



# Kombination aus Probiotika, Pflanzenextrakten und Mikronährstoffen zeigt positive Effekte auf die Integrität der Darmbarriere

Dr. Stephan Barth, Giorgia Bulferi, Roberta Lanza, Heide De Togni und Floriana Raso

Funktionelle Störungen des Magen-Darm-Trakts verursachen Symptome, die sich erheblich auf die Lebensqualität der Betroffenen auswirken können. Die Erhaltung einer intakten Darmbarriere ist essenziell zur Prävention und Behandlung dieser Beschwerden. Erste Untersuchungen zeigen vielversprechende Ergebnisse zur synergistischen Wirkung einer Kombination aus probiotischen Bakterien und pflanzlichen Extrakten.

## Dysbiose ursächlich für funktionelle gastrointestinale Störungen

Die Prävalenz von funktionellen gastrointestinalen Störungen (FGIDs) liegt weltweit bei 40 % [1]. Die Rome-Foundation definiert sie als Erkrankungen, die durch gastrointestinale Symptome klassifiziert werden, die mit einer individuell variablen Kombination der folgenden pathophysiologisch relevanten Faktoren zusammenhängen: Motilitätsstörung, viszerale Überempfindlichkeit, veränderte Schleimhaut- und Immunfunktion, veränderte Darmmikrobiota und veränderte Signalverarbeitung durch das zentrale Nervensystem (ZNS). In Rome-IV werden für Erwachsene 30 und für Kinder 20 solcher Störungen gelistet [2].

Viele Studien konnten zeigen, dass eine Dysbiose des Darmmikrobioms mit verschiedenen Störungen in Zusammenhang steht oder sogar die Ursache sein könnte. Beispielhaft seien genannt [1]:

- Beeinflussung der Darmmotilität,
- erhöhte Gasproduktion,
- Veränderung des darmassoziierten Immunsystems,
- Reizung/Entzündung der Darmwand,
- Schädigung der Darmbarrierefunktion.

Störungen der Zellverbindungen können zu einem durchlässigen Darm führen (Permeabilitätsstörung [leaky gut]). Die Schutzwirkung der Schleimhaut ist dann herabgesetzt, es kann in der Folge zu einem Circulus vitiosus aus einer verstärkten Immunantwort und weiteren Entzündungen mit neuerlichen Schädigungen der Darmwand kommen [1].

## Kombination aus Probiotika mit Pflanzenextrakten und Mikronährstoffen zeigt vielseitige Bioaktivität auf FGID-Pathomechanismen

Eine Kombination aus lebenden Mikroorganismen (Mikrobiota) und Pflanzenextrakten wurde im Hinblick auf ihre Bioaktivität untersucht. Folgende Studienpräparate wurden verwendet:

A) Pegaso® Enterodophilus® Baby (Colikind®-Tropfen), Schwabe Pharma, Italien [3, 4]:

Mengen pro Tagesdosis	
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 25175	1 × 10 <sup>9</sup> KBE
<i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 24936	1 × 10 <sup>9</sup> KBE
<i>Chamomilla recutita</i> L. <i>oleolita</i> (Droge-Extrakt-Verhältnis 1:2)	5 mg
Natives Bio-Olivenöl extra	

B) Pegaso® Enterodophilus® Junior, Schwabe Pharma, Italien [5]:

Mengen pro Tagesdosis	
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 25175	3 × 10 <sup>9</sup> KBE
<i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 24936	3 × 10 <sup>9</sup> KBE
<i>Chamomilla recutita</i> L. <i>oleolita</i> Trockenextrakt	460 mg
davon Apigenin	5,2 mg
FOS (Fructooligosaccharide)	37 mg
Vitamin A	320 µg
Vitamin D	5 µg

Evid Self Med 2023;3:230012 | <https://doi.org/10.52778/efsm.23.0012>

Affiliation/Korrespondenz: Dr. Stephan Barth, Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Global Medical Affairs, Willmar-Schwabe-Str. 4, 76227 Karlsruhe, Deutschland (Stephan.Barth@schwabe.de); Giorgia Bulferi, Roberta Lanza, Heide De Togni, Floriana Raso, SCHWABE PHARMA ITALIA SRL, Regulatory and Scientific Affairs, VIA SILVIO MENESTRINA 1, 39044 EGNA (BZ), Italien

Tab. 1. Wirkung der Vorbehandlung mit dem untersuchten Komplex auf den transepithelialen elektrischen Widerstand (TEER) nach Entzündungsstimulation.

