Kleine Keime, große Wirkung

Der Einfluss der Mikrobiota auf das Immunsystem

Andreas Rüffer

Viele verbinden mit dem Begriff des Immunsystems primär den Thymus, das Knochenmark, die Rachenmandeln oder Lymphknoten. Seltener wird an den Darm gedacht. Dabei läuft ohne diesen immunologisch nicht allzu viel. Das ahnten schon unsere medizinischen Altvorden, die im Darm weit mehr sahen als ein reines Verdauungsrohr. Sie kannten allerdings einen entscheidenden Grund dafür noch nicht: die zentrale Rolle seiner mikrobiellen Besiedlung, der **Darmmikrobiota**. Denn sie übernimmt für uns (über)lebenswichtige Aufgaben, darunter auch das Training unseres Immunsystems [1].

Im Darm: die meisten Immunzellen

Die immunologische Bedeutung des Darmes hat entscheidend mit seiner großen Fläche zu tun. Um eine effektive Verdauung und Resorption von Nährstoffen sicherzustellen, ist die Darmschleimhaut mit verschiedenen Oberflächenvergrößerungen ausgestattet. Zotten und Mikrovilli lassen über nur einige Meter die Schleimhautfläche auf vermutlich mehrere Hundert Quadratmeter anwachsen. Obwohl die Vergrößerung der Oberfläche wichtig ist für die Nährstoffversorgung, nimmt mit steigender Fläche die Gefahr zu, dass potenzielle Schadstoffe in den Körper gelangen. Die größte „grüne Grenze“ unseres Körpers bedarf daher eines besonderen Schutzes, der nicht nur durch

Abb. 1 Kindheit auf dem Land: Zusätzliche mikrobiologische Reize sorgen für immunologischen Schwung im Darm. © mekcar/Fotolia

die Integrität der Darmschleimhaut gewährleistet wird. Daran beteiligen sich auch die Darmmikrobiota sowie das **darmassoziierte Immunsystem** (GALT = Gut associated lymphoid tissue). Aufgrund der großen Darmoberfläche ist der Großteil, schätzungsweise 70–80% unserer Immunzellen, im Darm stationiert. Diese hohe immunologische Präsenz trägt nicht nur der vital notwendigen Abwehr von „Grenzverletzungen“ Rechnung. Der Darm ist auch der wichtigste **Ausbildungsstandort für Immunzellen** [2].

Immunzentrale Darm

Wie auch unsere Muskeln benötigt das Immunsystem ein permanentes Training, um nicht „einzurosten“. Die wichtigste immunologische „Muckibude“ liegt dabei im Darm. Ohne Vertragsbindung stehen uns dabei mit Vertretern unserer Darmmikrobiota rund um die Uhr qualifizierte „Personal Trainer“ zur Seite. Diese setzen nicht nur immunogene Signalsubstanzen wie kurzkettige Peptide frei. Auch Zellwandbestandteile der Mikroben selbst „kitzeln“ das Immunsystem. Allerdings bedarf es dazu spezialisierter Dolmet-

ZUSAMMENFASSUNG

Der Darm spielt als Hauptstandort der Immunzellen eine zentrale Rolle für die Funktionsfähigkeit der menschlichen Körperabwehr. Entscheidend ist dabei v. a. der Zustand der Darmmikrobiota. Bei chronischen Erkrankungen mit immunologischer Beteiligung, wie Infektanfälligkeit und Allergien ist daher auch der Status der Darmökologie zu berücksichtigen. Dieser kann über die Stuhl Diagnostik ermittelt und dann gezielt u. a. mit pro- und präbiotischen Maßnahmen beeinflusst werden.

Schlüsselwörter

Darmmikrobiota, GALT, MALT, orale Toleranz, Stuhl Diagnostik, Probiotika, Präbiotika, Synbiotika.

ABSTRACT

The gut as main harbour of immune cells plays a central role for the functionality of the human immune system. An essential factor for this is the gut microbiota. Therefore in case of chronic diseases with immunological participation like susceptibility to infection and allergy the status of the gut ecology must be included. This can be done via stool diagnostic which allows to influence the gut specifically with probiotics and prebiotics.

