

Aspekte der Darmgesundheit und Chancen für den Einsatz von Probiotika

Dr. Juliane Dohms (Cuxhaven)

Einleitung

Unter dem heutigen wirtschaftlichen Druck in der landwirtschaftlichen Erzeugung ist eines der wichtigen Ziele, eine konstante und hohe Leistung der Zucht- und Masttiere zu erreichen und abzusichern. Dabei ist die optimale Ausnutzung der Nährstoffe, die dem Tier über das Futter zur Verfügung stehen von zentraler Bedeutung. Eine Grundvoraussetzung dafür sind optimale Verdauungs- und Absorptionsprozesse, kurz: ein gesunder Darm. Aber gerade Störungen der Darmgesundheit stellen häufig ein großes Problem in Tierbeständen dar und gelten als Hauptursachen für Verluste. Etwa 90 % der nicht-infektiösen Ferkelkrankheiten gehen vom Magen-Darm-Trakt aus. Besonders in kritischen Phasen wie z. B. während des Absetzens, bei Klima- oder Futterwechsel, nach überstandenen Infektionen oder nach Behandlung mit Antibiotika wird das Verdauungssystem stark belastet. Verdauungsstörungen sind oft die Folge. Stress und eine geringe Toleranz gegenüber pathogenen Keimen können anschließend zu einer bakteriellen Infektion des Verdauungstraktes mit all den unerwünschten Folgeerscheinungen - wie ungenügende Nährstoffverwertung und Leistungseinbußen der Tiere - führen.

Im Zuge des in den letzten Jahren vollzogenen schrittweisen Verzichts auf antibiotische Leistungsförderer und im Hinblick auf ihren völligen Wegfall mit Beginn des Jahres 2006 ist bereits eine Vielzahl von Produkten und Konzepten entwickelt worden, die helfen sollen, die Darmgesundheit in den verschiedenen Bereichen der Tierhaltung abzusichern, um die kritischen Phasen zu überbrücken. In diesem Zusammenhang gewinnt auch der Einsatz von Probiotika in der Tierfütterung an Bedeutung. Im nachfolgenden Artikel sollen die Hintergründe der „Darmgesundheit“ beleuchtet und die Rolle von Probiotika zu ihrer Aufrechterhaltung erläutert werden.

Der Darm als intestinale Barriere

Entwicklungsgeschichtlich und physiologisch gehört das Lumen des Verdauungstraktes zum „Außenmilieu“. Daher hat der Darm, wie auch die Haut, eine Barrierefunktion und muss verhindern, dass großmolekulare antigene Nahrungsbestandteile und Mikroorganismen ins Körperinnere gelangen. Die Ausbildung einer Barriere zwischen äußerem und innerem Milieu ist neben der effizienten Resorption von Nährstoffen, Elektrolyten und Wasser die wichtigste Leistung des Verdauungstraktes. Diese epitheliale Barriere hat mehrere Funktionen. Zum einen wird der Organismus vor dem Eindringen von in der Nahrung enthaltenen schädigenden Substanzen und Antigenen geschützt. In Anbetracht der enormen Oberfläche des Darmes kommt dieser Schutzfunktion eine besondere Bedeutung zu. Die intestinale Barriere dient aber auch dazu, das spezifische Milieu im Inneren des Darmes aufrechtzuerhalten. Sie stellt somit die Voraussetzung für die Wirksamkeit von gerichteten Transportprozessen, wie z. B. der Absorption von Nährstoffen durch die Darmschleimhaut, dar. Außerdem verhindert die epitheliale Barriere, dass körpereigene Stoffe passiv nach außen verloren gehen.

