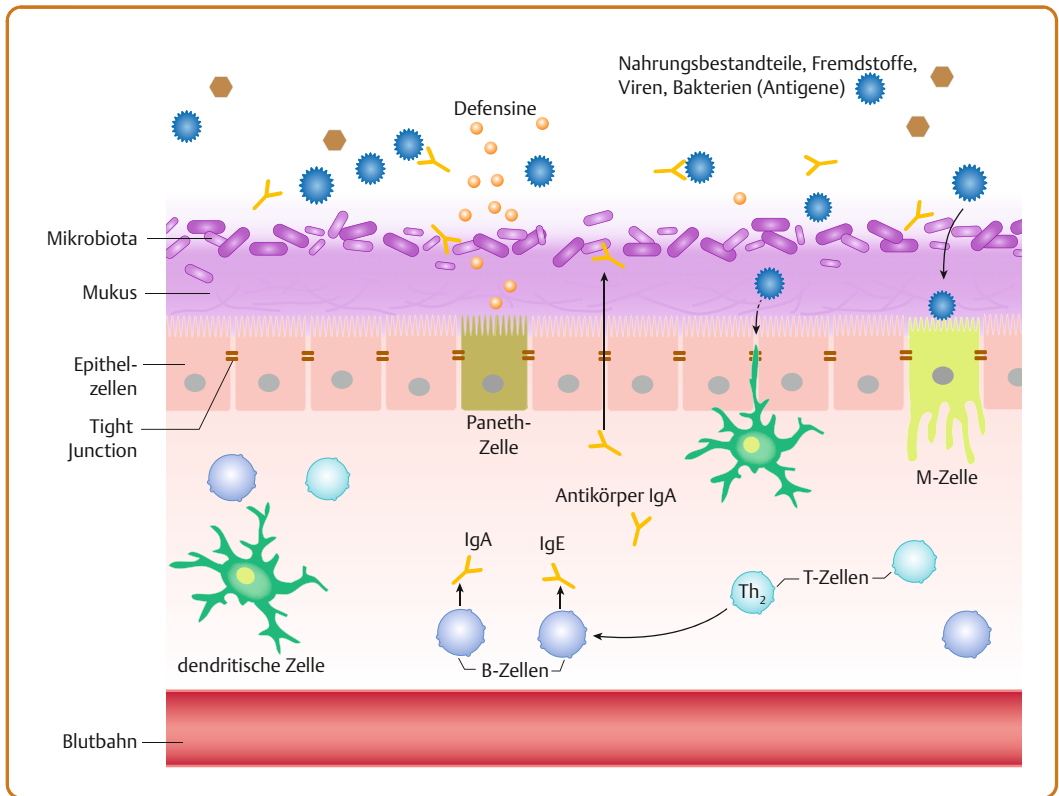
Wichtige **Schutzmechanismen** für eine funktionierende Darmbarriere sind die Sekretion von Defensinen und Mucinen, eine ausgeglichene Mikrobiota und die Regulation der parazellulären Passage durch sog. *Tight Junctions* [267], [602]. **Defensine** sind körpereigene, antimikrobielle Peptide, die von Paneth-Zellen in die Schleimschicht (Mucus) sezerniert werden. Der **Mucus** im Kolon besteht aus 2 Schleimschichten. Die untere liegt direkt auf den Epithelzellen und enthält normalerweise keine Bakterien (Ausnahme: Morbus Crohn). Die darüberliegende Schleimschicht enthält nur wenige Bakterienarten wie den protektiv wirkenden **Akkermansia muciniphila**. *Tight Junctions* befinden sich zwischen den Epithelzellen. Sie bestehen aus verschiedenen Proteinen, die sich wie ein Reißverschluss miteinander verzahnen und so ein parazelluläres Eindringen von Antigenen verhindern [679]. Wie es zur Störung dieses Systems kommt, ist nicht sicher geklärt. Vermutlich spielen verschiedene Faktoren eine Rolle [83], [84], [701].

📌 Praxistipp

Einflussfaktoren auf die Darmbarriere:

- Nährstoffdefizite
- Ernährungsfaktoren (z. B. negativer Einfluss: Überhang an Fruktose, „western style“-Diät, positiver Einfluss: sekundäre Pflanzenstoffe, Ballaststoffe)
- (gestörte) Zusammensetzung und Stoffwechsellaktivität der Mikrobiota
- chronischer Alkoholmissbrauch
- Zigarettenkonsum
- Stress





► **Abb. 3.1** Aufbau von Darmbarriere und Darm-assoziiertem Immunsystem (GALT) [952].