Keywords

Gut microbiota, GALT, MALT, oral tolerance, stool diagnostic, probiotics, prebiotics, synbiotics.

sowie im Urogenitaltrakt. Nur wenn es im Darm „rund läuft“, ist auch die Schlagkraft in der Peripherie gesichert. Ein Teil der vagabundierenden Immunzellen kehrt auch wieder in den Darm zurück. Dies wird als „**Homing**“ bezeichnet. Denn gerade auch im Darm bedarf es natürlich einer gut geschulten Abwehr [4].

Wichtiger Abwehrfaktor: sIgA

Ein wichtiger Effektor der spezifischen Schleimhautabwehr wird von entsprechend trainierten Plasmazellen produziert und durch die Epithelzellen an die Oberfläche transportiert: das **sekretorische Immunglobulin A** (kurz: sIgA). Dieser spezielle Antikörper ist auf allen Schleimhäuten zu finden und fungiert dort als wichtiger erster „Abfangjäger“ für potenzielle Schadstoffe, wie Infektionserreger oder Allergene. Durch eine sog. sekretorische Komponente ist er im Gegensatz zu anderen Antikörpern vor dem mikrobiellen Abbau geschützt. Sonst würde er von der ortsansässigen Mikroflora schnell inaktiviert. Und noch eine Besonderheit zeichnet das sIgA aus: Die Antigen-Antikörper-Bindung führt zu keiner Komplementaktivierung. Damit bleibt das Anlocken von Abwehrzellen aus. Trotzdem arbeitet das sIgA sehr effektiv. Die gebundenen Schadstoffe werden am Kontakt mit der Darmschleimhaut gehindert und mit dem Stuhl entsorgt [5].

Immunität und Immuntraining

Auch das stammesgeschichtlich viel ältere, **angeborene Immunsystem** wird entscheidend von der Darmmikrobiota geprägt. Zu den Abwehrkomponenten, die bereits bei Reptilien nachweisbar sind, zählen die sog. **Defensine**, eine Gruppe breit antimikrobiell wirksamer Peptide. Diese werden von spezialisierten Darmzellen produziert und sorgen als „Abstandhalter“ dafür, dass weder fremde noch Mikroorganismen der eigenen Flora der Darmschleimhaut zu sehr „auf die Pelle“ rücken und in diese eindringen können. Bekanntester Vertreter im Darm ist das β -Defensin 2. Dessen Bildung und Freisetzung wird durch die Darmmikrobiota induziert [6].

schon für die Kommunikation zwischen Mikroben und menschlichen Immunzellen. Als solche fungieren bspw. sog. **Toll-like-Rezeptoren** sowie bestimmte **Darmepithelzellen**, wie die M-Zellen (Microfold-Zellen). Letztere sind besonders im Bereich der Peyer-Plaques, im Dünndarm zu finden. Ihre Aufgabe: die Aufnahme und Konfektionierung immunogener Bestandteile aus dem Darminhalt sowie deren Weiterleitung an die Einrichtungen des darmassoziierten

Immunsystems in der Submukosa. Die dortigen Immunzellen werden mit diesen Reizen geschult [3].

Nach ausreichender immunologischer Lehre gehen viele Immunzellen auf Wanderschaft. Ihr Ziel sind die anderen Körperschleimhäute. Denn der Darm ist mit den anderen Körperoberflächen im sog. **MALT (Mucosa associated lymphoid tissue)** vernetzt (Abb. 2). Das Immuntraining im Darm beeinflusst deshalb auch die Abwehrlage z. B. in den Atemwegen

Abb. 2 Immunologische Vernetzung der Schleimhäute (aus [2] mod. nach [4]). © Labor L+S AG

