

A. Dubach

Die Idee, dass Bakterien eine gesundheitsfördernde Wirkung haben, wurde erstmals von dem russischen Nobelpreisträger ELIE METCHNIKOFF anfangs des 20. Jahrhunderts vorgeschlagen. Er gelangte durch seine Arbeit zum Schluss, dass die schädigende Wirkung von gewissen Darmbakterien durch Zugabe von Milchsäurebakterien (wie z.B. Laktobazillen aus bulgarischem Jogurt) aufgehoben werden könnte und durch regelmäßige Einnahme von Jogurt das Lebensalter verlängert würde. Aufgrund des zunehmenden Gesundheitsbewusstseins der Konsumenten wurde gegen Ende dieses Jahrhunderts die Forschung in dieser Richtung wieder intensiviert. Die erhöhte Nachfrage nach natürlichen, gesundheitsfördernden Produkten, wie etwa fermentierte Lebensmittel, oder Bakterienkulturen als Medikamente zur Durchfallverhütung, hat die Industrie veranlasst, neue Produkte zu entwickeln und auf den Markt zu bringen.

Mikroorganismen – nicht nur Krankheitserreger

Mikroorganismen sind für den Konsumenten heute noch in erster Linie als Krankheitserreger bekannt, welche man mittels Antibiotika unter Kontrolle halten muss. Über die Fähigkeiten der Bakterien, einen Bei-

Das probiotische Milchsäurebakterium *Lactobacillus* GG

Ein Übersicht über dokumentierte Wirkungen von LGG*

Im Lebensmittelbereich ist *Lactobacillus* Gorbach und Goldin (GG) mit Abstand der bestuntersuchte probiotische Keim. *Lactobacillus* GG gehört zu den Milchsäurebakterien und wird bevorzugt in fermentierten Milchprodukten eingesetzt, weltweit in mehr als 25 Ländern, in der Schweiz exklusiv in den Emmi Produkten Aktifit^{plus}, Yogurt 4Plus und Blanc battu 4Plus. Um eine gesundheitsfördernde Wirkung erzielen zu können, ist die Besiedlung des Darmtraktes Voraussetzung. Die erfolgreiche Kolonisierung konnte in zahlreichen *in vitro* wie auch *in vivo* Untersuchungen nachgewiesen werden. Zur Ermittlung der klinischen Wirkungen wurden bisher mehr als 50 klinische Studien durchgeführt. Die Resultate dieser Studien zeigen, dass *Lactobacillus* GG einen ausgleichenden Effekt auf die Darmflora hat, die Bifidobakterien im Kolon stimuliert, die Aktivität bestimmter hydrolytischer Enzyme im Kolon senkt und die Dauer von Diarrhöen reduziert. *Lactobacillus* GG verstärkt zudem das Immunsystem und hat eine ausgleichende Wirkung auf die Permeabilität der Darmschleimhaut. Die Resultate einiger wichtigen Studien werden vorgestellt.

Schlüsselwörter: *Lactobacillus* GG, Probiotika, Milchprodukte, Gesundheit, Wirkungen, klinische Studien

The probiotic lactic acid bacterium *Lactobacillus* GG

An overview of the documented effects of LGG

Lactobacillus Gorbach and Goldin (LGG) is far the best examined probiotic bacterium used in food products. *Lactobacillus* GG belongs to group of lactic acid bacteria and is mainly used in fermented dairy products worldwide in more than 25 countries, in Switzerland exclusively in the products Aktifit^{plus}, Yogurt 4Plus and Blanc battu 4Plus of Emmi. The colonization of the gastrointestinal tract is a prerequisite for the achievement of beneficial health effects. The successful colonization of LGG has been demonstrated in several *in vitro* as well as *in vivo* experiments. More than 50 clinical studies have been carried out to determine the clinical effects. The results of the studies show, that *Lactobacillus* GG has a stabilizing effect on the intestinal flora, stimulates the bifidobacteria in the colon, decreases the activity of certain hydrolytic enzymes in the colon and reduces the duration of diarrhea. In addition, *Lactobacillus* GG stimulates the immune system and has a stabilizing effect on the permeability of the intestinal mucosa. The scientific documentation of LGG is reviewed.

Key words: *Lactobacillus* GG, probiotics, dairy product, health effects, clinical studies

trag zur Gesundheit zu leisten, also probiotisch (griech.: pro bios = für das Leben, «das Leben fördernd») zu wirken, ist hingegen noch immer wenig bekannt. Bakterien wirken aber nicht nur probiotisch, sondern darüber hin-

aus wäre ohne ihre Anwesenheit im Verdauungstrakt von Mensch und Tier überhaupt kein normales Leben möglich. Der intestinalen Mikroflora kommt für den Menschen eine zentrale Bedeutung durch ihre lebens-

*Vortrag im Rahmen der 1. Ernährungsfachtagung «Erfahrungen bei der Herstellung von Functional Food» der Firma Emmi in Luzern am 19. Mai 2000.

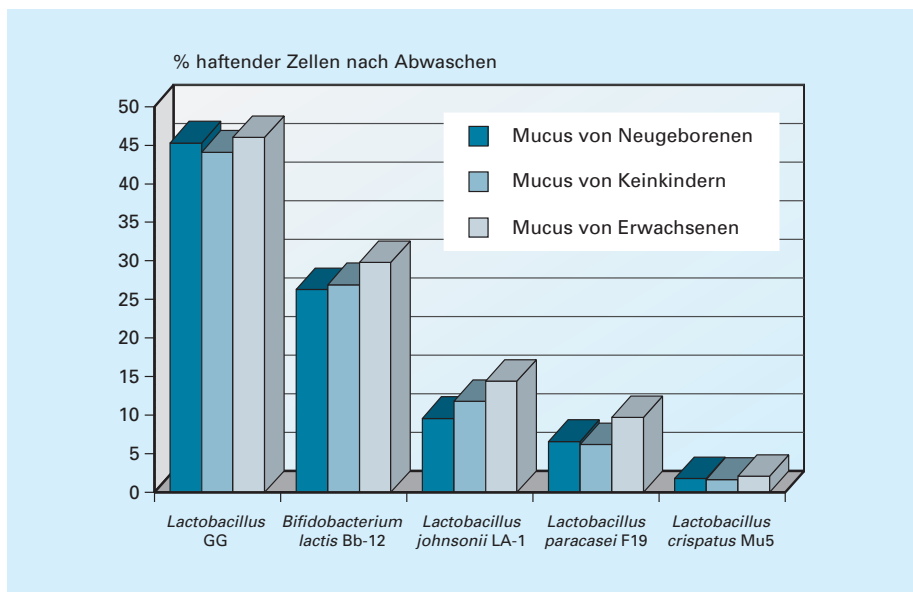


Abb 1: Adhäsion verschiedener Bakterienspezies an humanem Mucus aus unterschiedlichen Altersgruppen (nach KIRJAVAINEN et al. [18]).

