Ernährungsforum

des Instituts Danone Ernährung für Gesundheit e. V.

Umgeschrieben: Das Drehbuch der Immunabwehr

Neue Fakten zum Entstehen ernährungsabhängiger Krankheiten und zu Aspekten der Prävention

14. und 15. Juli 2005

Universität Hohenheim,
Stuttgart

INSTITUT DANONE
Ernährung für Gesundheit e.V.
DEUTSCHLAND

Sonderdruck der „Aktuellen Ernährungsmedizin", Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart - New York

Ein Trio führt Regie

Zusammenspiel von intestinalem Immunsystem, Darmflora und Ernährung als Faktoren für Gesundheit und gesundheitliches Wohlbefinden

S. C. Bischoff

Directed by a Trio

The Intestinal Immune System, Gut Flora, and Diet are Interacting Factors for Health and Wellbeing

Zusammenfassung

Das Darmimmunsystem, die Darmflora und die Ernährung stehen in enger Beziehung zueinander. Der Darm enthält zwei Drittel aller Immunzellen des Körpers, die eine potente Barriere gegen die Mikrobenmassen des Darms bilden. Störungen der Darmbarriere können Krankheiten inner- und außerhalb des Darms verursachen, zum Beispiel Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa, bösartige Tumoren, das Reizdarmsyndrom, bestimmte rheumatische Krankheiten und Allergien. Andererseits stimuliert die Darmflora das Immunsystem und ist notwendig für den Aufbau und den Erhalt einer normalen Immunabwehr. Inwieweit die Ernährung, etwa mittels Probiotika oder Immunonutrition, die Darmflora und das Darmimmunsystem modulieren kann, wird zurzeit erforscht.

Schlüsselwörter

Darmimmunsystem · Darmflora · Immunonutrition

Abstract

There is a close connection between the immune system of the gut, intestinal bacteria, and diet. Two thirds of all immune cells of the human body are located within the gut, representing a potent barrier against the bacteria. Disturbances of the gut barrier can lead to diseases which can manifest within and outside the gut, e. g . as Crohn's disease, Colitis ulcerosa, malignant tumours, irritable bowl disease, some rheumatic diseases, and allergies. On the other hand the intestinal bacteria stimulate the immune system and are necessary for the generation and maintenance of the normal immune defence. How far diet e. g. with probiotics or immunonutrition can modulate the intestinal bacteria or the immune system of the gut is currently under investigation.

Key words

Intestinal immune system · intestinal flora · immunonutrition

Immunsystem, Ernährung und Darmflora sind drei Faktoren im Darm, die in enger Wechselwirkung zueinander stehen. Zum Beispiel gibt es Versuche, das Immunsystem mittels Ernährung positiv zu beeinflussen, zum einen über das eher noch spekulative Gebiet der Immunonutrition, zum anderen über probiotische Bakterien (Abb. **1**). Die Kulturen sind schon seit Jahrhunderten etwa aus dem Kefir bekannt und galten schon immer als gesundheitsfördernd. Die Details dieses Phänomens werden jedoch erst jetzt nachgearbeitet.

Wechselwirkungen bestehen auch zwischen der Darmflora und dem Immunsystem. So hat eine im Tiermodell erzeugte Darmsterilität eine schwere Immundefizienz zur Folge. Das heißt: Ohne das Wechselspiel von Darmflora und Immunsystem kann sich das Immunsystem nicht richtig entwickeln. Des Weiteren spielt die Darmflora vermutlich bei einer Reihe von Krankheitsbildern eine Rolle: Dazu gehören die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, das Reizdarmsyndrom, Krebserkrankungen, Allergien und rheumatische Erkrankungen.

Institutsangaben
Lehrstuhl für Ernährungsmedizin und Prävention, Universität Hohenheim, Stuttgart

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. Stephan C. Bischoff · Universität Hohenheim · Lehrstuhl Ernährungsmedizin und Prävention · Fruwirthstraße 12 · 70593 Stuttgart · Tel.: 0711/459-4100 · E-mail: Bischoff.stephan@uni-hohenheim.de

Bibliografie
Aktuel Ernaehr Med 2006; 31, Supplement 2: S112 – S114 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2006-932647
ISSN 1862-0736

Das Institut Danone Ernährung für Gesundheit e. V.

Das Institut Danone e. V. wurde im November 1992 durch die Danone Deutschland GmbH gegründet. Als unabhängige Einrichtung greift das Institut aktuelle Themen im Bereich Ernährungsmedizin und Gesundheit auf und fördert ausgewählte Forschungsprojekte. Ziel ist es, ernährungsbedingte Probleme in der Bevölkerung zu erkennen und zu einer zeitgemäßen Ernährungsaufklärung beizutragen. Dabei arbeitet das Institut Danone e. V. völlig werbe- und produktneutral. Damit leistet Danone einen Beitrag, der weit über die Herstellung von Joghurt hinausgeht.

Der Verein fördert die Forschung und bietet Wissenschaftlern, Ärzten, Pädagogen und der Öffentlichkeit eine anerkannte Dialogplattform sowie Zugang zu aktuellen ernährungswissenschaftlichen, -psychologischen und -medizinischen Erkenntnissen.

Das Institut Danone e. V. ist eingebunden in ein internationales Netzwerk. Weltweit gibt es 15 eigenständige Danone Institute.

Das Institut Danone e. V. ist ein unabhängiges Institut und als gemeinnütziger Verein eingetragen. Namhafte internationale Experten bilden Vorstand und wissenschaftlichen Beirat. Über die Auswahl der Projekte und fördernswerten Forschungsvorhaben entscheidet der Vorstand auf Basis der Empfehlungen, die vom Beirat unterbreitet werden. Auf diese Weise erfolgt eine gezielte Unterstützung vor allem solcher Forschungsvorhaben, die einen Nutzen für breite Teile der Bevölkerung versprechen. Die strategische und administrative Koordination der Aktivitäten erfolgt durch die Geschäftsstelle.

Das Institut Danone e. V. entwickelt Informationsmaterialien für die medizinische Praxis, für Pädagogen, Eltern und Kinder im Kindergarten und Grundschulalter.

Bibliografie
Aktuel Ernaehr Med 2006; 31, Supplement 2: S159 – S160 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2006-940017
ISSN 1862-0736

Vorstand

Marion Fürst
Danone GmbH, München

Prof. Dr. Heinrich Kasper
Medizinische Universitätsklinik Würzburg

Frederic Réné
Forschung und Entwicklung, Danone GmbH, Rosenheim

Thomas Reuther
Danone GmbH, München

Henner Rinsche
Danone GmbH, München

Prof. Dr. Günther Wolfram
Departement für Lebensmittel und Ernährung
der Technischen Universität München-Weihenstephan

Leiterin der Geschäftsstelle

Maria C. Airainer

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. Kurt Baerlocher
Ostschweizerisches Kinderspital, St. Gallen

Prof. Dr. Christian A. Barth
Deutsches Institut für Ernährungsforschung,
Bergholz-Rehbrücke

Dr. Heiner Boeing
Deutsches Institut für Ernährungsforschung,
Bergholz-Rehbrücke

Prof. Dr. Helmut F. Erbersdobler
Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde
der Universität Kiel

Prof. Dr. Hans Hauner
Else-Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin,
München

Prof. Dr. Helmut Heseker
Dep. Sport & Gesundheit, Fakultät Naturwissenschaft,
Universität Paderborn

Prof. Dr. Berthold Koletzko
Dr. von Haunersches Kinderspital, Universität München

Prof. Wolfgang Langhans
Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Zürich,
Schwerzenbach

PD Dr. Rémy Meier
Kantonspital Liestal

Prof. Dr. Volker Pudel
Ernährungsphysiologische Forschungsstelle
der Universität Göttingen

Prof. Dr. Jürgen Schrezenmeir
Institut für Physiologie und Biochemie der Ernährung,
Bundesanstalt für Milchforschung, Kiel

Prof. Dr. Florian Schweigert
Institut für Ernährungswissenschaft, Potsdam

Tatiana Steiler
Danone Forschungszentrum Vitapole, Paris

Prof. Dr. Pablo Steinberg
Institut für Ernährungswissenschaft, Universität Potsdam

Prof. Dr. Hans Steinhart
Institut für Biochemie und Lebensmittelchemie
der Universität Hamburg

Prof. Dr. Radvan Urbanek
Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Wien

Gesund durch starke Abwehrkräfte

Healthy by a Strong Immune System

Ein intaktes und perfekt funktionierendes Immunsystem ist der Schlüssel zu Gesundheit und Wohlbefinden. Daran besteht aus wissenschaftlicher Sicht nicht der geringste Zweifel. Mit seinen Milliarden von Zellen und verschiedensten Immunstoffen bildet es ein schlagkräftiges Instrumentarium – stets bereit, auf Bedrohungen wie etwa pathogene Erreger oder entartete Körperzellen zu reagieren. Schwächelt die körpereigene Abwehr, bedeutet dies weniger Schutz – und oftmals freie Bahn für akute oder chronische Erkrankungen. Sie zu stärken, ist daher ein wirksames Mittel der Prävention. Worauf es dabei ankommt, ist schon seit Jahren Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Forschung.

Dabei hat sich immer klarer gezeigt, dass die Stärke der Abwehrkraft nicht nur durch die Aktivität der primären Immunorgane wie Knochenmark, Milz oder Thymus bestimmt wird. Von zentraler Bedeutung ist in diesem Zusammenhang vielmehr auch der Magen-Darm-Trakt. Rund zwei Drittel des Immunsystems sind in diesem Bereich lokalisiert. Außerdem hat sich gezeigt, dass die permanente Wechselwirkung mit den dort angesiedelten Bakterien eine entscheidende Voraussetzung für die optimale Entwicklung der Immunabwehr darstellt. Faktoren, die Art und Zusammensetzung der Darmflora verändern können, haben daher auch großen Einfluss auf die Funktion des Immunsystems und damit auf unsere Gesundheit.

Im Umkehrschluss bedeutet dies aber auch, dass jegliche Störung im Magen-Darm-Trakt weit mehr nach sich zieht als nur Darmerkrankungen. Es gibt in der Tat eine ganze Reihe von Beispielen für häufig auftretende Erkrankungen, bei denen man gelernt hat, welch große Bedeutung das Zusammenspiel von Ernährung, Darmflora und Immunsystem für deren Pathogenese hat. Es ist also sicher an der Zeit, diese Interaktionen zu diskutieren, um ein neues Verständnis für das Entstehen von Krankheiten wie Rheuma, Allergien oder sogar Krebs zu schaffen und entsprechende Strategien für deren Prävention zu etablieren.

Das Institut Danone Ernährung für Gesundheit e. V. hat sich im Rahmen seines siebten Journalisten-Workshops dieser wichtigen Thematik angenommen – in Kooperation mit dem von Prof. Dr. med. Stephan Bischoff geleiteten Lehrstuhl für Ernährungsmedizin und Prävention an der Universität Hohenheim, einer wissenschaftlichen Einrichtung, die auf diesem Gebiet forscht und arbeitet. Die vorliegende Dokumentation der Veranstaltung informiert aktuell und umfassend über alle wesentlichen Aspekte und macht damit die spannenden Forschungsergebnisse auch der breiten Öffentlichkeit zugänglich.

Die Herausgeber
Institut Danone Ernährung für Gesundheit e. V.

Bibliografie
Aktuel Ernaehr Med 2006; 31, Supplement 2: S111 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2006-940003
ISSN 1862-0736

Wenn der Darm hysterisch wird

Reizdarmsyndrom: Gestörte Kommunikation zwischen Darm, Mikroflora und Nervensystem?

M. Schemann

When the Gut Becomes Hysteric
Iirritable Bowl Syndrome: A Disturbed Communication between the Gut, Intestinal Microflora, and the Nervous System?

Zusammenfassung

Das Reizdarmsyndrom ist eine der häufigsten funktionellen Darmstörungen. Die Symptomatik besteht aus Bauchschmerzen, Stuhlunregelmäßigkeiten und Blähungen, aber auch extraintestinale Beschwerden wie Kopfschmerzen, Depressionen und Angstzustände können auftreten. Die Ursachen liegen in einer viszeralen Hypersensibilität, Motilitäts- und Sekretionsstörungen, veränderter Mikroflora und postinfektiösen Änderungen. Hierbei spielen Störungen in unserem Darmnervensystem eine zentrale Rolle. Neue therapeutische Ansätze versuchen diese Fehlfunktionen durch Eingriff in serotonerge Übertragungsmechanismen zu normalisieren. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass eine pharmakologische Beeinflussung der Wirkung anderer Transmitter und Neuromediatoren eine viel versprechende Therapiestrategie darstellt. Die positive Wirkung einiger probiotischer Keime zeigt, dass eine Beeinflussung der Mikroflora im Darm Reizdarmsymptome verbessern kann.

Schlüsselwörter

Reizdarmsyndrom · infektiöse Gastroenteritis · enterochromaffine Zellen · Serotonin

Abstract

Irritable bowel syndrome is one of the most abundant functional bowel disorders. The main symptoms are abdominal pain, stool irregularities and flatulence. There are also extraintestinal complains like headache, depression and anxiety. Irritable bowel syndrome can be caused by visceral hypersensitivity, disturbances in motility and secretion, a modified bacterial flora and alterations occurring after an infection. Dysfunctions of the enteric nervous system play a key role in the pathogenesis, and new therapeutic approaches aim to normalize the serotonergic signal transduction. Furthermore the pharmacological intervention of other transmitters and neuromodulators might be a promising therapeutic approach. Some probiotic bacteria can improve symptoms of irritable bowel syndrome indicating that the manipulation of the intestinal flora is beneficial.

Key words

Irritable bowel syndrome · infectious gastroenteritis · enterochromaffine cells · serotonine

Der gesunde Darm

Der Darm vollbringt im Lauf eines Lebens beachtliche Leistungen: Er verdaut etwa 30 Tonnen Nahrung und nimmt 50 000 Liter Flüssigkeit auf. Er transportiert die Nahrung, sorgt für die Verdauung der aufgenommenen Substanzen und hat eine wichtige Funktion als Schutz- und Abwehrorgan. Unverdaute Reste scheidet er zuverlässig aus: Der Mensch verbringt durchschnittlich 144 Tage des Lebens auf der Toilette. All diese Aufgaben werden erledigt, ohne dass sie dem Menschen bewusst oder gar als anstrengend empfunden werden.

Institutsangaben
Lehrstuhl für Humanbiologie, Technische Universität, München

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. Michael Schemann · Lehrstuhl für Humanbiologie · Technische Universität München · Hochfeldweg 2 · 85350 Freising-Weihenstephan · Tel.: 08161/71-5483 · Fax: 08161/71-5785 · E-mail: schemann@wzw.tum.de

Bibliografie
Aktuel Ernaehr Med 2006; 31, Supplement 2: S140 – S142 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2006-932659
ISSN 1862-0736

Voraussetzung für diese Fähigkeiten sind einzigartige Eigenschaften des Darms. Er liegt weit entfernt vom Gehirn in der Bauchhöhle. Trotzdem sind beide Organe miteinander verbunden, was zum Beispiel Bauchschmerzen beweisen. Interessanterweise ist die Verbindung sehr einseitig: Während der Darm das Gehirn umfassend informiert, sendet das Gehirn unter physiologischen Bedingungen nur sehr begrenzt Signale an den Darm. Dies bedeutet: Der Darm ist autonom reguliert.

In der Darmwand befindet sich ein eigenes Nervensystem, das so genannte enterische Nervensystem, das auch in der Fachliteratur aufgrund seiner besonderen Fähigkeiten als „Bauchhirn" bezeichnet wird. Das enterische Nervensystem ist ein kontinuierliches Nervennetzwerk, das sich in der Darmwand befindet und aus insgesamt 100 Millionen Nervenzellen besteht. Dabei handelt es sich um die zweitgrößte Nervenansammlung im Körper. Funktionell ähneln die Nervenzellen des Darms denen des Gehirns: Sie verfügen über genauso spezialisierte Nervenzellen, die sensorische, integrative und motorische Funktionen ausüben. Das Bauchhirn bedient sich speziellen Hilfszellen im Darm, z. B. den enterochromaffinen Zellen. Diese Zellen sitzen in der Schleimhaut und übernehmen die Funktion von „Geschmacksknospen". Zum Beispiel melden sie dem enterischen Nervensystem Informationen über die chemische Zusammensetzung der Nahrung oder den Dehnungszustand des Darmes. Daraufhin schütten die enterochromaffinen Zellen Serotonin aus, welches wiederum das Nervensystem beeinflusst. 90 % des Serotonins in unserem Körper stammt aus dem Darm.

Reizdarm

In Deutschland leidet jeder 10. an einer Reizdarmerkrankung: Sowohl in Australien als auch in Asien, Europa, Nord- und Südamerika ist die Prävalenz ebenso hoch. Da über die Ursachen wenig bekannt ist, sprechen Mediziner von einer funktionellen Störung. Als sicher gilt bisher nur, dass der Reizdarm eine multifaktorielle Erkrankung ist. Den typischen Reizdarmpatienten gibt es nicht, doch trifft die Erkrankung eher jüngere Menschen im Alter von 18 – 34 Jahren, Frauen sind prozentual häufiger betroffen. Die Symptome sind zunächst intestinal und zeigen sich in Form von Bauchschmerzen, Blähungen, unregelmäßigem Stuhlgang, Verstopfung oder Durchfall. Diese Symptome dauern über das Jahr summiert länger als drei Monate an. Man spricht von obstipations- oder durchfalldominantem Reizdarm. Manche Patienten haben auch alternierende Beschwerden, mal Durchfall, mal Verstopfung. Viele Patienten klagen zudem über extraintestinale Symptome, etwa Kopfschmerzen, Depressionen, Angstzustände und Schlafstörungen. Die Therapieansätze sind ernüchternd bis frustran. Behandelt werden lediglich die Symptome, etwa mit Prokinetika oder Antidepressiva. Andauernde Erfolge zeigen bisherige Therapien aber nur bei wenigen Patienten. Die Lebensqualität ist genauso stark eingeschränkt wie bei Diabetikern oder bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Zudem belastet das Reizdarmsyndrom das Gesundheitssystem erheblich: Die direkten und indirekten Kosten summieren sich in Deutschland auf über acht Milliarden Euro pro Jahr (Tab. **1**).

Tab. **1** Reizdarm: multifaktorielle Erkrankung

– veränderte sensorische Verarbeitung im ZNS – viszerale Hypersensibilität
– Motilitäts-Sekretions-Störungen
– postinfektiöse Plastizität – Sensibilisierung + Hyperaktivität des „Bauchhirns"
– verringerte Toleranz und Protektion – Beeinträchtigung der Barriere
– Nahrungsmittelunverträglichkeit
– veränderte Mikroflora
– genetische Faktoren

Reine Nervensache? Den Ursachen auf der Spur

Eine Hypothese zur Pathogenese des Reizdarms ist, dass es sich um sensorische Störungen, also um eine Fehlverschaltung im Gehirn, handeln könnte. Wird der Darm beim Gesunden über einen Ballon gedehnt, ist dies ab einem bestimmten Dehnungsvolumen schmerzhaft. Reizdarmpatienten berichten bei einer solchen Darmdehnung viel früher über Schmerzen als Gesunde. Sie haben demnach eine erniedrigte Reizschwelle. Eine Studie hat gezeigt, dass die Schmerzverarbeitung bei Gesunden in einer anderen Hirnregion als bei Reizdarmpatienten stattfindet, und zwar in einer Region, die mit der Aufmerksamkeit von Schmerzen verknüpft ist. Man postuliert, dass Reizdarmpatienten Schmerz zwar genauso verarbeiten wie Gesunde, ihn aber mit mehr Aufmerksamkeit belegen.

Infektiöse Gastroenteritis als Vorläufer des Reizdarms

Sensorische Störungen sind aber vermutlich nicht die primäre Ursache des Reizdarmsyndroms. Eine Hauptrolle spielen sehr wahrscheinlich periphere Störungen im enterischen Nervensystem, die eine veränderte Reizverarbeitung im Gehirn bewirken können. In einer aktuellen Studie wurden Biopsien von Reizdarmpatienten mit Biopsien von Gesunden verglichen. Die Biopsien der Reizdarmpatienten enthielten viel mehr Mastzellen als die der Gesunden. Die Schwere der Symptome war jedoch nicht nur mit der Anzahl der Mastzellen korreliert, sondern mit dem Phänomen, dass Mastzellen viel enger mit Nerven assoziiert waren als bei Gesunden. Wie Mastzellen und ihre Mediatoren auf die Aktivität des enterischen Nervensystems wirken, konnte kürzlich mit einer neuen optischen Methode unter Anwendung hochsensitiver Kamerasysteme untersucht werden. Wird ein Humanpräparat wenige Millisekunden mit einem Mastzellencocktail konfrontiert, blitzt es überall im Ganglion auf – das heißt, die Nervenzellen werden durch Mastzellmediatoren aktiviert. Befinden sich viele Mastzellen in der Nähe von Nervenzellen, werden diese stark aktiviert und sensibilisiert. Dies war einer der Hinweise, dass Veränderungen der Entzündungszellen bei Reizdarmpatienten eine Rolle spielen können. Ein anderer Hinweis kam von Studien aus Nottingham und Ontario; hier wurden Patienten nach einer Kampylobakter- bzw. Salmonelleninfektion über längere Zeit klinisch betreut. Das Ergebnis: 7 – 33 % der Patienten, die an einer infektiösen Gastroenteritis erkranken, entwickeln einen Reizdarm – die Symptomschwere richtet sich nach der Schwere der initialen Infektionen und der Toxizität des Erregers. Man spricht daher von postinfektiösem Reizdarm und

entdeckte damit zum ersten Mal eine Pathogenese für die Entstehung eines Reizdarmsyndroms. Dies kann sich bereits ein Jahr nach der Infektion, aber auch erst nach fünf oder zehn Jahren entwickeln. Das Risiko, nach einer infektiösen Magen-Darm-Infektion an einem Reizdarm zu erkranken, ist um das drei- bis zwölffache erhöht. Die Patienten zeigen histologisch zwar keine Entzündung, haben jedoch sowohl mehr Entzündungs- als auch enterochromaffine Zellen. Gleichzeitig ist das Mediatorprofil eher pro- als antiinflammatorisch. Bei der Untersuchung von 15 Patienten mit einer Kampylobacterinfektion konnte gezeigt werden, dass die Zahl der enterochromaffinen Zellen während der akuten Erkrankung zunächst dramatisch anstieg, um sich im weiteren Verlauf wieder zu normalisieren. Interessanterweise stieg die Zahl der enterochromaffinen Zellen bei sieben dieser Patienten nach einem Jahr wieder, obwohl die Infektion schon lange überwunden war. Die enterochromaffinen Zellen scheinen also eine entscheidende Rolle bei der Entstehung des Reizdarms zu spielen.

Überaktivierung des Bauchhirns

Normalerweise werden die enterochromaffinen Zellen aktiviert und schütten Serotonin aus, wenn ein mechanischer oder chemischer Reiz im Lumen vorliegt. Serotonin aktiviert das Bauchhirn, das alle notwendigen Reflexe initiiert, um Darmbewegungen und Sekretionen zu garantieren. Unter diesen Bedingungen bleiben die Verbindungen zum Gehirn inaktiv, Signale vom Bauch zum Gehirn erreichen daher nie das Bewusstsein.

Bei Reizdarmpatienten ist zum einen die Anzahl der enterochromaffinen Zellen erhöht. Dadurch wird auf den gleichen mechanischen oder chemischen Reiz mehr Serotonin ausgeschüttet. Bestimmte Stressoren erhöhen die Serotoninausschüttung zusätzlich. Die Folge: Es kommt zu einer Überaktivierung des Bauchhirns und zu Durchfall. Zusätzlich werden bei den großen Serotoninmengen die Verbindungen zum Gehirn aktiviert, insbesondere Schmerzsensoren, die dem Gehirn eine Schädigung vortäuschen. Solche pathologischen Prozesse ereignen sich bei Patienten mit postinfektiösem Reizdarm.

Ungelöst ist nach wie vor die Frage nach dem Trigger: Wann und warum kommt es nach einer Infektion bei einigen Patienten zum Reizdarm, bei anderen aber nicht und wann entwickelt sich die Erkrankung? Zur Beantwortung dieser Frage gibt es zurzeit nur Hypothesen, die davon ausgehen, dass Einflüsse luminaler Faktoren hierbei eine entscheidende Rolle spielen. Bekannt ist, dass viele Reizdarmpatienten Nahrungsmittelunverträglichkeiten haben. Sie vermeiden von vornherein bestimmte Nahrungsmittel, viele reagieren empfindlich auf Hefe, Milchprodukte und Weizen. Bekannt ist auch, dass einige Reizdarmpatienten eine veränderte Mikroflora haben.

Offensichtlich haben Reizdarmpatienten weniger Bifidobakterien und Laktobazillen, aber gleichzeitig eine höhere Dichte an anaeroben E. coli und Bakteroides. Es gibt indirekte Hinweise für die Beteiligung der Mikroflora bei der Entstehung des Reizdarms, da Probiotika bei einigen Patienten zu einer Verbesserung bestimmter Symptome, wie Blähungen und Schmerz, führen. Eigene Untersuchungen belegen, dass Probiotika langfristige Wirkungen haben können. So ändern enterische Nervenzellen nach mehrwöchiger Behandlung mit Probiotika ihren Transmittergehalt. Diese Ergebnisse sind zwar rein deskriptiv, lassen aber vermuten, dass Probiotika auch in tieferen Darmwandschichten zu adaptiven Prozessen führen, deren genaue Auswirkungen noch nicht bekannt sind. Vermutet wird, dass diese Plastizität auf Neuroimmuninteraktionen und Änderungen der sensorischer Verarbeitung zurückzuführen ist.

Zusammenfassung

Die diskutierten Ursachen des Reizdarms sind eine veränderte sensorische Reizverarbeitung, die zur viszeralen Hypersensibilität sowie zu Motilitäts- und Sekretionsstörungen führt. Eine der Ursachen liegt in einer postinfektiösen Plastizität, die eine Sensibilisierung und Hyperaktivität des Bauchhirns bewirkt. Dadurch kommt es zu einer verringerten Toleranz, das heißt, die Darmbarriere wird ebenso wie die Schutzfunktion beeinträchtigt. Nahrungsmittelunverträglichkeiten und eine veränderte Mikroflora könnten die Symptome des Reizdarms noch zusätzlich verschlimmern.

Literatur

[1] Barbara G, Stanghellini V, Giorgio R de, Corinaldesi R. Functional gastrointestinal disorders and mast cells: implications for therapy. Neurogastroenterol Motil 2006; 18: 6 – 17

[2] Michel K, Zeller F, Langer R, Nekarda H, Kruger D, Dover TJ, Brady CA, Barnes NM, Schemann M. Serotonin excites neurons in the human submucous plexus via 5-HT3 receptors. Gastroenterology 2005; 128: 1317 – 1326

[3] Gershon M. Der kluge Bauch – die Entdeckung des zweiten Gehirns. München: Goldmann Taschenbuch, 2001

[4] Grundy D, Schemann M. Enteric nervous system. Curr Opin Gastroenterol 2005; 21: 176 – 182

[5] Schemann M, Michel K, Ceregrzyn M, Zeller F, Seidl S, Bischoff SC. Human mast cell mediator cocktail excites neurons in human and guinea-pig enteric nervous system. Neurogastroenterol Motil 2005; 17: 281 – 289

[6] Spiller R, Campbell E. Post-infectious irritable bowel syndrome. Curr Opin Gastroenterol 2006; 22: 13 – 17

Hauptquartier der Abwehr

Das intestinale Immunsystem – Struktur, Funktion und Bedeutung

R. Pabst

Headquarter of Defence

The Intestinal Immune System – Structure, Function and Relevance

Zusammenfassung

Die Barrierefunktion der Darmwand besteht aus mehreren Strukturelementen sowie aus einer großen Anzahl von Immunzellen, die entweder in organisierter Form vorliegen oder diffus in der Darmwand verteilt sind. Bei der Übertragung von Daten aus Tierstudien auf menschliche Krankheitsmodelle müssen erhebliche Speziesunterschiede berücksichtigt werden. Offenbar spielt die frühe postnatale Periode eine große Rolle für die Entwicklung von Krankheiten im höheren Lebensalter. Wie sich die Struktur und Funktion der Darmwand bei älteren Menschen verändert, ist kaum bekannt.

Schlüsselwörter

Darmwand · Barrierefunktion · Speziesunterschiede

Abstract

The barrier function of the gut wall consists of several structural elements and a wide range of immune cells which are arranged either as organized structures or are diffusely distributed in the wall. There are major species differences which have to be considered when using animals as models for human diseases. The early postnatal period seems to be of major relevance for the development of diseases later in life. Very little is known about alterations in the structure and function of the gut wall in old age.

Key words

Gut wall · barrier function · species differences

Der Darm hat gegenüber einem glatten Rohr eine vielfach vergrößerte Oberfläche – durch Falten, Zotten und Krypten sowie Mikrovilli. Damit besitzt er eine sehr große Austauschfläche, die einerseits viele Substanzen aufnehmen kann, sich andererseits aber vor unerwünschten Erregern schützen muss. Diese widersprüchlichen Aufgaben erfordern ein potentes, differenziert antwortendes Immunsystem. In der Tat beherbergt der Darm das größte Immunorgan des Körpers: Ausgebreitet haben die Schleimhäute die Maße eines halben Fußballfeldes und konzentrieren zwei Drittel aller IgA-Plasmazellen.

Vor allem die Mukosa enthält in ihrer Epithelschicht und in der darunter liegenden Lamina propria unzählige immunkompetente Zellen: Ein Querschnitt durch den Darm zeigt das Lumen mit Schleim, Schleim produzierenden Zellen, Becher- und lymphatischen Zellen, intraepithelialen Lymphozyten, Blutgefäßen, einem Lymphgefäß und vielen, überwiegend IgA produzierenden Zellen, die in anderen Organen kaum vorkommen (Abb. **1**). Normalerweise stellt die Schleimschicht für Bakterien eine undurchdringliche Barriere dar. Bestimmte Erreger können sie im Fall einer Infektion jedoch schnell zerstören.