Vor einer Invasion durch die gewaltige Menge an intestinalen Mikroorganismen und pathogenen Krankheitserre-

gern schützt sich der Organismus durch eine gestaffelte Abwehr aus spezifischen und unspezifischen Barrieren und Mechanismen. Zur spezifischen Barriere zählt das nachgeschaltete darmassoziierte Immunsystem (GALT), das in Peyer'schen Plaques, Sekundärfollikeln, Lymphknoten und in über die Mukosa verteilten Lymphozyten im Dünndarm angeordnet ist. Zum unspezifischen oder nicht-immunologischen Anteil werden Komponenten gezählt wie die Sekrete der Darmanhangsdrüsen (z. B. Gallensäuren), das saure Magenmilieu, die Darmperistaltik, die Filtrationsleistung der Leber und das Darmepithel selbst.

Im Verdauungstrakt werden in großen Mengen Schleimstoffe (Muzine) in spezialisierten Zellen in der Darmschleimhaut, den Becherzellen, produziert. Diese Substanzen schützen die Darmschleimhaut vor Abschilferungen durch Futterbestandteile und vor der Besiedlung mit Bakterien. Seit einiger Zeit ist bekannt, dass einige Bestandteile dieser Muzine pathogene Keime binden können und dadurch deren Anheftung an die Darmschleimhaut, einhergehend mit Besiedlung des Verdauungstraktes, verhindern können. Einige Muzine dienen bestimmten Bakterienarten als Nahrungssubstrate und werden von ihnen im Darm abgebaut. Durch diese Wechselwirkungen entsteht ein komplexes Gleichgewicht zwischen den Bedingungen im Darm, den intestinalen Muzinen und der Mikroflora. Dieses Gleichgewicht kann als Folge von Gesundheitszustand, Rationszusammensetzung, Absetzen und anderen Faktoren verändert werden.

Zum unspezifischen Anteil der intestinalen Barriere gehört auch die wandständige Mikroflora, die man sich als eine Art „Bakterienrasen“ auf der Schleimhautoberfläche vorstellen kann, und die vielfältige Funktionen übernimmt.

Darmgesundheit

Es werden verschiedene Kriterien herangezogen um „Darmgesundheit“ zu beschreiben. Zu diesen Parametern gehören Verdauungs- und Adsorptionsvorgänge, wie z. B. Enzymaktivitäten im Lumen bzw. an der Darmschleimhaut oder morphologische Messungen wie Länge und Dicke der Darmzotten, Kryptentiefe oder Anzahl und Dichte der Darmzellen. Untersuchungen zur Einschätzung der Barrierefunktion des Verdauungstraktes umfassen das Ausmaß der Schleimbildung oder die Bestimmung des Durchlässigkeitskoeffizienten mit Hilfe von Mannitol (VAN DER KLIS und JANSMAN, 2002).

Auch Informationen über die physiko-chemischen Bedingungen im Verdauungstrakt wie pH-Wert und Passage-rate des Nahrungsbreis in verschiedenen Segmenten können Hinweise auf den Gesundheitszustand des Darmtraktes geben. Untersuchungen, die Aufschluss über das Ausmaß der mikrobiellen Aktivität geben sollen, umfassen Parameter wie die ATP-Konzentration, die Konzentration flüchtiger Fettsäuren oder die Konzentration an Gallensäuren in verschiedenen Darmsegmenten.

Da bei diesen Studien oftmals nur eine begrenzte Anzahl von Parametern gemessen wurde und auch die Anzahl der verwendeten Versuchstiere begrenzt war, war es in vielen Fällen nicht möglich, Korrelationen zwischen einzelnen Parametern oder zwischen diesen Parametern und

der Leistung zu berechnen. Dazu kommt, dass diese Merkmale auch durch Faktoren wie Alter, Rasse oder Futteraufnahmeniveau der Tiere beeinflusst werden, was die Standardisierung der Ergebnisse erschwert.

Die Bedeutung der Mikroflora für die Darmgesundheit

Die intestinale Mikroflora umfasst die Gesamtheit aller Bakterien, Protozoen und Pilze, die im Verdauungstrakt vorkommen. Sie besteht aus mehreren Hundert Spezies, von denen heute ca. 400 bis 500 bekannt bzw. kultivierbar sind. Je nach Darmabschnitt findet man bis zu 10^{14} Bakterien pro Gramm Darminhalt.

