

✉ K. Stockert

Allergie und das Mikrobiom des Darms – Teil 2

Weitere Auswirkungen der Dysbiose auf Gesundheit und Krankheit

Allergy and the microbiome of the intestine – part II

More implications of dysbiosis on health and illness

Im Teil 1 wurden die Grundlagen des Mikrobioms und die mangelnde Immuntoleranzentwicklung bei Veränderungen der intestinalen Kolonisierung beschrieben, sowie präventive therapeutische Maßnahmen aufgezeigt, um mittels Prä-/Probiotika der Entwicklung von Allergien entgegenzusteuern.

Teil 2 soll nun den aktuellen Wissensstand aufzeigen, inwieweit Prä-/Probiotika bei bereits bestehenden allergischen Erkrankungen positive Effekte erzielen können und welche neuen Erkenntnisse es über den Einfluss von Veränderungen des Mikrobioms auf weitere Erkrankungen gibt.

Atopisches Ekzem

Eine Metaanalyse vom August 2014 von 25 randomisierten Studien an Patienten mit diagnostiziertem atopischem Ekzem und Probiotika zeigte zwar keine Evidenz, schlägt aber Probiotika als Option für die Behandlung des moderaten bis schweren atopischen Ekzems, sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern, vor. Der SCORAD-Index (SCORing Atopic Dermatitis) verbesserte sich in allen beobachteten Studien, außer bei Kindern unter einem Jahr [48]. In einer rezenten Studie erhielten 220 Kinder zwischen einem Jahr und 18 Jahren mit moderater bis schwerer atopischer Dermatitis drei Monate lang *Lactobacillus casei* oder *Lactobacillus fermentum* oder als Mischung im Vergleich zu Placebo. Alle drei *Lactobacillus*-gruppen zeigten am Ende der Behandlung und auch noch vier Monate später eine signifikante Verbesserung des

SCORAD-Index und des Children's Dermatology Life Quality Index, sowie erniedrigte Werte von IgE und IL-4 und erhöhte Werte von IFN- γ und TGF- β . Kinder unter zwölf Jahren, mehr als sechs Monate gestillte und Kinder mit Hausstaubmilbenallergie profitierten am meisten von der Therapie [49]. Auch *Lactobacillus salivarius* LS01 in Kombination mit *Streptococcus thermophilus* ST10 und mit Tarakernmehl (Peruanisches Johannisbrotkernmehl), einem Gelier-Komplex zur besseren Anhaftung an die Darmmukosa, erzielte signifikante Verbesserungen des SCORAD-Index bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis [50]. Zusätzlich zur Verbesserung des SCORAD-Index konnte die orale Verabreichung von *Lactobacillus acidophilus* L-92 auch die eosinophilen Granulozyten signifikant reduzieren und die TH2-dominierte Entzündung unterdrücken [51]. Durch *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* LKM512 wurde bei erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis der Juckreiz, sowie der Dermatologie spezifische Quality of life Score verbessert. Weiters wies man eine erhöhte Ausschüttung von Kynurenin (siehe auch Abb. 5) nach [52].

Respiratorische Allergien

Asthma bronchiale

Versuche mit auf Ovalbumin (OVA) sensibilisierten, asthmatischen Mäusen bewiesen, dass alle Aspekte des asthmatischen Phänotyps, wie Hyperreaktivität der Bronchien, Antigen-spezifische IgE-Produktion und pulmonäre Eosinophilie durch Gabe von *Bifidobacterium lactis* und *Lactobacillus rhamnosus* an neugeborene Mäuse verhindert werden konnten. Interessanterweise wurde sowohl im darmassoziierten Immunsystem eine Reduktion des allergischen Potenzials nachgewiesen (reduzierte TH2-Cytokinproduktion IL-4 und IL-5 aus den mesenterialen Lymphknoten), als auch in den peribronchialen Lymphknoten, über eine zweifache Vermehrung der Foxp3-ausschüttenden Treg-Zellen [53]. Somit hat die moderne, wissenschaftliche Medizin von heute ein altes Prinzip der TCM bewiesen: **Durch die Regulation des Dickdarms kann die Lunge beeinflusst werden!** Bei einem anderen Versuch wurden erwachsene, mit OVA sensibilisierte Mäuse neun Tage lang oral mit *Lactobacillus Reuteri* behandelt. Daraufhin konnte eine Erhöhung der Treg-Zellen der Milz und nach OVA-Exposition auch in den mediastinalen Lymphknoten beobachtet werden. Die Autoren schlossen daraus, dass die aktivierten Treg-Zellen in die Lunge migrieren können [54].

