

OMNi
BiOTiC[®]
60+ aktiv



FACHINFORMATION

W i s s e n s c h a f t l i c h g e p r ü f t

APG
AllergoSan
PHARMA

APG Allergosan Pharma GmbH
Kasseler Straße 76
D-34281 Gudensberg

www.allergosan.at

Institut
AllergoSan

Institut Allergosan
Pharmazeutische Produkte Forschungs- und Vertriebs GmbH
A-8042 Graz, Schmiedlstraße 8A
Telefon: +43 (0)316 405 305
E-Mail: info@allergosan.at

www.omnibiotic.at

Art.Nr.

OMNi-BiOTiC[®] 60+ aktiv

Wissenschaftliche Evidenz für eine verbesserte
Nährstoffaufnahme durch ein modernes
Multi-Spezies-Probiotikum

Institut
AllergoSan

Eine der wesentlichen Aufgaben des Darms ist die Fähigkeit, Nährstoffe, speziell natürlich Vitamine, Spurenelemente, Hormone aber vor allem auch die immer wichtiger werdenden Bioflavonoide und Enzyme über die Schleimhaut aufzunehmen und über das Blut in die Zellen zu transportieren. Da diese Fähigkeit im Alter kontinuierlich abnimmt, darüber hinaus aber auch Menschen betroffen sind, die aufgrund von Intoleranzen, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen oder auch dem diarrhoebetonten Reizdarmsyndrom eine Beeinträchtigung der Nährstoffaufnahme aufweisen, hat sich das Institut Allergosan in jahrelanger wissenschaftlicher Arbeit damit beschäftigt, jene Darmsymbionten zu finden, die neben ihren allgemeinen probiotischen Eigenschaften speziell eine Verbesserung der Nährstoffaufnahme bewirken.

Auswahl der Stämme

Ausgehend von der vorliegenden wissenschaftlichen Literatur zum Thema wurden ganz gezielt durch in vitro-Untersuchungen jene Mikroorganismen ausgewählt, die am besten für die gesuchte Fähigkeit, einer signifikanten Erhöhung der Nährstoffaufnahme durch die Darmschleimhaut, in Frage kommen. Anschließend wurde in entsprechenden Testreihen die optimale Kombination von sich synergistisch ergänzenden Stämmen eruiert.

Die 10 synergisch wirkenden Bakterienstämme in OMNI-BiOTiC® 6o+ aktiv:

- *Bifidobacterium bifidum* W23
- *Bifidobacterium breve* W25
- *Bifidobacterium lactis* W52
- *Bifidobacterium longum* W108
- *Lactobacillus acidophilus* W37
- *Lactobacillus brevis* W63
- *Lactobacillus casei* W56
- *Lactobacillus salivarius* W24
- *Lactococcus lactis* W19
- *Lactococcus lactis* W58

OMNI-BiOTiC® 6o+ aktiv enthält eine Konzentration von $2,5 \times 10^9$ CFU/g (CFU= colony founding units = Anzahl ansiedlungsfähiger Keime).

Dosierung: 1 x täglich 2 g (= 1 gestrichener Kaffeelöffel)

Bei erhöhter Belastung oder verringerter Stoffwechselleistung: 2 x 2 g

Das Multi-Spezies-Konzept

Bei einer aus dem Gleichgewicht geratenen Darmflora sprechen wir von einer Dysbiose. Die Diversität der Keimstämme und die Gesamtanzahl der Darmsymbionten sowie die Stärke der Mucosa sind dabei reduziert, eine höhere Anzahl pathogener Mikroorganismen hat sich angesiedelt (siehe Abb. 1).

Da Bakterienstämme zum Teil hochspezifische Eigenschaften aufweisen, ist es unwahrscheinlich, dass ein probiotischer Stamm allein die Fähigkeit besitzen kann, mehr als einige wenige Funktionen zu erfüllen [Boirivant, 2007; Lochs, 2007; O'Toole, 2008]. Diese Tatsache führte in den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts zur Entwicklung der zweiten Generation probiotischer Präparate, der sogenannten Multispezies-Probiotika.