Der Verdauungstrakt mit seiner Mikroflora stellt ein offenes ökologisches System im sog. „steady state“ oder Fließgleichgewicht dar. Im Zustand des mikrobiellen Gleichgewichts besteht die intestinale Mikroflora zu über 90 % aus vorwiegend anaeroben Bakterienarten wie Vertretern der Gattungen *Bifidus* und *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Enterobacteriaceae* und *Enterococcus*. Die Zusammensetzung und der Umfang der Darmflora werden durch Faktoren wie pH-Wert, Darmperistaltik oder Immunaktivität beeinflusst. Auch alle Maßnahmen der Fütterung wirken sich direkt oder indirekt auf die intestinale Mikroflora aus.

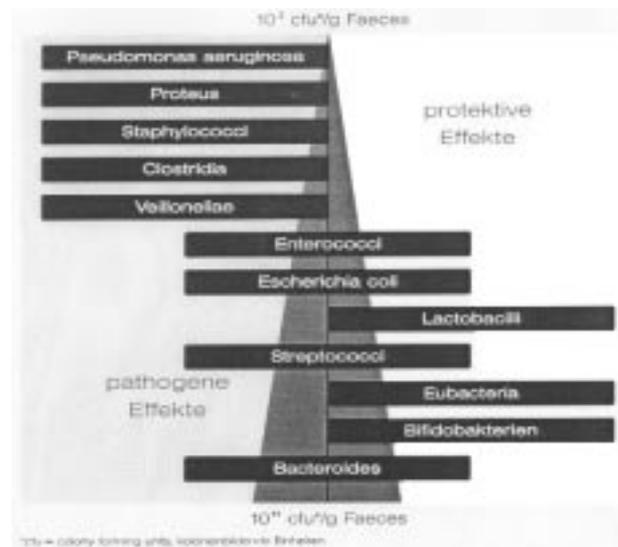
Die Stabilität der intestinalen Mikroökologie wird durch Wechselwirkungen zwischen Wirt und Mikroflora sowie durch Interaktionen verschiedener mikrobieller Spezies untereinander aufrechterhalten. Die große Komplexität dieses ökologischen Systems ist gleichzeitig der Grund für seine relativ hohe Stabilität. Das heißt, je mehr verschiedene Bakterienspezies vorhanden sind, desto größer ist die Abwehrkraft des Gesamtsystems gegen Fremdkeime. Einige der intestinalen Bakterien sind gesundheitsfördernd, während andere potenziell gesundheitsschädlich sind (s. Abb. 1). Pathogene Bakterien üben ihre schädigende Wirkung entweder durch Befall der Darmschleimhaut oder durch Bildung von Toxinen aus, oder beides. Besondere Aufmerksamkeit wird in diesem Zusammenhang den gram-negativen Arten gegeben, darunter Salmonellen, *Campylobacter* und *Escherichia coli*. Zu den Bakterien mit potenziell gesundheitsfördernden Eigenschaften werden vor allem Milchsäurebakterien gezählt, wie z. B. Vertreter der Arten *Lactobacillus* und *Bifidus*.

Externe Faktoren, wie z. B. Stress oder plötzliche Umstellungen des Futters können dazu führen, dass in bestimmten Abschnitten des Verdauungstraktes die pathogenen Keime überhand nehmen und zu Verdauungsstörungen, schlimmstenfalls zu Durchfall führen.

