

# Functional Food: Prä- und Probiotika in der Pädiatrie

Die pädiatrische Population ist eine wichtige Quelle interessanter Studienansätze für die Gesundheitsrelevanz von Pro- und Präbiotika, den bekanntesten Functional-Food-Substanzen. Anhand publizierter Studien werden nachfolgend verschiedene Anwendungsmöglichkeiten von Probiotika aufgezeigt, mögliche Therapieoptionen bei infektiöser Diarrhö und Antibiotika-assoziierten Durchfallerkrankungen im Kindesalter diskutiert sowie der Einsatz probiotischer Keime bei Frühgeborenen und stark untergewichtigen Neugeborenen erörtert. Darüber hinaus wird auch auf den therapeutischen Nutzen von Pro- und Präbiotika bei chronisch-entzündlichen Darm-erkrankungen eingegangen und schliesslich der Einsatz der Probiotika bei der Atopieprävention und bei atopischen Erkrankungen nach neuestem medizinischen Wissenstand aufgezeigt.

von Dr. med. Raoul Furlano

Vorab sei darauf hingewiesen, dass die einzige, allen Bedürfnissen eines Säuglings voll entsprechende Ernährung die Muttermilch durch Stillen ist. Stillen ist und bleibt damit die beste Ernährungsform des Säuglings. Erst wenn ein Kind nicht gestillt werden kann, kommen sogenannte Muttermilchersatzpräparate zum Einsatz. In den letzten Jahren wurden auch in der Schweiz Produkte eingeführt, die sogenannte Prä- und Probiotika enthalten. «Functional Food» heisst hier das Zauberwort der Lebensmittelbranche. Darunter versteht man landläufig Lebensmittel, die aufgrund ihrer Zusammensetzung einen gesundheitlichen Zusatznutzen versprechen. Eine gesetzliche Definition für diese funktionellen Lebensmittel gibt es bisher allerdings nicht. Aufgrund der fehlenden Definition und der Begriffsvielfalt kann sich hinter Functional Food alles Mögliche verbergen: ganz normale Lebensmittel, die mit Nährstoffen oder bioaktiven Pflanzenstoffen angereichert wurden, oder Lebensmittel, die mithilfe der Gentechnik so in ihrer Zusammensetzung verändert wurden, dass sie keine Allergien mehr auslösen. Am Reissbrett designte Snacks oder Drinks aus den Labors der Lebensmittelchemie oder mit antioxidativen Vitaminen angereicherte Säfte (z.B. sogenannte ACE-Getränke) gehören genauso dazu wie probiotische Milchprodukte, Omegabrote oder Margarine mit Pflanzensterolen. Ihnen gemeinsam ist der versprochene Zusatznutzen. Nachfolgend soll auf Pro- und Präbiotika und ihre gesundheitsrelevante Wirkung auf Kinder eingegangen werden.

## Definitionen

### Probiotikum

Der Begriff «probiotisch» wurde 1965 von Stillwell und Lilly eingeführt.

(1). Probiotika (PB) werden definiert als Nahrungssupplemente, die aus lebenden Mikroorganismen bestehen und das Gleichgewicht der Mikroorganismen im Darm so beeinflussen, dass daraus eine positive Wirkung für den Wirt (menschlicher oder tierischer Organismus) resultiert (2).

### Präbiotikum

Bei Präbiotika (PräB) handelt es sich im Wesentlichen um unverdauliche Kohlenhydrate (Inulin, Galakto- oder Fruktooligosaccharide), die unverändert in den Dickdarm gelangen. Dort erfolgt ihr Abbau durch eine bestimmte Population von Bakterien, denen gesundheitsfördernde Effekte zugeschrieben werden. Dadurch werden Wachstum und Aktivität dieser Mikroorganismen gefördert, sodass die Zusammensetzung der bakteriellen Flora positiv beeinflusst wird (3).

### Synbiotikum

Dabei handelt es sich um die Kombination eines PB mit einem PräB. Diese Kombination soll dem PB Nährsubstrat zur Verfügung stellen und somit sein Überleben und seine Ansiedelung im Darm begünstigen (4).