Drei verschiedene Arten probiotischer Produkte wurden 2004 von Timmerman et al. definiert:

- Einstämmige Probiotika enthalten einen einzigen Bakterienstamm,
- Mehrstämmige Probiotika enthalten mehrere Stämme einer Art und
- Multi-Spezies-Probiotika enthalten Stämme von verschiedenen Spezies, die einer oder vorzugsweise mehreren Gattungen angehören)

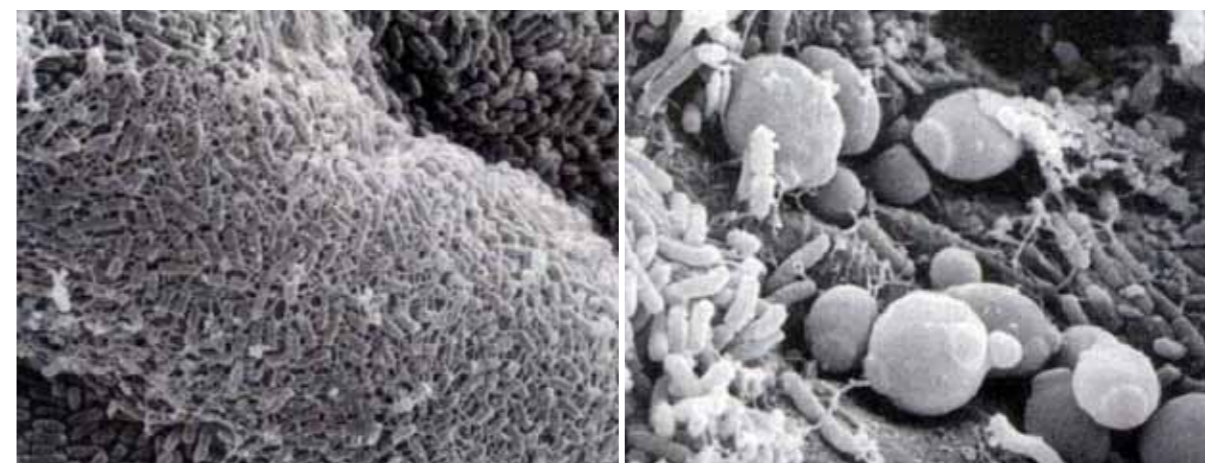


Abb. 1: Gesunde, dichte Besiedlung der Mukosa (links), Dysbiose der Darmflora (rechts)

Verglichen mit Einstamm- und Mehrstammprobiotika haben Multi-Spezies-Präparate deutliche Vorteile wie etwa verbesserte Kommunikation zwischen Mikrobiom und Epithelzellen (quorum sensing), erhöhte Resistenz gegen eine Besiedlung durch Fremdkeime, verbesserte Überlebenschancen für eine Ansiedlung im GIT und Verstärkung der biologischen Aktivität [Timmerman, 2004]. Diese Vorteile werden durch synergistische Effekte verursacht, die – bei entsprechend kritischer Auswahl und Abstimmung des Keimspektrums – folgende verbesserte Einsatzmöglichkeiten zeigt:

- Wirksamkeit in verschiedenen Bereichen des Verdauungstrakts
- Beeinflussung unterschiedlicher physiologischer Zielbereiche im Gastrointestinaltrakt
- Gezielter Einsatz bei entsprechender medizinischer Indikation

OMNI-BiOTiC® 6o+ aktiv ist ein Multi-Spezies-Probiotikum, das speziell auf die Wiederherstellung einer guten mikrobiellen Zusammensetzung des menschlichen Verdauungssystems abgestimmt ist

Resorptionsfördernde Aktivität der verwendeten Keime

Obwohl bislang noch nicht sehr viele Studien über die Verbesserung der Nährstoffaufnahme durch Probiotika durchgeführt wurden, gibt es doch einige Stämme, für die ein klar positiver Effekt nachgewiesen wurde. Insbesondere *Lactobacillus acidophilus* hat in Studien bei Kindern eine Erhöhung des Folsäurespiegels im Plasma [Mohammad, 2006] und eine generelle Erhöhung der intestinalen Resorptionskapazität [Xiao-Yu, 2010] bewirkt. Darüber hinaus wurde die Verabreichung von *L. acidophilus* mit verbessertem Körpergewicht und Längenwachstum von Kindern assoziiert [Saran, 2002]. Einige in vitro Studien belegen eine erhöhte Resorption von Mineralien [Borthakur, 2008; Mohammad, 2006] und von Glukose [Rooj, 2010] – durchgeführt nach Inkubation von Caco-2 Zellen (Krebszellen, die sich im Labor wie normale Zellen der Darmschleimhaut verhalten).