Die enorme Menge an Mikroorganismen im Darm macht deutlich, welche große Bedeutung die Mikroflora für die im Magen-Darmtrakt ablaufenden physiologischen und pathophysiologischen Prozesse hat. Der Vergleich von konventionellen mit keimfreien Tieren zeigt, dass die intestinale Flora auf die normale morphologische und physiologische Entwicklung des Verdauungstraktes entscheidenden Einfluss hat. So hatten keimfreie Tiere ein vergrößertes Caecum und dünnere Darmschleimhaut mit kürzeren Zotten und Krypten (ABRAMS et al., 1963). Die Motilität des Darmes war verringert (ABRAMS und BISHOP, 1967), die Körpertemperatur leicht gesenkt (KLUGER et al., 1990), und das Immunsystem schlechter entwickelt (UMESAKI, 1993) als bei normalen Tieren.

Die Mikroflora des Verdauungstraktes hat wichtige Funktionen im Zusammenhang mit dem Stoffwechsel der Darm-

Abbildung 1: Die intestinale Mikroflora: protektiv oder potenziell pathogen



schleimhaut (metabolische Funktionen), deren Versorgung mit Nährstoffen (trophische Funktionen), und deren Schutz (protektive Funktionen) (GUARNER und MALAGELADA, 2003). Diese Hauptfunktionen sind zusammenfassend in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Hauptfunktionen der intestinalen Mikroflora

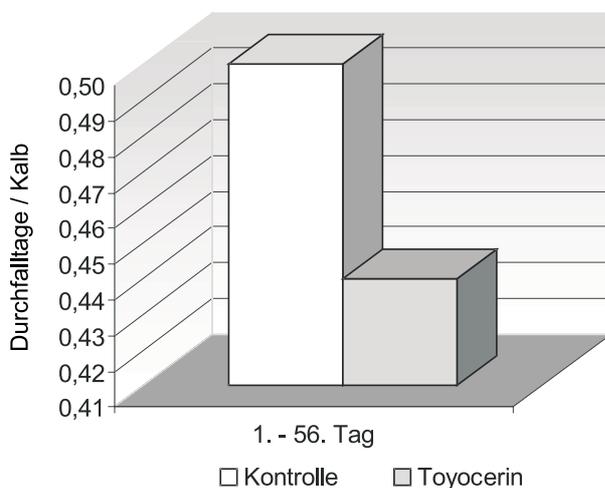
Metabolische Funktionen	Fermentativer Abbau von nicht-verdaulichen Nahrungsbestandteilen und endogenen Schleimstoffen, Rückgewinnung von Energie als kurzkettige Fettsäuren, Bildung von Vitaminen, Absorption von Ionen
Trophische Funktionen	Kontrolle der Zellproliferation des Darmepithels; Differenzierung, Entwicklung und Aufrechterhaltung des darmassoziierten Immunsystems
Protektive Funktionen	Schutz gegen pathogene Keime durch Aufbau einer mikrobiellen Barriere; Reduzierung des Übergangs von Bakterien aus dem Darmlumen ins Lymphsystem (bakterielle Translokation)

Verdauungsstörungen können einerseits spezifisch bedingt sein, d. h. durch einen bestimmten Erreger (*E. coli*, oder Viren) ausgelöst werden, oder unspezifisch, d. h. durch nicht optimale Haltungsbedingungen im Betrieb verursacht werden. Besonders rund um das Absetzen kommen mehrere Stressfaktoren zusammen: Sozialstress durch Absetzen vom Muttertier und Neugruppierung mit fremden Tieren, Änderung der Umwelt (Stall, Stallklima, Keimspektrum), Transport in andere Betriebe usw. Als Folge davon kann es zu Verdauungsstörungen kommen, die zu Leistungseinbußen oder sogar zum Verlust der Tiere führen.

