

✉ K. Stockert

Allergie und das Mikrobiom des Darms – Teil 1

Allergy and the microbiome of the intestine – part I

Von der Hygiene-Hypothese zur Mikroflora-Hypothese

Seit 2.000 Jahren kennt die chinesische Medizin den Zusammenhang zwischen Lunge und Dickdarm. Nach den Prinzipien der Fünf Wandlungsphasen impliziert jegliche Behandlung des Yin-Organs Lunge (bzw. des Respirationstraktes) eine Regulation und Mitbehandlung des gekoppelten Yang-Organs, des Dickdarms. Nicht nur diese beiden Organe sind dem Element Metall zugeordnet, sondern auch die Haut als zugehörige Körperschicht und die Nase als Öffner.

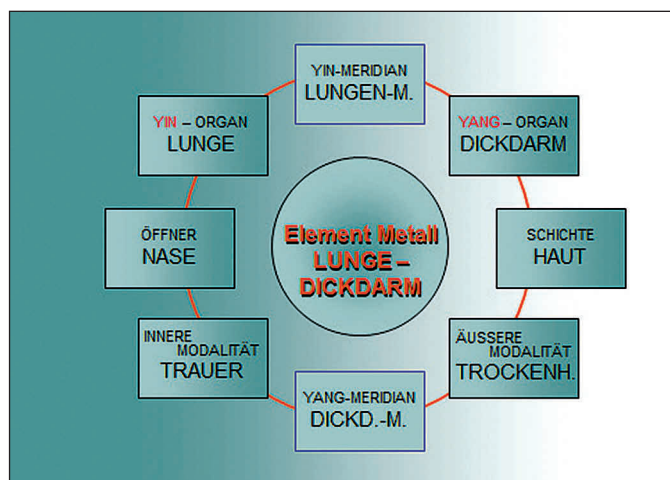


Abb. 1: Element Metall (aus Nissel H, Schiner E. Akupunktur, eine Regulations-therapie, Facultas, 1991)

Bei genauerer Betrachtung fällt auf, dass sämtliche Erkrankungen des „allergischen Marsches“ in das Element Metall fallen. Sowohl Bauchschmerzen und Ekzeme im Säuglingsalter als auch allergische Rhinitis bis hin zum Asthma sowie Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen werden dem Element Metall zugeordnet.

Diese Interaktion von Lunge und Dickdarm wurde in den letzten Jahrzehnten auch von der „modernen“ Wissenschaft wiederentdeckt. Nachdem epidemiologische Studien gezeigt hatten, dass sich die steigende Allergieprävalenz indirekt proportional zu besserer Hygiene, kleinerer Familiengröße und westlichem Lebensstil verhält, postulierte Strachan [1] die „Hygiene-Hypothese“, die die Wichtigkeit des Kontaktes zu Mikroben (auch zu Infektionskrankheiten) in der Kindheit für die Entwicklung eines gesunden Immunsystems herausstreicht.

Die ISAAC Studie [2] untersuchte 1994 und 2003 ca. 500.000 Kinder weltweit. Die Autoren beobachteten, dass die Rate der allergischen Kinder 1994 in den englischsprachigen Ländern am höchsten war (z. B. litten 19 % in Neuseeland unter allergischer Rhinoconjunktivitis, aber nur 5 % der Kinder aus Rumänien), während neun Jahre später – 2003 – Länder aus dem ehemaligen Ostblock bzw. Afrika, Asien nachgezogen hatten. So war 2003 die Rate der rumänischen Kinder mit allergischer Rhinoconjunktivitis bereits 14 %, während die Prävalenz bei neuseeländischen Kindern nicht mehr weiter zugenommen hatte.