Besonders wichtig ist der Prozess des **mikrobiellen Immuntrainings** bei Kindern. Als Neugeborene kommen wir abwehrentechnisch gänzlich unbedarft auf die Welt. Für die nötige Sicherheit sorgt zunächst der hohe Gehalt an Abwehrfaktoren in der Muttermilch. Damit erhält das Kind einen allerdings zeitlich begrenzten „Nestschutz“. Spätestens mit dem Abstillen muss jedoch die eigene Abwehr leistungsfähig sein. Das erreicht sie nur, wie bereits erwähnt, durch die Auseinandersetzung mit der eigenen Darmmikrobiota. Diese wiederum nimmt ihren Ausgang von der mütterlichen Darm- und Vaginalflora. Erste maternale Keime treten dabei möglicherweise schon im Mutterleib über. Den größten Schwung an Mikroben erhält das Neugeborene allerdings bei der Geburt. Die dann abgeschluckten Keime legen die Basis für die kindliche Darmmikrobiota. Deren Entwicklung läuft parallel zur Entwicklung des Immunsystems sowie zu der Entwicklung der Darmschleimhaut. Dabei ist offensichtlich entscheidend, in welcher Reihenfolge die Keime ihren Platz im Säuglingsdarm finden [7, 8, 9, 10].

Gefahr der immunologischen Fehlprogrammierung

Störungen in der Darmbesiedlung können Auswirkungen haben, die weit über das Auftreten von bspw. Dreimonatskoliken hinausgehen. Denn in den ersten Lebensmonaten lernt das Immunsystem nicht nur die „Verteidigung“. Es lernt auch, gewisse Dinge zu tolerieren. Schließlich muss es zwischen problematischen Fremdstoffen wie Infektionserregern und lebensnotwendigen Nahrungsmitteln unterscheiden. Letztere dürfen nicht zu einer unproduktiven Abwehrreaktion führen. Für diese auch als „**orale Toleranz**“ bezeichnete Programmierung – sie ist noch nicht gänzlich verstanden – ist ein wesentlicher Faktor bekannt: die frühkindliche Darmmikrobiota. Fehlprogrammierungen aufgrund von mikrobiellen Störungen können zum erhöhten Allergierisiko führen [11].

Beeinflussung der Darmbesiedlung

Es lauern eine ganze Reihe an Faktoren, welche die normale Entwicklung der Darmbesiedlung torpedieren können. Seien es Störungen der mütterlichen Vaginalflora (Vaginosen, Vaginalmykosen), sei es die Geburt per Kaiserschnitt, die fehlende oder zu kurze Versorgung mit Muttermilch oder im frühen Lebensalter verabreichte Antibiosen. Tatsächlich können solche Störungen das Risiko der Kinder für Erkrankungen des allergischen Formenkreises erhöhen [12, 13, 14].

Dreck, Schnuller und Co.

Auch mikrobielle Reize aus der Umgebung können gerade bei Kindern für zusätzlichen immunologischen Schwung im Darm sorgen. Das zeigt z. B. der Vergleich zwischen Land- und Stadtkindern. Erstere haben ein deutlich niedrigeres Allergierisiko. Der Grund dafür ist offensichtlich nicht die schadstoffärmere, sondern die **mikrobenreichere Umgebung** [15]. Ein gewisses Maß an „Dreck“ gehört daher zu einer gesunden Kindheit dazu. Umso bedenklicher ist die Verbreitung stark antimikrobiell wirksamer Haushaltsreiniger. Insbesondere das lernende kindliche Immunsystem braucht Beschäftigung, um nicht auf „dumme Gedanken“ zu kommen. Eine übertriebene Hygiene mit einer mangelnden immunologischen Auslastung wird daher ernsthaft als ein Faktor für die Zunahme allergischer Erkrankungen sowie von Autoimmunerkrankungen, wie z. B. Typ-1-Diabetes diskutiert [16, 17, 18].

Dass ein **orales Immuntraining** bei Kindern offenbar sehr hilfreich ist, zeigen zwei auf den ersten Blick etwas kuriose Studien.

