



Bedeutung der Darmgesundheit beim Schwein – Möglichkeiten der Einflussnahme durch spezielle Futterzusatzstoffe

Dr. David Taras

Bereich Wissenschaft, Laborleiter Microbiological Research & Services
Lohmann Animal Health GmbH & Co. KG, Cuxhaven

Seit Wegfall der Möglichkeit, in der EU Antibiotika im Futter als Leistungsförderer einzusetzen, kommen verstärkt andere Substanzen zum Einsatz, von denen viele sich wenigstens eine teilweise Kompensation erhoffen.

1 Zusatzstoffe

Spätestens mit der Verwendung des Begriffs „Darmflorastabilisatoren“ in der EU-Verordnung 1831/2003 hat das zugrundeliegende Konzept der Darmgesundheit Eingang in das rechtliche Regelwerk der EU gefunden.⁽⁸⁾ Damit wird auch durch die Legislative anerkannt, dass die Darmmikrobiota und dadurch beeinflusst auch die Darmgesundheit einen direkten Einfluss auf die Tiergesundheit und die Effizienz der Nährstoffumsetzung hat.

Futterzusatzstoffe, die den Anspruch erheben, die Darmgesundheit zu beeinflussen bzw. für die diese Wirkung in wissenschaftlichen Untersuchungen nachgewiesen wurde, finden sich in der Verordnung 1831/2003 in den Kategorien der zootechnischen, der technologischen und der ernährungsphysiologischen Zusatzstoffe.

Allerdings sind nicht alle Substanzen, die eine Wirkung auf die Darmgesundheit beim Schwein haben, als Futterzusatzstoffe gemäß EU-Verordnung 1831/2003 zugelassen (u. a. Präbiotika).

2 Darmgesundheit

Das Konzept „Darmgesundheit“ ist in den letzten Jahren zunehmend populär geworden. Seit der erstmaligen Nennung dieses Begriffs 1829 sind dieser und seine Synonyme z. B. in den wissenschaftlichen Datenbanken pubmed und Google Scholar exponentiell zunehmend zitiert worden (heute etwa 6000 Einträge). Gerade deswegen ist es umso erstaunlicher, dass es bislang keine allgemein anerkannte und wissenschaftlich fundierte Definition dieses Begriffes gibt, sondern sich seine Bedeutung durch die fortlaufende sowie gewohnheitsmäßige und dadurch häufig auch widersprüchliche sowie unkritische Verwendung ergibt.

Bislang scheint die seit 1948 unveränderte WHO-Definition des allgemeinen Gesundheitsbegriffs trotz oder vielleicht auch gerade wegen ihres Alters die beste Orientierung für eine Definition des Begriffs „Darmgesundheit“ zu bieten: „Gesundheit ist ein Zustand vollkommenen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens und nicht allein das Fehlen von Krankheit und Gebrechen.“ Analog soll hier vorgeschlagen werden, Darmgesundheit über die reine histologische Unversehrtheit und Abwesenheit von Infektionen hinaus zu definieren als: „Vollständige strukturelle und funktionelle Integrität des gastrointestinalen Ökosystems, die die Erfüllung aller ihrer Aufgaben (immunologisch, nutritiv, ...) zum Zwecke der Allgemeingesundheit gewährleistet.“

Demnach ist Darmgesundheit das Ergebnis eines sehr komplexen, dynamischen und überaus interaktiven Ökosystems im Magen-Darm-Trakt, das durch das Konsortium aller beteiligten Mikroorganismen (Metabolite, Adhäsion, Pathogenitätsfaktoren, Nährstoffumsetzung, etc.), durch die Wirtszellen (bes. Epithel- und Immunzellen) und durch die Umwelt (u. a. die Fütterung) geprägt wird. Diese Wechselbeziehungen bilden im Magen-Darmtrakt eine sehr empfindliche und straff regulierte Homöostase. Letztendlich entscheidet der Zustand dieses Gleichgewichts nicht nur über die Darmgesundheit, sondern hat darüber hinaus einen bedeutenden Einfluss auf die Allgemeingesundheit.

In diesen gegenseitigen Wechselbeziehungen stellt die intestinale Mikrobiota einen vollwertigen Partner dar, dessen Struktur (Zusammensetzung) und Funktion einen ausschlaggebenden Einfluss auf die Darmgesundheit hat. In diesem Kontext wird dann häufig auch der Begriff Gesundheit direkt auf den Zustand der Mikrobiota projiziert und als Eubiose bezeichnet. Eubiose kann als ein Zustand des ökologischen Fließgleichgewichtes der Mikrobiota im Magen-Darmtrakt definiert werden, wobei man unter einem ökologischen Fließgleichgewicht bzw. biozönotischen Gleichgewicht das dynamische Wirkungsgefüge in einer Lebensgemeinschaft versteht, das durch die Stabilität der Leistung des Gesamtsystems gekennzeichnet ist. Für die Wirkung von Futterzusatzstoffen auf die Darmmikrobiota ist nun bedeutend, dass in Ökosystemen Stabilität keineswegs einen starren Zustand kennzeichnet, sondern „die Fähigkeit eines Systems (z. B. der Darmbiozönose) beschreibt, nach einer temporären Störung zu seinem Gleichgewichtszustand zurückzukehren bzw. die eigenen Leistungen weitgehend unverändert beizubehalten.“ Diese Fähigkeit beruht sowohl auf den strukturellen Komponenten (Zusammensetzung) als auch auf den Prozesskomponenten (Funktion) der Biozönose (Mikrobiota) bzw. des gesamten Ökosystems. Kann der Einfluss eines Stressors nicht kompensiert werden, kommt es zu einer Sukzession in ein anderes Ökosystem, was unter den neuen Bedingungen ebenso stabil sein kann wie das vorhergehende (z. B. chronische Infektion).⁽³¹⁾ Stabilität eines Ökosystems stellt somit a priori auch keine Beurteilung eines Systems in qualitative Kategorien wie „gesund“ oder „dysbiotisch“ dar. Wahrscheinlich existieren eine Unmenge von „gesunden“ Darmzuständen abhängig

vom Alter des Tieres, der Wirtsspezies bzw. seinem Genotyp, der Darmperistaltik und sekretorischen Leistung, der Fütterung, den Umweltbedingungen (Klima, Management, Stall), dem Medikamenteneinsatz, begleitenden Allgemeinerkrankungen, dem Darmabschnitt und vielem mehr.

