

Alleskönner für die Gesundheit?

CHRISTINE LANG

ORGANOBALANCE GmbH, BERLIN

Be it intestinal health, skin care, reduction of allergies, or proven probiotics for health: Almost everywhere we come across the lactic acid bacterium *Lactobacillus*. It seems this microorganism is an all-rounder. And deservedly, *Lactobacillus* has been named "microbe of the year". However, can *Lactobacillus* be just anything and all of this? What is its impact on health and what scientific evidences can be found? An attempt to take stock.

Lactobacillus begegnet uns schon bei der Geburt: Das Milchsäurebakterium ist ein bedeutender Vertreter der ersten Mikrobiota eines Neugeborenen. Allerdings nur, wenn das Kind bei einem natürlichen Geburtsvorgang im mütterlichen Geburtskanal mit *Lactobacillus*-Stämmen „beimpft“ wird. Bei Geburten per Kaiserschnitt fehlt diese frühe Erstausrüstung, sodass sich Krankheitserreger im (unreifen) Darm etablieren können. Heute wird daher nach Kaiserschnitt-Geburten vermehrt vaginale Mikroflora der Mutter auf die Haut von Kaiserschnitt-Neugeborenen aufgebracht (vaginal seeding), um diesen Nachteil der Kaiserschnittgeburt auszugleichen und eine gesunde Mikrobiota aufzubauen (1).

Diese Erstausrüstung scheint wichtig für die weitere Entwicklung zu sein: Mit den fehlenden Laktobazillen in den ersten Monaten gehen eine signifikant höhere Allergiewahrscheinlichkeit und ein gehäuftes Auftreten von Autoimmunkrankheiten wie Typ 1 Diabetes und Morbus Crohn einher (2).

Im weiteren Verlauf des Lebens verschiebt sich die Mikrobiota der ersten Monate, und die relative Häufigkeit der Laktobazillen nimmt ab. *Lactobacillus*-Stämme sind aber auch im Erwachsenenalter Teil der natürlichen menschlichen Mikrobiota. Ihr Anteil im Zwölffingerdarm beträgt 6% aller Darmbakterien und etwa 1% im gesamten Darm. Laktobazillen gelten dabei als Teil der "gesunden" Population, die uns und unser Umfeld normalerweise bevölkert. Weiterhin finden sich *Lactobacillus*-Arten im Mund, im Magen, auf der Haut und (wie oben erwähnt) besonders in der Vagina - hier kann *Lactobacillus* 4-100% aller Bakterien ausmachen.

Lactobacillus - die Artenvielfalt

Die Gattung *Lactobacillus* umfasst nach heutigem Stand etwa 200 verschiedene Arten; von etwa 175 liegen zurzeit Daten zu Gesamtgenomen vor. Isolate der einzelnen *Lactobacillus*-Arten werden als Stämme bezeichnet. Deren genaue Anzahl angeben zu wollen, ist unmöglich. Allein die Zahl der in

Stammsammlungen aufbewahrten Stämme der *Lactobacillus*-Species liegt bei mehreren Tausend – und dies ist nur ein kleiner Teil aller *Lactobacillus*-Stämme, die natürlicherweise vorkommen.

Schutz im Darm

Das bedeutendste Stoffwechselprodukt von Laktobazillen ist die Milchsäure, die namensgebend für die gesamte Gruppe der Milchsäurebakterien ist. Diese organische Säure ist ein wichtiger Schutzfaktor im Darm. Homofermentative Milchsäurebildner (z. B. *L. acidophilus*) und heterofermentative Milchsäure- und Essigsäurebildner (z. B. *L. brevis*) sorgen für ein auf pH <5 angesäuertes Darmmilieu, in dem Krankheitserreger wie Salmonellen und *E. coli*-Bakterien keine idealen Wachstumsbedingungen vorfinden.

Auch in der Vagina erzeugen Laktobazillen eine saure Umgebung und schützen so vor pathogenen Bakterien. Neben der Säurebildung gelten hier als Wirkmechanismen die gute Anheftung an die humanen Zellen, die vor der Besiedelung der Schleimhaut mit Krankheitserregern schützt, sowie die Bildung antimikrobieller Substanzen (s. u.), durch die Laktobazillen vor pathogenen Vaginalkeimen wie *Gardnerella*, *Prevotella* und *Candida albicans* schützen.

