

Darm und Immunsystem

Abwehr aus dem Bauch heraus

Der Darm kann mehr als nur Nahrung verdauen und resorbieren. Seit geraumer Zeit weiss man, dass er und seine Bakterien auch für das Immunsystem von grosser Bedeutung sind. Welchen Einfluss der Darm auf die Immunabwehr hat und wie sich das Immunsystem zum Zwecke der Prävention und Therapie über den Darm beeinflussen lässt, ist Thema des folgenden Beitrags.

STEPHAN C. BISCHOFF UND STEFAN MEUER

Unser Immunsystem beruht auf einem komplexen Zusammenspiel von Immunorganen, Zellen und Molekülen. Es ist über den ganzen Körper verteilt und hat im Wesentlichen folgende Aufgaben:

- ❖ Abwehr von Krankheitserregern
- ❖ Beseitigung von Fremdstoffen (z.B. Toxine)
- ❖ Beseitigung abgestorbener oder veränderter Zellen (z.B. virusinfizierte Zellen, Krebszellen)
- ❖ Toleranz gegenüber körpereigenen Strukturen.

Diese Aufgaben werden von Leukozyten in Zusammenarbeit mit ortsständigen Zellen und lymphatischen Organen erfüllt. Leukozyten agieren dabei nicht ortsgebunden, sondern nehmen ihre Aufgaben in verschiedenen Körpermilieus wahr –

aus diesem Grund bezeichnet man das Immunsystem auch als mobiles Organ.

Funktionell lässt sich das Immunsystem in eine unspezifische (angeborene) und eine spezifische (erworbene) Abwehr gliedern, die sowohl aus zellulären als auch aus humoralen (löslichen) Komponenten bestehen (siehe *Tabelle 1*). Beide Abwehrsysteme sind eng miteinander verknüpft und arbeiten synergistisch.

Das unspezifische Immunsystem

Die unspezifische Abwehr ist bereits zum Zeitpunkt der Geburt weitgehend funktionstüchtig und wird daher auch als angeborenes Immunsystem bezeichnet. Sie richtet sich gegen häufig vorkommende Oberflächenstrukturen von Pathogenen, die als pathogenassoziierte molekulare Muster (pathogen associated molecular patterns, PAMP) bezeichnet werden. Dazu verfügen unter anderem neutrophile Granulozyten, Makrophagen und dendritische Zellen über bestimmte Rezeptoren, die sogenannten «pattern recognition receptors» (PRR).

Erkennen Zellen des unspezifischen Immunsystems PAMP (z.B. bakterielles Lipopolysaccharid) auf eingedrungenen Mikroorganismen, werden diese phagozytiert und zerstört. Gleichzeitig werden Botenstoffe freigesetzt, die weitere Immunzellen anlocken, eine Entzündungsreaktion auslösen und durch die Rekrutierung von Lymphozyten die spezifische Abwehr aktivieren.

Die spezifische Immunabwehr

Die spezifische Abwehr, zu der die B- und T-Lymphozyten gehören, ist zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht ausgereift und wird daher auch als erworbenes Immunsystem bezeichnet. Es muss zunächst verschiedene Reifungs- und Aktivierungsprozesse durchlaufen, um spezifische Abwehrmechanismen zu entwickeln. Während B-Lymphozyten vor allem der Produktion von Immunglobulinen dienen, sind T-Lymphozyten für die Steuerung der humoralen Immunantwort sowie für die Immunantwort im Allgemeinen und die zellvermittelte Zytotoxizität zuständig.

Lymphozyten exprimieren spezifische Rezeptoren, mit jeweils nur einer Antigenspezifität. Diese Rezeptoren werden durch Rekombination verschiedener Genabschnitte erzeugt. Dabei entsteht eine enorme Vielfalt von Lymphozyten, die sich hinsichtlich ihrer spezifischen Rezeptorvariante unterscheiden. Lymphozyten mit Rezeptorvarianten, die auf körpereigene Oberflächenstrukturen passen, werden frühzeitig eliminiert. So wird sichergestellt, dass das Immunsystem

Merksätze

- ❖ Das Immunsystem des Darms (GALT) enthält 70 Prozent der Immunzellen des Körpers.
- ❖ Die Balance zwischen einzelnen Bakterienhauptstämmen scheint einen wesentlichen Einfluss auf die Gesundheit zu haben.
- ❖ Probiotika sind lebende Mikroorganismen, die einen positiven Gesundheitseffekt haben, wenn sie in ausreichender Menge zugeführt werden.
- ❖ Die stärkste klinische Evidenz für Probiotika besteht bezüglich der Verbesserung der Darmgesundheit und der Stimulation der Immunfunktion.
- ❖ Probiotische Effekte sind stammspezifisch und lassen sich nicht von einem Stamm auf einen anderen übertragen.

Tabelle 1:

Gliederung des Immunsystems

Komponenten	Unspezifische (angeborene) Abwehr	Spezifische (erworbene) Abwehr
Zellulär	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Monozyten/Makrophagen ❖ Granulozyten (eosinophile, basophile, neutrophile) ❖ dendritische Zellen ❖ natürliche Killerzellen ❖ Mastzellen 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ B-Lymphozyten ❖ T-Lymphozyten
Humoral	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Komplementsystem ❖ Zytokine ❖ Enzyme (z.B. Proteasen, Lipasen, Nukleasen) ❖ Defensine ❖ Sauerstoff und Stickstoffradikale 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Antikörper (Immunglobuline)

Quelle: modifiziert nach (1)

keine körpereigenen Strukturen angreift. Übrig bleiben mehr als 100 Millionen Varianten, die lebenslang einen effektiven Immunschutz darstellen.

