

JOURNAL FÜR ERNÄHRUNGSMEDIZIN

HAMMER HF, AICHBICHLER B

*Probiotika und Präbiotika: Grundlagen, Einsatz und Wirkungen
beim gesunden und kranken Menschen*

*Journal für Ernährungsmedizin 2003; 5 (2) (Ausgabe für Schweiz)
16-24*

*Journal für Ernährungsmedizin 2003; 5 (2) (Ausgabe für
Österreich), 16-24*

Homepage:

**[www.kup.at/
ernaehrungsmedizin](http://www.kup.at/ernaehrungsmedizin)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Mit Nachrichten der



Probiotika und Präbiotika: Grundlagen, Einsatz und Wirkungen beim gesunden und kranken Menschen

H. F. Hammer, B. Aichbichler

Für Probiotika liegen zunehmend Daten aus Untersuchungen am Menschen vor, welche auf Wirkungen auf verschiedene Aspekte der normalen Körperfunktionen sowie auf bestimmte Erkrankungen hinweisen. Die Wirkung von Probiotika beruht auf unterschiedlichen Mechanismen, nämlich der Unterdrückung von Bakterien durch die Produktion von antibakteriellen Wirkstoffen oder durch Verdrängungswettbewerb, der Veränderung des mikrobiellen Metabolismus mit Erhöhung der Aktivität schützender Enzyme und der Verminderung der Aktivität schädlicher Enzyme sowie der Stimulation der Immunabwehr durch Steigerung der Bildung von Antikörpern und Steigerung der Aktivität von Makrophagen. Am Menschen wurden folgende Wirkungen nachgewiesen: Beeinflussung von Komponenten der Immunabwehr oder Krebsentstehung, therapeutische Wirkung bei Durchfallerkrankungen und urogenitalen Infekten, Verbesserung von Symptomen der Laktoseintoleranz, Senkung des Cholesterinspiegels sowie Beeinflussung der Folgen von Bestrahlung oder Nierenversagen. Generell gilt allerdings, daß diese Effekte in aller Regel nur ungenügend dokumentiert sind und weitere Studien erforderlich machen. Weiters ist zu beachten, daß man generell nicht davon ausgehen darf, daß man aus der Wirkung eines probiotischen Stammes auf ähnliche Wirkungen anderer, auch eng verwandter Stämme schließen darf.

Schlüsselwörter: Diarrhoe, Immunsystem, Karzinom, Infektion, urogenital

Probiotics and Prebiotics: Theoretical Background and Effects in Healthy and Diseased subjects. There is an increasing amount of literature on the effect of probiotics on normal function of the human body, as well as on the therapeutic efficacy in a small number of diseases or conditions. The effects of probiotics are due to several mechanisms of action, like suppression of bacterial activity or competition of different bacteria, alteration of bacterial metabolism, and stimulation of the immune defence of the human host. The following effects have been demonstrated in humans: activation of various components of immune defence, inhibition of factors associated with carcinogenesis, therapeutic effect in diarrhoeal diseases and urogenital infections, lowering of serum cholesterol levels, improvement of symptoms of lactose intolerance, and improvement of the sequels of radiation therapy or renal insufficiency. In general though these effects are in most instances poorly documented and make further studies necessary. In addition, documentation of the efficacy of one probiotic does not imply efficacy of another strain of probiotic. **J Ernährungsmed 2003; 5 (2): 16–24.**

Key words: diarrhoea, immune system, carcinoma, infection, urogenital

Zu Beginn dieses Jahrhunderts hat der Nobelpreisträger E. Metchnikoff die Hypothese aufgestellt, daß eine hohe Zahl von Laktobazillen in der Darmflora für die Gesundheit und für ein langes Leben förderlich sei. Im selben Zeitraum hat H. Tissier nachgewiesen, daß bei gestillten Säuglingen Bifidobakterien die im Stuhl dominierende Bakterienspezies sind, und daraus abgeleitet, daß die Durchfallerkrankung des Säuglings durch die Verabreichung von Bifidobakterien behandelt werden könnte. Diese Überlegungen waren der Beginn der Erforschung der Wirkmechanismen der menschlichen Darmflora.

Für Probiotika liegen zahlreiche Daten aus Untersuchungen am Menschen vor. Diese belegen ihre Wirksamkeit bezüglich verschiedener Aspekte der normalen Körperfunktionen sowie Wirkungen auf bestimmte Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes. Ein wichtiger Punkt, der bei der praktischen Umsetzung des gegenwärtigen Wissens über die Wirkung von Probiotika beachtet werden muß, sind die unterschiedlichen Ebenen des Wirkungsnachweises:

1. Die nachgewiesenen Wirkungen an Tieren
2. Die nachgewiesenen Wirkungen an Geweben oder Zellen von gesunden und kranken Menschen
3. Die nachgewiesenen Wirkungen in der Behandlung oder Vermeidung von Erkrankungen

Ein Problem, das die praktische Anwendung von Grundlagenwissen auf dem Gebiet der Pro- und Präbiotika behindern kann, liegt in der aus wissenschaftlichen Gründen notwendigen Analyse von Einzelphänomenen in Experimenten an Zellkulturen, isolierten Organsystemen oder Tieren. Obwohl Erkenntnisse aus derartigen Beobachtungen wichtige Hinweise auf Wirkmechanismen geben können, ist die Übertragbarkeit dieses Wissens auf den Menschen häufig eingeschränkt. Es ist möglich, daß die beob-

achteten und vermuteten positiven Wirkungen von probiotischen Milchprodukten bei isolierter Verabreichung eines probiotischen Bestandteiles dieser Produkte verlorengehen und daß auf zellulärer Ebene nachgewiesene Effekte beim Menschen nicht nachvollziehbar sind. Diesbezüglich besteht auf dem Gebiet der Probiotika noch ein großer Bedarf an kontrollierten Studien [1].

In der folgenden Übersicht soll als Grundlage für das Verständnis der Probiotika zunächst die normale Darmflora, gefolgt von einer Definition der Begriffe „Probiotikum“, „Präbiotikum“ und „Synbiotikum“ dargestellt werden. In weiterer Folge werden Wirkmechanismen der Präbiotika, gefolgt von nachgewiesenen Effekten bei verschiedenen Erkrankungen diskutiert.