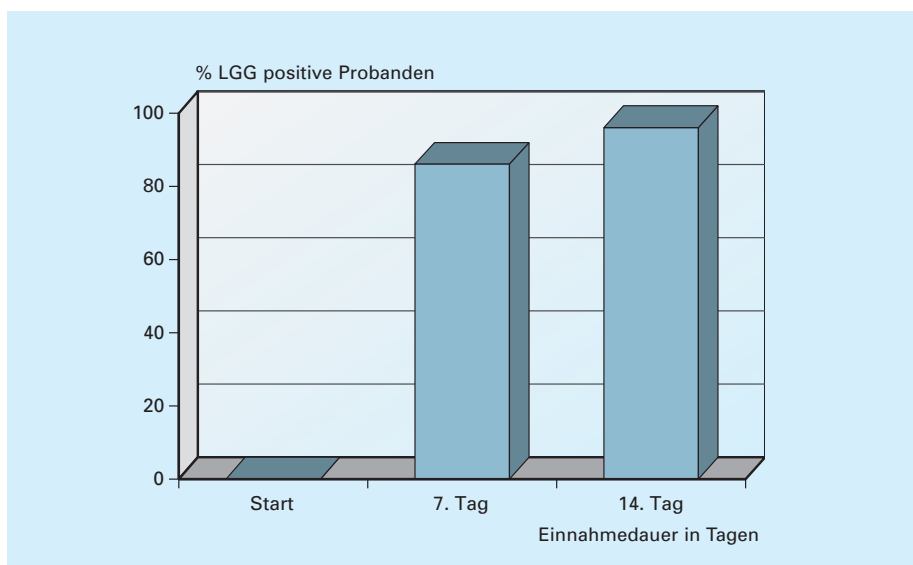


Abb 2: Resultate der Blind-Kreuzstudie mit Emmi Aktifit^{plus}. Anteil Probanden mit *Lactobacillus GG* im Faeces ($>10^4$ KBE *Lactobacillus GG*/g; n=23) nach 0, 7 und 14 Tagen täglicher Einnahme eines Fläschchens Aktifit^{plus}.

wichtigen Funktionen zu. Diese Funktionen sind zum Beispiel:

- Aufbau und Aufrechterhaltung einer mikrobiellen Barriere gegen «fremde» Keime
- Versorgung der Darmmukosa mit energiereichen Substraten
- Beeinflussung des darmassoziierten Immunsystems

- Anregung der Darmmotilität
- Produktion von Vitaminen
- Dekonjugation von Gallensäuren etc.

Lactobacillus GG (ATCC 53103) wurde von den amerikanischen Universitätsprofessoren SHERWOOD L. GORBACH und BARRY R. GOLDIN der Boston School of Medicine Mitte der 80er Jahre entdeckt [1]. Seine gesundheitsfördernden Eigen-

schaften wurden seitdem ausgiebig erforscht und in mehr als 150 Publikationen dokumentiert [2–13].

Lactobacillus GG ist ein grampositives und katalasenegatives, stäbchenförmiges Bakterium und gehört zur Gruppe der fakultativ heterofermentativen Milchsäurebakterien. Es wird derzeit der Art *Lactobacillus rhamnosus* zugeordnet. Es wächst im Temperaturbereich zwischen 15 und 45°C, optimal bei 37°C, und in einem pH-Bereich von 4,0–7,0.

Die gesundheitsfördernden Wirkungen von *Lactobacillus GG* wurden an zahlreichen Universitäten und Spitälern auf der ganzen Welt unter wissenschaftlichen Bedingungen im therapeutischen und prophylaktischen Einsatz sowohl an gesunden wie auch an kranken Menschen untersucht. Die Forschung ist seit Anfang der 90er Jahre stark intensiviert worden, so dass *Lactobacillus GG* heute als das best untersuchte probiotische Milchsäurebakterium gilt [12, 13].

Dank den fundierten wissenschaftlichen Ergebnissen gelang es 1996 Emmi als erstem Lebensmittelhersteller, mit dem Aktifit^{plus} mit LGG beim Bundesamt für Gesundheit (BAG) eine Zulassung als probiotisches Spezialnahrungsmittel zu erreichen.

Kolonisierung des Verdauungstraktes

Ein probiotisches Bakterium, welches in Lebensmitteln enthalten ist und seine Wirkung im Darm entfaltet, muss bei der Verdauung sowohl die sauren Bedingungen im Magen wie auch die Einwirkung von Gallensäuren im Dünndarm überleben können. Die Widerstandsfähigkeit gegenüber tiefem pH und den Gallensalzen lässt sich *in vitro* relativ einfach nachweisen [14]. *Lactobacillus GG* wurde bereits unter diesen Bedingungen selektiert [1]. *Lactobacillus GG* heftet sich an die Darmwand und kolonisiert so den Darm, was mit *in vitro* Experimenten an Darmzelllinien gezeigt werden konnte [15–17]. Sehr gutes Adhäsionsverhalten zeigte *Lactobacillus GG* an CaCo-2 Zelllinien und an Glykoproteinen aus dem Ileum im Vergleich

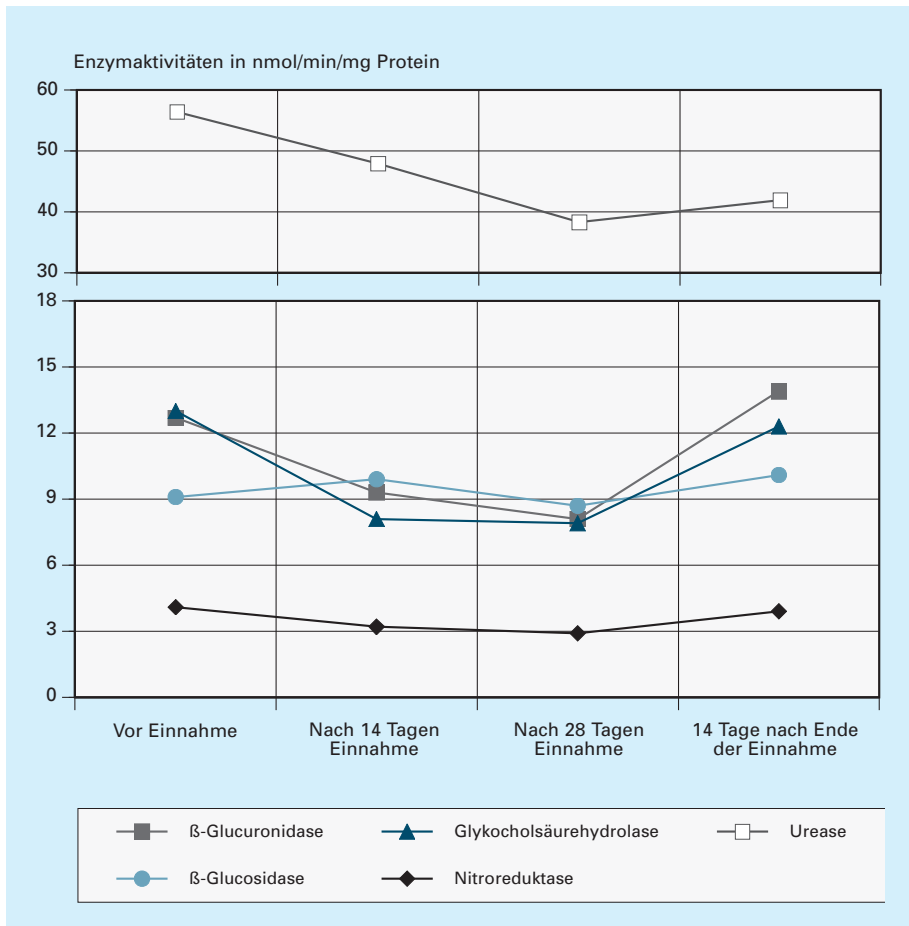


Abb 3: Änderungen der Enzymaktivitäten im Faeces von jungen Frauen (n=21) bei Einnahme von Sauer Milch mit *Lactobacillus GG* (nach KORPELA [29]).

zu anderen probiotischen Milchsäurebakterien [17]. Die Untersuchungen zeigen, dass das Ausmass der Haftfähigkeit nicht nur von der Bakterienart, sondern auch vom verwandten Darmzellmodell. **Abbildung 1** zeigt beispielhaft die Adhäsion an Darmmucus von Menschen unterschiedlichen Alters. *Lactobacillus GG* weist durchgehend bei allen Altersgruppen eine gleichmässig starke Adhäsionsfähigkeit auf, während bei den Vergleichsorganismen nebst absoluter auch altersbedingte Unterschiede festzustellen sind [18].