Zudem trägt die breite Ausstattung der Laktobazillen mit Enzymen zu unserer Gesundheit bei: Sie machen die komplexen Kohlenhydrate, die wir zu uns nehmen und die der Verdauung im Magen widerstehen, durch Abbau im Dünndarm als Nahrung für Bakterien verfügbar. Solche Oligosaccharide, die "Ballaststoffe" in Vollkornprodukten, werden von Bakterien der Darmmikrobiota gespalten und genutzt. Alternativ können diese Kohlenhydrate, häufig

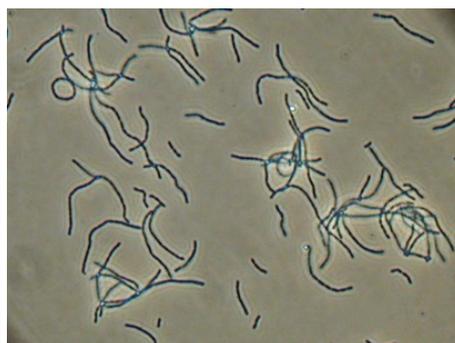
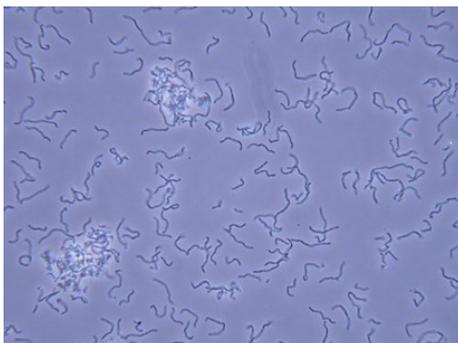


Abb. 1: *Lactobacillus*-Zellen im mikroskopischen Bild (1:400, Phasenkontrast).

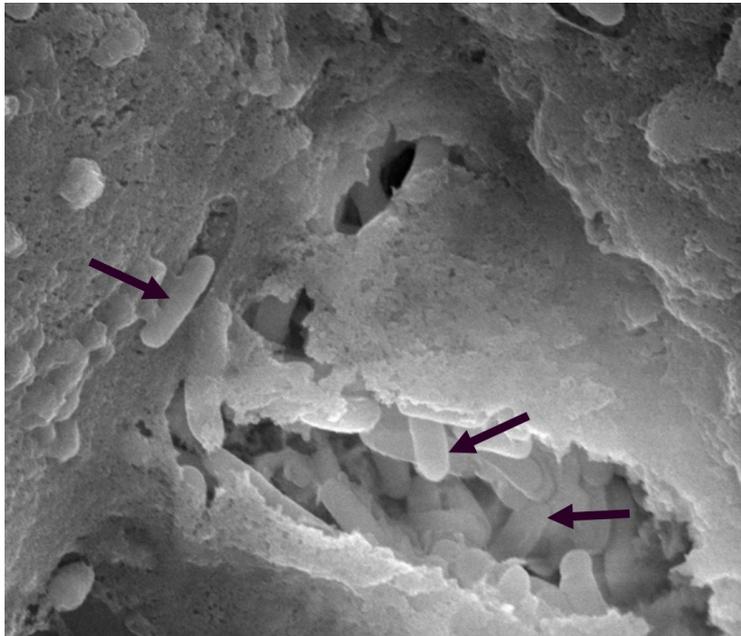


Abb. 2: Elektronenmikroskopische Aufnahme von *L. salivarius* (siehe Pfeilmarkierungen) im Blinddarm eines Hühnerküchens (1:20.000). © Novozymes A/S

Lactobacillus-Stämme mit besonders herausragenden Eigenschaften für die menschliche Gesundheit wurden in den vergangenen Jahren intensiv untersucht und ihre probiotische Funktion genauer charakterisiert. Probiotika sind laut WHO "lebende Mikroorganismen, die, in ausreichender Anzahl zugefügt, eine positive Wirkung auf den Wirt ausüben". Häufig werden als probiotisch bezeichnete Laktobazillen aufgrund ihrer allgemeinen Gesundheitseffekte (ansäuernd, antimikrobiell) und guter technischer Eigenschaften (Stabilität, Gallensäure-Resistenz, Säuretoleranz) als Nahrungsergänzungsmittel verwendet. Diese Bakterien haben technische und physiologische Vorteile: Sie lassen sich gut züchten, sind im Lebensmittel stabil, überleben die Magenpassage und erreichen somit den Darm lebend in relativ hoher Anzahl. Dort tun sie ihren Dienst und verdrängen mittels guten Wachstums und Ansäuerung die pathogenen Keime (*competitive exclusion*).