Das mittlerweile als historisch zu bezeichnende dualistische Modell teilte noch einfach in Schwarz-Weiß-Kategorien: selbst und fremd, gesund und krank.⁽⁷⁾ In diesem Modell ist das „Selbst“ gut und führt zu immunologischer Toleranz, während das „Fremde“ (inkl. Darmmikrobiota) böse ist und eine Immunantwort hervorruft, die auf die Vernichtung des Fremden abzielt. Obwohl das modernisierte dualistische Modell einen Teil der Darmmikrobiota als mutualistisch und gut in das Selbstbild integriert und von den „bösen“ Pathogenen abgrenzt, kann erst das Kontinuum-Modell die Situation wohl ausreichend differenziert und realistisch abbilden. Das Kontinuum-Modell geht von einem Kontinuum sowohl mikrobiologischen als auch immunologischen Verhaltens aus, in dem Mutualismus und Pathogenität bzw. regulatorische und entzündliche Immunitätsreaktionen nur die dualistischen Extreme einer kontinuierlichen Realität jeder einzelnen Zelle darstellen.⁽²⁵⁾

3 **Experimentelle Herausforderung**

Es sind besonders zwei Faktoren, die die experimentelle Untersuchung der Faktoren behindern, die die Darmgesundheit beeinflussen. Zum einen ist es die enorme Komplexität des Ökosystems aus nur zu einem mehr oder weniger begrenzten Teil verstandenen Funktionen, Wechselwirkungen und Potenzialen von Mikrobiota und Immunsystem, zum anderen ist es die Unzulänglichkeit vieler Tiermodelle bzw. ihre oft unzureichende Ausführung.

Die intestinale Mikrobiota stellt in der Komplexität ihrer Zusammensetzung, Funktionen und Wechselwirkungen sowohl theoretisch als auch experimentell ein nur äußerst schwierig zu entschlüsselndes System dar. Der Darm enthält etwa 10^{14} Bakterien in bislang 10 Phyla mit mindestens 51 Gattungen. Die Anzahl verschiedener Spezies wird z. T. auf 1000 geschätzt mit einem Vielfachen an Subspezies. Aufgrund ihrer Zahl, oft sehr geringen Häufigkeit und noch unverstandenen Bedürfnissen wurde bislang die Mehrzahl dieser Arten nicht im Labor kultiviert. Zudem wird die Untersuchung von Fragen zur Wirkung von Futterzusatzstoffen durch die hohe inter-individuelle (Wirtsgenetik, Umweltvariationen, Gesundheitszustand etc.) und intra-individuelle (Darmabschnitt, Darmlumen vs. Darmmukosa, Tialter) Variabilität und Heterogenität der Zusammensetzung der Darmmikrobiota beeinträchtigt. Außerdem können von der taxonomischen Zusammensetzung der Mikrobiota nur begrenzt Rückschlüsse auf ihre Funktion gezogen werden und umgekehrt.

Neben der Komplexität des Darmökosystems und der Heterogenität der probiotischen Organismen ist es insbesondere die unzureichende experimentelle Datenlage, die eine abschließende Bewertung von vielen postulierten Wirkungsmechanismen erschwert. Stark vereinfachte Tiermodelle oder sehr definierte und stark kontrollierte in vitro - Systeme spiegeln die Komplexität des intestinalen Ökosystems nur sehr limitiert wider. Zudem begrenzen methodische Schwierigkeiten wie z. B. die Mucusartefakte konventioneller Fixationstechniken den Zugang zu ganzen Forschungsgebieten. Insgesamt ist eine direkte Übertragbarkeit von in vitro - Ergebnisse auf die ungleich komplexeren in vivo - Praxisbedingungen oftmals nicht gegeben. Und selbst wenn konsistente mechanistische Daten aus in vitro und in vivo Untersuchungen vorliegen, korrelieren diese nicht immer mit dem klinischen Erfolg in einigen Patienten. Nachteilig an vielen in vivo - Untersuchungen ist zudem ein hohes Maß an Heterogenität, das aus der Vielfalt genutzter Tiermodelle resultiert. Neben unterschiedlichen Versuchsbedingungen ist ein wesentlicher Faktor der hohen Variabilität von Ergebnissen verschiedener Studien die fehlende Vergleichbarkeit ihrer Ausgangsbedingungen, insbesondere die undokumentierte Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota. Insgesamt herrscht ein Mangel an gut gestalteten, randomisierten, doppelt-blinden und Placebo-kontrollierten klinischen Studien.

4 Indikatoren für die Darmgesundheit

Aufgrund einer fehlenden allgemein anerkannten Definition für Darmgesundheit gibt es auch keine qualitativen oder quantitativen Parameter, für die Richtwerte festgelegt worden wären, anhand derer der „Gesundheitsstatus“ des Darms experimentell sicher ermittelt werden könnte. Trotzdem versuchen eine Reihe von Futterzusatzstoffen ihre beanspruchte Wirkung auf die Darmgesundheit mithilfe von Indikatoren zu belegen, die man als „weiche“ Indikatoren bezeichnen könnte. Alle diese „weichen“ Indikatoren haben gemeinsam, dass oftmals Anzeichen für eine gewisse Korrelation zur Darmgesundheit existieren, ohne dass eine eindeutige und vor allem hinreichende und notwendige Abhängigkeit belegt werden konnte. Aufgrund der Komplexität des Ökosystems, der dargestellten schwierigen tierexperimentellen Datenlage und der Tatsache, dass niemals alle Indikatoren in einer Untersuchung gemeinsam eingesetzt werden, wird auch zukünftig eine fundierte Korrelation der Indikatoren untereinander sowie zur Darmgesundheit schwierig bleiben. Grundsätzlich werden Indikatoren ausgewählt, mit denen versucht wird, die strukturelle und funktionelle Integrität der am Darmökosystem beteiligten Komponenten (Epithel, Immunsystem, Mikrobiota) zu charakterisieren.⁽³⁶⁾ Eine kürzlich veröffentlichte Übersichtsarbeit, die sich leider auf die Anwendung im Humansektor beschränkt, beschreibt solche Methoden, die es erlauben sollen, die „normale“ Funktion des Immunsystems und Darmepithels zu messen als auch eine „gesun-