In vivo Untersuchungen der Kolonisierung durch LGG, welche mittels Biopsien an Freiwilligen durchgeführt wurden, haben die Resultate der *in vitro* Studien bestätigt. *Lactobacillus GG* liess sich auch dann noch auf der Darmschleimhaut feststellen, wenn im

Stuhl keine LGG Bakterien mehr nachweisbar waren [19].

Eine weitere Methode zur Bestimmung der erfolgreichen Kolonisierung ist der Nachweis von LGG im Faeces [8–10, 20–22]. In Zusammenarbeit mit dem mikrobiologisch-hygienischen Institut des Kantonsspitals Luzern wurde die Besiedlung von LGG mittels Emmi Aktifit^{plus} in einer Placebo-kontrollierten Einfach-Blind-Kreuzstudie mit 23 Probanden untersucht. Das Ergebnis ist in **Abbildung 2** dargestellt. Im Durchschnitt wurden bei den LGG positiven Probanden 20–50 Mio. *Lactobacillus GG* pro g Faeces gefunden. Aus diesen Resultaten kann geschlossen werden, dass bei einer regelmässigen Einnahme von Aktifit^{plus} eine erfolgreiche Besiedelung schon nach einer Woche erreicht werden kann.

Die Kolonisierung ist abhängig von der Dosis und von der Matrix, in wel-

cher LGG verabreicht wird. SAXELIN [22] konnte nachweisen, dass für eine erfolgreiche Kolonisierung 10 Milliarden LGG Bakterien benötigt werden, wenn LGG in gefriergetrockneten Präparaten, z.B. als Pulver oder in Gelatinekapseln verwendet wird. Wird LGG hingegen in fermentierten Milchprodukten (Sauermilch, Molkenrink, Jogurt etc.) oder in speziell beschickten Tabletten eingenommen, sind nur 1 Milliarde Bakterien nötig. Bereits ab einer Dosis von 1 Mia. KBE LGG/Tag konnte nach 3 Tagen eine erfolgreiche Besiedelung erreicht werden. Bei der Sauer Milch ist ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen eingenommener Dosis und Gehalt im Faeces feststellbar. Mit einem 65 ml Fläschchen Emmi Aktifit^{plus} pro Tag während einer Woche wurde dieselbe Besiedlungsrate wie bei der Sauer Milch festgestellt.

Wirkungen im Verdauungstrakt

Die Darmflora von Frühgeborenen unterscheidet sich von derjenigen von normal Geborenen, indem die Besiedelung mit Laktobazillen und Bifidobakterien oft verzögert erfolgt. Die Anwendung von *Lactobacillus GG* bei gesunden Frühgeborenen hatte insgesamt keine negativen Veränderungen der Darmflora und dem Gehalt an kurzkettigen Fettsäuren zur Folge [23, 24]. SEPP et al. [23] untersuchten bei 25 gesunden, normal geborenen und gestillten Kleinkindern den Einfluss von *Lactobacillus GG*. Die LGG-Gruppe erhielt während 14 Tagen 10^{10} – 10^{11} LGG/Tag. Im Mekonium sowohl der LGG- als auch der Placebo-Gruppe konnte LGG nicht festgestellt werden. In der LGG-Gruppe waren nach einem Monat, d.h. zwei Wochen nach Absetzen, signifikant höhere Gehalte an Coliformen, Laktobazillen und Bifidobakterien als in der Placebo-Gruppe im Stuhl feststellbar. MARINI et al. [26] konnten in einer Studie mit 15 Frühgeborenen zeigen, dass LGG sich erfolgreich im Darmtrakt etabliert und die Darmflora zugunsten der anaeroben Bakterien verändert. Zudem erfolgte eine natürliche Immunisierung, in-

dem LGG spezifische IgA und IgM Antikörper gebildet wurden.

In japanischen Studien [26] wurden die Effekte von LGG fermentierter Milch auf die Zusammensetzung der Faecesflora untersucht. Während der Einnahme von LGG konnte festgestellt werden, dass der Gehalt an Bifidobakterien und Laktobazillen signifikant höher, der Gehalt an Clostridien und Ammonium signifikant niedriger war.

Einige Bakterienarten der Darmflora können hydrolytische Enzyme ausscheiden, z.B. Glucuronidase, Glykocholsäurehydrolase, Nitroreduktase und Azotoreduktase, die prokarzinogene Substanzen erzeugen und somit das Krebsrisiko erhöhen können [19, 27, 28]. LING et al. [28] und KORPELA [29] untersuchten den Einfluss von LGG auf die Aktivität von hydrolytischen Enzymen im Faeces von 21 gesunden Frauen. Wie in **Abbildung 3** dargestellt, sind die Aktivitäten von β -Glucuronidase, Glykocholsäurehydrolase, Nitroreduktase und Urease während der Einnahme von LGG signifikant reduziert ($p < 0.05$). Die Aktivität der β -Glucosidase wird nicht beeinflusst.

Lactobacillus GG hat einen ausgleichenden Effekt auf die physiologische Darmflora, insbesondere auf die Laktobazillen und Bifidobakterien. Nach regelmässiger Einnahme steigt bei unterentwickelter oder gestörter Darmflora die Anzahl der Laktobazillen und Bifidobakterien [8, 9, 26], bei normaler Darmflora bleibt die Anzahl Laktobazillen und Bifidobakterien erhalten [1, 20–24, 30]. Die Resultate der Studien zeigen somit, dass die normale Darmflora durch *Lactobacillus* GG bei Früh- und Neugeborenen nicht wesentlich verändert wird. Bei Erwachsenen wird mit LGG die Aktivität von hydrolytischen Enzymen reduziert. Die Zusammensetzung der Darmflora wird dahingehend beeinflusst, dass mehr Bifidobakterien und Laktobazillen und weniger Clostridien vorhanden sind. Diese ausgleichenden Eigenschaften zeigen, dass die normale Darmflora LGG toleriert und auch lange nach dem Absetzen noch LGG vorhanden sein kann.

Präventive Studien

Beim Einsatz von Antibiotika treten in ca. 10% der Fälle gastrointestinale Störungen auf, wobei Durchfall am häufigsten auftritt; bei Kindern beträgt die Häufigkeit zwischen 20% und 40% [31, 32]. Dabei werden durch nicht absorbierte oder sekretierte Antibiotika Darmbakterien gehemmt und die Zusammensetzung der Darmflora drastisch verändert. Zusätzlich wird bei Durchfall die natürliche Resistenz der Darmschleimhaut gegen Kolonisierung herabgesetzt. Antibiotika-resistente, potentiell pathogene Bakterien werden selektiert und können die Darmflora überwachsen.