Die Rolle von Probiotika im Hinblick auf die Darmgesundheit

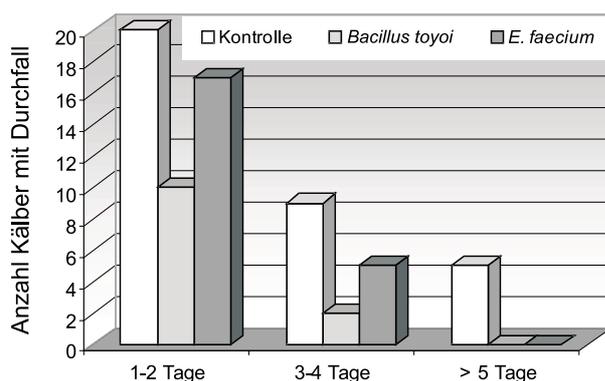
Der durchfallmindernde Effekt von Probiotika bei akuter Diarrhoe wurde bereits mehrfach in der Literatur beschrieben und wird auch immer wieder in der praktischen Fütterung beobachtet. Besonders deutliche Wirkung zeigen Probiotika dabei unter hygienisch schwierigen Haltungsbedingungen. LÖHNERT und Mitarbeiter (2000) beobachteten bei Kälbern, die nach der Kolostralmilchphase aus 5 verschiedenen Betrieben zugekauft wurden, eine um 12 % verringerte Häufigkeit von Durchfällen bei Tieren, die einen mit dem sporenbildenden Probiotikum Toyocerin supplementierten Milchaustauscher erhielten (Abb. 2). Der bessere Gesundheitszustand dieser Tiere wirkte sich auch auf die täglichen Zunahmen aus, die im gleichen Zeitraum um 13 % höher lagen als die der Kontrollgruppe.

Abbildung 2: Effekt von Toyocerin auf die Durchfallhäufigkeit bei Kälbern



Ähnlich positive Wirkungen von Probiotika auf Kälberdurchfall, der durch Rota-Corona-Viren in Verbindung mit Colibakterien ausgelöst wurde, wurden auch von MÄNNER und Mitarbeitern (1998) beobachtet (Abb. 3). Während die Tiere der Kontrollgruppe zum Teil antibiotisch versorgt werden mussten, traten bei beiden Probiotika-supplementierten Tiergruppen keine schweren Durchfälle mit gesundheitlicher Relevanz auf. Aber auch unter eher günstigen Haltungsbedingungen, wie z. B. bei der Aufzucht betriebseigener Kälber, können sich Probiotika günstig auf die Wachstumsleistung in der frühen Aufzucht auswirken (DAENICKE et al., 2002).

Abbildung 3: Effekt von Probiotika auf das Durchfallgeschehen bei Aufzucht-kälbern



Es wird viel darüber diskutiert, ob Probiotika als gleichwertige Alternative zu Antibiotika angesehen werden können. Die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Mikroorganismen das Fließgleichgewicht der Darmflora stabilisieren und Verdauungsstörungen und Leistungseinbußen, besonders in kritischen Phasen während der Jungtieraufzucht, vorbeugen können. In der nachfolgend dargestellten Untersuchung hatte der Zusatz eines Probiotikums vergleichbare Effekte auf die Wachstumsleistungen von Absetzferkeln in der frühen Aufzuchtphase wie ein parallel geprüftes Antibiotikum.

Tabelle 2: Einfluss eines probiotischen bzw. antibiotischen Futterzusatzes auf das Durchfallgeschehen und die Tageszunahmen von Absetzferkeln (ASAHI Vet., S.A., 2000)

	Kontrolle	Probiotikum ¹⁾	Antibiotikum ²⁾
Tierzahl	83	83	84
Anzahl Durchfalltage	63 ^a	27 ^c	14 ^b
Anzahl Durchfalltiere	10 ^a	4 ^b	2 ^b
Tageszunahmen (g)	383 ^a	406 ^b	421 ^b

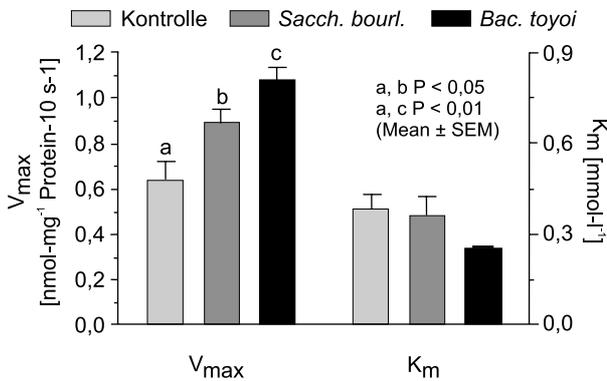
¹⁾ 40 ppm Avilamycin ²⁾ 100 ppm Toyocerin
a,b,c: Werte mit unterschiedlichen Buchstaben in einer Zeile unterscheiden sich signifikant (p<0,05)