Institutsangaben

Medizinische Hochschule Hannover (MHH)

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Reinhard Pabst · Medizinische Hochschule Hannover · Carl-Neuberg-Straße 1 · 30625 Hannover
Tel.: 0511/532-6740 · Fax: 0511/532-2948 · E-mail: Pabst.Reinhard@mh-hannover.de

Bibliografie

Aktuel Ernaehr Med 2006; 31, Supplement 2: S115 – S118 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2006-932658
ISSN 1862-0736

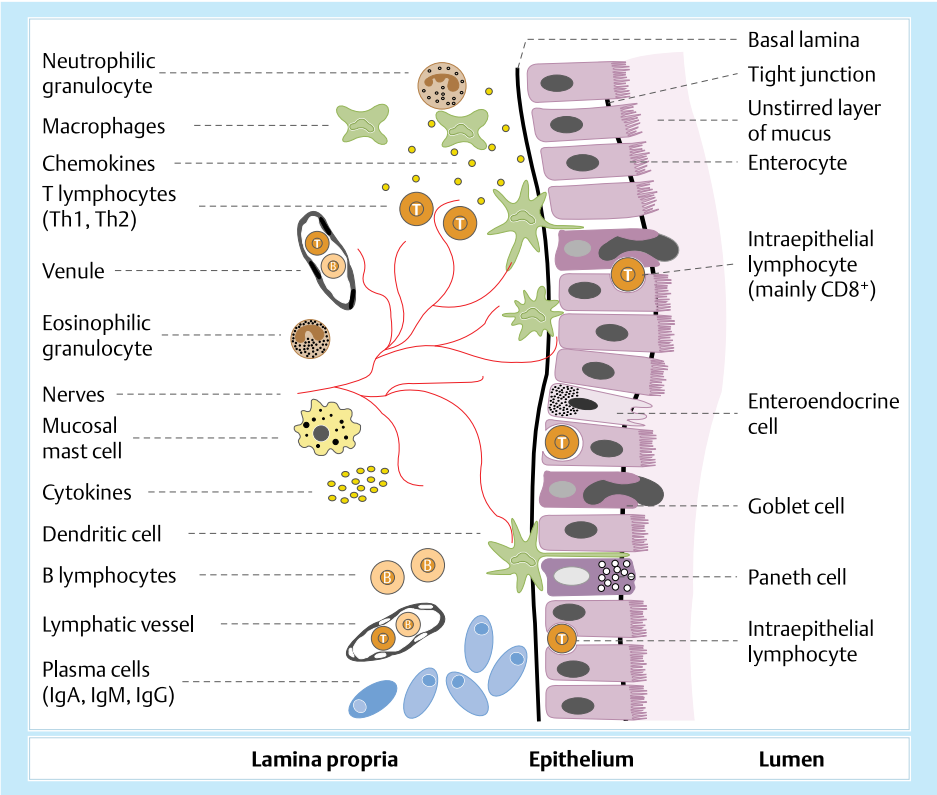

Abb. **1** Der Aufbau der Darmwand mit der Lokalisation der verschiedenen Immunzellen ist in diesem Schema dargestellt (modifiziert nach [1]).

Im Wesentlichen arbeitet das Darmimmunsystem mit folgenden Zelltypen:

- Antigen präsentierende Zellen (APC), zu denen Epithelzellen, vor allem M-Zellen und dendritische Zellen der Lamina propria gehören.
- Lymphozyten, die lose in der Lamina propria und im Epithel oder organisiert als Lymphfollikel und Peyersche Platten vorkommen.
- Entzündungszellen: Makrophagen, Mastzellen, eosinophile Granulozyten.

Zudem gibt es tief in den Krypten die Panethschen Körnerzellen, die große Mengen Defensine produzieren – das sind Abwehrstoffe, die für die unspezifische Antwort notwendig sind. Offensichtlich wird die Defensinproduktion durch gewisse Bakterienprodukte aus dem Lumen reguliert: Sie steuern, ob mehr oder weniger Defensine gebildet werden.

IgA inaktivieren pathogene Mikroben im Darm

In der Lamina propria kommen Immunzellen in Fülle vor, besonders IgA als typische Schleimhautantikörper. Sie werden ins Darmlumen abgegeben, binden dort Mikroben oder Nahrungsantigene und verhindern so deren Andocken an das Epithel bzw. ihr Eindringen in die Darmwand. Der Prozess läuft ohne Entzündungsreaktion im Darmgewebe ab und ist sehr wichtig, um den Darm vor anströmenden Pathogenen zu schützen. Des Weiteren bindet IgA offenbar auch im Gewebe Antigene und transportiert sie ins Darmlumen zurück, wo sie unschädlich gemacht werden.

Dendritische Zellen überwinden Barrieren

Die Steuerung erfolgt über Chemo- und Zytokine sowie über dendritische Zellen. Diese Zellen haben lange Arme und sitzen nicht nur in der Lamina propria, sondern können durch kleine Löcher in der Basalmembran greifen und Kontakt zum Antigen aufnehmen. In der Antigenpräsentation sind die dendritischen Zellen in der Darmwand effektiver als Makrophagen. Die Frage war immer, wie es dendritischen Zellen gelingt, die Verbindungen zwischen den Zellen so zu öffnen, dass die Barrierefunktion erhalten bleibt, das Antigen aber trotzdem geholt werden kann. Heute weiß man, dass dendritische Zellen die Tight junctions öffnen können und an den Fortsätzen gewisse Enzyme und Stoffe exprimieren, welche die Barrierefunktion intakt halten. Die dafür wichtigen Chemokinrezeptoren sind bereits bekannt. Mithilfe neuer Lasertechniken beim lebenden Tier konnte man durch eine Zotte bei der Maus schneiden und sehen, wie sich die Fortsätze zwischen den Zellen hindurchgewunden und zum Darmlumen eine Art Kappe wie einen Luftballon aufgeblasen haben. Wurden Bakterien in den Darm gegeben, wurde die „Kappe“ viel größer.

Spezifisches Immunsystem im Darm

Für die Aufnahme von Antigenen gibt es besonders organisierte Strukturen, das mukosaassoziierte lymphatische Gewebe. Es läuft entlang des gesamten Verdauungstrakts und umfasst die Peyerschen Platten des Dünndarms, den Blinddarm sowie vereinzelte Follikel im Dickdarm. Gelangen pathogene Keime oder Toxine in die Darmschleimhaut, werden diese gezielt ausgeschaltet: Direkt oberhalb der Peyerschen Platten liegt ein spezialisiertes Epithel mit so genannten M-Zellen, deren Taschen Anti-

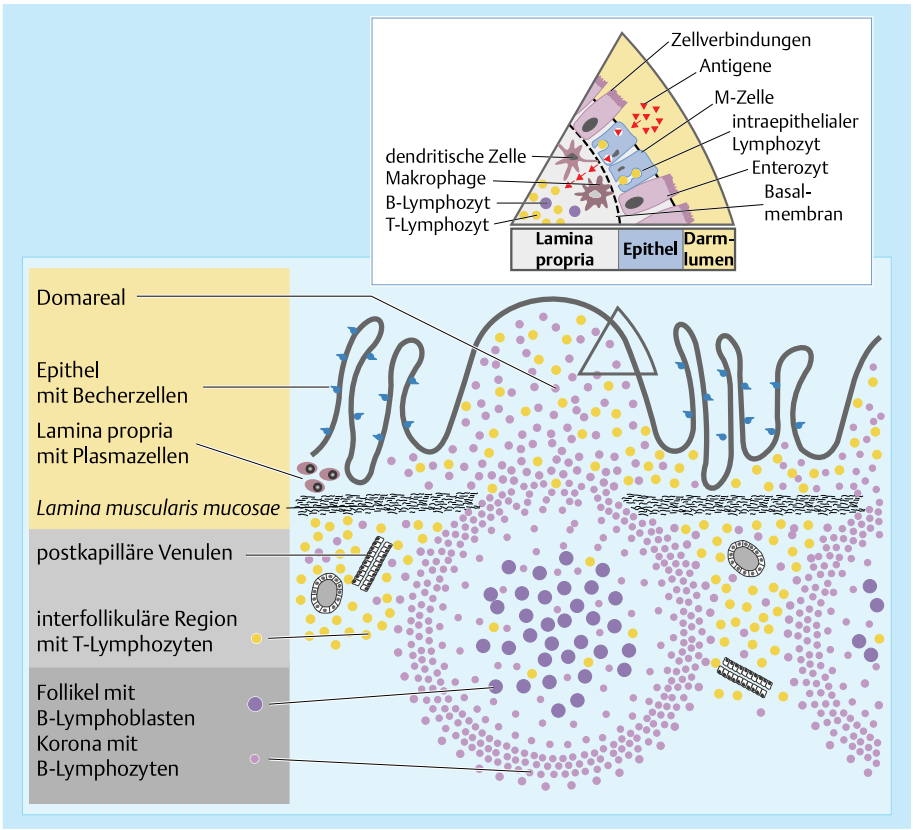

Abb. **2** Schema des Aufbaus einer Peyerschen Platte und des Epithels mit einer M-Zelle (modifiziert nach [5]).

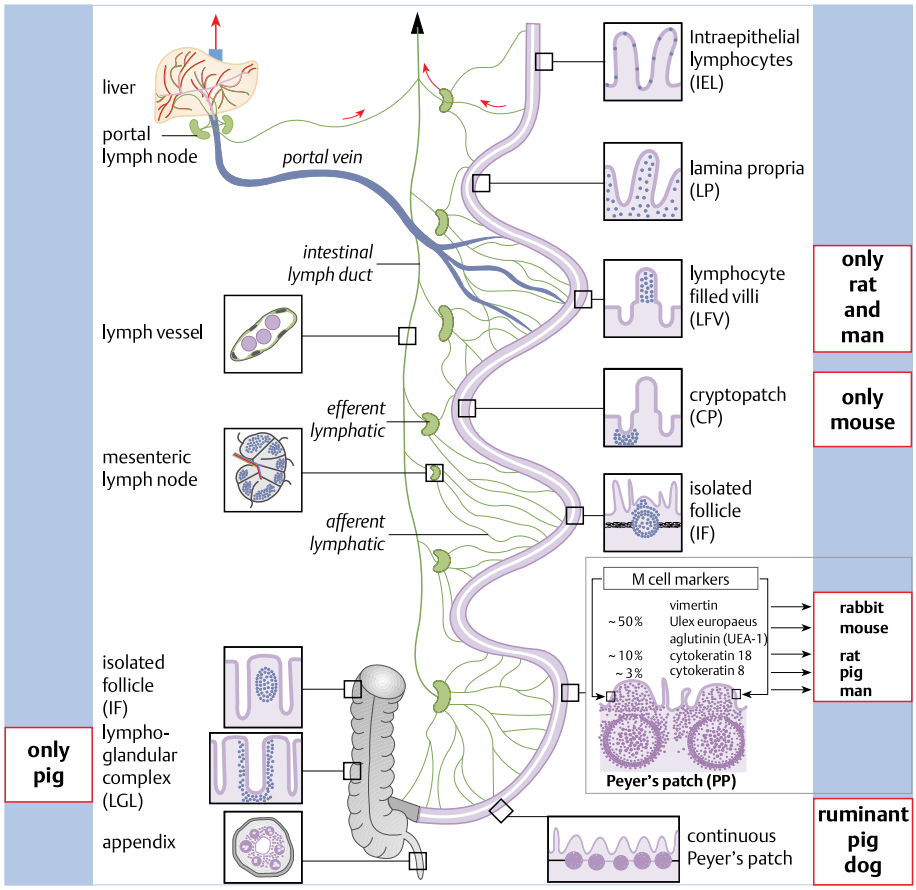

Abb. **3** Komponenten der Darmwand, die für Immunfunktionen relevant sind, sowie Hinweise auf Speziesunterschiede (modifiziert nach [1]).

gen präsentierende Zellen, Lymphozyten und Makrophagen sowie gelegentlich dendritische Zellen enthalten (Abb. **2**). Die M-Zellen schleusen Antigene – Nahrungsbestandteile, Viren, Bakterien, Parasiten – aus dem Darmlumen durch das Epithel und präsentieren sie den darunter liegenden Follikeln aus B- und T-Lymphozyten. Beide Zelltypen werden nach dem Kontakt mit dem Antigen spezifisch aktiviert, verlassen anschließend den Darm und wandern über die Lymphbahnen aus, wo sie durch Zellteilung die Information expandieren. Die T-Lymphozyten werden so auf ein bestimmtes Antigen geprägt, gelangen in den Blutkreislauf und von dort in die Darmwand. Offensichtlich wissen sie, woher sie stammen und kehren später wieder „nach Hause" zurück.

Die Darmwand enthält noch weitere strukturierte Organe, wie die lymphozytengefüllten Mikrovilli, das sind mit Lymphozyten gefüllte Zotten. Des Weiteren gibt es Kryptopatches, die Zellen bilden können, welche sich anstatt im Thymus im Epithel aufhalten. Bei Mäusen sind Kryptopatches wichtig, bei anderen Spezies sind sie unbekannt. Das Darmimmunsystem zeigt, wie schwierig es ist, Daten von Knock-out-Mäusen auf Menschen zu übertragen. Zum Beispiel existieren Kryptopatches nur bei der Maus, und die Marker für die Endzellen sind je nach Spezies sehr unterschiedlich. Zudem gibt es bei vielen Spezies eine durchgängige Peyersche Platte, die offensichtlich eine ganz andere Bedeutung hat als beim Menschen (Abb. **3**).

IEL als erste Verteidigungslinie

Noch ein weiterer Zelltyp ist in der Darmschleimhaut auffällig häufig vertreten: Intraepitheliale Lymphozyten (IEL) stellen ein Fünftel der Zellen in der Epithelschicht des Darmes. Sie bilden bei der Immunantwort gegen Bakterien und Viren eine erste Abwehrlinie und können einerseits zytotoxisch reagieren, andererseits aber auch als Helferzellen fungieren. Zudem sind sie Vorläufer von Zellen, die für die orale Toleranz entscheidend sind. Bei konventionell gehaltenen Schweinen kommen intraepitheliale Lymphozyten im oberen und unteren Dünndarm vor. Ihre Zahl steigt deutlich mit dem Alter. Es gibt Hinweise für eine Abhängigkeit vom Alter und der Ernährung. Die IEL haben eine viel längere Lebensdauer als Lymphozyten in der Lamina propria.

Schlussfolgerungen

Die Barrierefunktion des Darmimmunsystems ist einerseits in organisierter Form, andererseits diffus verteilt vorhanden. Beteiligt sind Zellen mit unterschiedlichen Aufgaben. Es gibt immer mehr Daten, die zeigen, dass die frühe postnatale Phase von großer Bedeutung ist. Was sich aber im Darmimmunsystem des alten Menschen abspielt, ist kaum bekannt.

Literatur

[1] Brandtzaeg P, Pabst R. Let's go mucosal: communication on slippery ground. Trends Immunol 2004; 25: 570 – 577
[2] Kunkel EJ, Butcher EC. Chemokines and tissue-specific migration of lymphocytes. Immunity 2002; 16: 1 – 4
[3] Liebler-Tenorio EM, Pabst R. MALT structure and function in farm animals. Vet Research 2006; 37: 1 – 11
[4] Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. Nat Rev Immunol 2003; 3: 331 – 341
[5] Pabst R. Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe des Darms. In: Drenckhahn D (Hrsg): Benninghoff-Drenckhahn Anatomie. Band. II, 16. Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer, 2004: 165 – 167
[6] Pabst R, Rothkötter HJ. Structure and function of the gut mucosal immune system. In: Blumberg RS, Neurath M (Hrsg): Immune mechanisms in inflammatory bowel disease. Georgetown: Landes Eureka Bioscience, 2006: 1 – 14
[7] Rimoldi M, Chieppa M, Salucci V, Avogadri F, Sonzogni A, Sampietro GM, Nespoli A, Viale G, Allavena P, Rescigno M. Intestinal immune homeostasis is regulated by the crosstalk between epithelial cells and dendritic cells. Nature Immunol 2005; 6: 507 – 514

Aktiv im Doppelpack

Wechselwirkungen zwischen Darmflora und intestinalem Immunsystem

T. Ölschläger

Active in a Double Package

Interaction between Gut Flora and the Intestinal Immune System

Zusammenfassung

Die Darmbakterien des Menschen repräsentieren etwa 500 Arten. Die Gesamtzahl der bakteriellen Gene ist 100fach höher als die Anzahl der Gene des menschlichen Genoms. Es ist daher nicht überraschend, dass die Darmbakterien essenziell sind sowohl für die Entwicklung des mukosalen Immunsystems als auch für die Induktion und den Erhalt der oralen Toleranz. Das mukosale Immunsystem ist aber nicht etwa blind gegenüber der normalen Darmflora, sondern nimmt diese durchaus als fremd wahr. Dies geschieht mittels Rezeptoren, die spezifisch sind für bakterientypische Moleküle. Daher bildet das mukosale Immunsystem täglich ca. 2 g an IgA-Antikörpern, die ins Darmlumen sezerniert werden und gegen Mitglieder der mikrobiellen Darmpopulation gerichtet sind. Allerdings erfolgt keine Entzündungsreaktion auf die Präsenz dieser Normalflora hin. Dies liegt zum einen daran, dass die kommensalen Bakterien das Darmepithel nicht durchdringen und zum anderen auch, weil kommensale Bakterien eine unphysiologische Entzündungsreaktion aktiv unterdrücken. Erst wenn Pathogene das Darmepithel schädigen oder sogar durchdringen, erfolgt eine gegen diese Pathogene gerichtete inflammatorische Immunantwort, die in der Mehrheit der Fälle die Infektion begrenzt und schließlich beenden kann.

Schlüsselwörter

Mukosales Immunsystem · Toll-like-Rezeptoren · Virulenzfaktoren · orale Toleranz

Abstract

In the human gut there are approximately 500 different bacterial species. The total number of all bacterial genes in the human gut is 100fold higher than that of the human genome. Thus it does not surprise that intestinal bacteria play a key role in the development of the mucosal immune system as well as for the induction and maintenance of oral tolerance. The mucosal immune system is not neutral towards intestinal bacteria. The recognition is mediated by distinct receptors which are specific for bacterical molecules. Thus the mucosal immune system secrets approximately 2 g IgA antibodies into the intestinal lumen daily. These antibodies are directed against intestinal bacteria. However, there is no inflammation in presence of normal intestinal flora. This is due to the inability of commensal bacteria to penetrate the epithelium and an active immunosuppression preventing an unphysiological inflammation. When pathogenic bacteria damage or penetrate the epithelium of the gut a specific inflammatory response develops. In most cases the immune response limits and terminates the infection.

Key words

Mucosal immune system · toll-like-receptors · virulence factors · oral tolerance

Institutsangaben
Institut für Molekulare Infektionsbiologie, Universität Würzburg

Korrespondenzadresse
Dr. Tobias Ölschläger · Institut für Molekulare Infektionsbiologie · Röntgenring 11 · 97070 Würzburg
Tel.: 0931/312150 · Fax: 0931/312578 · E-mail: tobias.oelschlaeger@mail.uni-wuerzburg.de

Bibliografie
Aktuel Ernaehr Med 2006; 31, Supplement 2: S124 – S128 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2006-932657
ISSN 1862-0736

In der Darmflora findet man Vertreter aus den drei Domänen der Lebewesen Bakteria, Archea und Eukarya, und zusätzlich etwa 1200 Typen an Bakteriophagen. Die Domäne der Bakteria besteht insgesamt aus 55 Untergruppen, so genannten Divisionen. Nur acht dieser Divisionen finden sich jedoch in der Darmflora, hauptsächlich die Zytophaga, Bakteroides und Firmicutes: Sie repräsentieren je 30% der Fäzesbakterien. Häufig kommen auch Proteobakterien vor, dessen wichtigster Vertreter E. coli ist. Proteobakterien machen insgesamt aber nur etwa 0,1% der Darmbakterien aus.

Es gibt Biotope, die bis zu 20 der 55 bekannten Divisionen enthalten. Im Vergleich dazu findet sich im Darm nur eine kleine Auswahl an Bakteriendivisionen. Offensichtlich entscheidet eine strenge Selektion, welche Bakterien sich im Darm halten können.

Der Mensch besitzt weniger Körperzellen als Darmbakterien und ist somit zahlenmäßig im eigenen Körper unterlegen. Das gilt sogar für das Mikrobiom, also die Gesamtheit der mikrobiellen Genome: Bakterien haben etwa 100-mal so viel Gene wie der Mensch – ein Hinweis, dass sie Einfluss auf den Menschen nehmen können.

Die Zusammensetzung der Spezies im Darm Erwachsener wird langfristig nicht wesentlich von der verzehrten Nahrung beeinflusst. Allerdings stellt sich die kommensale Flora auf die Art der Nahrung ein, indem sie ihre Verwertungsfähigkeiten anpasst. Die Genome der bereits sequenzierten Bakterien zum Beispiel sind genetisch sehr gut ausgerüstet, um verschiedene Substanzen verwerten zu können. Am wichtigsten sind fermentierbare Kohlenhydrate – sie dienen der humanen anaeroben Kolonflora als primäre Energiequelle.

Wie lässt sich erklären, dass der Darm nur so wenige Bakteriengruppen enthält und warum ist die Darmflora nicht bei allen Menschen gleich? Studien an eineiigen Zwillingen lassen vermuten, dass die genetische Ausstattung des Menschen für die Zusammensetzung der Darmflora wichtiger ist als die Art der Ernährung.

Bedeutung der Darmflora

Die Darmflora ist essenziell und unverzichtbar für die Entwicklung des mukosalen Immunsystems. Sie ist außerdem wichtig für die Induktion und den Erhalt der Toleranz gegenüber oral aufgenommenen Antigenen. Dazu gehören sowohl die Kommensalen, mit denen ein Baby gleich nach der Geburt konfrontiert wird, als auch Nahrungsmittelbestandteile.

Das intestinale Immunsystem

Das Darmimmunsystem zeichnet sich durch eine Reihe von Besonderheiten aus. Das Darmepithel erneuert sich kontinuierlich, ausgehend von Stammzellen tief in den Krypten. Von dort wandern die neuen Darmepithelzellen innerhalb von zwei bis drei Tagen an die Oberfläche zu den Villi und differenzieren sich währenddessen in zwei Zelltypen: Man unterscheidet

- absorptive Zellen mit Mikrovilli und
- Becherzellen, die Schleim und Defensine produzieren. In der Krypte findet man außerdem Paneth-Zellen, die Defensine bilden und somit eine wichtige Rolle für die Abwehr spielen.

Daneben gibt es Antigensammelstellen, die M-Zellen. Sie können komplette kommensale Bakterien aufnehmen und an das Immunsystem weiterleiten, auch an das adaptive Immunsystem. Eine zweite Sammelstelle sind die dendritischen Zellen. Obwohl sie unterhalb des Epithels sitzen, können sie mit ihren Ausläufern zwischen den Epithelzellen hindurch greifen, ohne die Epithelbarriere zu verletzen. Auch sie nehmen kommensale Bakterien auf und präsentieren diese dem Immunsystem.

Die angeborene und erworbene Immunität sind die beiden Säulen des Immunsystems. Im Verdauungstrakt gibt es weitere unspezifische Abwehrmechanismen, etwa den tiefen pH-Wert im Magen, die pankreatischen Enzyme, die ins Darmlumen abgegeben werden oder von der Gallenblase produzierte Substanzen, die wie Detergenzien wirken. Eine wichtige Schutzfunktion hat auch die Schleimschicht über dem Epithel sowie die Defensin

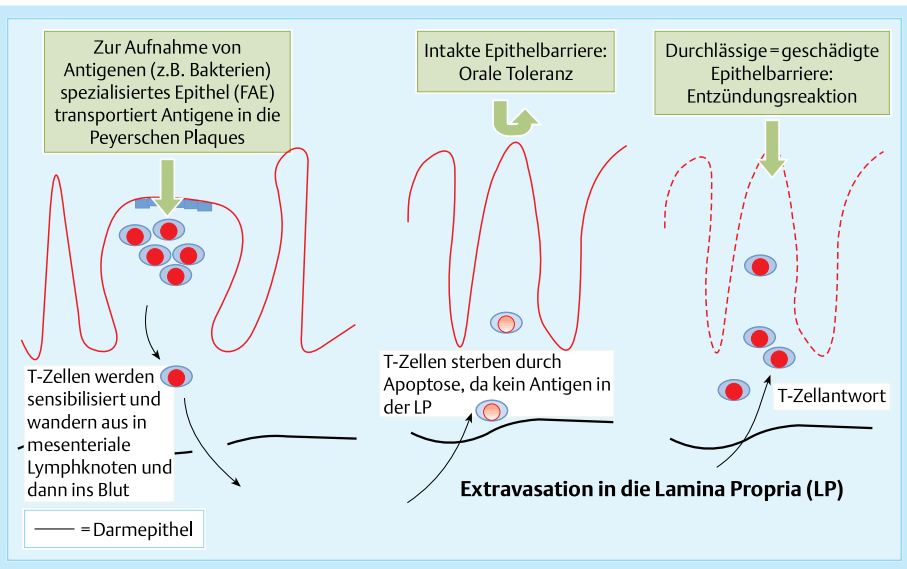

Abb. **1** Eine Besonderheit des mukosalen Darmimmunsystems: Die induktiven Stellen sind von den Effektorstellen anatomisch separiert. Dies ist wichtig für die orale Toleranz.

produzierenden Becherzellen und die Zellen, die sekretorisches IgA und/oder IgM bilden.

Besonderheiten des Darmimmunsystems

Es gibt einen wichtigen Unterschied zwischen dem systemischen und dem mukosalen Immunsystem. Im mukosalen Immunsystem sind die wahrnehmenden, sensorischen Bereiche von den Bereichen getrennt, die für die Immunantwort verantwortlich sind. Zu den sensorischen Bereichen gehören zum Beispiel die Peyerschen Plaques: Werden den dort ansässigen Immunzellen Antigene präsentiert, wie zum Beispiel Bruchstücke von kommensalen Bakterien, können diese über Lymphknoten und den Ductus thoracius über den Blutstrom zur Effektorzelle gelangen. Der Effektorbereich liegt unterhalb des Epithels in der Lamina propria. Handelt es sich dabei um B-Zellen, können sie sich in Plasmazellen differenzieren, die sekretorisches IgA produzieren. Es wird an die dem Lumen abgewandte Seite der Epithelzellen weitergereicht, die Epithelzellen translozieren es und geben es in das Darmlumen ab.

Wie unterscheidet das Immunsystem zwischen eigen und fremd?

Lange Zeit fragte man sich, wie das Immunsystem Eigen- und Fremdstoffe, kommensale und pathogene Bakterien unterscheiden kann. Neuen Erkenntnissen zufolge erkennt das angeborene Immunsystem Mikroorganismen an bestimmten Molekülen, die in menschlichen Zellen nicht vorkommen. Beispiele sind

- das LPS der gramnegativen Bakterien,
- Lipoteichonsäuren der grampositiven Bakterien,
- Flagellin, ein bakterieller Baustein der für die Beweglichkeit wichtigen Flagellen,
- Peptidoglykan, eine Art Außenskelett der Bakterien, das ihnen Festigkeit und Form verleiht,
- verschiedene Peptide,
- die CpG-Sequenz, die in menschlichen Zellen hoch methyliert ist, bei Bakterien aber nicht.

All diese bakteriellen Moleküle oder Bruchstücke von Molekülen fungieren als Indikatoren für die Anwesenheit fremder Organismen. Wahrgenommen werden sie mithilfe der Toll-like-Rezeptoren und NODs-Sensoren für Fremdmoleküle, die jeweils aus drei Domänen aufgebaut sind.

Toll-like-Rezeptoren (TLRs): Die Familie der Toll-like-Rezeptoren ist membranständig. Sie besitzt eine extrazelluläre Domäne mit leuzinreichen und zysteinreichen Regionen. Daran schließt eine Transmembrandomäne an, die sich bis ins Innere der Wirtszelle erstreckt. Dort befindet sich die dritte Domäne, die für die Induktion des Signals verantwortlich ist, das zur Genexpression führen kann. Dies geschieht aber erst, nachdem das entsprechende Fremdmolekül an der äußeren Domäne gebunden ist.

NOD-Rezeptoren: Sie funktionieren ähnlich wie die Toll-like-Rezeptoren, finden sich im Zytoplasma und sind ebenfalls aus drei Domänen aufgebaut: Einer Sensordomäne aus leuzinreichen Repeats, einer Oligomerisierungsdomäne sowie einer Domäne, die

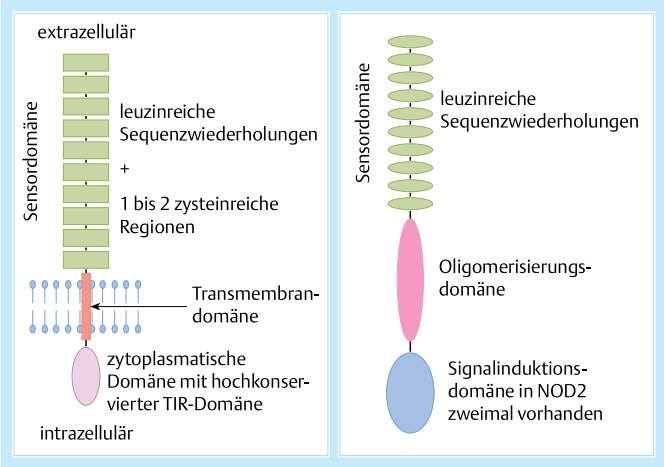

Abb. **2** Differenzierung zwischen „eigen“ und „fremd“ (= Mikroorganismen) durch das angeborene Immunsystem erfolgt mittels Sensoren für „fremd“. Diese Sensoren sind Rezeptoren (TLRs, NODs) für diese „fremden“ Moleküle.

für die Induktion eines Signals verantwortlich ist, das als Immunantwort gegen die als fremd wahrgenommenen Mikroorganismen dienen kann.

Für bestimmte Fremdmoleküle sind die Bindungsrezeptoren bereits bekannt: LPS bindet zum Beispiel an TLR-4, Flaggelin an TLR-5. Dafür reicht entweder ein Monomer aus, oder es müssen Homodimere gebildet werden. Intrazellulär in Vesikeln befindet sich der Rezeptor TLR-9, der die spezifische, bei Bakterien unmethylierte, DNA-Sequenz CpG enthält.