Bei Untersuchungen an allergischen und nicht-allergischen Kindern erkannte Björkstén [3] schon 1999 eine unterschiedliche Zusammensetzung der kindlichen Darmflora. Der Stuhl nicht-allergischer Kinder enthielt eine wesentlich höhere Menge an physiologischen Darmbakterien wie *Lactobacillen* und *Bifidusbakterien*, als der

Stuhl allergischer Kinder, die wiederum eine größere Menge an pathologischen *Staphylococcus aureus* und *Clostridien* beherbergten. Diese Beobachtung nutzte der Finne Kalliomäki [4] in einer klinischen Studie aus und verabreichte schwangeren Frauen mit Allergien in der 36.–40. Schwangerschaftswoche und deren Babys im ersten halben Lebensjahr *Lactobacillus GG*. Bei einer Nachuntersuchung der Kinder mit zwei Jahren zeigte sich in der Verum-Gruppe eine halbierte Häufigkeit (23 % der Kinder) von atopischem Ekzem, der ersten Manifestation im allergischen Marsch, gegenüber 46 % in der Placebo-Gruppe. Erstmals war es also gelungen, präventiv das Auftreten von allergischem Geschehen bei genetisch prädisponierten Kindern zu reduzieren. Nachuntersuchungen im vierten Lebensjahr [5] brachten ähnliche Ergebnisse, jedoch im sechsten Lebensjahr konnte keine Reduktion der Häufigkeit des Auftretens einer Rhinoconjunktivitis beobachtet werden [6]. Kalliomäkis Studien waren so bahnbrechend, dass sie sehr oft von anderen Autoren in ähnlicher Form wiederholt wurden. Kukkonen [7] zeigte 2007 anhand von 1.223 Müttern mit Hochrisikokindern eine signifikante Reduktion des atopischen Ekzems sowie eine Reduktion von IgE-assoziierten Erkrankungen bei Zweijährigen, nachdem sie Pro- und Präbiotika (Galactooligosaccharide) erhalten hatten. Durch diese Studien wurde die „Hygiene-Hypothese“ in die „Mikroflora-Hypothese“ umgewandelt, die mangelhafte Besiedlung des kindlichen Darmes und Veränderungen der intestinalen Kolonisierung mit physiologischen Darmbakterien für eine mangelnde Immuntoleranzentwicklung und -erhaltung verantwortlich macht.

Das Mikrobiom als endokrines Organ

Nach Analyse entsprechender Systematic Reviews, die 2012 und 2013 publiziert wurden, kam man ganz aktuell im Juni 2015 zum Schluss, dass die Gabe von Pro/Präbiotika als die vielversprechendste Intervention zur Prävention des atopischen Ekzems bei Kleinkindern gilt [8]. Auch die World Allergy Organization WAO [9] empfahl im Jänner 2015 in ihren Guidelines die Anwendung von Probiotika zur Prävention von Ekzem bei Hochrisikokindern (Kinder mit einem allergischen Familienmitglied 1. Verwandtschaftsgrades), sowohl während der Schwangerschaft als auch während des Stillens und in der Kindheit. Evidenz, dass auch Allergien im Respirationstrakt durch perinatale Gabe von Probiotika verhindert werden können, gibt es derzeit noch nicht [9, 10], obwohl die wissenschaftliche Forschung dieses Thema zu einem Hauptfokus macht. Derzeit sind weltweit mehr als 50 registrierte Studien im Gange, die die Wirkung von Prä- und Probiotika auf die Prävention von allergischen Atemwegserkrankungen untersuchen. Die Ergebnisse werden mit Spannung erwartet!

Das Verständnis über das Mikrobiom des Darms wurde 2007 mittels neuer Möglichkeiten der speziesspezifischen 16S rRNA Gen Sequenzierung, mit der man nun auch bisher unkultivierbare Bakterien analysieren kann, nochmals revolutioniert [11]. Dem Human Microbiome Project ist es gelungen zu zeigen, dass der menschliche Darm 100 Billionen Mikroorganismen mit mindestens 1.000 verschiedenen Arten enthält, großteils Bakterien, jedoch auch Viren, Pilze und andere Mikroben mit ca. 540.000 Genen (150-mal mehr als menschliche Gene). Mithilfe der „Metagenomics“ wird das Genom der gesamten vorhandenen Mikroben bestimmt, das als Mikrobiom bezeichnet wird und etwa 2 Kilogramm wiegt. Um die Funktion des Mikrobioms besser zu verstehen, reicht das Wissen über die taxonomische Zusammensetzung nicht aus, daher erfolgt die funktionelle Analyse des Transcriptoms mithilfe der „Metatranscriptomics“ und die Untersuchung der Metaboliten und Proteinprodukte mithilfe

der „Metabolomics“. Durch diese Techniken gelingt es immer besser, die enorme Bedeutung des Mikrobioms als „endokrines Organ“ zu verstehen.

