

Presseworkshop „Umgeschrieben: Das Drehbuch der Immunabwehr“

Institut Danone für Ernährung

in Kooperation mit dem

Lehrstuhl für Ernährungsmedizin und Prävention

Universität Hohenheim

Stuttgart

14./15. Juli 2005

Der Darm ist ein faszinierendes Organ, das beim gesunden Menschen still und unbemerkt Höchstleistungen vollbringt: Im Laufe eines Lebens verdaut er 30 Tonnen Nahrung, nimmt 50000 Liter Flüssigkeit auf und transportiert die unverwertbaren Reste stets in die richtige Richtung. Er bietet einerseits eine riesige Resorptionsfläche für Nährstoffe, fungiert aber gleichzeitig als Barriere für Krankheitserreger und Toxine. In der Darmwand beheimatet er das Bauchhirn mit 100 Millionen Nervenzellen; im Lumen beherbergt er mit der Darmflora Billionen von Darmbakterien. Die tun zwar überwiegend Gutes, müssen aber trotzdem kontrolliert und in Schach gehalten werden. Zu diesem Zweck haben sich mehr als zwei Drittel aller Immunzellen des Körpers im Darm versammelt und bilden das größte Immunorgan des Körpers.

Für die Gesundheit ist ein korrektes Zusammenspiel zwischen Darmimmunsystem, Ernährung und Darmflora unverzichtbar. Durch welche Faktoren diese drei Säulen beeinflussbar sind und welche Krankheiten bei Störungen auftreten, war Thema des zweitägigen Workshops „Umgeschrieben: Das Drehbuch der Immunabwehr“.

Ein Trio führt Regie

Sowohl die Darmflora als auch das Immunsystem sind durch die Ernährung positiv beeinflussbar – zum einen über Probiotika, zum anderen durch die so genannte Immunonutrition. Dieses relativ neue Spezialgebiet ist zwar immer noch spekulativ, doch gibt es für einige Substanzen mittlerweile eine gewisse wissenschaftliche Basis: „Beispiele sind die Aminosäuren Arginin und Glutamin, Omega-3-Fettsäuren im Fischöl, die antioxidativ wirkenden Vitamine C und E und sekundäre Pflanzenstoffe wie Phytosterole“, berichtete Prof. Dr. Stephan Bischoff, Lehrstuhl für Ernährungsmedizin und Prävention, Universität Hohenheim. Denkbare Einsatzbereiche sind alle Situationen, in denen die gastrointestinale Barriere Unterstützung braucht. Unter der Aufsicht des Darmimmunsystems hindert diese Barriere die Darmflora daran, in den Organismus einzudringen und Infektionen auszulösen, die zur Sepsis führen können. Ein Problem, das vor allem auf Intensivstationen auftritt: „Multiorganversagen auf dem Boden einer fulminanten Infektion ist die häufigste Komplikation auf Intensivstationen. Eine Hypothese ist, dass die Darmbarriere bei diesen Patienten gestört ist“, so Prof. Bischoff. Die Störung der Darmbarriere kann viele Ursachen haben – vom Ernährungsmangel bis zu Durchblutungsstörungen - die jedoch alle das Immunsystem schwächen. Die Immunonutrition ist ein hoffnungsvoller Ansatz, um dieses Problem in den Griff zu bekommen. Klinische Daten zeigen, dass die Infektionsrate, Beatmungsdauer und Liegedauer reduziert werden, wenn Immunonutrition angewandt wird. Allerdings wird dieses Wissen noch kaum in die Praxis umgesetzt: „Obwohl es die entsprechenden Präparate gibt, wird Immunonutrition in deutschen Krankenhäusern in weniger als zehn Prozent der Intensivstationen eingesetzt“ so Prof. Bischoff.