Die beiden Rezeptoren im Zytoplasma, NOD 1 und NOD 2, erkennen Bruchstücke des Peptidoglykans, dem Außenskelett von Bakterien. NOD 2 identifiziert Bruchstücke aller Peptidoglykanarten, NOD 1 ist auf Bruchstücke von gramnegativen Bakterien spezialisiert.

Nach der Bindung an die sensorische Domäne erfolgt die Induktion einer Signalkaskade, deren Endeffektor ein Transkriptionsfaktor im Kern der Wirtszelle ist. Dieser ist für die Realisierung von Genen verantwortlich, die eine entzündliche Reaktion hervorrufen können. Nach demselben Prinzip arbeiten die Toll-like-Rezeptoren: Wenn sie Fremdmoleküle gebunden haben, erfolgt eine Signalkaskade, die zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors im Nukleus führt, der entsprechende Gene ablesen und in Proteine übersetzen lassen kann.

Unterscheidung zwischen kommensalen und pathogenen Bakterien

Es gibt also bestimmte Moleküle, die für Bakterien charakteristisch sind. Werden sie wahrgenommen, sollte eine Immunreaktion mit Entzündung stattfinden. Genau das passiert beim Gesunden aber nicht. Die Frage ist: Warum leidet der Mensch nicht ständig an einer Darmentzündung?

Die für Bakterien typischen Moleküle kommen sowohl in pathogenen als auch in kommensalen Bakterien im Darm vor. Beide

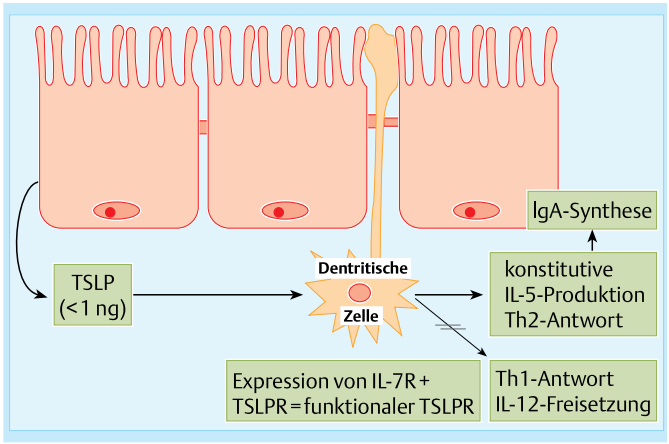

Abb. **3** Orale Toleranz, Mechanismus 2 (Rimoldi et al., Nature Immunology 2005; 6: 507 – 514).

Bakteriengruppen unterscheiden sich jedoch durch so genannte Virulenzfaktoren. Das können Toxine sein, die von den pathogenen Bakterien gebildet werden, von kommensalen aber nicht, oder Proteasen, die Antikörper abbauen können oder die Fähigkeit zur Zellinvasion haben. Pathogene Bakterien sind also offensichtlich in der Lage, die Epithelbarriere zu überwinden oder sie zumindest zu verletzen. Kommensale Bakterien adhärieren nicht oder kaum an den Epithelzellen und schädigen sie auch nicht. Im Gegenteil: Sie befinden sich auch nicht in den Krypten, sind eher oberflächlich im Darmlumen oder auf dem Schleim (Mukus) vertreten und stärken die Epithelbarriere sogar.

Doch wie kann das Immunsystem zwischen pathogenen und kommensalen Bakterien unterscheiden? Wahrscheinlich liegt die Erklärung in der Tatsache, dass die wahrnehmende Seite des Immunsystems von der Effektorseite getrennt ist. So sind M-Zellen in der Lage, Antigene aus dem Darmlumen aufzunehmen, sie weiterzureichen und beispielsweise T-Zellen damit zu stimulieren. Diese wandern schließlich in die Lamina propria und warten dort auf den zweiten Stimulus desselben Antigens. Der aber fehlt beim Gesunden, weil die Epithelbarriere das Eindringen von Antigenen verhindert. Deshalb sterben die einmal stimulierten T-Zellen ab, es gibt keine entzündliche Reaktion und der Mensch bleibt gesund. Wurde die Epithelbarriere dagegen geschädigt, sei es durch eine Salmonelleninfektion, durch Bestrahlung oder mechanisch, können die Antigene aus dem Darmlumen in die Lamina propria und in die Effektorstellen eintreten und die Zellen des Immunsystems nochmals stimulieren. In der Folge werden sie aktiv und es läuft eine Entzündungsreaktion ab. Eine reversible Schädigung der Epithelbarriere führt zu einer vorübergehenden; eine irreversible Schädigung führt zu einer chronischen Infektion. Es gibt Hinweise, dass dieser Prozess bei Crohn-Patienten eine Rolle spielen könnte.

Orale Toleranz

Kommensale Bakterien des Darms werden heutigen Erkenntnissen zufolge vom Immunsystem also wahrgenommen. Beteiligt sind vor allem Epithelzellen und M-Zellen sowie dendritische Zellen, deren Ausläufer ins Darmlumen greifen können. Die folgende Immunreaktion besteht in der kontinuierlichen Abgabe von IgA oder IgM ins Darmlumen.

Gleichzeitig führt die Wahrnehmung der kommensalen Flora oder Nahrungsmittelantigene zur Entwicklung oraler Toleranz. Ein Mosaikstein zur Erklärung dieses Phänomens ist sicher das Fehlen des zweiten Stimulus, aufgrund dessen die einmal angeregten Zellen absterben. Neuere Studien glauben einen weiteren Mosaikstein gefunden zu haben: Epithelzellen produzierten in Gegenwart der kommensalen Flora eine bestimmte Substanz in sehr geringer Konzentration. Diese Substanz regt die dendritischen Zellen zur Produktion von IL-6 an, was zu einer ständigen IgA-Synthese führt. Gleichzeitig werden andere entzündliche Reaktionen unterdrückt. Erfolgt eine Verletzung des Epithels, etwa durch eine Salmonelleninfektion, produziert das Epithel größere Mengen dieser Substanz, und es entsteht eine entzündliche Reaktion, die zur Bekämpfung der Pathogene notwendig ist.

Die kommensale Darmflora ist aber offensichtlich auch selbst daran beteiligt, die orale Toleranz aufrechtzuerhalten. Bekannt sind mindestens zwei Mechanismen. Zum einen bindet das Flagellin an den TLR-5-Rezeptor und induziert damit eine entzündliche Immunantwort. Bestimmte Bakterien inhibieren jedoch die Expression von Genen, die für eine entzündliche Reaktion verantwortlich sind: Sie verhindern, dass der Effektor zusammen mit einem anderen Protein proinflammatorische Gene exprimieren kann.

Andere Bakterien stabilisieren den natürlicherweise vorhandenen Inhibitor. Normalerweise wird dieser mit der Induktion der Signalkaskade abgebaut. Diese Bakterien verhindern aber den Abbau mit dem Effekt, dass die Kaskade nicht bis zum Ende durchgeführt werden kann.

Zusammenfassung

Die kommensale Darmflora besteht aus 500 Spezies, die 8 von 55 Divisionen zuzuordnen sind. Sie ist essenziell für die Entwicklung des mukosalen Immunsystems und spielt eine wichtige Rolle für die Induktion und den Erhalt der oralen Toleranz. Zu den Aufgaben des intestinalen Immunsystems gehört die Unterscheidung zwischen „eigen“ und „fremd“. Dies erfolgt mithilfe der Rezeptorfamilien TLR, NOD 1 und NOD 2. Die orale Toleranz kann aufrechterhalten werden, weil die Effektor- und Induktorseite voneinander getrennt sind: Wenn das Darmepithel dicht ist, sterben die entsprechend aktivierten Zellen auf der Induktorseite ab. Zusätzlich verhindern Epithelzellfaktoren und die kommensalen Darmbakterien, dass eine überschießende Immunantwort ausgelöst wird.

Literatur

[1] Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg L, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. Science 2005; 307: 1915 – 1920
[2] Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen I, Sargent M, Gil SR, Nelson RE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. Science 2005; 308: 1635 – 1638

[3] Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhiov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. Cell 2004; 118: 229 – 241
[4] Chamaillard M, Girardin SE, Viala J, Philpott DJ. Nods, Nalps and Naip: intracellular regulators of bacterial-induced inflammation. Cell Microbiol 2003; 5: 581 – 592
[5] Abreu MT, Fukata M, Arditi M. TLR signalling in the gut in health and disease. J Immunol 2005; 174: 4453 – 4460
[6] Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. Int Immunol 2005; 17: 1 – 14
[7] Chamaillard M, Inohara N, Nunez G. Batteling enteroinvasive bacteria: Nod1 comes to the rescue. Trends Microbiol 2004; 12: 529 – 532
[8] Neish AS, Gewirtz AT, Zeng H, Young AN, Hobert ME, Karmali V, Rao AS, Madara JL. Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of IκB-α ubiquitination. Science 2000; 289: 1560 – 1563
[9] Kelly D, Conway S, Aminov R. Commensal gut bacteria: mechanisms of immune modulation. Trends Immunol 2005; 26: 326 – 333
[10] Mowat AMCI. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. Nature reviews 2003; 3: 331 – 341
[11] MacDonald TT, Monteleone G. Immunity, inflammation, and allergy in the gut. Science 2005; 307: 1920 – 1925
[12] Kelly D, Conway S. Bacterial modulation of mucosal innate immunity. Mol Immunol 2005; 42: 895 – 901
[13] Rimoldi M, Chieppa M, Salucci V, Avogadri F, Sonzogni A, Sampietro GM, Nespoli A, Viale G, Allavena P, Rescigno M. Intestinal immune homeostasis is regulated by the crosstalk between epithelial cells and dendritic cells. Nature Immunol 2005; 6: 507 – 514
[14] Ayabe T, Ashida T, Kohgo Y, Kono T. The role of Paneth cells and their antimicrobial peptides in innate host defense. Trends Microbiol 2004; 12: 394 – 398

E. F. Stange

Wenn die Abwehr wackelt

Pathogenese entzündlicher Darmerkrankungen

When the Defence is Wobbly
Pathogenesis of Inflammatory Diseases of the Gut

Zusammenfassung

Einer neuen Hypothese zufolge führt eine Störung im Darmimmunsystem zur Entstehung der chronisch entzündlichen Darmkrankheit Morbus Crohn. Untersuchungen belegen, dass die Expression von α-Defensinen, den wichtigsten antibakteriellen Peptiden im Dünndarm, beim Ileum-Crohn deutlich vermindert ist. Infolgedessen können Bakterien in die Darmschleimhaut einwandern und eine inflammatorische Signalkaskade in Gang setzen. Verstärkt wird der Defekt der antibakteriellen Barriere durch eine Mutation des NOD-2-Rezeptors in den Defensin-bildenden Paneth-Zellen. Die Defensinexpression bei Patienten mit dieser Mutation ist um 80 – 90% niedriger als bei Gesunden. Dieser Zusammenhang ließ sich auch im Tierversuch nachstellen. Beim Kolon-Crohn ist die Expression der dort typischen β-Defensine in Entzündungsphasen ebenfalls vermindert bzw. deren Induktion gestört.

Schlüsselwörter

Morbus Crohn · Defensinmangel · E. coli Nissle

Abstract

A new hypothesis suggests that Crohn's disease, a chronic inflammatory disease, is caused by a dysfunction of the enteral nervous system. Investigations have demonstrated that the expression of α-defensins, which are the most important antibacterial peptides in the small intestine, is decreased in Crohn's disease in the ileum. Hence, bacteria can invade the intestinal mucosa and stimulate an inflammatory signal transduction cascade. This effect will be enhanced by a mutation in the gene encoding the NOD2 receptor on the α-defensin-specific paneth cells. Compared to controls in mutation carriers the expression of defensin is decreased by 80 to 90%. This association was also shown in animal models. In case of inflammation of Crohn's disease in the colon the expression of β-defensins is decreased and their induction is disturbed, respectively.

Key words

Crohn's disease · defensin deficiency · E. coli Nissle

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind chronisch entzündliche Erkrankungen des Darmes, deren Ursachen weitgehend unbekannt sind. Eine neue Hypothese zu den Entstehungsmechanismen lässt sich mit einem Vergleich aus der Natur erklären: Ein vom Baum gefallener Apfel wird an der Aufprallstelle faul: An dieser Stelle wird das Epithel des Apfels defekt und produziert keine Defensine mehr. Infolgedessen kommt es zu einer Invasion von Pilzen. Analog dazu erfolgt bei Morbus Crohn eine bakterielle Invasion aufgrund eines Barrieredefektes.

Institutsangaben
Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. Eduard F. Stange · Abteilung für Innere Medizin · Schwerpunkte Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie · Robert-Bosch-Krankenhaus · Auerbacherstraße 110 · 70341 Stuttgart
Tel.: 0711/8101-3404 · Fax: 0711/8101-3793 · E-mail: Eduard.Stange@rbk.de

Bibliografie
Aktuel Ernaehr Med 2006; 31, Supplement 2: S133 – S136 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2006-932656
ISSN 1862-0736

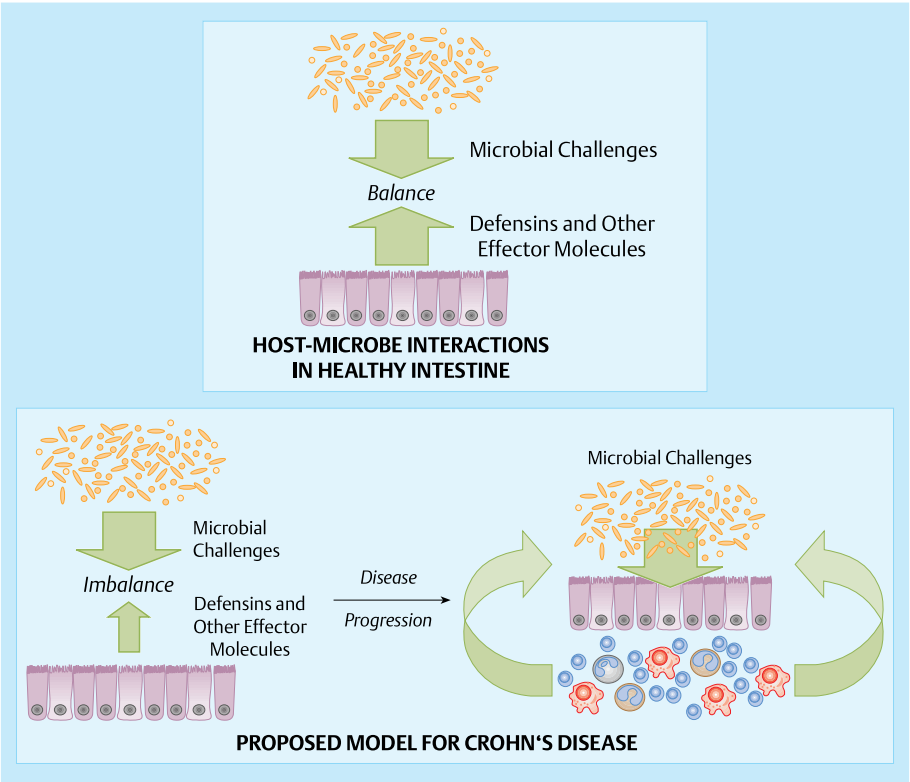

Abb. **1** Schlüsselrolle der Defensine bei der Pathogenese des Morbus Crohn.

Ohne Bakterien keine Entzündung

Je besser die Hygiene in der Kindheit, desto größer ist die Inzidenz an Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Asthma und Allergien. Crohn-Patienten haben bereits vor der Diagnosestellung einen erhöhten Antibiotikaverbrauch. Sie leiden offenbar aufgrund einer gestörten Infektabwehr häufiger an Infektionen und haben daher einen erhöhten Bedarf an Antibiotika. Wenn Chirurgen eine Diskontinuitätsoperation durchführen, den Darm also herausnehmen und ihn mit Stoma und Beutel ausleiten, heilt der distale Darm ab, da er nicht mehr mit Stuhl in Berührung kommt. Wird der Stuhl in den stillgelegten, abgeheilten Darm zurückinstilliert, beginnt die Entzündung von neuem.

Das bedeutet: Ohne Bakterien entwickelt sich keine Entzündung – weder bei Morbus Crohn noch bei der Colitis ulcerosa. Wenn es theoretisch möglich wäre, den Darm zu sterilisieren, wären beide Krankheiten heilbar. Es handelt sich nicht um eine Autoimmunreaktion in dem Sinn, dass Immunzellen gegen das körpereigene Gewebe gerichtet sind. Die Immunzellen, insbesondere die T-Zellen, sind jedoch gegen die Bakterien im Darm gerichtet. Daher kann man im weiteren Sinn von einer Immunreaktion gegen die bakterielle Flora sprechen.

Die Defensinhypothese

Prinzipiell dieselben Zytokine wie bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa spielen beispielsweise auch in der Rheumatologie eine Rolle, sind also nicht spezifisch für den Darm. Bislang unerklärbar war das Phänomen, dass bei Crohn- und Colitis-Biopsien ein kontinuierlicher Biofilm intakter vitaler Bakterien direkt auf dem Epithel sitzt. Bei Biopsien von Gesunden findet man dagegen nur wenige Bakterien auf dem Epithel; deren Darmschleimhaut ist gewissermaßen steril. Bei Crohn-Patienten können die Bakterien den Mukos durchdringen, einwandern und das Epiphänomen der Immunreaktion verursachen. Das heißt: Die Barrierestörung ermöglicht eine Keiminvasion mit nachfolgender Entzündung.

Auf der Suche nach der Ursache entstand vor sechs Jahren folgende Hypothese: Das Problem befindet sich auf der Ebene der mukosalen Barriere, und dabei spielen Defensine eine Schlüsselrolle. Defensine sind antimikrobielle Peptide, die jeder Mensch im Darm und auf der Haut produziert und die als körpereigene Antibiotika fungieren. Ohne sie wäre der Mensch nicht lebensfähig.

Möglicherweise ist die angeborene Immunabwehr bei Crohn-Patienten defekt und es kommt infolgedessen zu einer permanenten langsamen, bakteriellen Invasion, auf die eine sekundäre Entzündung folgt. Damit bestünde ein Defekt der angeborenen mukosalen Immunität. Wahrscheinlich sind die Defensine ebenso wichtig für die Barriere wie die Epithelzellschicht oder die Tight junctions. Werden keine Defensine gebildet, kommt es zu einer Keiminvasion.

α- und β-Defensine mit unterschiedlichen Effekten

Man unterscheidet α- und β-Defensine. Humane neutrophile Defensine gehören zu den α-Defensinen und sind Peptide, die in weißen Blutkörperchen, wie Makrophagen oder Granulozyten, vorkommen und Bakterien abtöten. Andere α-Defensine, wie HD5 und HD6, kommen in den Paneth-Zellen des Dünndarms vor, β-Defensine (HBD-1 bis 3) in den Epithelzellen des Kolons. Weil sie in verschiedenen Regionen lokalisiert sind, haben α- und β-Defensine unterschiedliche Effekte. Fehlen sie oder sind sie nicht induzierbar, verursachen sie wahrscheinlich auch verschiedene Krankheitsbilder.

Stange EF. Wenn die Abwehr wackelt … Aktuel Ernaehr Med 2006; 31, Supplement 2: S133 – S136

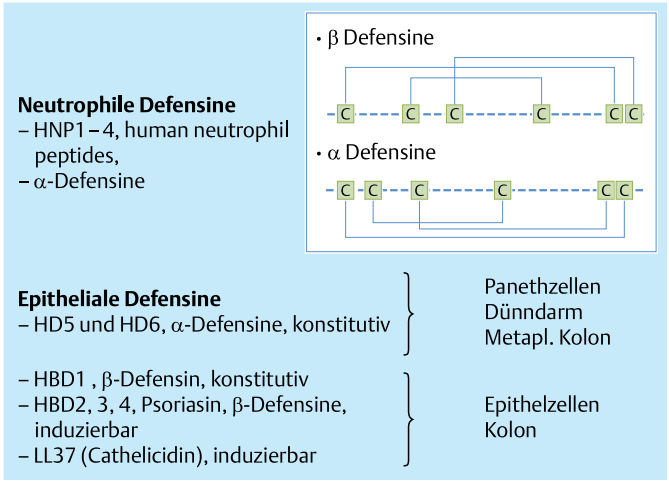

Abb. **2** Zellulärer Ursprung und Nomenklatur von Defensinen.

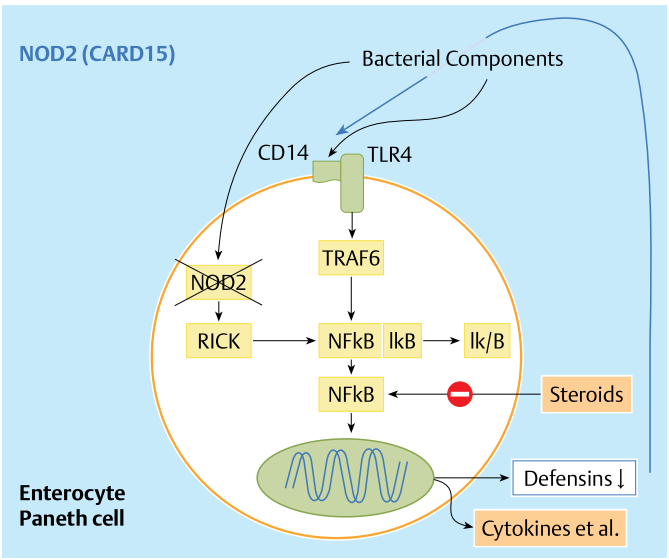

Abb. **3** NOD2: Mechanism of Action.

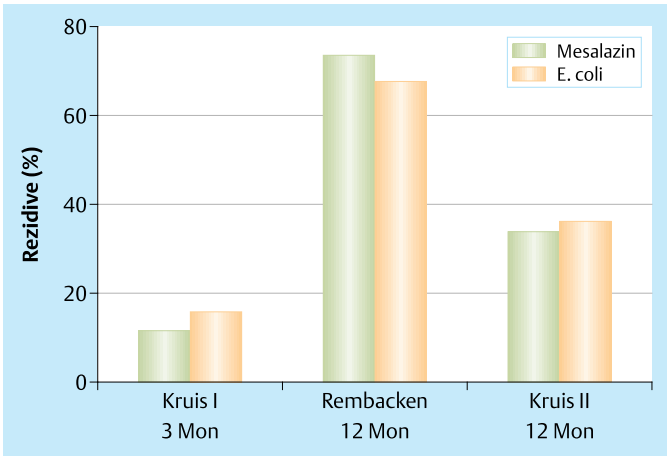

Abb. **4** E. coli Nissle bei Colitis ulcerosa.

Wird ein Staphylokokkus mit humanem β-Defensin-3 über 30 – 120 min inkubiert, wird der Keim regelrecht „gelöchert", bis sich die gesamte Hülle abschält. Solche Attacken ähneln der Arbeitsweise des Penizillins; sie erfolgen ununterbrochen im Körper. Wie vital wichtig Defensine sind, zeigte ein Tierexperiment: In das Genom von Ratten wurde humanes Defensin-5 transferiert; anschließend wurden die Tiere mit Salmonellen infiziert. Sie überlebten die Infektion, während normale Wildtypratten starben.

Mutationen im NOD-2-Rezeptor

Nach der Wiener Klassifikation spielen das Alter, die Lokalisation und das Verhalten der Erkrankung für den Verlauf des Morbus Crohn eine Rolle. Die Erkrankung kommt in der Population mit einer Häufigkeit von 1 : 500 vor. Im Gegensatz zu den anderen beiden Faktoren ist die Lokalisation immer konstant. Ist zum Beispiel das terminale Ileum von Morbus Crohn betroffen, bleibt die Krankheit immer in diesem Abschnitt.

Der wichtigste bisher bekannte Risikofaktor ist eine Mutation des NOD-2, ein intrazellulärer Rezeptor für bakterielle Produkte, der Entzündungen anschiebt. Bei einer Mutation dieses Rezeptors entwickelt sich Morbus Crohn mit einem relativen Risiko. Bei einem homozygoten Defekt im NOD-2, also zwei unterschiedlichen Mutationen, erhöht sich das relative Erkrankungsrisiko um den Faktor 40.

Die Mutation ist immer mit einem Befall des Ileums assoziiert, nicht mit einem Befall des Kolons. Wenn NOD-2 defekt ist und deshalb weniger Zytokine produziert, müsste es eigentlich entzündungshemmend wirken. Doch das Gegenteil ist der Fall, was sich folgendermaßen erklären lässt: NOD-2 befindet sich in Makrophagen, aber auch in den Panethschen Körnerzellen, die zu den wichtigsten Zellen im Darm gehören, weil sie Defensine produzieren. Sie sitzen an der Basis der Krypte und geben Defensine ins Kryptenlumen ab. Das heißt: Kein Bakterium kann an den Kryptenboden gelangen, wenn dort Defensine produziert werden. Es macht Sinn, diese Region gut zu schützen, weil Stammzellen dort intakte Zellen nach oben schieben, um den Villus zu regenerieren. Durch die Defensinbildung werden die Krypten steril gehalten, die Zotten können regenerieren.

α-Defensin-Defekt bei Patienten mit Ileum-Crohn

In einer eigenen Untersuchung wurde humanes Defensin-5 (HD-5) bei Patienten mit Kolon-Crohn, gesunden Kontrollen, Patienten, Patienten mit Ileum-Crohn und Wildtyp NOD-2 sowie Patienten mit NOD-2-Mutation und Ileum-Crohn gemessen. Bei Patienten mit Kolon-Crohn war die HD-5-Expression im Ileum normal. Bei Patienten mit Ileum-Crohn war die Defensinexpression 60 – 70% niedriger als die Kontrolle, und bei Patienten mit der Mutation war die HD-5-Expression um weitere 20 – 30% erniedrigt. Das heißt, im Gegensatz zu den Zytokinen, die bei einer Entzündung hochreguliert sind, besteht beim Ileum-Crohn ein relativer Defekt an Defensinen. Die Infektion, sprich die Keiminvasion, ist eine Folge der gestörten Defensinsynthese im terminalen Ileum und infolgedessen entwickelt sich ein Morbus

Crohn. Eigentlich handelt es sich um einen Paneth-Zell-Defekt. Diese Hypothese ist spezifisch für den Crohn, nicht aber für die Kolitis.

Auch die antibakterielle Aktivität eines Gewebes ist messbar. E. coli oder Campylobakter werden zum Beispiel durch eine Darmbiopsie abgetötet. Anschließend wird die antibiotische Aktivität gemessen, die der Körper selbst produziert. Eigene Untersuchungen ergaben folgende Ergebnisse: Bei gesunden Kontrollbiopsien starben etwa 80% der Bakterien ab. Bei Biospien von Crohn-Patienten starben nur etwa 60% der Bakterien ab. Das bedeutet, dass Morbus-Crohn-Patienten einen relativen Defekt in der antibakteriellen Peptidaktivität im terminalen Ileum haben. Vermutlich ist das die Ursache der Erkrankung.

Da NOD-2 normalerweise Defensine induziert, fehlen bei einer NOD-2-Mutation relativ Defensine. Bakterien können in diesem Fall in die Mukosa einwandern und eine Entzündungskaskade auslösen. Eine amerikanische Arbeitsgruppe schaltete NOD-2 bei Mäusen aus und maß bei diesen Knock-out-Tieren anschließend die Defensinkonzentration. Das Ergebnis: Die Defensine fehlten überwiegend. NOD-2 ist also kritisch bei der Expression von α-Defensinen. Da sich die α-Defensine ausschließlich im terminalen Ileum befinden, erklärt sich auch, dass bei NOD-2-Mutationen vor allem dieser Darmabschnitt von der Krankheit betroffen ist.

Im Kolon dagegen gibt es eine ganze Reihe antibakteriell wirksamer Peptide. Das humane β-Defensin-1 ist bei Morbus-Crohn-Patienten in einer Entzündungsphase deutlich niedriger als in einer Phase, in der der Darm nicht entzündet ist. Bei gesunden Menschen findet ständig eine antibakterielle Abwehr über Defensine statt. Die Messung weiterer Defensine hat gezeigt, dass Patienten mit Kolon-Crohn einen β-Defensin-Defekt haben. Diese Ergebnisse gelten für Morbus Crohn, nicht aber für Colitis ulcerosa. Diese Patienten haben keinen Defensindefekt, aber trotzdem eine massive Entzündung.

Probiotika und Defensine

1917 stellte ein deutscher Professor fest, dass in einer Kompanie alle Soldaten an Ruhr erkrankten – bis auf eine Ausnahme. Er folgerte, dass die Resistenz an den Stuhlbakterien liegen muss, züchtete sie im Labor und verabreichte sie dann als Therapeutikum für Darmerkrankungen und deren Prophylaxe. Dies war die Beschreibung einer „antagonistischen Behandlung chronischer Darmstörungen mit Kolibakterien". Später folgten drei kontrollierte Studien mit E. coli Nissle, die zeigten, dass dieser Keim eine Remissionsphase genauso wirksam aufrecht erhält wie das Mesalazin. Heute weiß man, dass E. coli Nissle über Defensine wirkt. Gibt man 40 E.-coli-Bakterien auf Epithelzellkulturen, reguliert E. coli Nissle als einziger das HBD-2 hoch. Man kennt sogar das Molekül, das die Defensinbildung stimuliert.

Zusammenfassung

Die Expression von α-Defensinen, den wichtigsten antibakteriellen Peptiden im Dünndarm, ist beim Ileum-Crohn deutlich vermindert. Diese fehlenden Moleküle könnten hypothetisch die Ursache für den Ileum-Crohn sein. Die NOD-2-Mutation verstärkt den Defekt der antibakteriellen Barriere. Beim Kolon-Crohn ist die Expression multipler β-Defensine vermindert bzw. deren Induktion gestört.