Weitere, spezifischere Aktivitäten eines Probiotikums finden sich bei speziell selektierten Stämmen, deren Wirksamkeit über wissenschaftlich publizierte Daten *in vitro* und *in vivo* belegt ist (5). Solche Eigenschaften bestimmter *Lactobacillus*-Stämme sind z. B. die Bindung an Mucin und Fibronectin (Glykoproteine der Schleimhaut bzw. Gewebe) sowie Erkennungsstrukturen für Epithel-PRR (*protein recognition receptors*); in der Folge werden Pathogene erkannt und eine Immunwirkung ausgelöst (6). Wie genau diese für die menschliche Gesundheit positiven Wirkungen entstehen, ist meist nicht abschließend geklärt.

Der Zusammenhang zwischen Gesundheit und Krankheit des Menschen und der Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota wird immer deutlicher. Die Anwesenheit von *Lactobacillus* gilt dabei häufig als Biomarker für eine gesunde Darmflora. Verschiebungen und Reduktionen der Anzahl von Laktobacilli wurden bei verschiedenen Krankheiten beobachtet, so bei Patienten mit Reizdarmsyndrom (IBS, Irritable Bowel Syndrome), Multipler Sklerose oder Diabetes Typ 1. Bei IBS belegen Studien eine Reduzierung der

Inulin oder Fructooligosaccharide (FOS), als Präbiotika unserer Nahrung zugefügt werden.

Die Bedeutung dieser Stoffwechselleistung der Laktobazillen wird angesichts des komplexen Miteinanders der Bakterien im Darm deutlich: Laktobazillen (und Bifidobakterien) sind entscheidend für die Energieversorgung (in Form von Milchsäure und Essigsäure) vieler anaerober Darmbewohner wie *Eubacterium* und *Faecalibacterium*, die ihrerseits als Buttersäurebildner die Darmepithelzellen mit Energie versorgen. Darmepithelzellen wiederum haben eine bedeutende Funktion als Darmbarriere (*barrier function*) und unterstützen damit auch indirekt das Immunsystem des Darms.

Die Darmbarriere ist die größte Kontaktfläche zwischen dem menschlichen Gewebe und den Pathogenen im Darm. Die Erhaltung dieser Barriere spielt für die Gesundheit eine entscheidende Rolle. Ist sie gestört, spricht man vom *leaky gut* (undichten Darm), das heißt Pathogene oder Toxine aus dem Darm können in das Gewebe und den Blutkreislauf des Körpers eindringen. Bei Krankheiten wie Morbus Crohn, IBD (Inflammatory Bowel Disease, entzündliche Darmerkrankung) oder Colitis ulcerosa, aber auch bei Stress ist die Darmbarriere häufig gestört (3). Laktobazillen induzieren die Expression der humanen Barriere-Proteine und helfen damit, diese Darmbarriere wieder aufzubauen.

Während die Säuren als Stoffwechselprodukte in der gesamten Gruppe der Laktobazillen verbreitet sind und damit für alle Species und Stämme als typisch gelten, gibt es weitere, spezifischere gesundheitsrelevante Eigenschaften bei einzelnen Species oder Stämmen. Manche Species synthetisieren Wirkstoffe, die gegen eigene oder eng verwandte Arten gerichtet sind. Zu diesen Wirkstoffen gehören Bacteriocine, antimikrobielle Proteine oder Polypeptide (4) sowie kleine, meist peptidische Moleküle, die Durchfallerreger abtöten, etwa Reuterin aus *L. reuteri*. Weiterhin gehören zu diesen wirksamen Substanzen organische Säuren und Wasserstoffperoxid. *Lactobacillus*-Stämme, die als erfolgreiche Bewohner des Darms gelten, besitzen zudem die Fähigkeit, sich an das Darmepithel anzuheften. Dies gewährleistet ihre dauerhafte Wirkung und erlaubt mitunter eine direkte Interaktion mit Zellwandständigen Rezeptoren.