de“ Darmmikrobiota zu charakterisieren.⁽³⁾ In der Literatur zur Wirkung von Futterzusatzstoffen werden als Indikatoren der Struktur und Funktion der Darmmikrobiota oftmals „Indikatororganismen“ (z. B. Anzahl der Pathogenen/Virulenzgenen, der GRAS/QPS-Organismen, der Mutualisten/Symbionten), Kennzahlen der Mikrobiota-Zusammensetzung (z. B. %G+C-Profil, PMI, Microbial Balance Index, Firmicutes : Bacteroidetes, Lactobacillus : Enterococcus, Diversitätsindizes) oder eine Quantifizierung von Fermentationsendprodukten und Sekundärmetaboliten (Butyrat, Laktat, Propionat, Ammonium, H₂S, etc.) eingesetzt.⁽³⁶⁾ Als Indikatoren für eine „normale“ Epithelstruktur und -funktion halten häufig Vermessungen der Schleimhautmorphologie (u. a. Zottenlänge, Kryptentiefe, Mucosazusammensetzung) sowie der Barrierefunktion (z. B. Zellverbindungen, Transportphysiologie, I-FABP) her.⁽³⁶⁾ In neuerer Zeit werden auch die Expressionsmuster von Epithelzellgenen aufgezeichnet. Eine für günstig erachtete Immunmodulation durch Futterzusatzstoffe wird oftmals durch Quantifizierung bestimmter Immunzellen und ihrer Verhältnisse zueinander sowie durch Messung von Zytokin-konzentrationen belegt.⁽³⁶⁾ Als grundsätzlicher Indikator der Darmgesundheit wird z. T. auch noch der Zustand der Allgemeingesundheit und die Leistung herangezogen.

5 **Wirkungen von Zusatzstoffen auf die Darmgesundheit**

Im Folgenden soll an einigen Beispielen exemplarisch aufgezeigt werden, welche Indikatoren zur Charakterisierung der Darmgesundheit in tierexperimentellen Studien genutzt wurden und welche Effekte auf die Darmgesundheit für verschiedene Futterzusatzstoffe belegt wurden. Für jeden der verwendeten Indikatoren gibt es mindestens eine wissenschaftliche Veröffentlichung für irgendeine Tierart, die den Einfluss des Futterzusatzstoffes belegt.⁽³⁶⁾ Allerdings fehlen sehr häufig Experimente, die die Ergebnisse unter identischen Bedingungen reproduzieren, bzw. andere Studien existieren, die keine oder gegenteilige Effekte aufweisen, so dass nur selten von einer Verallgemeinerbarkeit der Effekte ausgegangen werden kann. Somit muss wohl oder übel in jedem Einzelfall abgewogen werden, ob Futterzusatzstoffe in dem betreffenden Bestand die Darmgesundheit verbessern könnten und wenn ja, welcher Zusatzstoff dafür am ehesten geeignet wäre.

Die nachfolgende Auflistung von Futterzusatzstoffen ist weder als vollständig zu betrachten (- so wurde z. B. auf NSP-hydrolysierende Enzyme und Seltene Erden verzichtet -) noch enthält die Reihenfolge eine Wertung ihres Potentials oder ihrer Bedeutung für das Thema Darmgesundheit.

5.1 Probiotika

In das Darmökosystem greifen Probiotika als eine taxonomisch, metabolisch und bedingt durch ihr Ursprungshabitat sehr heterogene Gruppe nicht pathogener Bakterien ein, die nur funktionell definiert werden. Zur Zeit sind nach der EG-Verordnung 1831/2003 14 Präparate für die Anwendung am Schwein zugelassen (z. T. vorläufig), in denen insgesamt 17 verschiedene Stämme aus 8 Spezies enthalten sind. Diese Stämme sind in der Verschiedenartigkeit ihrer spezifischen Charakteristika wahrscheinlich so einzigartig, dass ihre Wirkungsmechanismen selbst zwischen nahen Verwandten nicht verallgemeinbar noch für andere Stämme vorhersagbar sind. Diese vielfältigen und zeitgleich vorhandenen Wirkungsmechanismen von verschiedenen Stämmen sind wahrscheinlich abhängig von verschiedenen Wirtsfaktoren, den Anwendungsbedingungen des Probiotikums und äußeren Einflussfaktoren. Hinsichtlich ihres Einflusses auf die Darmgesundheit sind vornehmlich positive Effekte auf eine Reduktion der Durchfallhäufigkeit bei abgesetzten Ferkeln belegt, während die Signifikanz von Effekten auf z. B. Steigerung der täglichen Zunahmen oder Senkung der Futteraufwandes weit kritischer gesehen werden muss. Entsprechend der beschriebenen weithin verwendeten Indikatoren für den Nachweis von Effekten auf die Darmgesundheit werden auch in Tierexperimenten beim Schwein Parameter der Stabilisierung der gastrointestinalen Mikrobiota, der Regulation der Epithelzellfunktion und der Immunmodulation untersucht. Als ein Beispiel für die Untersuchung der probiotischen Effekte u. a. auf die Darmgesundheit seien hier die Arbeiten der interdisziplinären DFG-Forschergruppe „Integrative Analyse der Wirkungsmechanismen von Probiotika beim Schwein“ in den Jahren 2001 bis 2007 genannt. Diese Arbeiten bestätigen für zwei probiotische Stämme den Durchfall-senkenden Effekt und belegen auch Effekte auf die Darmmikrobiota wie die Modulation der Zusammensetzung der dominanten bakteriellen Gemeinschaften⁽³⁵⁾, die Verschiebung innerhalb der *Lactobacillus* Population auf Artenebene⁽¹²⁾, die Reduktion der Gruppe der *Enterobacteriaceae*, von best. *E. coli* Serogruppen, von *E. faecalis* und der Chlamydienübertragung von Sau auf die Ferkel,^(24,26,27,39) sowie die Veränderung im Häufigkeitsmuster best. *E. coli* Virulenzgene.⁽³⁴⁾ Weiterhin konnten mit dem Nachweis verstärkter Expression einiger immunologisch relevanter ilealer Gene (z. B. IL-8, FGF-2, TGF•, PPAR•) und dem stammabhängiger Einfluss auf CD8 -positive T-Zellsubpopulationen auch Effekte auf die Regulation der Epithelzellfunktion und immunmodulatorische Wirkungen demonstriert werden, von denen angenommen werden muss, dass sie den Zustand der Darmgesundheit verändert haben.^(26,28,29,30)