Literatur

[1] Fellermann K, Wehkamp J, Herrlinger KR et al. Crohn's disease: a defensin deficiency syndrome? Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15 (6): 627 – 634

[2] Wehkamp J, Schmid M, Fellermann K et al. Defensin deficiency, intestinal microbes and clinical phenotypes of Crohn's disease. J Leukoc Biol 2004; 77: 460 – 465

[3] Wehkamp J, Fellermann K, Herrlinger K et al. Mechanisms of Disease: defensins in gastrointestinal diseases. Nature Clin Pract 2005; 2: 406 – 415

[4] Wehkamp J, Harder J, Wehkamp K et al. NF-κB and AP-1 mediated induction of human beta defensin-2 in intestinal epithelial cells by E. coli Nissle 1917: a novel effect of a probiotic bacterium. Infect Immun 2004; 72 (10): 5750 – 5758

[5] Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M et al. Inducible and constitutive beta-defensins are differentially expressed in Crohn's disease and ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2003; 9 (4): 215 – 223

[6] Wehkamp J, Fellermann K, Herrlinger KR et al. Human beta-defensin 2 but not beta-defensin 1 is expressed preferentially in colonic mucosa of inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002; 14 (7): 745 – 752

[7] Wehkamp J, Schmidt K, Herrlinger KR et al. Defensin pattern in chronic gastritis: HBD-2 is differentially expressed with respect to Helicobacter pylori status. J Clin Pathol 2003; 56: 352 – 357

[8] Wehkamp J, Salzman NH, Porter E et al. Reduced Paneth cell {alpha}-defensins in ileal Crohn's disease. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102 (50): 18129 – 18134

[9] Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M et al. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal a-defensin expression. Gut 2004; 53: 1658 – 1664

Wenn die Darmbarriere schlapp macht

Einfluss der intestinalen Mikroflora auf akute Infektionen

J. Schrezenmeir

When Intestinal Barrier Become Floppy
Influence of Intestinal Microflora on Acute Infections

Zusammenfassung

In zahlreichen kontrollierten doppelblinden Studien wurde insbesondere bei Kindern gezeigt, dass infektiöse Durchfallerkrankungen weniger häufig, weniger schwer und kürzer auftreten, wenn Probiotika gegeben wurden. Hierzu liegen inzwischen auch Belege aus Metaanalysen vor. Auch Reisediarrhöen wurden in der Mehrheit der Studien günstig beeinflusst. Darüber hinaus wurden in kontrollierten Studien positive Effekte auf Winterinfektionen gezeigt. Kinder, die Probiotika erhielten, blieben im Winter dem Kindergarten weniger häufig fern als ihre Kontrollen. Bei Erwachsenen war die Dauer und Schwere von Winterinfektionen vergleichsweise weniger ausgeprägt.

Schlüsselwörter

Probiotika · Immunsystem · Durchfallerkrankungen · Erkältungskrankheiten

Abstract

In infants the clinical course of infectious diarrhea is shorter, less severe and has a lower prevalence when probiotics were administered. This was demonstrated in several randomized controlled double-blind studies. In addition these findings are supported by meta-analysis. In most studies a benefical effect of probiotics was also shown for traveler's diarrhea. Furthermore probiotics display positive effects on infections occurring during the winter season. In nursery schools children took fewer days off when fed on probiotics compared to controls whereas in adults the duration and severity of infections where less pronounced.

Key words

Probiotics · immune systeme · diarrhea · common cold

Verglichen mit 2,5 m^2 Hautoberfläche besitzt der Darm mit 400 m^2 eine riesige Fläche, die Angriffen gegenüber verteidigt werden muss. Dementsprechend sind im Darm zwei Drittel aller Immunzellen versammelt, die das größte Immunsystem im Organismus bilden.

Die Mechanismen der Abwehrverstärkung durch die Darmflora

Bestimmte Bakterien der Darmflora können Adhäsionsmoleküle an der Oberfläche der Darmschleimhaut besetzen und den ersten Schritt einer Infektion verhindern, indem sie mit pathogenen Bakterien um Bindungsstellen konkurrieren.

Die Konkurrenz um die Adhäsion an der Schleimhaut ist von vielen Arbeitsgruppen in vitro an Zelllinien untersucht worden.

Institutsangaben
Bundesanstalt für Ernährung und Lebensmittel, Kiel

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. Jürgen Schrezenmeir · Bundesanstalt für Ernährung und Lebensmittel ·
Institut für Physiologie und Biochemie der Ernährung · Hermann-Weigmann-Straße 1 · 24103 Kiel
Tel.: 0431/609-2220 · Fax: 0431/609-2472 · E-mail: schrezenmeir@bafm.de

Bibliografie
Aktuel Ernaehr Med 2006; 31, Supplement 2: S152 – S155 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2006-932655
ISSN 1862-0736

Zum Beispiel wurde eine humane intestinale Zelllinie mit pathogenen E. coli infiziert und anschließend geprüft, ob die Zugabe verschiedener probiotischer oder Milchsäurebakterien Auswirkungen auf die Anheftung des Keimes an der Darmschleimhaut hat. Das Ergebnis: Die Anheftung der pathogenen Keime war deutlich reduziert, ebenso wie deren Aufnahme in die Zellen sowie deren Invasion. Lebende Bakterien konnten die Keiminvasion deutlich besser reduzieren als tote Bakterienbestandteile.

Bakterien können so genannte Biozine freisetzen. Diese Substanzen setzen andere Bakterien außer Gefecht, bevor sie sich an das Darmepithel anheften können.

Die Durchlässigkeit der epithelialen Front, die die Barrierefunktion des Darms widerspiegelt, wird mikrobiell beeinflusst. In einer Untersuchung wurde die Resistenz der epithelialen Schicht elektrisch gemessen: Sie sank nach Zugabe eines pathologischen E. coli, das heißt, die Epithelschicht wurde durchlässiger. Gab man zu den pathogenen Bakterien Lactobacillus casei in unterschiedlicher Dosierung, stieg die Resistenz der epithelialen Front wieder nahezu auf Normalwerte. Das heißt: Die Resistenz gegenüber diesem Angriff wird erhöht.

Ein weiterer Effekt ist die immunogene Wirkung bestimmter Keime, insbesondere Milchsäurebakterien. Effekte auf das Immunsystem wurden in vielen Tier- und auch Humanexperimenten gezeigt. Bestandteile bestimmter Bakterien vermitteln Immuneffekte über so genannte Toll-like-Rezeptoren: Das gilt zum Beispiel für das Peptidoglykan, die Lipoteichonsäure in der Zellwand sowie die DNA.

In einem Tierexperiment erhielten Mäuse fermentierte Milch mit Lactobacillus casei und acidophilus und wurden mit einer Kontrollgruppe verglichen, die keine Probiotika erhielten. Geprüft werden sollte der Schutzeffekt von Probiotika gegenüber Shigellen, den Ruhrerregern. Die Frage war, wie viele Mäuse eine Ruhrinfektion mit bzw. ohne Gabe von Probiotika überleben. In der Probiotikagruppe überlebten alle Mäuse, während in der Kontrollgruppe einige Tiere starben. Bei den Mäusen der Probiotikagruppe waren zudem weniger Organe, wie Leber und Milz, infiltriert und die Antikörperkonzentration gegenüber Shigellen war erhöht – ein Hinweis darauf, dass Probiotika die Abwehr gegenüber Shigellen stärken.

Probiotika stärken das Immunsystem

In einer eigenen Studie wurde der Effekt von Probiotikagaben auf die Antikörperentstehung gegen Krankheitskeime untersucht.

In dieser plazebokontrollierten, doppelblinden Studie wurde eine orale Polioimpfung mit attenuierten, abgeschwächten Polioviren durchgeführt. Die Plazebogruppe erhielt angesäuerte Milch, die beiden Verumgruppen angesäuerte Milch mit je einem Laktobazillusstamm. In der zweiten Woche erfolgte eine Polioschluckimpfung; die Antikörper wurden vorher und nachher bestimmt. Die Antikörper gegen die Polioviren 1, 2 und 3 erhöhten sich in beiden Laktobazillusgruppen, teilweise um das Doppelte. Dabei handelte es sich um neutralisierende Antikörper. Es wurde auch untersucht, inwieweit das Serum dieser Personen in vitro die Infektion mit Polioviren verhindern konnte: Die Verdünnung, bei der dies noch möglich war, war in den Laktobazillusgruppen doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe.

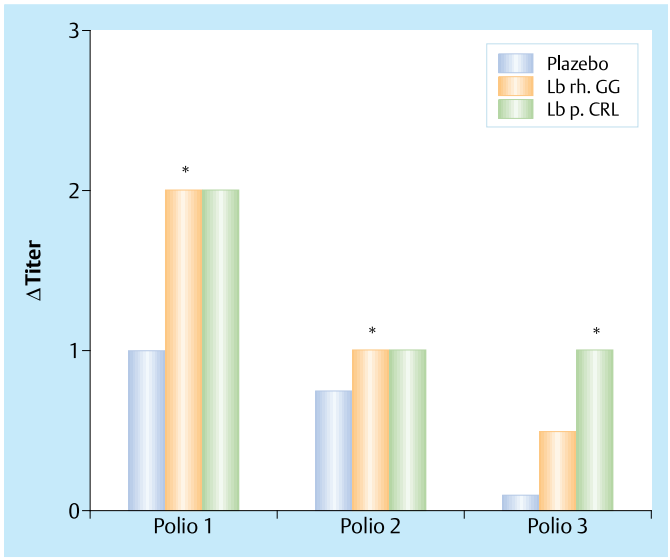

Abb. **1** Neutralisierende Antikörper. Titeranstieg nach Polioimpfung. Titeranstieg (Median) während einer 7-Wochen-Periode nach Polio-Schluckimpfung bei 66 gesunden Probanden. Gesäuerte Milch ± Lb rhamnosus GG oder Lb paracasei CRL (431) (10^{10} cfu/d) wurde verabreicht 4 Wochen vor und 3 Wochen nach Impfung (de Vrese et al., Eur J Nutr 2004).

Auch zur zellulären Immunität gibt es eine Fülle von Befunden. In einer eigenen doppelblinden, plazebokontrollierten Untersuchung erhielten 122 Gesunde ein Gemisch der probiotischen Keime Lactobacillus casei, Bifidobacterium bifidum und Bifidobacterium longum. Die Kontrollgruppe bekam Mineralien und Vitamine. Die Anzahl verschiedener Zellen wurde vor und zwei Wochen nach Gabe der Probiotika untersucht: Gestiegen war die Zahl der T-Lymphozyten, nicht signifikant die der T-Helferzellen, signifikant die der CD8-Zellen, also zytotoxische und T-Suppressorzellen. Andere Daten haben gezeigt, dass die Phagozytoseaktivität bei Gabe von Laktobazillus LA 1 deutlich zunimmt.

In der Literatur sind folgende Immuneffekte von Probiotika beschrieben worden: Es kommt zu einem Anstieg der B- oder T-Lymphozyten, also zu einer Antikörperantwort natürlicher Killerzellen, zur Phagozytoseaktivität und einer Modulation der Freisetzung durch Zytokine.

Den molekularen Grundlagen der Abwehrverstärkung auf der Spur

Die Mechanismen sind inzwischen weitgehend bekannt: Nicht nur Abwehrzellen, sondern auch Darmepithelzellen haben entsprechende Rezeptoren, die Toll-like-Rezeptoren. Sie binden bestimmte Liganden und setzen anschließend Zytokine frei, die immunkompetente Zellen modulieren, etwa T-Zellen oder dendritische Zellen. Dendritische Zellen sind Antigen präsentierende Zellen, die durch die epithelialen Schichten Fortsätze ins Darmlumen strecken und darüber das Geschehen im Darmlumen wahrnehmen können. Weitere Schlüsselzellen bei der Interaktion

zwischen Darmflora und Immunsystem sind die M-Zellen, die Antigene aufnehmen, prozessieren und an darunter liegende Zellen weitergeben.

Es gibt verschiedene Toll-like-Rezeptoren, die spezifisch für Probiotika sind: Die TLR-4-Rezeptoren sind Liganden gramnegativer Bakterien. Grampositive Bakterien, zu denen Laktobazillen und Bifidobakterien gehören, binden an den Toll-like-Rezeptor 2. Genau genommen binden bestimmte Bestandteile der Zellwand, wie die Lipoteichonsäure und Peptidoglycane. Auch der Toll-like-Rezeptor 9 spielt eine Rolle: Er kommt intrazellulär vor und erkennt die DNA von Bakterien – speziell auch von probiotischen Bakterien. Mikrobielle DNA unterschiedet sich von humaner DNA dadurch, dass bestimmte Nukleinsäuren nicht methyliert werden.

Probiotika führen summa summarum zu einer gesteigerten TH1-Antwort, wenn gleichzeitig ein Pathogen vorliegt und die TH2-Antwort eher unterdrückt wird. Messbar sind Veränderungen bestimmter Schlüsselzytokine: Interferon γ lenkt die Antwort zum Beispiel in Richtung TH1, führt zur Bildung von IgG- und IgA-Antikörpern, die der Abwehr dienen.

Probiotika und Infektionen

Zum Thema Durchfallerkrankungen bei Kindern und Probiotika gibt es inzwischen zwei Metaanalysen. Sie kommen zu dem Schluss, dass knapp zwei Stühle am Tag weniger auftreten, wenn Probiotika gegeben werden, und dass die Dauer der Durchfälle sich um etwa einen Tag verkürzt. In der Metaanalyse wurde zudem versucht, eine Dosis-Wirkungs-Beziehung festzustellen: Die wirksame Dosis im Sinne einer Reduktion der Durchfalldauer begann ab etwa 10^9 Keimen.

Eine Studie untersuchte, ob probiotischer Jogurt bei Durchfall besser wirkt als normaler Jogurt. Zwar reduzierte normaler Jogurt die Durchfalldauer besser als Milch, doch am besten schnitt eine fermentierte Milch mit Lactobacillus casei defensis ab. Eine weitere Studie bestätigte diese Daten. Alle Studien wurden mit Kindern durchgeführt, von denen die meisten eine Rotavirusinfektion hatten.

Bei Erwachsenen kommen Durchfälle weniger häufig vor; am ehesten treten sie bei Reisen in Mittelmeer- oder tropische Länder auf. Es gibt drei Schlüsselstudien mit folgenden Ergebnissen: Bei Türkeireisenden kam es zu einer Reduktion der Erkrankungshäufigkeit bei Aufnahme von Lactobacillus rhamnosus, bei Ägyptenreisenden bewirkte ein Mix aus Laktobazillus- und Bifidobakterien ebenfalls einen Rückgang der Durchfallerkrankungen. Eine weitere Studie ergab keine Reduktion der Erkrankungshäufigkeit. Unklar ist, ob die widersprüchlichen Ergebnisse mit den unterschiedlichen probiotischen Keimen oder mit dem Befallsmuster zusammenhängen. Fazit ist: Einige wenige Studien sprechen dafür, dass Probiotika bei Erwachsenen die Durchfallhäufigkeit vermindern. Bei Kindern ist die Datenlage bei der infektiösen Enteritis dagegen gut.

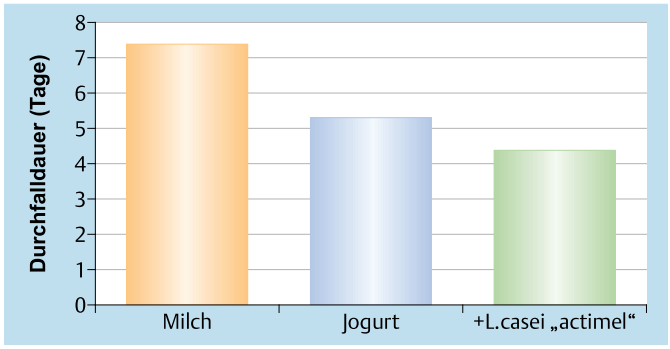

Abb. **2** Einfluss von 250 g Milchprodukt täglich auf die Dauer von Durchfallerkrankungen bei 258 franz. Hortkindern (Pedone et al., Int J Clin Pract 1999; 33: 179; Pedone et al., Int J Clin Pract 2000; 34: 368).

Probiotika und Erkältungskrankheiten

Erklären lässt sich die positive Wirkung von Probiotika bei Durchfall zum einen durch die Konkurrenzeffekte im Darm, zum anderen durch die Barriereeffekte. Doch wie die Poliostudie gezeigt hat, erhöhte die Gabe von Probiotika auch die Konzentration der spezifischen Antikörper. Daher könnte man postulieren, dass Probiotika extraintestinale Infektionen ebenfalls reduzieren könnten. In diesem Zusammenhang gibt es erst wenige Studien. In einer eigenen Untersuchung an knapp 500 gesunden Erwachsenen erhielten die Probanden in zwei aufeinander folgenden Wintersaisons ein probiotisches Keimgemisch, die Kontrollgruppe erhielt keine Keime. Eine Reduktion der Anzahl der Erkältungen war zwar nicht festzustellen, aber die Dauer sank um durchschnittlich zwei Tage – ein im Vergleich zu Neuraminidasehemmern beachtliches Ergebnis. Auch die Fieberhäufigkeit nahm signifikant ab. Ähnliche Ergebnisse fanden sich in einer Pilotstudie an 360 Erwachsenen, in der drei Wochen lang zwei Milchprodukte verglichen wurden – eines mit Lactobacillus casei defensis, eines ohne Probiotikum. Auch diese Daten zeigten keinen Einfluss von Probiotika auf die Frequenz von Winterinfektionen, wohl aber eine reduzierte Erkrankungsdauer sowie reduzierte Fiebermaxima.

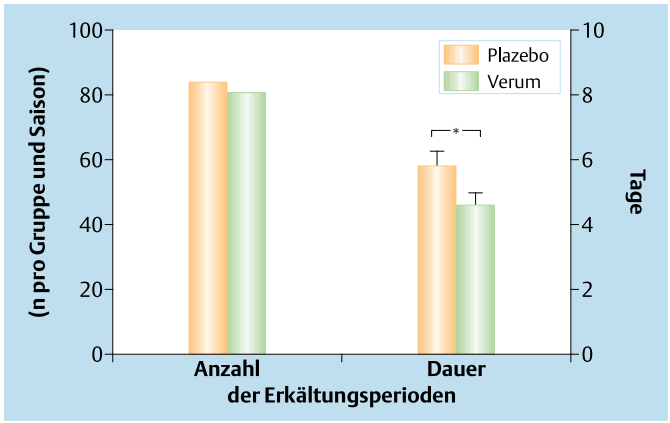

Abb. **3** Erkältungsstudie

In einer weiteren plazebokontrollierten Studie bei Hortkindern wurde der Einfluss von Probiotika auf die Krankheitshäufigkeit untersucht. Es wurde zunächst die Abwesenheit wegen Krankheit dokumentiert, die höher in der Kontrollgruppe war. Alterskorrigiert war sie aber nicht mehr signifikant. Auffällig war jedoch, dass die Antibiotikagaben in der Probiotikagruppe deutlich reduziert waren, was dafür spricht, dass weniger Infektionen aufgetreten sind.

Fazit: Die Wirksamkeit von Probiotika ist bei Durchfallerkrankungen sehr gut belegt. Es gibt zunehmend Evidenz, dass Probiotika auch bei extraintestinalen Infektionen eine Wirkung entfalten.

Literatur

[1] Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. J Ped Gastro Nutr 2001; 33: S17 – S25

[2] Niel CW Van, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. Lactobacillus Therapy for Acute Infectious Diarrhea in Children: A Meta-Analysis. Pediatrics 2002; 109: 678 – 684

[3] Pedone CA, Arnaud CC, Postaire ER, Bouley CF, Reinert P. Multicentric study of the effect of milk fermented by Lactobacillus casei on the incidence of diarrhoea. Int J Clin Practice 2000; 54: 568 – 571

[4] Hatakka K, Savilahti E, Pönkä A, Meurman JH, Poussa T, Näse L, Saxelin M, Korpela R. Effect of long-term consumption of probiotic milk on infection in children attending day care centers: double blind, randomized trail. BMJ 2001; 322: 1 – 5

[5] Oksanen PJ, Salminen S, Saxelin M et al. Prevention of travellers' diarrhoea by Lactobacillus GG. Ann Med 1990; 22: 53 – 56

[6] Katelaris PH, Salam I, Farthing MJ. Lactobacilli to prevent traveller's diarrhea? N Engl J Med 1995; 333: 1360 – 1361

[7] Turchet P, Laurenzano M, Auboiron S, Antoine JM. Effect of fermented milk containing probiotic Lactobacillus casei DN-114001 on winter infections in free-living elderly subjects: a randomized, controlled pilot study. J Nutr 2003; 7: 75 – 77

[8] Vrese M De, Rautenberg P, Laue C, Koopmans M, Herremans T, Schrezenmeir J. Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination. Eur J Nutr 2004; 121: 541 – 548

[9] Vrese M De, Winkler P, Rautenberg P, Harder T, Noah C, Laue C, Ott S, Hampe J, Schreiber S, Heller K, Schrezenmeir J. Effect of Lactobacillus gasseri PA 16/8, Bifidobacterium longum SP 07/3, B. bifidum MF 20/5 on common cold episodes: A double blind, randomized, controlled trial. Clin Nutr 2005; 24: 481 – 491

Ankurbeln oder bremsen?

Modulation der Darmflora durch Ernährung und Antibiotika – Chancen und Risiken

H. Schmidt
C. Hertel

To Boost or to Slow Down?
Modulation of Gut Flora by Diet and Antibiotics – Chances and Risks

Zusammenfassung

Die Darmmikrobiota des Menschen stellt ein komplexes Ökosystem dar, das aus zirka 500 – 1000 Bakterienspezies besteht. Die Funktion der Mikrobiota, die Interaktionen der Mikroorganismen untereinander, die Wechselwirkung mit den Darmepithelien, der Gesamteinfluss auf den Wirt und die Beeinflussung durch Nähr- und Hemmstoffe sind komplex und bisher nur in Anfängen verstanden. Die Nährstoffansprüche der unterschiedlichen Vertreter der Darmmikrobiota sind vielfältig und bestimmte Gruppen können durch Gabe spezifischer Lebensmittel, wie Präbiotika, stark vermehrt werden. Die Frage der individuellen Wirksamkeit von Lebensmitteln auf die Darmmikrobiota lässt sich wissenschaftlich erst dann zureichend beantworten, wenn die individuelle Zusammensetzung der Darmmikrobiota besser charakterisiert ist. Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe mit Milchsäurebakterien zeigen, dass die autochthone Milchsäurebakterienbiota im Gastrointestinaltrakt individuell ist und temporären Fluktuationen unterworfen ist. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Milchsäurebakterien, die in Lebensmitteln vorkommen oder im Speichel des Menschen gefunden werden, zur Mikrobiota des Darms einiger Individuen gehören. Die An- oder Abwesenheit verschiedener Milchsäurebakterien in Lebensmitteln, Speichel, dem Gastrointestinaltrakt und klinischen Proben wirft neues Licht auf die Ökologie der Laktobazillen und beleuchtet die Frage nach autochthoner und allochthoner Mikrobiota neu. Antibiotika können die Zusammensetzung der Darmmikrobiota des Menschen temporär beeinflussen und diese Auswirkungen sind möglicherweise tiefer greifend als allgemein angenommen. Bestimmte Marker, wie z. B. die Serumkonzentration

Abstract

In the human gut intestinal bacteria represent a complex ecosystem with approximately 500 to 1000 species. Their role and interaction with each other, with the mucosal epithelium and with their host as well as the influence of nutrients and inhibiting agents are complex and poorly understood. The demand on nutrients differs substantially among various species. Some species proliferate strongly in the presence of prebiotics. To elucidate the individual effect of nutrients on intestinal bacteria scientifically the population of intestinal bacteria has to be characterized more precisely. In our studies we have demonstrated that in the gastrointestinal tract the autochthonous population of lactobacillus is highly variable depending on individual and temporal fluctuations. Furthermore it was demonstrated that lactobacilli strain which are abundant in food or human saliva can also be found in the gut. The presence and absence of various lactobacilli strains in foods, saliva, the gastrointestinal tract and clinical samples shed new light on their ecology. This leads to the question again whether intestinal bacteria are autochthonous or allochthonous. Antibiotics can influence the bacterial population in the human gut temporally. However, the consequences are possibly more severe than generally assumed. After an antibiotic treatment some markers like the serum concentration of enterolactons can be decreased for longer periods. Even low concentrations of antibiotics can have profound effects on the intestinal flora. In several studies we have demonstrated that some antibiotics used to treat enterohemorrhagic Escherichia coli lead to a high expression of Shiga toxin. Furthermore the induction of Shiga toxin-encoding bacteriophages can promote the distribu-

Institutsangaben
Lehrstuhl Lebensmittelmikrobiologie, Universität Hohenheim, Stuttgart

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. Herbert Schmidt · Institut für Lebensmitteltechnologie · Universität Hohenheim · Garbenstraße 28 (Ökozentrum – Nördlicher Trakt) · 70593 Stuttgart
Tel.: 0711/459-2305 · Fax: 0711/459-4199 · E-mail: hschmidt@uni-hohenheim.de

Bibliografie
Aktuel Ernaehr Med 2006; 31, Supplement 2: S129 – S132 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2006-932654
ISSN 1862-0736

an Enterolaktonen, können nach Antibiotikatherapie über längere Zeit erniedrigt sein. Auch geringe Konzentrationen von Antibiotika können tief greifende Wirkungen auf Darmbakterien haben. Wir konnten in verschiedenen Studien zeigen, dass bestimmte Antibiotika bei enterohämorrhagischen Escherichia coli zu einer starken Bildung von Shiga-Toxin und über die Induktion Shiga-Toxin-kodierender Bakteriophagen zur Verbreitung der Toxingene innerhalb der Spezies *Escherichia coli* und somit zur Ausbildung neuer Pathotypen führen können. Die Auswirkung von Antibiotikatherapie auf die komplexen mikrobiellen Lebensgemeinschaften des Darms ist nur unzureichend untersucht und sollte mit verbesserten Methoden Gegenstand zukünftiger Forschung sein.

Schlüsselwörter
Darmmikrobiota · Antibiotika · Enterolaktonkonzentration

tion of toxin-encoding genes within *E. coli* and thus new pathogenic strains. The consequences of antimicrobial treatment on the complex microbial biocoenosis of the gut are insufficiently investigated. Applying improved methods this should be the focus of new research.

Key words
Gut microbiota · antibiotics · enterolactone concentration

Die Darmflora – ein Organ in einem Organ

Der menschliche Darm erreicht mit 10^{13} Bakterien die höchsten Zelldichten, die für ein Ökosystem beschrieben worden sind. Die bakterielle Biomasse, auch Darmflora oder Darmmikrobiota genannt, hat mit rund 1,5 kg ein beträchtliches Gewicht, enthält 100-mal mehr Gene als das menschliche Genom und stattet den Menschen zudem mit Eigenschaften aus, die er selbst nicht hat. Manche Wissenschaftler bezeichnen die Darmmikrobiota daher als eigenes mikrobielles Organ aus verschiedenen Zelltypen, das in einem Wirtsorgan angesiedelt ist.

Neue molekularbiologische Untersuchungen zeigen, dass sich nur wenige Gruppen von Bakterien im Darm befinden – vor allem die Phyla der Firmicutes, Proteobakterien und Bacteroides sowie die Klassen Flavobakterien und Clostridien. Die Stämme einzelner Spezies unterscheiden sich deutlich von Individuum zu Individuum, was auf eine große Anpassungsfähigkeit der Darmmikrobiota hinweist [1].

Das intestinale Ökosystem ist dynamisch: Im Dünndarm werden 2 – 5-mal 10^7 Epithelzellen pro Minute abgestoßen, im Dickdarm 2 – 5-mal 10^6 Zellen. Unter diesen Bedingungen ist es für die Bakterien schwierig, sich an den Epithelzellen anzuheften [2].

Bei einem gesunden Menschen sind alle ökologischen Nischen des Gastrointestinaltraktes mit Vertretern der Darmmikrobiota besetzt. Einige gehören zur autochthonen Darmmikrobiota, sind also dauerhafte, „heimische“ Bakterien. Andere gehören zur allochthonen Darmmikrobiota, sind also „Touristen“, die mit der Nahrung in den Darm gelangen, eine Weile bleiben und dann wieder verschwinden.

Jeder Mensch hat seine persönliche Darmmikrobiota, die einzigartig wie ein Fingerabdruck ist. Bestimmte Merkmale sind aber allen gemeinsam: Etwa 99,9 % der Darmbakterien sind Anaerobier. Sie zu untersuchen, ist schwierig, da sie schwer anzüchtbar sind [2]. Im Dünndarm befinden sich vor allem Laktobazillen, die saure pH-Werte vertragen. Im Dickdarm sind Laktobazillen nur zu einem geringen Prozentsatz vertreten.

Tab. **1** Das intestinale Ökosystem ist dynamisch

ca. 2 – 5-mal 107 Epithelzellen werden pro Minute im Dünndarm abgestoßen, ca. 2 – 5-mal 106/min im Dickdarm
in einem gesunden Menschen sind alle ökologischen Nischen des Gastrointestinaltrakts mit Vertretern der Darmmikrobiota besetzt – einige der Bakterien gehören zur autochthonen Biota („Anwohner“) andere gehören zur allochthonen Biota („Touristen“) – die Mikrobiota ist individuell, es gibt einige gemeinsame Eigenschaften: 99,9 % der kultivierbaren MO sind obligat anaerob wichtige Vertreter der Biota sind: *Bacteroides, Clostridium, Lactobacillus, Bifidobacterium, Eubacterium, Peptococcus, Peptostreptococcus, Escherichia, Veillonella*

Wovon ernähren sich Darmbakterien?

Darmbakterien ernähren sich von unverdauten Nahrungsstoffen, die im oberen Intestinum nicht resorbiert werden, sowie von endogenen Materialien, etwa Muzinen aus den Schleimschichten, abgestorbenen Epithelzellen oder abgestorbenen Bakterienzellen im Darm.

Eine Modulation der Darmflora findet vor allem über Kohlenhydrate statt. Sie ermöglichen zumindest temporär eine Veränderung der Darmflora, insbesondere durch Ballaststoffe, resistente Stärke, verschiedene nicht resorbierbare Süßstoffe und nicht verdaubare Oligosaccharide. Letztere werden präbiotischen Lebensmitteln zugesetzt, mit dem Ziel, dass sich bestimmte Bakterien im Dickdarm anreichern. Weniger Einfluss auf die Bakterienernährung haben Proteine, Aminosäuren oder bestimmte Lipide.

Einflüsse auf die Zusammensetzung der Darmmikrobiota

Die Zusammensetzung der Darmflora wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst:

– *Das Alter des Wirts:* Der erste Kontakt mit Mikroorganismen bei der Geburt spielt eine entscheidende Rolle für die Zusammensetzung der Darmflora.