Hauptquartier der Abwehr

Der Darm besitzt ein ausgeklügeltes Immunsystem, das dank besonderer Strukturen ein wirksames Schutzschild gegen Krankheitserreger ist. Im Querschnitt zeigt sich der Aufbau der Darmwand: Die an das Lumen grenzende Mucosa besteht aus einer Epithelschicht, der Lami-

na propria und der Muscularis mucosae. Hier finden sich viele immunkompetente Zellen: Enterozyten, Lymphozyten, hormonbildende Zellen und tief in den Krypten die Panethschen Becherzellen: „Sie produzieren Abwehrstoffe, so genannte Defensine, die in der unspezifischen Abwehr eine große Rolle spielen und durch Bakterienprodukte aus dem Lumen reguliert werden“, erklärte Prof., Dr. Reinhard Pabst, Medizinische Hochschule Hannover. Weitere wichtige Bausteine des Darmimmunsystems sind antigenpräsentierende Zellen, zu denen Epithelzellen, vor allem M- und dendritische Zellen gehören. M-Zellen nehmen Antigene aus dem Darmlumen auf, reichen sie nach innen weiter und stimulieren damit zum Beispiel T-Lymphozyten, die über Lymphknoten ins Blut wandern. Dendritische Zellen sind Zellen mit langen Armen in der Lamina propria, die durch kleine Löcher in der Basalmembran Kontakt mit dem Antigen aufnehmen können. Zu diesem Zweck winden sich die dendritischen Zellen durch dichte Zellverbindungen, die tight junctions, ohne aber die Barrierefunktion des Epithels zu gefährden. Wie das funktioniert, war lange unklar. „Heute weiß man, dass die dendritischen Zellen an ihren Fortsätzen zum Darmlumen hin eine Art Kappe bilden, die Enzyme wie ein Luftballon aufgeblasen wird und die Barriere abdichten.“, so Prof. Pabst. Daneben gibt es im Darmimmunsystem organisierte Strukturen wie die Peyerschen Plaques, die ebenfalls für die Aufnahme von Antigenen verantwortlich sind.

Mehr als nur ein gutes Bauchgefühl

Es ist kein Wunder, dass die meisten Immunzellen im Darm versammelt sind – schließlich hat der Mensch etwa zehnmal mehr Bakterien im Darm wie Körperzellen, und die müssen in Schach gehalten werden. Während im sauren Milieu des Magens kaum Bakterien überleben und die Verdauungssäfte im oberen Dünndarm ebenfalls viele Bakterien zerstören, können sich im unteren Dünndarm schon mehr Bakterien ansiedeln. Die größte Bakteriendichte findet sich im Dickdarm mit 10 hoch 10-11 pro Gramm Darminhalt. Dass die Darmflora ein komplexes, weitgehend unerforschtes Ökosystem ist, zeigte eine Studie, in der das Genom der Darmbakterien untersucht wurde: „62 Prozent von fast 15000 analysierten Gensequenzen war neu. Zudem stammten 80 Prozent der Gensequenzen von Bakterien, die nicht anzüchtbar sind und sich dadurch infektionsbiologischen Untersuchungen entziehen“, sagte Prof. Ingo Autenrieth, Institut für medizinische Mikrobiologie, Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Normalerweise profitieren Mensch und Darmflora voneinander. So sind die Darmbakterien wichtig für die Blutgefäßbildung im Darm, die Darmperistaltik und die Ausbildung des Immunsystems. Zudem verhindern sie eine Fehlbesiedlung etwa mit Salmonellen, Shigellen oder anderen pathogenen Keimen. „Deshalb ist man mit einer geschädigten Darmflora viel empfänglicher für Infektionen“, so Prof. Autenrieth. Die Darmflora bildet außerdem Vitamine und sekundäre Gallensäuren, die nicht nur einen Beitrag zur Verdauung leisten, sondern auch an der Inaktivierung krebserregender Stoffe beteiligt sind. Umgekehrt sorgt der Wirt, also der Mensch, dafür, dass sich die richtigen Bakterien ansiedeln. Zum Beispiel bilden die Epithelzellen Lactoferrin, das den Bakterien das für sie lebensnotwendige Eisen entzieht. Diejenigen Bakterien, die um Eisen konkurrieren können, haben daher einen Überlebensvorteil.