Abwehr von Pathogenen

Das Immunsystem wird bei der Abwehr von Pathogenen von biologischen und physikalischen Schutzbarrieren wie der intestinalen Mikrobiota (früher Darmflora genannt), dem Mukus und den Epithelverbänden unterstützt. Kann ein Pathogen diese Barrieren überwinden, wird es vom unspezifischen Immunsystem auf verdächtige Oberflächenstrukturen (PAMP) überprüft. Werden solche Strukturen gefunden, wird das Pathogen von neutrophilen Granulozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen aufgenommen, degradiert und dem spezifischen Immunsystem präsentiert.

Die Schnittstelle zwischen unspezifischem und spezifischem Immunsystem bilden die dendritischen Zellen. Neben der Phagozytose pathogener Mikroorganismen sind sie in besonderer Weise zur Antigenpräsentation befähigt. Haben sie Pathogene aufgenommen, wandern sie über afferente Lymphgefäße zu regionalen Lymphknoten. Dort präsentieren sie an ihrer Oberfläche Fragmente der aufgenommenen Pathogene (Antigene) zusammen mit kostimulatorischen Molekülen. In Kombination mit dem Antigen liefern kostimulatorische Moleküle Signale, die T-Lymphozyten zur Vermehrung und Differenzierung in verschiedene T-Effektorzellen stimulieren. Als T-Helfer-(TH-)Zellen aktivieren sie unter anderem B-Lymphozyten, die einen zum Antigen passenden Rezeptor aufweisen. Aktivierte B-Lymphozyten beginnen sich zu teilen und in Plasmazellen umzuwandeln. Letztere produzieren daraufhin spezifische Antikörper (Immunglobuline, Ig) in grosser Menge und sezernieren sie in löslicher Form. Die in Körperflüssigkeiten gelösten Immunglobuline können durch Neutralisierung, Opsonierung (Bedeckung der Erregeroberfläche mit Ig und dadurch Markierung für Phagozytose) und Aktivierung des Komplementsystems Pathogene unschädlich machen.

Immunologisches Gedächtnis

Beim Erstkontakt mit einem Pathogen dauert es etwa 4 bis 7 Tage, bis spezifische Abwehrmechanismen des erworbenen Immunsystems die Infektion bekämpfen können. Bis die spezifische Abwehr greift, muss das unspezifische Immunsystem die Vermehrung des Pathogens eindämmen.

Ist die Primärinfektion erfolgreich bekämpft, entwickeln sich einige B- und T-Lymphozyten zu sogenannten Gedächtniszellen, die jahrelang erhalten bleiben. Im Fall eines erneuten Eindringens des gleichen Pathogens können dann in kürzerer Zeit grosse Mengen von Immunglobulinen und T-Effektorzellen produziert werden – ein Prinzip, auf dem auch aktive Impfungen basieren.

Alter und Lebensstil beeinflussen das Immunsystem

Da sich das spezifische Immunsystem im Laufe des Lebens mit unterschiedlichsten Pathogenen auseinandersetzt, steigt seine Leistungsfähigkeit mit zunehmendem Alter. Ab der Pubertät ist das erworbene Immunsystem schliesslich voll ausgebildet und leistungsfähig.

Im höheren Alter steigt die Infektanfälligkeit dann wieder an; gleichzeitig sind Veränderungen hinsichtlich der Zusammensetzung und Funktion einzelner Teile des Immunsystems zu beobachten (2–4).

Ausser dem Lebensalter hat auch der Lebensstil einen Einfluss auf das Immunsystem und die Infektanfälligkeit. Folgende Faktoren können negative Auswirkungen auf die Resistenzlage haben:

- ❖ chronischer Alkoholmissbrauch (5)
- ❖ Zigarettenkonsum (6)
- ❖ Stress (hormonale Beeinflussung der Immun- und Entzündungsreaktion durch Glukokortikoide und Katecholamine) (7)
- ❖ chronische Erkrankungen (8)
- ❖ bestimmte Medikamente wie Immunsuppressiva (8)
- ❖ inadäquate Ernährung (8).

Studien zeigen, dass sich Entzündungsprozesse, als Ausdruck einer Immunreaktion, durch Ernährungsfaktoren beeinflussen lassen. So kann eine westliche Ernährungsweise mit einem hohen Anteil an zum Beispiel rotem Fleisch und Süswaren im Gegensatz zu pflanzlicher Kost die Blutspiegel von Entzündungsmarkern steigern. Für manche sekundäre Pflanzenstoffe, wie zum Beispiel Betakarotin, zeigte sich in Studien ausserdem ein immunstimulierender Einfluss (9).

Die Darmbarriere

Die Oberfläche des Dünndarms beträgt über 200 m² und ist damit etwa 100-mal so gross wie die der Haut. Die enorme Fläche dient der Resorption von Nährstoffen und Flüssigkeit, sie stellt gleichzeitig aber auch ein grosses Areal dar, über das Mikroorganismen eindringen können. Um dies zu verhindern, verfügt der Darm über mehrere Verteidigungslinien, die aus der Darmmikrobiota, der Darmschleimhaut und dem darmassoziierten Immunsystem bestehen. Diese bilden eine funktionelle Einheit, welche heute unter dem Begriff Darmbarriere zusammengefasst wird.

