

### Historischer Hintergrund der Bacteriotherapie

Der Einsatz von Mikroorganismen in der Therapie setzte schon zu Beginn des 20sten Jahrhunderts ein, nachdem einzelne wichtige Komponenten der physiologischen Mikroflora des Intestinal- und Urogenitaltraktes erkannt worden waren und diese Mikroorganismen auch kultiviert werden konnten.

So wurde das Bakterium *Bakterium coli commune* von dem Pädiater THEODOR ESCHERICH 1885 als regelmäßiger Bestandteil des Colons (Oberbauer 1992) beschrieben und von dem Arzt und Mikrobiologen ALFRED NISSLE seit 1912 als Antagonist gegenüber pathogenen Darmkeimen angesehen und 1917 für eine Therapie zum Patent eingetragen. Seit dieser Zeit existiert das Coli-Präparat „Mutaflor“ (Loew 2001).

Andererseits wurden Milchsäurebakterien von dem Gynäkologen ALBERT DÖDERLEIN 1892 als wichtiger Bestandteil einer gesunden Vaginalflora erkannt (Englisch 1993; Reuter 1997). Bei klinischen Erkrankungen waren sie je nach Schweregrad weniger oder gar nicht mehr nachweisbar, weder kulturell noch mikroskopisch. Die genauere Beschreibung dieser Bakterien erfolgte durch den Pädiater MORO in Graz (1900). Er nannte sie wegen ihrer Kultivierbarkeit in saurer Bierwürz-Bouillion „*Bacillus acidophilus*“. Damit war neben der „Coli-Ära“ die „Acidophilus-Ära“ geboren, die bis zum heutigen Tag die Klinik und die Wissenschaft beschäftigen.

Dass es sich bei „*B.acidophilus*“ nicht um eine einzelne Spezies, sondern um eine Bakteriengruppe handelte, erkannte MORO dann bald. Diese Problematik blieb in der klinischen Literatur bis in die heutige Zeit erhalten, in der bakteriologischen ist sie inzwischen geklärt worden. Es sind 6 verschiedene Spezies abgegrenzt worden. (Lerche u. Reuter 1962; Klein et al. 1998).

Der Einsatz von „*B.acidophilus*“ als Therapeutikum setzte in den USA ein (Rettger, Cheplin u. Mitarb. 1921,1935). Als Prophylaktikum wurden die Milchsäurebakterien in fermentierten Milcherzeugnissen vor allem in Europa eingesetzt. Bahnbrechend waren hier die Arbeiten des Mikrobiologen ORLA-JENSEN in Kopenhagen, nachdem der russische Mikrobiologe METCHNIKOFF, der am Pasteur-Institut in Paris arbeitete, die gesundheitsfördernde Wirkung der Milchsäurebakterien aus dem bulgarischen Joghurt beschrieben hatte. Der Gedanke zur Schaffung eines Reformjoghurts, in dem an Stelle

von *L.bulgaricus* der aus der menschlichen Körperflora isolierte „*L.acidophilus*“ zur Anzüchtung kommen sollte, wurde in Deutschland von HENNEBERG u. Mitarb. (1934/35) in Kiel verfolgt. Leider ist „*L.acidophilus*“ nicht für eine Vermehrung in Milch so gut geeignet wie *L.bulgaricus* in der Symbiosekultur mit *Streptococcus thermophilus*. Das Projekt scheiterte zunächst und fand erst in den 60er Jahren ein Wiederaufleben mit brauchbaren technischen Lösungen für die handelsmäßige Produktion verschiedener Acidophilus-Joghurts. Wegen der leichteren Kultivierbarkeit in Milch wick man mehrfach auf andere Laktobazillus-Spezies aus, z.B. auf *L.casei* oder *L.rhamnosus*.

Eine andere Grundlage für eine Bakterientherapie wurde von dem französischen Pädiater TISSIER (1899) eingeleitet. Er beschrieb die mit dem guten Gedeihen von Brustkindern auftretenden Bifidobakterien, damals noch *Bacillus bifidus communis* genannt. Hierbei handelte es sich um strikt anaerobe Spezies, die mikroskopisch durch eine pleomorphe Gestalt auffielen, mit Neigung zu Verzweigungen. Die Schwierigkeiten, diese Mikroorganismen auf Plattenkulturen zu züchten und zu identifizieren, verzögerten die genaue Beschreibung bis in die 60er Jahre, nachdem vorher ORLA-JENSEN (1924) und zusammen mit Mitarbeitern (1935/36) sich dieser Gruppe angenommen hatten. Erst durch die Arbeiten des Pädiaters DEHNERT (1957) in Heidelberg, durch eigene Arbeiten (Reuter, 1963,1971) und durch anschließende Arbeiten von MITSUOKA (1969b) und SCARDOVI und Mitarbeiter in Italien (1981) kam es zu einer ersten Systematisierung dieser großen Gruppe mit inzwischen über 30 Spezies bei Mensch und Tier. Der Einsatz der Bifidobakterien als Therapeutikum begann in Japan und setzte sich nur zögerlich in anderen Ländern fort, was offensichtlich mit der umständlichen Handhabung dieser empfindlichen Mikroorganismen zu tun hatte. Je schwieriger eine Keimgruppe bei der Anzüchtung zu handhaben war, desto eher mussten galenisch besonders aufbereitete Präparate in Form von Lyophilisaten, Kapseln oder Granulaten eingesetzt werden. Die Palette an Präparaten mit Bifidobakterien ist nach wie vor begrenzt (Reuter 1997b; Reuter et al. 1997).