Diese Studie

- zeigt Evidenz eines funktionalen Zusammenhangs zwischen der Behandlung mit spezifischen Bakterien und erhöhter regulatorischer T-Zell-Aktivität und Hemmung der allergischen Antworten

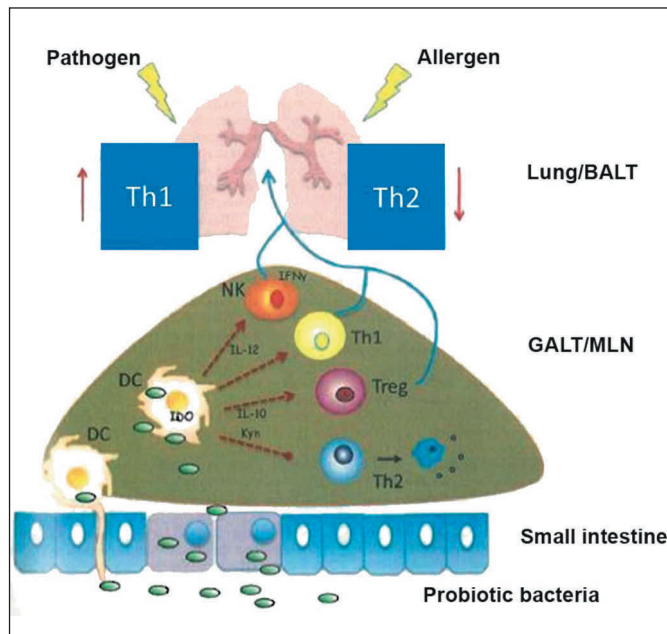


Abb. 5: Aus: Forsythe P. Chest 2011;139(4):901-7

- behauptet, dass zumindest einige Arten von **Laktobazillen** immunregulatorische und antiallergische Effekte im Erwachsenen-Maus-Modell haben und argumentiert gegen das postulierte essential early life „window of opportunity“ für probiotische Therapie.

Forsythe [55] fasste 2011 diese neuesten Forschungsergebnisse sehr übersichtlich zusammen (Abb 5): Die Mikroben des Darms gelangen entweder direkt aus dem Lumen oder über Translokation durch M-Zellen zum GALT (Gut associated lymphoid tissue) bzw. zu den DCs (Dendritische Zellen). Eine Kombination von Signalen aus den Mikroben führt zu phänotypischen Veränderungen der DCs und zur Produktion von TH1 und/oder regulatorischen Mediatoren:

- IL 12 aktiviert TH1-Zellen und IFN- γ -Produktion der NK- (Natural Killer) Zellen.
- Regulatorische Cytokine wie IL-10, TGF- β und Aktivierung von IDO (Indolamin 2,3 dioxygenase) und darauf folgende Produktion von immunologisch aktiven KYN (Kynurenin) aktivieren die Treg-Zellen und zerstören TH2-Zellen.
- Nach immunologischer Challenge der Atemwege (z. B. durch Allergenexposition) wandern Zellen, die im GALT und MLN (Mesenteriale Lymphknoten) aktiviert wurden, zur respiratorischen Mucosa (BALT), wo sie protektive und antiinflammatorische Mechanismen aktivieren und die TH2-Immunantwort reduzieren.

Stockert et al. [56] von der Österreichischen Gesellschaft für Akupunktur publizierten schon 2007 in *Pediatr Allergy Immunol* eine klinische Studie zur Wirkung von Probiotika plus Akupunktur bei asthmatischen Kindern. Ziel der Studie war es, die konventionelle Asthmatherapie mit komplementären Methoden zu verbessern. Weil TCM nicht nur aus Akupunktur besteht und man in China zur Asthmabehandlung niemals nur Akupunktur allein, sondern auch chinesische Kräutertherapie verwendet und strenge Ernährungsratschläge gibt, sollte aus statistischen Gründen, um zu viele Variable zu vermeiden, Akupunktur mit Probiotika anstelle von chinesischer Kräutertherapie kombiniert werden. Damit konnte man auch dem Aspekt der Beziehung Lunge – Dickdarm gerecht werden. Die probiotische Therapie wurde in der TCM nämlich schon 1789 n. Chr. von Wu Tang beschrieben [57]. Eine Substanz namens **Jin zhi** wurde aus menschlichem Stuhl gewonnen, der in einem tönernen Topf versiegelt, drei Jahre in der Erde vergraben wurde. Nach drei Jahren war diese Substanz zu einer „Goldenen Flüssigkeit“ geworden und wurde gemeinsam mit chinesischen Kräutern verabreicht. Indikationen waren damals Flushes, Diarrhöen und Engegefühl im Thorax, also durchaus vergleichbar mit Urticaria, Asthma und Nahrungsmittelallergien.