In ähnlicher Weise hat auch *Lactobacillus casei* günstige Wirkungen gezeigt und bewiesen, dass es die Produktion von SCFA (kurzkettige Fettsäuren) anregt, die Resorption von Aminosäuren wie z.B. Glycylsarkosin erhöht [Neudeck, 2004; Barrenetxe, 2006] und darüber hinaus enzymatische Aktivitäten anregt. Beide Stämme sind in **OMNI-BiOTiC® 6o+ aktiv** inkludiert.

Aber auch *L. salivarius* und *B. bifidum*, die ebenfalls in **OMNI-BiOTiC® 6o+ aktiv** enthalten sind, haben positive Effekte für die Aufnahme von Kalzium wie auch die Resorption von Galaktose und Glycylsarkosin gezeigt.

Verstärkung der intestinalen Barriere

Der Erhalt der intestinalen Integrität ist von größter Wichtigkeit für alle physiologischen Prozesse. Die 3 Schichten der Schleimhautbarriere bestehen einerseits aus einer Schleimschicht, der Epithelzellschicht mit den Verbindungselementen der tight junctions und der immunologischen Barriere. Aus einer Vielzahl an Forschungsarbeiten ist bekannt, dass Probiotika einen positiven Effekt auf alle 3 Barrierschichten ausüben und die Nährstoffaufnahme unter anderem auch mit einer Stärkung der intestinalen Barrierefunktion korreliert.

So wurde in Studien [Gilman, 2006] gezeigt, dass die von Vitamin D gesteuerte Resorption von Kalzium über die tight junctions-Moleküle vermittelt wird. Wenn ein Probiotikum die Barrierefunktion des Darmepithels erhöht, so erhöht dies zugleich auch die Aufnahme von Kalzium.

Mithilfe der Messung des transepithelialen elektrischen Widerstandes (TEER) stellt man die Bewegung von geladenen Teilchen (Ionen) über den parazellulären Spalt zwischen benachbarten Zellen fest. Deshalb kann eine Reduktion des TEER-Wertes den frühen Ausdruck eines Zellschadens darstellen und damit andeuten, dass die Barrierefunktion des Verdauungstrakts ebenfalls reduziert ist.

Pathogene Bakterien wie z.B. *Salmonella enteritidis* 857 haben bereits gezeigt, dass sie den TEER-Wert von Caco-2 Zellen reduzieren. In einer Reihe von Experimenten in unseren Forschungslabors wurden aufgrund dieser Untersuchungen verschiedene probiotische Stämme mit durch *Salmonella enteritidis* geschädigten Caco-2 Zellen zusammen gebracht. Lediglich 3 der untersuchten Stämme waren in der Lage, die Reduktion an transepitheliale Widerstand wieder rückgängig zu machen und somit die Barrierefunktion wiederherzustellen (siehe Abb. 2).

Transepithelial Electrical Resistance (TEER)