Die bakterielle Flora des Menschen

Die Haut und die Schleimhäute werden von einer natürlichen mikrobiellen Flora besiedelt. Diese besteht vorwiegend aus Bakterien, und zwar in einer Gesamtzahl von mehr als 10^{14} (das sind 100 000 000 000 000 Bakterien). Dagegen spielen Pilze und einzellige Lebewesen (Protozoen) nur eine untergeordnete Rolle. Der Großteil der bakteriellen Körperflora ist im Darm angesiedelt, nämlich 10^{13} bis 10^{14} Bakterien [2], und die Darmflora besteht aus mehr als 400 verschiedenen Spezies und Subspezies. Sie ist damit ein außerordentlich komplexes ökologisches System mit einer großen Stoffwechselleistung und beträchtlichen Wirkungen auf den Menschen.

Zusammensetzung der Darmflora

Die Dichte und die Zusammensetzung der bakteriellen Flora des Magen-Darm-Traktes variieren beträchtlich in den verschiedenen Darmabschnitten [3]. Im Magen findet sich nur nach der Nahrungsaufnahme eine vorübergehende

Aus der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universitätsklinik, Graz
Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Heinz F. Hammer, Medizinische Universitätsklinik, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15;
E-Mail: heinz.hammer@kfunigraz.ac.at

Besiedelung mit einer Keimdichte von etwa 10^5 Bakterien pro Gramm Sekret oder Magenschleimhaut. Zwischen den Mahlzeiten finden sich im Magen weniger als 10 Bakterien pro Gramm. Im Zwölffingerdarm beträgt die Keimzahl etwa $10^3/g$, im oberen Dünndarm (Jejunum) $10^5/g$ und im unteren Dünndarm (Ileum) $10^8/g$. Im Dickdarm schließlich beträgt die Keimzahl bis zu $10^{12}/g$.

Im Magen wird die Bakterienzahl durch die Magensäure, welche Bakterien abtötet, niedriggehalten. Denselben Effekt haben im Dünndarm die Gallensäuren. Des Weiteren sorgt der Weitertransport des Dünndarminhaltes durch die Tätigkeit der Muskulatur in der Darmwand (Peristaltik) für einen ständigen Abtransport der Bakterien.

Während sich im Magen und Dünndarm vorwiegend aerobe oder fakultativ anaerobe Bakterien finden, ist die Dickdarmflora überwiegend anaerob. Pro Gramm Stuhl finden sich $10^{11}-10^{12}$ vornehmlich anaerobe Bakterien, während aerobe Bakterien mit etwa 10^8 in der Minderzahl sind.

Man muß davon ausgehen, daß viele Vertreter der Darmflora noch ungenügend erforscht sind. Des Weiteren muß beachtet werden, daß die Flora in den verschiedenen Bereichen eines Darmabschnittes unterschiedlich zusammengesetzt ist. So findet sich im Inneren des Dickdarmes (Darmlumen), im schleimhautnahen Darmwandbereich sowie direkt auf der Darmoberfläche eine jeweils andere Nischenflora. Das spiegelt sich zum Beispiel auch darin wider, daß im Dickdarmlumen das Verhältnis von aeroben zu anaeroben Bakterien etwa 1:100 bis 1:1000 beträgt, während es auf der Darmoberfläche 1:1 bis 1:10 beträgt.

Die Zusammensetzung der bakteriellen Flora ist unter normalen Bedingungen sehr stabil. Sie kann allerdings durch Änderung der Ernährungsgewohnheiten, Antibiotikatherapie, Streß und Erkrankungen beeinflusst werden [3, 4].

Schutzmechanismen der normalen Darmflora

Die normale Darmflora entfaltet mit Hilfe der in Tabelle 1 angeführten Mechanismen für den Menschen schützende Wirkungen.

Tabelle 1: Schutzmechanismen der normalen Darmflora

- Barrierefunktion (Kolonisierungsresistenz)
- Förderung des Stoffwechsels der Darmwand
- Förderung der Darmmotilität
- Verhinderung der bakteriellen Fehlbesiedelung
- Hemmung der Durchwanderung von Bakterien (Translokation)
- Stimulation des Immunsystems in der Darmwand
- Stoffwechselaktivitäten

Tabelle 2: Eigenschaften eines Probiotikums (nach [8])

- Menschlicher Ursprung des Bakteriums
- Sowohl bei Gesunden als auch bei abwehrgeschwächten Patienten nicht krankheitsregend, GRAS-Status (Generally Regarded As Safe)
- Vorteilhaftes Spektrum der Antibiotikasensitivität
- Produktion von antibakteriellen Faktoren, welche gegen potentielle Krankheitserreger wirksam sind
- Vorteilhafte Stoffwechselaktivitäten
- Stimulation der Immunabwehr, ohne dadurch selbst inaktiviert oder abgetötet zu werden
- Krebshemmende und mutationshemmende Eigenschaften
- Fähigkeit des Überlebens bei hoher Magensäurekonzentration (niedriger pH) und hoher Gallensäurekonzentration
- Anlagerung an Zellen der Darmoberfläche
- Wachstum und Vermehrung im Darm

Die Barrierefunktion besteht in der Verhinderung der Kolonisierung des Darmes durch Krankheitserreger, wie zum Beispiel Salmonellen oder Sproßpilze. Dies erfolgt durch Besetzung von Nischen und Rezeptoren (Bindungsstellen der Bakterien an der Darmoberfläche), durch Abtötung, durch Wettbewerb um Nährstoffe, durch Ansäuerung (pH-Wert-Senkung), durch Sauerstoffverbrauch und durch Zerstörung bakterieller Gifte.

Der Stoffwechsel der Darmwand wird durch Substanzen, welche durch die Bakterien gebildet werden (kurzkettige Fettsäuren), angeregt. Diese steigern auch die Darmmotilität.

Der Darm beinhaltet den größten Teil des Immunsystems des Menschen. Die Entwicklung dieses Immunsystems hängt wesentlich von der bakteriellen Flora ab, was in Studien an normalen und keimfrei gezüchteten Tieren gezeigt wurde [5].

