

# Immunologische Prägung

## Von pränatalen Faktoren bis zum Bauernhofeffekt

Mikrobiom und Immunsystem werden von den Genen, den Lebensumständen und der Umwelt geprägt und sie beeinflussen einander – so viel ist klar. Weniger klar sind optimaler Zeitpunkt und Details der vielfältigen Wechselwirkungen. Zwei Referentinnen schilderten an der SGP-Jahrestagung den aktuellen Stand des Wissens, einmal aus der Sicht einer Grundlagenwissenschaftlerin und einmal aus der Sicht einer klinisch forschenden Ärztin.



Prof. Kathy McCoy

**F**rüher glaubte man, dass erst die mikrobielle Besiedelung nach der Geburt die Entwicklung und Reifung des Immunsystems beeinflusse, sagte Prof. Kathy McCoy, Universität Calgary. Heute hingegen wisse man, dass das mütterliche Mikrobiom bereits pränatal eine grosse Rolle für die Entwicklung des kindlichen Immunsystems spielt: «Metaboliten der Mutter beeinflussen das Mikrobiom des Kindes pränatal», sagte McCoy. Gemeint sind mikrobielle Stoffwechselprodukte, die an Antikörper gebunden durch die Plazenta in den Fetus gelangen. «Wir glauben, dass diese pränatale Exposition mikrobieller Metaboliten die Reifung des kindlichen Immunsystems vorbereitet», schliesst die Grundlagenforscherin aus den Resultaten entsprechender Tierversuche mit Mäusen.

### Wichtiges Zeitfenster nach der Geburt

In den ersten Monaten nach der Geburt steigt die Artenvielfalt des Mikrobioms extrem steil an und erreicht relativ rasch ein Plateau. Dieses Vielfältigkeitsniveau ändert sich im weiteren Leben kaum, erst im Alter sinkt es etwas ab. Falls die Besiedelung im kritischen Zeitraum zu Beginn des Lebens nicht funktioniert, verpasse man ein entscheidendes Zeitfenster, sagte McCoy. Beispielsweise sei eine artenreiche mikrobielle Besiedelung in frühester Kindheit wichtig, um eine überschüssige IgE-Antikörper-Bildung zu hemmen. Auch das weiss man aus Tierversuchen. Wann sich entsprechende Zeitfenster beim Menschen öffnen, sei noch unklar, sagte McCoy. Vermutlich sind es unterschiedliche Zeitfenster für unterschiedliche immunologische Entwicklungen. Das sogenannte «vaginal seeding», bei dem Kaiserschnittkinder nach der Geburt mit dem Vaginalschleim ihrer Mutter eingerieben werden, um die Mikrobiombildung zu fördern, hält sie für eine gute Idee. Möglicherweise noch wichtiger sei es aber, Antibiotika in der Schwangerschaft zu vermeiden, um das mütterliche Mikrobiom zu schonen und die pränatale Prägung nicht zu gefährden.



Prof. Erika von Mutius

### Fernwirkung des Mikrobioms

Die für uns nützlichen Bakterien des Mikrobioms entfalten ihre Wirkung nicht nur vor Ort, indem sie beispielsweise pathogene Keime verdrängen. Mikrobiom-spezifische Antikörper und bakterielle Metaboliten können alle Gewebe erreichen und dort ihre Wirkung entfalten. So unterstützen kurzkettige Fettsäuren, die als bakterielle Abbauprodukte von Nahrungsfasern im Darm entstehen, die Antikörperproduktion in den Schleimhäuten; andere Mikrobiomprodukte sind an der Reifung von Granulozyten, Basophilen und Eosinophilen beteiligt. Aus Tierversuchen weiss man auch, dass die mikrobielle Besiedelung der Schleimhäute die Bildung von B-Lymphozyten im Knochenmark beeinflusst: Sie verändert dort die Klonalität naiver B-Lymphozyten, berichtete McCoy.

Das Mikrobiom beeinflusst somit sowohl die spezifische als auch die unspezifische, angeborene Immunantwort in vielerlei Hinsicht. Es spielt eine Rolle für das «Feintuning» der Immunantwort, die Toleranzinduktion und die Ausbildung des Immunrepertoires – und damit letztlich für Infektanfälligkeit, Autoimmunität und das Ansprechen auf Impfungen und Immuntherapien.