- ▼
- Einnahme von Medikamenten wie Antibiotika, Acetylsalicylsäure (ASS) und andere NSAR, Laxanzien, Immunsuppressiva
- Hormone (v. a. Östrogen)

Erkrankungen, die mit Darmbarriere-störungen einhergehen:

- infektiöse Diarrhöen, Helicobacter-pylori-Infektion
- chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)
- Reizdarmsyndrom
- Zöliakie
- Gluten-/Weizensensitivität? (s. Kap. 1.2.6) [864]
- Nahrungsmittelallergien (noch unklar, ob Ursache oder Folge) [82], [84]
- Nahrungsmittelunverträglichkeiten, insbesondere nicht behandelte Kohlenhydratmalassimilationen

Es gibt Hinweise, dass Veränderungen der intestinalen Mikrobiota zu einer **erhöhten Darmpermeabilität** [80], z.B. für Allergene oder Gluten, führen können und damit möglicherweise an der Entstehung allergischer Erkrankungen und der Zöliakie beteiligt sind. So können bestimmte pathogene Bakterien lokale Entzündungsprozesse auslösen und dadurch die Darmbarriere schwächen [624].

Zur Rolle der Mikrobiota bei der Pathophysiologie der **Zöliakie** gibt es bisher nur wenige Studien. Es gibt Hinweise, dass Gram-negative Bakterien (hierzu zählen z. B. Proteobakterien) bei genetisch disponierten Patienten (HLA-DQ2-positiv) an dem Verlust der Toleranz gegenüber Gluten beteiligt sind. Diese Bakterien waren in Biopsieproben unbehandelter Kinder mit Zöliakie in höheren Mengen nachweisbar als bei behandelten Kindern und gesunden Kontrollgruppen. Außerdem konnte bei

Kindern mit unbehandelter Zöliakie im Vergleich zu gesunden eine geringere Anzahl an Laktobazillen und Bifidobakterien nachgewiesen werden. Es ist noch nicht geklärt, ob die veränderte Mikrobiota bei Zöliakieerkrankten die Ursache oder die Folge der Zöliakie ist [491], [624]. In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu wissen, dass Gluten im menschlichen Darm nur unvollständig verdaut wird und die veränderte intestinale Permeabilität aufgrund einer erhöhten Durchlässigkeit der *Tight Junctions* ein wichtiger Faktor bei der Zöliakieentstehung ist [491].

Die Zusammensetzung der Mikrobiota hat möglicherweise auch einen Einfluss auf die Pathophysiologie der **Gluten-/Weizensensitivität (NCGS)**. Die Studie von Uhde et al. [864] konnte 2016 bei NCGS-Patienten eine signifikant erhöhte Translokation von mikrobiellen Lipopolysacchariden (LPS) und Bildung von Antikörpern gegen bakterielle Antigene im Vergleich zu Zöliakie-Patienten und Gesunden nachweisen. Die bei diesen Patienten unter Glutenbelastung beobachteten deutlich erhöhten Gliadin-IgG- und -IgM-Antikörper interpretieren die Autorinnen als gestörte Interaktion zwischen der Darm-Mikrobiota und dem Wirtorganismus dieser Patienten (s. a. Kap. 1.2.6).

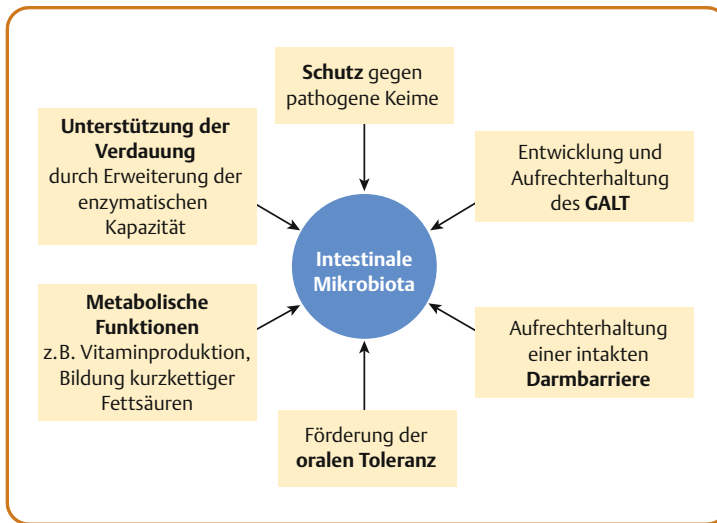
Der in den letzten Jahrzehnten beobachtete Anstieg der **Prävalenz allergischer Erkrankungen** wird u. a. auf eine veränderte Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota und auf die höheren Hygienestandards bei westlich geprägtem Lebensstil (Hygiene-Hypothese) zurückgeführt [664], [675], [957]. Mikroorganismen aus der Umwelt und die Darm-Mikrobiota spielen offenbar eine wesentliche Rolle für die Ausbildung des Immunsystems und die Entwicklung der **oralen Toleranz** [59], [647], [717], [718]. Ohne die Darm-Mikrobiota ist die Entwicklung des **Darm-assoziierten Immunsystems (GALT)** nicht möglich [82]. In der Regel werden alle Nahrungsmittelantigene vom GALT immunologisch toleriert, d. h., es entsteht eine orale Toleranz. Störungen dieses Systems können zur Entstehung von Allergien, z. B. der primären Nahrungsmittelallergie im Kindesalter, führen [12], [98]. Hinsichtlich der Förderung der oralen Toleranz spielen neben der lokalen IgA-Produktion die Aktivierung von Toll-like-Rezeptoren und die Induktion regulatorischer T-Zellen (T_{reg}) eine Rolle [12], [717].