Weitere Stoffwechselaktivitäten, welche sich auf den Menschen auswirken, sind die Produktion von Enzymen, die Gallensäuren verändern, Medikamente aktivieren oder inaktivieren sowie Gifte abbauen. Die bakterielle Flora kann im Krankheitsfall auch schützende Wirkungen entfalten. So kann sie zum Beispiel durch den Abbau von Kohlenhydraten dem Patienten Energie in Form von kurzkettigen Fettsäuren zugänglich machen [6].

Definitionen

Probiotikum

Ein Probiotikum ist ein lebender mikrobieller Nahrungszusatz, der durch eine Verbesserung des mikrobiellen Gleichgewichtes einen vorteilhaften Effekt auf den Menschen ausübt [7]. Im medizinischen Bereich wird diese Definition um den Einsatz als Medikament zur Behandlung verschiedener Erkrankungen erweitert. Als Probiotika werden am häufigsten milchsäureproduzierende Bakterien, wie Laktobazillen und Bifidobakterien, eingesetzt. Die klassische Definition eines Probiotikums beschränkt sich auf lebende Mikroorganismen. Darüber hinaus wird besonders in der medizinischen Anwendung auch für abgetötete Mikroorganismen oder deren Bestandteile die Bezeichnung „Probiotikum“ verwendet.

Eigenschaften eines Probiotikums

Es gibt eine Reihe von Eigenschaften, deren Nachweis es erlaubt, einen Bakterienstamm als probiotisch zu klassifizieren (Tabelle 2). Die Mehrzahl dieser Eigenschaften kann in Laboruntersuchungen *in vitro*, zum Beispiel an tierischen oder menschlichen Zellkulturen, nachgewiesen werden. Auch bei sehr naher Verwandtschaft einzelner Bakterienstämme können diese Eigenschaften sehr unterschiedlich ausgeprägt sein.

Für den Einsatz als Nahrungszusatz oder als Medikament müssen die Keime weitere Kriterien erfüllen, welche eine industrielle Züchtung, Verarbeitung und Lagerung ermöglichen.

Gegenwärtig verwendete Probiotika

Tabelle 3 führt die gegenwärtig in Verwendung befindlichen Probiotika an [8]. Die Bezeichnungen sind mit der Zunahme der Möglichkeiten der Klassifizierung und Subklassifizierung in Veränderung begriffen.

Ziele des Einsatzes eines Probiotikums

1. Bleibende Etablierung des Probiotikums im Darm: Damit ist der Ersatz von oder die Koexistenz mit anderen Bakterien im Darm verbunden. Eine bleibende Etablierung kann nach dem gegenwärtigen Wissensstand nur durch eine

ständige Verabreichung des Probiotikums erzielt werden. In einer Studie konnte gezeigt werden, daß schon 4 Tage nach Beendigung der Einnahme die entsprechenden Bifidobakterien nur mehr bei 16 % der Menschen im Stuhl nachgewiesen werden konnten, nach 8 Tagen war kein Nachweis mehr möglich [9]. Selbst bei ständiger Einnahme von Probiotika sind nur bei einem Teil der Menschen diese auch im Stuhl nachweisbar, was als Zeichen für die Anwesenheit lebensfähiger Keime im Darm angesehen wird. In einer Studie wurde ein gekennzeichnete Bifidobakterienstamm in fermentierter Milch verabreicht. Er konnte allerdings nur in 30 % der Fälle im Stuhl nachgewiesen werden [10]. Die Mehrzahl der verabreichten Bakterien scheint im oberen Gastrointestinaltrakt abzusterben, da in weiteren Untersuchungen derselben Autoren nur in 24–38 % der Fälle Bifidobakterien im Ileum-Lumen nachgewiesen werden konnten [11]. Einschränkend muß dazu aber festgestellt werden, daß die gegenwärtig vorliegenden Daten sich im wesentlichen auf den Nachweis von Bakterien im Darmlumen beschränken und keinen Rückschluß auf eventuell anwesende, der Darmwand angelagerte, probiotisch aktive Bakterien erlauben. Eine diesbezügliche Klärung wäre durch Untersuchung von Schleimhautproben möglich.

2. Der passagere Ersatz der eigenen Körperflora bei kurzfristiger Störung, zum Beispiel durch eine Antibiotikatherapie, ist dann der überwiegende Einsatzbereich, wenn Probiotika als Medikamente verwendet werden. Ange-

sichts der oben beschriebenen Einschränkungen in den Möglichkeiten der dauerhaften Etablierung der Probiotika und angesichts der oft nur passageren Störung der im allgemeinen stabilen normalen bakteriellen Flora im menschlichen Darm erscheinen Untersuchungen über die Sinnhaftigkeit eines passageren Einsatzes, aber auch für den Einsatzbereich „Wohlbefinden“ indiziert zu sein.

Tabelle 3: Gegenwärtig in Verwendung befindliche Probiotika

Laktobazillen	
• <i>L. acidophilus</i>	• <i>L. delbrueckii subspecies bulgaricus</i>
• <i>L. plantarum</i>	• <i>L. fermentum</i>
• <i>L. casei subspecies rhamnosus</i>	• <i>L. helveticus</i>
• <i>L. brevis</i>	• <i>L. johnsonii</i>
Bifidobakterien	
• <i>B. bifidum</i>	• <i>B. breve</i>
• <i>B. longum</i>	• <i>B. adolescentis</i>
• <i>B. infantis</i>	
Andere	
• <i>Streptococcus salivarius subspecies thermophilus</i>	
• <i>Lactococcus lactis subspecies lactis</i>	
• <i>Lactococcus lactis subspecies cremoris</i>	
• <i>Enterococcus faecium</i>	
• <i>Leuconostoc mesenteroides subspecies dextranum</i>	
• <i>Propionibacterium freudenreichii</i>	
• <i>Pediococcus acidilactici</i>	
• <i>Saccharomyces boulardii</i>	

Präbiotikum

Dabei handelt es sich um einen Nahrungsbestandteil, im wesentlichen ein Kohlenhydrat, welcher in den Dickdarm gelangt und dort durch bestimmte Bestandteile der bakteriellen Flora abgebaut wird. Um in den Dickdarm zu gelangen, dürfen Präbiotika im oberen Gastrointestinaltrakt, das heißt im Magen und im Dünndarm, weder abgebaut noch absorbiert (aufgenommen) werden. Der Abbau des Präbiotikums durch eine begrenzte Population von Bakterien führt dazu, daß das Wachstum und die Aktivität dieser Bakterien stimuliert werden und somit die Zusammensetzung der bakteriellen Flora beeinflusst wird [12]. Ein Präbiotikum erfüllt dann seinen Zweck, wenn es gezielt jene Bakterien fördert, deren Wachstum die Zusammensetzung der bakteriellen Flora positiv beeinflusst. Für verschiedene Präbiotika wurde eine Stimulation des Wachstums von Bifidobakterien nachgewiesen [13]. Zur Stimulation des Wachstums von Bifidobakterien ist die tägliche Einnahme von zum Beispiel 4–15 Gramm eines Fruktooligosaccharides ausreichend [14].