Stärkung des Immunsystems

Durch diese Bindung und die dadurch erfolgende Stimulierung der phagozytotischen Zellen wirkt *Lactobacillus* positiv auf unser Immunsystem. Dies wurde bei einigen Stämmen der Species *L. casei*, *L. rhamnosus* und *L. plantarum* beobachtet. Der Mechanismus spielt auch eine positive Rolle im Hinblick auf allergische Erkrankungen und auf Risikofaktoren für das metabolische Syndrom, zu dem Fettleibigkeit, Bluthochdruck und Diabetes gehören.

Symptome nach Gabe eines *Lactobacillus*-Präparats (7). In anderen Fällen, etwa bei der Behandlung von Übergewicht, sind die Ergebnisse widersprüchlich. Dies könnte an stammspezifischen Wirkungen liegen, wenn in verschiedenen Studien zwar identische *Lactobacillus*-Arten, aber unterschiedliche Stämme eingesetzt wurden.

Einfluss auf Psyche und Wohlbefinden?

Untersuchungen der vergangenen Jahre legen nahe, dass Mikroorganismen aus dem Darm auch zu unserem psychischen Wohlbefinden beitragen können und die Physiologie und Neurochemie des Gehirns beeinflussen. In Studien mit keimfrei aufgezogenen Mäusen versuchten verschiedene Forschergruppen, eine Wirkungs-Kopplung zwischen Neurologie, Psychologie und Darm-Mikrobiota zu zeigen. Die ersten Ergebnisse sind vielversprechend: Beispielsweise ist die Zusammensetzung der Darmflora bei Tieren mit autistischen Verhaltensweisen verändert, insbesondere ist die *Lactobacillus*-Menge im Darm reduziert. Durch Fütterung von *L. reuteri* konnten die Forscher das Sozialverhalten dieser Tiere normalisieren. Dies sind erste Belege für den Zusammenhang zwischen Mikrobiota einerseits und Füh-

len und Verhalten andererseits. In einer Studie mit gesunden Mäusen erzielte der probiotische Stamm *L. rhamnosus* JB-1 eine Verminderung von Angst und depressivem Verhalten. Welche Mechanismen hier eine Rolle spielen, wird noch untersucht. Fest steht, dass *Lactobacillus* - wie einige andere Milchsäurebakterien - Neurotransmitter und Neuropeptide produzieren kann (8). Dazu gehören Substanzen wie Gamma-Aminobuttersäure (GABA, aus Glutamat), Acetylcholin und Serotonin, die im Darm gebildet werden und im Gehirn Rezeptoren aktivieren, über die Neuronen miteinander kommunizieren. Erste klinische Versuche mit menschlichen Probanden bestätigen diese Daten: Nach dreiwöchiger Einnahme eines mit *Lactobacillus* versetzten Milchgetränks zeigten Probanden, deren Stimmung bei Beginn als schlecht eingestuft wurde, einen verbesserten Gemütszustand (9).

Lactobacillus-Stämme können gezielt aus einer großen Sammlung in aufwändigen Screening-Verfahren auf bestimmte Eigenschaften hin untersucht und selektiert werden. Teilweise wird sogar die Frage nach der Wirkungsweise (*mode of action*) gestellt, bevor eine Tier- oder Humanstudie geplant und durchgeführt wird. Einzelne Stämme

sind dabei zu interessanten Leistungen fähig: So konnten wir mit 700 verschiedenen *Lactobacillus*-Stämmen zeigen, dass bestimmte Stämme spezifisch an das Kariesbakterium *Streptococcus mutans* oder an das Magenbakterium *Helicobacter pylori* andocken. Dabei bilden sie Co-Aggregate, wodurch die pathogene Bakterien selektiv gebunden und dann aus Mund (Karies) oder Magen (*Helicobacter*) entfernt werden (10, 11).

Nach erfolgreichen *in vitro*-Assays entwickelten wir klinische Studien zur jeweiligen Wirkweise (Entfernen des Pathogens). Probiotisch basierte Alternativen zum bisher üblichen Antibiotikum wie die gezielte Gabe einzelner *Lactobacillus*-Stämme scheinen zumindest zur Prophylaxe denkbar und können an Bedeutung gewinnen. Das zeigt sich auch an der aktuellen Erforschung eines *Lactobacillus*-Stamms, der *Streptococcus pyogenes* bindet und damit ein mögliches Mittel gegen Halsentzündungen und Erkältungen sein kann.