- In der ersten Untersuchung aus Schweden wurde ein Zusammenhang zwischen dem elterlichen Umgang mit dem Schnuller ihres Sprösslings sowie dessen Allergierisiko nachgewiesen. Dieses war am niedrigsten, wenn die Eltern den heruntergefallenen Schnuller einfach vor dem erneuten Gebrauch ableckten. Ein höheres Risiko bestand in den Familien, die den Schnuller vor dem weiteren Ge-

brauch abgewaschen oder sogar abgekocht hatten [19].

- Eine zweite Studie zeigte bei Kindern in Neuseeland gegenüber einer Kontrollgruppe eine deutlich niedrigere allergische Sensibilisierung, wenn diese Daumen lutschten oder Nägel kauten [20].

Vielleicht müssten vor diesem Hintergrund doch einige pädagogische Regeln neu bewertet werden.

Infektanfälligkeit

Funktionsstörungen des GALT und eine beeinträchtigte Abwehrlage stehen sicherlich nicht vorrangig mit dem Gebrauch von Schnullern und Fingern im Zusammenhang. Neben Schädigungen der Darmschleimhaut oder dem Mangel an Nährstoffen ist in vielen Fällen das Ungleichgewicht der Darmmikrobiota ursächlich [21]. Die Gründe dafür reichen von falscher Ernährung bis hin zu iatrogenen Einflüssen wie Antibiosen. Letzteres meint insbesondere den häufig noch zu beobachtenden ungezielten Einsatz von Antibiotika, der die wichtige Kommunikation zwischen Mikrobiota und Immunsystem stören kann. Insbesondere bei Kindern kann dadurch ein folgenreicher Circulus vitiosus gebahnt werden: Das aufgrund eines Infektverdachts gegebene Antibiotikum trifft im besten Fall zwar den Infektionserreger. Allerdings erwischt es in der Regel auch Vertreter der körpereigenen Mikrobiota. Das mikrobielle Immuntraining gerät so ins Stottern – der nächste Infekt ist damit in vielen Fällen vorprogrammiert. Mit der erneuten Antibiose dreht sich die Spirale weiter. Das Risiko solcher Entwicklungen lässt sich am besten frühzeitig mit begleitenden probiotischen Maßnahmen vermindern.

Allergien

Doch die Folgen solcher „Beziehungsstörungen“ zwischen Darmmikrobiota und Mensch bzw. dem Immunsystem beschränken sich klinisch nicht auf die Infektanfälligkeit. Schon lange sind „Darmdysbiosen“ als wichtiger mitverursachender Faktor bei Erkrankungen des allergischen Formenkreises bekannt. Ob

Tab. 1 Stuhlparameter zur Abklärung des Barrierezustands im Darm.

Parameter	Aussage über
Stuhlflora	Zustand der mikrobiellen Barriere im Darm
α -1-Antitrypsin, Zonulin	Zustand der Darmschleimhaut-Barriere (erhöhte Durchlässigkeit, Leaky Gut?)
sekretorisches Immunglobulin A	Zustand der immunologischen Darmbarriere
β -Defensin 2	Zustand des angeborenen Darmimmunsystems

Asthma, Heuschnupfen oder Neurodermitis – die meisten Patienten weisen Störungen ihrer Darmökologie auf, auch wenn sich die klinische Symptomatik an ganz anderen Stellen äußert. Darüber hinaus steht die Darmmikrobiota – wie schon erwähnt – auch bei vielen Autoimmunerkrankungen als wichtiger immunologischer Einflussfaktor immer mehr im Fokus.

Diagnostische Möglichkeiten

Viele Gründe also, sich auch in der täglichen Praxis intensiv mit der Darmmikrobiota und ihrer therapeutischen Beeinflussung zu beschäftigen. Und das nicht nur bei offensichtlich im Darm begründeten Beschwerden, wie chronischen Bauchproblemen („Reizdarm“). Aufgrund seines zentralen Stellenwertes ist die Darmöko-

logie bei fast allen chronischen Erkrankungen mit immunologischer Beteiligung zu berücksichtigen. Deren Zustand lässt sich am einfachsten über eine **Untersuchung des Stuhles** erfassen. Dabei haben sich verschiedene Parameter bewährt, die eine Aussage über die Darmmikrobiota, die Darmschleimhaut und das GALT gestatten (**Tab. 1**).