Definition

GALT steht für „gut-associated lymphoid tissue“

Zum GALT gehören u. a. die Peyer-Plaques und die Lamina propria. Im Rahmen der unspezifischen (angeborenen) Immunantwort im GALT sind **dendritische Zellen (DC)** beteiligt. Sie nehmen Allergene (Antigene) direkt oder indirekt über die M-Zellen auf und präsentieren sie den T-Lymphozyten (► **Abb. 3.1**). **M-Zellen** sind modifizierte Epithelzellen, die Antigene aus dem Darmlumen aufnehmen können und sie an Immunzellen des GALT weitergeben. T- und B-Lymphozyten sowie **Toll-like-Rezeptoren (TLR)** sind Bestandteil des spezifischen (erworbenen) Immunsystems. Aus einer gemeinsamen Vorläuferzelle der T-Lymphozyten entstehen **T-Helfer-Zellen Th₁ oder Th₂**, die durch ihre Zytokine charakterisiert sind. Ein Überwiegen von Th₂ im Verhältnis zu Th₁ begünstigt eine Allergie vom Soforttyp (s. a. Kap. 1.2.2). **Regulatorische Zellen (T_{reg})** organisieren zusätzlich zum Zytokinmilieu die Differenzierung in Th₁- und Th₂-Zellen und können überschießende Immunreaktionen unterdrücken. **TLR** erkennen pathogenspezifische Muster, die auf Viren, Bakterien und Pilzen vorkommen, und lösen Immunreaktionen (z. B. Aktivierung bestimmter Zytokine) zur Abwehr der Krankheitserreger aus. **Differenzierte B-Zellen (sog. Plasmazellen)** bilden u. a. IgE-Antikörper, die für Allergien verantwortlich sind (s. Kap. 1.2.2), sowie **IgA-Antikörper**. Letztere werden von den Plasmazellen unterhalb des Darmepithels sezerniert und sind ebenfalls an der Immunabwehr und der Entwicklung der oralen Toleranz gegenüber Nahrungsmittelallergenen beteiligt.

Bei **Allergikern** ist die Darm-Mikrobiota anders als bei Nichtallergikern zusammengesetzt [718]. Bei Kindern mit allergischen Erkrankungen konnten höhere Anteile an Clostridien und ein verändertes Muster der Bifidobakterien nachgewiesen werden [675], [837]. Die Bifidusflora von Kindern mit atopischer Dermatitis ähnelt derjenigen von Erwachsenen [675]. Diese Bifidobakterien synthetisieren *in vitro* mehr proinflammatorische Zytokine, während die Bifidobakterien gesunder Kinder mehr antiinflammatorische Zytokine produzieren [718]. Penders und Mitarbeiter [674] konnten 2013 die Besiedlung mit ***Clostridium cluster I*** als Risikofaktor für die Entwicklung einer **atopischen Dermatitis** identifizieren. Sie konnten außerdem zeigen,



► **Abb. 3.2** Einfluss der intestinalen Mikrobiota auf unsere Gesundheit. (Abb. basiert auf Daten aus [76], [79], [83], [215], Quelle: Ute Körner, Bornheim)

dass per Kaiserschnitt geborene Kinder eine deutlich veränderte Zusammensetzung der Mikrobiota im Vergleich zu vaginal entbundenen Kindern aufwiesen (u. a. mehr Clostridien, weniger Bifidobakterien, weniger Laktobazillen). Die Arbeitsgruppe bestätigte weiterhin das Ergebnis früherer Studien, dass neben dem Geburtsweg Geschwisterzahl, Geburtsgewicht und Stillen einen Einfluss auf die Zusammensetzung der Mikrobiota hat [674].

Es ist noch nicht vollständig geklärt, ob die veränderte Mikrobiota eine Ursache oder eine Folge der Allergie ist. Wissenschaftler aus München und Paris konnten jedoch zeigen, dass der Einfluss der Mikrobiota auf eine spezielle Form der T_{reg} diese veranlasst, die Aktivität von Th_2 -Zellen zu blockieren. So lässt es sich möglicherweise erklären, warum ein Ungleichgewicht der Darm-Mikrobiota eine überschießende Th_2 -Immunantwort auslösen und damit allergische Reaktionen begünstigen kann [652].