Lactobacillus GG weist *in vitro* ein für grampositive Mikroorganismen typisches Empfindlichkeitsmuster gegenüber Antibiotika auf [9]. SITONEN et al. [33] untersuchten in einer Placebo-kontrollierten Studie an 16 Freiwilligen die Auswirkungen bei der Einnahme von LGG fermentierter Milch in Kombination mit Erythromycin. Die Probanden der LGG-Gruppe berichteten deutlich weniger häufig über Bauchschmerzen (23% gegenüber 39%) und die Durchfallhäufigkeit waren signifikant geringer (2 Tage gegenüber 8 Tagen). Obwohl LGG im *in vitro* Test sehr sensitiv gegenüber Erythromycin reagiert, konnte LGG bei 75% der Probanden der LGG-Gruppe im Faeces nachgewiesen werden. Auch bei einer anderen Studie [3] mit dem Antibiotikum Ampicillin konnte *Lactobacillus* GG nach 7 Tagen Einnahme von LGG fermentierter Milch oder Konzentrat in 28 von 37 Probanden im Faeces nachgewiesen werden. Diese Studien zeigen, dass *Lactobacillus* GG auch während einer Antibiotikabehandlung in der Darmflora etabliert und unerwünschte Nebeneffekte reduziert. ARVOLA et al. [34] untersuchten den Effekt von LGG auf die Auswirkungen der Antibiotikabehandlung bei 119 Kindern mit Atemwegsinfektionen. Die LGG-Gruppe, welche während der Antibiotikabehandlung zusätzlich täglich *Lactobacillus* GG erhielt, hatte eine signifikant reduzierte Durchfallinzidenz von 5% gegenüber der Kontrollgruppe mit 16%. VANDERHOOF et al. [31] erzielten ähnliche Resultate

bei einer Studie mit 188 Kindern, welche Antibiotika zur Behandlung von akuten Infektionen der Atemwege, der Harnwege, des Gewebes und der Haut erhielten. Die LGG-Gruppe hatte signifikant weniger Durchfall (8% gegenüber 26% der Kontrollgruppe) und kürzere Durchfalldauer (4,7 Tage gegenüber 5,9 Tagen der Kontrollgruppe) wie auch signifikant bessere Stuhlkonsistenz und geringere Stuhlhäufigkeit.

Zwei grössere Studien zur Prävention von Reisediarrhöe wurden durchgeführt, um den Einfluss von *Lactobacillus* GG auf die Durchfallhäufigkeit zu untersuchen. OKSANEN et al. [35] untersuchten 756 finnische Touristen, welche in zwei verschiedene Orte der Türkei reisten. Bei den 432 Urlaubern, welche in den ersten Ort Alamaris reisten, konnte nur ein tendenzieller Unterschied zwischen der Placebo- und der LGG-Gruppe festgestellt werden (Häufigkeit von Reisedurchfall 42% resp. 39%). Bei den 144 Touristen im zweiten Ort Alanya war eine signifikant geringere Durchfallhäufigkeit bei der LGG-Gruppe feststellbar (48% gegenüber 66% bei der Placebo-Gruppe).

HILTON et al. [36] untersuchte die Prävention von Reisedurchfall mit LGG bei 245 amerikanischen Touristen, welche in verschiedenste Regionen der Erde (Asien, Afrika, Südamerika, Indien, Zentralamerika und den Mittleren Osten) reisten. Das Risiko, an einem beliebigen Tag an Reisedurchfall zu erkranken, war bei der LGG-Gruppe mit 3,9% signifikant tiefer als in der Placebo-Gruppe mit 7,4%. Die Protektionsrate in der LGG-Gruppe betrug 47%.

Therapeutische Studien

Nach einer Behandlung mit Antibiotika tritt oftmals eine chronisch wieder auftretende Diarrhöe auf, welche durch *Clostridium difficile* verursacht wird. *Cl. difficile* ist ein opportunistisch pathogenes Bakterium und ein normaler Bewohner des Darmtraktes. Im Normalfall harmlos, kann es bei intestinalen Störungen jedoch die Darmflora dominieren und eine pseudomembranöse Kolitis verursachen, die mittels Antibiotika (Metrodinazol,

Dosierung ^a	Geheilt	Verbessert	Ohne Effekt
1–2 × täglich während 10 Tagen (ambulant)	9	2 ^b	1 ^c
2 × täglich während 21 Tagen (ambulant)	9	1 ^b	1 ^c
4 × täglich während 14 Tagen (zu Hause)	9	0	0
Total	27 (84%)	3 (9%)	2 (6%)

Tab. 1: Klinisches Ansprechen von 32 *Cl. difficile*-Diarrhöe-Rückfallpatienten auf die Behandlung mit *Lactobacillus* GG (nach [39]). **a)** Kapseln mit ca. 10⁹ KBE *Lactobacillus* GG; **b)** Rückfall nach Initialbehandlung; **c)** Rückfall nach Initialbehandlung und kein Follow-up.

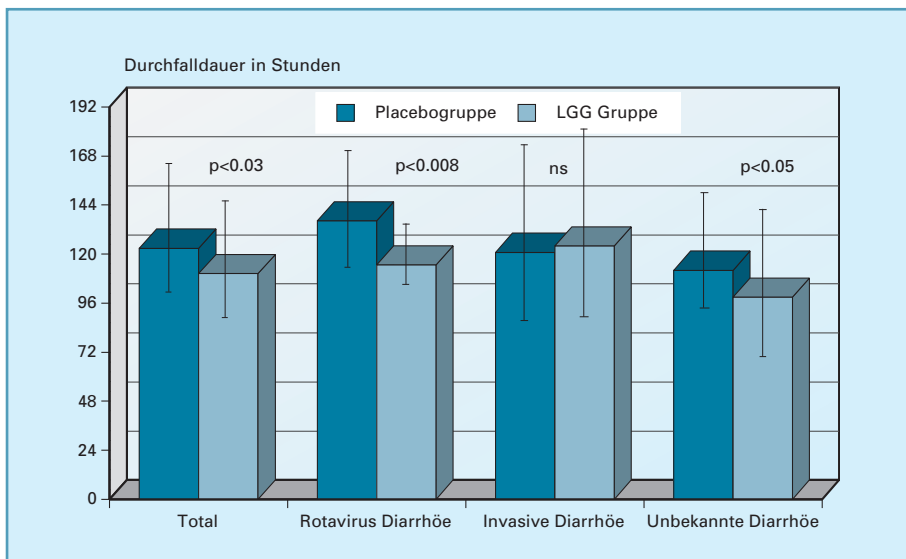


Abb 4: Ergebnisse der europäischen Multicenterstudie mit Kindern (n=287), die an Diarrhöe erkrankt waren. Einfluss von *Lactobacillus* GG auf die Durchfallzeiten (in Stunden) verschiedener Diarrhöearten (nach GUANDALINI et al. [42]). p: signifikant unterschiedlich; ns: nicht signifikant.

Vancomycin) behandelt wird. In 10–20% der Fälle bricht die Krankheit periodisch wieder aus [37, 38].

GORBACH et al. [38] behandelten fünf Patienten mit chronisch wieder auftretender *Cl. difficile*-Kolitis mit LGG (10¹⁰ KBE während 7–10 Tagen). Vier Patienten sprachen spontan auf die Behandlung mit LGG an (Beendigung des Durchfalls, kein oder nur geringer Toxintiter im Faeces, kein Rückfall mehr innerhalb eines Jahres). Beim fünften Patienten war eine zweite Behandlung nötig. GORBACH [1, 10] und BILLER et al. [37] hatten bei 12 Patienten denselben Erfolg. In einer grösseren Studie von BENNET et al. [39] wurden 32 Rückfall-Patienten (4–93 Jahre alt) mit *Lactobacillus* GG (Konzentratkapseln mit 10⁹ KBE) behandelt

(Tabelle 1). Ähnliche Resultate erzielten auch POCHAPIN et al. [40].