### Asthma und der Bauernhofeffekt

Als einem der ersten Ärzte war dem Schweizer Dr. med. Markus Gassner aufgefallen, dass Kinder, die auf Bauernhöfen aufgewachsen waren, seltener Asthma hatten als andere Kinder. Warum das so ist, erforscht Prof. Dr. med. Erika von Mutius. Sie ist Leiterin der Asthma- und Allergieambulanz am Dr. von Haunerschen Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität München. Kurz nach der Jahrtausendwende startete sie die prospektive Kohortenstudie PASTURE, die mittlerweile als EFRAIM-Projekt weiterläuft ([www.efraim-online.com](http://www.efraim-online.com)).

Gemeinsam mit internationalen Kooperationspartnern wurden rund tausend Schwangere – zur Hälfte Bäuerinnen mit Milchviehwirtschaft – in der Schweiz, Deutschland, Österreich, Finnland und Frankreich rekrutiert. Die Lebensumstände der Schwangeren wur-

den detailliert erfasst, das Nabelschnurblut sowie Blutproben im ersten und vierten Lebensjahr gesammelt und darin die immunologische Reaktivität der peripheren mononukleären Zellen (PBMC) gemessen (Zytokinausschüttung nach Stimulation mit dem bakteriellen Lipopolysaccharid LPS). Ab dem zweiten Lebensmonat führten die Mütter ein detailliertes Tagebuch, in das sie alle Expositionen des Kindes (Umgebung, Ernährung) sowie Erkrankungen und Symptome eintrugen. Im Alter von sechs Jahren wurde untersucht, welche Kinder Asthma entwickelt hatten.

### Kuhstallstaub in der Nase mindert Asthmarisiko

Das erste Lebensjahr scheint in der Tat von entscheidender Bedeutung für das spätere Asthmarisiko zu sein. Es zeigte sich, dass die frühe Exposition der Kinder im Kuhstall vor «wheezing», dem pfeifenden, auch als Giemen bezeichneten Atemgeräusch, und der Entwicklung von Asthma im späteren Leben schützen kann.

Giemen im ersten Lebensjahr bedeutet nicht zwingend, dass sich später ein Asthma entwickelt. Ob es dazu kommt oder nicht, hat mit den Genen zu tun. Für den Genlocus 17q21 sind Risikoallele bekannt, die mit einem erhöhten Asthmarisiko einhergehen. Bei mehr als einer Giemenepisode im ersten Lebensjahr beträgt das Asthmarisiko im Alter von sechs Jahren etwa 5 Prozent für den Wildtyp (= kein Risikoallel), zirka 12 Prozent bei einem Risiko- und einem Wildtyp-Allel (= 1 Risikoallel) und zirka 20 Prozent, wenn beide Chromosomen betroffen sind (= 2 Risikoallele). Nicht wenige Kinder tragen diese Risikoallele, nämlich rund 75 Prozent mindestens eines davon. Prinzipiell profitierten alle Kinder von der frühen Exposition im Kuhstall, in besonderem Masse aber die Kinder mit diesem genetischen Asthmarisiko, sagte von Mutius.

Besonders wichtig für die Asthmaprävention mittels Bauernhofeffekt spielt offenbar das Mikrobiom der Nasenschleimhaut: Je artenreicher das Mikrobiom der Nase, umso kleiner das Asthmarisiko. Dabei könnte es eine Rolle spielen, dass eine vielfältige Mikrobenflora insbesondere Moraxellabakterien verdrängt; bei einem erhöhtem Moraxellaanteil besteht nämlich ein höheres Asthmarisiko.

Nicht relevant bezüglich Asthma scheint hingegen das Mikrobiom im Rachen und im Darm zu sein. In der GABRIEL-Studie zeigte sich zwar, dass das Leben auf dem Bauernhof die Vielfalt und Zusammensetzung des Mikrobioms in Nase, Rachen und Darm im Schulalter beeinflusst, der Bauernhofeffekt aber – anders als bei der Nase – nicht durch Mikrobiomänderungen in Rachen und Darm im Alter von 2 und 12 Monaten erklärbar war. Künftige mikrobielle Präventionsstrategien müssten darum eher auf das Nasenmikrobiom zielen, vermutete von Mutius.