Gegenwärtig verwendete präbiotische Produkte

Es handelt sich dabei um Kohlenhydrate natürlichen oder synthetischen Ursprungs, und zwar um Disaccharide, wie Laktulose, oder um Oligosaccharide, wie Inulin, Galaktooligosaccharide, Fruktooligosaccharide, Isomaltooligosaccharide und andere [15]. Verschiedene Oligosaccharide wurden speziell für den Einsatz als Präbiotikum entwickelt. *In-vitro*-Untersuchungen haben in einem Vergleich von 6 Kohlehydraten gezeigt, daß wesentliche Unterschiede in der Wachstumsförderung von Bifidobakterien, Laktobazillen, grampositiven Kokken, Bacteroides und Klostridien nachweisbar sind. Während zum Beispiel Galaktosylarabinose zu einer deutlichen Zunahme der Zahl an Bifidobakterien führte, kam es unter Glukosyltrehalose zu einer deutlichen Zunahme der unerwünschten Bacteroides und Klostridien [16]. Sehr umfangreiche Daten liegen auch für Laktulose vor [17, 18].

Synbiotikum

Dabei handelt es sich um die Kombination eines Probiotikums mit einem Präbiotikum. Diese Kombination soll dem Probiotikum Nährsubstrat zur Verfügung stellen und somit sein Überleben und seine Ansiedelung im Darm begünstigen [12].

Tabelle 4: Wirkmechanismen von Probiotika

Wirkung	Probiotische Spezies
Stimulation der Immunabwehr	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. delbrueckii</i> , <i>L. rhamnosus</i> (früher als <i>L. GG</i> bezeichnet)
Verbesserung der intestinalen Mikroflora	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i>
Reduktion von Enzymen im Stuhl	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L. delbrueckii</i>
Anti-Tumor-Effekt	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. delbrueckii</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. adolescentis</i> , <i>B. longum</i>
Verhinderung des Reisedurchfalls	<i>Saccharomyces boulardii</i> ; Kombination aus <i>L. acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> und <i>L. bulgaricus</i>
Verhinderung der Rotavirus-Durchfallerkrankung	<i>L. rhamnosus</i> , <i>B. bifidum</i>
Verhinderung der <i>C. difficile</i> -Durchfallerkrankung	<i>L. rhamnosus</i> , <i>S. bulgaricus</i>
Verhinderung anderer Durchfallursachen	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>B. bifidum</i>

Übersicht über die Wirkungen von Probiotika

Die Wirkungen von Probiotika beruhen auf unterschiedlichen Mechanismen [19]:

1. Unterdrückung von Bakterien durch die Produktion von antibakteriellen Wirkstoffen oder durch den Verdrängungswettbewerb um Nährstoffe oder Nischen
2. Veränderung des mikrobiellen Metabolismus mit Erhöhung der Aktivität schützender Enzyme und der Verminderung der Aktivität schädlicher Enzyme
3. Stimulation der Immunabwehr durch Steigerung der Bildung von Antikörpern und Steigerung der Aktivität von Makrophagen

Die in Tabelle 4 aufgezählten Wirkungen wurden für die angeführten Probiotika, zum Großteil allerdings nur in Tierexperimenten und/oder *in vitro*, nachgewiesen [15].

Nachgewiesene Wirkungen am Menschen

Immunabwehr

Die 3wöchige Verabreichung von *L. acidophilus La1* oder *B. bifidum Bb12* führt zu einer Stimulation der phagozytischen Aktivität der Granulozyten und, in vermindertem Maße, auch der Monozyten (weiße Blutkörperchen) [20]. *L. casei subsp. casei*, *L. casei subsp. rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus* und *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* fördern die Immunabwehr im Rahmen eines Rotavirus-Infektes und reduzieren die Dauer des Durchfalls [21, 22]. Bei gesunden älteren Patienten führt die Verabreichung von milchsäureproduzierenden Bakterien zu einer Zunahme der B-Lymphozyten im peripheren Blut und zu einer Abnahme der Infiltration der Dickdarmschleimhaut mit Entzündungszellen [23].

Die regelmäßige Einnahme von Joghurt über einen Zeitraum von 28 Tagen sowie die Einnahme von *L. casei* durch Patienten mit Dickdarmkrebs (Dukes-A-Stadium) führten zu einer Vermehrung der Aktivität von Helferzellen und zu einer Verringerung der Suppressor-Zellen [24, 25]. Durch gefriergetrocknete *Lactobacillus GG* kann die Immunantwort auf eine oral verabreichte Rotavirus-Lebendimpfung verstärkt werden [26], und durch Verabreichung von *L. acidophilus La1* oder Bifidobakterien wird die Immunantwort auf eine orale Typhusimpfung gesteigert [27].

Diese Studien belegen eine Wirkung von Probiotika im Sinne einer Steigerung der spezifischen und unspezifischen Immunabwehr. Weiterreichende Schlußfolgerungen, welche eine Aussage über die Auswirkungen dieser Immunaktivierung auf den Gesundheitszustand von Gesunden und Kranken erlauben, erfordern zusätzliche kontrollierte Studien. Diese müssen [28]

- in einem doppelblinden, placebokontrollierten Studiendesign die Wirkung von milchsäureproduzierenden Bakterien bei speziellen Bevölkerungsgruppen, wie zum Beispiel Kinder, Erwachsene und Senioren, nachweisen,
- die Bedeutung der Immunmodulation für den Gesundheitszustand belegen (z. B. Widerstandskraft gegen Erkrankungen, Ansprechen auf Impfungen, Milderung chronisch-entzündlicher oder allergischer Erkrankungen),
- die wirksame Dosis für jeden untersuchten Stamm definieren,
- verdeutlichen, unter welchen klinischen Umständen oder Lebensumständen die Einnahme von Probiotika den gewünschten Effekt erzielt (z. B. gesunde Menschen, immunsupprimierte Patienten, postoperative Patienten usw.),

- die Wirkmechanismen weiter abklären,
- die Wirksamkeit und Sicherheit einer langdauernden Einnahme von Probiotika auch bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen, chronisch entzündlichen Erkrankungen oder Immunsuppression dokumentieren.