Die Resultate zeigen, dass *Lactobacillus* GG erfolgreich zur Behandlung von *Cl. difficile*-Diarrhöe verwendet werden kann.

Mehr als 12 ausgedehnte Studien mit über 1'300 Patienten wurden durchgeführt, um die Wirkung von *Lactobacillus* GG zur Behandlung von Rotavirus-Diarrhöe zu untersuchen. *Lactobacillus* GG unterstützt und beschleunigt die Behandlung bei akuter Diarrhöe [3, 9, 41]. Die Studien wurden vornehmlich bei Kindern durchgeführt. Die Spitalaufenthaltszeit verkürzte sich mit LGG Behandlung um durchschnittlich einen Tag. Bereits am 2. Tag der Behandlung mit LGG ist die Stuhlfrequenz reduziert

und die Konsistenz deutlich verbessert. Zuhause mit LGG behandelte Kinder zeigten nur halb solange Zeit Symptome im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Kindern. Die beste Wirkung wurde erzielt, wenn *Lactobacillus* GG bereits bei den ersten auftretenden Symptomen eingesetzt wird. Die Art der Verabreichung von LGG, ob als Kapsel oder in fermentierten Milchprodukten, zeigte keinen Unterschied.

Eine neueste Studie wurde als Multi-center-Versuch in 11 Zentren in 10 europäischen Ländern mit 287 hospitalisierten Kindern, im Alter von 1 Monat bis 3 Jahren, durchgeführt [42]. LGG wurde zusammen mit der oralen Rehydrierungslösung verabreicht (10 Mia. LGG/250 ml). Wie in **Abbildung 4** dargestellt, sind die Durchfallzeiten bei Rotavirus-Durchfall und bei Durchfällen unbekannter Ursache signifikant reduziert. Dementsprechend war auch die Spitalaufenthaltszeit signifikant um einen Tag kürzer (76,5 Std. in der LGG-Gruppe gegenüber 97,9 Std. in der Placebo-Gruppe). Bei invasiven Durchfallerkrankungen (z.B. *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* oder *Yersinia*) wurde kein Effekt festgestellt.

Auch bei anderen Darmerkrankungen kann sich *Lactobacillus* GG erfolgreich durchsetzen, z.B. bei Shigellose und Salmonellose oder Kurzdarmsyndrom. Bei weiteren Studien wurden die Effekte von *Lactobacillus* GG bei Patienten mit Morbus Crohn, chronischer Arthritis, cystischer Fibrose und Hefeinfektionen (Candidiasis) untersucht [8–10, 43]. Bei allen Studien wurden Verbesserungen beobachtet.

Immunstimulation und Lebensmittelallergie

Durch die Besiedlung der Schleimhäute befinden sich die Mikroben in einem engen Kontakt mit dem Immunsystem. Insgesamt sind über 85% des Immunsystems des menschlichen Körpers der Mukosa zugeordnet, wobei ein grosser Teil auf den Verdauungstrakt fällt. Das ausgedehnte Immunsystem des Darms (GALT: gut-associated lymphoid tissue) erfährt eine permanente Aktivierung durch die zahl-

	LGG Gruppe	Placebo Gruppe
Erhöhung in IgM sASZ (n, %)	11/14 (79%)	4/14 (29%) ^a
Mittlere Zahl (95% KI) von IgM sASZ je Million Zellen		
Vor Impfung	0.3 (0.1–1.1)	0.7 (0.1–3.1)
8. Tag nach Impfung	4.3 (1.5–12.3)	0.6 (0.1–2.7) ^b

Tab. 2: Rotavirus-spezifische IgM-sekretierende Zellen (sASZ) vor und nach der Impfung mit DxRRV orale Rotavirus-Vakzin in Kindern, die Lactobacillus GG oder Placebo erhielten (nach [46]). Signifikant unterschiedlich ($p=0.02$) **a)** mit χ^2 -Test, **b)** mit ANOVA.

reichen Mikroorganismen der Darmflora. Der natürliche, stimulierende Effekt, den die intakte Darmflora ausübt, wird durch die Anwesenheit von probiotischen Bakterien verstärkt [4, 5, 8–10, 43, 44].

Ein wichtiger Faktor bei der Verhinderung in den Körper eindringender Bakterien ist die Immunantwort, die durch das Lymphgewebe des Darms ausgelöst wird [5]. Es konnte gezeigt werden, dass *Lactobacillus* GG die lokale Immunreaktion bei Infektionen verstärkt [45–49].

Die Permeabilität von Makromolekülen durch die Darmschleimhaut wird bei schweren Infektionen, z.B. durch Rotaviren, stark erhöht. Makromoleküle dringen in den Körper ein und gewisse davon lösen eine heftige immunologische Reaktion aus. Mit LGG wird diese Permeabilität durch Stimulierung des lokalen Immunsystems stabilisiert [4, 45].

Lactobacillus GG kann die unspezifische humorale Immunantwort verstärken, indem die Zahl der Immunglobulin-sekretierende Zellen (ISZ) der Klassen IgA, IgG und IgM ansteigt. KAILA et al. [45] bestimmten an 44 Kindern mit akuter Rotavirus-Diarrhöe den Einfluss von *Lactobacillus* GG auf den immunologischen Status. Die Gesamtzahl der ISZ war bei allen Klassen IgA, IgG und IgM in der LGG-Gruppe signifikant erhöht. Drei Wochen nach der Beendigung der Behandlung waren bei der LGG- und Placebo-Gruppe keine Unterschiede mehr feststellbar. ISOLAURI et al. [46] untersuchten den immunologischen Status bei 28 Kleinkindern (60–150 Tage alt), die gegen Rotavirus geimpft wurden. Wie in **Tabelle 2** dargestellt, war die Zahl der IgM Antikörper sekretierenden Zellen (ASZ) 8 Tage nach der Impfung signifikant höher in der LGG-Gruppe als in der Placebo-Gruppe.

Bei intestinalen Entzündungen und Störungen der Darmflora wird die Permeabilität der Darmschleimhaut erhöht, sodass grosse Moleküle und Bakterien durch die Schleimhaut in den Körper eindringen können [48]. Probiotische Mikroorganismen wie z.B. *Lactobacillus* GG können die Entzündungsreaktion modulieren. KAILA [49] konnte zeigen, dass die Empfindlichkeit gegenüber Lebensmittelantigenen nach akuter Diarrhöe erhöht ist, weil die Antigene abnormal erleichtert durch die Darmwand transportiert werden konnten.