Aktiv im Doppelpack

Das Darmimmunsystem verfügt über einzigartige Mechanismen, um zwischen Eigen- und Fremdstoffen, zwischen Kommensalen und Pathogenen zu unterscheiden. Für seine Entwicklung ist die Darmflora unverzichtbar. „Das angeborene Immunsystem erkennt Mikroorganismen an speziellen Molekülen, die der Mensch nicht hat.“, so Dr. Tobias Ölschläger, Institut für Molekulare Infektionsbiologie, Universität Würzburg. Wahrgenommen werden diese Moleküle oder deren Bruchstücke durch zwei Rezeptorfamilien, die so genannten Toll Like-Rezeptoren (TLR) und die NOD-Rezeptoren. Beide Familien bestehen aus einer extrazellulären, einer transmembran- und einer innerzellulären Domäne. Wenn die Bildung eines Antigens, etwa eines Salmonellen-Bakteriums, an der extrazellulären sensorischen Domäne erfolgt

ist, wird eine Signalkaskade in Gang gesetzt, die im Kern der Wirtszelle endet. Der dort befindliche Endeffektor realisiert gewisse Gene, die eine entzündliche Reaktion hervorrufen. Die für Mikroorganismen typischen Moleküle kommen nicht nur in pathogenen Keimen vor, sondern auch in Kommensalen. Dennoch unterscheiden sie sich durch so genannte Virulenzfaktoren – das sind zum Beispiel Toxine, die nur pathogene Keime bilden, bestimmte Proteasen oder die Fähigkeit zur Zellinvasion. Eine Voraussetzung, dass das Immunsystem zwischen kommensalen und pathogenen Keimen unterscheiden kann, ist die besondere Struktur des Darmimmunsystems: Der Bereich für die Wahrnehmung von Antigenen ist getrennt von dem Bereich für die Immunantwort. Haben die M-Zellen ein Antigen aus dem Darmlumen aufgenommen, weitergereicht und T-Lymphozyten damit stimuliert, wandert es zunächst ins Blut und wieder zurück in die Lamina propria. Dort wartet es auf den zweiten Stimulus desselben Antigens, um mit der Entzündungsreaktion loslegen zu können. Der kommt aber beim Gesunden nicht, weil die Epithelbarriere verhindert, dass Antigene eindringen können. Die Folge: Die nur einmalig stimulierten T-Zellen sterben ab, es gibt keine Entzündung. „Dieser Mechanismus ist sicher ein Steinchen in dem Mosaik, das zu oraler Toleranz führt“, so Dr. Ölschläger. Anders sieht es aus, wenn die Epithelbarriere geschädigt wurde, etwa durch Salmonellen, Bestrahlung oder andere Faktoren. Dann können die Antigene aus dem Darmlumen in das Gewebe eindringen und die Zellen des Immunsystems nochmals stimulieren. Daraufhin werden sie aktiv und reagieren mit einer Entzündungsreaktion.

Ankurbeln oder bremsen?

Jeder Mensch hat seine persönliche Darmflora. Zwar kommen beim Menschen hauptsächlich drei Bakterienarten vor, doch die einzelnen Bakterienstämme sind bei jedem Menschen so individuell wie ein Fingerabdruck. Darmbakterien ernähren sich von unverdauten Nahrungstoffen und von endogenen Materialien, etwa abgestorbenen Epithel- und Bakterienzellen. Eine Veränderung der Darmflora ist vor allem mit Kohlenhydraten möglich, insbesondere mit Ballaststoffen, resistenter Stärke, Süßstoffen und Oligosacchariden. Letztere werden präbiotischen Lebensmitteln zugesetzt mit dem Ziel, dass sich bestimmte gesundheitsfördernde Bakterien im Dickdarm anreichern. Eine Studie hat gezeigt, dass sich die erwünschten Bifidobakterien bei Probanden mehr als verzehnfacht haben, nachdem sie zwei Wochen lang präbiotische Nahrungsmittel zu sich genommen hatten. Als sicher gilt, dass die Art der Nahrung Einfluss auf die Zusammensetzung der Darmflora hat: „Die Darmflora kann durch protein- oder kohlenhydratreiche Kost moduliert werden. Vegetarier haben zum Beispiel eine andere Darmflora als Menschen, die Fleisch essen. Unklar ist jedoch, ob solche Modulationen von Dauer sind“, so Prof. Dr. Herbert Schmidt, Abteilung Lebensmittelmikrobiologie der Universität Hohenheim. Bei dem Versuch zu klären, ob die als besonders gesund geltenden Milchsäurebakterien „Anwohner“ oder „Touristen“ im Darm sind, zeigte sich, dass jeder Mensch unterschiedliche Spezies beherbergt und dass sich die Besiedlung im Lauf der Zeit verändert. Jedenfalls waren Milchsäurebakterien, die Bestandteile von Starterkulturen oder Lebensmitteln sind, regelmäßig sowohl im Speichel als auch in den Fäzes nachweisbar. „Es stellt sich daher die Frage, ob Milchsäurebakterien überhaupt zur festen Darmflora gehören oder ob sie ständig über Lebensmittel mit dem Speichel nachgeliefert werden.“, so Prof. Schmidt.