## Wirkmechanismen der Pro- und Präbiotika

Für prä- und probiotische Produkte, wie für alle anderen funktionellen Lebensmittel, gilt, dass der Nachweis einer präventiven Wirkung sehr schwer zu erbringen ist. Hierfür müssten geeignete Biomarker zur Verfügung stehen, die es erlauben, zuverlässige Aussagen über eine Präventionsmassnahme zu machen, deren Effekt jedoch erst Jahre oder gar

Jahrzehnte später überprüft werden kann. Dies bedeutet auch, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch keine Langzeitstudien vorliegen können, da solche Produkte erst seit Kurzem auf dem Markt sind. PB müssen verschiedene Anforderungen erfüllen: Sie müssen natürliche apathogene Komponenten der intestinalen Flora sein, dürfen bei der Passage in den Dickdarm nicht verändert werden und müssen eine hohe Anheftungsfähigkeit an das Dickdarmepithel aufweisen. PB regulieren die intestinale Permeabilität, beeinflussen die immunologische Darmbarriere und steuern die intestinale entzündliche Antwort durch Hemmung proinflammatorischer Zytokine. Im Weiteren stimulieren sie Makrophagen und natürliche Killerzellen sowie die Proliferation von Lymphozyten und fördern die Sekretion von Immunglobulin A (IgA). Es werden, wie oben erwähnt, eine Vielzahl möglicher Wirkmechanismen der PB diskutiert. So konnte eine kompetitive Verdrängung pathogener Darmkeime gezeigt werden sowie die Ausbildung eines Schutzfilms apathogener Keime auf der Mukosa (5, 6). Diskutiert werden darüber hinaus Einflüsse auf die Agglutination, eine mit anderen Keimen konkurrierende Nährstoffversorgung, aber auch die Freisetzung gesundheitsrelevanter Metaboliten sowie die Neutralisation bakterieller Toxine (7–10). So wurde 1944 bereits gezeigt, dass Laktobazillen in vitro antibiotisch wirksame Substanzen synthetisieren (11). Die am häufigsten verwendeten PB sind Bifidobakterien, Laktobazillen, *E. coli* Nissle, *Saccharomyces boulardii* sowie VSL-3. VSL-3 enthält ein Gemisch aus vier verschiedenen *Lactobacillus*- und drei verschiedenen *Bifidobacterium*-Stämmen sowie einen Stamm von *Streptococcus thermophilus*. Der Wirkmechanismus von PräB liegt dagegen, wie oben bereits angedeutet, in der selektiven Wachstumsförderung gesundheitsfördernder Mikroorganismen in der Darmflora. PräB erfüllen also dann ihren Zweck, wenn sich die Zusammensetzung der bakteriellen Darmflora zugunsten probiotischer Keime verschiebt. Für verschiedene PräB konnte auch eine Stimulation des Wachstums von Bifidobakterien nachgewiesen werden (12).

Allerdings gibt es derzeit zum Einsatz von PräB in der Säuglingsernährung (z.B. als Zusatz in der Trinknahrung) aufgrund der bisher wenig überzeugenden Datenlage keine evidenzbasierten Empfehlungen. Aufgrund der oben geschilderten multiplen positiven Effekte wurden vor allem Probiotika in den letzten Jahren bei verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen eingesetzt.

### Probiotika in der Pädiatrie

#### **Die postnatale bakterielle Besiedlung des Darmtrakts**

Bei Geburt ist der Gastrointestinaltrakt steril. Innerhalb von Stunden besiedeln Bakterien, die während des Geburtsaktes geschluckt werden, rasch den Darm. Somit befinden sich nach kurzer Zeit mehr als zehnmals so viele Bakterien im Gastrointestinaltrakt als die Gesamtzahl der Zellen im menschlichen Körper. Es handelt sich dabei um Hunderte von verschiedenen Spezies. Viele davon sind nicht kultivierbar und bleiben deshalb auch unbekannt. Diese Bakterien sind verantwortlich für das «Priming» des gastrointestinalen Immunsystems. Verschiedene Studien mit keimfreien Mäusen konnten zeigen, dass das menschliche Immunsystem ohne diese Bakterien nicht normal funktionieren kann (13). Nach dieser primären Kolonisation bleibt die Darmflora erstaunlicherweise das ganze Leben hindurch ziemlich konstant. Das Immunsystem des Darms lernt früh, diese Bakterienspezies, die in frühester Kindheit akquiriert wurden, zu erkennen und zu tolerieren. Dies ist unter anderem der Grund, warum es sehr schwierig ist, die gastrointestinale Flora nach dieser Zeit noch verändern zu wollen.