5.2 Aminosäuren

Für Tryptophan konnte gezeigt werden, das die Supplementierung unter bestimmten Bedingungen einen Einfluss auf Futteraufnahme, Wachstumsleistung, Verhalten (Stress) und Immunfunktion nimmt.⁽¹⁵⁾ So wird durch moderate Immunstimulation (ver-

schlechterte Stallhygiene, keine Antibiotikasupplementierung) die Haptoglobinkonzentration gesteigert und Plasmatryptophankonzentration reduziert.⁽¹⁵⁾ Nach einem *E. coli* K 88 Challenge reduzierte eine L-Tryptophan-Zulage den Abfall der Futteraufnahme und der Lebendmassezunahme gegenüber der gesunden Kontrollgruppe, allerdings ohne die Anzahl *E. coli*-positiver Tiere zu reduzieren oder die Kotkonsistenz zu verbessern.⁽³⁷⁾

In einer anderen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die diätetische Supplementierung mit 0,08% N-Carbamylglutamat (NCG) oder 0,6% L-Argenin bei Ferkeln, die mit 21 Tagen abgesetzt wurden, das Dünndarmwachstum, die Zottenlänge im Dünndarm, die Kryptentiefe in Jejunum und Ileum, die Anzahl der Gobletzellen, die epitheliale Expression des Hitzeschockproteins 70 (Rolle im Epithelschutz vor Verletzungen) und die Lebendmassezunahmen steigert. Weiterhin wurde durch NCG die Durchfallrate signifikant reduziert.⁽⁴³⁾

Domeneghini et al. (2006) zeigen für 0,5% L-Glutamin-Supplementierung über 4 Wochen bei mit 21 Tagen abgesetzten Ferkeln eine signifikante Verlängerung der Dünndarmzotten und Kryptentiefe sowie eine Zunahme von sich teilenden Epithelzellen und eine Abnahme sterbender Epithelzellen. Sie schließen daraus, dass Glutamin die Schleimhautreparatur, die Barrierefunktion des Darms und die Darmentwicklung fördert.⁽⁶⁾

5.3 Organische Säuren

Durch den Einsatz von organischen Säuren, die im primären Zweck Konservierungsstoffe sind, konnte in vielen Untersuchungen ein positiver Einfluss auf Zunahmen und Futteraufwand beim Schwein gezeigt werden. Für ihre postulierte positive Wirkung auf die Darmgesundheit werden verschiedene Mechanismen diskutiert, wobei relativ große Variationen in dem Effektausmaß bzw. auch gegenteilige Effekte existieren abhängig von Säureart und -dosis, Supplementierungsdauer, Basisdiät, Pufferkapazität, Mikrobiotazusammensetzung, Impfstatus, Infektionsdruck, genetischer Infektionsanfälligkeit, Absetzalter, Leistungslevel und betrieblichen Hygienestandards. Zu den diskutierten positiven Effekten von organischen Säuren auf die Darmgesundheit zählen eine pH-Wert-Senkung der Magendigesta, eine Förderung der Pepsinwirkung, eine Verringerung der mikrobiellen Aktivität, eine verbesserte Nährstoffverdaulichkeit, eine Beeinflussung der Zusammensetzung der Darmmikrobiota sowie Effekte auf die Mukosamasse.

Zum Beispiel konnte in vitro gezeigt werden, dass das Wachstum von coliformen Bakterien im Mageninhalt bei pH 4,5 und im Jejunumgehalt bei pH 5,5 durch Fumarsäure, Ameisensäure, Milchsäure, Benzoesäure, Buttersäure und Propionsäure abhängig von der Säureart unterschiedlich stark gehemmt wurde.⁽¹¹⁾ Tierexperimente konnten analog eine Reduktion von *E. coli* bzw. verschiedenen *E. coli* Serovaren im Caecum bzw. Kot

von Absetzferkeln nachweisen, die z. T. von einer Reduktion der Durchfallinzidenz begleitet wurden.^(10,21,33) Die Effekte von organischen Säuren auf die Zusammensetzung der Mikrobiota sind aber sehr inkonsistent in ihrer Ausprägung oder sogar gegensätzlich in ihrer Orientierung.^(1,22)

5.4 Präbiotika

Nach der Definition von Gibson et al. (2006) ist ein Präbiotikum „... ein selektiv fermentierter Nahrungsbestandteil, der spezifische Veränderungen in der Zusammensetzung und/oder Aktivität der gastrointestinalen Mikroflora bewirkt, die Vorteile bezüglich Wohlbefinden und Gesundheit des Wirtes herbeiführen.“⁽⁹⁾ Allerdings muss beachtet werden, dass eine Selektivität des Substratumsatzes durch nur eine einzelne oder wenige gezielt angesteuerte Bakterienspezies beim Nutztier allgemein und besonders auch beim Schwein für die meisten Substanzen, die als Präbiotika etikettiert werden, nicht der Realität entspricht. Zu den Präbiotika werden fermentierbare Kohlenhydrate („Fermibiotics“) gerechnet, die verschiedenste Polysaccharide (z. B. physikalisch/resistente/retrograde Stärke, NSP), Oligosaccharide (z. B. FOS, GOS, MOS) oder auch Lactulose einschließen. Entsprechend ihrer Definition sind für Präbiotika besonders Effekte auf die Zusammensetzung der Darmmikrobiota beschrieben, allerdings gibt es auch Einzelberichte über verschiedenste andere Wirkungen auf die Darmgesundheit. Zum Beispiel kann durch Einsatz von Carboxymethylcellulose bei abgesetzten Ferkeln im Dünndarm die Glucoseabsorption erhöht ($p = 0,08$), die Carbachol-stimulierte Chloridsekretion verringert ($p < 0,01$) und die jejunale Zottenfläche reduziert ($p < 0,05$) werden.⁽¹⁴⁾