### Wie funktioniert das?

Es ist mittlerweile zwar nicht mehr umstritten, dass das Leben auf dem Bauernhof vor Asthma und Allergien schützt, welche Substanzen und Mechanismen diese Protektion in Detail vermitteln, ist aber nach wie vor unklar.

### Rohmilch als zweite Säule des Bauernhofeffekts

Gemäss einer vor rund zwei Jahren publizierten Studie hatten Kinder, die unbehandelte Kuhmilch tranken (also in erster Linie die Bauernkinder), ein vermindertes Risiko für Atemwegsinfekte, Fieber und Mittelohrentzündungen. Wurde die Rohmilch vor dem Trinken erwärmt, war der Effekt kleiner. Mit pasteurisierter Milch war nur noch ein gewisser Schutz vor Fieber nachweisbar, mit H-Milch keiner der Effekte. Trotzdem raten die Studienautoren, darunter auch von Mutius, nicht dazu, Kindern Rohmilch zu geben, weil diese belastet sein und schwere Infektionen auslösen kann (z.B. Listerien, EHEC). Vielmehr sollten neue Verfahren der Milchverarbeitung entwickelt werden, um die schützenden Inhaltsstoffe der Rohmilch zu erhalten.

Mitteilung der Ludwigs-Maximilian-Universität vom 20. Oktober 2014 anlässlich der Online-Publikation und Loss G et al.: Consumption of unprocessed cow's milk protects infants from common respiratory infections. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(1): 56–62.

Weil die frühe Exposition auf dem Bauernhof mit einer Aktivierung des angeborenen, unspezifischen Immunsystems verbunden ist, dürfe man annehmen, dass dieser Teil des Immunsystems hierbei die entscheidende Rolle spielt, so von Mutius. Schaltet man bei Mäusen im Tierversuch das angeborene Immunsystem aus, funktioniert der Bauernhofeffekt nicht mehr. Handelt es sich aber um normale Mäuse mit intaktem Immunsystem, funktioniere die Protektion mittels Kuhstallstaub eigentlich immer, auch in verschiedenen Ländern. Insofern müsse der protektive Effekt speziell mit Kühen zu tun haben, mit anderen Tieren funktioniere das nicht, sagte die Referentin.

### Was nützt Stadtkindern?

Auf Schweizer Bauernhöfen werden die Kinder offenbar recht früh in den Kuhstall mitgenommen. Der früheste Zeitpunkt in der PASTURE-Studie war acht Tage nach der Geburt.

Für andere Kinder seien Ferien auf dem Bauernhof sicher nützlich, aber vermutlich zu kurz, um präventiv wirksam zu sein, meinte von Mutius. Anders sieht es bei regelmässigem Kontakt mit Kühen aus, wie er beispielsweise in Bauernhofkindergärten praktiziert wird. Der Bauernhofeffekt sei in der Studie nämlich auch bei Kindern zu beobachten gewesen, die nicht dort leben, aber mit Bauernhofkindern befreundet sind und sich darum oft und regelmässig dort aufhalten.

Mit Bezug auf die eingangs genannte pränatale Prägung des Immunsystems sagte von Mutius, dass der Aufenthalt auf dem Bauernhof in der Schwangerschaft zwar die allgemeine Immunreaktivität im Nabelschnurblut erhöhte, aber bezüglich Asthma oder Heuschnupfen kein Effekt feststellbar war. Für die oberen Atemwege seien wohl eher postnatale Zeitfenster entscheidend, für das Asthma das erste Lebensjahr und für den Heuschnupfen vermutlich erst spätere Perioden.

**Renate Bonifer**

Quelle: Referat von Prof. Kathy McCoy «Impact of maternal microbiota on immunity in earl life» am Symposium «Nutrition & Health» und Referat von Prof. Erika von Mutius «Allergy prevention – the hygiene hypothesis» am Symposium «Childhood Hygiene & Vaccination» an der SGP-Jahresversammlung am 1. und 2. Juni 2017 in St. Gallen.