Es erstaunt im Übrigen nicht, dass die bakterielle Flora eines jeden Menschen der Mutterflora sehr ähnlich ist, denn die Mikroorganismen werden während des Geburtsaktes aus der Vaginalflora aufgenommen. Die Vagina ist typischerweise mit einer normalen fäkalen Flora kolonisiert (14).

Ein therapeutischer Einsatz der PB gestaltet sich als Herausforderung, da der Gastrointestinaltrakt viele Abwehrmöglichkeiten aufweist, um eine Kolonisation mit probiotischen Keimen zu verhin-

dern. Darunter fallen die Magensäure, die Gallenflüssigkeit, Muzine und das gastrointestinale Immunsystem (15). Erfolgreiche PB sind fähig, all diese Abwehrmechanismen zu umgehen und so vorübergehend im Darm zu überleben. Definitionsgemäss müssten diese PB aus humaner Herkunft stammen.

#### **Probiotika bei akuter Diarrhö**

Eine der bestuntersuchten Erkrankungen, die Wirkung von PB betreffend, ist wahrscheinlich der akute Durchfall bei Kindern, eine Erkrankung die heute noch eine hohe Morbidität (und potenzielle Mortalität) zeigt. Bei *Lactobacillus rhamnosus* GG zum Beispiel konnte gezeigt werden, dass er die Schwere und auch die Dauer einer akuten viralen Enteritis signifikant vermindert (16). Ähnliche Resultate konnten auch mit *Lactobacillus reuteri* erreicht werden (17). Auffällig dabei ist, dass dieser Nutzen zumindest im Fall von *Lactobacillus* GG bei der Prävention oder Behandlung einer bakteriellen Enteritis nicht beobachtet werden kann (18). Gewisse probiotische Organismen haben auch eine präventive Wirkung, indem sie das Risiko der Akquisition einer viralen Gastroenteritis reduzieren. *Lactobacillus* GG sowie gewisse Bifidobakterien konnten das Risiko einer Durchfallerkrankung in Hochrisikopopulationen vermindern (19–21). Im Jahr 2004 publizierte die Cochrane Database of systematic Reviews eine Analyse von 23 Studien mit PB-Einsatz zur Behandlung der infektiösen Diarrhöe (22). Die Autoren berichten, dass in praktisch allen Studien eine positive Wirkung gezeigt werden konnte. Vergleichbar positive Effekte wurden in entwickelten Ländern, aber auch in Entwicklungsländern registriert. Einige Studien konnten kürzlich weitere positive Effekte von PB bei Kindern zeigen. Hier ist insbesondere die Studie von Weizman et al. von Interesse, da zwei verschiedene Spezies von PB als Zusätze in Muttermilch-Ersatzprodukten untersucht und mit Placebo verglichen wurden. Während beide Bakterienspezies, nämlich *Lactobacillus reuteri* und *Bifidobacterium lactis* BB12, die Dauer der Durchfallerkrankung sowie die Anzahl der Durchfallentleerungen reduzieren konn-

ten, zeigten sich nach Zusatz von *Lactobacillus reuteri* auch weniger Fieberepisoden, eine verringerte Häufigkeit von Arztbesuchen und weniger rezeptierte und durchgeführte antibiotische Therapien (23). Weitere Vergleichsstudien dieser Art würden uns helfen herauszufinden, welche Produkte bei Durchfallerkrankungen eingesetzt werden sollten.