So wie Prä- und Probiotika die Darmflora positiv modulieren, wirken Antibiotika negativ: Je breiter das Wirkungsspektrum, desto mehr bricht die Darmflora ein. Damit verbunden sind offensichtlich noch weiter reichende Effekte: Nach einer einmaligen Antibiotikatherapie ist die Konzentration von Enterolacton bis zu 16 Monate lang erniedrigt. Enterolacton soll protektiv gegen kardiovaskuläre Erkrankungen und Brustkrebs wirken. Auch schon geringe Antibiotikadosen können Konsequenzen haben: Der Durchfallerreger „Enterohämorrhagisches E. Coli“ reagierte mit einer 160-fachen Erhöhung seiner Toxinbildung. Daraufhin wurden Bakteriophagen ausgeschleust, die bewirken können, dass sich andere Colibakterien zu Krankheitserregern entwickeln.

Wenn die Abwehr wackelt

Einer neuen Hypothese zufolge führt eine Störung im Darmimmunsystem zur Entstehung der chronisch-entzündlichen Darmkrankheiten Colitis ulcerosa und Morbus Crohn. „Das Problem liegt auf der Ebene der mukosalen Barriere“, sagte Prof. Dr. Eduard Stange, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart. Bei Crohn- und Colitis-Biopsien findet man einen Biofilm von vitalen Bakterien direkt auf den Epithelzellen. Bei Gesunden sitzen die Bakterien auf der Schleimschicht, nie aber direkt auf den Epithelzellen. Eine Schlüsselrolle dabei spielen Defensine, körpereigene Antibiotika, die sich bei gesunden Menschen in die Bakterienwand setzen, diese durchlöchern und das Bakterium abtöten. Bei Crohn-Patienten ist das Defensin-Abwehrsystem defekt, das belegen Untersuchungen: Bei der Messung der körpereigenen antibakteriellen Aktivität von Biopsieextrakten starben bei Gesunden etwa 80 Prozent der Bakterien ab. Bei Crohn-Patienten waren es nur 60 Prozent. Die Folge: Bakterien wandern langsam und permanent in die Darmschleimhaut ein und setzten eine Signalkaskade in Gang, die zu einer Entzündung führt.