3.4.3 Einsatz von Prebiotika

Prebiotika zählen zu den **Ballaststoffen**, da sie unverdaut in das Kolon gelangen. Aber nicht alle Ballaststoffe haben eine prebiotische Wirkung. Vor allem diejenigen, die durch Bifidobakterien und Laktobazillen fermentiert werden und damit das Wachstum dieser Bakterien fördern, haben nachweislich einen positiven Einfluss auf die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota und zäh-

len zu den Prebiotika (► **Tab. 3.3**). Hierzu gehören neben Galakto-Oligosacchariden (GOS), Frukto-Oligosaccharide (FOS) und Inulin seit 2017 auch bestimmte Fettsäuren und Polyphenole [309]. Zu den Polyphenolen zählen Phenolsäuren, Phytoöstrogene sowie die als Pflanzenfarbstoffe bekannten Flavonoide [322] (z. B. Anthocyane in Heidelbeeren und Rotkohl).

Nach dem Vorbild der Muttermilch enthalten einige **Milchersatznahrungen** Prebiotika, allerdings sind die **galaktosehaltigen Oligosaccharide** in der Muttermilch wesentlich komplexer aufgebaut als die in Lebensmitteln eingesetzten synthetisch hergestellten GOS. Stillkinder entwickeln eine Bifidusflora, nicht gestillte Kinder dagegen zunächst eine bifidusarme Intestinalflora. Es gibt Hinweise, dass die Fütterung einer Prebiotika-Mischung aus GOS und FOS in einer Säuglingsnahrung den Bifidusanteil im Stuhl früh- und normalgeborener, nicht gestillter Säuglinge signifikant erhöht und pathogene Keime verdrängt [206], [263]. Allerdings können diese Oligosaccharide aufgrund ihrer hohen Fermentierbarkeit auch Blähungen auslösen (► **Tab. 3.3**). In Säuglingsmilchnahrungen sowie Hydrolysatnahrungen dürfen sie deshalb nur in begrenzter Menge zugesetzt werden (s. Milchersatznahrungen in ► **Tab. 4.2**).

3.4.4 Einsatz von Probiotika

Die seit Anfang dieses Jahrtausends erworbenen Kenntnisse über den Einfluss der Mikrobiota auf unsere Gesundheit (► Abb. 3.2) gaben der Wissenschaft den Anstoß, Wirkung und Einsatz von Probiotika intensiv zu erforschen. Es gibt für viele Erkrankungen (z. B. Antibiotika assoziierte Diarrhö, Reizdarmsyndrom, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen) ausreichend Studien, die eine klinisch relevante Wirksamkeit von Probiotika nachweisen, doch die zugrunde liegenden Mechanismen sind noch weitgehend unklar.

Die **Wirksamkeit folgender probiotischer Bakterienarten** ist durch Studien belegt [368]:

- **Bifidobakterien (B.):** *Bifidobacterium animalis*, *adolescentis*, *bifidum*, *breve*, *longum*
- **Laktobazillen (L.):** *Lactobacillus acidophilus*, *casei*, *johnsonii*, *rhamnosus*, *reuteri*, *fermentum*, *gasseri*, *paracasei*, *plantarum*, *salivarius*

Erkenntnisse, die mit einem **bestimmten Bakterienstamm** (z. B. *B. animalis* ssp. *lactis* DN 173010) bzw. Präparat/Produkt bei einer bestimmten Indikation erlangt wurden, können nicht grundsätzlich auf andere Stämme übertragen werden. Hier bedarf es noch weiterer Untersuchungen der zugrunde liegenden Wirkungsmechanismen bzw. Struktur-Funktions-Beziehungen [82], [339], [400].

i Merke

Mögliche Mechanismen von Probiotika bei Nahrungsmittelallergien und -unverträglichkeiten [81], [84], [325], [664]:

- Modulation der Zusammensetzung und Aktivität der Mikrobiota
- Stärkung der intestinalen Barrierefunktion, u. a. durch
 - günstige Veränderungen der Zusammensetzung des Mukus durch Bildung von IgA und Defensinen
 - Regulation der parazellulären Passage durch Tight Junctions



- Aktivierung der GALT-Strukturen und Modulation des Immunsystems
 - Modulation von Entzündungsreaktionen durch Interaktion mit Toll-like-Rezeptoren
 - Veränderung des Th₂/Th₁-Verhältnisses in Richtung Th₁ und damit Verminderung der Synthese von allergiefördernden Zytokinen
 - Förderung der oralen Toleranz durch Stimulation der Synthese von sekretorischem IgA und Induktion regulatorischer T-Zellen (T_{reg})
- Verbesserung der Beschwerden bei Kohlenhydratmalassimilation
 - Verbesserung der Darmmotilität
 - Unterstützung der Verdauung durch bakterien-eigene Enzyme, z. B. Laktase (p. 340)
 - Verminderung der Gasproduktion (p. 176)