Die intestinale Mikrobiota besteht überwiegend aus Bakterien, die apathogen oder allenfalls fakultativ pathogen sind. Die Bakterien der Darmmikrobiota übernehmen zentrale

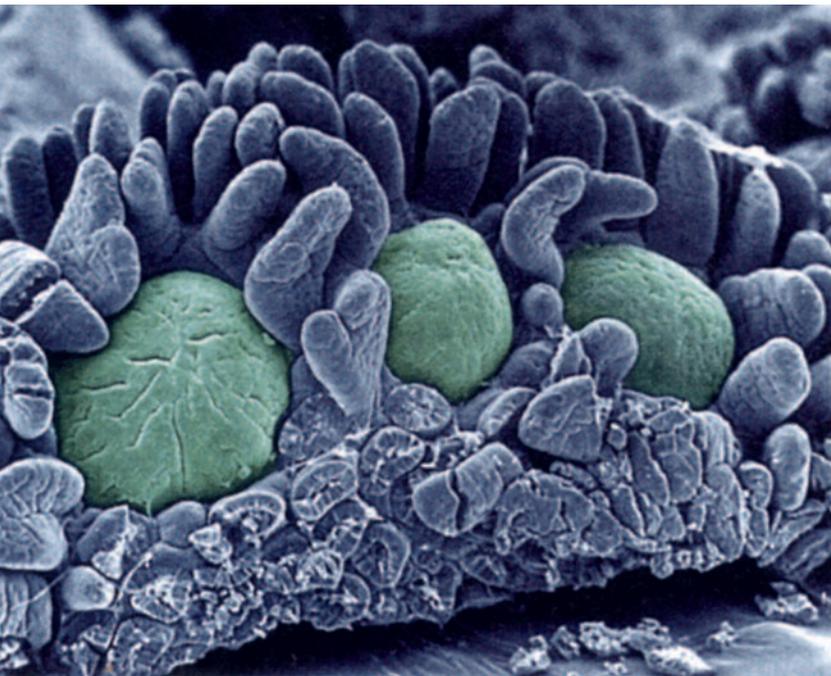


Abbildung: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme dreier Peyer-Plaques

Funktionen für die Gesundheit des Menschen. Sie konkurrieren zum Beispiel mit Krankheitserregern um Nährstoffe und Adhäsionsstellen an der Darmwand (Kolonisationsresistenz). Darüber hinaus produzieren sie teilweise antibakterielle Stoffe, die das Wachstum anderer Bakterien hemmen. Schliesslich regulieren sie wichtige Barrierefunktionen im Darm, darunter auch die Funktion des darmassoziierten Immunsystems. Das Epithel der Darmschleimhaut ist ein enger und dichter Zellverbund, der durch sogenannte «tight junctions» abgedichtet ist. Dieser dichte Zellverbund verhindert einen parazellulären Transit von Stoffen und Mikroorganismen. Eine dem Epithel aufliegende Mukusschicht erschwert Mikroorganismen zudem das Anhaften an Epithelzellen. Neben der Barrierefunktion verfügt der Darm über eine eigene Immunabwehr, das darmassoziierte Immunsystem (gut associated lymphoid tissue, GALT).

Das darmassoziierte Immunsystem (GALT)

Das GALT stellt die grösste Ansammlung von Immunzellen in unserem Körper dar (10). Ungefähr 70 Prozent der immunologisch aktiven Zellen befinden sich in der intestinalen Mukosa (8). Damit beherbergt der Darm das grösste Immunkompartiment unseres Körpers. Aufgabe des GALT ist es, pathogene Mikroorganismen abzuwehren und dabei gleichzeitig tolerant gegenüber einer Vielzahl von Nahrungsmittelantigenen und nützlichen Mikroorganismen unserer Darmmikrobiota zu sein. Zum GALT gehören die Rachen- und Gaumenmandeln, der Appendix vermiformis des Blinddarms, die solitären Lymphfollikel des Darms, die Peyer-Plaques und die Lamina propria. Die beiden Letzteren sind durch Lymphgefässe mit den ableitenden mesenterialen Lymphknoten verbunden, bei denen es sich um die grössten Lymphknoten unseres Körpers handelt (10). Die mesenterialen Lymphknoten wiederum verbinden das GALT mit dem restlichen Immunsystem.

Die Peyer-Plaques (siehe *Abbildung*) sind für die Immunantwort des Darms von erheblicher Bedeutung. Sie wölben sich von blossem Auge erkennbar in die Darmschleimhaut hinein. Durch die Mikrofaltenzellen (M-Zellen), denen Krypten und Zotten fehlen und die nur eine dünne Schleimschicht aufweisen, haben sie engen Kontakt zum Darminhalt. Über die M-Zellen können Makromoleküle, Bakterien und Viren durch Transzytose mit Zellen des lymphatischen Systems in Kontakt gebracht werden. Ausserdem besitzt die Basalmembran Poren, durch die Makrophagen und dendritische Zellen Fortsätze in das Darmlumen stecken können. So können diese Zellen Antigene aus dem Darmlumen aufnehmen und diese den Lymphozyten in der intestinalen Mukosa präsentieren.

Ob eine systemische spezifische Immunantwort ausgelöst wird oder ob das GALT Antigene aus dem Darm toleriert, hängt wahrscheinlich davon ab, in welchem Kontext diese Antigene von dendritischen Zellen aufgenommen und T-Lymphozyten präsentiert werden. Ist das Epithel im Aufnahmebereich intakt, exprimieren dendritische Zellen nur wenige kostimulatorische Moleküle. Liegt hingegen eine Epithelschädigung vor, werden kostimulatorische Moleküle wie CD80 oder CD40 in hoher Masse exprimiert. Ob T-Lymphozyten ein Antigen tolerieren oder eine systemische Immunreaktion auslösen, hängt also davon ab, ob das Antigen zusammen mit kostimulatorischen Molekülen präsentiert wird. Die genauen Mechanismen sind allerdings bis heute noch nicht vollständig geklärt (10).