Testmodell	Ergebnis	Literatur
CaCo-2-Monolayer, Vorbehandlung mit Komplex A, nach 24 Stunden Entzündungsstimulation mit LPS-konditioniertem THP-1-Medium	Nach 3 und 6 Stunden führte die Vorbehandlung zu einer leichten relativen Erhöhung des TEER im Vergleich zum Entzündungsreiz der Kontrolle, $p < 0,05$	[3]
CaCo-2-Monolayer, Vorbehandlung mit Komplex A, nach 24 Stunden Entzündungsstimulation mit LPS	Nach 21 und 24 Stunden erhöhte die Vorbehandlung den TEER um 11,43 % bzw. 7,78 % gegenüber dem Entzündungsreiz der Kontrolle, $p < 0,001$	[4]
CaCo-2-Monolayer, Vorbehandlung mit Komplex A, nach 24 Stunden Entzündungsstimulation mit INF- $\gamma$ + TNF- $\alpha$	Nach 24 Stunden erhöhte die Vorbehandlung den TEER signifikant um 9,46 % gegenüber dem Entzündungsreiz der Kontrolle, $p < 0,05$	[4]
CaCo-2-Monolayer, Vorbehandlung mit Komplex B, nach 24 Stunden Entzündungsstimulation mit LPS	Nach 24 Stunden erhöhte die Vorbehandlung den TEER um 10,99 % im Vergleich zum Entzündungsreiz der Kontrolle (persönliche Information <sup>1</sup> ), $p < 0,05$	[5]

CaCo: Kolonkarzinom; LPS: Lipopolysaccharid; THP-1: menschliche monozytäre Zelllinie; INF: Interferon; TNF: Tumornekrosefaktor

Als Zellmodell wurde eine einschichtige CaCo-2-Zellkultur (Monolayer aus polarisiert wachsenden Colon-Epithelzellen) verwendet, die mit Interferon gamma (INF- $\gamma$ ) plus Tumornekrosefaktor alpha (TNF- $\alpha$ ) oder Lipopolysacchariden (LPS) zur Induktion von Entzündungsvorgängen vorbehandelt wurde. Diese proinflammatorischen Signalstoffe tragen in vivo zu Entstehung und/oder Ausbreitung von Schäden der Darmbarriere bei, die sich auch in einer Zunahme der Durchlässigkeit äußert (wiss.: Permeabilitätsstörung; engl.: leaky gut). Die CaCo-2-Monolayer ist ein etabliertes Zellkultur-Modell, um die pharmakologische Modulation der Epithelbarriere und die Integrität von Tight Junctions (Zellkontakten) zu untersuchen.

Darauf aufbauend gelten der transepitheliale elektrische Widerstand (TEER) und die parazelluläre Permeabilität als spezifische und sensitive Biomarker der Integrität und Funktion der intestinalen Barriere. Läsionen in der Zellkultur verursachen einen Abfall der Impedanz im TEER-Test. Die Behandlung mit Entzündungsstimulatoren senkte den TEER im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle, während bei einer Vorbehandlung mit dem Studienpräparat der prozentuale Widerstand weniger stark absank. Dies führte

nach Vorbehandlung mit den Wirkstoffkomplexen zu einem relativen Anstieg des TEER im Vergleich zum stärker reduzierten TEER der Kontrollgruppen (s. **Tab. 1**). Diese Ergebnisse wurden durch die Bestimmung des Fluorescein-Isothyanat-Flusses durch die Zellschicht im Anschluss an das TEER-Experiment bestätigt (s. **Abb. 1**) [3–5].