Ein möglicher Erklärungsansatz für die durchfallmindernde Wirkung von Probiotika ist eine stimulierende Wirkung der Mikroorganismen auf den Nährstofftransport durch die Darmschleimhaut (BREVES et al., 2000). Diese Untersuchungen wurden mit Dünndarmpräparaten von Ferkeln mit Hilfe der Ussing-Kammer-Technik gemacht. Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass durch den Einfluss von Probiotika der Transport von Glucose gesteigert wird. Dies erzeugt aus osmotischen Gründen einen Nettofluss von Wasser aus dem Darmlumen ins Blut. Es ist anzunehmen, dass diesem Effekt eine gesteigerte Anzahl an Na/Glucose-Co-Transportern zugrunde liegt, denn die maximale Glucose-Aufnahmerate (V_{max}) über die Darmschleimhaut, die als Maß für die Anzahl der Transporter bzw. die Transportkapazität gilt, war bei den Tieren höher, die Probiotika erhalten hatten (Abb. 4). Ähnliche Effekte wurden in schwächerer Form auch hinsichtlich der Absorption von Dipeptiden beobachtet. Somit könnte zumindest ein Teil der antidiarrhöischen Wirkung von Probiotika durch eine verbesserte Nährstoffresorption erklärt werden.

Ein weiterer Bestandteil des Probiota-Konzeptes ist deren stabilisierende Wirkung auf die intestinale Mikroflora.

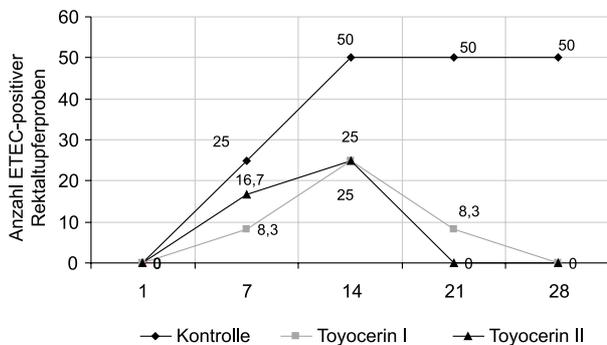
In Abbildung 5 sind die Ergebnisse einer Auswertung von Rektaltupferproben von Absetzferkeln dargestellt, die *Bacillus toyoi*-Sporen über das Futter erhielten. Um den Effekt des Probiotikums auf das Vorkommen enterotoxischer *E. coli*-Keime im Verdauungstrakt zu untersuchen, wurden bei den Tieren über einen Zeitraum von 28 Tagen in wöchentlichem Abstand Rektaltupferproben genommen. Die Anzahl der Proben, in denen enterotoxische *E. coli*-Keime nachgewiesen wurden, stieg bei den unsupplementierten Kontrolltieren bis zum 14. Tag kontinuierlich an und

Abbildung 4: Einfluss von Probiotika auf die Kinetik des Na⁺-abhängigen Glucosetransportes durch die jejunale Bürstensaummembran



erreichte bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes ein Plateau. Die Probiotika-supplementierten Tiere zeigten bis zum 14. Tag einen weitaus geringeren Anstieg und erreichten maximal die Hälfte der Werte der Kontrollgruppe. Ab dem 14. Tag bis zum Ende der Probenahme nahm die Häufigkeit des Vorkommens von ETEC-Keimen stetig ab, so dass am 21. bzw. 28. Tag in dieser Gruppe keine ETEC-positiven Proben mehr nachweisbar waren.