Krebsentstehung

Aus *In-vitro*-Untersuchungen sowie aus Tierexperimenten gibt es zahlreiche Hinweise auf eine mögliche Wirkung von Probiotika auf die Entstehung oder den Verlauf von Krebserkrankungen.

Die kurzkettige Fettsäure Butyrat, welche eines der Metabolisierungsprodukte von milchsäureproduzierenden Bakterien ist, reduziert *in vitro* das Wachstum von Dickdarmkrebszellen [29]. Bei einem experimentellen Tumor der Ratte werden die Tumorentstehung und das Tumorstadium in einer frühen Phase der Tumorentwicklung durch *Lactobacillus GG* gehemmt [30].

Es gibt Hinweise dafür, daß beim Menschen durch milchsäureproduzierende Bakterien die Mutagenität (erbgutverändernde Wirkung) des Darminhaltes und die Konzentration von mikrobiellen Enzymen im Darminhalt beeinflusst werden. Es konnte zum Beispiel gezeigt werden, daß *Lactobacillus acidophilus* (NCFB 1748) bei gesunden Menschen zu einer signifikanten Reduktion der Mutagenität des Stuhles und des Harns führt. Dieser Bakterienstamm hat bei Krebspatienten auch zu einer Reduktion der Konzentration von *E. coli* und von β -Glucuronidase im Stuhl geführt [31]. Ähnliche Ergebnisse wurden auch für *Lactobacillus GG*, *L. acidophilus* und *L. casei Shirota* berichtet [32–35].

In einer klinischen Studie konnte dargestellt werden, daß durch die orale Verabreichung von *L. casei Shirota* die Rezidivhäufigkeit von oberflächlichen Harnblasenkarzinomen verringert wird [36].

Diese Studien zeigen, daß Probiotika ein krebshemmendes Potential haben können. Sie erlauben allerdings keine Aussagen darüber, ob sich dieses Potential auch in einer klinisch bedeutsamen krebshemmenden Wirkung äußern kann. Diesbezügliche Studien wären an Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung bestimmter Krebserkrankungen des Magen-Darm-Traktes denkbar.

Infektiöse Durchfallerkrankungen

Für *Lactobacillus GG* wurde die Wirksamkeit in der Behandlung der durch Rotavirus-Infektion verursachten Durchfallerkrankung nachgewiesen [21, 22]. Bei Kindern wird die Dauer des Durchfalles etwa halbiert. Auch für andere Ursachen von Durchfallerkrankungen wurde die Wirksamkeit von Probiotika in der Prävention oder Therapie nachgewiesen [18, 37, 38].

Prävention

Die Häufigkeit der Entwicklung gastrointestinaler Nebenwirkungen unter der Verabreichung von Antibiotika (orale Penicilline, Erythromycin) kann durch die präventive Verabreichung von *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus acidophilus* und *Bifidobacterium longum* verringert werden. Die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Reisediarrhoe kann durch Verabreichung von *Saccharomyces boulardii*, *L. acidophilus*, *B. bifidum* und *L. bulgaricus* reduziert werden.

Therapie

Saccharomyces boulardii hat sich in der Behandlung der von *Clostridium difficile* verursachten Diarrhoe, der HIV-assoziierten Durchfallerkrankung und der akuten Durchfallerkrankung im Kindes- und Erwachsenenalter als ebenso wirksam erwiesen wie *Enterococcus faecium SF68* in

der Therapie der akuten Diarrhoe im Erwachsenenalter [39].

Die Wirksamkeit einzelner Probiotika bei bestimmten Durchfallursachen kann als erwiesen betrachtet werden. Weiterreichende Schlußfolgerungen, daß nämlich Probiotika für jede beliebige Durchfallerkrankung wirksam sein könnten, sind allerdings nicht erlaubt.

Entzündliche Darmerkrankungen

Die Flora des Darmes scheint für die Entstehung der entzündlichen Darmerkrankungen eine wichtige Rolle zu spielen [40]. Der *E. coli*-Stamm Nissle (Serotyp 06:k5:H1) hat sich in einigen Studien als mit Mesalazin vergleichbar in der Induktion der Remission sowie in der Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten erwiesen [41, 42]. Die Interpretation der Studienergebnisse wird allerdings durch das heterogene Patientengut erschwert. Weiters fiel in der Studie von Rembacken [42] auf, daß in der mit Mesalazin behandelten Kontrollgruppe eine außergewöhnlich hohe Rezidivhäufigkeit vorlag.

Eine Kombination aus 8 verschiedenen Probiotika hat sich über einen Zeitraum von 6 Monaten in der Remissionserhaltung der Pouchitis als deutlich wirksamer als Placebo erwiesen – diese Studie liegt aber nur als Abstract vor [43].

Urogenitale Infekte

Durch die Einnahme eines Joghurts, welches *L. acidophilus* in einer Konzentration von 10^8 /ml enthielt, wurde in einer Crossover-Studie die Häufigkeit der Candida-Vaginitis signifikant reduziert [44]. In dieser Studie war auch ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Besiedelung des Darmes und der Vagina durch *L. acidophilus* nachweisbar. In einer weiteren Studie wurde auch die Wirksamkeit von *L. acidophilus*-enthaltenden Vaginalsuppositorien bei Patientinnen mit rezidivierenden Candida-Infektionen nachgewiesen [45]. Die Forschungen auf diesem Gebiet werden, was im übrigen wahrscheinlich auch für andere Anwendungsbereiche der probiotischen Therapie gilt, durch die oft mangelhafte Qualitätskontrolle kommerziell erhältlicher und nicht verschreibungspflichtiger *Lactobacillus*-Produkte eingeschränkt [46].