Probiotikaeinsatz zur Prävention oder Therapie von Allergien

Einige probiotische Bakterienstämme wurden im Hinblick auf die **Prävention allergischer Erkrankungen** bei Säuglingen untersucht. In einer finnischen Studie mit Kindern aus Familien mit erhöhtem Allergierisiko ließ sich die Entwicklung einer **atopischen Dermatitis (AD)** durch die Aufnahme des **Lactobacillus rhamnosus Goldin Gorbach (LGG)** 2–4 Wochen vor der Geburt und im ersten Lebenshalbjahr um die Hälfte reduzieren. Dieser Effekt konnte auch noch im Alter von 4 und 7 Jahren nachgewiesen werden. Die Anzahl der Sensibilisierungen variierte jedoch nicht zwischen beiden Gruppen. Außerdem hatte die Gabe von LGG keinen präventiven Effekt auf die Entwicklung einer allergischen Rhinitis oder eines Asthmas [440], [441]. Zwei weitere Studien mit ähnlichem Design, aber anderen Bakterienstämmen konnten diese Ergebnisse nur teilweise bestätigen [4], [538]. Die Freiburger-Allergie-Präventions-Studie, die ebenfalls den Effekt von LGG auf die Verhinderung einer AD untersucht hat, konnte keinen Unterschied zwischen Placebo- und LGG-Gruppe hinsichtlich der Häufigkeit der AD nach-

weisen [523]. Es gibt zwar zahlreiche Hinweise, aber keine ausreichende Evidenz, dass Probiotika Allergien vorbeugen können [277], auch ist der genaue Wirkmechanismus noch nicht bekannt. Einige Ergebnisse lassen vermuten, dass Probiotika insbesondere in einer sehr frühen Phase nach der Geburt zur **Reifung des Immunsystems** beitragen. Dadurch kann u. a. das Verhältnis (p.20) von Th₂- zu Th₁-Zellen günstig beeinflusst werden, sodass weniger IgE und mehr IgA gebildet wird [664]. Aufgrund der Studienlage empfiehlt die **World Allergy Organization (WAO)**, Probiotika lediglich zur Ekzemp \ddot{r} vention bei Hochrisikokindern, bei Schwangeren, Stillenden und den Säuglingen einzusetzen [277].

Im Rahmen der **Therapie allergischer Erkrankungen** konnte bislang kein eindeutiger Beweis für die Wirksamkeit von Probiotika erbracht werden [343]. Das Team von Giovannini konnte bei Kindern und Erwachsenen mit **allergischer Rhinitis** nach der Einnahme bestimmter Laktobazillen eine leichte Verbesserung der Symptome nachweisen [313]. In einer weiteren Studie führte die Gabe des Milchsurebakteriums **Lactobacillus casei Shirota** (in Form von Yakult) zu einem signifikanten Rückgang des IgE-Spiegels bei Graserpollenallergikern [415]. Jedoch konnten andere placebokontrollierte Studien keinen positiven Effekt auf die Entwicklung einer Pollenallergie nachweisen [525].

Es gibt allerdings Ansätze für den Einsatz von Probiotika in der Therapie von Kindern mit **primären Nahrungsmittelallergien**:

Berni Canani et al. [59] untersuchten die Wirkung des **Probiotikums LGG** in einer extensiv hydrolysierten Formula (Nutramigen LGG) auf die Toleranzentwicklung von Säuglingen mit manifester **Kuhmilchallergie**. Kinder, die diese eHF-Nahrung erhielten, entwickelten nach zwolfmonatiger Einnahme schneller eine Kuhmilchtoleranz als diejenigen ohne LGG in der gleichen Formula. Eine weitere Studie deutet außerdem darauf hin, dass dieser Effekt bei dem untersuchten Produkt wesentlich größer als bei einer Aminosurenformula ist [58].

Im Rahmen einer australischen Studie erhielten Kinder mit primärer **Erdnussallergie** eine orale Immuntherapie mit Erdnussprotein kombiniert mit einem **Probiotikum (Lactobacillus rhamnosus CGMCC)**. Nach 18 Monaten PPOIT (*probiotic and peanut oral immunotherapy*) waren 80% tolerant gegenüber Erdnuss, 4 Jahre später waren es immerhin noch 67% der Responder (16 Kinder) [402].

Praxistipp

Einsatz von Probiotika bei Allergien

- Probiotika scheinen v. a. in einer sehr früh Phase nach der Geburt zur Reifung des Immunsystems beizutragen (Verhältnis von Th₂- zu Th₁-Zellen in Richtung Th₁, weniger IgE und mehr IgA).
- Probiotika können wahrscheinlich eine Toleranzentwicklung fördern.
- Die Studienlage ist jedoch nicht eindeutig. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es noch keine Empfehlungen zur Therapie bei (Nahrungsmittel-)Allergien.
- Empfehlungen zum Einsatz von Probiotika gibt es lediglich auf niedrigem Evidenzniveau zur Ekzemp \ddot{r} vention bei Hochrisikokindern [277].