Interessanterweise ist der Morbus Crohn symptomatisch immer auf eines der Darmkompartimente – entweder den Dünndarm oder das Kolon – beschränkt. Auch das lässt sich erklären. Es gibt zwei Defensin-Gruppen: Alpha-Defensine sitzen in den Paneth-Zellen des Dünndarms, Beta-Defensine in den Epithelzellen des Dickdarms. Weil sie in unterschiedlichen Regionen lokalisiert sind, haben sie auch unterschiedliche Effekte – und wenn sie fehlen, verursachen sie wahrscheinlich verschiedene Krankheitsbilder. „Patienten mit Kolon-Crohn haben einen Beta-Defensin-Defekt, Patienten mit Ileum-Crohn einen Alpha-Defensin-Defekt“, so Prof. Stange. Besonders gut ist diese Hypothese für den Ileum-Crohn belegt: Bei einer Mutation der NOD2-Rezeptors, der in den Defensin-bildenden Paneth-Zellen sitzt, ist das Risiko für einen Ileum-Crohn um den Faktor 40 erhöht. Misst man die Defensin-Expression bei Patienten mit dieser Mutation, ist sie um 80-90 Prozent niedriger als bei Gesunden. Dieser Zusammenhang ließ sich auch im Tierversuch nachstellen. Mäusen, bei denen der NOD2-Rezeptor ausgeschaltet wurde, fehlt der größte Teil der Defensine. Auch beim Kolon-Crohn sind die dort typischen Defensine deutlich vermindert, wenn er entzündet ist. Patienten könnten von diesen neuen Erkenntnissen profitieren, zum Beispiel durch Substanzen, die die Defensinproduktion anregen. Genau dies wurde für ein Probiotisches Bakterium namens E. Coli Nissle festgestellt: „Von über 40 E-Coli-Bakterien, die wir auf Epithelzellkulturen gegeben haben, hat E. Coli Nissle als einziger ein humanes Beta-Defensin hochreguliert“, sagte Prof. Stange. Dass E. Coli Nissle bei Darmerkrankungen hilft, ist schon seit dem ersten Weltkrieg bekannt. Allerdings kannte man den Wirkmechanismus nicht. „Heute weiß man sogar, welches Molekül die Defensinbildung stimuliert – und könnte überlegen, ob man es verkapselt und irgendwann als Medikament einsetzt“, stellte Prof. Stange in Aussicht.

Schach dem Krebs

Zwischen der Darmflora und der Tumorentstehung im Magen und Dickdarm könnte ein Zusammenhang bestehen. Eine besonders enge Assoziation zum Magenkarzinom hat das Bakterium *Helicobacter pylori*. Es führt zu einer Gastritis, die zur einer Milieuänderung im Magen mit höheren pH-Werten führen kann. Offensichtlich sind die Vertreter der *Helicobacter*-Familie dann besonders gefährlich, wenn sie so genannte Pathogenitätsinseln haben: „Dann ist das Risiko für Magenkarzinom um das 5,8 fache erhöht“ sagte Prof. Dr. Wolfgang Schepach, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universität Würzburg. Aus diesem Grund eradiert man *Helicobacter* bei Personen, die ein höheres Risiko für Magenkrebs haben. Ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung von Magenkrebs sind Nahrungsnitrate, aus denen vermehrt N-Nitrosoverbindungen entstehen, die die Magenkarzinogenese anschieben – ein Prozess, der mindestens zehn Jahre dauert. Noch länger, über zehn bis 20 Jahre, zieht sich die Entwicklung des Dickdarmkrebses. Die individuelle Geschwindigkeit hängt zum einen von

den Genen ab, zum anderen auch von Nahrungsbestandteilen aus dem Darmlumen. Daten der EPIC-Studie zufolge fördern rotes und verarbeitetes Fleisch die Entwicklung von Dickdarmkrebs. Eine mögliche Erklärung: Mit dem roten Fleisch kommen Eiweißbestandteile ins Kolon, die decarboxyliert werden. Dabei entstehen biogene Amine, die in N-Nitrosoverbindungen umgewandelt werden – und diese wirken im Tierversuch karzinogen. Ballaststoffe scheinen dagegen laut EPIC-Studie vor Dickdarmkrebs zu schützen. Sie werden von der Darmflora abgebaut, und dabei entstehen kurzkettige Fettsäuren, vor allem Butyrat, das in die Kolonschleimhaut wandert. Intrazellulär bewirkt es lauter Veränderungen, die dazu führen, dass Zellen langsamer wachsen und sich mehr ausdifferenzieren – Vorgänge, die die Tumorentstehung bremsen.