Passende Laktobazillen für verschiedene Gesundheitsfragen

Die Studien und laufenden Forschungen zeigen, dass die „Mikrobe des Jahres 2018“ in der Tat fast als Alleskönner vielfältige Aufgaben zum Nutzen unserer Gesundheit erfüllt – aber auch,

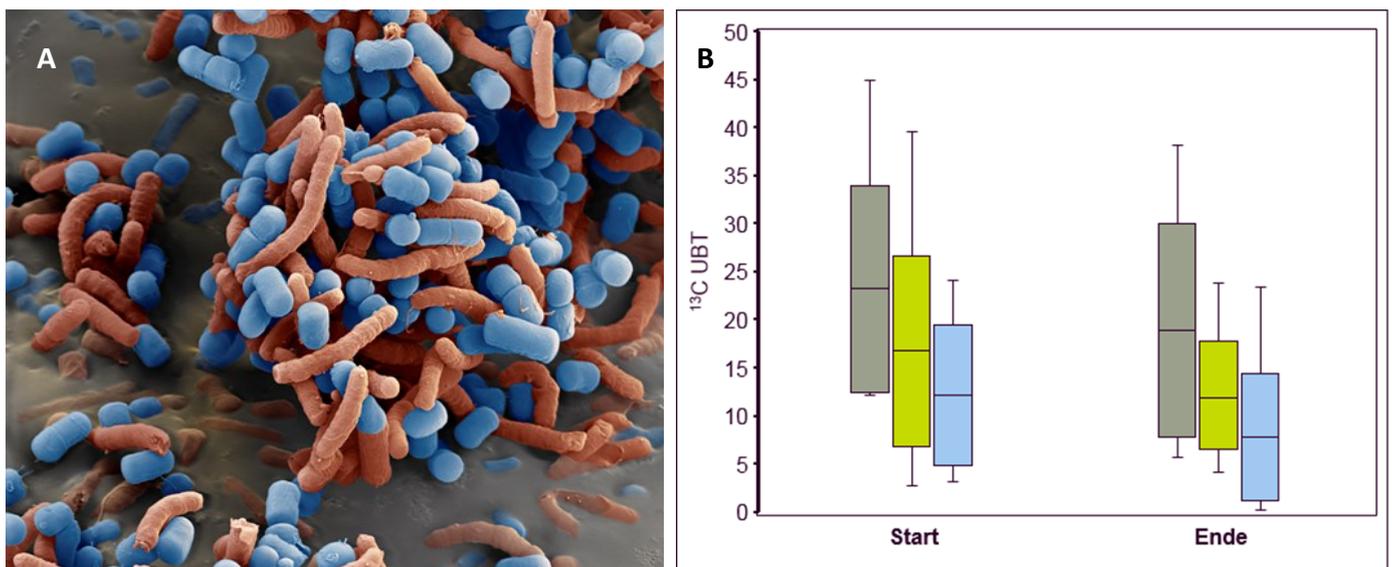


Abb. 3 A: Rasterelektronische Aufnahme eines Co-Aggregats von *Lactobacillus reuteri* (blau koloriert) mit *Helicobacter pylori* (rot koloriert) (1:11.000) © Organobalance GmbH. **B:** *L. reuteri* DSM 17648 verklumpt *Helicobacter pylori* im Magen und entfernt den Krankheitserreger. Der Atemtest (Urea Breath Test, Nachweis von *Helicobacter* über seine Urease-Aktivität mit ^{13}C -markiertem Harnstoff) zeigt eine signifikante Abnahme (p -Wert gibt die statistischen Signifikanz an) von *Helicobacter* in drei klinischen Studien; 12: grauer Balken, 11: grüner Balken, 13: blauer Balken) nach Einnahme des *Lactobacillus*-Stamms.

dass wir noch sehr viel zu lernen haben, um die jeweiligen Eigenschaften und Wirkungsweisen der unterschiedlichen *Lactobacillus*-Stämme zu verstehen und damit für unsere Gesundheit nutzbringend anwenden zu können. So vielfältig das individuelle menschliche Mikrobiom ist, so vielfältig erscheinen Vorkommen und Fähigkeiten von *Lactobacillus*-Stämmen. Um zuzuordnen zu können, welche Stämme prophylaktisch oder vielleicht sogar zur Behandlung bei welchen Gesundheitsfragen zu welchem menschlichen Mikrobiom passen, bedarf es weiterer Forschungsarbeiten.