Bedeutung der Mikrobiota für die Gesundheit

In unserem Darm leben 100 Billionen hauptsächlich anaerobe Bakterien, die über 1000 Spezies angehören (11, 12). Während der Magen und der obere Dünndarm nur gering besiedelt sind, nimmt ihre Zahl in Richtung Dickdarm stetig zu (10). Die Zusammensetzung der Mikrobiota ist von individuellen Faktoren wie Genotyp, Ernährung und Lebensstil abhängig. Aktuelle Studien deuten aber auch darauf hin, dass sich die Darmbakterien beim Menschen drei Gruppen zuordnen lassen. Diese sogenannten Enterotypen unterscheiden sich hinsichtlich der dominanten Bakterienstämme (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus*). Welche Bedeutung den Enterotypen beigemessen werden kann, ist Gegenstand aktueller Forschung. Sie können unter anderem verschiedene Stoffwechselforgänge, darunter die Vitaminproduktion, beeinflussen (13). Die Bakterien der Darmmikrobiota üben entscheidende Einflüsse auf die Gesundheit aus (siehe *Tabelle 2*). Dazu gehören:

- ♦ Unterstützung beim Abbau bestimmter Kohlenhydrate und Eiweisse (14)
- ♦ Abbau von Toxinen (10)
- ♦ Produktion von Vitaminen (10)
- ♦ Beitrag zur Regulation des Zucker- und Fettstoffwechsels, zum Beispiel durch die Produktion kurzkettiger Fettsäuren (14)
- ♦ Anregung der Darmperistaltik (14)
- ♦ Abwehr pathogener Mikroorganismen (14)
- ♦ Immunmodulation (14).

Die Bedeutung der Darmmikrobiota für das Immunsystem lässt sich am anschaulichsten bei keimfrei aufgezogenen Labortieren darstellen, die keine Darmbakterien aufweisen.

Tabelle 2:

Einfluss der intestinalen Mikrobiota auf wichtige Funktionen des Wirts

- ❖ Regulation von Differenzierung und Wachstum der Darmepithelzellen
- ❖ Hemmung der Bakterienadhärenz
- ❖ Aufrechterhaltung der Darmbarrierefunktion:
 - z.B. Aufrechterhaltung von «tight junctions»
 - z.B. metabolische Konkurrenz
- ❖ metabolische Wirkungen:
 - z.B. Vitaminproduktion
 - z.B. Bildung kurzkettiger Fettsäuren
 - z.B. Änderung des pH-Wertes
- ❖ Reifung und Aufrechterhaltung des Immunsystems:
 - z.B. Induktion von Defensinen
 - z.B. Stimulation der Zytokin- und Antikörperbildung

Tabelle 3:

Mögliche Wirkmechanismen von Probiotika

Nicht immunologisch:

- ❖ Konkurrenz mit Pathogenen um Nahrung und Adhäsionsstellen
- ❖ Veränderung des pH-Wertes und Schaffung eines ungünstigen Milieus für Pathogene
- ❖ Produktion gegen Pathogene gerichteter antimikrobieller Substanzen
- ❖ Modifikation pathogener Toxine
- ❖ Beseitigung freier Sauerstoffradikale
- ❖ Stimulation der mukosalen Schleimproduktion
- ❖ Verbesserung der intestinalen Barrierefunktion (Expression von Tight-Junction-Proteinen)

Immunologisch:

- ❖ Aktivierung lokaler Makrophagen zur verstärkten Antigenpräsentation an B-Lymphozyten
- ❖ lokale und systemische Verstärkung der Immunglobulin-A-Produktion
- ❖ Modulation des Zytokinprofils
- ❖ Reduktion des Ansprechens auf Nahrungsmittelantigene

Quelle: modifiziert nach (32, 33)

Diese Tiere weisen eine starke Verkleinerung aller peripheren lymphatischen Organe, geringe Immunglobulinspiegel und verringerte Immunantworten bei erhöhter Infektanfälligkeit auf (15). Daher gilt die Mikrobiota als wichtiger Stimulus für die Entwicklung des Immunsystems. Sie kann darüber hinaus das Milieu für Immunzellen beeinflussen und so das Immunsystem modulieren, zum Beispiel über die Anregung der Zytokinproduktion von Zellen der Darmschleimhaut (16, 17). Die Schutzfunktion der Mikrobiota gegenüber pathogenen Mikroorganismen zeigt sich, wenn Bakterien der Mikrobiota zum Beispiel durch Breitbandantibiotika reduziert werden und sich so pathogene Mikroorganismen wie Clostridium difficile leichter vermehren können. Die mögliche Folge einer Vermehrung dieser pathogenen Mikroorganismen sind sogenannte antibiotikaassoziierte Diarrhöen (18).

Die Balance zwischen einzelnen Bakterienhauptstämmen scheint einen wesentlichen Einfluss auf die Gesundheit zu haben. Abweichungen von dieser Balance (Dysbiose) sind offenbar mit einem erhöhten Risiko für Erkrankungen wie antibiotikaassoziierte Diarrhö, Reizdarmsyndrom und Allergien assoziiert (16). Auch in der Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen wie dem Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa könnte eine veränderte Zusammensetzung der Mikrobiota eine Rolle spielen (12, 19). Bis anhin ist jedoch noch ungeklärt, ob die veränderte Mikrobiota für die Krankheit verantwortlich ist oder ob die Darmentzündung zur Veränderung der Mikrobiota führt. Am Beispiel der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen lässt sich erkennen, welche Auswirkungen es haben kann, wenn das GALT seine Toleranz gegenüber der Mikrobiota verliert. Möglicherweise richtet sich die Entzündungsreaktion nicht gegen Zellen der Darmschleimhaut, sondern gegen die normale Darmmikrobiota. Neuere Daten lassen vermuten, dass die Ursache dafür wahrscheinlich eine Abwehrschwäche des unspezifischen Immunsystems und/oder eine Störung der Darmbarriere ist (20). Dadurch könnten Bakterien der Mikrobiota in den Körper eindringen und dort eine systemische Immunreaktion auslösen. Wahrscheinlich wird durch die daraufhin eingeleitete Entzündung auch die Darmschleimhaut geschädigt (21).