Wenn der Darm hysterisch wird

Der Reizdarm ist eine funktionelle Störung, an der in Deutschland wie weltweit jeder zehnte leidet - vor allem jüngere Menschen im Alter von 18 bis 34 Jahren. Symptome sind Bauchschmerzen, Durchfall, Verstopfung, aber auch Kopfschmerzen oder Depressionen. Weil bisher keine Ursache gefunden wurde, sind die Therapieansätze frustrierend. Nun gibt es neue Hypothesen: „Man weiß, dass Reizdarmpatienten Schmerz im Gehirn anders verarbeiten als Gesunde – und das liegt vermutlich primär an peripheren Störungen“, so Prof. Dr. Michael Schemann, Lehrstuhl für Humanbiologie, Technische Universität München. Offensichtlich spielen frühere Entzündungen eine wichtige Rolle. Nachuntersuchungen von Patienten, die an Salmonellen und Campylobacterinfektionen erkrankt waren, zeigten, dass 7-33 Prozent einen Reizdarm entwickelten. „Man spricht dann vom postinfektiösen Reizdarm“, so Prof. Schemann. Die Patienten haben zwar keine Entzündung im Darm, aber die Anzahl der Entzündungszellen sowie der enterochromaffinen Hilfszellen ist erhöht – Zellen, die sich besonders eng an Nerven schmiegen. Gerade die Zahl der enterochromaffinen Hilfszellen steigt nach einer Infektion dramatisch an – und bleibt auch nach der Infektion bei einem Teil der Patienten noch lange über Normalniveau. Das führt zu einer erhöhten Serotoninausschüttung, es kommt zu einer Überaktivierung des Bauchhirns - und das bewirkt Durchfall. Zusätzlich werden bei den großen Serotoninmengen Schmerzsensoren aktiviert, die dem Gehirn eine Schädigung vortäuschen. Welche Faktoren diese Prozesse nach Infektionen auslösen, ist noch nicht klar. Eventuell spielen Einflüsse luminaler Faktoren eine Rolle: Man weiß, dass Reizdarmpatienten oft Nahrungsmittelunverträglichkeiten und eine veränderte Mikroflora haben, etwa eine geringere Dichte an Bifidobakterien und Lactobazillen. Hinweise für einen Einfluss der Darmflora geben Untersuchungen mit Probiotika: „Bei einigen Reizdarmpatienten führten sie zur Besserung der Symptome Schmerz und Blähungen“, so Prof. Schemann.

Die frühe Prägung entscheidet

In den letzten Dekaden hat sich die Entwicklung zweier Krankheitsgruppen gegensätzlich entwickelt: Bakterielle und virale Infektionen haben deutlich abgenommen, chronische Entzündungserkrankungen wie Allergien deutlich zugenommen. In England hat mittlerweile jedes dritte Kind allergisches Asthma, in Australien sogar jedes zweite. Diese Beobachtungen führten in den letzten Jahren zur Entwicklung der Hygienehypothese. Sie besagt, dass eine ganze Reihe von Mikroben nicht nur Krankheiten verursachen, sondern auch eine wichtige Rolle als immunprotektives Milieu spielen. „Wir müssen unser Immunsystem das ganze Leben erziehen und trainieren, dass es sich mit der Umwelt richtig auseinandersetzen kann. In Gang gebracht wird dieser Prozess bereits im Mutterleib im letzten Drittel der Schwangerschaft“, sagte Prof. Dr. Harald Renz, Abteilung Klinische Chemie und molekulare Diagnostik, Phillips- Universität Marburg. Es scheint sehr wichtig für ein Neugeborenes zu sein, bereits intrauterin Nahrungsmittelantigene kennen gelernt zu haben. Die Reifung und Erziehung des Immunsystems geht postnatal weiter - und hier spielen mikrobielle Antigene eine Rolle: Kinder die in den ersten zwei Lebensjahren etwa 15 bis 20 harmlose Virusinfektionen, etwa Er-

kältungen durchgemacht haben, sind viel besser vor Allergien geschützt als Kinder, die schon früh Antibiotika bekommen und wenig Infekte haben. Epidemiologischen Studien zufolge sind Kinder dann am besten vor respiratorischen Allergien geschützt, wenn die Mütter in der Schwangerschaft weiter im Kuhstall arbeiten, und sich die Kinder im ersten Lebensjahr jeden Tag 20 Minuten lang im Kuhstall aufhalten. Ein weiterer Schutzfaktor auf dem Bauernhof ist auch das Trinken von Rohmilch – was auf keinen Fall als neue Ernährungsempfehlung zu verstehen ist, sondern lediglich eine Beobachtung ist, die beim Verständnis der Mechanismen zur Allergievorbeugung hilft. Die meisten Menschen leben heute aber nicht mehr auf dem Bauernhof, sodass sich die Frage stellt: Wie kann man diese natürliche Exposition nachstellen? „Bei der Primärprävention von Allergien rücken Lactobazillen immer mehr in den Fokus des Interesses“, so Prof. Renz. Klar ist zum Beispiel, dass die Darmflora bei Allergikern und Nichtallergikern unterschiedlich ist. Bei Stillkindern entwickelt sich eine günstige Darmflora mit Bifidobakterien und Lactobazillen, und letztere scheinen ein wichtiger Schutzfaktor für Neurodermitis zu sein. Bei Kindern von Schwangeren, die in den letzten sechs Wochen vor der Geburt und in der Stillzeit Lactobazillen eingenommen hatten, halbierte sich die Neurodermitishäufigkeit im Alter von zwei und vier Jahren.