Es gibt Hinweise, daß durch die Verabreichung von *Lactobacillus*-Vaginalsuppositorien die Rezidivhäufigkeit von Harnwegsinfekten bei Frauen reduziert werden kann [47].

Laktosemalabsorption

Patienten mit Laktasemangel tolerieren die Laktose in Joghurt besser als in Milch [48]. Dies wurde auf den β -Galaktosidase-Gehalt der im Joghurt vorhandenen probiotischen Bakterien zurückgeführt [49]. Die β -Galaktosidase wird entweder durch bakteriellen Zelluntergang im Dünndarm freigesetzt oder entfaltet durch eine positive Beeinflussung der Mikroflora des Kolons ihre Wirkung.

Die praktische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht zu unterschätzen. In Österreich ist mit einer Häufigkeit der Laktosemalabsorption von etwa 10–20 % zu rechnen, obwohl nur ein Teil dieser Patienten auch wirklich laktoseintolerant ist, das heißt, nach der Einnahme von Milchprodukten Beschwerden wie Blähungen und Durchfall hat [50]. Weltweit hat allerdings die Mehrzahl der Erwachsenen eine Laktosemalabsorption.

Cholesterinsenkung

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, daß einige Stämme von *L. acidophilus* Cholesterin in der Gegenwart von Galle aufnehmen können [51]. Es wurde postuliert, daß dieser Effekt zu einer Reduktion der Serumcholesterin-

spiegel bei Menschen führen könne. Vorliegende Studien an Tieren und Menschen unterstützen diese Hypothese, konnten sie allerdings noch nicht schlüssig beweisen.

Im Vergleich zu unbehandelter Milch reduziert fermentierte Milch bei Ratten die Serumcholesterinkonzentration [52]. Laktobazillen reduzieren bei Schweinen, welchen Cholesterin verfüttert wird, die Serumcholesterinspiegel [53].

In einer nichtgeblindeten Studie an gesunden Menschen konnte gezeigt werden, daß es nach täglicher Einnahme von 200 g Acidophilusmilch über einen Zeitraum von 30 Tagen bei einigen Menschen zu einer Reduktion der Serumcholesterinspiegel kommt [54].

In einer doppelblind-randomisiert durchgeführten Studie wurde die Wirkung eines fermentierten Milchproduktes mit *L. bulgaricus*, *S. thermophilus* und *L. acidophilus* sowie zugesetzten Fruktooligosacchariden und pflanzlichem Öl bei 30 Männern untersucht. Nach Einnahme von 3×125 g dieses Produktes pro Tag über einen Zeitraum von 21 Tagen kam es zu einer Reduktion der Cholesterinspiegel um 4,5 % und des LDL-Cholesterins um 5,6 % [55]. Welche der Komponenten dieses Milchproduktes für die Senkung des Cholesterinspiegels verantwortlich ist, läßt sich allerdings aus dieser Studie nicht beantworten.

Bestrahlungsfolgen

In einer randomisierten Studie konnte nachgewiesen werden, daß Patienten, bei denen die Beckenregion einer Strahlentherapie unterzogen wurde, unter Einnahme von *Lactobacillus acidophilus* NCFB 1748 wesentlich weniger oft an Durchfall litten [56]. Eine andere Studie ergab, daß fermentierte Milchprodukte den Schweregrad von Spätfolgen der Strahlentherapie verringerten [57].

Nierenversagen

In einer Studie an 18 Patienten mit chronischem Nierenversagen konnte gezeigt werden, daß es durch orale Verabreichung von *Lactobacillus acidophilus* zu einer signifikanten Verminderung der Serumkonzentration von Giftstoffen kommt. Diese Giftstoffe (Dimethylamin und das krebserregende Nitrosodimethylamin) werden bei diesen Patienten, im Zusammenhang mit einer bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarmes, im Dünndarm gebildet und aufgenommen. Bei einem Drittel der behandelten Patienten kam es auch zu einer Verbesserung des Ernährungszustandes [58].

Wirken Probiotika bei gesunden Menschen?

Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurde ein Nachweis der Wirkung von Probiotika bei gesunden Menschen nicht erbracht, obwohl es zahlreiche Daten aus Untersuchungen an menschlichen Geweben und Zellen gibt, welche günstige Effekte auf zellulärer Ebene beweisen.

Es erhebt sich allerdings die Frage, ob durch nachgewiesene günstigen Effekte auf zellulärer Ebene die normal funktionierenden Abläufe, zum Beispiel der Immunabwehr, über die Normalität hinaus noch verbessert werden können, was aus der generellen medizinischen Erfahrung als unwahrscheinlich angenommen werden muß. Praktisch relevanter erscheint die Verfolgung des Gedankens, daß möglicherweise durch die Verabreichung eines Probiotikums ein Schutz gegenüber kurzfristigen Störungen (z. B. im Rahmen einer Streßsituation oder eines Infektes) oder eine Verbesserung bleibender Störungen der normalen Funktionen (z. B. im Rahmen eines Alterungsprozesses) erreicht werden kann. Da es im Laufe des Lebens wiederholt zu derartigen Störungen kommt, die oft gar nicht als solche erkannt werden, scheint diese Fragestellung von großer praktischer Bedeutung zu sein.

Diesbezügliche wissenschaftliche Fragestellungen müssen in Zukunft genau formuliert werden, um die Beantwortung dieser Fragen durch generell akzeptierte wissenschaftliche Methoden an Menschen zu ermöglichen. In der Zukunft werden vermutlich auch bessere probiotische Formulierungen zur Verfügung stehen, die genauer charakterisiert sind und größere Mengen von probiotisch aktiven Keimen in den Gastrointestinaltrakt einbringen werden. Diese werden es genauer, als es zum gegenwärtigen Zeitpunkt möglich ist, erlauben, diese Fragestellungen zu beantworten.