Bei der routinediagnostischen Untersuchung der Darmmikrobiota beschränken sich die Analysen aktuell auf eine Reihe besonders **prominenter Markerkeime**, deren Bedeutung und therapeutische Beeinflussung bekannt und belegt ist. Aufwändige molekularbiologische Mikrobiom-Analysen bleiben derzeit wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten. Sie bieten aufgrund des fehlenden Wissens zu den meisten dort bestimmten Keimen zum jetzigen Zeitpunkt keinen erkennbaren klinischen Mehrwert.

Therapie

Der Darm ist nicht nur diagnostisch, sondern auch therapeutisch das ideale immunologische Zielorgan. Probiotika beeinflussen nicht nur die Darmmikrobiota positiv, sie fungieren auch als Immunmodulatoren [22, 23].

Probiotika

Als passende „Werkzeuge“ zur Beeinflussung von Darmmikrobiota und -immunsystem haben sich v.a. Probiotika erwiesen. Das sind laut WHO Zubereitungen, „die (lebende) Mikroorganismen enthalten, die in ausreichender Menge verabreicht, einen positiven Einfluss auf die Gesundheit des Wirtes haben“. Dazu werden vornehmlich **Escherichia coli**, **Lactobacillus sp.**, **Bifidobacterium sp.**, **Enterococcus sp.**, **Streptococcus thermophilus** und Hefen der Spezies **Saccharomyces cerevisiae** verwendet. Bis auf die Streptokokken und den Saccharomyces sind dies Vertreter der normalen Darmmikrobiota.

Mikrobiologische Immuntherapie

Die orale Gabe von Mikroorganismen führt zu einer verstärkten „Reizung“ der bereits beschriebenen Immunrezeptoren im Darm. Daraus resultiert allerdings nicht eine reine Abwehrsteigerung im Sin-

se fördern das Wachstum bzw. die Aktivität verschiedener Vertreter unserer Darmmikrobiota. Daraus resultiert indirekt auch eine Beeinflussung des darmassoziierten Immunsystems. Sehr konzentriert sind solche Wirkungen über den Einsatz von Präbiotika erreichbar – Ballaststoffkonzentrate wie Inulin, resistente Maisstärke und Flohsamenschalen aber auch der künstliche Zweifachzucker Lactulose. Werden diese präbiotischen Substanzen mit Mikroorganismen kombiniert, werden entsprechende Präparate als **Synbiotika** bezeichnet.

Fazit

Wenn es um die Gesundheit geht, führt kein Weg am Darm und seiner Mikrobiota vorbei. Das gilt insbesondere für eine „schlagkräftige“ Immunabwehr. Doch erst in den letzten Jahren findet dieses der Naturheilkunde integrale Wissen zunehmend die ihm gebührende Berücksichtigung in der konventionellen Medizin. Die Stuhl Diagnostik sowie darauf basierende pro-, prä- und synbiotischen Strategien bieten dabei für die tägliche Praxis effektive Maßnahmen zur positiven Beeinflussung der Darmmikrobiota sowie des Immunsystems.

Online zu finden unter:

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-123661>

Interessenkonflikte: Der Autor ist Mitarbeiter der Labor L+S AG/Enterosan, die auch Stuhl Diagnostik anbietet.