- *pH-Werte und Transitzeiten von Bakterien:* Wie lange bleiben Lebensmittel und die damit aufgenommenen Bakterien im Darm?
- *Die Interaktion mit anderen Mikroorganismen:* Die Bakterien kommunizieren untereinander und beeinflussen so ihre eigene Zusammensetzung.
- *Die Verfügbarkeit fermentierbaren Materials:* Die Art der Ernährung spielt eine große Rolle: Vegetarier haben eine andere Darmmikrobiota als Menschen, die Fleisch essen. Bestimmte Bakterien kommen bei manchen Menschen gar nicht vor, zum Beispiel Laktobazillen: Sie sind bei 10 – 15 % der Bevölkerung nicht nachweisbar. Ebenso gibt es Vegetarier, die keine Kolibakterien im Darm haben. Tatsächlich kann die Darmmikrobiota mit protein- oder kohlehydratreicher Kost moduliert werden. Aufgrund fehlender Langzeituntersuchungen ist aber unklar, ob solche Modulationen langfristig stattfinden oder ob die Darmmikrobiota nach Absetzen der Diät wieder ihre ursprüngliche Zusammensetzung annimmt.
- *Antibiotika:* Da sie häufig verabreicht werden, haben auch sie Einfluss auf die Zusammensetzung der Darmflora.

Tab. **2** Einflüsse auf die Zusammensetzung der Darmmikrobiota

Alter des Wirts
immunologischer Status des Wirts
Nährstoffbedürfnisse
pH-Wert
Transitzeit
Interaktion mit anderen Mikroorganismen
Verfügbarkeit fermentierbaren Materials (vegetarische Ernährung, Präbiotika)
Antibiotika

Verändern Präbiotika die Darmmikrobiota?

In einigen Studien wurde der Einfluss von Präbiotika auf die Darmmikrobiota untersucht [3,4]. Die Probanden erhielten je zwei Wochen lang zunächst täglich 15 g Saccharose, dann Oligofruktose und schließlich Inulin. Anschließend wurden die Keimzahlen verschiedener Bakteriengruppen untersucht: aerobe Keime, coliforme, grampositive Kokken und anaerobe Keime vermehrten sich nur unwesentlich. Die Zahl der Bifidobakterien dagegen verzehnfachte sich im Verlauf der Studie – ein erwünschter und von präbiotischen Lebensmitteln erwarteter Effekt, da Bifidobakterien gesundheitsfördernde Effekte zugeschrieben werden.

Anwohner und Touristen

In einer eigenen Studie wurde am Beispiel der Laktobazillen (Milchsäurebakterien) untersucht, welche Bakterien zur autochthonen und welche zur allochthonen Darmflora gehören. Die Milchsäurebakterienbiota wurde mit einer molekularbiologischen Technik namens denaturierende Gradientengelelektrophorese untersucht: Dabei wurden Bandenmuster von vier Fäzesproben erzeugt, die über eine Bestimmung der genetischen Information Aufschluss darüber geben, welche Spezies vorhanden sind. Das Ergebnis: Bei verschiedenen Probanden fanden sich unterschiedliche Spezies an Laktobazillen und zudem Laktobazillen, die in Lebensmittelfermentationen eingesetzt werden und mit der Nahrung in den Darm gelangen. Eine weitere Studie zeigte, dass sich die Biota der Laktobazillen im Verlauf von sechs Monaten verschob. Diese Ergebnisse sind Hinweise, dass die Darmmikrobiota nicht immer konstant bleibt, sondern temporären Fluktuationen unterworfen ist [5].

Die Erstellung eines „genetischen Fingerabdrucks“ von Laktobazillen ergab, dass identische Milchsäurestämme sowohl im Speichel als auch in den Fäzes gefunden wurden [6]. Das heißt: Bestandteile von Starterkulturen oder mit Lebensmitteln assoziierte Milchsäurebakterien sind regelmäßig nachweisbar [7]. Es stellt sich daher die Frage, ob es überhaupt eine autochthone Laktobazillenbiota gibt oder ob diese Bakterien immer über Lebensmittel oder Speichel nachgeliefert werden.

Der Einfluss von Antibiotika auf die Darmmikrobiota

Antibiotika können die Darmmikrobiota erheblich beeinflussen und sogar zu ihrem Zusammenbruch führen. Dabei spielen die Pharmakokinetik, die Dosierung und Dauer der Applikation eine Rolle. Je länger ein Antibiotikum appliziert wird und je breiter das Wirkspektrum, desto größer ist der Effekt auf die Darmmikrobiota. Dieser zeigt sich nach der Einnahme eines Breitbandantibiotikums in der Regel in Form von Durchfall.

Eine Antibiotikatherapie hat aber noch weiter reichende Effekte auf die Physiologie. Interessant sind in diesem Zusammenhang Enterolaktone: Diese Moleküle wirken in hohen Konzentrationen vermutlich protektiv gegen kardiovaskuläre Erkrankungen und Brustkrebs. Nach einer einmaligen Antibiotikatherapie kann die Konzentration an Enterolaktonen bis zu 16 Monate erniedrigt sein [8].

Bekannt ist, dass Antibiotika in hohen Dosen schwere Störungen der Darmmikrobiota verursachen können. Folgen sind
- antibiotikaassoziierte Diarrhö durch die Vermehrung von Klostridien,
- Senkung der Konzentration an kurzkettigen Fettsäuren,
- eine reduzierte Kolonisationsresistenz sowie
- verminderte therapeutische Effekte einiger Medizinalkräuter aufgrund der fehlenden bakteriellen Metabolisierung im Kolon.

Antibiotika stressen Bakterien

Unzureichend untersucht ist bislang die physiologische Wirkung von Antibiotika in geringen, nicht therapeutischen Konzentrationen, die zum Beispiel im veterinärmedizinischen Bereich eine Rolle spielen. Es gibt Daten, die belegen, dass geringe Antibiotikadosen bei Bakterien Stressreaktionen auslösen. Diese können einen horizontalen Gentransfer begünstigen, wobei Bakterien Gene austauschen und neue Erreger entstehen können. Bakterien können auf Stress auch mit Toxinbildung reagieren oder antibiotikaresistente Mikroorganismen selektieren. In diesem Zusammenhang wurden die antibakteriellen Leistungsförderer im veterinärmedizinischen Bereich sehr kritisch diskutiert.

Die These, dass auch geringe Antibiotikadosen Auswirkungen auf die Darmmikrobiota haben, wird durch eigene Untersuchungen gestützt. Enterohämorrhagisches E. coli (EHEC), bekannt aus Hackfleisch, verursacht bei kleinen Kindern Durchfallerkrankungen. Die Infektionen sind gefürchtet, weil sie extraintestinale Komplikationen auslösen, etwa Nierenschädigungen und weitere Prozesse, die zum Tod führen können. Eine Antibiotikatherapie ist bei einer EHEC-Infektion kontraindiziert, weil sie die Komplikationen möglicherweise verstärkt. Wie geringe Konzentrationen von Antibiotika auf EHEC-Bakterien wirken, zeigen eigene Untersuchungen: Antibiotika setzten die Bakterien unter Stress, die daraufhin ihre Produktion an Shiga-Toxin um das 160fache steigerten. Außerdem wurden Bakteriophagen ausgeschleust, die andere Kolibakterien induzierten, sich zu neuen Pathogenen zu entwickeln [9].

Zusammenfassung

Die Modulation der Darmmikrobiota bietet im Lebensmittelbereich Chancen: Durch selektive Stimulation von Darmbakterien werden die Gesundheit und das Wohlbefindens gefördert. Zu diesem Zweck werden Pro- und Präbiotika eingesetzt.

Antibiotika stellen zwar eine effektive Behandlung bakterieller Infektionen dar, die sicherlich für die gestiegene Lebenserwartung mitverantwortlich ist. Die Risiken der Antibiotika liegen in der Modulation der Darmmikrobiota. Diese baut sich nach der Therapie zwar wieder auf, aber niemand weiß, wie sie beschaffen ist. Resistente Bakterien können sich anreichern, es kann zur Induktion von Toxinen und anderen Pathogenitätsfaktoren kommen. Zurzeit sind noch viele Fragen offen, zum Beispiel, ob sich die Darmflora adaptiert und Antibiotika irgendwann nicht mehr wirken, oder ob Antibiotika die Darmmikrobiota langfristig schädigen.

Tab. **3** Schlussfolgerungen

Chancen der Modulation der Darmmikrobiota	
LM	Förderung von Gesundheit und Wohlbefinden durch selektive Stimulation von Darmbakterien Probiotika, Präbiotika, Synbiotika
AB	Effektive Behandlung bakterieller Infektionen
Risiken der Modulation der Darmmikrobiota	
LM	Bakterienreiche Ernährung immungeschwächter Personen Was ist sicher? Adaptation an Probiotika?
AB	Langfristige Schädigung der Darmmikrobiota Anreicherung resistenter Bakterien Florenverschiebung Induktion von Toxinen und anderen Pathogenitätsfaktoren

Literatur

[1] Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. Science 2005; 307: 1915 – 1920

[2] Xu J, Gordon JI. Honor thy symbionts. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 10452 – 10459

[3] Gibson GR, Beatty ER, Wang X, Cummings JH. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. Gastroenterology 1995; 108: 975 – 982

[4] Gibson GR. Dietary modulation of the human gut microflora using the prebiotics oligofructose and inulin. J Nutr 1999; 129: 1438 – 1441

[5] Walter J, Hertel C, Tannock GW, Lis CM, Munro K, Hammes WP. Detection of Lactobacillus, Pediococcus, Leuconostoc, and Weissella species in human feces by using group-specific PCR primers and denaturing gradient gel electrophoresis. Appl Environ Microbiol 2001; 67: 2578 – 2585

[6] Bello F Dal, Hertel C. Oral cavity as natural reservoir for intestinal lactobacilli. Syst Appl Microbiol 2006; 29: 69 – 76

[7] Bello F Dal, Walter J, Hammes WP, Hertel C. Increased complexity of the species composition of lactic acid bacteria in human feces revealed by alternative incubation condition. Microb Ecol 2003; 45: 455 – 463

[8] Kilkkinen A, Pietinen P, Klaukka T, Virtamo J, Korhonen P, Adlercreutz H. Use of oral antimicrobials decreases serum enterolactone concentration. Am J Epidemiol 2002; 155: 472 – 477

[9] Herold S, Siebert J, Huber A, Schmidt H. Global expression of prophage genes in Escherichia coli O157:H7 strain EDL933 in response to norfloxacin. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 931 – 944

Schach dem Krebs

Einfluss der Mikroflora auf die Entstehung bösartiger Tumoren

W. Scheppach

To Keep Cancer in Check

Influence of Microflora on the Development of Malignant Tumours

Zusammenfassung

Die bakterielle Besiedelung des Magen-Darm-Traktes ist mit hoher Wahrscheinlichkeit in der Pathogenese von Tumorerkrankungen von Bedeutung. Überzeugend ist die Evidenz für den Keim Helicobacter pylori und die Entstehung des Magenkarzinoms, wobei dieser in Wechselwirkung mit Nahrungsfaktoren (Salz, Vitamin C, Betakarotin) tritt. Im Kolon beeinflusst die bakterielle Mikroflora u. a. durch Metabolisierung von Chymusbestandteilen und die dabei entstehenden Abbauprodukte (z. B. kurzkettige Fettsäuren) das Darmepithel. Zusammenfassend muss bei der Beforschung der Magen-Darm-Tumoren der Einfluss der bakteriellen Besiedelung des Darmlumens berücksichtigt werden.

Schlüsselwörter

Magenkarzinom · Helicobacter pylori · kolorektales Karzinom · rotes Fleisch · Ballaststoffe

Abstract

There is evidence that bacteria in the gastrointestinal tract are involved in the pathogenesis of cancer. This was demonstrated convincingly for the association of Helicobacter pylori and gastric cancer whereas nutritial components like salt, vitamin C and beta-carotene interact with H. pylori. In colon the bacterial flora is affected by metabolic products (i. e. short chain fatty acids) of the chyme influencing the mucosal epithelium. In summary for the elucidation of gastrointestinal tumours the effect of bacterial flora of the intestinal lumen has to be considered.

Key words

Stomach cancer · helicobacter pylori · colorectal carcinoma · red meat · dietary fibers

Das Risikoprofil der am Magen-Darm-Trakt auftretenden Malignome ist abhängig von der Lokalisation:

- Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle, des Rachens, des Kehlkopfes und der Speiseröhre: erhöhtes Risiko durch Rauchen und Alkohol, vermindertes Risiko durch Obst- und Gemüseverzehr.
- Barrettkarzinom der unteren Speiseröhre: Verursachung durch gastroösophagealen Reflux.
- Karzinome des gastroösophagealen Übergangs (Kardiakarzinome): Risikoprofil unklar.
- Klassische (distale) Magenkarzinome: erhöhtes Risiko durch Besiedelung mit Helicobacter pylori und Salzverzehr, vermindertes Risiko durch Obst- und Gemüseverzehr und Verfügbarkeit von Kühlketten.
- Dünndarmkarzinome (selten): Assoziation mit der Sprue/Zöliakie.
- Karzinome des Kolons und Rektums: erhöhtes Risiko durch geringe körperliche Aktivität, Übergewicht, Rauchen, Alkohol und rotes/verarbeitetes Fleisch, vermindertes Risiko durch Gemüseverzehr.

Institutsangaben

Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universität Würzburg

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Wolfgang Scheppach · Medizinische Klinik und Poliklinik II · Julius-Maximilians-Universität Würzburg · Josef-Schneider-Straße 2 · 97080 Würzburg · Tel.: 0931/201-36189 · Fax: 0931/201-36534
E-mail: scheppach_w@klinik.uni-wuerzburg.de

Bibliografie

Aktuel Ernaehr Med 2006; 31, Supplement 2: S137 – S139 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2006-932653
ISSN 1862-0736

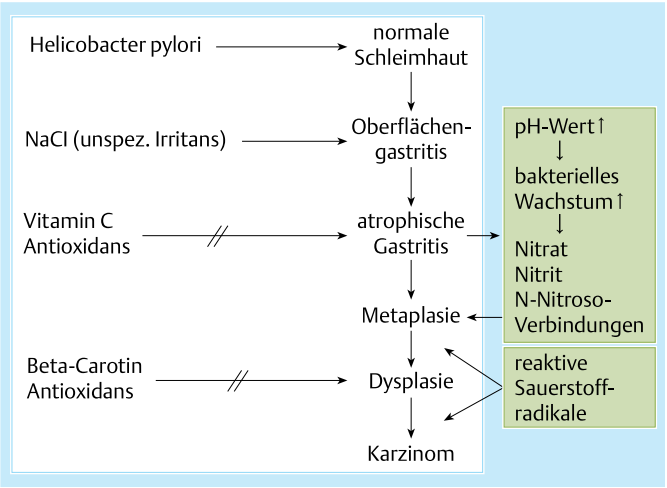

Abb. **1** Exogene Faktoren in der Karzinogenese des Magens.

Ein Einfluss der Mikroflora auf das Tumorgeschehen ist beim Magenkarzinom und kolorektalen Karzinom zu diskutieren.

Magenkarzinom

Mit der Veränderung von Ernährungs- oder Lebensgewohnheiten ändern sich auch Krebsinzidenzen. Zum Beispiel kam das Magenkarzinom in Japan früher sehr häufig vor und wurde mit der Übernahme westlicher Ernährungsgewohnheiten seltener. Wandern Japaner nach Hawaii aus, erkranken sie in den folgenden Generationen häufiger am Kolon- und weniger am Magenkarzinom. Auch in Deutschland sinkt die Inzidenz des Magenkarzinoms, bei dessen Entwicklung der Magenkeim Helikobacter pylori eine große Rolle spielt. Das Bakterium mit der gebogenen Struktur siedelt in Deutschland bei 20%, in Südamerika bei 85% der Bevölkerung in der Magenschleimhaut. Die WHO hat 1994 den Magenkeim zu einem Klasse-1-Karzinogen erklärt. Ein Helikobakterbefall führt auch zur Entstehung einer unspezifischen oberflächlichen Gastritis, die sich in der Kombination mit einem hohen Salzverzehr verstärkt. Im Rahmen der Gastritis atrophiert der Drüsenkörper, sodass die HCl-Produktion sistiert. In der Folge steigt der pH-Wert, was das Wachstum anderer Bakterien begünstigt. Diese wiederum wandeln Nahrungsnitrate in N-Nitrosoverbindungen um, die im Tierversuch karzinogen wirken. So jedenfalls lautet die derzeitige pathophysiologische Vorstellung von der Magenkarzinogenese, einem über mindestens zehn Jahre ablaufenden Prozess. Bestimmte Nahrungsbestandteile wirken der Karzinogenese entgegen: So kann Vitamin C die oben aufgeführte Nitrosierungsreaktion unterbrechen und wahrscheinlich als Schutzfaktor dienen. Beta-Carotin entfaltet seine Schutzwirkung mutmaßlich erst in den späten Stadien der Tumorentstehung (Abb. **1**).

Eine besonders enge Assoziation zur Tumorentstehung zeigt Helikobacter pylori (H. P.): Die Entschlüsselung des H. P.-Genoms hat zur Identifizierung bestimmter Pathogenitätsinseln geführt. Liegen solche (z. B. CagA) vor, steigt das Risiko eines Magenkarzinoms um das 5,8fache. Sind keine Pathogenitätsinseln vorhanden, ist das Risiko nur 2,2fach erhöht. Innerhalb der Helikobakterfamilie gibt es offenbar besonders gefährliche Vertreter. Wenn CagA positiv ist, treten vermehrt p53-Mutationen auf. P53 ist ein Tumorsuppressorgen, das seine Funktionen im mutierten Zustand nicht wahrnehmen kann. Diese Erkenntnisse haben bislang zu den folgenden Konsequenzen für die Therapie des Magenkarzinoms geführt: Bei Patienten, die mit Helikobakter befallen sind und bereits am Magenkarzinom operiert wurden, muss der Keim eradiziert werden. Zu diesem Zweck erhalten die Patienten eine Woche lang zwei Antibiotika sowie einen Protonenpumpenhemmer, wodurch der Keim mit über 95%iger Wahrscheinlichkeit eradiziert wird. Die Empfehlung zur Eradikation von H. P. gilt auch für Verwandte ersten Grades von Patienten mit Magenkarzinom.

Noch spannender ist die Assoziation mit dem MALT-Lymphom des Magens. Nach H. P.-Eradikation bildet sich in den meisten Fällen ein wenig weit fortgeschrittenes Lymphom komplett zurück. Dieses Phänomen wird wie folgt erklärt: Helikobakter verursacht eine Entzündung, die zur Ansammlung von Lymphfollikeln in der Magenschleimhaut führt. Unter Einwirkung weiterer Faktoren kann daraus wahrscheinlich ein Lymphom entstehen. Dieser Prozess ist im Anfangsstadium rückbildungsfähig.

Man hat versucht, Helikobakter nicht nur medikamentös zu eradizieren, sondern durch eine probiotische Therapie zu unterdrücken. Zu diesem Zweck erhielten gesunde Personen mit H. P.-Befall den probiotischen Keim Lactobacillus acidophilus. Es kam tatsächlich zu einer Suppression von H. P.; sobald Lactobazillus acidophilus abgesetzt wurde, setzte sich Helikobakter wieder durch. Fazit ist: Helicobacter pylori lässt sich durch Probiotika nicht vollständig in den Griff bekommen. Die medikamentöse Therapie ist, wenn sie indiziert ist, deutlich überlegen. Allerdings kann die Laktobazillusgabe Nebenwirkungen der Antibiotikatherapie abmildern (z. B. antibiotikaassoziierte Durchfälle).

Kolorektales Karzinom

Dickdarmtumoren entwickeln sich stadienhaft über eine Hyperproliferation der Schleimhaut, eine gestörte Kryptenarchitektur bis zur Adenomentstehung. Schließlich bildet sich ein Zellklon, der maligne entartet und in die Tiefe der Darmwand wächst. Dieser Prozess läuft langsam über einen langen Zeitraum ab (10 – 20 Jahre). Die Frage ist wahrscheinlich nicht, *ob* die Sequenz zur Dickdarmtumorentstehung grundsätzlich abläuft, sondern in welchem Lebensalter bzw. *wie schnell*. Wahrscheinlich erfolgt sie je nach genetischer Suszeptibilität bei einzelnen Menschen schneller oder langsamer und ist durch Ernährungsfaktoren modulierbar (Abb. **2**). Anhand von zwei Beispielen sollen Hypothesen zu potenziell schädigenden (rotes bzw. verarbeitetes Fleisch) oder schützenden (Ballaststoffe) Nahrungsbestandteilen präsentiert werden.

Wie kann man sich eine mögliche Akzelerierung der Karzinogenese durch den vermehrten Verzehr von rotem oder verarbeitetem Fleisch vorstellen? Ausgangspunkt ist die EPIC-Studie, eine große europäische Multizenterstudie mit 520 000 Teilnehmern. Sie ergab, dass rotes und verarbeitetes Fleisch das Tumorrisiko am Kolon erhöhen. Denkbar ist folgender Weg: Mit dem roten Fleisch kommen auch Eiweißbestandteile ins Kolon, die dekarboxyliert werden. Es entstehen biogene Amine, die einer Nitro-

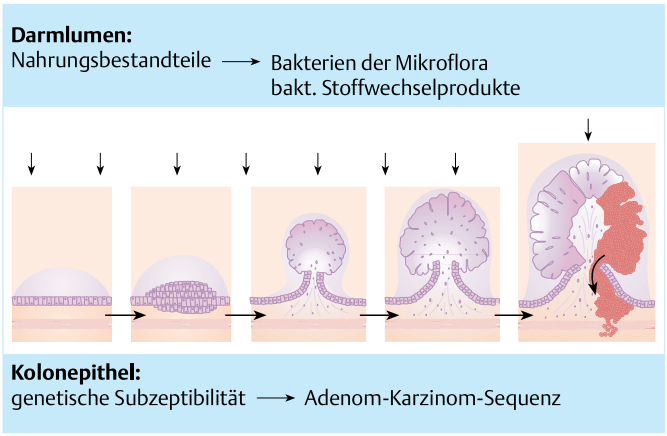

Abb. **2** Wechselwirkung exogener und endogener Faktoren in der kolorektalen Karzinogenese.

sierungsreaktion unterworfen werden und in N-Nitrosoverbindungen umgewandelt werden können. Diese haben im Tierversuch karzinogene Effekte. Katalysator dieser zweiten Reaktion ist Häm, eine prosthetische Gruppe von Myoglobin, das reichlich im roten Fleisch vorkommt. Gelangt Myoglobin in den Dickdarm, wirkt Häm als Katalysator dieser Reaktion und es entstehen vermehrt Nitrosoverbindungen. Verzehrt man wenig rotes Fleisch, etwa bei vegetarischer Kost, entstehen weniger N-Nitrosoverbindungen. Tierexperimente und In-vitro-Versuche zeigen, dass N-Nitrosoverbindungen ungünstige Effekte haben; z. B. führen sie zu Stammzellmutationen in der Tiefe der Kolonkrypten und zur Bildung von DNA-Addukten.

Die Rolle der Ballaststoffe in der Protektion gegen das kolorektale Karzinom ist nach wie vor umstritten: In der Nurses' Health Study/Health Professionals' Study fand sich kein Zusammenhang zwischen vermehrtem Ballaststoffverzehr und vermindertem Risiko des Kolonkarzinoms, in der europäischen EPIC-Studie zeigt er sich hingegen. Der Vorteil der EPIC-Studie besteht in der größeren Spannweite des Ballaststoffverzehrs in den Quintilen.

Folgt man der Hypothese, dass Ballaststoffe protektiv wirken könnten, stellt sich die Frage nach dem Mechanismus. Wenn Ballaststoffe ins Kolon gelangen, werden sie anaerob abgebaut, das heißt, sie werden von der Darmflora fermentiert. Infolgedessen entstehen eine Reihe von Abbauprodukten, unter anderem kurzkettige Fettsäuren (z. B. Butyrat). Butyrat diffundiert zügig in die Kolonschleimhaut und übt multiple Effekte aus. Bei welchen intrazellulären Strukturen liegt der Angriffspunkt für kurzkettige Fettsäuren? Hier ist anzumerken, dass bei der Kolonkarzinogenese einerseits Mutationen in Onkogenen und Tumorsuppressorgenen vorkommen, andererseits epigenetische Phänomene. Dazu gehören die Methylierung und Azetylierung der DNA und hiermit assoziierten Proteinen (Histonen und Nicht-Histon-Proteinen). Für die Funktion der DNA ist es wichtig, ob sie bzw. die an sie gebundenen Histone azetyliert sind. Butyrat ist ein potenter Inhibitor der Histon-Deazetylase, was dazu führt, dass die DNA-Histon-Komplexe in azetylierter Form vorliegen. Im Zustand der Azetylierung kommt es zu einer Entfaltung der Nukleosomenstruktur, die wiederum eine Veränderung der Genexpression bewirkt. Das betrifft Proteine, die den Zellzyklus, die Apoptose, die Angiogenese und Zell-Zell-Interaktionen beeinflussen. Bei eigenen Studien an Kolonkarzinomzelllinien konnte die Expression von 4600 Genen untersucht werden: Gene, die, verglichen mit der Normalschleimhaut, im Tumor hochreguliert waren, konnten durch Inkubation mit Butyrat herabreguliert werden. Neun Kandidatengene konnten identifiziert werden, über die Nahrungsbestandteile unter Mitwirkung der Mikroflora die Karzinogenese beeinflussen könnten.

Zusammenfassend erkennt man eine indirekte Evidenz aus Studien in vitro und in vivo, wonach die Modulation der Mikroflora durch Nahrungsfaktoren für die Karzinogenese im Kolon von Bedeutung ist. Eine konkrete Ernährungsempfehlung in Bezug auf die Mikroflora ist jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht abzuleiten.

Literatur

[1] Fox JG, Wang TC. Helicobacter pylori – not a good bug after all. N Engl J Med 2001; 345: 829 – 832
[2] Janne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. N Engl J Med 2000; 342: 1960 – 1968
[3] Scheppach W, Weiler F. The butyrate story – old wine in new bottles? Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2004; 7: 563 – 567

Die frühe Prägung entscheidet

Einfluss von Darmflora und intestinalem Immunsystem auf das Entstehen von Allergien

H. Renz

Early Imprinting is Crucial
Influence the Intestinal Gut Flora and the Intestinal Immune System for the Development of Allergies

Zusammenfassung

Chronische Entzündungen, wie Allergien und Autoimmunerkrankungen, haben sich in den letzten Dekaden zu Volkserkrankungen entwickelt, insbesondere in den westlichen und industrialisierten Regionen der Erde. Epidemiologische Daten zeigen, dass der frühkindlichen Prägung eine zentrale Bedeutung für die Ausbildung dieser Erkrankungen zukommt. Hierbei spielen offensichtlich Umwelteinflüsse, die bereits pränatal, aber auch in den ersten beiden Lebensjahren operieren, eine entscheidende Rolle. Viele mikrobielle Komponenten und Antigene sind offensichtlich in der Lage, bei der „Erziehung" des Immunsystems derartig mitzuwirken, dass Schutzmechanismen vor Allergien und Asthma ausgebildet werden können. Dieses Konzept, für das es neben epidemiologischer Evidenz nunmehr auch eine Reihe von (tier-)experimentellen Daten gibt, wird unter dem Konzept der so genannten „Hygienehypothese" heute zusammengefasst. Eine Gruppe von mikrobiellen Komponenten von besonderem Interesse sind die Probiotika, zu denen diverse Stämme von *Laktobazillus* gehören. Es stellt sich hier die zentrale Frage, ob eine frühe *Laktobazillus*exposition nachhaltig den Ausbruch oder die Ausbildung von Allergien und Asthma unterdrücken bzw. davor schützen kann. Obwohl dieses ein attraktives und möglicherweise zukunftsweisendes Konzept darstellen könnte, müssen allerdings derzeit noch vermehrt klinische Untersuchungen durchgeführt werden, um zu einer abschließenden Bewertung zu kommen. Nichtsdestotrotz kann das Potenzial, welches sich hinter diesem innovativen Ansatz verbirgt, als ausgesprochen interessant und viel versprechend angesehen werden.

Schlüsselwörter

Allergien · Hygienehypothese · Mikroben · Probiotika

Abstract

In the past decades chronic inflammation, i.e. allergic and autoimmune diseases, became highly abundant, in particular in western and industrilized countries. Epidemiological data demonstrate that imprinting in early childhood is of high relevance for the development of these diseases. It seems that environmental factors prenatally and in the first two years of life play a crucial role. It is hypothesized that many microbial components and antigens are involved in the maturation of the immune system displaying protective effects against allergic diseases and asthma. This concept, the so-called hygiene hypothesis, is supported by epidemiological and experimental data. From particular interest are probiotic bacteria for example several strains of lactobacillus. A crucial question is whether an exposition towards lactobacillus early in life can suppress or prevent the development of allergies or asthma. Although this seems to be an attractive and possibly forward-looking concept clinical studies have to be conducted now to draw a final conclusion. Nevertheless this innovative concept is very promising and of high interest.

Key words

Allergies · hygiene hypothesis · microbes · probiotics

Institutsangaben
Abteilung Klinische Chemie und molekulare Diagnostik, Philipps-Universität Marburg

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. Harald Renz · Abteilung klinische Chemie und molekulare Diagnostik · Philipps-Universität Marburg · Baldinger Straße · 35003 Marburg
Tel.: 06421/28-66234 · Fax: 06421/28-65594 · E-mail: renz@med.uni-marburg.de

Bibliografie
Aktuel Ernaehr Med 2006; 31, Supplement 2: S143 – S146 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2006-932652
ISSN 1862-0736

Allergien gehören zu den Erkrankungen, die vor 100 Jahren noch unbekannt waren. Heute spielen im Wesentlichen vier Gruppen eine Rolle:

- Neurodermitis,
- Asthma bronchiale,
- Heuschnupfen,
- Nahrungsmittelallergien.