In Untersuchungen von Konstantinov et al. (2006) führte eine mit fermentierbaren Kohlenhydraten (Mais-/Weizenstärke, Zuckerrüben, Inulin, Lactulose) angereicherte Diät über 10 Tage bei abgesetzten Ferkeln zu einer Veränderung in der Zusammensetzung der dominanten Mikrobiota im Ileum, die sich im Einzelnen besonders in der Zunahme von *Lactobacillus reuteri* und *L. amylovorus* im Ileum zeigte.⁽¹³⁾ Während Maisstärke auch bei wachsenden Schweinen diesen fördernden Effekt auf die *Lactobacillus*-Population zeigte, reduzierte Lignocellulose die Anzahl von *L. amylovorus* und steigerte im Gegenzug die Bifidobakterienzahl.⁽¹⁷⁾ In diesen Versuchen wurde durch Maisstärke und Lignocellulose auch die Anzahl von dominanten Bakterienspezies im Ileum erhöht, während Pektin einen gegenteiligen Effekt hatte, der folgerichtig auch durch eine geringere Konzentration an flüchtigen Fettsäuren begleitet wurde. Positive Effekte auf die Bifidobakterienpopulation aber auch die Zahl von *Enterobacteriaceae* durch die Supplementierung mit Cellulose zeigen auch Untersuchungen von Owusu-Asiedu et al. (2006), während Guarkernmehl die Zahl von Laktobazillen aber auch Clostridien förderte.⁽²⁰⁾

5.5 Distillers dried grains with solubles (DDGS, getrocknete Getreideschlempe)

DDGS hat einen hohen Gehalt an ADF, NDF, Gesamtnahrungsfasern sowie verdaulichem Phosphor und kann bis zu einem Anteil von 30% der Diät ohne negative Effekte auf die Wachstumsleistung bei Ferkeln eingesetzt werden. Aufgrund seines verbleibenden Gehaltes an Hefezellkomponenten wird über immunmodulierende Aktivitäten von DDGS diskutiert.⁽³²⁾

Begrenzt antimikrobielle Effekte abhängig von der Infektionsdosis in ein *Lawsonia intracellularis*-Challengemodell konnten bislang nur in Untersuchungen von Whitney et al. (2006a, b) demonstriert werden.^(40,41) Der Einsatz von 10% DDGS bei Ferkeln, die mit 8×10^8 Lawsonien infiziert wurden, konnte die Prävalenz, den Schweregrad und die Länge der Läsionen in Ileum und Colon sowie den Anteil infizierter Zellen reduzieren, während bei einer doppelt so hohen Infektionsdosis weder 10% noch 20% DDGS diese Wirkung zeigen konnte.

5.6 Zink

Auch für Zink konnten abhängig von der Konzentration und der Zinkverbindung verschiedene Effekte auf die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota beim Schwein belegt werden. In Untersuchungen von Pieper et al. (2010) führten Konzentrationen von 50 ppm Zink zur Verringerung der Gesamtbakterienzahl und der Zahl von Enterobakterien im Ileum, während Konzentrationen von 2500 ppm den Anteil von Bakterien aus dem sogenannten Clostridien Cluster IV und XIVa erhöhten sowie die Ammoniakkonzentration verringerten.⁽²³⁾ Konzentrationen von 3000 ppm Zink konnten ebenfalls die ileale Zusammensetzung verschiedener Gattungen von Milchsäurebakterien beeinflussen.⁽³⁸⁾

5.7 Phytobiotika

Phytobiotika bzw. „Botanicals“ stellen eine sehr heterogene Gruppe dar, umfassen eine große Vielfalt von Kräutern und Gewürzen und sind vornehmlich ätherische Öle. Sie können nach Windisch et al. (2008) grob als Verbindungen pflanzlichen Ursprungs umrissen werden, die „in die Diät integriert werden, um durch die Verbesserung von Futtereigenschaften, durch Förderung der Wachstumsleistung und durch die Steigerung der tierischen Lebensmittelqualität die Produktivität von Nutztieren zu steigern.“⁽⁴²⁾ Ihre Klassifizierung erfolgt u. a. nach Gesichtspunkten der Herkunft und der verwendeten Aufbereitungstechniken. Beide Kriterien sowie die Art als auch der Anteil der tatsächlich genutzten Pflanzenteile, die geographische Ursprungsregion und die Erntesaison beeinflussen die Konzentration und die Art der letztendlich enthaltenen aktiven Substanzen.

Obwohl viele Studien antioxidative und antimikrobielle Wirkung in vitro demonstrieren, sind entsprechende Belege aus in vivo Untersuchungen bislang nur sehr begrenzt verfügbar. Eine Übersicht über tierexperimentelle Studien, die zumindest in bestimmtem Ausmaß eine Wirkung von phyto-genen Zusatzstoffen hinsichtlich der Reduktion bakterieller Zellzahlen und Fermentationsprodukten, einer verringerten Aktivität des Darm-assoziierten Lymphsystems (GALT) und einer vermehrten Mucusproduktion belegen, findet sich bei Windisch et al. (2008).⁽⁴²⁾

Exemplarisch sei hier eine Arbeit von Castillo et al. (2006) zitiert, in der ein Pflanzenextrakt die *Lactobacillus*-Population und den Quotienten aus *Lactobacillus* spp. zu *Enterobacteriaceae* sogar stärker fördern konnte als ein Fütterungsantibiotikum.⁽²⁾ In einer anderen Untersuchung konnten 0,08% Sicklepodsamen (*Cassiae torae*) bei Absetzferkeln die Serumkonzentration von IL-1•, IL-2, IL-6, IgG, IgA, IgM sowie die Expression von IL-1• und IL-2 Genen in Lymphknoten und mononukleären Blutzellen (PBMC) als auch die Expression des IL-1• Gens in der Jejunummucosa steigern, welches von den Autoren als Anzeichen einer Immunstimulierung gedeutet wurde.⁽⁴⁾

5.8 Medium chain fatty acids (MCFA)

Wie für die anderen diskutierten Futterzusatzstoffe werden auch für MCFA antimikrobielle Effekte auf der einen als auch eine Beeinflussung der Darmschleimhautmorphologie auf der anderen Seite propagiert, die zumeist durch in vitro Untersuchungen belegt sind. So konnten kürzlich Messens et al. (2010) in einem kontinuierlichen Kultursystem des porcinen Caecums demonstrieren, dass Natriumcaprylat eine signifikante Reduktion coliformer Bakterien und ebenso von einem zusätzlich inokulierten *Salmonella* Typhimurium-Stamm hervorrufen kann, ohne die Zahl der Gesamtanaeroben und der Milchsäurebakterien wesentlich zu beeinträchtigen.⁽¹⁶⁾ In vivo hatte auch der Einsatz von Köcherblümchen-Samen (*Cuphea lanceolata* und – *ignea*) gemeinsam mit Lipasen einen wenn auch inkonsistenten Einfluss auf die Zahl coliformer Bakterien bei abgesetzten Ferkeln und führte zu signifikant längeren Zotten, kürzeren Krypten sowie einer geringeren Anzahl von intraepithelialen Lymphozyten im Dünndarm.⁽⁵⁾