In einem weiteren In-vitro-Modell wurden THP-1-Zellen mit LPS stimuliert und die Freisetzung entzündungsfördernder Zytokine bestimmt. Eine Vorbehandlung mit dem Studienpräparat zwei Stunden vor der Stimulation reduzierte die Freisetzung von TNF- $\alpha$  und IL-8 aus THP-1-Monozyten. Es wurden keine Auswirkungen auf die IL-10-Freisetzung beobachtet [3].

Diese Beobachtung wurde unterstützt durch die Bestimmung der entzündungsfördernden Zytokine in den Kompartimenten auf beiden Seiten der Zellschicht im TEER-Modell [3].

<sup>1</sup> Persönliche Information von Dr. Veronica Cocetta | Post Doc Researcher | University of Padova, Padova | UNIPD | Department of Pharmaceutical and Pharmacological Sciences DSF | Research profile (researchgate.net)

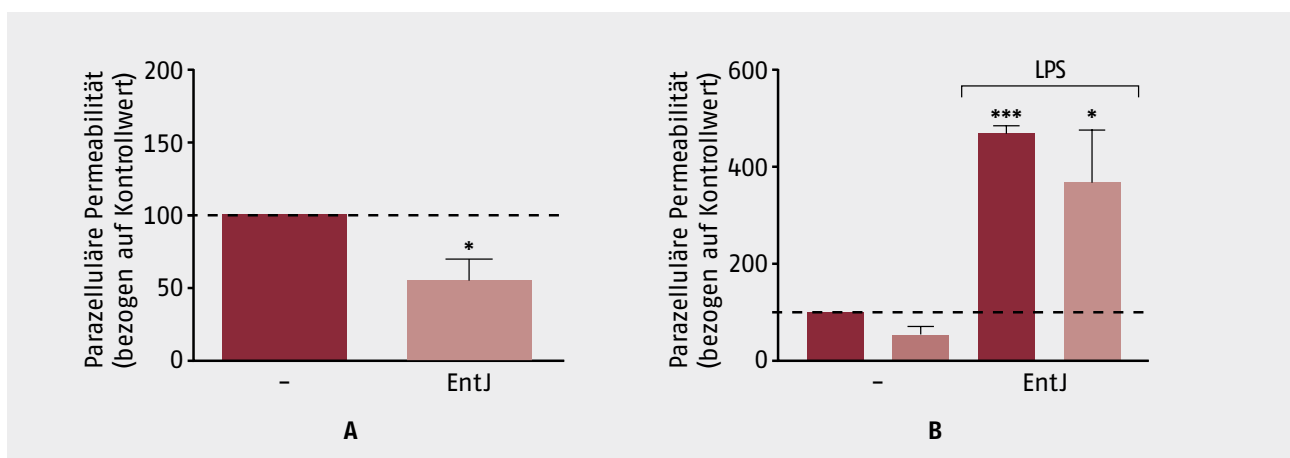


Abb. 1. Effekt der Vorbehandlung mit Pegaso® Enterodophilus® Junior (Ent J) auf den parazellulären Fluorescein-Isothyanat-Fluss. A: ohne Induktion von Entzündungsvorgängen. B: mit LPS-induzierten Entzündungsvorgängen. Die horizontal gestrichelte Linie markiert die Werte der Kontrolle als 100%. Die Daten sind als mittlerer ( $\pm$  SEM) Prozentsatz der basalen Fluoreszenzintensität von  $n = 3$  Experimenten dargestellt. \* $p < 0,05$ , \*\*\* $p < 0,001$  Behandlung vs. Kontrolle [5]

## Multimodaler Wirkansatz zur Behandlung von funktionellen Magen-Darm-Störungen

Eine gesunde Darmbarrierefunktion spielt eine grundlegende Rolle bei der Darmhomöostase, der Resistenz gegen schädigende mikrobielle Besiedlung sowie der Widerstandsfähigkeit gegenüber Pathogenen. Angesichts der hohen Prävalenz von FGIDs besteht ein großes Interesse an wirksamen und verträglichen Therapien, mithilfe derer die Darmbarrierefunktion wiederhergestellt oder erhalten wird.