Bei der Betrachtung der verschiedenen allergischen Erkrankungen fällt ein gemeinsames Muster auf: Allergien manifestieren sich als chronische Entzündungen an der Grenzfläche des Organismus zu seiner Umwelt. Auslöser sind Allergene, also normalerweise harmlose Umweltbestandteile, wie Nahrungsmittel, Tierhaare, Hausstaubmilben oder Pollen – Stoffe, auf die das Immunsystem immer richtig reagiert und eine normale Immunantwort gegeben hat. Dieser Umgang ist in den letzten Dekaden offensichtlich gestört worden: Insbesondere seit dem Ende des Zweiten Weltkriegs gibt es eine dramatische Zunahme von Allergien, Asthma, Heuschnupfen und Neurodermitis.

Die Gegenüberstellung zweier Erkrankungsgruppen in einer Publikation vor drei Jahren zeigt ein entscheidendes Phänomen: Bakterielle und virale Infektionserkrankungen, wie Hepatitis, Tuberkulose, Masern oder Mumps, haben in den letzten Dekaden deutlich abgenommen. Zeitgleich haben chronische Entzündungserkrankungen zugenommen. Dazu gehören Allergien, aber auch Krankheiten wie multiple Sklerose, Morbus Crohn, chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Typ-1-Diabetes. Es stellt sich die Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen diesen Entwicklungen gibt. Dazu einige Prävalenzzahlen für Asthma und Tuberkulose aus dem Weißbuch Lunge: Asthma, eine Erkrankung der westlichen Welt mit dem europäischen Hot Spot in England, ist im Kindesalter mit einer Prävalenz von einem Drittel vertreten. Das heißt, jedes dritte Kind im Alter unter 15 Jahren hatte schon einmal allergisches Asthma. In Australien sind die Zahlen noch dramatischer. Bei der Tuberkulose zeigt sich ein umgekehrter Trend. In Gegenden, in denen eine hohe Prävalenz für Tuberkulose herrscht, kommt Asthma selten vor und umgekehrt.

Die Hygienehypothese

Aus diesen Daten hat sich in den letzten Jahren ein neues Konzept entwickelt: die Hygienehypothese. Einerseits gibt es Krankheitserreger wie Bakterien und Viren, die bekämpft werden müssen. Andererseits haben eine Reihe von Mikroben eine immunmodulatorische Kompetenz und spielen eine wichtige Rolle als immunprotektives Milieu.

Um welche Mikroben handelt es sich dabei und wie kommt der Mensch in Kontakt mit ihnen? Erstens ist die Expositionsroute wichtig: Im Blut sind die Mikroben unerwünscht, in der Darmschleimhaut willkommen. Zweitens handelt es sich um chronische Infekte: Für einen Langzeiteffekt reicht es nicht, einmal im Leben Laktobazillus einzunehmen. Drittens gibt es prägend wirkende Fenster. Man weiß zum Beispiel, dass ein solches Fenster bereits im Mutterleib existiert. Doch Allergologen sehen auch immer mehr Patienten, die im Alter von 50 oder 60 Jahren erstmals einen Heuschnupfen entwickeln. Bei diesen Patienten funktioniert die Immunprogrammierung 50 Jahre lang, bis etwas passiert, das zu einer Fehlprogrammierung führt, die Entzündungen bewirkt.

Tab. **1** Advanced „hygiene hypothesis“

A microbial rich environment plays an important role in immuno-protection – types of microbes – skin and mucosal surfaces – chronicity – early in life
→ Microbes as immuno-modulators

Immuntraining von Geburt an

Das Immunsystem scheint das ganze Leben trainiert werden zu müssen, damit es sich mit den Umweltkomponenten richtig auseinandersetzen kann. Die Prägung des Abwehrsystems wird sehr früh im Leben in Gang gesetzt: Bereits im letzten Schwangerschaftsdrittel kommt es zu einer Erziehung des fetalen Immunsystems. Die Mechanismen, wie Allergene und Antigene die Plazentaschranke überbrücken, ins fetale Immunsystem gelangen und dort eine Prägung bewirken, werden immer besser verstanden. Bereits im Nabelschnurblut aller Neugeborenen zeigt sich eine antigenspezifische Immunantwort. Es sind insbesondere T-Zellen, die Nahrungsmittelantigene erkennen – gegen Kuhmilchproteine, Hühnereiweiß, bestimmte Gemüsesorten usw. Es scheint sehr wichtig für das Neugeborene zu sein, sich bereits im Mutterleib mit diesen Komponenten auseinandergesetzt zu haben.

Postnatal geht die Reifung und Erziehung des Abwehrsystems weiter. Prägend ist zum einen die Art und Weise des allergenen Kontaktes in den ersten beiden Lebensjahren. Zudem spielen mikrobielle Antigene eine Rolle: Kinder, die in den ersten zwei Lebensjahren etwa 15 bis 20 harmlose Virusinfektionen im oberen Respirationstrakt durchgemacht haben, sind besser vor allergischen Erkrankungen geschützt sind als Kinder, die häufig Antibiotika bekommen und folglich weniger Infekte durchgemacht haben.

Auch die Besiedlung des Gastrointestinaltrakts mit Bakterien spielt eine Rolle: Man weiß, dass sich bei Allergikern und Nichtallergikern unterschiedliche Keime im Gastrointestinaltrakt ansiedeln. Die Art der Besiedlung wird durch die Ernährung beeinflusst, vor allem durch das Stillen. Stillkinder haben mehr Bifidobakterien, mehr Laktobazillen, weniger Kampylobakter und andere Keime. Damit ist Stillen eine wichtige Allergieprävention.

Bereits in utero erlebt das Ungeborene eine Immunregulation, die sich an der Plazenta abspielt. Hier findet während der Schwangerschaft eine immunologische Umorientierung statt, die Prozessen bei Allergikern ähnelt. Eine bestimmte Gruppe von T-Zellen fungiert als Träger der allergenspezifischen Immunantwort. Sie dirigieren bei Allergien, Rheuma oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen die Entzündungsantwort und werden während der Schwangerschaft umpolarisiert. Dabei spielt Progesteron als schwangerschaftserhaltendes Hormon

Renz H. Die frühe Prägung entscheidet … Aktuel Ernaehr Med 2006; 31, Supplement 2: S143 – S146

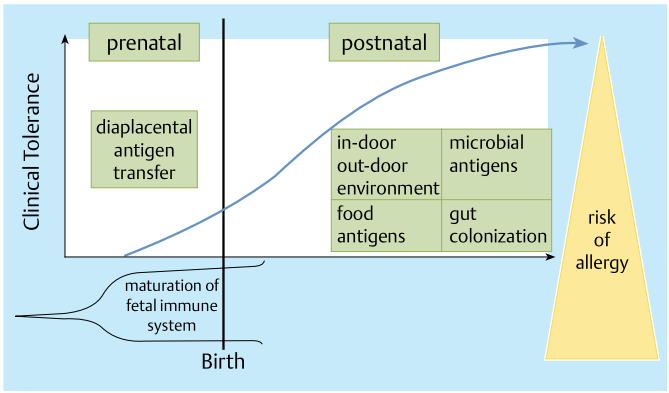

Abb. **1** The pre- and postnatal environment determines development of allergy and asthma.

eine Rolle: Es polarisiert die Immunantwort an der Plazenta um und ermöglicht die fetale Wahrnehmung von Antigenen bereits in Nanogrammkonzentrationen. Für die Ausbildung immunologischer Toleranz scheint dieser Prozess wichtig zu sein; er führt das Immunsystem in die richtige Spur.

Allergieschutz durch Mikroben

Die Basler Epidemiologin Charlotte Braun-Fahrländer hat vor etwa zehn Jahren das Phänomen entdeckt, dass Kinder, die auf traditionellen Bauernhöfen im Berner Oberland groß werden, weitgehend vor Allergien geschützt sind. Charlotte Braun-Fahrländer hat daraufhin zusammen mit Erika von Mutius in München ein Netzwerk von Forschergruppen initiiert.

Die erste große Bauernstudie, eine Dreiländerstudie aus Deutschland, Österreich und der Schweiz, verglich 300 Bauernfamilien aus kleinen Dörfern im Berner Oberland mit 500 Nichtbauernfamilien aus den gleichen Dörfern. Diese lebten also in der gleichen Umgebung, hatten aber keinen Stallkontakt. Ergebnis war ein etwa 50%iger Schutz der Stallumgebung nur für respiratorische Allergien. Für die Neurodermitis bietet dieses Umfeld keinen Schutz. Betrachtet man den Einfluss des pränatalen Environments, zeigt sich: Die Häufigkeit von Asthma und Heuschnupfen von Kindern, bei denen die Mütter in den Schwangerschaften weiter im Stall gearbeitet haben, war deutlich geringer als in den jeweiligen Kontrollgruppen.

Zusammenfassend lassen sich aus den Bauernstudien drei Faktoren herauskristallisieren, die Allergieschutz vermitteln:

1. Die Mütter gehen während der Schwangerschaft ihrer normalen Tätigkeit im Kuhstall nach. Die Arbeit im Schweinestall schützt auch, aber weniger gut als die Arbeit im Kuhstall.
2. Im 1. Lebensjahr konsumiert das Kind nicht pasteurisierte Milch; in der Regel durch die auf Bauernhöfen gängige Gewohnheit, vor der Abgabe an die Molkerei eine Kelle Milch für den eigenen Gebrauch abzuschöpfen.
3. Im 1. Lebensjahr erfährt das Kind täglich 20 min eine Stallexposition. Beginnt man erst im 2. Lebensjahr damit, findet kein Schutz mehr statt.

Auf der Suche nach der Ursache für dieses Phänomen wurden 800 Staubproben aus dem Umfeld der an der Studie teilnehmenden Familien gesammelt – aus Matratzen, vom Küchenboden und anderen Räumlichkeiten. In den Staubproben wurde Endotoxin LPS gemessen, ein wichtiger Bestandteil gramnegativer Bakterien und ein Surrogatmarker für die dort herrschende natürliche Belastung. Das Ergebnis: Es besteht ein enges inverses Verhältnis zwischen der Endotoxinkonzentration und dem Allergierisiko. Je höher die natürliche Endotoxinbelastung, desto ausgeprägter ist der Schutz vor respiratorischen Allergien.

Tab. **2** Probiotics in allergy treatment/prevention: Future challenges

preclinical testing
different/opposite effects of the same strain
different role of pre-/probiotics in healthy versus inflamed mucosa
conflicting clinical data
unclear mechanism(s)

Tab. **3** Microbes as immuno-modulators

timing (early in life)
duration (acute/chronic exposure)
quantity (low dose/high dose)
type (e.g. lactococcus)

Das Modell der natürlichen Belastung wurde kürzlich im Tiermodell nachgestellt: Mäusen wurde LPS prä- und postnatal in die Nase gegeben – und damit konnte eindeutig ein asthmaschützender Effekt erzeugt werden. Endotoxin ist damit ein Beispiel für einen wichtigen Keimbestandteil, der, über die Schleimhäute des Respirationstrakts aufgenommen, offensichtlich einen immunmodulatorischen Schutz bewirkt. Im Gegensatz dazu würde er im Blut eine Sepsis auslösen. Endotoxine und gramnegative Bakterien sind ein bedeutender Bestandteil der Darmflora, aber es gibt auch eine Reihe anderer Bakterien, etwa Laktobazillen und Bifidobakterien.

Schützen Probiotika in der Schwangerschaft das Kind vor Allergien?

Die Frage ist: Wie lässt sich die natürliche Bakterienexposition auf Bauernhöfen so nachstellen, dass eine Primärprävention für Allergien möglich wird? Schließlich können nicht alle Menschen das 1. Lebensjahr auf Bauernhöfen im Berner Oberland aufwachsen. Status quo ist: Es gibt heute für potenzielle Allergiepatienten keine echten Präventionsmaßnahmen, und Mediziner haben keine Möglichkeit, um diesen dramatischen Trend zu stoppen.

Hinsichtlich der Allergieprävention gelangen Laktobazillen in den Fokus des Interesses. Basierend auf den Daten der Hygienehypothese hat die finnische Arbeitsgruppe um Dr. Isolauri Schwangeren sechs Wochen vor dem Entbindungstermin und während der Stillzeit täglich Laktobazillen gegeben. Bei deren Kindern wurde im Alter von zwei und vier Jahren die Allergieprävalenz erhoben. Bei der Neurodermitis fand sich ein phänomena-

ler Effekt: Die Häufigkeit war um 50% geringer. Das gilt allerdings nur für die Neurodermitis, nicht für die allergische Sensibilisierung oder für respiratorische Allergien. Die Isolauri-Studie wurde mit einem Asthmamodell beim Tier nachgestellt: Die Tiere bekamen während der Schwangerschaft und Stillperiode eine LGG-Behandlung, und anschließend wurden Mütter und Kinder auf eine Allergisierung geprüft. LGG war in den Stuhlkulturen der Mütter, aber nicht der Kinder nachweisbar. Am Ende der Stillperiode waren bestimmte Entzündungsmediatoren bei der Mutter gesunken. Ein signifikanter Effekt zeigte sich auf die Zytokinproduktion bei den Kindertieren. Sie bildeten vor der Allergisierung deutlich weniger TNF-α, Interferon-γ, Interleukin 10 und Interleukin 6. Dieser Effekt hielt auch nach der Allergisierung an: Über das gesamte Spektrum der verschiedenen T-Zellpopulationen hinweg hatten sie niedrigere Konzentrationen an inflammatorischen Entzündungsmarkern. Bei der Auslösung eines allergischen Asthmas ist auch die Atemwegsentzündung deutlich reduziert: Die Tiere haben weniger Leukozyten, Eosinophile, Makrophagen und Lymphozyten in der bronchioalveolären Lavage. Das Tiermodell zeigt erstmals, dass mit einer probiotischen Therapie eventuell bereits in der Schwangerschaft ein allergieprotektiver Effekt erzielt werden kann.

Die Betonung liegt auf „eventuell“, denn dieses neue Feld der Allergie- und Asthmaforschung steckt voller Herausforderungen. Zurzeit sind noch viele Fragen offen, zum Beispiel, warum mit denselben Bakterienstämmen unterschiedliche Effekte zu erzielen sind oder die Klärung der Wirkungsmechanismen von Präund Probiotika. Verstärkte Investitionen in die Erforschung dieser Zusammenhänge sind deshalb notwendig.

Literatur

[1] Deutsche Gesellschaft für Allergie und klinische Immunologie (DGAI). Ärzteverband Deutscher Allergologen (ÄDA), Deutsche Akademie für Allergologie und Umweltmedizin (DAAU). Weißbuch Allergie in Deutschland 2004. München: Urban und Vogel Medien- und Medizin-Verlagsgesellschaft, 2004

[2] Blümer N, Herz U, Wegmann M, Renz H. Prenatal lipopolysaccharide-exposure prevents allergic sensitization and airway inflammation, but not airway responsiveness in a murine model of experimental asthma. Clin Exp Allergy 2005; 35: 397 – 402

[3] Renz H, Herz U. The bidirectional capacity of bacterial antigens to modulate allergy and asthma. Eur Respir J 2005; 19: 1 – 14

[4] Braun-Fahrländer C, Riedler J, Herz U, Eder W et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. N Engl J Med 2002; 347: 869 – 877

Rheuma: Ein molekulares Mimikri?

Bakterielle Antigene als Förderer chronisch entzündlicher Gelenkerkrankungen

E. Märker-Hermann

Rheumatism: Molecular Mimicry?
Bacterial Antigens Promote Chronic Inflammatory Arthropathy

Zusammenfassung

Spondyloarthritiden, wie die reaktive Arthritis, können durch bestimmte Darmbakterien ausgelöst werden. Dabei gelangen nicht vermehrungsfähige bakterielle Antigene ins Gelenk und lösen dort eine Entzündungsreaktion aus. Bei ca. 20 % der Patienten wird die Entzündung chronisch, vor allem beim Vorliegen einer genetischen Disposition (Nachweis von HLA-B27). Im Darm und im Gelenk können CD^{8+}-T-Zellen gleicher Spezifität gefunden werden. Diese sind auch dann noch wirksam, wenn die ursprünglich verantwortlichen Bakterien aus dem Körper eliminiert worden sind. Eine Erklärung ist das Modell des molekularen Mimikri auf Peptidebene. Aufgrund von Gemeinsamkeiten in der Molekülstruktur von Bakterien und körpereigenem Eiweiß kommt es zu einer Kreuzreaktion gegen körpereigenes Protein im Zusammenhang mit HLA-B27, welches die „arthritogenen" Peptide an CD^{8+}-T-Zellen präsentiert. Das Modell trifft vermutlich auch auf andere Spondyloarthritiden zu, etwa auf den Morbus Bechterew. Auch bei der rheumatoiden Arthritis beeinflussen wahrscheinlich Zellwandbestandteile der physiologischen Darmbakterien entzündliche Immunreaktionen.

Schlüsselwörter

Reaktive Arthritis · bakterielle Antigene · Darmpermeabilität · molekulares Mimikri

Abstract

Spondylarthritis, i. e. reactive arthritis, can be caused by certain intestinal bacteria. In this process non-augmentable bacterical antigens get into the joints and provoke an inflammatory reaction. Approximately 20 per cent of patients develop a chronic inflammation, in particular if they bear a genetic mutation (detection of HLA-B27). CD^{8+} T-cells with the same specificity can be detected in the gut as well as in the joints. Even when the disease-causing bacteria are eliminated these T-cells are still active. This phenomenon is explained by molecular mimicry on peptides. Due to some molecular similarities across bacterial and human proteins a cross reaction against human proteins occurs in the presence of HLA-B27 which presents arthritogenic peptides to CD^{8+} cells. This model can be applied to other forms of spondylarthritis, i. e. for spondylitis ankylosans (Marie-Strumpell disease). Furthermore it is likely that compounds of the cell wall from intestinal bacteria are involved in the inflammatory immunoreaction in rheumatoid arthritis.

Key words

Reactive arthritis · bacterial antigens · intestinal permeability · molecular mimicry

Institutsangaben
Klinik Innere Medizin IV, HSK Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken, Wiesbaden

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. Elisabeth Märker-Hermann · HSK Wilhelm Fresenius Klinik · Aukammallee 39 · 65191 Wiesbaden · Tel.: 0611/436-445 · Fax: 0611/436-464 · E-mail: Elisabeth.maerker-hermann@HSK-Wiesbaden.de

Bibliografie
Aktuel Ernaehr Med 2006; 31, Supplement 2: S147 – S151 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2006-932651
ISSN 1862-0736

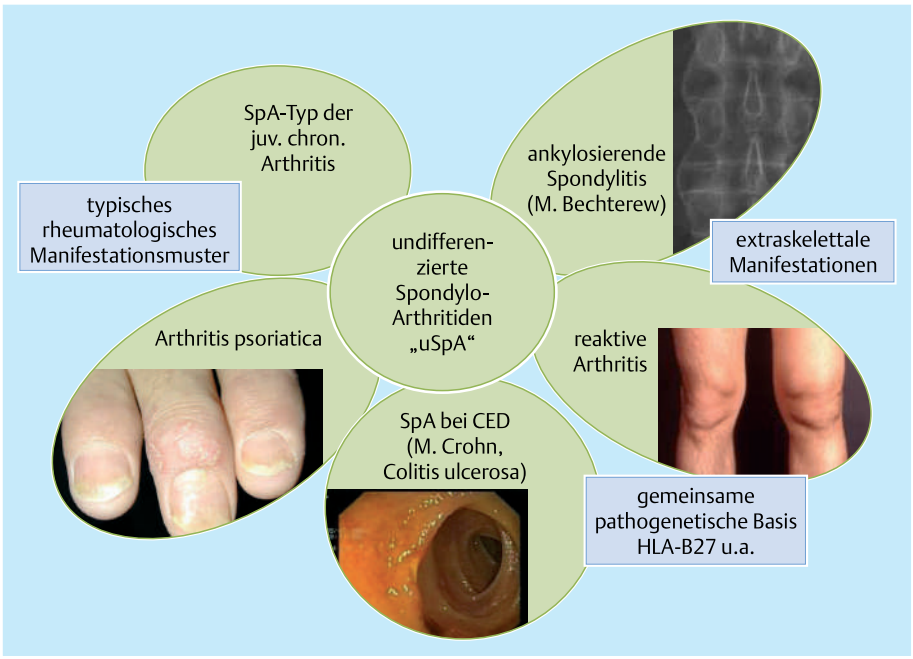

Abb. **1** Die Spondyloarthritiden (SpA).

Unter dem Oberbegriff Rheuma fassen Mediziner eine große Anzahl von Erkrankungen zusammen. Allein in die Untergruppe „entzündlich rheumatische Erkrankungen“ gehören etwa 50 – 80 verschiedene Einzelerkrankungen.

Es gibt vielfältige Wechselwirkungen zwischen Rheuma und dem Magen-Darm-Trakt. So kennt man klassische Systemerkrankungen, wie Lupus erythematodes, Vaskulitis oder das Sjörgren-Syndrom, die nicht nur Gelenke und Muskeln, sondern auch den Darm befallen. Darüber hinaus gibt es in der Gastroenterologie zur Anwendung kommende Medikamente, die sowohl Nebenwirkungen am Knochen auslösen – etwa Osteoporose durch Kortison – als auch Rheumamedikamente, die unerwünschte Wirkungen am Magen-Darm-Trakt verursachen können.

Extraskelettale Manifestationen bei Spondyloarthritiden

Zweifellos spielen Schleimhautveränderungen des Darms und Darmbakterien bei der Pathogenese der Spondyloarthritiden eine wichtige Rolle [1]. Darunter versteht man eine Gruppe entzündlicher Erkrankungen, die sowohl die Wirbelsäule als auch periphere Gelenke betreffen. Die Prävalenz beträgt in westlichen Ländern 1 – 1,5 %.

Spondyloarthritiden umfassen neben der Leiterkrankung Morbus Bechterew (ankylosierende Spondylitis) die Psoriasisarthritis, die reaktive Arthritis und Arthritiden, die mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen assoziiert sind. Zu den Spondyloarthritiden gehören außerdem eine große Gruppe juveniler chronischer Arthritiden und undifferenzierte Spondyloarthritiden, das sind vor allem frühe Erkrankungen, die noch keiner spezifischen Gruppe zugeordnet werden können.

All diese rheumatischen Erkrankungen haben ein typisch rheumatologisches Befallsmuster: Sie lösen Rückenschmerzen sowie Wirbelentzündungen aus und bewirken asymmetrische Arthritiden der eher großen Gelenke, etwa der Knie, Sprunggelenke und Schultern. Charakteristisch sind außerdem extraskeletale Manifestationen am Darm, am Urogenitalsystem, am Auge und an der Haut. Zudem haben sie eine gemeinsame pathogenetische Basis und Genetik. Eine Schlüsselrolle spielt dabei HLA-B27, ein MHC-Klasse-I-Antigen, das bei fast allen Spondyloarthritiden deutlich gehäuft vorkommt.

Eine Untergruppe erfasst die reaktiven Spondyloarthritiden. Dabei handelt es sich um sterile immunologische Gelenkentzündungen durch die Keime Yersinia enterocolitica, Salmonella typhimurium, Shigella flexneri und Campylobacter jejuni. Im Falle von Spondyloarthritiden bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (z. B. M. Crohn, Colitis ulcerosa) spricht man von enterogenen Spondyloarthritiden.

Auf Enteritis folgen Gelenkentzündungen

Ein Fallbeispiel: Ein 34-jähriger Büroangestellter wurde wegen starker schmerzhafter Knoten primär unter der Diagnose Venenentzündung in die Klinik aufgenommen. Es stellte sich jedoch heraus, dass es sich um eine immunologische Folgeerkrankung handelte sowie um eine starke Arthritis der Knie-, später auch der Sprunggelenke. Der Patient war so eingeschränkt, dass er in die Notaufnahme der Klinik kam. Auf Befragung hin gab er an, zwei Wochen vorher eine kurze Durchfallepisode gehabt zu haben. Sein Bruder hatte am selben Tag ebenfalls Durchfall gehabt, nachdem er Kartoffelsalat gegessen hatte. Die Diagnose war damit klar: Der Patient litt an einer postenteritischen reaktiven Arthritis, also einer schweren Gelenkentzündung, die nach einer Enteritis aufgetreten war. Die Stuhlkulturen waren bereits negativ, doch wurden Antikörper gegen Salmonella typhimurium nachgewiesen und der Patient war HLA-B27-positiv. Die Beschwerden hielten zwei Monate an und heilten anschließend folgenlos ab.

Enterogene reaktive Arthritiden treten nur nach Infektionen mit bestimmten Keimen auf. So löst E. coli selbst in seinen aggressi-

ven Formen keine reaktive Arthritis aus, und von den Shigellen hat nur Shigella flexneri diese Auswirkungen. Ungefähr 2% der mit den entsprechenden Keimen infizierten Patienten entwickeln anschließend eine Arthritis. Das zeigt, dass neben dem Keim auch eine genetische Disposition vorliegen muss: HLA-B27 ist zwar nur eines von vielen Genen und man vermutet, dass es lediglich 20% des gesamten genetischen Risikos ausmacht. Trotzdem handelt es sich um ein klares Modell, weil die Bakterien als auslösendes Agens mit einer genetischen Disposition zusammengeführt werden konnten.

Reaktive Arthritiden heilen meistens aus, doch Langzeituntersuchungen zeigen, dass bis zu 20% der Patienten irgendwann eine der chronischen Spondyloarthritiden entwickeln, etwa Morbus Bechterew [2].

Immunreaktion gegen antigene Bestandteile

Typisch für die reaktive Arthritis sind eine asymmetrische Oligoarthritis sowie eine Diarrhö, die im Verlauf der vorangegangenen vier Wochen aufgetreten ist. Beim Vorliegen dieser Kriterien kann man bereits die Diagnose reaktive Arthritis stellen. Der Nachweis des Keimes ist nicht essenziell, weil eine Antibiotikatherapie im Stadium der Arthritis wirkungslos ist. Die Erkrankung folgt anderen Mechanismen, nämlich einer Immunreaktion gegen Bakterien. Es handelt sich um eine sterile Arthritis: Aus den massiven, abpunktierten Gelenkergüssen lassen sich keine Keime mehr anzüchten. Die Immunfluoreszenz zeigt jedoch avitale Antigene wie LPS oder bestimmte Proteine in den Makrophagen. Am Ort der Entzündung sind also antigene Bestandteile vorhanden.

Heute ist bekannt, dass die reaktive Arthritis durch CD4- und CD8-positive T-Zellen vermittelt wird. In den Gelenken der Patienten lassen sich viele Helferzellen nachweisen, die für bestimmte Antigene spezifisch sind. Bei den Yersinien ist es zum Beispiel die Urease [3], ein ribosomales Protein und ein bakterielles Heatshockprotein. Das bakterielle Heatshockprotein weist eine Kreuzreaktion mit humanem Heatshockprotein auf. Es gelang, einige Klone zu isolieren und mit deren Hilfe das Mimikri direkt nachzuweisen [4].

Zusammengefasst bedeutet das: Zwar sind am Ort der Entzündung keine lebenden Bakterien mehr vorhanden, doch findet eine massive Immunreaktion der körpereigenen Zellen gegen antigene Bestandteile statt, und möglicherweise bei einzelnen Proteinen eine Kreuzerkennung mit körpereigenem Gewebe. Inzwischen steht außer Frage, dass die beiden Komponenten „Disposition“ und „auslösendes Bakterium“ Voraussetzungen sind, damit sich eine reaktive Arthritis entwickeln kann.

Eng verwoben: Spondyloarthritiden und Veränderungen der Darmschleimhaut

Interessant ist das Phänomen der Gelenk- und Wirbelsäulenentzündungen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, also Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Die Patienten haben wie bei der reaktiven Arthritis asymmetrische Arthritiden. Ungefähr 11% aller Crohn- und Colitis-Patienten leiden an einer klinisch relevanten, peripheren Arthritis oder Wirbelsäulenentzündungen. Teilweise leiden sie in chronischen Phasen des Morbus Crohn unter den Gelenk- und Wirbelsäulenbeschwerden mehr als unter dem eigentlichen Darm-Crohn. Aus medizinischer Sicht ist es wichtig zu wissen, dass Gelenkentzündungen und Gelenkschmerzen der Magen-Darm-Symptomatik vorausgehen können: Es gibt viele Patienten, die zwei bis drei Jahre eine Arthritis oder Wirbelsäulenentzündung haben, bevor sich der Morbus Crohn manifestiert.

Die Frage ist, ob auch Morbus Bechterew und andere Spondyloarthritiden gehäuft mit entzündlichen Veränderungen der Darmschleimhaut assoziiert sind [5,6]. Anfang der 90er-Jahre fand eine belgische Arbeitsgruppe erstaunliche Daten, nachdem sie sämtliche Patienten der Uniklinik Gent mit Morbus Bechterew oder Psoriasisarthritis koloskopiert hat. Keiner der Patienten hatte Darmsymptome wie Durchfall oder Bauchschmerzen. Das Ergebnis: Bei 30–80% der Morbus-Bechterew-Patienten wurden Veränderungen im terminalen Ileum festgestellt – vor allem, wenn eine periphere Gelenkbeteiligung vorlag. Die Veränderungen sahen makroskopisch und histologisch aus wie ein Morbus Crohn. Diese Daten stützen den Verdacht, dass Darmschleimhautveränderungen und diese ganz spezielle Form von Wirbelsäulen- und Gelenkentzündungen eng miteinander verwoben sind.

Die Arbeitsgruppe aus Gent/Belgien [6] hat diejenigen Patienten mit histologischen Darmveränderungen anschließend näher untersucht und fand eine vermehrte Lymphozytenwanderung durch die Darmwand, eine erhöhte Konzentration an M-Zellen sowie an immunologischen Markern. Befunde, die vermuten lassen, dass die Darmpermeabilität für normale, luminale, bakterielle Antigene erhöht ist. Zudem gibt es Daten, die darauf hinweisen, dass die orale Toleranz gegen luminale Antigene zum Teil verloren geht.

Starke Prävalenz von HLA-B27 bei Spondyloarthritiden

Den Zusammenhang zwischen Darm und Arthritis kann man sich folgendermaßen vorstellen: Entweder gelangen die Antigene der Darmflora, wie zum Beispiel Peptidoglykane, durch die gesteigerte Permeabilität in die Blutbahn oder ins Lymphsystem und können sich im Gelenk ablagern. Dadurch kommt es zu einer direkten Antigen vermittelten Synovitis.