5.9 Spray dried porcine plasma (SDPP)

Ein Effekt auf die Darmgesundheit wird für sprühgetrocknetes Schweineplasma meistens im Zusammenhang mit einer postulierten immunmodulierenden Wirkungsweise untersucht, die sowohl direkt durch Wechselwirkung der biologisch aktiven Substanzen mit dem mucosalen Immunzellen als auch indirekt durch Veränderung der Mikrobiotazusammensetzung oder einer verringerten Bindung von Pathogenen an die Schleimhaut verursacht werden kann. In einem Rattenmodell einer leichten Darmentzündung hervorgerufen durch intraperitoneale Injektion von *Staphylococcus aureus* Enterotoxin B

konnte SDPP über eine verminderte Zahl von aktivierten T-Lymphozyten, natürliche Killerzellen und ••-T-Zellen sowie eine verstärkte Expression der Gene für die Zonula occludens und •-Catenin die Toxin-vermittelte proinflammatorische Immunreaktion sowie eine Permeabilitätserhöhung des Epithel abmildern.⁽¹⁸⁾ Ähnliche Effekte werden auch von Absetzferkeln berichtet, bei denen der Einsatz von 6% SDPP den Anteil von Blutmonozyten, von Makrophagen in Peyerschen Plaques und ileokolische Lymphknoten, von B-Lymphozyten und ••-T-Zellen in ileokolischen Lymphozyten sowie von intraepithelialen Lymphozyten reduzierte.⁽¹⁹⁾

6 **Schlussfolgerungen**

Über die Jahre wurden vielfältige Wirkungsmechanismen postuliert und Effekte von Futterzusatzstoffen auf die Darmgesundheit beschrieben, ohne dass diese konsistent zu reproduzieren waren. Dies liegt zum Teil an den experimentellen Schwierigkeiten, diese Mechanismen auch in adäquaten und relevanten in vivo-Studien zu untersuchen. Auch deswegen sollte für eine realistische und individuelle Beurteilung der Wirkung von Futterzusatzstoffen auf die Darmgesundheit in Zukunft intensiv das Ausmaß der Korrelation zwischen den einzelnen postulierten Indikatoren und dem tatsächlich vorliegenden Niveau der Darmgesundheit charakterisiert werden, um aussagekräftige, verlässliche und sowohl sensitive und spezifische Messparameter zu bestimmen.

Um die Darmgesundheit sicherzustellen, scheint einer "gesunden" Darmmikrobiota eine zentrale Rolle zuzukommen, da die Darmbakterien im Wechselspiel untereinander als auch mit dem Wirt und dessen Fütterung bzw. Umwelt eine Vielzahl von metabolischen, morphologischen und immunologischen Prozessen beeinflussen. Allerdings ist es zurzeit aufgrund unseres limitierten Verständnisses für dieses komplexe Ökosystem noch nicht möglich die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota dauerhaft und mit der wünschenswerten Spezifität durch Elimination oder Hinzufügung einer einzelnen Bakterienart zu verändern, selbst wenn durch die Wissenschaft ein überzeugender Zusammenhang zwischen einer bestimmten Art und einer Erkrankung bzw. bestimmten Gesundheitsvorteilen ermittelt wurde.

Letztendlich werden trotz zunehmendem Wissen um die Wechselwirkungen zwischen allen beteiligten Faktoren, die für Darmgesundheit und Allgemeingesundheit verantwortlich sind, auch in Zukunft noch immense Anstrengungen notwendig sein, um die Komplexität des Systems zu verstehen, und letztlich einen situationsadäquaten und gezielten Einsatz von Futterzusatzstoffen zu ermöglichen.

7 Literatur

1. Canibe, N., Engberg, R. M., and Jensen, B. B. (2001). An overview of the effect of organic acids on the gut flora and gut health. *In*: 13-10-2001
2. Castillo, M, Martin-Orue, SM, Roca, M, Manzanilla, EG, Badiola, I, Perez, JF, and Gasa, J (2006). The response of gastrointestinal microbiota to avilamycin, butyrate, and plant extracts in early-weaned pigs. *Journal of Animal Science* **84** (10): 2725 - 2734.
3. Cummings, JH, Antoine, JM, Azpiroz, F, Bourdet-Sicard, R, Brandtzaeg, P, Calder, PC, Gibson, GR, Guarner, F, Isolauri, E, Pannemans, D, Shortt, C, Tuijelaars, S, and Watzl, B (2004). PASS-CLAIM - Gut health and immunity. *European Journal of Nutrition* **43** (Supplement 2): ii118 - ii173.
4. Deng, ZY, Zhang, JW, Wu, GY, Yin, Y, Ruan, Z, Li, TJ, Chu, WY, Kong, XF, Zhang, YM, Fan, YW, Liu, R, and Huang, RL (2007). Dietary supplementation with polysaccharides from Semen cassiae enhances immunoglobulin production and interleukin gene expression in early-weaned piglets. *Journal of the Science of Food and Agriculture* **87** (10): 1868 - 1873.
5. Dierick, NA, Decuyper, JA, and Degeyter, I (2003). The combined use of whole *Cuphea* seeds containing medium chain fatty acids and an exogenous lipase in piglet nutrition. *Archives of Animal Nutrition* **57** (1): 49 - 63.
6. Domeneghini, C, Di, GA, Bosi, G, and Arrighi, S (2006). Can nutraceuticals affect the structure of intestinal mucosa? Qualitative and quantitative microanatomy in L-glutamine diet-supplemented weaning piglets. *Vet Res Commun.* **30** (3): 331 - 342.
7. Eberl, G (2010). A new vision of immunity: homeostasis of the superorganism. *Mucosal Immunol* **3** (5): 450 - 460.
8. European Parliament and the Council of the European Union (18-10-2003). Regulation (EC) No 1831/2003 of the European Parliament and of the Council of 23 September 2003 on additives for use in animal nutrition. 1831/2003: 29 - 43
9. Gibson, G. R. and Rastall, R. (2006). *Prebiotics: development and application*. Chichester: John Wiley & Sons,
10. Guggenbuhl, P., Seon, A., Quintana, A. Pinon, and Nunes, C. Simoes (2007). Effects of dietary supplementation with benzoic acid (VevoVitalâ) on the zootechnical performance, the gastrointestinal microflora and the ileal digestibility of the young pig. *In*: *Livestock Science. 10th International Symposium on Digestive Physiology in Pigs, Denmark 2006, Part 1*, 218 - 221
11. Jensen, B. B., Hojberg, O., Mikkelsen, L. L., Hedemann, M. S., and Canibe, N. (2003). Enhancing intestinal function to treat and prevent intestinal disease. *In*: *Proceedings of the 9th International Symposium on Digestive Physiology in Pigs*.
12. Klär, Irina (2008). Einfluss der Verfütterung des Probiotikums *E. faecium* NCIMB 10415 im frühen postnatalen Stadium auf die Zusammensetzung und Stoffwechselaktivität der gastrointestinalen Mikrobiota bei Ferkeln. **Inaugural-Dissertation**. Institut für Tierernährung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin, Berlin: 1 - 227.
13. Konstantinov, SR, Awati, A, Smidt, H, Williams, BA, Akkermans, ADL, and de Vos, WM (2004). Specific Response of a Novel and Abundant *Lactobacillus amylovorus*-Like Phylotype to Dietary Prebiotics in the Guts of Weaning Piglets. *Appl. Environ. Microbiol.* **70** (7): 3821 - 3830.
14. Lalles, JP, Boudry, G, Favier, C, and Seve, B (2006). High-viscosity carboxymethylcellulose reduces carbachol-stimulated intestinal chloride secretion in weaned piglets fed a diet based on skimmed milk powder and maltodextrin. *Br J Nutr* **95** (3): 488 - 95.