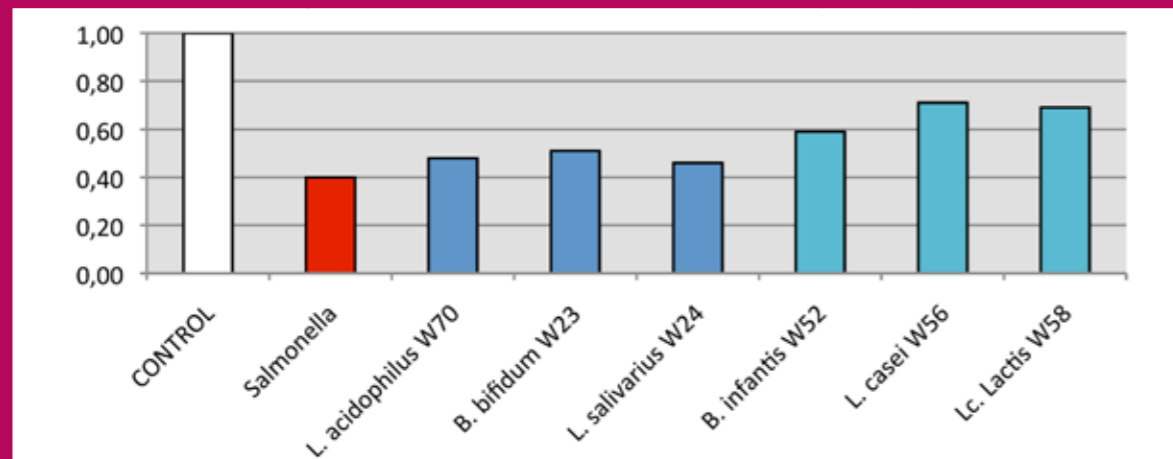


Abb. 2: Probiotischer Effekt verschiedener Bakterien auf die Senkung des transepithelialen Widerstandes (TEER) durch die Präsenz von *Salmonella* (hellblau: in OMNI-BiOTiC® 6o+ aktiv verwendete Stämme)

In Folge wurde ein umfangreiches Screening von 31 Stämmen mit einem Entzündungsstressor, einer Kombination aus TNF- α und IL1- β , anstelle von *Salmonella enteritidis* durchgeführt. Die Zellen wurden 2 Stunden lang mit den probiotischen Stämmen im Voraus inkubiert, anschließend der inflammatorische Stressor zugesetzt. Einige Stämme hatten keinen Effekt auf den Wert von TEER, einige zeigten einen Effekt 4 Stunden nach Zugabe des Stressors und wieder andere zeigten einen maximalen Effekt nach 24 Stunden (Abb. 3).

TEER (% of control) nach 24 Stunden

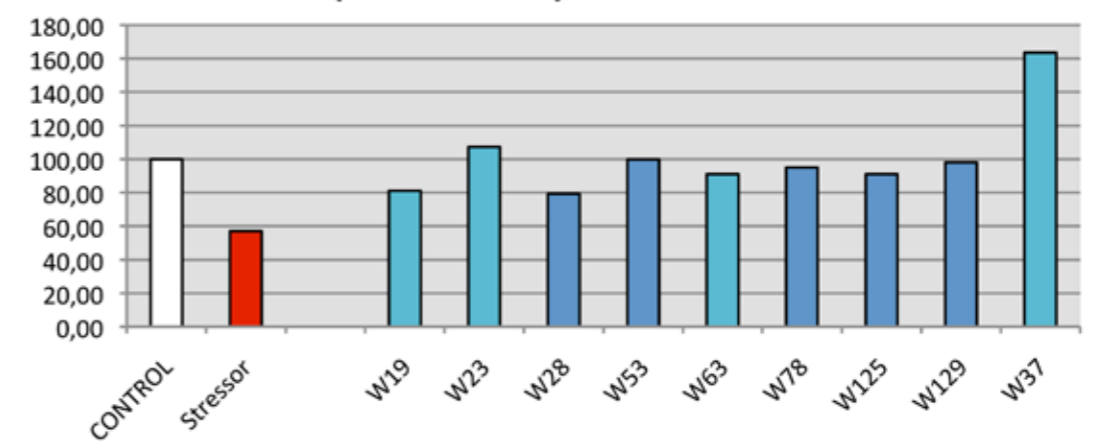


Abb. 3: Bakterienstämme mit einem positiven Effekt auf den durch einen Stressor (rot) reduzierten transepithelialen Widerstand (TEER) nach 24stündiger Inkubationszeit (hellblau: in OMNI-BiOTiC® 6o+ aktiv verwendete Stämme)

Alle Stämme von OMNI-BiOTiC® 6o+ aktiv hatten einen positiven Effekt auf den Schutz der epithelialen Barriere der getesteten Caco-2 Zellen. *Bifidobacterium lactis* W52, *L. casei* W56 und *Lc. lactis* W58 hatten zusätzlich einen signifikant protektiven Effekt im Experiment mit *Salmonella enteritidis* als Stressor.