Die zweite Möglichkeit geht davon aus, dass die entsprechenden spezifischen Lymphozyten direkt im Darm stimuliert und expandiert werden, anschließend als vorsensibilisierte T-Lymphozyten in die Gelenke wandern und dort eventuell autologe, also körpereigene, Autoantigene erkennen. Dieses Konzept kann man nur dann verifizieren, wenn man identische T-Zellen – also T-Zellen, die aus einem einzigen Mutterklon stammen – sowohl im Darm als auch im Gelenk nachweisen kann.

Zu diesem Zweck wurde ein Patient untersucht, der sowohl eine schwere Kolitis als auch eine Gelenkentzündung hatte. Von ihm wurden verschiedene Proben gewonnen: peripheres Blut, Synovialmembran, Synovialflüssigkeit sowie verschiedene Darmab-

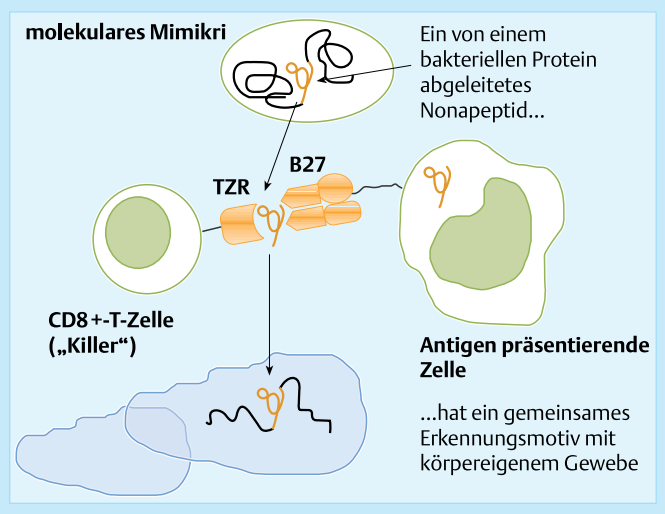

Abb. **2** Molkeulares Mimikri führt zur Kreuzreaktion gegen körpereigenes Eiweiß.

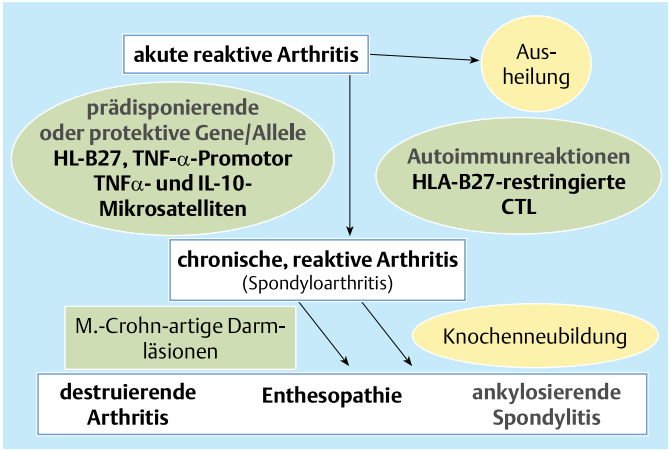

Abb. **3** Pathogenese chronischer Spondyloarthritiden – AS.

schnitte. Das Ergebnis: Eine bestimmte Klonzelle wurde stark überexpandiert sowohl im Darm als auch im Gelenk nachgewiesen. Offensichtlich haben Darm und Gelenke denselben Klon benutzt, um die Entzündung zu vermitteln [7].

Welcher Zusammenhang besteht zwischen der Entzündung und dem genetischen Dispositionsfaktor HLA-B27? 94% der Bechterew-Patienten haben dieses Merkmal, und auch Patienten mit Morbus Reiter, reaktiver Arthritis und chronisch entzündlicher Darmerkrankung haben im Vergleich zur gesunden Bevölkerung mit lediglich 7% eine sehr starke Prävalenz von HLA-B27.

Aufgedeckt: Mimikri auf Molekularebene

Es gibt viele Theorien über die Verbindung zwischen Bakterien und dem genetischen Faktor. Ein intensiv erforschter Ansatz vermutet ein molekulares Mimikri zwischen speziellen bakteriellen Peptiden und Selbstpeptiden, die von dem HLA-B27-Molekül an CD8-positive zytotoxische T-Zellen präsentiert werden [8]. Im Detail geschieht dabei Folgendes: Ein Nonapeptid wird von der Antigen-präsentierenden Zelle an ihre spezifische CD8-positive T-Zelle weitergeleitet. Bereits in den 90er-Jahren wurde untersucht, ob es Strukturgemeinsamkeiten zwischen der schweren Kette des B27-Moleküls und bakteriellen Peptiden gibt. Molekulares Mimikri bedeutet in diesem Fall, dass ein von einem bakteriellen Protein abgeleitetes Nonapeptid ein gemeinsames Erkennungsmotiv mit körpereigenem Gewebe hat. Infolgedessen wendet sich die Killerzelle, die sich ursprünglich gegen das Bakterium, also gegen die Antigen präsentierende Zelle richtet, in der Kreuzreaktion gegen körpereigenes Gewebe. Ein solches Kandidatenepitop ist ein Peptid, das aus B27 selbst stammt und mit bestimmten Darmbakterien, etwa Klebsiellen, Pseudomonas, Bacillus megaterium oder E. coli, kreuzreagiert [9]. Dieses Peptid konnte aus HLA-B27-positiven Zellen auch eluiert werden; es wird demnach prozessiert und verarbeitet.

Eine eigene Studie prüfte die Frage, ob sich im Blut von Bechterew-Patienten T-Zellen finden, die dieses Peptid erkennen. In der Kontrollgruppe waren HLA-B27-gesunde Menschen ohne Morbus Bechterew. Untersucht wurde eine ganze Reihe von Peptiden, etwa von Chlamydien oder Yersinien. Doch der einzig signifikante Unterschied in der Frequenz peripherer T-Zellen mit Spezifität für ein spezielles Peptid lag tatsächlich für dieses autoantigene kreuzreaktive Peptid vor, sodass es vermutlich an der Immunpathologie beteiligt ist [10].

Mit Sicherheit spielt nicht nur die genetische Disposition HLA-B27 eine Rolle bei der Entstehung der Spondyloarthritiden. Für Morbus Bechterew oder die reaktive Arthritis sind inzwischen andere Prädispositionsgene bekannt, etwa TNF-α-Allele, bestimmte Loci auf Chromosom 16, der Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist oder Interleukin 10.

Unsere Theorie zur Pathogenese chronischer Spondyloarthritiden ist: Ein Patient bekommt eine akute Infektion, die häufig ausheilt. Chronische HLA-B27 restringierte Immunantworten führen dazu, dass die Erkrankung bei einigen Patienten chronifiziert, Morbus-Crohn-artige Darmläsionen auftreten und die Entzündung unterhalten.

Tab. **1** Hypothesen zur Rolle des HLA-B27-Moleküls in der Pathogenese der SpA

1. HLA-B27 modifiziert die Invasion und das intrazelluläre Überleben gramnegativer Bakterien (via Modifikation des intrazellulären Signalling)
2. Molekulares Mimikri zwischen bakteriellen Peptiden und Selbstpeptiden, die von HLA-B27 and CD8+ zytotoxische T-Zellen präsentiert werden
3. Die spezifische Zusammensetzung der B-Pocket resultiert in einer Fehlhaltung der schweren Kette (HC) des HLA-B27-Moleküls → ER-Overload → Stress-Zytokin-Antwort → Generierung von B27-HC-Homodimeren

Rheumatoide Arthritis und Darmflora

Die rheumatoide Arthritis ist die häufigste Erkrankung, welche die kleinen Fingergelenke Fingermittel-, Grund- und Handgelenke symmetrisch betrifft. Die Erkrankung führt unbehandelt fast immer zu schweren Destruktionen und Behinderungen. Jüngere Untersuchungen zur Rolle von bakteriellen Antigenen auf dem

Level der angeborenen Immunität konzentrieren sich auf die Toll-like-Rezeptoren. Man konnte in der Synovialmembran bakterielle Peptidoglykane aus der Darmflora nachweisen. Gleichzeitig war der Toll-like-Rezeptor-2 (TLR-2) an der Stelle überexponiert, an der sich auch die Peptidoglykane befinden. Der Mechanismus der Aktivierung von TLR-2 führt genau zu der Zytokinkaskade, die vermutlich für die Immunopathogenese der rheumatoiden Arthritis verantwortlich ist: TNF-α, Interleukin 1 und Metalloproteinasen, die letztlich zur Destruktion des Knochens und des Knorpels führen.

Literatur

[1] Märker-Hermann E, Frauendorf E, Zeidler H, Sieper J. Pathogenese der ankylosierenden Spondylitis – Mechanismen der Krankheitsentstehung und Chronifizierung. Z Rheumatol 2004; 63: 187 – 192

[2] Leirisalo-Repo M, Laasila K, Heenius P, Nissilä M. Epidemiology and prognostic features of ReA. Ann Rheum Dis 1996; 55: 576 – 577

[3] Probst P, Hermann E, Meyer zum Büschenfelde K-H, Fleischer B. Identification of the Yersinia enterocolitica urease β-subunit as a major target antigen for human synovial T cells in reactive arthritis. Infect Immun 1993; 61: 4507 – 4509

[4] Hermann E, Lohse AW, Zee R van der, Eden W van, Mayet W-J, Probst P, Poralla T, Meyer zum Büschenfelde K-H, Fleischer B. Synovial fluid derived Yersinia reactive T-cells responding to human 65 kD heat shock protein and heat-stressed antigen presenting cells. Eur J Immunol 1991; 21: 2139 – 2143

[5] Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppala K. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondyloarthropathy. Arthritis Rheum 1994; 37: 23 – 31

[6] Mielants H, Veys E, Cuvelier C, Vos M De. Course of gut inflammation in spondyloarthropathies and therapeutic consequences. Baillière Clin Rheumatol 1996; 10: 147 – 164

[7] May E, Märker-Hermann E, Wittig BM, Zeitz M, Meyer zum Büschenfelde K-H, Duchmann R. Identical T Cell expansions in the colon mucosa and the synovium of a patient with enterogenic spondyloarthropathy. Gastroenterology 2000; 119: 1745 – 1750

[8] Hermann E, Yu DTY, Meyer zum Büschenfelde K-H, Fleischer B. HLA-B27-restricted CD8 T cells derived from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. Lancet 1993; 342: 646 – 650

[9] Scofield RH, Kurien B, Gross T, Warren WL, Harley JB. HLA-B27 binding of peptide from its own sequence and similar peptides from bacteria: implications for spondyloarthropathies. Lancet 1995; 345: 1542 – 1544

[10] Frauendorf E, Goessel H von, May E, Märker-Hermann E. HLA-B27-restricted T cells from patients with ankylosing spondylitis recognize peptides from B*2705 that are similar to bacteria-derived peptides. Clin Exp Immunol 2003; 143: 351 – 359

I. Autenrieth

Mehr als nur ein gutes Bauchgefühl

Einfluss der Darmflora auf die verschiedensten biologischen Prozesse

More than a Good Gut Feeling
Influence of the Gut Flora on Various Biological Processes

Zusammenfassung

Die Schleimhautoberfläche des Menschen beträgt knapp 400 m^2, ein Großteil davon befindet sich im Magen-Darm-Trakt. Die Darmflora besteht aus mehr als 500 verschiedenen Bakterienspezies, insgesamt sind 10^{13} bis 10^{14} Bakterien im Darm lokalisiert. In der Regel besteht ein physiologisches Gleichgewicht zwischen der Darmflora und dem Wirt, beide Seiten beeinflussen sich wechselseitig. Bei Störungen der Darmflora oder bei Störungen des Wirtes kann die Darmflora zu Krankheitserscheinungen führen. Andererseits ist es möglich, durch Einfluss auf die Darmflora Krankheiten beim Menschen, insbesondere Entzündungsprozesse, zu beeinflussen.

Schlüsselwörter

Darmflora · Ökosystem · Funktion · Störungen

Abstract

The surface of the human mucosa measures about 400 m^2. A substantial part of it is located in the gastrointestinal tract. There are more than 500 different bacteria species in the intestinal flora. In total there are 10^{13} to 10^{14} bacteria located in the gut. The intestinal flora and the host form an interacting ecosystem. An imbalance of the intestinal flora or the host can lead to a disease triggering bacterial ecosystem. On the other hand it is possible to influence human diseases, especially inflammations, by influencing the intestinal flora.

Key words

Intestinal flora · ecosystem · function · imbalance

Für Mikrobiologen ist die Erforschung der Darmbakterien eine große Herausforderung: Es handelt sich um mehr als 500 verschiedene Arten, von denen die Mehrzahl weder bekannt noch anzüchtbar ist. Der Mensch besitzt etwa zehnmal mehr Bakterien als Körperzellen, und fast alle sind im Darm lokalisiert. Normalerweise besteht zwischen der Darmflora und dem Wirt ein Mutualismus: Mensch und Bakterien profitieren voneinander. Da es jedoch auch Situationen gibt, in denen die Darmflora zu einer Bedrohung für die Gesundheit wird, muss die massive Bakterienpräsenz im Darm durch ein potentes Immunsystem kontrolliert werden.

Jeder Mensch hat eine ortsständige, relativ gleich bleibende Flora, die ab dem 3. Lebensjahr ausgereift ist. Kurzfristig kann sie sich zwar verändern, etwa nach dem Verzehr einer Speise mit bestimmten Mikroorganismen, aber langfristig bleibt wahrscheinlich sie konstant. Die verschiedenen Mikroorganismen auf der Haut, im Genital- und Magen-Darm-Trakt haben sich offensichtlich sehr speziell an die verschiedenen Nischen adaptiert.

Institutsangaben
Institut für Medizinische Mikrobiologie, Eberhard-Karl-Universität, Tübingen

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. Ingo Autenrieth · Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene · Universitätsklinikum Tübingen · Elfriede-Aulhorn-Straße 6 · 72076 Tübingen · Tel.: 07071/29-82351 · Fax: 07071/29-5440
E-mail: stmbio@med.uni-tuebingen.de

Bibliografie
Aktuel Ernaehr Med 2006; 31, Supplement 2: S119 – S123 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2006-932650
ISSN 1862-0736

Bakterienbesiedlung im Darm

Der Gastrointestinaltrakt ist hinsichtlich Art und Menge sehr unterschiedlich mit Bakterien besiedelt.

- Im Magen gibt es nur sehr wenige Bakterienarten, die hauptsächlich grampositiv sind.
- Im oberen Dünndarm finden sich etwas mehr Bakterien, ebenfalls vor allem grampositive, wie Laktobakterien und Enterokokken.
- Im unteren Dünndarm befinden sich zusätzlich gramnegative Bakterien, etwa *Escherichia coli.*
- Im Dickdarm herrscht mit bis zu 10^{10} bis 10^{11} pro Gramm Darminhalt die höchste Bakteriendichte. Dabei handelt es sich vor allem um anaerobe Bakterien, die nicht unter Sauerstoff wachsen können und von denen man wenig weiß, weil sie eher physiologischen Charakter und wenig pathophysiologische Bedeutung haben.

Die Verteilung der Bakterien im Gastrointestinaltrakt hängt mit der Physiologie des Darmes zusammen: Die zunehmende Zahl von oben nach unten erklärt sich unter anderem durch strukturelle Faktoren wie den pH-Wert. Der pH-Wert des Magensaftes ist sehr niedrig und erschwert Bakterienzellen das Überleben. Im oberen Dünndarm gelangen die Bauchspeichelenzyme in den Darm, etwa Proteasen, die ebenfalls Bakterien zerstören. Die Bakterien im Dickdarm leben von den Resten, die die Bakterien im oberen Gastrointestinaltrakt übrig lassen .

Schleimschicht als Grenze

Zwischen Bakterien und Darm befindet sich eine Schleimschicht, die einerseits als Gleitmittel für den Darminhalt fungiert und andererseits eine Barriere für die Bakterien darstellt. Im unteren Darmtrakt ist die Schleimschicht wesentlich dicker als im oberen Darmtrakt. Biopsien zeigen, dass insgesamt nur sehr wenige Bakterien an den Epithelzellen haften. Folglich haben nur wenige Bakterien die Möglichkeit, die Schleimschicht zu durchqueren und engen Kontakt mit den Epithelzellen des Wirtes aufzunehmen. Mit einer Ausnahme: Im Bereich der Peyerschen Plaques, den Darmtonsillen, können einige Bakterien speziell mit den M-Zellen Kontakt aufnehmen. Pathogene Bakterien, etwa Salmonellen, Shigellen oder Yersinien, sind in der Lage, mit M-Zellen Kontakt aufzunehmen und ihre eigene Aufnahme ins Gewebe zu induzieren.

Die Darmflora – das unbekannte Wesen

In einer vor kurzem veröffentlichten Arbeit wurde die Darmflora mittels Genommethoden untersucht: Aus Darmbiopsien von Patienten wurde die bakterielle RNA sequenziert und die Verwandtschaftsgrade der Bakterien bestimmt. Die Ergebnisse waren überraschend: 80% dieser Gensequenzen stammten von nicht anzüchtbaren Bakterien. Dadurch entziehen sie sich einer mikrobiologischen Standarddiagnostik. Zudem waren 62% der fast 15000 analysierten Gensequenzen bislang nicht in Datenbanken hinterlegt. Es handelt sich also um Bakterien, die sich signifikant von den bisher bekannten unterscheiden.

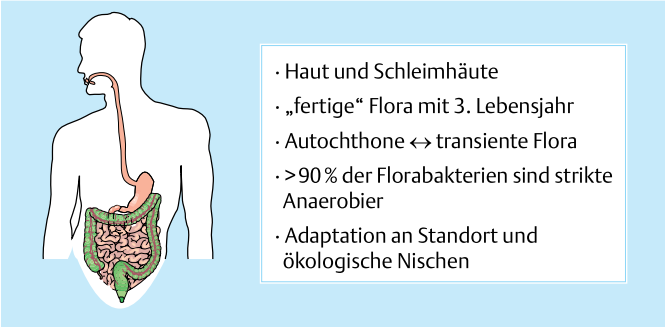

Abb. **1** Besiedelung des Menschen.

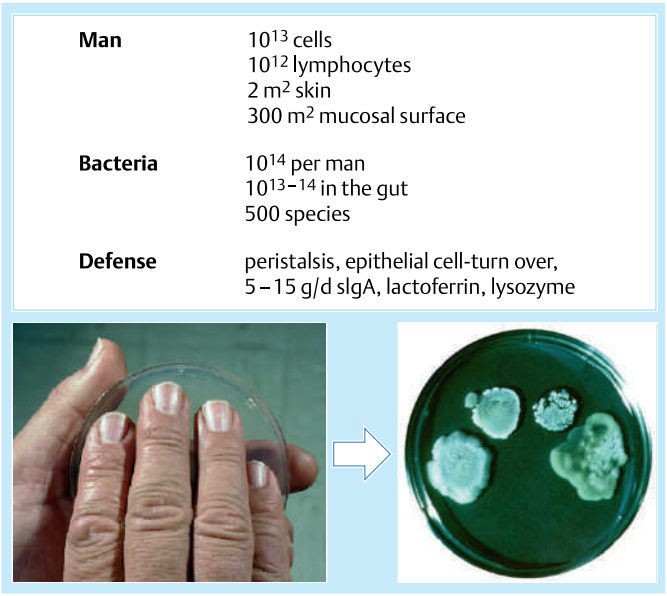

Abb. **2** Fast alle Bakterien des Menschen sind im Darm lokalisiert.

Schutz für Herberge: So profitiert der Mensch von der Darmflora

Die Darmflora hat physiologische und pathophysiologische Konsequenzen. Zum Beispiel ernähren sich die Epithelzellen des Darms von bakteriellen Produkten. Umgekehrt stimulieren die Darmbakterien das Wachstum und die Erneuerungsrate der Epithelzellen. Weiterhin sind die Darmbakterien für die Blutgefäßbildung im Darm während der Darmentwicklung erforderlich, fördern die Darmperistaltik und stärken die Entwicklung des Immunsystems.

Die Darmflora beeinflusst nicht nur den Wirt, sondern auch ihre eigene Zusammensetzung und ihre Beziehung zu Bakterien, die mit der Nahrung aufgenommen werden. So verhindern die Darmbakterien eine Fehlbesiedlung im Darm sowie eine häufige Translokation, also die Überwindung der Darmbarriere durch Bakterien und deren Eindringen ins Gewebe. Diese Kolonisierungsresistenz schützt vor Infektionen, etwa durch Salmonellen. Des Weiteren zerstört die Darmflora Toxine, die zum Beispiel eine Enteritis auslösen.

Autenrieth I. Mehr als nur … Aktuel Ernaehr Med 2006; 31, Supplement 2: S119 – S123

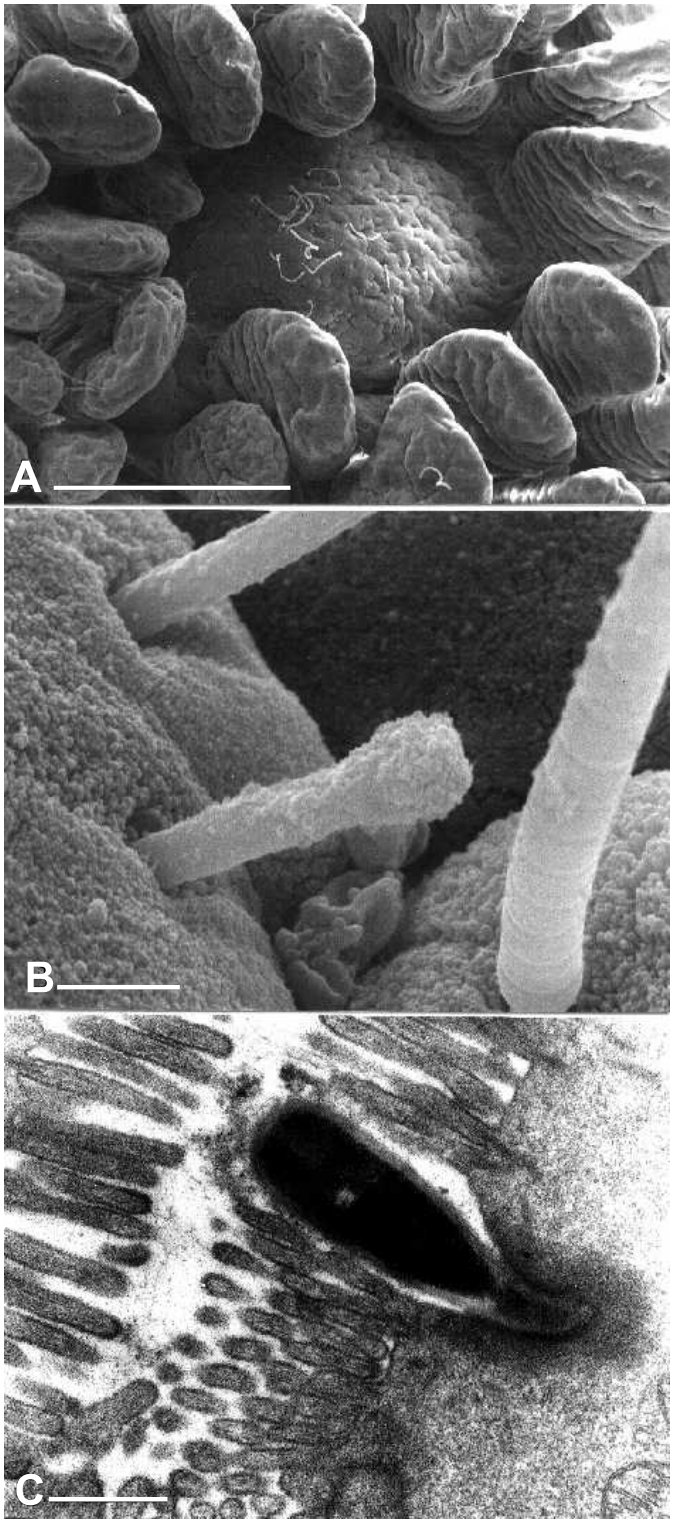

Abb. **3** Raster-Elektronenmikroskopie des Dünndarmes. **A**) Epitheloberfläche über den Peyerschen Plaque (Bildmitte) umgeben von Dünndarmzotten. **B**) und **C**) Segmentierte filamentöse Bakterien, Bestandteil der normalen Darmflora von Mäusen „stecken" in Dünndarmepithelzellen.

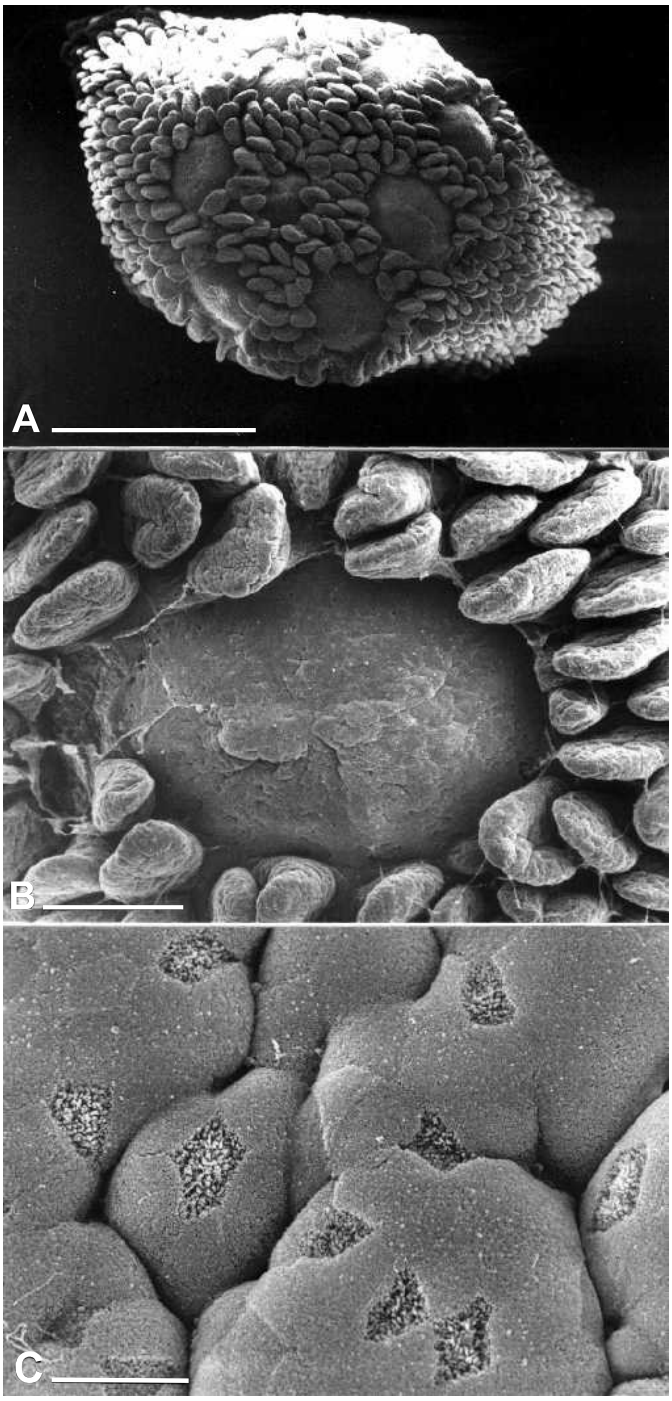

Abb. **4** Raster-Elektronenmikroskopie des Dünndarmes. **A**) Mehrere Peyersche Plaques umgeben von Dünndarmzotten. **B**) und **C**) Vergrößertes Epithel des Peyerschen Plaques mit M-Zellen (Zellen ohne Bürstensaum, Abb. **C**).

Es gibt viele Beispiele für eine Interaktion der Darmflora mit dem Wirt:

- Die Darmflora produziert kurzkettige Fettsäuren, die bei der Ernährung der Enterozyten eine Rolle spielen, also für deren normalen Metabolismus wichtig sind.
- Im Darm befinden sich viele Degradationsprodukte von Bakterien, etwa Lipopolysaccharide (LPS). Dringen Bakterien ins Blut ein, kann LPS in großen Mengen zu einem septischen Schock führen. Von physiologischen LPS-Spiegeln profitiert der Mensch dagegen.
- Bakterien in Epithelzellen stimulieren die Produktion bestimmter Proteine, zum Beispiel Bakterien zerstörender Defensine. Diese Bakterien verschaffen sich einen Wachstumsvorteil, indem sich diese Abwehr gegen verwandte Bakterien richtet während sie selbst eine Resistenz gegenüber dieser Abwehr besitzen.

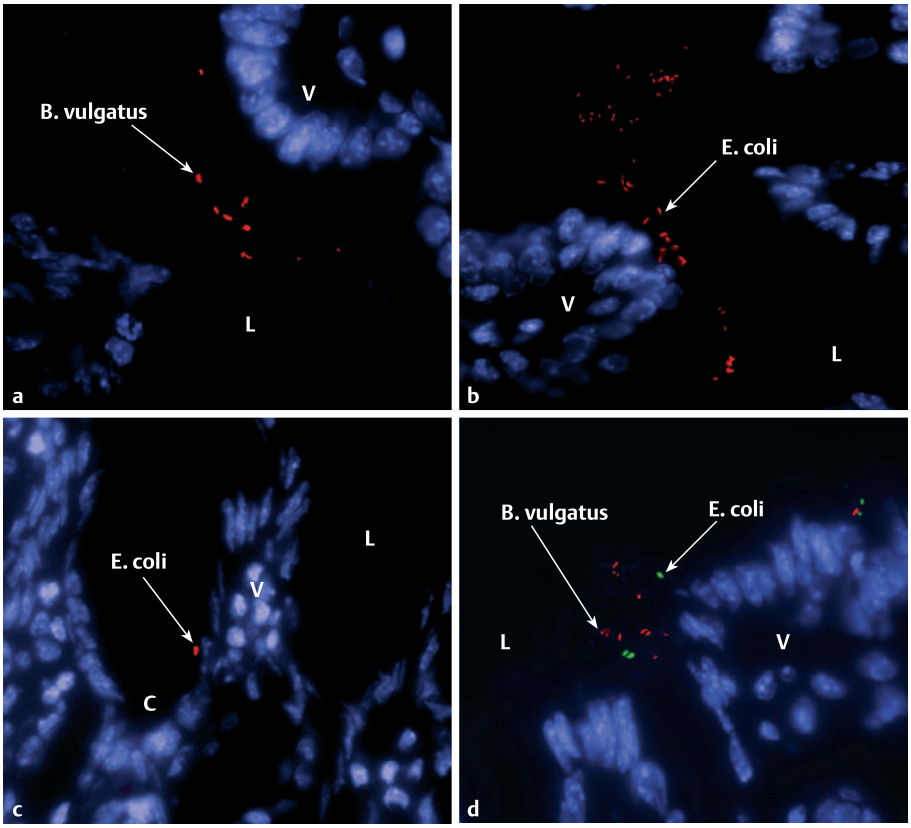

Abb. **5** Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung von Darmgewebeschnitten mit Sonden spezifisch für B. vulgatus und E. coli. Nur wenige Bakterien adhärieren an die Darmschleimhaut. V = Villi, L = Darmlumen.