15. Le Floc'h, N, Jondreville, C, Matte, JJ, and Seve, B (2006). Importance of sanitary environment for growth performance and plasma nutrient homeostasis during the post-weaning period in piglets. *Arch Anim Nutr.* **60** (1): 23 - 34.
16. Messens, W, Goris, J, Dierick, N, Herman, L, and Heyndrickx, M (2010). Inhibition of *Salmonella typhimurium* by medium-chain fatty acids in an in vitro simulation of the porcine cecum. *Veterinary Microbiology* **141** (1-2): 73 - 80.
17. Metzler, B, Vahjen, W, Baumgärtel, T, Rodehutschord, M, and Mosenthin, R (2009). Changes in bacterial populations in the ileum of pigs fed low-phosphorus diets supplemented with different sources of fermentable carbohydrates. *Animal Feed Science and Technology* **148** (1): 68 - 89.
18. Moreto, M and Perez-Bosque, A (2009). Dietary plasma proteins, the intestinal immune system, and the barrier functions of the intestinal mucosa. *Journal of Animal Science* **87** (14_suppl): E92 - 100.
19. Nofrarias, M, Manzanilla, EG, Pujols, J, Gibert, X, Majo, N, Segales, J, and Gasa, J (2006). Effects of spray-dried porcine plasma and plant extracts on intestinal morphology and on leukocyte cell subsets of weaned pigs. *Journal of Animal Science* **84** (10): 2735 - 2742.
20. Owusu-Asiedu, A, Patience, JF, Laarveld, B, Van Kessel, AG, Simmins, PH, and Zijlstra, RT (2006). Effects of guar gum and cellulose on digesta passage rate, ileal microbial populations, energy and protein digestibility, and performance of grower pigs. *J. Anim Sci.* **84** (4): 843 - 852.
21. Partanen, K, Siljander-Rasi, H, Pentikäinen, J, Pelkonen, S, and Fossi, M (2007). Effects of weaning age and formic acid-based feed additives on pigs from weaning to slaughter. *Archives of Animal Nutrition* **61** (5): 336 - 356.
22. Partanen, KH and Mroz, Z (1999). Organic acids for performance enhancement in pig diets. *Nutrition Research Reviews* **12** (01): 117 - 145.
23. Pieper, R., Vahjen, W., Neumann, K., and Zentek, J. (2010). Dose-dependent effects of dietary zinc oxide on bacterial communities and metabolic profiles in the ileum of weaned pigs. *In: Proceedings of the 14th Congress of the European Society of Veterinary and Comparative Nutrition.* 1906
24. Pollmann, M, Nordhoff, M, Pospischil, A, Tedin, K, and Wieler, LH (2005). Effects of a probiotic strain of *Enterococcus faecium* on the rate of natural chlamydia infection in swine. *Infect Immun* **73** (7): 4346 - 53.
25. Round, JL and Mazmanian, SK (2009). The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* **9** (5): 313 - 323.
26. Scharek, L, Altherr, BJ, Tolke, C, and Schmidt, MFG (2007). Influence of the probiotic *Bacillus cereus* var. *toyoi* on the intestinal immunity of piglets. *Veterinary Immunology and Immunopathology* **120** (3-4): 136 - 147.
27. Scharek, L, Guth, J, Reiter, K, Weyrauch, KD, Taras, D, Schwerk, P, Schierack, P, Schmidt, MF, Wieler, LH, and Tedin, K (2005). Influence of a probiotic *Enterococcus faecium* strain on development of the immune system of sows and piglets. *Vet Immunol Immunopathol.* **105** (1-2): 151 - 161.
28. Scharek, L, Guth, J, Reiter, K, Weyrauch, KD, Taras, D, Schwerk, P, Schierack, P, Schmidt, MFG, Wieler, LH, and Tedin, K (2005). Influence of a probiotic *Enterococcus faecium* strain on development of the immune system of sows and piglets. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **105**: 151 - 161.
29. Schierack, P, Wieler, LH, Taras, D, Herwig, V, Tachu, B, Hlinak, A, Schmidt, MFG, and Scharek, L (2007). *Bacillus cereus* var. *toyoi* enhanced systemic immune response in piglets. *Veterinary Immunology and Immunopathology* **118** (1-2): 1 - 11.

