

## **Wirkung von Probiotika auf das komplexe System Mikrobiom**

Das Spektrum möglicher Indikationen für eine Probiotikatherapie wächst rasant: Es reicht von infektiösen und Antibiotika-assoziierten Diarrhoen über CED und Reizdarmsyndrom bis zu Obstipation, Depressionen, Allergien und Adipositas. Die Wirkmechanismen von Probiotika werden in der Regel mit linearen Ursache-Wirkungs-Korrelationen erklärt. Man nimmt an, dass Probiotika z.B. die Schleimhautarchitektur verändern, zelluläre Transportmechanismen beeinflussen und das Immunsystem modulieren. Zudem sollen Interaktionen mit dem Wirt u.a. zur Konkurrenz um Nährstoffe und Adhäsionsstellen, zur Agglutination pathogener Keime oder zu Veränderungen des intestinalen Milieus führen.

### **Das Mikrobiom als non-lineares System**

Ein System ist dadurch gekennzeichnet, dass es mehr als die Summe seiner Einzelteile und hierarchisch geordnet ist. Dabei variieren die Teile und stehen horizontal und vertikal in Wechselwirkung mit den Subsystemen. Entscheidend ist die funktionelle Kausalität, im Gegensatz zur oben genannten Ursache-Wirkungs-Kausalität unbelebter Systeme. Eine Systembeschreibung gelingt nur durch eine Gesamtbetrachtung und die Analyse der Subsysteme (Modell der Komplexität).

Die Mikrobiota des Darmes entwickelt sich früh zu einer hohen Komplexität und wird bereits durch den Geburtsweg (Vaginalflora) und das Stillen (Hautflora) initiiert. Die Diversität entsteht durch Differenzierung der fünf Hauptphyla (z.B. Firmicutes, Proteobacteria, Bacteroides) über die weiteren Hierarchie-Ebenen der Klassen, Ordnungen, Familien, Geni bis zur untersten Ebene der verschiedenen Spezies. Die Diversität der Spezies führt zur Differenzierung der Funktionalität und bewirkt die Stabilität der Mikrobiota.

Die Differenzierung der Phyla hinab zu den Spezies verläuft nicht in einem linearen Prozess, sondern in sprunghaften Entwicklungsschritten innerhalb der Hierarchie-Ebenen. Diese stehen nicht in einem chemischen Gleichgewichtszustand und sind zeitlich unumkehrbar. Zum Verständnis dieser dissipativen Strukturen der Mikrobiota tragen die grundlegenden Modelle von Ilya Prigogine (Nobelpreis 1977) bei (so genannte Bäckertransformation; dynamisches versus dissipatives Chaos, stochastische versus Quantentheorie).

Probiotikagaben sind mit einer Dosis von meist  $10^8$  Bakterien keine numerische Größe in Bezug auf die Mikrobiota ( $10^{14}$  Bakterien). Effekte von Probiotikagaben müssen daher als so genannte Systementwicklungs- und Differenzierungsausrichtungen, neben der Nährstoff- und Adhäsionskonkurrenz, verstanden werden.

### **Sensible Phasen der Mikrobiota als Optima für Probiotikawirkungen**

Nur eine systemische Betrachtung von Probiotikawirkungen auf das non-lineare System der Mikrobiota kann empirische Beobachtungen zeitlich sensibler Effekte (Phaseneffekte) erklären. Isolauri et al. (Gastroenterol Clin North Am 2012;41:747-62) konnten z. B. zeigen, wie Probiotika phasenspezifisch auf die Entwicklung von Allergien beim Neugeborenen wirken. Ein nachhaltiger anti-allergischer Effekt war nur in einem kurzen Zeitfenster vorhanden. Dies weist

darauf hin, dass non-lineare Systeme gemäß dem Entwicklungsmodell nach Prigogine sprunghafte Entwicklungsschritte durchlaufen, in denen bestimmte Eigenschaften sensibel werden. Nach der Neuausrichtung und Stabilisierung sind diese Systeme wieder deutlich weniger sensibel für exogene Einflüsse.

Zum tieferen Verständnis der Probiotikawirkungen werden künftig Kenntnisse der Interaktionen zwischen Probiotika und dem non-linearen, dissipativen System der Mikrobiota benötigt. Wichtig ist insbesondere der Einfluss dieser Interaktionen auf die Ausrichtung der Mikrobiota und ihrer Subsysteme unter Berücksichtigung zeitlich sensibler Phasen.