Probiotikaeinsatz bei Zöliakie oder Gluten-/Weizensensitivität

Die wichtigste Therapie für Zöliakie-Patienten ist die lebenslange, streng glutenfreie Diät, die auch das Vermeiden von Glutenspuren einschließt. Aufgrund der oben genannten Kenntnisse über die Veränderungen der intestinalen Mikrobiota bei Zoliakiebetroffenen sind noch folgende Studien zum **Einsatz von Probiotika** interessant [491]:

- Das **Kombinationspreparat VSL#3**, das 8 verschiedene probiotische Stämme enthält (v. a. Bifidobakterien und Laktobazillen), fördert möglicherweise die Verdaulichkeit von Gliadinpeptiden, denn die Kombination dieser probiotischen Stämme konnte in der Studie von De Angelis und Mitarbeitern [20] Gliadinpeptide wesentlich besser spalten als in isolierter Form und im Vergleich zu anderen untersuchten, kommerziell erhältlichen Produkten.

- In vitro konnte die Arbeitsgruppe von De Palma [668] bei mononukleären Zellen des peripheren Blutes unter dem Einfluss von Gluten und Zugabe bestimmter **Bifidobakterien** (*B. bididum* strain IATA-ES2, *B. longum* strain ATCC 15707) die Sekretion entzündungsfördernder Zytokine (Interleukin-12 und IFN-Gamma) im Vergleich zu bestimmten Gram-negativen Bakterien (*E. coli* und *Shigella*) verringern.
- In einer weiteren Studie mit Bifidobakterien konnten Lindfors und Mitarbeiter [571] zeigen, dass der **Bakterienstamm B. lactis** den toxischen Effekt von Weizengliadin auf Epithelzellkulturen bei einer Gabe von 106 und 107 CFU/ml verhindern kann. Bei einer geringeren Keimzahl von 105 CFU/ml gelang das nicht.
- D'Arienzo und Mitarbeiter [26] untersuchten bei Mäusen den Effekt eines probiotischen Milchprodukts mit dem Stamm **Lactobacillus casei ATCC 9595** (Actimel) auf die Darmbarriere unter Glutenzufuhr. Das Probiotikum konnte die intestinale Barrierefunktion verbessern und so die Aufnahme von Gliadin in der Lamina propria verhindern.

Oben genannte Studien zeigen, dass bestimmte Bakterienstämme die **Verdauung von Gliadinpeptiden** unterstützen können. Deshalb könnten Patienten mit **Gluten-/Weizensensitivität** (s. Kap. 1.2.6) von der eine Therapie begleitenden Aufnahme von Probiotika profitieren. Für konkrete Empfehlungen sind weitergehende Studien erforderlich.

Zum Einsatz von **Probiotika bei Zöliakie** sei noch Folgendes kritisch anzumerken: Bei den genannten Studien handelt es sich ausschließlich um Untersuchungen an Zellkulturen und nicht an Patienten mit Zöliakie. Es gibt keine Beweise dafür, dass Probiotika eine GFD bei diesen Patienten ersetzen könnten. Da Betroffene mit diagnostizierter Zöliakie unter streng glutenfreier Diät beschwerdefrei sind, ist ein praktischer Nutzen für diese Patientengruppe fraglich. Diejenigen, die trotz glutenfreier Ernährung und negativen TtG-AK Beschwerden aufweisen, können vielleicht von einem Probiotikaeinsatz profitieren. Eine mögliche Erklärung für die Besserung der Beschwer-

den durch den Einsatz von Probiotika ist eine gestörte Zusammensetzung der Mikrobiota als Folge der lange nicht erkannten Zöliakie. Vorrangig sollte hier jedoch die Suche nach der Ursache der Beschwerden (Nahrungsmittelunverträglichkeit oder Nahrungsmittelallergie?) sein.

Probiotikaeinsatz bei nicht allergischen Nahrungsmittelunverträglichkeiten

Ob probiotische Bakterien einen günstigen Effekt bei der **Behandlung von nicht allergischen NMU** haben, ist Gegenstand aktueller Forschung. Möglicherweise tragen jedoch einige der oben genannten Mechanismen zu einer Symptomverminderung bei:

- So könnten Probiotika durch **Verbesserung der intestinalen Barriere** einer erhöhten Permeabilität der Darmschleimhaut entgegenwirken (s. Kap. 3.4.2) und so einen positiven Einfluss bei Histaminintoleranz (s. Kap. 1.3.1) oder Pseudoallergie (s. Kap. 1.3.2) haben. Beim **Reizdarmsyndrom** ist dieser Einfluss bereits nachgewiesen (s. Kap. 3.3.2).
- Da bestimmte *Lactobacillus*-Stämme in der intestinalen Mikrobiota durch den Besitz des Enzyms Histidin-Decarboxylase in der Lage sind, Histidin aus Nahrungsmitteln in Histamin umzuwandeln [190], [814], können Probiotika möglicherweise durch Veränderung der Zusammensetzung der Mikrobiota einen positiven Einfluss auf die Beschwerden von Patienten mit **Histaminintoleranz** ausüben. Die Aktivität und Expression der bakterieneigenen Histidin-Decarboxylase wird u.a. durch die Anwesenheit fermentierbarer Kohlenhydrate reguliert [814]. Je nachdem, an welchem Rezeptor das sezernierte Histamin bindet, wirkt es regulatorisch (H_2 -Rezeptoren) oder proinflammatorisch (H_1 -Rezeptoren (p.51), sitzen u.a. an den Mastzellen). Dadurch lässt sich vielleicht erklären, warum aus der Erfahrung der Autorin Patienten mit Histaminintoleranz in der Ernährungstherapie so gut auf eine Ernährungsumstellung (histaminarme, aber ausgewogene Ernährung) und den begleitenden Einsatz von Probiotika ansprechen.

- Bei Patienten mit einer ansonsten längeren Transitzeit (z. B. bei manchen Fruktosemalabsorbern) kann sich eine **Verbesserung der Darmmotilität** durch Senkung des intraluminalen Gasdrucks günstig auswirken.
- Probiotische Bakterien bilden **keine oder nur wenig Gase**, was die von Patienten mit **Laktoseintoleranz/Fruktosemalabsorption** geschilderte gute Verträglichkeit probiotischer Milchprodukte erklären könnte:
 - Ojetti et al. [653] untersuchten 2010 bei Patienten mit Laktoseintoleranz den Effekt von **Lactobacillus reuteri (LR)** – ein Probiotikum mit hoher β -Galaktosidase-Aktivität – auf den Anstieg der H_2 -Konzentration und die Entwicklung gastrointestinaler Symptome im H_2 -Atemtest im Vergleich zu einem Laktasepräparat. Zwar verminderte die Behandlung mit dem Enzympräparat die gastrointestinalen Symptome sowie den Maximalwert der H_2 -Konzentration signifikant mehr als der Einsatz des LR, aber im Vergleich zum Placebo zeigte sich auch bei dem Probiotikum ein deutlicher Effekt auf Symptomatik und H_2 -Anstieg. Die Autoren empfehlen den Einsatz des LR bei mildem Laktasemangel [653].
 - Almeida et al. [15] verglichen 2012 bei 27 Patienten mit Laktoseintoleranz den Effekt eines **probiotischen Getränks (Lactobacillus casei Shirota [Yakult] + Bifidobacterium breve)** auf Symptomatik und H_2 -Anstieg im Vergleich zur Laktasegabe (9000 FCC). Sie konnten zeigen, dass die 4-wöchige Einnahme des Probiotikums genauso wirksam ist wie die Einnahme des Laktasepräparats im Vergleich zum Ausgangswert nach Aufnahme von 20 g Laktose. Der Effekt war beim Probiotikum sogar noch 3 Monate später feststellbar.
 - Der Einsatz eines probiotischen Präparats mit 8 verschiedenen Milchsäurebakterienstämmen verbesserte die Symptomatik bei laktoseintoleranten Patienten dagegen nicht [956].



Praxistipp

Einsatz von Probiotika bei Laktoseintoleranz

- Die Einnahme von Probiotika kann möglicherweise die Symptome einer Laktoseintoleranz verringern.
- Die Ursache der Wirkung bestimmter probiotischer Produkte bei Patienten mit Laktoseintoleranz liegt möglicherweise in der Verdrängung gasbildender Bakterien.
- Ein wesentlicher Vorteil der Therapie der Laktoseintoleranz mit einem Probiotikum im Vergleich zum Laktasepräparat ist die Einnahme unabhängig vom Zeitpunkt der Laktoseaufnahme (s. Kap. 4.3.3) [100].



Praxistipp

Tipps zur Auswahl und Einnahme von Probiotika bei Verdacht auf NMU und bei gastrointestinalen Symptomen:

- Probiotische Bakterienstämme bevorzugen, für die klinische Studien zur indikationsbezogenen Wirksamkeit vorliegen (s. a. ▶ Tab. 3.5) [555].
- Probiotika auswählen, die eine ausreichend hohe Keimzahl von mindestens 10^8 bis 10^9 CFU/Tag [76], [126] gewährleisten (CFU, colony forming units: Kolonie bildende Einheiten).
- Einnahme zur Mahlzeit (zumindest zu Beginn der Therapie) verbessert die Verträglichkeit bei NMU.
- Einschleichende Dosierung (mit $\frac{1}{2}$ Portion beginnen), da eine anfängliche (ungewohnt) hohe Dosierung zu Blähungen oder Diarrhö führen kann.
- Bei Patienten mit multiplen NMU und gastrointestinalen Symptomen mit einem probiotischen Nahrungsergänzungsmittel beginnen, das Bifidobakterien enthält und einfach zusammengesetzt ist (z. B. als Begleitstoffe nur Maltodextrin und Vitamine).
- Bei Verdacht auf Laktoseintoleranz/Fruktosemalabsorption ggf. erst in der Phase des Kostaufbaus.