### **Probiotika und Antibiotika-assoziierte Diarrhö**

Durchfall ist eine häufige Komplikation antibiotischer Therapien, speziell bei Kindern. Bei *Lactobacillus GG* konnte nachgewiesen werden, dass die Antibiotika-assoziierte Durchfallerkrankung (AAD) bei 75 Prozent der Kinder signifikant reduziert wird (24, 25). Eine Studie bei Erwachsenen konnte allerdings diese positiven Resultate nicht bestätigen (26). Hier war jedoch die Dosierung von *Lactobacillus GG* – berechnet auf Kilogramm/Körpergewicht – deutlich niedriger als in den pädiatrischen Studien, was allenfalls eine Erklärung der negativen Resultate sein könnte. Eine weitere Studie, durchgeführt bei japanischen Kindern mit dem PB *Clostridium butyricum* MIYAIRI, zeigte eine Reduktion der AAD wenn das PB zu Beginn der antibiotischen Therapie eingenommen wurde (27).

Ob Probiotika zur Prävention einer Antibiotika-assoziierten Diarrhö bei Kindern geeignet sind, hat ein Team der Cochrane Collaboration in zehn Studien bei Kindern und Jugendlichen untersucht. Es wurden *Lactobacillus*-Bakteriumstämme, Bifidobakterien, Streptokokkenstämme und der Hefepilz *Saccharomyces boulardii* verwendet. Als Kontrollen dienten Placebo, andere potenziell wirksame Behandlungen gegen Antibiotika-assoziierte Diarrhö oder keine Behandlung.

Eine Auswertung der Ergebnisse aller Patienten, welche die Studien zu Ende geführt haben, ergab bei neun von zehn Studien statistisch signifikante Vorteile eines Probiotikaeinsatzes im Vergleich zu den aktiven und nichtaktiven Kontrollen. Die Intention-to-treat-Analyse zeigte insgesamt jedoch nur einen nicht-signifikanten Gesamtvorteil. Dennoch bewerten die Autoren die präventive

Wirkung der Probiotika als vielversprechend (28).

### **Probiotika bei Frühgeborenen**

Frühgeburtlichkeit und niedriges Geburtsgewicht sind bekannte Risikofaktoren für Morbidität und Mortalität durch Sepsis und neonatale nekrotisierende Enterokolitis (29). Um Infektionen und das Auftreten der nekrotisierenden Enterokolitis zu vermeiden, wird die Möglichkeit einer enteralen Verabreichung von Probiotika an Frühgeborene diskutiert (30). Verschiedene Studien zeigten unterschiedliche Resultate, was die Fähigkeit der Kolonisation des Darmes von Frühgeborenen und untergewichtigen Neugeborenen anbelangt. Die Kolonisationsfähigkeit von *Lactobacillus GG* variiert je nach Studie (31–33). Mit *L. acidophilus* wurde in einer randomisierten kontrollierten Untersuchung eine 86-prozentige Kolonisationsrate erreicht (34). Eine randomisierte kontrollierte Studie, durchgeführt bei 91 stark untergewichtigen Neugeborenen, zeigte bei denjenigen, die mit *Bifidobacterium breve* (109 CFU/Tag) supplementiert wurden, eine höhere Rate an fäkaler bifidobakterieller Kolonisation im Alter von zwei Wochen sowie eine verbesserte Gewichtszunahme und eine bessere Akzeptanz der Ernährung (35). In Kolumbien führte die prophylaktische Gabe von *L. acidophilus* und *Bifidobacterium infantis* bei allen Neugeborenen in einer neonatologischen Intensivstation mit hoher Inzidenz an nekrotisierender Enterokolitis zu einer deutlichen Reduktion der Inzidenz dieser Erkrankung, verglichen mit einer früheren Kontrollgruppe (36). Eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie bei 585 Frühgeborenen fand dagegen, dass der Zusatz von *Lactobacillus GG* (6 x 10<sup>9</sup> CFU einmal täglich), begonnen mit der ersten Ernährung des Neugeborenen, nicht zu einer Reduktion von Harnwegsinfektionen, nekrotisierender Enterokolitis oder Sepsis führte (37). Zusammenfassend existieren nur wenige kontrollierte Studien zur Verabreichung von Probiotika bei Frühgeborenen. Zusätzliche Studien sind erforderlich.