Literatur

- (1) Dominguez-Bello M.G., De Jesus-Laboy K.M., Shen, Cox L.M., Amir A., Gonzalez A., Bokulich N.A., Song S.J., Hoashi M., Rivera-Vinas J.I., Mendez K., Knight R., Clemente J.C. (2016) Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nature Medicine* 22: 250-253
- (2) Neu J., Rushing J. (2011) Cesarean versus Vaginal Delivery: Long term infant outcomes and the Hygiene Hypothesis. *Clin Perinatol.* 38: 321-331
- (3) Kim S.H., Jeung W., Choi I., Jeong J., Lee D.E., Huh C., Kim G., Hong S.S., Shim J., Lee J.L., Sim J., Ahn Y. (2016) Lactic Acid Bacteria Improves Peyer's Patch Cell-Mediated Immunoglobulin A and Tight-Junction Expression in a Destructed Gut Microbial Environment. *J. Microbiol. Biotechnol.* 26: 1035-1045
- (4) Zacharof M.P., Lovitt R.W. (2012) Bacteriocins Produced by Lactic Acid Bacteria. A Review Article. *APCBEE Procedia* 2: 50 - 56
- (5) Liévin-Le Moal V., Servin A. (2014) Anti-Infective Activities of *Lactobacillus* Strains in the Human Intestinal Microbiota: from Probiotics to

Gastrointestinal Anti- Infectious Biotherapeutic Agents. *Clinical Microbiology Reviews* 27: 167-199

- (6) Sanders M.E., Benson A., Lebeer S., Merenstein D.J., Klaenhammer T.R. (2018) Shared mechanisms among probiotic taxa: implications for general probiotic claims. *Current Opinion in Biotechnology* 49:207-216
- (7) Ford A.C., Quigley E.M., Lacy B.E., Lembo A.J., Saito Y.A., Schiller L.R., Soffer E.E., Spiegel B.M., Moayyedi P. (2014) Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 109: 1547-1561
- (8) Cryan J.F., Dinan T.D. (2012) Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 13: 701-712
- (9) Benton D., Williams C., Brown A. (2007) Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr.* 61: 355-361
- (10) Lang C., Böttner M., Holz C., Veen M., Ryser M., Reindl A., Pompejus M., Tanzer J. M. (2010) Specific *Lactobacillus/Mutans Streptococcus* co-aggregation. *J Dent Res.* 89:175-179
- (11) Holz C., Busjahn A., Mehling H., Arya S., Boettner M., Habibi H., Lang C. (2015) Significant Reduction in *Helicobacter pylori* Load in Humans with Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSM17648: A Pilot Study. *Probiotics Antimicrob Proteins* 7:91-100
- (12) Mehling H., Busjahn A (2013) Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™) as a new approach to *H. pylori* control. *Nutrients* 5: 3062-3072
- (13) Bordin DS et al. (2016) Efficacy and safety of *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 in *Helicobacter pylori* infection with no indications for absolute eradication therapy. *THERAPIST.* 5, www.lvrach.ru

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Christine Lang
ORGANOBALANCE GmbH
Novozymes Berlin
Gustav-Meyer-Allee 25
13355 Berlin, Germany
cil@novozymes.com
lang@organobalance.com

Christine Lang

1976 bis 1981 Studium an der Universität Bochum und der University of Sussex. 1985 Promotion in Bochum über Molekulargenetik der Pilze. 1985-1993 Hül's Chemie Forschungsgesellschaft. 1993-2001 Technische Universität Berlin, Habilitation in Mikrobiologie und Molekularer Genetik. 2001 Gründung der Organobalance GmbH (gehört seit 2016 zu Novozymes A/S), Geschäftsführerin. Apl. Professorin Mikrobiologie und Molekulargenetik an der TU Berlin. Seit 2012 Vorsitzende des Bioökonomierates der Bundesregierung. Seit 2017 VAAM-Vizepräsidentin.

Vorab-Veröffentlichung online aus BIOSpektrum 1/2018. Alle Rechte bei Autorin und Springer-Verlags GmbH (Heidelberg).