- Bei (Verdacht auf) Laktoseintoleranz probiotische Präparate ohne Laktose oder probiotische Lebensmittel mit niedrigem Laktosegehalt bevorzugen.
- Bei (Verdacht auf) Fruktosemalabsorption probiotische Lebensmittel ohne Fruchtzusatz (insbesondere von Kern- und Steinobst → Fruktose, Sorbit!) auswählen und ggf. anfangs auf Lebensmittel mit dem Zusatz von Prebiotika wie Inulin und Oligofruktose verzichten.
- Kontinuierliche Zufuhr über mindestens 4–8 Wochen. Da oral aufgenommene probiotische Bakterien den Darm nicht auf Dauer besiedeln, ist diese Einnahmedauer erforderlich, um einen gesundheitlichen Effekt zu erreichen. In der eigenen ernährungstherapeutischen Praxis hat sich der Einsatz eines Probiotikums bei Patienten mit NMU über einen Zeitraum von 2–3 Monaten bewährt.
- Präparat oder Produkt wechseln, wenn sich nach 8 Wochen kein wesentlicher Effekt zeigt.



Praxistipp

Fazit zu Probiotika [84], [85], [325], [410]

- Probiotika haben nachweisbar positive Wirkungen auf die Mikrobiota und die Darmfunktionen.
- Nebenwirkungen sind nicht bekannt.
- Probiotika können möglicherweise Allergien vorbeugen. Bisher gibt es noch keine Empfehlungen zur Therapie von Nahrungsmittelallergien. Ein Effekt bei der Behandlung von NMU ist möglich, hängt aber wie bei anderen Erkrankungen von dem eingesetzten Stamm ab.
- Eine Übertragung der nachgewiesenen Wirkung eines bestimmten probiotischen Keims auf einen anderen ist nicht möglich. Für jedes Symptom bzw. jede Erkrankung muss deshalb der passende Keim oder das geeignete Probiotikum ausgewählt werden.
- Die Wirkungen von Probiotika sind stamm-spezifisch!

3.5

Medikamentöse Therapie

Bei Nahrungsmittelunverträglichkeiten stehen therapeutisch diätetische Maßnahmen ohne Zweifel im Vordergrund. Ergänzend kommen aber auch Medikamente zum Einsatz wie Antihistaminika, Kortikoide und Enzyme als Substitutionstherapie (Letztere bei Laktose- oder Histaminintoleranz). Die Prävalenz von gefährlichen Nahrungsmittelallergien ist steigend [817]. Allergische Reaktionen auf Nahrungsmittel können zu lebensbedrohlichen Reaktionen führen, deshalb nimmt die Notfalltherapie in diesem Kapitel breiten Raum ein. Hoffentlich werden uns in Zukunft effiziente spezifische Immuntherapien als kausale Therapieoptionen, insbesondere für anaphylaxiegefährdete Patienten, zur Verfügung stehen, um die Sicherheit der betroffenen Patienten besser gewährleisten und deren Lebensqualität verbessern zu können. Über die gegenwärtigen Entwicklungen und Zukunftsaussichten soll im Folgenden ein kurzer Überblick gegeben werden.

3.5.1 Antihistaminika

Das **biogene Amin Histamin** ist der wichtigste Mediator allergischer Reaktionen und wirkt über 3 Rezeptorsysteme. **Antihistaminika** sind vor allem Antagonisten der im Epithelgewebe ansässigen H_1 -Rezeptoren und unterdrücken die Histaminwirkung an verschiedenen Organsystemen [321]. Die Therapie mit diesen Medikamenten steht bei der Behandlung von Inhalationsallergien im Vordergrund [449] und gehört zur etablierten Therapie von anaphylaktischen Notfällen [608]. Bei der Behandlung der IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien spielen die Antihistaminika allerdings eine untergeordnete Rolle [566]. Zum Einsatz kommen sie insbesondere bei der **nahrungsmittelinduzierten Urtikaria** und beim **angioneurotischen Ödem** sowie bei der **atopischen Dermatitis**. Hier steht die juckreizstillende Wirkung im Vordergrund, deshalb sind bei der chronischen Urtikaria höhere Dosen als bei der Behandlung der allergischen Rhinokonjunktivitis erforderlich [656]. Der Effekt der Antihistaminika