Bacteriocins: antibacterial proteins

Escherichia coli	Colicin
Pseudomonas aeruginosa	Pyocin
Streptococcus pyogenes	Streptocin
Enterococcus faecalis	Enterocin

Functions: Porins
Nucleases (DNases, RNases)
Inhibition of murein synthesis

Abb. **6** Bakteriozine hindern andere Bakterien an ihrer Vermehrung (Hemmhof der Bakterien im Agar um die Bakterienkolonien des „Koloniegesichts“).

Die Funktion der Darmflora konnte in den letzten Jahren besonders gut bei Experimenten mit keimfreien Tieren erforscht werden. Bei keimfreien Mäusen lässt sich beobachten, wie sich ein Bakterium verhält, wie es sich auf den Wirt, die Verdauung, das Immunsystem etc. auswirkt. Vergleicht man die Struktur des Darmes und die Zusammensetzung des Immunsystems mit T- und dendritischen Zellen, finden sich signifikante Unterschiede zwischen keimfreien Tieren und Tieren mit einer Normalbesiedlung. Des Weiteren induziert die Darmflora die Darmmotilität, die Schleimproduktion und stimuliert die Sekretion von Defensinen. Die Darmflora leistet durch die Produktion von Vitaminen einen Beitrag zur Physiologie, und trägt durch die Produktion von sekundären Gallensäuren zur Verdauung bei. Sie ist außerdem bei der Inaktivierung Krebs erregender Stoffe beteiligt.

Neben den Beziehungen der Darmflora zum Wirt haben die Bakterien auch Beziehungen untereinander.

- *Bakteriozine:* Bakteriozine sind antibakterielle Proteine, die entweder die Zellwandsynthese von anderen Bakterien hemmen, deren DNA oder RNA zerstören oder Löcher in diesen Zellen bilden.
- *Kolonisierungsresistenz:* Die physiologische Darmflora schützt vor Infektionen, indem sie verhindert, dass exogene pathogene Bakterien gut anwachsen und einen Wachstumsvorteil haben. Das liegt daran, dass die Darmflora besser adaptiert ist als exogene Bakterien, wie Salmonellen oder Yersinien. Deshalb sind Menschen mit einer reduzierten Darmflora empfänglicher für Infektionen. Eindrucksvoll kann dies im Tiermodell nachgestellt werden: Mit Antibiotika behandelte Mäuse sind 1000 – 100 000fach empfänglicher für eine Salmonellen- oder andere Darminfektion als Mäuse mit einer intakten Darmflora. Auch das Konzept der Probiotika basiert auf der Annahme, dass von außen zugeführte Darmbakterien vor Infektionserregern schützen oder das Immunsystem stimulieren. Bisher konnte dies in wenigen Modellen überzeugend gezeigt werden. Zum Beispiel wurden Tiere ohne Darmflora mit Probiotika behandelt und konnten so vor einer Pilzinfektion geschützt werden. Ob derselbe Effekt auch bei Tieren mit Darmflora erzielt werden könnte, wurde bisher nicht untersucht.

Wie kann der Wirt die Darmflora modulieren?

Auch der Wirt hat Möglichkeiten, die Darmflora zu modulieren: Zum Beispiel produzieren Epithelzellen Laktoferrin, das im Schleimhautgewebe seiner Umgebung Eisen entzieht. Ohne dreiwertiges Eisen können aber weder Bakterien noch Wirt existieren. Deshalb leben Bakterien, die mit dem Wirt erfolgreich um

dreiwertiges Eisen konkurrieren können, besonders gut. Eine andere Möglichkeit ist die Produktion von Abwehrstoffen – IgA, Enzyme oder Defensine, die bestimmte Bakterienarten zerstören. Bakterien, die gegen diese Abwehrstoffe resistent sind oder Eisenkomplexbildner aufnehmen können, überleben, andere nicht. Das erklärt, warum bestimmte Bakterien den Darm besser kolonisieren können als andere.

Störungen der Darmflora

Funktioniert die Darmflora nicht, wird der Mensch krank. Wenn der Dünndarm z. B. von Bakterien überwuchert wird, treten Symptome wie Diarrhö und Gewichtsverlust auf. Durchfälle treten insbesondere nach Antibiotikatherapie auf und gehen mit Krankheitsbildern wie der antibiotikaassoziierten Diarrhö bis hin zur pseudomembranösen Kolitis einher. Die Störung der Darmflora kann auch zu Abszessen durch verstärktes Eindringen von Bakterien aus dem Darm ins Gewebe führen. Eventuell spielen Darmbakterien auch in der Krebsentstehung eine Rolle.

Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass sich bei Störungen des Immunsystems und dem Vorliegen bestimmter genetischer Faktoren eine Kolitis entwickelt. Keimfreie Mäuse ohne Darmflora bekommen dagegen keine chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

Leider gibt es nur wenige Studien mit Tieren und noch weniger mit Menschen, die die Rolle einzelner Bakterien für die Gesundheit oder zum Beispiel für chronisch entzündliche Darmerkrankungen genau untersucht haben. In Tiermodellen wurden chronisch entzündliche Darmerkrankungen nachgestellt: Herangezogen wurden Mäuse mit einem Immundefekt, oder Mäuse, die defekt für Immunmoleküle wie z. B. Zytokine (IL-2 oder IL-10) waren, oder Mäuse, die transgen für ein Molekül, das die Immunantwort stört, waren. Besiedelt man den Darm dieser Tiere mit bestimmten Bakterienarten, entwickeln diese Tiere eine Kolitis. Interessanterweise gibt es Bakterien, die bei einem Tier eine Kolitis induzieren, bei einem anderen Tier jedoch nicht. Umgekehrt induzieren nur bestimmte kommensale Bakterien in bestimmten Tiermodellen eine Kolitis, während dies andere Bakterien nicht vermögen. Das heißt: Dieselben Bakterien lösen beim einen Tier eine Kolitis aus, beim anderen nicht. Je nach Immunantwort des Wirts können Bakterien genau entgegengesetzte Effekte haben. Möglicherweise lässt sich dieses Phänomen durch die Variabilität der Bakterien erklären. So weisen die normalen E.-coli-Bakterien bei verschiedenen Menschen beträchtliche Unterschiede auf, die entscheiden, ob ein Bakterium vor einer Darmerkrankung schützt oder nicht. Diese Zusammenhänge müssen künftig untersucht werden.

Insgesamt ist die Darmflora komplex und schwierig zu untersuchen. Es ist ein Ökosystem mit dem Menschen, das überwiegend vor Erkrankungen schützt.

Literatur

[1] Sadlak B, Merz H, Schorle H, Schimpel A, Feller AC, Horak I. Ulcerative colitis like disease in mice with a disrupted interleukin-2 gene. Cell 1993; 75: 253 – 261
[2] Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. Trends Microbiol 1995; 3: 149 – 154
[3] Roediger WEW. Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. Gut 1980; 21: 793 – 798
[4] Vollaard EJ, Clasener HAL. Colonization resistance. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 409 – 414
[5] Bagg A, Neylands J. Molecular mechanisms of regulation of siderophore-mediated iron assimilation. Microbiol Rev 1987; 51: 509 – 518
[6] Autenrieth IB, Hantke K, Heesemann J. Immunosuppression of the host and delivery of iron to the pathogen: A possible dual role of siderophores in the pathogenesis of microbial infections? Med Microbiol Immunol 1991; 180: 135 – 141
[7] Eckmann L, Kagnoff M, Fierer J. Intestinal epithelial cells as watchdogs for the natural immune system. Trends Microbiol 1995; 3: 118 – 129
[8] Berg RD. The indigenous gastrointestinal microflora. Trends Microbiol 1996; 4: 430 – 435
[9] Boudeau J, Glasser AL, Julien S, Colombel JF, Darfeuille-Michaud A. Inhibitory effect of probiotic Escherichia coli strain Nissle 1917 on adhesion to and invasion of intestinal epithelial cells by adherent-invasive E. coli strains isolated from patients with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 45 – 56
[10] Hart AL, Lammers K, Brigidi P, Vitali B, Rizzello F, Gionchetti P, Campieri M, Kamm MA, Knight SC, Stagg AJ. Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria. Gut 2004; 53: 1602 – 1609
[11] Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. Science 2001; 292: 1115 – 1118
[12] Macdonald TT, Monteleone G. Immunity, inflammation, and allergy in the gut. Science 2005; 307: 1920 – 1925
[13] Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic Escherichia coli versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis. Lancet 1999; 354: 635 – 639
[14] Sartor RB. Probiotic therapy of intestinal inflammation and infections. Curr Opin Gastroenterol 2005; 21: 44 – 50
[15] Waidmann M, Bechtold O, Frick JS, Lehr HA, Schubert S, Dobrindt U, Loeffler J, Bohn E, Autenrieth IB. Bacteroides vulgatus protects against Escherichia coli-induced colitis in gnotobiotic interleukin-2-deficient mice. Gastroenterology 2003; 125: 162 – 177

Vorbeugen und Heilen

Konsequenzen aus den aktuellen Daten für Prävention und Therapie von Erkrankungen

S. C. Bischoff

Prevention and Healing

Consequences from Recent Data for the Prevention and Therapy of Diseases

Zusammenfassung

Studien zufolge beeinflussen probiotische Bakterien die Darmflora positiv und entfalten sowohl therapeutisches, vor allem aber präventives Potenzial. So konnte die Inzidenz von atopischer Dermatitis durch die Gabe eines bestimmten Probiotikums in der Perinatalphase halbiert werden. Präventive Wirkungen zeigten Probiotika auch bei Colitis-ulcerosa-Patienten, indem sie einen erneuten akuten Schub verhinderten und die Remissionsphase verlängerten. Gesicherte Daten zum erfolgreichen therapeutischen Einsatz bestimmter Probiotika existieren für Durchfallerkrankungen.

Schlüsselwörter

Probiotika · Präbiotika · Prävention · Therapie

Abstract

Studies suggest that probiotic bacteria have a positive effect on intestinal bacteria displaying therapeutic and in particular preventive potential. Feeding a defined probiotic perinatally can halve the incidence of atopic dermatitis. In patients with Colitis ulcerosa probiotics display preventive effects by inhibiting an acute batch and prolonging the remission. There is firm evidence demonstrating the effectiveness of probiotics for the treatment of diarrhea.

Key words

Probiotics · prebiotics · prevention · therapy

Es gibt eine Reihe von Erkrankungen, bei denen die Ernährung, das Darmimmunsystem und die Darmflora vermutlich eine wesentliche Rolle spielen. In den letzten Jahren wurden viele Erkenntnisse über die Wechselwirkungen dieser Faktoren gewonnen. Welche Konsequenzen ergeben sich daraus?

Man kennt heute einige Instrumente, mit denen sich diese Faktoren beeinflussen lassen. Dazu gehören die Immunonutrition, Pre- und Probiotika und auch die Immunotherapie, bei der immunologische Botenstoffe, wie Anti-TNF, benutzt werden. Bei den Probiotika wird bereits versucht, mithilfe gentechnischer Methoden rekombinante Keime herzustellen, die noch positivere Eigenschaften als natürliche Keime haben.

Die Hygienetheorie hat zunächst nur die Allergologen interessiert, aber wahrscheinlich ist sie ein Konzept, das bei vielen Erkrankungen greift. Schwierig sind die Schlussfolgerungen, die sich daraus ziehen lassen: Soll man zurück zur Landwirtschaft oder auf Antibiotika verzichten? Immerhin gelang es, mithilfe von Antibiotika und mehr Hygiene viele lebensbedrohliche Infektionen zu besiegen. Die Konsequenz kann daher nicht lauten, auf Antibiotika zu verzichten oder eine Lifestyleänderung in Richtung Landleben zu empfehlen. Man beginnt jedoch darüber nachzudenken, dass ein häufiger Einsatz von Antibiotika auch negative Seiten haben kann und dass Ärzte in der Vergangenheit manchmal zu schnell Antibiotika verschrieben haben, etwa bei harmlosen Erkältungskrankheiten.

Institutsangaben
Lehrstuhl für Ernährungsmedizin und Prävention, Universität Hohenheim, Stuttgart

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. Stephan C. Bischoff · Universität Hohenheim · Lehrstuhl Ernährungsmedizin und Prävention · Fruwirthstraße 12 · 70593 Stuttgart · Tel.: 0711/459-4100 · E-mail: Bischoff.stephan@uni-hohenheim.de

Bibliografie
Aktuel Ernaehr Med 2006; 31, Supplement 2: S156 – S158 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2006-932648
ISSN 1862-0736

Ein weiterer Punkt ist das Thema Kaiserschnitt: Bei der Geburt wird der Darm mit den Keimen kolonisiert, die das Baby als erstes vorfindet. Beim Kaiserschnittkind handelt es sich dabei um Krankenhauskeime, die sicher nicht das Wunschspektrum darstellen. Auch hier gilt: Der Kaiserschnitt ist in vielen Fällen ein Segen, aber er wurde in den letzten Jahren vielleicht zu locker angewandt – und diese Praxis gilt es zu überdenken.

Prä- und Probiotika

Sowohl Pro- als auch Präbiotika gibt es in Form von
- Medikamenten, die als isolierte Produkte etwa in Kapseln erhältlich sind,
- Nahrungsmitteln: Probiotika sind vor allem in fermentierten Milchprodukten wie Jogurts enthalten,
- Symbiotika sind eine Kombination aus Prä- und Probiotika.

Obwohl die Wirkungsweise von Probiotika immer transparenter wird, gibt es noch viele offene Fragen (Abb. **1**). Am besten untersucht ist bislang der medizinische Einsatz von Probiotika.
- *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED):* Studien zeigen, dass bestimmte Probiotika bei der Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa wirksam sind. Das ergab eine holländische Studie mit 117 Patienten.
- *Pouchitis:* Ein Pouch ist ein Ersatzdickdarm aus Dünndarmgewebe und sehr hilfreich für Menschen, die sich den Dickdarm entfernen lassen müssen. Problematisch sind häufige Entzündungen des Pouches, die Pouchitis. Bestimmte probiotische Bakterien helfen offenbar, den Ausbruch einer Pouchitis hinauszuzögern.
- *Allergien:* Es gibt eindeutige Daten, dass Probiotika als Neurodermitisprophylaxe wirksam sind. Für alle anderen allergischen Erkrankungen ist der Einsatz von Probiotika noch unbewiesen. Die Frage ist: Soll man Probiotika empfehlen oder noch nicht? Momentan befinden wir uns in einem Zwischenstadium, in dem man noch keine generelle Empfehlung aussprechen, aber die Option anbieten und den Patienten mit in die Entscheidung einbeziehen kann.
- *Diarrhö:* Der prophylaktische als auch therapeutische Einsatz von Probiotika bei der Rotarvirendiarrhö ist insbesondere bei Kindern hervorragend untersucht und sicherlich eine der am besten belegten Indikationen.
- *Reizdarm:* Es gibt einige Hinweise für die Wirksamkeit von Probiotika, insgesamt ist die Datenlage aber noch nicht ausreichend überzeugend.

Schwieriger ist die Antwort auf die Frage nach der allgemeinen Indikation für Probiotika. Es gibt spannend klingende Hypothesen, etwa den präventiven Einsatz von Probiotika gegen Infekte oder Erkältungserkrankungen, zur Stärkung des Immunsystems, zur Regulation der Verdauung usw. All diese Bereiche sind jedoch nicht ausreichend belegt: Es gibt Hinweise, aber keine Beweise für die Wirksamkeit. Vielfach handelt es sich um Erfahrungswerte, insbesondere aus Kulturen, in denen fermentierte Milchprodukte schon seit Jahrhunderten eingesetzt werden. Doch fehlen prospektive kontrollierte Langzeitstudien, die schwierig in der Durchführung, zeitaufwändig und teuer sind.

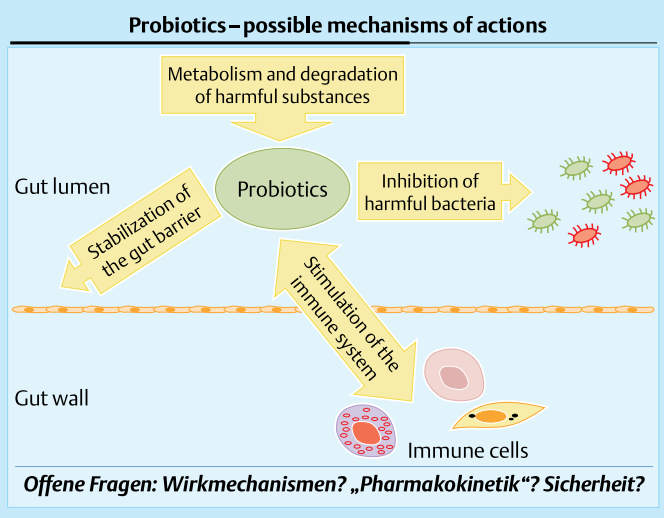

Abb. **1** Wirkmechanismen von Probiotika.

Bei den Präbiotika ist die Studienlage sehr dünn, sowohl hinsichtlich der Allgemeinbevölkerung als auch medizinisch definierter Gruppen. Hier ist Zurückhaltung angebracht. Viele Aussagen beruhen auf epidemiologischen Untersuchungen, die keine Beweise und vor allem keine Grundlage für Empfehlungen sind. Die Vergangenheit hat gezeigt, dass viele Ergebnisse aus epidemiologischen Untersuchungen relativiert werden mussten, nachdem prospektive kontrollierte Studien vorlagen.

Nebenwirkungen bisher unbekannt

Es gibt eine überschaubare Gruppe von Probiotika, die sich in Untersuchungen als wirksam erwiesen haben. Dazu gehören zum Beispiel Laktobazillus GG, Saccharomyces boulardii oder Escherichia coli nissle, der insbesondere bei der Colitis ulcerosa wirksam ist. Bei der Pouchitis und zum gewissen Grad beim Reizdarm hat sich vor allem VSL 3, eine Mischung aus acht probiotischen Keimen bewährt.

Es gibt bislang keinen eindeutigen Nachweis, dass Probiotika unerwünschte Wirkungen haben. Allerdings wurden in Einzelfällen probiotische Keime aus Geweben isoliert, in denen eine Infektion vorlag. Eine Rolle für die Sicherheit spielt sicher die Herkunft der Keime: Bei medizinisch eingesetzten Keimen aus dem Feld der Nahrungsmittel, etwa Fermentationsprodukten wie Laktobazillus- oder Bifidusstämmen, ist das Gefahrenpotenzial grundsätzlich niedriger anzusetzen als bei Keimen, die zum Beispiel aus dem Stuhl isoliert worden sind. Und Studienergebnisse, die für einen Keim gefunden wurden, lassen sich nicht ohne weiteres auf einen anderen Keim übertragen.

Zukünftige Indikationsfelder für Probiotika

Aufgrund der gewonnenen Erkenntnisse lässt sich abschätzen, ob bestimmte Probiotika in der Standardprophylaxe für bestimmte immunologische Erkrankungen eingesetzt werden können. Spannend ist die Vision, das Phänomen Toleranz mit Probiotika zu steuern und bestimmte immunologische Erkrankungen

zu behandeln. Es gibt in diesem Zusammenhang neue Einsatzgebiete: Bisher kennt man Probiotika als Medikamente und Nahrungsmittel. Jetzt wurde eine Brücke geschlagen, zum Beispiel durch den Einsatz von Probiotika in Rehydratationslösungen oder die Zugabe von probiotischen Keimen in hydrolysierter Babynahrung – ein mutiger Ansatz, bei dem die Industrie vielleicht schneller als die Wissenschaft ist.

Auch genetisch modifizierte Probiotika sind ein spannendes Feld. Die erste Arbeit in diesem Zusammenhang erschien im Jahr 2000: Ein Laktobazilluskeim wurde genetisch so modifiziert, dass er permanent ein antiinflammatorisch wirkendes Zytokin produzierte – mit der Idee, antiinflammatorische Botenstoffe lokal in den Darm zu bringen, die zum Beispiel bei entzündlichen Darmerkrankungen helfen könnten. Ein weiteres Beispiel dafür, wie die Entwicklung im Bereich der Probiotika weitergehen könnte, ist eine Studie, in der probiotischen Keimen ein Rezeptor einpflanzt wurde, der nicht nur probiotisch, sondern auch antitoxisch wirkte. Das Probiotikum könnte somit im Stande sein, pathogene Bakterientoxine zu neutralisieren.

Literatur

[1] Bischoff SC. Probiotika, Präbiotika und Synbiotika. Deutsches Ärzteblatt 2005; 11: 752 – 759

[2] Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukas M, Fixa B, Kascak M, Kamm MA, Weismueller J, Beglinger C, Stolte M, Wolff C, Schulze J. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. Gut 2004; 53: 1617 – 1623

[3] Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2003; 124: 1202 – 1209

[4] Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003; 361: 1869 – 1871

[5] Cremonini F, Caro S di, Nista EC, Bartolozzi F, Capelli G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 1461 – 1467

[6] Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, Ree R van. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. Science 2002; 19, 296 (5567): 490 – 494

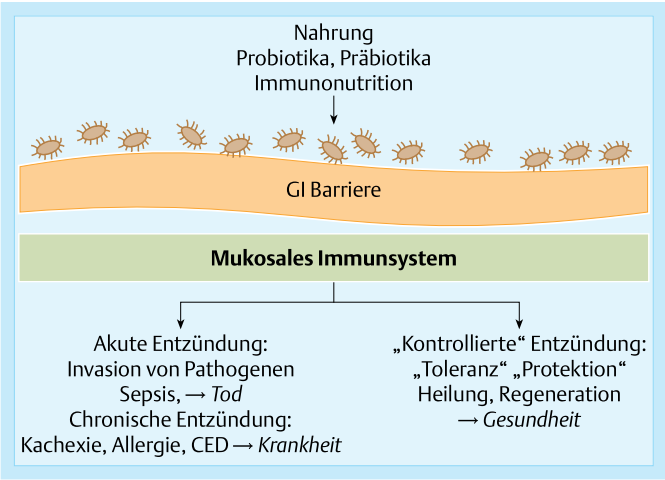

Abb. **1** Beeinflussung der Darmflora und des Darmimmunsystems durch Nahrungsfaktoren.

Es ist ein Phänomen, dass die Bakterienmassen im Darm den Menschen nicht ständig mit Infektionen konfrontieren. Offenbar gibt es effektive Mechanismen, mit denen die Darmbesiedlung in Schach gehalten wird.

Gestärkte Abwehr durch Immunonutrition

Die Immunonutrition fügt sich in eine Entwicklung ein, die in der Ernährungsmedizin generell zu beobachten ist: Die Modifizierung von Nahrungsmitteln zu Interventionsinstrumenten, so genannten Nutrizeutikals. Sie sollen den Organismus nicht nur mit Energie und Nährstoffen versorgen, sondern zum Beispiel auch das Immunsystem oder die Darmflora positiv beeinflussen. Zu den Nutrizeutikals gehören Probiotika, genmanipulierte Nahrungsmittel, Vitamine oder die Immunonutrition.

Per Definition versteht man unter Immunonutrition eine Ernährung mit angereicherten oder zugesetzten Nahrungsstoffen, die enteral, parenteral oder oral aufgenommen werden und das Immunsystem stärken (Abb. **2**). Für einige Substanzen gibt es zumindest eine gewisse wissenschaftliche Grundlage:

- die Aminosäuren Glutamin oder Arginin,
- Omega-3-Fettsäuren aus dem Fischöl,
- Antioxidanzien, vor allem die Vitamine C und E,
- sekundäre Pflanzenstoffe, etwa Phytosterole.

Die Liste der für die Immunonutrition entdeckten Substanzen wird immer länger, ihr Einsatzgebiet immer breiter. Derzeit konzentriert sich die Immunonutrition auf den Krankenhausbereich und eignet sich vor allem für Intensivpatienten und die künstliche Ernährung. Doch auch die Prophylaxe ist ein denkbares Feld.

Am Darm stellen sich die Weichen für verschiedene Krankheitsbilder. Hauptgründe sind die Darmflora sowie die gastrointestinale Barriere, die die potenziell schädliche Kapazität der Darmflora kontrolliert. Eine funktionierende Barriere ist lebenswichtig: Bei Störungen können Entzündungen entstehen, weil Bakterien aus dem Darmlumen in den Organismus eindringen. Die Folge können akute Entzündungen sein, die bis zu Sepsis und im Extremfall zum Tod führen können. Gerade die Sepsis ist nach wie vor eine Erkrankung, die mit hoher Mortalität und Letalität einhergeht. Auch wenn die gastrointestinale Barriere nur leicht gestört ist, können Bakterien aus dem Darmlumen in den Organismus sickern. Die Folgen sind in diesen Fällen weniger dramatisch, bilden aber die Grundlage für eine Reihe chronisch entzündlicher Erkrankungen, zu denen die Kachexie, Allergien oder CED gehören.

Funktioniert die Darmbarriere dagegen reibungslos, existiert ein Kontrollzustand. Die Bakterien verursachen dann zwar noch immer Entzündungen, die aber ohne Krankheitswert sind. Der Begriff der „kontrollierten Entzündung" wird auch Toleranz oder Protektion genannt.

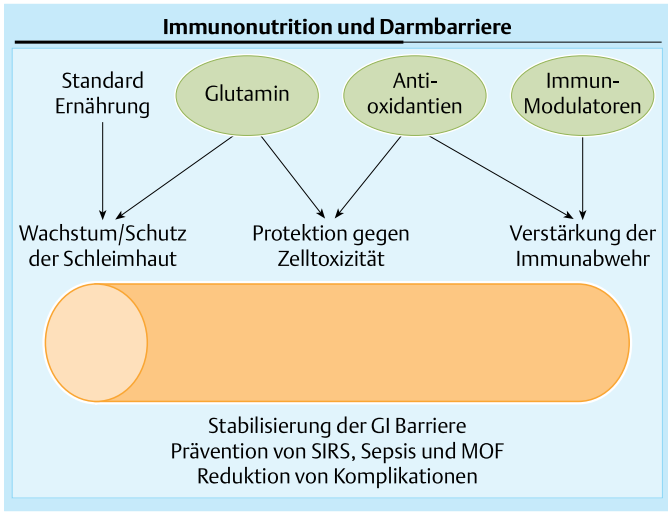

Abb. **2** Wirkungsweise von Substanzen, die in der Immunonutrition eingesetzt werden.

Immunonutrition auf Intensivstationen

Das Beispiel des Multiorganversagens auf Intensivstationen zeigt, dass Ernährung, Probiotika und Immunonutrition Einfluss auf die Funktion der gastrointestinalen Barriere haben. Trotz des Einsatzes von Antibiotika bekommen die Ärzte das Multiorganversagen auf dem Boden einer fulminanten Infektion nicht in den Griff: Es ist die häufigste Komplikation und Todesursache auf Intensivstationen. Eine Erklärung bietet die durch verschiedene Daten gestützte Hypothese, dass die Darmbarriere dieser Patienten gestört ist. Mögliche Ursachen sind zum Beispiel eine verminderte Durchblutung, eine schlechte Versorgung mit Antioxidantien oder genereller Ernährungsmangel. All diese Faktoren beeinträchtigen das Immunsystem in seiner Funktion, führen zu einer Schwächung der gastrointestinalen Barriere und zum Kontrollverlust über die Darmbakterien. Können sie in den Organismus eindringen, kommt es zu schweren Entzündungen, die wiederum die Mangelernährung verstärken. Hier schließt sich der circulus vitiosus.

Es gibt zwar kein Patentrezept, um dies zu verhindern, doch bietet die Immunonutrition mit Substanzen wie beispielsweise Glutamin, Antioxidanzien und Immunmodulatoren einen hoffnungsvollen Ansatz. Mittlerweile gibt es klinische Daten, die be-

legen, dass sich beim Einsatz von Immunonutrition sowohl die Infektionsrate, die Beatmungstage als auch die Liegedauer auf Intensivstationen reduzieren. Und obwohl auch die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin das Konzept bestätigen, wird es bisher kaum in die Praxis umgesetzt: Weniger als 10% der deutschen Krankenhäusern wenden Immunonutrition auf ihren Intensivstationen an. Studien, die den Nutzen der Immunonutrition weiter untermauern, sind sehr schwierig durchzuführen: Man braucht die Einwilligung der Patienten, die schwer krank auf der Intensivstation liegen und die man oft nicht fragen kann. Das Schlüsselproblem ist, dass es wenig strukturierte Ernährungsmedizin in deutschen Krankenhäusern gibt und das Wissen um Immunonutrition nur sehr langsam durchsickert.

Literatur

[1] Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. Lancet 2003; 8, 361 (9356): 512 – 519

[2] Grimble RF. Immunonutrition. Curr Opin Gastroenterol 2005; 21 (2): 216 – 222

[3] Mayer K, Schaefer MB, Seeger W. Fish oil in the critically ill: from experimental to clinical data. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2006; 9 (2): 140 – 148

[4] Dechelotte P, Hasselmann M, Cynober L, Allaouchiche B, Coeffier M, Hecketsweiler B, Merle V, Mazerolles M, Samba D, Guillou YM, Petit J, Mansoor O, Colas G, Cohendy R, Barnoud D, Czernichow P, Bleichner G. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: the French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. Crit Care Med 2006; 34 (3): 598 – 604

[5] Garcia-Lafuente A, Antolin M, Guarner F, Crespo E, Malagelada JR. Modulation of colonic barrier function by the composition of the commensal flora in the rat. Gut 2001; 48 (4): 503 – 507

Bischoff SC. Ein Trio führt Regie … Aktuel Ernaehr Med 2006; 31, Supplement 2: S112 – S114