Literatur

- [1] **Wilson M.** Microbial Inhabitants of Humans. Their Ecology and Role in Health and Disease. Cambridge: Cambridge University Press; 2005
- [2] **Beckmann G, Rüffer A.** Mikroökologie des Darmes. Grundlagen, Diagnostik, Therapie. Bad Bocklet: Eigenverlag Labor L+S AG; 2016
- [3] **Ivanov II, Honda K.** Intestinal commensal microbes as immune modulators. Cell Host Microbe 2012; 12 (4): 496–508

- [4] **Gebbers JO, Laissue JA.** Das intestinale Immunsystem. Teil I: Funktionelle Aspekte. Med Klin 1984; 79: 13–19
- [5] **Brandtzaeg P.** Homeostatic impact of indigenous microbiota and secretory immunity. Ben Microbes 2010; 1: 211–227
- [6] **Wehkamp J, Bals R, Kreft B et al.** Angeborene Immunität. Dtsch Ärztebl 2007; 104: A257–262
- [7] **Fanaro S, Chierici R, Guerrini P et al.** Intestinal microflora in early infancy: composition and development. Acta Paediatr Suppl. 2003; 91: 48–55
- [8] **Isolauri E.** Development of healthy gut microbiota early in life. J Paed Child Health 2012; 48 (Suppl 3): 1–6
- [9] **Schindlbeck K.** Die Bedeutung des Geburtsmodus für die Entwicklung der intestinalen Mikrobiota Neugeborener. [Master-Arbeit]. Fachhochschule Salzburg; 2015
- [10] **Dominguez B, Ilog MG, Costello EK, Contreras M et al.** Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proc Natl Acad Sci USA 2010; 107: 11971–11975
- [11] **Hougeling PD, Walker AW.** From birth to 'immunohealth', allergies and enterocolitis. J Clin Gastroenterol 2015; 49: 7–12
- [12] **Benn CS, Thorsen P, Jensen JS et al.** Vaginal microflora during pregnancy and the risk of asthma hospitalization and use of antiasthma medication in early childhood. J Allergy Clin Immunol 2002; 110: 72–77
- [13] **Bennet R, Nord CE.** Development of the faecal anaerobic microflora after caesarean section and treatment with antibiotics in newborn infants. Infection 1987; 15: 332–336
- [14] **Neu J, Rushing J.** Cesarean versus vaginal delivery: long-term infant outcomes and the hygiene hypothesis. Clin Perinatol 2011; 38: 321–331
- [15] **Lynch SV et al.** Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children. J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 593–601
- [16] **Rook GAW.** Hygiene hypothesis and autoimmune diseases. Clin Rev Allergy Immunol 2012; 42: 5–15
- [17] **Mori K, Nakagawa Y, Ozaka H.** Does the gut microbiota trigger Hashimoto's thyroiditis? Discov Med 2012; 14: 321–326
- [18] **Parekh PJ, Arusi E, Vinik AI et al.** The role and influence of gut microbiota in pathogenesis and management of obesity and metabolic syndrome. Front Endocrinol 2014; 5: 472–169
- [19] **Thompson JC, Dolen WK.** Pacifier cleaning practices and risk of allergy development. Pediatr 2014; 134 (Suppl 3): S136–S137
- [20] **Lynch SJ, Sears MR, Hancox RJ.** Thumb-sucking, nail-biting, and atopic sensitization, asthma, and hay fever. Pediatrics 2016; 138 (2): e20160443
- [21] **Ege MJ, Mayer M, Normand AC et al.** Disruption of the gut microbiome as a risk factor for microbial infections. Curr Opin Microbiol 2013; 16: 221–227
- [22] **Bischoff SC, Hrsg.** Probiotika, Präbiotika und Synbiotika. Stuttgart: Thieme; 2009
- [23] **Schulze J, Sonnenborn U, Ölschlager T et al.** Probiotika: Mikrobiologie, Mikrobiologie, Qualität, Sicherheit und gesundheitliche Effekte. Stuttgart: Hippokrates; 2008

ÜBER DEN AUTOR

Andreas Rüffer ist Fachtierarzt für Mikrobiologie. Nach dem Studium der Veterinärmedizin war er als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Mikrobiologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover tätig. Seit 1994 leitet er den Bereich „Enterosan®/Klinische Mikroökologie“ der Labor L+S AG.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. Andreas Rüffer
Labor L+S AG/Enterosan®
Mangelsfeld 4, 5, 6
97708 Bad Bocklet-Großenbrach

E-Mail: Andreas.Rueffer@Labor-LS.de