MALIN et al. [50] zeigten beim Menschen zudem, dass *Lactobacillus* GG die lokale, antigen-spezifische IgA-Reaktion gegen Lebensmittelantigene steigert. Diese erhöhte Reaktion ist wichtig bei der Toleranz von Lebensmitteln. Kasein ist eine Hauptkomponente von Milch und verantwortlich für die erste allergische Reaktion bei Kindern, welche mit Kuhmilch ernährt wurden. Laktobazillen sind proteolytische Bakterien, die Milchproteine in kleinere Peptide und Aminosäuren abbauen können [29, 51]. In *in vitro* Experimenten konnten SÜTAS et al. [52] zeigen, dass *Lactobacillus* GG Enzyme (Proteasen, Peptidasen) besitzt, um Kaseine abzubauen zu können. Solche Hydrolysate von Milchproteinen verursachen keine Immunreaktion mehr, so dass die Ausschüttung von Interleukinen im Vergleich zu unbehandelten Milchproteinen deutlich geringer aus-

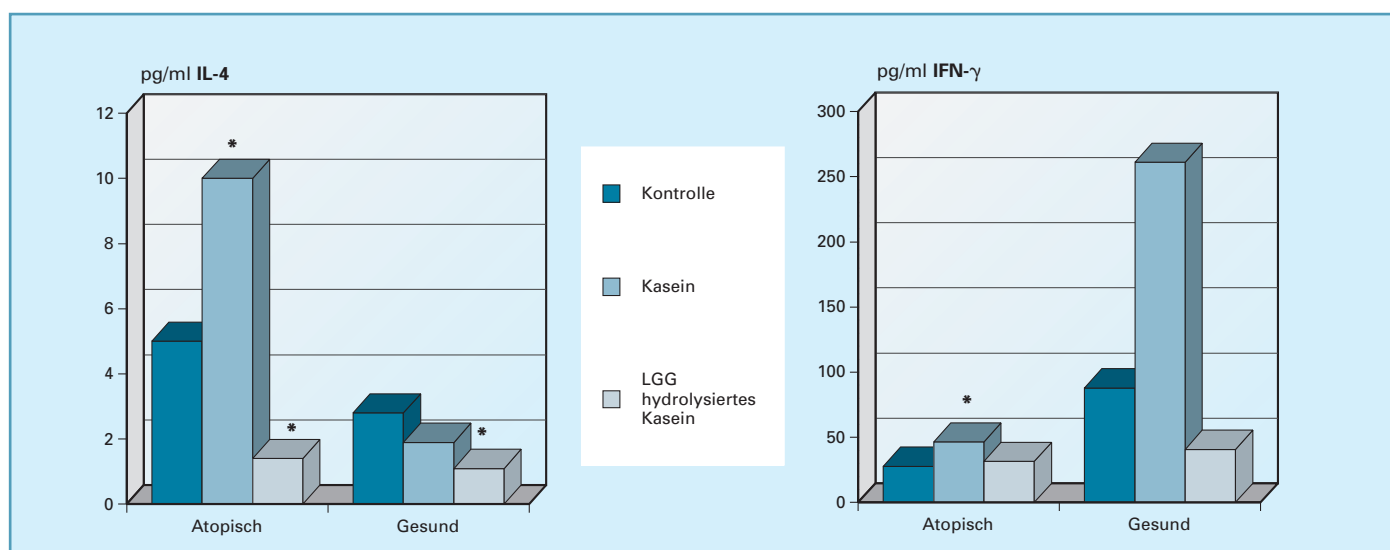


Abb 5: Effekt von Kasein und *Lactobacillus* GG-hydrolysiertem Kasein auf die Bildung von IL-4 und IFN- γ von peripheren Blutmononuklearzellen an atopischen und gesunden Kindern (nach SÜTAS et al. [52]). * signifikanter Unterschied ($p<0.05$) zur Kontrolle.

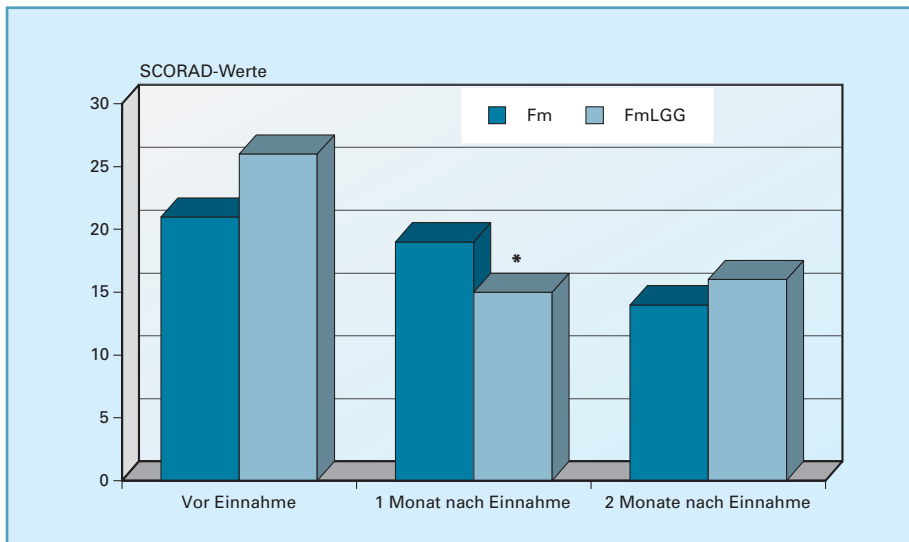


Abb 6: Änderung der Symptome für atopisches Ekzem und Kuhmilchallergie (SCORAD-Werte) bei Kindern ohne (Fm) und mit (FmLGG) *Lactobacillus* GG in der Formelmilch (nach MAJAMAA and ISOLAURI [47]). * signifikant verschieden mit $p < 0.05$

fällt. Der Effekt von Kasein und *Lactobacillus*-GG-abgebautem Kasein auf die Produktion von Interleukin IL-4 und IFN- γ in peripheren Blutmononuklearzellen von atopischen und nicht atopischen (gesunden) Kindern wurde untersucht, die Resultate sind in **Abbildung 5** dargestellt.

MAJAMAA und ISOLAURI [47] untersuchten die Wirkung von *Lactobacillus* GG bei Kindern mit atopischem Ekzem und Kuhmilchallergie. Die Kinder, im Alter zwischen 2,5 und 15,7 Monaten, wurden in zwei Gruppen eingeteilt, die eine Gruppe (n=16) erhielt während einem Monat Formelmilch mit hydrolysiertes Molke, die andere Gruppe (n=15) erhielt dieselbe Milch, aber mit Zusatz von 500 Mio. LGG. Wie in **Abbildung 6** dargestellt, waren in der LGG-Gruppe nach einem Monat signifikante Verbesserungen der Symptomatik festzustellen, ausgedrückt in sog. SCORAD-Werten (Summierung der Schwere der Symptome). Zudem waren die Werte für α_1 -Antitrypsin und TNF- α im Faeces der FmLGG-Gruppe nach einem Monat signifikant erniedrigt. Bei einem weiteren Versuch erhielten 10 stillende Mütter von atopischen Säuglingen (0,8 bis 1,8 Monate) während einem Monat LGG. Bei den Kindern wurde eine signifikante Verbesserung festgestellt, die SCORAD-Wertung sank von 26 (20–36) auf 11 (0–25).

Schlussfolgerungen

Die wissenschaftlichen Untersuchungen mit mehr als 50 klinischen Studien und über 150 Publikationen über die Wirkungen von *Lactobacillus* GG erlauben folgende Schlussfolgerungen:

Lactobacillus GG

- ist derzeit das bestuntersuchte Milchsäurebakterium,
- überlebt und bleibt aktiv in Milchprodukten,
- überlebt die Magen- und Darmpassage,
- heftet sich an die Darmschleimhaut,
- gleicht die Mikroflora des Darmtraktes aus,
- stimuliert die Bifidobakterien im Kolon,
- beeinflusst den Metabolismus der Darmflora,
- erniedrigt die Bildung von schädlichen Substanzen im Darmtrakt,
- hilft bei verschiedenen Arten von Diarrhöe,
- verstärkt das Immunsystem,
- beschleunigt die Wiederherstellung der Darmschleimhaut,
- verstärkt die Immunbarriere der Darmschleimhaut,
- gleicht die Permeabilität der Darmschleimhaut aus,
- beschleunigt die Erholung bei Milchallergie,

- reduziert die Symptome der atopischen Dermatitis.