Rheuma: Ein molekulares Mimikri?

Bei der Pathogenese der Spondyloarthritis spielen Schleimhautveränderungen des Darms und auch Darmbakterien eine wichtige Rolle. Die Prävalenz dieser Gruppe chronisch-entzündlich rheumatischer Erkrankungen ist mit 1 - 1,5 Prozent in westlichen Ländern hoch. Krankheiten wie Morbus Bechterew und die reaktive Arthritis gehören dazu, ebenso die Spondyloarthritis bei Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa. Alle gehen mit Rückenschmerzen einher, befallen große Gelenke und manifestieren sich fern vom Skelett etwa am Darm, dem Urogenitalsystem, am Auge oder der Haut. Zudem haben sie Gemeinsamkeiten in der Pathogenese und der Genetik.

Bei den reaktiven Arthritiden kann es nach einer Enteritis zu schweren Gelenkerkrankungen kommen. „Darmbakterien wie Salmonellen, Yersinien, Shigellen oder Campylobacter können zum Beispiel Gelenkbeschwerden verursachen, die bei etwa zwei Prozent aller Infizierten auftreten“, sagte Prof. Dr. Elisabeth Märker-Herrmann, Medizinische Klinik, Städtisches Klinikum Wiesbaden. Damit dieser Prozess abläuft, muss neben dem auslösenden Bakterium zusätzlich eine genetische Disposition vorhanden sein: Das HLB27, das bei allen Spondyloarthritis gehäuft vorkommt. Wie es Bakterien aus dem Darm gelingt, weit entfernte Gelenke anzugreifen, ist inzwischen geklärt. „Bakterienbestandteile, die von Fresszellen aufgenommen werden, können ins Gelenk gelangen und dort eine massive immunologische Entzündungsreaktion auslösen“, sagte Prof. Märker-Herrmann. Dieses Modell scheint auch auf andere Spondyloarthritis zuzutreffen: Etwa 11 Prozent der Crohn- und Colitispatienten haben eine periphere Arthritis oder Wirbelsäulenerkrankung, die ihnen teilweise mehr zu schaffen macht als die Darmkrankheit. Und auch bei Bechterew-Patienten fanden sich bei einem hohen Prozentsatz Schleimhautveränderungen im Dünndarm, die denen bei Morbus Crohn ähneln. Bei diesen Patienten fand man eine erhöhte Lymphozytenwanderung durch die Darmwand. Damit können ganz normale Antigene der Darmflora in die Blutbahn oder ins Lymphsystem gelangen, sich im Gelenk ablagern und dort eine Antigen-vermittelte Synovitis auslösen. Die rheumatoide Arthritis, die häufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung, steht offenbar ebenfalls in Beziehung zu Bakterien der Darmflora. Vermutlich beeinflussen Zellwandbestandteile der physiologischen Darmbakterien entzündliche Immunreaktionen und halten sie aufrecht.