### **Therapeutischer Nutzen von Pro- und Präbiotika bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen**

Die Behandlung entzündlicher Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts mit Probiotika wird in letzter Zeit vermehrt diskutiert. In Tierversuchen zeigten gewisse *Lactobacillus*-Spezies einen protektiven immuno-modulatorischen Effekt (38). In mehreren Tiermodellen mit experimentell induzierten Darmentzündungen konnten mit PräB positive Effekte erzielt werden (39, 40). Auch bei Patienten mit Colitis ulcerosa war ein gewisser Nutzen nachgewiesen worden (41–43). Pädiatrische Studien, die den Einsatz von PB bei Kindern mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung untersuchen, sind selten. Eine Open-Label-Studie mit *Lactobacillus GG* bei Kindern mit Morbus Crohn zeigte zwar eine tendenziell verminderte intestinale

Permeabilität und Entzündungsaktivität (44), eine plazebokontrollierte, randomisierte Studie, durchgeführt mit *Lactobacillus GG* (10<sup>9</sup> CFU zweimal täglich) als Zugabe zur üblichen Erhaltungstherapie bei 65 Kindern mit Morbus Crohn in Remission, konnte dagegen keinen positiven Effekt in der Remissionserhaltung aufzeigen (45). Dennoch ist der Einsatz von Prä- und Probiotika bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen aufgrund des physiologischen Ansatzes, der niedrigen Kosten und der geringen Nebenwirkungen attraktiv. In Zukunft sind weitere grosse, kontrollierte Studien notwendig, um diese Therapien in der Effektivität zu bestätigen.

Einen weiteren interessanten Ansatz könnte hier die Gentechnologie bringen. Wie Steidler und Mitarbeiter zeigten, können transgene *Lactococcus-lactis*-Bakterien so verändert werden, dass sie

die Fähigkeiten erhalten, Interleukin-10 (IL-10) zu produzieren. Die gastrale Verabreichung dieser Bakterien zeigte im IL-10-Knockout-Mäusemodell ebenfalls eine Verbesserung der Colitis (46).

### Probiotika und Atopie

Eine randomisierte, plazebokontrollierte Studie aus Finnland untersuchte die Wirkung von *Lactobacillus GG* (1010 CFU einmal täglich), verabreicht an Mütter während zwei bis vier Wochen vor Niederkunft und postnatal dem Kind während sechs Monaten. Diese Studie erbrachte eine substanzielle Reduktion der Inzidenz eines atopischen Ekzems bei zwei- bis vierjährigen Kindern (47). Eine doppelblinde, plazebokontrollierte Crossover-Studie zeigte, dass eine Kombinationsbehandlung mit den *Lactobacillus*-Stämmen *L. rhamnosus* 19070-2 und *L. reuteri* DSM 122460 von Nutzen sein könnte, wenn sie während sechs Wochen an Kinder zwischen 1 und 13 Jahren zur Behandlung einer atopischen Dermatitis verabreicht wird (48). Die Definition der möglichen Mechanismen und die Bestätigung dieser klinischen Effekte müssen in weiteren, grösseren Studien und in anderen Populationen erbracht werden.

### Sicherheit der Pro- und Präbiotika


Als Therapeutika eingesetzt haben Pro- und Präbiotika ein erstaunlich gutes Sicherheitsprofil. Wenn es überhaupt zu unerwünschten Wirkungen kommt, dann sind dies milde gastrointestinale Nebenwirkungen wie Durchfall, Flatulenz oder veränderte Stuhlgewohnheiten. Einige kommerziell vertriebene Produkte wurden strengen Untersuchungskriterien unterworfen, inklusive einer Genom-Sequenzierung (49, 50). Dies bedeutet jedoch nicht, dass alle kommerzialisierten Produkte auch garantiert nicht pathogen sind. In einer Studie konnte nämlich nachgewiesen werden, dass drei untersuchte und im Handel als PB erhältliche *Bacillus*spezies Enterotoxinbildner waren (51). In baldiger Zukunft wird eine Vernehmlassung seitens der EU erwartet, die die Sicherheitsaspekte von Probiotika regeln soll (52). Sicherlich sind