Die Erforschung der Wirkungen von *Lactobacillus* GG ist bis heute laufend intensiviert worden. Nach neueren Untersuchungen gibt es Hinweise, wonach LGG bioaktive Substanzen bildet [51, 52], antioxidativ wirkt (ähnlich Vitamin C; [53]), krebserregende Aflatoxine abbauen kann [54], Enterotoxine binden kann, durch β -Glucan aus Hafer und Roggen stimuliert wird [55] und antimikrobielle Substanzen produziert, welche pathogene Mikroorganismen hemmen können, insbesondere enteropathogene *E. coli* [56], Salmonellen oder *Helicobacter pylori*. Die Wirkungen werden noch genauer studiert und weitere neue Eigenschaften untersucht, so dass noch präzisere und zuverlässigere Aussagen gemacht werden können [9, 10, 43, 57].

Lactobacillus GG ist in der Schweiz exklusiv in folgenden EMMI Milchprodukten vorhanden: Aktifit^{plus}, Yogurt 4Plus und Blanc battu 4Plus, jeweils in verschiedenen Fruchtvarianten.

Literatur

1. Gorbach S. L. The discovery of *Lactobacillus* GG. *Nutrition Today* 1996; 31 (Suppl. 1): 2S–4S
2. Aureli P. State of the art concerning *Lactobacillus* spp. *Gastroenterol. Int.* 1998; 11 (Suppl. 1): 22–26
3. Goldin B.R. Health benefits of probiotics. *Brit. J. Nutrition* 1998 80;(Suppl. 2): S203–S207
4. Isolauri E. Immunologic effects of probiotics and their clinical application in pediatric patients. *Gastroenterol. Int.* 1998; 11 (Suppl. 1): 83–86
5. Marteau Ph. Impact of ingested lactic acid bacteria on the immune system in man. *Acte colloque LACTIC 94* 1995; 12 pages.
6. Ouwehand A.C., Kirjavainen P.V., Shortt C. and Salminen S. Probiotics: mechanisms and established effects. *Int. Dairy J.* 1999; 9: 43–52
7. Roffe Ch. Biotherapy for antibiotic-associated and other diarrhoeas. *J. Infection* 1996; 32: 1–10
8. Salminen S., Ouwehand A.C. and Isolauri E. Clinical applications of probiotic bacteria. *Int. Dairy J.* 1998; 8: 563–572
9. Saxelin M. LGG Summatim. Valio Ltd. 1999; 41 p.
10. Saxelin M., Salminen S. and Isolauri E. Clinical efficacy of a human *Lactobacillus* strain as a probiotic. In: *Functional Foods. The consumer, the products and the evidence.* Eds. M.J. Sadler and M. Saltmarsh, Royal Soc. Chemistry, Cambridge, 1998; 23–29
11. Vanderhoof J.A. and Young R.I.. Use of probiotics in childhood gastrointestinal disorders. *J. Ped. Gastroenterol. Nutr.* 1998; 27: 323–322
12. Reid G. The scientific basis for probiotic strains of *Lactobacillus*. *Appl. Environ. Microbiol.* 1999; 65: 3763–3766