Wenn die Darmbarriere schlapp macht

Mit 400 Quadratmetern hat der Darm eine riesige Oberfläche, die gleichzeitig die größte Verteidigungslinie im Körper darstellt. Für eine intakte Darmbarriere spielt die Darmflora eine

wichtige Rolle: Physiologische Bakterien verhindern zum Beispiel, dass sich pathogene Keime an der Oberfläche des Darms anheften können, oder sie produzieren Biozine – Stoffe, die andere Bakterien unschädlich machen. Unterstützt wird die physiologische Darmflora dabei durch probiotische Milchsäurebakterien: Die Anheftung und Zellinvasion von pathogenen E. Coli-Bakterien war unter Zugabe von Milchsäurebakterien deutlich reduziert. Lebende Bakterien verhinderten die Invasion dabei erheblich effektiver als tote. Wie wirksam probiotische Milchsäurebakterien die Abwehr stärken, zeigte ein Tierversuch mit Shigellen, den Erregern der Ruhr. „Unter Gabe der Milchsäurebakterien überlebten alle Mäuse die Infektion, während einige Tiere ohne eine solche Zufuhr gestorben sind“, sagte Prof. Dr. Jürgen Schrezenmeir, Bundesanstalt für Ernährung und Lebensmittel, Kiel. Dass das Immunsystem auch beim Mensch profitiert, zeigte eine Studie, bei der die Probanden nach einigen Tagen der Gabe von probiotischen Milchsäurebakterien eine Polioimpfung bekamen. Das Ergebnis: Die Antikörper gegen die Polioviren waren zum Teil doppelt so hoch angestiegen wie bei der Placebogruppe. Summa summarum steigern Probiotika die TH1-Antwort, wenn gleichzeitig ein Pathogen vorliegt und erhöhen die Abwehrleistung etwa durch die vermehrte Bildung von IgG- und IgA-Antikörpern. Besonders gut belegt ist der Nutzen probiotischer Keime bei infektiöser Enteritis: „Es treten zwei Stühle pro Tag weniger auf und die Durchfälle dauern knapp einen Tag kürzer. Auch normaler Joghurt ist bereits wirksam, doch probiotischer Joghurt reduziert die Durchfalldauer im Vergleich dazu nochmals signifikant stärker. Der Einfluss von Probiotika auf Erkältungen scheint ebenfalls positiv zu sein: In einer Studie an knapp 500 gesunden Erwachsenen konnte die Gabe von Probiotika zwar nicht die Anzahl der Erkältungen reduzieren, jedoch sank die Dauer der Erkältungen um zwei Tage und sie verliefen weniger schwer. „Das ist im Vergleich zu Neuraminidasehemmern beachtenswert“, so Prof. Schrezenmeir.

Vorbeugen und Heilen

Welche Konsequenzen sind aus den neuen Erkenntnissen für den Alltag zu ziehen? „Man muss sehr genau überlegen, bis man wirklich zu Empfehlungen kommt“, sagte Prof. Dr. Stephan Bischoff. Es ist sicher interessant zu diskutieren, ob der Hygienegedanke aus Furcht vor schweren Infektionen etwas übertrieben wurde und auch banale Infekte zu schnell mit Antibiotika behandelt wurden. Das gilt vielleicht auch für den Kaiserschnitt, dessen Rate in den letzten Jahren gestiegen ist: Ein Kaiserschnittkind kommt sicher nicht mit einem Wunschspektrum an Keimen in Kontakt. Für den Einsatz von Probiotika in der Medizin gibt es inzwischen eine gewisse Studienlage: „Sie sind in der Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa wirksam, und haben sich in der Allergieprophylaxe bewährt. Eindeutige Daten gibt es zudem für die Neurodermitis und die Rotavirendiarrhoe insbesondere bei Kindern“, so Prof. Bischoff. Beim Reizdarm gibt es zwar Hinweise, dass Probiotika helfen, aber sie sind noch nicht ausreichend. Auch für die Wirkung der Probiotika gegen Erkältungen und zur Stärkung des Immunsystems gibt es vielversprechende Daten, die noch tiefer gehend erforscht werden sollten. Weiterer Forschungsbedarf besteht auch bei den Präbiotika – das gilt sowohl für Untersuchungen an der Allgemeinbevölkerung als auch an medizinisch definierten Gruppen. Zukünftige Indikationsfelder für Probiotika könnten die Prophylaxe für bestimmte immunologische Erkrankungen sein, oder der Versuch, das Phänomen Toleranz mit Hilfe von Probiotika zu steuern – „ein spannender Aspekt, der dabei helfen würde, bestimmte immunologische Erkrankungen zu behandeln“, so Prof. Bischoff.