30. Scholven, J, Taras, D, Sharbati, S, Schön, J, Gabler, C, Huber, O, Meyer zum Büschenfelde, D, Blin, N, and Einspanier, R (2009). Intestinal Expression of TFF and Related Genes During Postnatal Development in a Piglet Probiotic Trial. *Cellular Physiology and Biochemistry* **23** (1-3): 143 - 156.
31. Sekirov, I and Finlay, BB (2009). The role of the intestinal microbiota in enteric infection. *The Journal of Physiology* **587** (17): 4159 - 4167.
32. Stein, HH and Shurson, GC (2009). BOARD-INVITED REVIEW: The use and application of distillers dried grains with solubles in swine diets. *Journal of Animal Science* **87** (4): 1292 - 1303.
33. Taras, D., Hellweg, P., Kraatz, M., Lubke-Becker, A., Männer, K., Zentek, J., and Simon, O. (2006). Relevance of dietary benzoic acid for the composition of intestinal microbiota of weaned piglets. *In: Proceeding sof the International Conference "Sustainable Animal Health through Eubiosis - Relevance for Man".* 13 (Abstr.) -
34. Taras, D, Vahjen, W, Macha, M, and Simon, O (2006). Performance, diarrhea incidence, and occurrence of *Escherichia coli* virulence genes during long-term administration of a probiotic *Enterococcus faecium* strain to sows and piglets. *J. Anim Sci.* **84** (3): 608 - 617.
35. Taras, D, Vahjen, W, and Simon, O (2007). Probiotics in pigs -- modulation of their intestinal distribution and of their impact on health and performance. *Livestock Science* **108** (1-3): 229 - 231.
36. Taras, D (2009). The desired ideal: healthy gut and microbiota stability. *Lohmann Information* **44** (1): 30 - 38.
37. Trevisi, P, Melchior, D, Mazzoni, M, Casini, L, De, FS, Minieri, L, Lalatta-Costerbosa, G, and Bosi, P (2009). A tryptophan-enriched diet improves feed intake and growth performance of susceptible weanling pigs orally challenged with *Escherichia coli* K88. *J Anim Sci* **87** (1): 148 - 156.
38. Vahjen, W, Pieper, R, and Zentek, J (2010). Bar-Coded Pyrosequencing of 16S rRNA Gene Amplicons Reveals Changes in Ileal Porcine Bacterial Communities Due to High Dietary Zinc Intake. *Applied and Environmental Microbiology* **76** (19): 6689 - 6691.
39. Vahjen, W, Taras, D, and Simon, O (2007). Effect of the Probiotic *Enterococcus faecium* NCIMB10415 on Cell Numbers of Total *Enterococcus* spp., *E. faecium* and *E. faecalis* in the Intestine of Piglets. *Curr. Issues Intestinal Microbiol.* **8**: 1 - 8.
40. Whitney, MH, Shurson, GC, and Guedes, RC (2006). Effect of dietary inclusion of distillers dried grains with solubles on the ability of growing pigs to resist a *Lawsonia intracellularis* challenge. *Journal of Animal Science* **84** (7): 1860 - 1869.
41. Whitney, MH, Shurson, GC, and Guedes, RC (2006). Effect of including distillers dried grains with solubles in the diet, with or without antimicrobial regimen, on the ability of growing pigs to resist a *Lawsonia intracellularis* challenge. *Journal of Animal Science* **84** (7): 1870 - 1879.
42. Windisch, W, Schedle, K, Plitzner, C, and Kroismayr, A (2008). Use of phytogetic products as feed additives for swine and poultry. *Journal of Animal Science* **86** (14_suppl): E140 - E148.
43. Wu, X, Ruan, Z, Gao, Y, Yin, Y, Zhou, X, Wang, L, Geng, M, Hou, Y, and Wu, G (2010). Dietary supplementation with L-arginine or N-carbamylglutamate enhances intestinal growth and heat shock protein-70 expression in weanling pigs fed a corn- and soybean meal-based diet. *Amino Acids* **39** (3): 831 - 839.

Auszug aus der anschließenden Diskussion mit dem Autor:

Frage 1: Ihre vorgestellten Versuche waren monofaktionell angesetzt, müssen nicht auch Interaktionen von Zusatzstoffen untersucht werden?

Antwort: Zunächst müssen die einfacheren Fragestellungen erfolgen, d.h. welche Wirkung resultiert aus dem jeweiligen Zusatzstoff und ist sie reproduzierbar. Multifaktorielle Untersuchungen sind derzeit noch zu ungenau.

Frage 2: Laut Ihren Ausführungen ist bei Probiotika in Ihren Versuchen lediglich eine Reduzierung des Durchfallgeschehens erkennbar.

Antwort: Das ist richtig, es konnten in den Versuchen aber auch etliche Wirkzusammenhänge identifiziert werden.

Frage 3: Können Zusatzstoffe Antibiotika auf längere Zeit ersetzen?

Antwort: In erster Linie sind Haltung und Management entscheidend für die Darmgesundheit (80%). Antibiotika sind zum gewissen Anteil ersetzbar durch Zusatzstoffe. Dazu muss man allerdings erst wissen, welcher betriebsspezifische Erreger vorhanden ist. Dies ist bislang sehr selten der Fall. Insgesamt weiß man noch zu wenig über die Wirkungsweisen der Zusatzstoffe in Bezug auf die Darmgesundheit.

Auszug aus der anschließenden Diskussion mit dem Autor:

Frage 1: Ihre vorgestellten Versuche waren monofaktionell angesetzt, müssen nicht auch Interaktionen von Zusatzstoffen untersucht werden?

Antwort: Zunächst müssen die einfacheren Fragestellungen erfolgen, d.h. welche Wirkung resultiert aus dem jeweiligen Zusatzstoff und ist sie reproduzierbar. Multifaktorielle Untersuchungen sind derzeit noch zu ungenau.

Frage 2: Laut Ihren Ausführungen ist bei Probiotika in Ihren Versuchen lediglich eine Reduzierung des Durchfallgeschehens erkennbar.

Antwort: Das ist richtig, es konnten in den Versuchen aber auch etliche Wirkzusammenhänge identifiziert werden.

Frage 3: Können Zusatzstoffe Antibiotika auf längere Zeit ersetzen?

Antwort: In erster Linie sind Haltung und Management entscheidend für die Darmgesundheit (80%). Antibiotika ist zum gewissen Anteil ersetzbar durch Zusatzstoffe. Dazu muss man allerdings erst wissen, welcher betriebsspezifische Erreger vorhanden ist. Dies ist bislang sehr selten der Fall. Insgesamt weiß man noch zu wenig über die Wirkungsweisen der Zusatzstoffe in Bezug auf die Darmgesundheit.