13. Mattila-Sandholm T., Mättö J. and Saarela M.. Lactic acid bacteria with health claims – interactions and interference with gastrointestinal flora. *Int. Dairy J.* 1999; 9: 25–35
14. Jacobsen C.N., Rosenfeldt Nielsen V., Hayford A.E., Moller P.L., Michaelsen K.F., Paerregaard A., Sandsröm B., Tvede M. and Jakobsen M.. Screening of probiotic activities of forty-seven strains of *Lactobacillus* spp. by in vitro techniques and evaluation of the colonization ability of five selected strains in humans. *Appl. Environ. Microbiol.* 1999; 65: 4949–4956
15. Elo S., Saxelin M. and Salminen S. Attachment of *Lactobacillus casei* strain GG to human colon carcinoma cell line Caco-2: comparison with other dairy strains. *Lett. Appl. Microbiol.* 1991; 13: 154–156
16. Lehto E.M. and Salminen S.J. Adhesion of two *Lactobacillus* and one *Propionibacterium* strain to cultured human intestinal Caco-2 cell line. *Biosci. Microflora* 1997; 16: 13–17
17. Tuomola-Lehto E.M. and Salminen S.J. Adhesion of some probiotic and dairy *Lactobacillus* strains to Caco-2 cell cultures. *Int. J. Food Microbiol.* 1998; 41: 45–51
18. Kirjavainen P.V., Ouwehand A.C., Isolauri E. and Salminen S. The ability of probiotic bacteria to bind to human intestinal mucus. *FEMS Microbiol. Lett.* 1998; 167: 185–189
19. Alander M., Satokari R., Korpela R., Saxelin M., Vilpponen-Salmela T., Mattila-Sandholm T. and von Wright A. Persistence of colonization of human colonic mucosa by a probiotic strain, *Lactobacillus rhamnosus* GG after oral consumption. *Appl. Environ. Microbiol.* 1999; 65: 351–354
19. Goldin B.R., Gorbach S.L., Saxelin M., Barakat S., Gualtieri L. and Salminen S. Survival of *Lactobacillus* species (Strain GG) in the human gastrointestinal tract. *Dig. Dis. Sci.* 1992; 37: 121–128
20. Sarem-Damerdjij L.O., Sarem F., Marchal L. and Nicolas J.P. In vitro colonization ability of human colon mucosa by exogenous *Lactobacillus* strains. *FEMS Microbiol. Lett.* 1995; 131: 133–137
21. Saxelin M., Elo S., Salminen S. and Vapaatalo H. Dose response colonisation of faeces after oral administration of *Lactobacillus casei* strain GG. *Microb. Ecol. Health Dis.* 1991; 4: 209–214
22. Sepp E., Mikelsaar M. and Salminen S. Effect of administration of *Lactobacillus casei* strain GG on the gastrointestinal microbiota of newborns. *Microb. Ecol. Health Dis.* 1993; 6: 309–314
23. Millar M.R., Bacon C., Smith S.L., Walker V. and Hall M.A. Enteral feeding of premature infants with *Lactobacillus* GG. *Arch. Dis. Childhood* 1993; 69: 483–487
24. Standsbridge E.M., Walker V., Hall M.A., Smith S.L., Millar M.R., Bacon C. and Chen S. Effects of feeding premature infants with *Lactobacillus* GG on gut fermentation. *Arch. Dis. Childhood* 1993; 69: 488–492
25. Marini M., Clerici-Bagozzi D., Maglia D., Casetta P. and Negretti F. Microbiological and immunological observations in the stools of preterm neonates orally treated with probiotic products: Note III: treatment with *Lactobacillus* GG. *Dev. Physiother. Clin.* 1997; 7: 87–94
26. Benno Y., He F., Hosada M., Hashimoto H., Kojima T., Yamazaki K., Iino H., Mykkänen H. and Salminen S. Effects of *Lactobacillus* GG yogurt on human intestinal microecology in Japanese subjects. *Nutrition Today* 1996; 31 (Suppl. 1): 9S–11S
27. Goldin B.R. The metabolic activity of the intestinal microflora and its role in colon cancer. *Lactobacillus* and other factors that alter intestinal metabolic activity. *Nutrition Today* 1996; 31 (Suppl. 1): 24S–27S
28. Ling W.H., Korpela R., Mykkänen H., Salminen S. and Hänninen O. *Lactobacillus* strain GG supplementation decreases colonic hydrolytic and reductive enzyme activities in healthy female adults. *J. Nutr.* 1994; 124: 18–23
29. Korpela R. Role of rye and *Lactobacillus* strain GG in colonic metabolism. *Diss. Kuopio Publ. Medicinal Sci.* 1995; D65
30. Meurman J.H., Antila H. and Salminen S. Recovery of *Lactobacillus* strain GG (ATCC 53103) from saliva of healthy volunteers after consumption of yoghurt prepared with the bacterium. *Microb. Ecol. Health Dis.* 1994; 7: 295–298
31. Vanderhoof J.A., Young R.L., Murray N. and Kaufman S.S. Treatment strategies for small bowel bacterial overgrowth in short bowel syndrome. *J. Ped. Gastroenterol. Nutr.* 1998; 27: 155–160
32. Young R.J., Whitney D.B., Hanner T.L., Antonson D.L., Lupo J.V. and Vanderhoof J.A. Preventing of antibiotic-associated diarrhea utilizing *Lactobacillus* GG. *Gastroenterol. Int.* 1998; 11 (Suppl. 1): 86
33. Siitonen S., Vapaatalo H., Salminen S., Gordin A., Saxelin M., Wikberg R. and Kirkkola A.L. Effect of *Lactobacillus* GG yoghurt in prevention of antibiotic associated diarrhoea. *Ann. Med.* 1990; 22: 57–59
34. Arvola T., Laiho K., Torkkeli S., Mykkänen H., Salminen S., Maunula L. and Isolauri E. Prophyllactic *Lactobacillus* GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatr.* 1999; 104: e64 (1–4)
35. Oksanen P.J., Salminen S., Saxelin M., Hämäläinen P., Ihantola-Vormisto A., Muurasiemi-Isoviita L., Nikkari S., Oksanen T., Pörsti I.L., Salminen E., Siitonen S., Stuckey H., Topila A. and Vapaatalo H. Prevention of travellers' diarrhoea by *Lactobacillus* GG. *Ann. Med.* 1990; 22: 53–56
36. Hilton E., Kolakowski P., Singer C. and Smith M. Efficacy of *Lactobacillus* GG as a diarrheal preventive in travelers. *J. Travel Med.* 1997; 4: 41–43
37. Biller J.A., Katz A.J., Flores A.F., Buie T.M. and Gorbach S.L. Treatment of *C. difficile* colitis with *Lactobacillus* GG. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1995; 21: 224–226
38. Gorbach S.L., Chang T.W. and Goldin B.R. Successful treatment of relapsing *Clostridium difficile* colitis with *Lactobacillus* GG. *Lancet* Dec. 1987; 26: 1519
39. Bennet R.G., Gorbach S.L., Goldin B.R., Chang T., Laughon B.E., Greenough III W. and Bartlett J.G. Treatment of relapsing *Clostridium difficile* diarrhea with *Lactobacillus* GG. *Nutrition Today* 1996; 31 (Suppl. 1): 35S–38S
40. Pochapin M.B., Oltikar A., Pringle-Smith R. and Schreiber C. A prospective randomized placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG in the combination with standard antibiotics for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 93: 1697
41. Oberhelman R.A., Gilman R.H., Sheen P., Taylor D.N., Black R.E., Cabrera L., Lescano A.G., Meza R. and Madico G.. A placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J. Pediatr.* 1999; 134: 15–20
42. Guandalini S., Pensabene L., Zikri M.A., Dias J.A., Casali L.G., Hoekstra H., Kolacek S., Massar K., Micetic-Turk D., Papadopoulou A., de Sousa J.S., Sandhu B., Szajewska H. and Weizman Z. *Lactobacillus* GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J. Ped. Gastroenterol. Nutr.* 2000; 30: 54–60
43. Saxelin M. *Lactobacillus* GG – a human probiotic strain with thorough clinical documentation. *Food Rev. Int.* 1996; 13, 293–313
44. Gill H.S. Stimulation of the immune system by lactic cultures. *Int. Dairy J.* 1998; 8: 535–544
45. Kaila M. and Isolauri E. Nutritional management of acute diarrhea. *Nutrition Today* 1996; 31 (Suppl. 1): 16S–18S
46. Isolauri E., Joensuu J., Suomalainen H., Luomala M. and Viskari T. Improved immunogenicity of oral D x RRV reassortant rotavirus vaccine by *Lactobacillus casei* GG. 1995; *Vaccine* 13: 310–312
47. Majamaa H. and Isolauri E.. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99: 179–185
48. Kaila M., Isolauri E., Soppi E., Virtanen E., Laine S. and Arvilommi H. Enhancement of circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain. *Pediatr. Res.* 1992; 32: 141–144
49. products in health and during rotavirus diarrhoea. MD Thesis. *Acta Universitatis Tampereensis ser A*, 1993; Vol. 376.
50. Malin M., Verronen P., Korhonen H., Sävjöja E.L., Salminen S., Mykkänen H., Arvilommi H., Eerola E. and Isolauri E. Dietary therapy with *Lactobacillus* GG, bovine colostrum or bovine immune colostrum in patients with juvenile chronic arthritis: evaluation of effect on gut defence mechanisms. *Inflammopharmacology* 1997; 5: 219–236
51. Rokka T., Sävjöja E.L., Tuominen J. and Korhonen H. Release of bioactive peptides by enzymatic proteolysis of *Lactobacillus* GG fermented UHT milk. *Milchwiss.* 1997; 52: 675–677
52. Sütas Y., Hurme M. and Isolauri E. Downregulation of Anti-CD3 antibody-induced IL-4 production by bovine caseins hydrolysed with *Lactobacillus* GG-derived enzymes. *Scand. J. Immunol.* 1996; 43: 687–689
53. Korpela R., Peuhkuri K., Lähteenmäki T., Sievi E., Saxelin M. and Vapaatalo H. *Lactobacillus rhamnosus* GG shows antioxidative properties in vascular endothelial cell culture. *Milchwiss.* 1997; 52 (9), 503–505
54. El-Nezami H., Kankaanpää P., Salminen S. and Ahokas J. Ability of dairy strains of lactic acid bacteria to bind a common food carcinogen, Aflatoxin B1. *Food Chem. Tox.* 1998; 36: 321–326
55. Niemi S.M., Saxelin M. and Korpela R. Fiber-rich bread and yoghurt with *Lactobacillus* GG improve bowel function in women with self-reported constipation. *Gastroenterol. Int.* 1996; 11 (Suppl. 1): 143–144
56. Mack D.R., Michail S., Wei S., McDougall L. and Hollingsworth M.A. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am. J. Physiol.* 1999; 276 (Gastrointest. Liver Physiol. 39): G941–G950
57. Saavedra J.M. Probiotics plus antibiotics: regulating our bacterial environment. *J. Pediatr.* 1999; 135: 535–537

Anschrift des Autors:

Dr. Albin Dubach
Emmi Schweiz AG
Entwicklung/Qualitätssicherung
Abt. Analytik/Biotechnologie
Hasli, CH-6032 Emmen
a.dubach@emmi.ch