Bifidobacterium longum W108, *Lactobacillus casei* W56, *L. salivarius* W24 und *Lc. lactis* W58 zeigten eine positive Wirkung nach 4 Stunden mit dem inflammatorischen Stressor, während *B. bifidum* W23, *L. brevis* W63 und *L. reuteri* W419 sich nach 24 Stunden Inkubation mit dem Stressor positiv bemerkbar machten. *Lactobacillus acidophilus* W37 hatte einen positiven Effekt sowohl nach 4 bzw. 24 Stunden Inkubation mit dem Entzündungsstressor, in Abhängigkeit von der im Experiment getesteten Konzentration.

Hemmung der Mastzellaktivierung

Tight junctions sind wichtige Strukturproteine für die Aufrechterhaltung der Darmbarriere. Diese öffnen sich bei Aktivierung von Mastzellen, getriggert vom Corticotropin Releasing Hormone (CRH), das bei Stress ausgeschüttet wird. Eine Aktivierung der Mastzellen durch CRH resultiert in einer Sekretion von Mediatoren wie dem Nervenwachstumsfaktor (NGF), verschiedenen Zytokinen und β -Hexosaminidase. Nach Ausschüttung dieser Mediatoren öffnen sich die tight junctions und erhöhen damit die Permeabilität des Dünndarmepithels [Zheng, 2009]. Nur einige spezielle probiotische Stämme sind in der Lage, die CRH-induzierte Degranulation der Mastzellen und damit die Auflösung der epithelialen Barriere infolge von Stress bis zu einem gewissen Grad rückgängig zu machen.

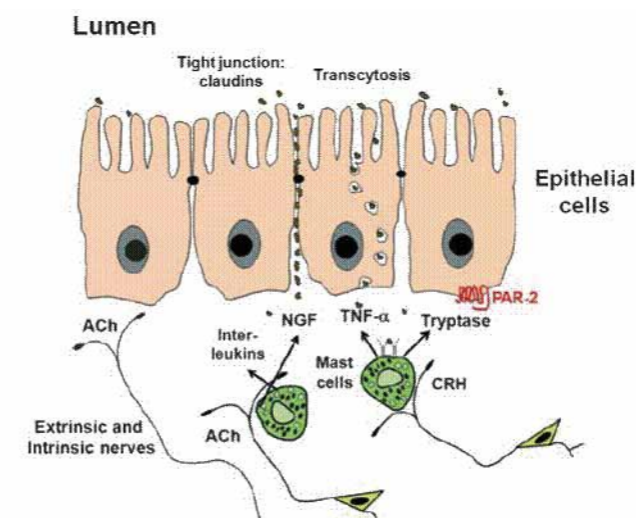


Abb. 4: Wichtigkeit der Tight junctions für die neuro-immunologische Modulation der intestinalen Barriere

Um herauszufinden, welche Stämme speziell diese Fähigkeiten aufweisen, wurden Mastzellen mit probiotischen Stämmen vorbehandelt und anschließend mit CRH stimuliert. Zur Messung der protektiven Effekte der verwendeten Probiotika bei der Inhibition der Permeabilität, wurde die Menge an ausgeschütteter β -Hexosaminidase gemessen. Die in OMNi-BiOTiC® 6o+ befindlichen Stämme W23, W24, W52 und W56 hatten einen klar positiven Effekt auf die Ausschüttung von β -Hexosaminidase nach Behandlung mit CRH.