Abbildung 5: Effekt von Probiotika auf das Vorkommen von enterotoxischen *E. coli*-Keimen im Kot von Ferkeln (ASAHI Vet., S.A., 1998)



Schlussfolgerung

Darmgesundheit ist eine unabdingbare Voraussetzung für hohe Leistungen landwirtschaftlicher Nutztiere. Die vorgestellten Untersuchungen lassen den Schluss zu, dass der Einsatz von Probiotika besonders in der Jungtierfütterung eine wirksame Maßnahme zur Erhaltung der Darmgesundheit sein kann. Mit Hilfe lebender Mikroorganismen können Verdauungsstörungen und Durchfälle deutlich vermindert und die damit verbundenen Leistungseinbußen vermieden werden. Obwohl die Wirkmechanismen von Probiotika noch nicht eindeutig geklärt sind, gibt es Hinweise dafür, dass die durchfallmindernde Wirkung auf der positiven Beeinflussung der Nährstoffabsorption sowie auf der Unterdrückung pathogener Keime im Verdauungstrakt beruht. Die Gefahr der unkontrollierten Vermehrung pathogener Keime und den daraus resultierenden Verdauungsstörungen kann mit Probiotika entgegengewirkt werden.

Bibliographie

ABRAMS G.D., H. BAUER, H. SPRINZ (1963): Influence on the normal flora on mucosal morphology and cellular renewal in the ileum. *Laboratory investigations* 121, 355-364

ABRAMS G.D, J.E. BISHOP (1967): Effect of the normal microbial flora on gastrointestinal motility, *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 126, 301-304

ASAHI Vet. S.A. (2000): unveröffentlichter Versuchsbericht

ASAHI Vet. S.A. (1998): unveröffentlichter Versuchsbericht

BREVES G., C. WALTER, M. BURMESTER, B. SCHRÖDER (2000): In vitro studies on the effects of *Saccharomyces boulardii* and *Bacillus cereus* var. *toyoi* on nutrient transport in pig jejunum. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 84, 9-20

DAENICKE R., G. FLACHOWSKY (2001): Zur Wirkung des Probiotikums Toyocerin auf die Leistung von Aufzuchtälbern. *Proceedings of the 8th Symposium „Vitamine und Zusatzstoffe in der Ernährung von Mensch und Tier“*, Jena, 521-526

GUARNER, F., J.-R. MALAGALED A (2003): Gut flora in Health and Disease. *The Lancet* Vol. 360, 512-519

KLUGER, M.J., C.A. CONN, B. FRANKLIN, R. TRETER, G.D ABRAMS (1990): Effect of gastrointestinal flora on body temperature of rats and mice. *American Journal of Physiology* 258, R552-557

LÖHNERT H.-J., W.I. OCHRIMENKO, J. BARGHOLZ (2000): Toyocerin in der Kälberaufzucht. *Proceedings of the Society for Nutritional Physiology* 9, 75

MÄNNER K. (1998): unveröffentlichter Versuchsbericht

UMESAKI, Y., H. SETOYAMA, S. MATSUMOTO, Y. OKADA (1993): Expansion of alpha beta T-cell receptor-bearing intestinal intraepithelial lymphocytes after microbial colonization in germ-free mice and its dependence from thymus. *Immunology* 79, 32-37

VAN DER KLIS, J.D., A.J.M. JANSMANN (2002): Optimising nutrient digestion, absorption and gut barrier function in monogastrics: Reality or illusion? In: *Nutrition and health of the gastrointestinal tract*, Hrsg.: M.C.Blok, H.A. Vahl, L. de Lange A.E. van de Braak, G. Hemke, M. Hensing, Wageningen Academic Publishers, The Netherlands, 2002

Anschrift der Verfasserin

Dr. Juliane Dohms
Heinz-Lohmann-Straße 4
27472 Cuxhaven

E-Mail: juliane.dohms@lah.de