Trotz des Fehlens vieler endgültiger Beweise für die Wirkung an gesunden Menschen ist es, solange keine Hinweise auf eine Schädigung des Menschen vorliegen, durchaus mit einem verantwortungsvollen Vorgehen, auch in medizinischer Hinsicht, vereinbar, Probiotika als Nahrungszusatzstoffe einzusetzen. Vor allem die Hinweise auf eine mögliche immunabwehrfördernde und krebshemmende Wirkung von Probiotika machen es sinnvoll, diese Substanzen auch beim Fehlen eindeutiger Beweise einzusetzen. Es muß allerdings der Sicherheitsaspekt auch in Zukunft genau beachtet werden, um nicht Laktobazillen für einen probiotischen Einsatz in Erwägung zu ziehen, die als mögliche Krankheitserreger in Frage kommen könnten [59], oder um mögliche, in der Zukunft auftauchende andere Probleme rechtzeitig zu erkennen.

Literatur:

1. De Roos NM, Katan MB. Effects of probiotic bacteria on diarrhea, lipid metabolism, and carcinogenesis: a review of papers published between 1988 and 1998. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 405–11.
2. Autenrieth IB. Physiologie und Pathophysiologie der intestinalen Flora. *Wiener Klin Wochenschr* 1998; 110 (Suppl 1): 16–20.
3. Simon GL, Gorbach SL. Normal alimentary tract microflora. In: Blazer MJ, Smith PD, Ruvdin JL, Greenberg HB, Guerrant JL (eds). *Infections of the gastrointestinal tract*. Chapter 4. Raven Press, New York, 1995; 53–69.
4. Tannock GW. The effect of dietary and environmental stress on the gastrointestinal microbiota. In: Hentges DJ (ed). *Human Intestinal Microflora in Health and Disease*. Academic Press, New York, 1983; 517–39.
5. Imaoka A, Matsumoto S, Setoyama H, Okada Y, Umesaki Y. Proliferative recruitment of intestinal intraepithelial lymphocytes after microbial colonization of germ-free mice. *Eur J Immunol* 1996; 26: 945–8.
6. Nordgaard I, Stenbaek Hansen B, Mortensen PB. Colon as digestive organ in patients with short bowel. *Lancet* 1994; 343: 373–6.
7. Fuller R, Gibson GR. Modification of the intestinal microflora using probiotics and prebiotics. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32 (Suppl 222): 28–31.
8. Collins JK, Thornton G, Sullivan GO. Selection of probiotic strains for human applications. *Int Dairy J* 1998; 8: 487–90.
9. Kullen MJ, Amann MA, O'Shaughnessy MJ, O'Sullivan DJ, Busta FF, Brady LJ. Differentiation of ingested and endogenous bifidobacteria by DNA fingerprinting demonstrates the survival of an unmodified strain in the gastrointestinal tract of humans. *J Nutr* 1997; 127: 98–4.
10. Bouhnik Y, Pochart P, Marteau P, Arlet G, Rambaud JC. Fecal recovery in humans of viable *Bifidobacterium sp.* ingested in fermented milk. *Gastroenterology* 1992; 102: 875–8.