Daher erhielten in unserer randomisierten, Plazebo-kontrollierten, doppelt verblindeten Pilotstudie 17 asthmatische Schulkinder Laserakupunktur und Probiotika (*Enterococcus faecalis*) bzw. Sham-Akupunktur (mit einem identen Laserstift ohne Lichtemission) und Plazebo-Probiotika. Nach zehnwöchiger Therapie kam es in der TCM-Gruppe zu einer signifikanten Verbesserung der Peak-Flow-Variabilität als Maß für die bronchiale Hyperreaktivität (SD) $-17,4\%$ (14,2) im Vergleich zu $+2,2\%$ (22,6) in der Kontrollgruppe ($p = 0.034$). FEV1 und Quality of Life Kriterien konnten keine signifikanten Unterschiede zeigen. Als exploratorisches Ergebnis fiel eine deutliche Reduktion der Tage mit akuten respiratorischen Infekten (1,14 vs. 2,66 $p = 0,18$)

in den Wintermonaten November bis Februar, in denen diese Studie durchgeführt wurde, auf.

Unsere Ergebnisse wurden durch eine Studie an Kindern mit Asthma und allergischer Rhinitis bestätigt, bei der sich nach Gabe von *Lactobacillus Gasseri* die Peak-Flow-Rate und die Lungenfunktion signifikant verbesserten, sowie signifikant weniger Augen- und Nasensymptome auftraten und eine kumulative Tendenz zu weniger Asthma und Rhinitis-Episoden zu beobachten war [58]. Ähnliche Studien fanden signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion bei asthmatischen Kindern [59] sowie längere symptomfreie Intervalle [60]. Es folgten noch weitere Studien mit Probiotika mit unterschiedlichen Ergebnissen. Obwohl der Einfluss des Mikrobioms auf die TH1/Th2-Balance anerkannt ist, konnten systematische Reviews [61] bis heute keine eindeutige Evidenz der Wirksamkeit von Probiotika bei bereits bestehendem Asthma bronchiale belegen. Zu viele Fragen bezüglich Klassen, Spezies, Arten von Probiotika, sowie Dosierung und Kombination verschiedener Pro- bzw. Präbiotika sind noch unbeantwortet und bilden derzeit eine aufregende Herausforderung für die internationale Forscher Community. Mit weiteren Studienergebnissen ist in kürzester Zeit zu rechnen.

Allergische Rhinitis

Immer mehr publizierte randomisierte Doppelblindstudien zeigen einen positiven Effekt von Probiotika bei der allergischen Rhinitis.

Saisonale allergische Rhinitis: Kurzeiteinnahme von *Lactobacillus paracasei* ST11 verbesserte die nasale Verstopfung und den nasalen Juckreiz und führte zur Reduktion von IL-5 und Serum IgG4 bei Erwachsenen mit Gräserpollenallergie [62]. Eine Kombination von *Lactobacillus GG* und *Lactobacillus Gasseri* verbesserte den Symptomen-Score für nasale Verstopfung und den Symptom-Medikamente-Einnahmescore bei saisonaler allergischer Rhinitis nach neunwöchiger Einnahme. Zusätzlich beobachtete man eine signifikante Reduktion der TH2-Cytokine IL-4 und IL-5 [63].

Bei der **perennialen allergischen Rhinitis** verbesserte eine 30-tägige Einnahme von *Lactobacillus Casei* LP-33 den Quality of Life Score signifikant ohne Nebenwirkungen [64]. *Lactobacillus paracasei* LP33 verbesserte ebenfalls bei Hausstauballergikern den Quality of Life Score signifikant im Vergleich zu Plazebo, sowohl als lebende als auch durch Hitze abgetötete Variante [65]. Ein systematisches Review vom Juli 2015 über elf RCTs kommt zu dem Schluss, dass Probiotika den Quality of Life Index und die nasalen Symptome verbessern können, jedoch wegen der großen Heterogenität der bisherigen wenigen Studien zur Prophylaxe und Therapie von allergischer Rhinitis noch nicht generell empfohlen werden können [66].

Nahrungsmittelallergien

Die Zunahme von lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen auf Nahrungsmittel in den letzten Jahren ist alarmierend. Auch hier steht die Rolle des Mikrobioms bei der Toleranzentwicklung/Toleranzverlust im Zentrum aktuellster Forschung. Orale Toleranz ist ein Prozess, bei dem das Immunsystem die mukosale und systemische Nicht-Beantwortung von oralen Nahrungsmittelantigenen fördert. Dieser Prozess ist komplizierter als angenommen. Man weiß bereits, dass Nahrungsmittelantigene zunächst über Transcytose via M-Zellen (spezielle Epithel-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2614845>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2614845>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)