aber auch weitere Studien gefordert, vor allem wenn es um die Supplementation in Muttermilch-Ersatzpräparaten geht. Eine kürzlich publizierte Studie trug einiges zum Verständnis der Sicherheit und Eignung von PB-Zusätzen in Muttermilch-Ersatzpräparaten bei. Zwei in verschiedenen Konzentrationen zugeetzte PB (*Bifidobacterium lactis* und *Saccharomyces thermophilus*) wurden bei Kindern unter zwei Jahren getestet und mit Plazebo verglichen. Die Verabreichungsdauer betrug in dieser Studie immerhin  $210 \pm 127$  Tage. Es zeigten sich bei den mit Probiotika supplementierten Kindern eine relevante Verminderung von Koliken und allgemeiner Irritabilität und ein deutlich geringerer Gebrauch von Antibiotika, dabei wurde der Muttermilchersatz bestens toleriert (53). Zu erwähnen bleibt jedoch auch, dass die Anwendung von PB bei schwer kranken Patienten ein Kapitel mit vielen offenen Fragen ist, insbesondere was die Sicherheit anbelangt. Wie eine neuere Studie nachweisen konnte, kann das Darmepithel unter metabolischen Stressbedingungen möglicherweise auch die eigene Darmflora als «fremd» erkennen (z.B. *E. coli*), mit den Folgen einer vermehrten Interleukin-8-Produktion, einer reduzierten Barrierefunktion und erhöhter bakterieller Translokation. Dieses Phänomen könnte intestinale Entzündungen hervorrufen oder bei bestehenden Entzündungen zur Exazerbation führen (54).

In Belgien wurde beispielsweise ein älterer Patient mit *Clostridium-difficile*-Colitis mit *Saccharomyces boulardii* therapiert, worauf er eine Pilzsepsis entwickelte (55). Ebenso erging es drei Patienten einer spanischen Intensivstation nach Behandlung einer *Clostridium-difficile*-Colitis mit *Saccharomyces boulardii*. Dies führte zu weiteren Publikationen von insgesamt 26 mit PB behandelten Personen, bei denen es nach der Therapie zu einer Pilzsepsis kam, wobei der epidemiologische Zusammenhang mit dem PB aufgezeigt werden konnte (56). Diese Ergebnisse geben zu denken, und es ist sicherlich Vorsicht geboten mit dem Einsatz von *Saccharomyces cerevisiae* bei schwer kranken, vor allem immungeschwächten Patienten. Es

ist immens wichtig, dass diese Ergebnisse zu weiteren Studien und Diskussionen führen (57, 58). Eine neuere Überlegung betreffend Sicherheit von *Lactobacillus*-Stämmen wurde durch eine Arbeit lanciert, die die Hypothese aufstellt, dass die Produktion organischer Säuren nach Einnahme von Laktobazillen beim Vorgang der Dekalzifizierung der dentalen Matrix involviert sein könnte (59). Eine weitere Studie wirft die Frage auf, ob Patienten, die Laktobazillen in Flüssigkeit oder in Kapselform einnehmen, aufgrund der gemessenen Erhöhung der Bakterienzahl im Speichel engmaschige Zahnkontrollen erhalten sollten (60).

### Zusammenfassung

Beim heutigen Stand des Wissens kann man sagen, dass Probiotika eine auf Evidenz basierende signifikante Rolle bei akuten viralen Gastroenteritiden bei Kindern spielen können. Obwohl das Gebiet der Pro- und Präbiotika ein grosses Potenzial zu bieten scheint, ist weitere Forschung nötig, um die involvierten Mechanismen zu erklären und die möglichen Nutzen bei weiteren gastrointestinalen Erkrankungen aber auch für die Prävention und die Gesundheit zu identifizieren, die von diesen Substanzen und Zusätzen ausgehen. Es wird erwartet, dass in den nächsten Jahren neue Entwicklungen im Verständnis der menschlichen Darmmikrobiologie auf uns zukommen und sich uns die Wirkung der grossen Bandbreite an Nahrungsbestandteilen auf Gesundheit und Wohlbefinden erschliessen wird. 

### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Raoul I. Furlano  
Leiter pädiatrische Gastroenterologie  
Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB)  
Römergasse 8  
4005 Basel  
Tel. 061-685 62 24  
Fax 061-685 65 66  
E-Mail: raoul.furlano@unibas.ch

Literatur auf Anfrage bei der Redaktion erhältlich