Beeinflussung des Immunsystems über den Darm

Neben zahlreichen anderen Faktoren beeinflusst auch die Ernährung das Immunsystem. Die Zufuhr von Nährstoffen wie Eiweiß, Glukose, mehrfach ungesättigten Fettsäuren und sekundären Pflanzenstoffen sowie von Vitaminen und Spurenelementen in ausreichender Menge spielt eine wichtige Rolle für dessen Funktion. Sie ermöglicht die Bereitstellung von Ausgangsmaterial für die Produktion und die Erneuerung zellulärer und humoraler Bestandteile des Immunsystems und trägt so zu einer normalen Immunfunktion bei. Spurenelemente und Vitamine können immunmodulatorisch wirken; so sind Zink und Selen unter anderem notwendig für die normale Funktion natürlicher Killerzellen, während die Antikörperproduktion unter anderem durch Eisen, aber auch die Vitamine B₆ und B₁₂ beeinflusst werden kann (22–30).

Da das GALT einen wichtigen Teil des Immunsystems ausmacht und die Funktion des GALT unter anderem von der Darmmikrobiota abhängig ist, kam man schon früh auf den Gedanken, deren Zusammensetzung gezielt zu verändern, um positiven Einfluss auf die Gesundheit zu nehmen. Eine Möglichkeit besteht in der Gabe von Präbiotika wie zum Beispiel Inulin oder Fruktooligosacchariden. Sie fördern das Wachstum von Laktobazillen und Bifidobakterien (31). Eine andere Möglichkeit ist die Gabe bestimmter lebender Bakterien. Diese sogenannten Probiotika können die natürlich vorkommende Mikrobiota bei der Abwehr von Pathogenen unterstützen und abhängig vom jeweiligen Stamm unterschiedliche Einflüsse auf das GALT und darüber hinaus auf die allgemeine Infektabwehr haben. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Probiotika als lebende Mikroorganismen, die einen positiven Gesundheitseffekt haben, wenn sie in ausreichender Menge zugeführt werden (32). Studien haben eine Reihe gastrointestinaler und extraintestinaler

Tabelle 4:
Studienlage zum Einsatz von Probiotika bei Durchfall

	Behandlung akuter Durchfall	Prävention akuter Durchfall	Antibiotika-assoziiertes Durchfall (AAD)
L. casei DN-114 001	✓	✓	✓
L. casei Shirota		✓	
L. rhamnosus GG	✓	✓	✓
L. reuteri ATCC 55730	✓		
S. cerevisiae (boulardii)	✓	✓	✓

Quelle: modifiziert nach [32]

Effekte von Probiotika gezeigt. Die probiotischen Effekte sind dabei stammspezifisch, lassen sich also nicht von einem Stamm auf einen anderen übertragen.

Die zugrunde liegenden Wirkmechanismen von Probiotika (siehe *Tabelle 3*) können sowohl immunologischer als auch nicht immunologischer Natur sein und sind Gegenstand aktueller Forschung. Sie bestehen zum Beispiel aus einer Stärkung der Darmbarriere, indem probiotische Mikroorganismen mit Pathogenen um Nährstoffe und Adhäsionsstellen konkurrieren und durch Verschieben des pH-Wertes ungünstige Voraussetzungen für deren Wachstum schaffen. Für manche Probiotika sind ausserdem die Produktion antimikrobieller Substanzen, eine Verstärkung der mukosalen Schleimproduktion und eine verstärkte Expression von Tight-junction-Proteinen nachgewiesen.

Zu den möglichen immunologischen Effekten zählen die Aktivierung von Makrophagen, eine Veränderung des Zytokinprofils und ein vermindertes Ansprechen auf Nahrungsmittelantigene. Diese Effekte von Probiotika auf Zellen des intestinalen Epithel- und Immunsystems sind nach neueren Studien wahrscheinlich sehr viel relevanter als die früher vermuteten Effekte auf die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota.

Klinische Relevanz der Probiotika

Intensiven Forschungsaktivitäten in den letzten Jahren ist es zu verdanken, dass die wissenschaftliche Datenlage für ausgewählte Probiotika mittlerweile zu einer soliden Basis herangewachsen ist und positive gesundheitliche Wirkungen bei bestimmten Symptomen und Erkrankungen inzwischen als wissenschaftlich anerkannt gelten.

Neben dem Reizdarmsyndrom, bei welchem Probiotika 2011 erstmals als mögliche Option für die praktische Anwendung in die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zum Reizdarmsyndrom aufgenommen wurden, gelten Durchfallerkrankungen und antibiotikaassoziierte Diarrhöen als besonders gut dokumentierte Einsatzgebiete. Der Einsatz senkt hier das Risiko mit überzeugender Evidenz, positive Ergebnisse konnten mit mehreren Stämmen erzielt werden (siehe *Tabelle 4*) (33).

Eine kürzlich erschienene Metaanalyse von 63 randomisierten, kontrollierten Studien ergab ein signifikant geringeres

Risiko für antibiotikaassoziierte Diarrhö, wenn gleichzeitig zur Antibiotikagabe Probiotika verabreicht wurden. Allerdings waren die Ergebnisse der einzelnen Studien heterogen und von den verwendeten Probiotikastämmen abhängig (34).