Zur Prophylaxe oder Therapie ist es notwendig, dass die vorgesehenen Bakterienpräparate lebensfähige Zellen in genügender Anzahl ( $10^6$ - $10^8$  /ml oder g) enthalten und diese die Fähigkeit besitzen, die Magen- und Dünndarmpassage in nennenswerten Anteilen lebend zu überstehen, um sich am vorgesehenen Standort im Intestinaltrakt zu vermehren. Andererseits unterstellte man, dass auch abgestorbene Zellen in Verbindung mit ihren Metaboliten eine regulierende Wirkung ausüben können. So kam es zum Einsatz von Autolysaten in verschiedenen galenischen Aufbereitungsformen, z.B. bei Präparaten auf der Grundlage einer anderen physiologischen Keimgruppe,

nämlich der des *Genus Enterococcus*.

Wegen der Schwierigkeit der richtigen Auswahl gut identifizierter Kulturen für spezifische Anwendungen und wegen der technischen Schwierigkeiten, Präparate mit garantiert lebensfähigen Zellen zu schaffen, kam es zu zahlreichen Irrungen und Wirrungen in der Zusammensetzung und in der Zielrichtung handelsmäßig angebotener Bakterienpräparate. Die Ende der 60er Jahre auf dem Markt befindlichen Präparate wurden deshalb in eigenen Untersuchungen überprüft (Reuter 1969) und aus mikrobiologischer und medizinischer Sicht beurteilt. Dabei wurde zwischen deutschen und anderen europäischen Präparaten unterschieden. Es zeigten sich manche falsche Deklarationen der enthaltenen Kulturen, ungenügende Lebendkeimzahlen und manchmal sogar Fremdkeimgehalte.

Seitdem hat sich manches zum Positiven geändert, wenn es auch hin und wieder zu neuen Querschlägern kommt. Auf jeden Fall ist der Trend zur richtigen Deklaration der eingesetzten Spezies befolgt worden. Ob allerdings die ausgewählte Kultur immer die geeignete für die jeweilige Therapie darstellt, bleibt noch dahingestellt (Reuter 2002; Reuter et al. 2002). Die verschärften Zulassungsbedingungen der EU-Kommission für Bakterienpräparate in der Nutztierhaltung haben diesbezüglich eine positiv-regulierende Wirkung, die Neuzulassungen bisheriger Präparate für die Humanmedizin laufen in die gleiche Richtung, nur auf dem Lebensmittelsektor verbleibt die Verantwortung für die Auswahl und den produktionstechnischen Einsatz von Bakterienkulturen beim Hersteller oder Inverkehrbringer.

Eine Expertenkommission beim seinerzeitigen BgVV hat 1999 in einem Arbeitsbericht die Maßstäbe für die Anforderungen an Bakterienkulturen in Lebensmitteln aufgelistet (N.N. 2000). Eine besondere rechtliche Regelung für die Beschaffenheit, die richtige Deklaration und eine gegebene Wirksamkeit für Bakterienkulturen in Lebensmitteln, fehlt noch.

**Zusammenfassend** ist zu sagen, dass der Einsatz von Bakterienkulturen sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch nützlich sein kann zur Wiederherstellung der physiologischen Zusammensetzung der Körperflora auf Schleimhäuten. Dieses erfolgt im wesentlichen durch das System des kompetitiven Wachstums der zugeführten Bakterien, d.h. des Verdrängungseffektes auf Grund besonderer StoffwechsellLeistungen. Aber auch immunstimulierende Effekte sind in Betracht zu ziehen. Möglicherweise kann die durch übermäßig betriebene Hygienemaßnahmen entstandene Zunahme allergischer Reaktionen bei Kindern durch gezielte Therapien mit Bakterienkulturen reduziert oder behoben werden. Insofern haben die Überlegungen und Ansätze unserer Alvorderen durchaus ihre Berechtigung gehabt. Sie sollten fortgesetzt werden.