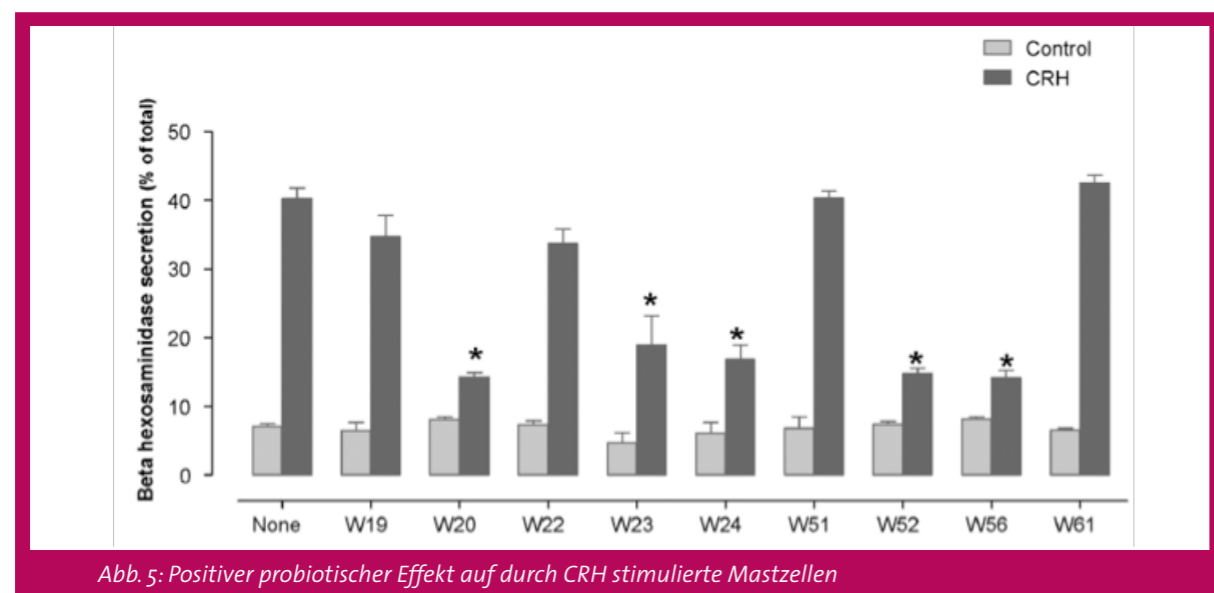


Abb. 5: Positiver probiotischer Effekt auf durch CRH stimulierte Mastzellen

Die Synthese von Vitaminen

Einige probiotische Bakterien wie *L. acidophilus*, *B. longum* und *L. plantarum* stellen Vitamine wie z.B. Folsäure selbst her, wenn auch in geringen Mengen. Eine derartige Vitaminproduktion durch probiotische Stämme erhöht somit die Verfügbarkeit von essentiellen Vitaminen, um von den epithelialen Zellen resorbiert zu werden. In unseren Labors testeten wir eine Auswahl von Bakterienstämmen in Bezug auf die Produktion von Vitamin K, das wichtige Funktionen bei der Blutgerinnung, dem Knochenstoffwechsel, der Zellwachstumsregulierung (anti-karzinogene Wirkung) und im Blutkreislauf (vorbeugend gegen Arteriosklerose) erfüllt.

	Vitamin K Produktion (ug)
<i>E. faecium</i> W35	0.3
<i>E. faecium</i> W54	0.0
<i>Lc. lactis</i> W19	13.8
<i>Lc. lactis</i> W47	4.0
<i>Lc. lactis</i> W58	5.3
<i>S. thermophilus</i> W67	0.2
<i>S. thermophilus</i> W69	2.5

Tab. 1: Produktion von Vitamin K (in Mikrogramm) durch probiotische Stämme

Sowohl *Lactococcus lactis* W19 als auch W58, welche das größte Potential besitzen um Vitamin K zu produzieren, wurden in die Multispezies-Formulierung von OMNi-BiOTiC® 6o+ aktiv aufgenommen. Hier handelt es sich im übrigen um keine unkontrollierte Produktion von Vitamin K, sondern um physiologische Werte, weshalb das Produkt auch von Patienten mit gerinnungshemmender Therapie eingesetzt werden kann und soll.