11. Marteau P, Pochart P, Bouhnik Y, Goderel I, Bourlioux P, Rambaud JC. Survival of bifidobacteria ingested via fermented milk during their passage through the human small intestine: an in vivo study using intestinal perfusion. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 78–80.
12. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125: 1401–12.
13. Crittenden RG, Playne MJ. Production, properties and application of food grade oligosaccharides. *Trends Food Sci Technol* 1996; 7: 353–61.
14. Buddington RK, Williams CH, Chen SC, Witherly SA. Dietary supplementation of neosugar alters the fecal flora and decreases activities of some reductive enzymes in human subjects. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 709–16.
15. Ziemer CJ, Gibson GR. An overview of probiotics, prebiotics and synbiotics in the functional food concept: perspectives and future strategies. *Int Dairy J* 1998; 8: 473–9.
16. O'Reilly AG, Rastall RA, Gibson GR, Rycroft C, Smith NK, Ziemer CJ. Effect of novel oligosaccharides on faecal bacteria numbers in vitro (abstract). *Int Dairy J* 1998; 8: 586.
17. Uribe-Esquivel M, Moran S, Poo JL, Munoz RM. In vitro and in vivo lactose and lactulose effects on colonic fermentation and portal systemic encephalopathy parameters. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32 (Suppl 222): 49–52.
18. Mizota T, Tamura Y, Tomita M, Okonogi S. Lactulose as a sugar with physiological significance. *Int Dairy Fed Bull Document* 1987; 212.
19. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* 1989; 66: 365–78.
20. Schiffrin EJ, Brassart D, Servin AL, Rochat F, Donnet-Hughes A. Immune modulation of blood leukocytes in man by lactic acid bacteria. Criteria for strain selection. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 515S–520S.
21. Kaila M, Isolauri E, Soppi E, Virtanen E, Laine S, Arvilommi H. Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain. *Ped Res* 1992; 32: 141–4.
22. Majama H, Isolauri E, Saxelin M, Vesikari T. Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1995; 20: 333–8.
23. De Simone C, Rosati E, Moretti S, Bianchi Salvadori B, Jirillo E. Probiotics and the stimulation of the immune response. *Eur J Clin Nutr* 1991; 45 (Suppl): 32–4.
24. DeSimone C, Bianchi Salvadori B, Jirillo E, Baldinelli L, Bitonti F, Vesely R. Modulation of immune activities in humans and animals by dietary lactic acid bacteria. In: Chandan RC (ed). *Yogurt Nutritional and Health Properties*. John Libbey Eurotext, London, 1989; 201–13.
25. Sawamura A, Yamaguchi Y, Toge T, Nagata N, Ikeda H, Nakanishi K, Asakura A. Enhancement of immuno-activities by oral administration of *Lactobacillus casei* in colorectal cancer patients. *Biotherapy* 1994; 8: 1567–72.
26. Isolauri E, Joensuu J, Suomalainen H, Luomala M, Vesikari T. Improved immunogenicity of oral D XRRV reabsorbent rotavirus vaccine by *Lactobacillus casei* GG. *Vaccine* 1995; 13: 310–2.
27. Link-Amster H, Rochat F, Saudan KY, Mignot O, Aeschlimann JM. Modulation of a specific humoral immune response and changes in intestinal flora mediated through fermented milk intake. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1994; 10: 55–64.
28. Gill HS. Stimulation of the immune system by lactic cultures. *Int Dairy J* 1998; 8: 535–44.
29. Young G. Prevention of colon cancer: role of short chain fatty acids produced by intestinal flora. *Asia Pacific J Clin Nutr* 1996; 5: 44–7.
30. Goldin B, Gualtieri L, Moore R. The effect of *Lactobacillus GG* on the initiation and promotion of dimethylhydralazine-induced intestinal tumors in the rat. *Nutrition Cancer* 1996; 25: 197–204.
31. Lidbeck A, Geltner Allinger U, Orrhage KM, Ottova L, Brismar B, Gustafsson JA, Rater JJ, Nord CE. Impact of *Lactobacillus acidophilus* supplements on the faecal microflora and soluble faecal bile acids in colon cancer patients. *Microbiol Ecol Health Dis* 1991; 4: 81–8.
32. Ling WH, Korpela R, Mykkänen H, Salminen S, Hänninen O. *Lactobacillus* strain GG supplementation decreases colonic hydrolytic and reductive enzyme activities in healthy female adults. *J Nutr* 1994; 124: 18–23.
33. Goldin B, Gorbach SL. The effect of milk and *Lactobacillus* feeding on human intestinal bacterial enzyme activity. *Am J Clin Nutr* 1984; 33: 15–8.
34. Morotomi M. Properties of *Lactobacillus casei* Shirota strain as probiotics. *Asia Pacific J Clin Nutr* 1996; 5: 29–30.
35. Pedrosa MC, Golner BB, Goldin BR, Barakat S, Dallal G, Russel R. Survival of yogurt-containing organisms and *Lactobacillus gasseri* (ADH) and their effect on bacterial enzyme activity in the gastrointestinal tract of healthy and hypochlorhydric elderly subjects. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 353–8.
36. Aso Y, Akaza H, Kotake T, Tsukamoto T, Imai K, Naita S. Preventive effect of a *Lactobacillus casei* preparation on the recurrence of superficial bladder cancer in a double blind trial. *Eur Urol* 1995; 27: 104–9.
37. Elmer GW. Biotherapeutic agents. A neglected modality for the treatment and prevention of selected intestinal and vaginal infections. *JAMA* 1996; 275: 870–6.
38. Saavedra J. Probiotics and infectious diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (Suppl): S16–S18.
39. Pochapin M. The effect of probiotics on *Clostridium difficile* diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (Suppl): S11–S13.
40. Schultz M, Sartor B. Probiotics and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (Suppl): S19–S21.
41. Kruis W, Schutz E, Fric P, Fixa B, Judmaier G, Stolte M. Double blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 853–8.
42. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon ATR. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 635–9.
43. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A. Maintenance therapy of chronic pouchitis: a randomized, placebo-controlled, double blind trial with a new probiotic preparation. *Gastroenterology* 1998; 114: A4037.
44. Hilton E, Isenberg HD, Alperstein P, France K, Borenstein MT. Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* as prophylaxis for candidal vaginitis. *Ann Int Med* 1992; 115: 853–7.
45. Hilton E, Rindos P, Isenberg HD. *Lactobacillus GG* vaginal suppositories and vaginitis. *J Clin Microbiol* 1995; 88: 1433.
46. Hughes VL, Hillier SL. Microbiologic characteristics of lactobacillus products used for colonisation of the vagina. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 244–8.
47. Reid G, Bruce AW, Taylor M. Influence of three day antimicrobial therapy and lactobacillus vaginal suppositories on recurrence of urinary tract infections. *Clin Ther* 1992; 14: 11–6.
48. Kolars JC, Levitt MD, Aouji M, Savaiano DA. Yogurt – an auto-digesting source of lactose. *N Engl J Med* 1984; 310: 1–3.
49. Vesa T, Marteau P, Zidi S, Briet F, Pochart P, Rambaud JC. Digestion and tolerance of lactose from yoghurt and different semi-solid fermented dairy products containing *Lactobacillus acidophilus* and bifidobacteria in lactose maldigesters – is bacterial lactase important? *Eur J Clin Nutr* 1996; 50: 730–3.
50. Hammer HF, Petritsch W, Krejs CJ. Evaluation of the pathogenesis of bloating and cramping in patients with lactose malabsorption. *Wiener Klin Wochenschr* 1996; 108: 175–9.
51. Buck LM, Gilliland SE. Comparisons of freshly isolated strains of *Lactobacillus acidophilus* of human intestinal origin for ability to assimilate cholesterol during growth. *J Dairy Sci* 1994; 77: 2925–33.
52. Grunewald KK. Serum cholesterol levels in rats fed skim milk fermented by *Lactobacillus acidophilus*. *J Food Sci* 1982; 47: 2078–9.
53. Gilliland SE, Nelson CR, Maxwell C. Assimilation of cholesterol by *Lactobacillus acidophilus*. *J Dairy Sci* 1982; Suppl 1: 220.
54. Khedkar CD, Garge BD, Mantri JM, Khedkar GD. Effect of feeding acidophilus milk on serum cholesterol in human subjects of 40–50 years. *Indian J Dairy Sci* 1993; 46: 577–80.
55. Schaafsma G, Meuling WJA, VanDokkum W. Nieuw zuivelproduct gefermenteerd met *Lactobacillus acidophilus*. Zuivel kan serumcholesterol verlagen. *Voeding* 1996; 57: 12–4.
56. Salminen E, Elooma I, Minkkinen J, Vapaatalo H, Salminen S. Preservation of intestinal integrity during radiotherapy using live *Lactobacillus acidophilus* cultures. *Clin Radiol* 1988; 39: 435–7.
57. Henriksson R, Franzen L, Sandström K, Nordin A, Arevarn M, Grahn E. The effects of active addition of bacterial cultures in fermented milk to patients with chronic bowel discomfort following irradiation. *Support Care Cancer* 1995; 3: 81–3.
58. Dunn SR, Simenhoff ML, Ahmed KE, Gaughan WJ, Eltayeb BO, Fitzpatrick MED, Emery SM, Ayres JW, Holt KE. Effect of oral administration of freeze dried *Lactobacillus acidophilus* on small bowel bacterial overgrowth in patients with end stage kidney disease: reducing uremic toxins and improving nutrition. *Int Dairy J* 1998; 8: 545–53.
59. Harty DW, Oakey HJ, Patrikakis M, Hume EB, Knox KW. Pathogenic potential of lactobacilli. *Int J Food Microbiol* 1994; 24: 179–89.