Darüber hinaus können ausgewählte Probiotika beziehungsweise probiotische Produkte zum Beispiel bei bestimmten Infektionskrankheiten wie banalen Infekten, bei der Verbesserung von Beschwerden bei Laktosemaldigestion und bei der Symptomverbesserung bei bestimmten funktionellen Verdauungsbeschwerden einen Beitrag leisten. Weitere günstige Wirkungen sind auch bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (z.B. Colitis ulcerosa) und bei der begleitenden Behandlung von Patienten mit Helicobacter-pylori-Infektionen bekannt (35–38). Auch bei der Prävention und der Linderung allergischer Symptomen liegen positive Daten zu Probiotika vor, die Studienlage ist jedoch uneinheitlich (39–44).

Effekte der Probiotika auf das Immunsystem

Methodisch ist der direkte Nachweis einer positiven Wirkung der Probiotika auf das Immunsystem eine Herausforderung. Impfungen eignen sich durch die kontrollierte Simulation eines vermeintlichen «Angriffs» als Modell für den Nachweis einer positiven Wirkung auf das Immunsystem. Ein Anstieg der Antikörper zum Beispiel gegen einen geimpften Influenzastamm kann als Verbesserung der Immunantwort gewertet werden.

Eine Reihe von Studien zeigt, dass die Antikörperantwort auf Impfungen durch Probiotika verstärkt werden kann. Beispiele dafür sind:

- ❖ Bei Kindern verstärkt L. casei GG die Immunantwort auf eine Rotavirus-Impfung (45).
- ❖ Bei Erwachsenen verbessert L. rhamnosus GG oder L. acidophilus CRL 431 sowie Bifidobacterium animalis BB12 beziehungsweise L. casei 431 die Antikörpertiter nach Impfungen (46, 47).

In zwei randomisierten Doppelblindstudien mit insgesamt 308 älteren Teilnehmern über 70 Jahre wurde die Wirksamkeit eines Joghurt drinks mit L. casei DN-114001 auf die Antikörperspiegel nach Grippeimpfung untersucht. In beiden Studien wurden in der Probiotikagruppe höhere Antikörpertiter beobachtet als in der Vergleichsgruppe (48).

Dass Probiotika nicht nur Surrogatparameter verbessern, sondern auch die Infekthäufigkeit reduzieren, zeigt eine Metaanalyse. Sie untersuchte den Einfluss von Probiotika auf die Häufigkeit akuter Infektionen der oberen Atemwege. Die Analyse umfasste 14 randomisierte, kontrollierte Studien. Es zeigte sich, dass unter der Verwendung von Probiotika bei statistisch signifikant weniger Personen Infektionen auftraten als in den Kontrollgruppen (49).

Darüber hinaus konnten in mehreren randomisierten Doppelblindstudien in verschiedenen Altersgruppen und Lebenssituationen, wie zum Beispiel bei Schichtarbeit, positive Effekte auf Dauer und Schwere banaler Infekte gezeigt werden (50–56).

Fazit

Der Darm und die Mikrobiota haben wesentlichen Einfluss auf unsere Immunabwehr und Gesundheit. Das Immunsystem des Darms (GALT) ist das grösste Kompartiment unseres Immunsystems und beeinflusst über immunkompetente Zellen der Darmmukosa das gesamte Immunsystem des Körpers. Über die Peyer-Plaques steht es in engem Kontakt mit der Darmmikrobiota, die von ihm weitgehend toleriert wird. Gleichzeitig kann es schnell reagieren, wenn Pathogene die Darmbarriere überwinden. Die Mikrobiota unterstützt das intestinale Immunsystem bei der Abwehr pathogener Mikroorganismen und kann seine Funktion modulieren. Studien belegen, dass durch die Gabe von Probiotika Einfluss auf die intestinale Barrierefunktion und das Immunsystem genommen werden kann. Dadurch können positive Einflüsse auf die allgemeine Abwehrlage und bestimmte Krankheiten ausgeübt werden. ❖

Korrespondenzadressen:

Prof. Dr. med. Stephan C. Bischoff
 Institut für Ernährungsmedizin
 Universität Hohenheim, D-70593 Stuttgart
 E-Mail: Bischoff.stephan@uni-hohenheim.de

Prof. Dr. med. Stefan Meuer
 Institut für Immunologie
 Ruprecht-Karls-Universität
 Im Neuenheimer Feld 305, D-69120 Heidelberg
 E-Mail: immunologie@uni-hd.de

Interessenkonflikte: keine deklariert

Literatur unter www.arsmedici.ch

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 16/2012. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autoren.

BUCHTIPP

1000 Fragen und Antworten zur Palliativmedizin

Das Buch «Palliativmedizin – 1000 Fragen» bietet trotz dem Titel nicht nur 1000 Fragen, sondern auch 1000 Kurzantworten und 1000 Zusatzinformationen. Wie es im Geleitwort heisst, soll es in Deutschland die Vorbereitung der Prüfung zur Zusatzweiterbildung Palliativmedizin bei den Ärztekammern und für die Examina der Medizinstudierenden (!) unterstützen. Zu Recht wird es auch als gutes Nachschlagewerk bezeichnet, welches erste, «verdichtete» Informationen liefert, die «das Interesse wecken werden, so manches Thema im Anschluss weiter zu vertiefen». Am Ende enthält das Buch ein Verzeichnis mit weiterführender Literatur.

Für alle, die eine Fragestellung zur Palliativmedizin mit wenig Zeitaufwand beantwortet haben wollen, ist diese Zusammenstellung sehr zu empfehlen.