Schlußfolgerungen

Probiotische Bakterien beeinflussen die Aufnahme und Resorption von Nährstoffen in unterschiedlicher Weise. Probiotische Bakterien in OMNi-BiOTiC 6o+ aktiv beeinflussen die Aufnahme und Resorption von Nährstoffen durch folgende Wirkmechanismen:

1. Durch die Optimierung der Darmsymbionten bezüglich höherer Diversität und Anzahl an Mikrobionten reduziert sich die Wahrscheinlichkeit einer Dysbiose, der damit einhergehenden Nebenwirkungen wie Diarrhoe und Inflammation der Mukosa und eine dadurch verminderte Fähigkeit zur Nährstoffaufnahme.
2. Probiotika erhöhen nicht nur die Resorption von Nährstoffen durch die Stärkung der intestinalen Barrierefunktion, sondern sind in einigen ausgewählten Fällen selbst in der Lage, Vitalstoffe wie Folsäure, Vitamin K und Calcium zu produzieren.
3. Probiotika erhöhen die biologische Aktivität der übrigen Darmsymbionten, speziell wenn es sich um Multi-Spezies-Präparate handelt, denn durch die Kombination unterschiedlicher Funktionsträger erhöht sich die Effizienz.
4. Durch die Adhäsion humaner Keimstämme an die Mukosa verringert sich die bakterielle Translokationsmöglichkeit von Pathogenen und somit die Wahrscheinlichkeit von immunologischen Defiziten.
5. Durch die vermehrte Produktion von kurzkettigen Fettsäuren verbessert sich die Motilität des Darms, und es erhöht sich der protektive Effekt im Zellgewebe sowie die zelluläre Verfügbarkeit von essentiellen Vitaminen.



Mag. Anita Frauwallner
Institut Allergosan

„Wesentlich für unsere Forschung an OMNi-BiOTiC 6o+ aktiv ist die Tatsache, dass es möglich ist durch Erhalt und Wiederherstellung hoher Diversität in unserem Mikrobiom auch die Vitalität von Menschen nach dem 6. Lebensjahrzehnt zu erhalten und sogar zu steigern.“

Literatur:

- Barrenetxe et al. 2006. Modulation of gastrointestinal physiology through probiotic strains of *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium bifidum*. *An Sist Sanit Navar.* 29(3):337-47.
- Boirivant et al. 2007. The mechanism of action of probiotics. *Curr Opin Gastroenterol.* 23(6):679-92.
- Borthakur et al. 2008. The probiotic *Lactobacillus acidophilus* stimulates chloride/hydroxyl exchange activity in human intestinal epithelial cells. *J. Nutrition.* 138:1355-9.
- Lochs et al. 2007. A question of survival? Interaction between probiotics and the gastrointestinal tract. *Wien Klin Wochenschr.* 119(15-16):441-3.
- Mohammad et al. 2006. Plasma cobalamin and folate and their metabolic markers methylmalonic acid and total homocysteine among Egyptian children before and after nutritional supplementation with the probiotic bacteria *Lactobacillus acidophilus* in yoghurt matrix. *Int J Food Sci Nutr.* 57:470-80.
- Neudeck et al. 2004. *Lactobacillus casei* alters hPEPT1-mediated glycylsarcosine uptake in Caco-2 cells. *J Nutr.* 134(5):1120-3
- O'Toole et al. 2008. Probiotic bacteria influence the composition and function of the intestinal microbiota. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 175285.
- Raheja et al. 2010. *Lactobacillus acidophilus* stimulates the expresasion of SLC26A3 via a transcriptional mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 298(3):G395-401.
- Rooj et al. 2010. Metabolites produced by probiotic *Lactobacilli* rapidly increase glucose uptake by Caco-2 cells. *BMC Microbiol.* 10:16
- Saran et al. 2002. Use of fermented foods to combat stunting and failure to thrive. *Nutrition.* 18:393-6.
- Timmerman et al. 2004. Monostrain, multistrain and multispecies probiotics – A comparison of functionality and efficacy. *Int J Food Microbiol.* 96(3):219-33.
- Xiao-Yu et al. 2010. Increased gut absorptive capacity in rats with severe head injury after feeding with probiotics. *Nutrition.* 100-7.
- Zheng, B.S. Feng, C. Oluwole, S. Struiksma, X. Chen, P. Li, S.G. Tang, and P.C. Yang. „Psychological stress induces eosinophils to produce corticotrophin releasing hormone in the intestine,“ *Gut*, vol. 58, no 11, pp. 1473-1479, 2009.