Die multimodale Wirkweise von Kombinationen aus Probiotika, pflanzlichen Extrakten und Mikronährstoffen kann eine schnell wirksame Behandlungsoption für FGID sowie eine gute Alternative zu einem reinen Probiotikum darstellen [3–5]. Darauf aufbauende zukünftige Studien werden abklären, ob diese Kombinationen einem einzelnen Stamm von Probiotika bei der Behandlung von FGIDs überlegen sein könnten. *Chamomilla recutita*-Extrakt hat in vitro neben antiinflammatorischen Eigenschaften ein krampflösendes und antidiarrhoisches Potenzial und könnte somit zur positiven Wirkung auf typische FGID-Symptome beitragen [6]. Olivenölpolyphenole besitzen entzündungshemmende und antioxidative Eigenschaften, die sich sowohl positiv auf Entzündungsmediatoren wie auch auf den Schutz der Membranpermeabilität auswirken könnten [7]. Die Vitamine A und D schützen als Mikronährstoffe generell die Schleimhäute und die Integrität der Darmbarriere [5].

Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die Rolle der einzelnen Bestandteile zur effektiven Behandlung der FGID bei Babys und Kindern besser beurteilen zu können.

### Literatur

1. Wei L et al. Gut microbiota dysbiosis in functional gastrointestinal disorders: Underpinning the symptoms and pathophysiology. *JGH Open*. 2021 Mar 23;5(9):976–987. doi: 10.1002/jgh3.12528. PMID: 34584964; PMCID: PMC8454481.

2. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. Section I: FGIDs: Background Information Functional GI Overview 2016;150(6):P1262–1279.e2, May 2016. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>
3. Borgonetti V et al. Anti-inflammatory activity of a fixed combination of probiotics and herbal extract in an in-vitro model of intestinal inflammation by stimulating Caco-2 cells with LPS-conditioned THP-1 cells medium. *Minerva Pediatr (Torino)*. 2022;74(5):511–518. doi: 10.23736/S2724-5276.20.05765-5. Epub 2020 May 15. PMID: 32418407.
4. Cocetta V et al. A Fixed Combination of Probiotics and Herbal Extracts Attenuates Intestinal Barrier Dysfunction from Inflammatory Stress in an In vitro Model Using Caco-2 Cells. *Recent Pat Food Nutr Agric*. 2019;10(1):62–69. doi: 10.2174/2212798410666180808121328. PMID: 30088455.
5. Cocetta V, Giacomini I, Tinazzi M, Berretta M, Quagliariello V, Maurea N, Ragazzi E, Carnevali I, Montopoli M. Maintenance of intestinal epithelial barrier integrity by a combination of probiotics, herbal extract, and vitamins. *Minerva Pediatr (Torino)*. 2023 May 11. doi: 10.23736/S2724-5276.23.07128-8. Epub ahead of print. PMID: 37166776.
6. Mehmood MH, Munir S, Khalid UA, Asrar M, Gilani AH. Antidiarrhoeal, antisecretory and antispasmodic activities of *Matricaria chamomilla* are mediated predominantly through K(+) channels activation. *BMC Complement Altern Med*. 2015;15:75. doi: 10.1186/s12906-015-0595-6. PMID: 25886126; PMCID: PMC4410481.
7. Deshpande GC, Cai W. Use of Lipids in Neonates Requiring Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020;44(Suppl 1):S45–S54. doi: 10.1002/jpen.1759. PMID: 32049399.

Interessenkonflikte: S. Barth ist Mitarbeiter von Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG.

G. Bulferi, R. Lanza, H. De Togni, F. Raso sind Mitarbeiter von SCHWABE PHARMA ITALIA SRL.

Offenlegung: Das Schreiben und die Veröffentlichung des Artikels ist finanziert durch Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Willmar-Schwabe-Str. 4, 76227 Karlsruhe, Deutschland.

### Information zum Manuskript

Eingereicht am: 22.05.2023

Angenommen am: 06.07.2023

Veröffentlicht am: 24.07.2023