Ein Beispiel: *Welche Antidepressiva eignen sich – neben ihrer koanalgetischen Wirkung – auch zur Behandlung von Schlafstörungen? Antwort: Amitriptylin, Doxepin, Trimiparin und Mir tazepin. Zusatzinformation: Die genannten Medikamente haben – deutlich unterhalb ihrer antidepressiven Wirkdosis – eine sedierende Wirkung. Sie wirken schlafanstossend und sollten*

daher bevorzugt abends eingenommen werden – eine gleichermassen kurze wie prägnante Auskunft auf eine häufige Frage aus der Praxis.

Die 1000 Fragen sind eingeteilt nach Grundlagen, Grundlagen der Schmerztherapie und Symptomkontrolle, Ethik und rechtliche Grundlagen, psychologische, soziale und spirituelle Aspekte. Der spezielle Teil befasst sich mit onkologischen, neurologischen und weiteren internistischen Erkrankungen sowie mit der Palliativmedizin in der Geriatrie und im Kindesalter.

Als Einschränkungen für den Gebrauch des Buches sei erwähnt, dass die Fragen gemäss der erwähnten Einteilung aufgeführt sind. Wahrscheinlich würde ein alphabetisches Stichwortverzeichnis das Finden erleichtern. Ausserdem beruhen die gesetzlichen Grundlagen logischerweise auf deutschem Recht und können darum nicht einfach auf Schweizer Verhältnisse übertragen werden.

Dr. med. Markus B. Denger, Rheinfelden



Literatur:

1. Steininger B: Lymphatisches System – Zellen und Mechanismen. In: Drenkhahn D. (Hrsg.): Benninghoff Drenkhahn Anatomie, Bd. 2, 16. Aufl. Urban & Fischer, München 2004
2. Ibs K-H, Rink L: Das Immunsystem im Alter. Z Gerontol Geriat 2001; 34: 480–485.
3. Aw D, Silva AB, Palmer DB: Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. Immunology 2007; 120: 435–446.
4. Werner H, Kuntsche J: Infektionen im Alter – was ist anders? Z Gerontol Geriat 2000; 33: 350–356.
5. Partesak A: Alkohol und Immunsystem. Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin 2009; 1: 18–22.
6. Arcavi L, Neal L, Benowitz NL: Cigarette Smoking and Infection. Arch Int Med 2004; 164: 2204–2216.
7. Padgett DA, Glaser R: How Stress influences the immune response. Trends in Immunology 2003; 24: 444–448.
8. Meuer S: Probiotika und Immunsystem. Beilage CME 2009; Band 6; Heft 1.
9. Watzl B: Gesunde Vielfalt der Natur. Aktual Ernährungsmed 2008; 33(Suppl. 1): S23–S27.
10. Murphy K, Travers P, Walport M: Janeway Immunologie. 7. Aufl. Spektrum, Heidelberg 2009.
11. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL et al.: Host-bacterial mutualism in the human intestine. Science 2005; 307(5717): 1915–1920.
12. Qin J, Li R, Raes J et al.: A human gut microbial Gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature 2010; 464: 59–65.
13. Arumugam M, Raes J, Pelletier E et al.: Enterotypes of the human gut microbiome. Nature 2011; 473: 174–180.
14. Meuer S. Thieme-Refresher Ernährungsmedizin – Probiotika in Prophylaxe und Therapie. Thieme, Stuttgart 2006.
15. Bos NA, Kimura H, Meeuwssen CG et al.: Serum immunoglobulin levels and naturally occurring antibodies against carbohydrate antigens in germ-free mice fed chemically defined ultrafiltrated diet. Eur J Immunol 1989; 19: 2335–2339.
16. Collado MC, Isolauri E, Salminen S et al.: The Impact of Probiotic on Gut Health. Current Drug Metabolism 2009; 10: 68–78.
17. Meier R. Die Abwehr unterstützen – Wie die intestinale Mikrobiota das adaptive und angeborene Immunsystem stimulieren kann. Aktual Ernährungsmed 2012; 37 (Suppl 1): S11–S14.
18. Kelly CP, LaMont JT: Clostridium difficile infections. Annu Rev Med 1998; 49: 375–390.
19. Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E et al.: Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. Gut 2006; 55(2): 205–211.
20. Marks DJ, Harbord MW, MacAllister R et al.: Defective acute inflammation in Crohn's disease: a clinical investigation. Lancet 2006; 367(9511): 668–678.
21. Duchmann R, Kaiser I, Herrmann E et al.: Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD). Clin Exp Immunol 1995; 102(3): 448–455.
22. Biesalski HK, Fürst P, Kasper H, Kluthe R, Pöler W, Puchstein C, Stählin HB (Hrsg.): Ernährungsmedizin. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1995.
23. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH: Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. Ann Nutr Metab 2007; 51: 301–323.
24. Mackey AD, Davis SR, Gregory JF. Vitamin B6. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, and Cousins RJ (Hrsg.): Modern Nutrition in health and disease, 10th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore 2006.
25. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to zinc and function of the immune system (ID 291, 1757), DNA synthesis and cell division (ID 292, 1759), protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 294, 1758), maintenance of bone (ID 295, 1756), cognitive function (ID 296), fertility and reproduction (ID 297, 300), reproductive development (ID 298), muscle function (ID 299), metabolism of fatty acids (ID 302), maintenance of joints (ID 305), function of the heart and blood vessels (ID 306), prostate function (ID 307), thyroid function (ID 308), acid-base metabolism (ID 360), vitamin A metabolism (ID 361) and maintenance of vision (ID 361) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2009; 7(9):1229 [34 pp.].
26. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to selenium and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 277, 283, 286, 1289, 1290, 1291, 1293, 1751), function of the immune system (ID 278), thyroid function (ID 279, 282, 286, 1289, 1290, 1291, 1293), function of the heart and blood vessels (ID 280), prostate function (ID 284), cognitive function (ID 285) and spermatogenesis (ID 396) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2009; 7(9):1220 [24 pp.].
27. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to iron and formation of red blood cells and haemoglobin (ID 249, ID 1589), oxygen transport (ID 250, ID 254, ID 256), energy-yielding metabolism (ID 251, ID 1589), function of the immune system (ID 252, ID 259), cognitive function (ID 253) and cell division (ID 368) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2009; 7(9):1215 [20 pp.].
28. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin B12 and red blood cell formation (ID 92, 101), cell division (ID 93), energy-yielding metabolism (ID 99, 190) and function of the immune system (ID 107) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2009; 7(9):1223 [16 pp.].
29. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin B6 and Protein and glycogen metabolism (ID 65, 70, 71), function of the nervous system (ID 66), red blood cell formation (ID 67, 72, 186), function of the immune system (ID 68), regulation of hormonal activity (ID 69) and mental performance (ID 185) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2009; 7(9):1225 [20 pp.].
30. Braune A. Für gesundes Gedeihen! Einflussfaktoren auf die Entwicklung und Zusammensetzung der Bakteriengemeinschaft im Darm. Aktual Ernährungsmed 2012; 37 (Suppl 1): S7–S10.
31. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria (October 2001). «Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria». Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization 2001. www.who.int.
32. World Gastroenterology Organisation (WGO). Global Guideline – Probiotics and Prebiotics 2011; www.worldgastroenterology.org Zugriff 5.2012.
33. Bischoff SC. Probiotika, Präbiotika und Synbiotika, 1. Auflage. Thieme, Stuttgart 2009
34. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR et al. Probiotics for the Prevention and Treatment of Antibiotic-Associated Diarrhea – A systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2012; 307: 1959–1969.
35. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the substantiation of health claims related to live yoghurt cultures and improved lactose digestion (ID 1143, 2976) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA J 2010; 8:1763.
36. Stein J und Dignass A. Prävention und Therapie von entzündlichen Magen-/Darmkrankungen. Pharm Unserer Zeit 2012; 41: 15–25.
37. Thong JL, Ran ZH, Shen J et al.: Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during Helicobacter pylori eradication therapy. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 155–168.
38. Sykora J, Valeckova K, Amlerova J et al.: Effects of a Specially Designed Fermented Milk Product Containing Probiotic Lactobacillus casei DN-114 001 and the Eradication of H. pylori in Children. J Clin Gastroenterol 2005; 39 (8): 692–698.
39. Giovannini M, Agostoni C, Riva E et al.: A Randomized Prospective Double Blind Controlled Trial on Effects of Long Term Consumption of Fermented Milk Containing Lactobacillus casei in Pre-School Children With Allergic Asthma and/or Rhinitis. Pediatr Res 2007; 62: 215–220.
40. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H et al.: Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2001; 357: 1076–1079.
41. Kalliomäki M Salminen S, Poussa T et al.: Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. 2003; 361: 1869–1871.
42. Kirjavainen PV, Salminen SJ, Isolauri E et al.: Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 36: 223–227.
43. Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A et al.: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of Lactobacillus GG supplementation. Pediatrics 2008; 121(4): e850–856.
44. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Böttcher MF et al.: Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2007; 119(5): 1174–1180.
45. Isolauri E, Joensuu J, Suomalainen H et al.: Improved immunogenicity of Oral D*RRV reassortant rotavirus vaccine by Lactobacillus casei GG. Vaccine 1994; 017/94.
46. Rizzardini G, Eskesen D, Calder PC et al.: Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains Bifidobacterium animalis ssp. lactis, BB-12w and Lactobacillus paracasei ssp. paracasei, L. casei 431w in an influenza vaccination model: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Brit J Nutr doi: 10.1055/s-0029-124558010.1017/S000711451100420X.
47. de Vrese M, Rautenberg P, Laue C et al.: Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination. Eur J Nutr 2005; 44: 406–413
48. Boge T, Rémygny M, Vaudaine S et al. A probiotic fermented dairy drink improves antibody response to influenza vaccination in the elderly in two randomized controlled trials. Vaccine 2009; 27: 5677–5684.
49. Hao Q, Lu Z, Dong BR et al. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (9): CD006895.
50. Hatakka K, Savilahti E, Pönkä A et al.: Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. BMJ 2001; 322: 1327
51. Leyer GJ, Li S, Mubasher ME et al.: Probiotic Effects on Cold and Influenza-Like Symptom Incidence and Duration in Children. Pediatrics 2009; 124: e172–e179.
52. De Vrese M, Winkler P, Rautenberg P et al.: 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.
53. Tubelius P, Stan V, Zachrisson A: Increasing work-place healthiness with the probiotic Lactobacillus reuteri: A randomised, double-blind placebo-controlled study. Environmental Health: A Global Access Science Source 2005; 4: 25.
54. Guillemard E, Tanguy J, Flavigny A et al.: Effects of consumption of a fermented dairy product containing the probiotic Lactobacillus casei DN-114 001 on common respiratory and gastrointestinal infections in shift workers in a randomized controlled trial. J Am Coll Nutr 2010; 29: 455–468.
55. Guillemard E, Tondou F, Lacoïn F et al.: Consumption of a fermented dairy product containing the probiotic Lactobacillus casei DN-114 001 reduces the duration of respiratory infections in the elderly in a randomised controlled trial. Br J Nutr 2010; 103: 58–68.
56. Merenstein D, Murphy M, Fokar A et al.: Use of a fermented dairy probiotic drink containing Lactobacillus casei (DN-114 001) to decrease the rate of illness in kids: the DRINK study. A patient-oriented, double-blind, cluster-randomized, placebo-controlled, clinical trial. Eur J Clin Nutr. 2010; 64: 669–677.