Ein Drittel der physiologischen Darmflora ist bei allen Menschen ähnlich, die restlichen zwei Drittel sind für jeden Menschen spezifisch. Somit entspricht die individuelle Darmflora des Einzelnen einer individuellen Identitätskarte [12]. Das humane Mikrobiom besteht im Wesentlichen aus vier Hauptphyla: den Firmicutes, Bacteroides, Proteobacteria und Actinobacteria (Tabelle 1) [13].

Die allererste Aufgabe der Darmflora ist es, komplexe Nahrungsmakromoleküle abzubauen. Dies verbessert die Leistungsfähigkeit der Verdauung und damit die Energieversorgung des Wirts, sichert aber zur gleichen Zeit die gleichmäßige Verteilung von Nährstoffen an die Mikroben. Millionen Jahre der Ko-Evolution haben eine enge Vernetzung der physiologischen und metabolischen Funktionen zwischen Mikroorganismen und Wirt geschaffen, die besonders bei der Betrachtung der Beziehung vom Immunsystem des Wirts zum Mikrobiom deutlich zum Vorschein kommt. Wachsende Evidenz belegt, dass die Darmflora eine wichtige Rolle bei der Reifung des Immunsystems und bei der Abwehr von Infektionen spielt [14]. Besonders in den ersten Lebenswochen „lehrt“ die Darmflora unser Immunsystem, wie es mit harmlosen, aber auch schädlichen Keimen umgehen soll.

Außen – Innen: Wie die Darmflora das Immunsystem kontrolliert

Bei atopischen Erkrankungen herrscht ein Ungleichgewicht von T-Helfer (Th)1/Th2 in Richtung Th2-Zellen mit erhöhter Ausschüttung von Th2-spezifischen Cytokinen (s. Abb. 2) und daraus resultierender IgE Vermehrung [15].

Dieses Ungleichgewicht ist während der Schwangerschaft physiologisch und dient der fetoplazentaren Einheit, die von mütterlichen Th1-Cytokinen nicht abgestoßen werden soll. Studien an Frauen nach habituellen Aborten bewiesen, dass bei jenen Schwangerschaften die Th2-gerichtete Immunmodulation nicht stattfand [16]. Zum Zeitpunkt der Geburt besteht damit jedoch ein Th2-gerichtetes Ungleichgewicht der Th1/Th2-Balance und damit die Gefahr einer verstärkten Th2-Antwort auf neue Antigene mit allergischer Sensibilisierung.

Postpartal triggert die mikrobielle Stimulation durch die Darmflora in physiologischer Weise die vermehrte Differenzierung der Th-Precursor-(ThP-)Zelle in Richtung Th1-Differenzierung über Aktivierung von IL 12 (Abb. 2) und Interferon Gamma (IFN-γ) aus den dendritischen Zellen (DC), wodurch eine Th1/Th2-Balance entsteht und auch die Toleranzentwicklung gefördert wird [17]. Studien an keimfreien Mäusen zeigten eine persistierende Th2-Ausrichtung als Ergebnis von mangelnder Gegensteuerung durch die Darmflora [17, 18] sowie im Vergleich zu Mäusen mit normaler Darmflora, eine mangelnde oder fehlende Entwicklung von Lymphfollikeln, wie Peyer'schen Plaques [18]. Außerdem fand man weniger Tregulatory-

(Treg-)Zellen innerhalb der Peyer'schen Plaques und mesenterialen Lymphknoten, von denen man weiß, dass sie eine Schlüsselrolle bei der Toleranzinduktion mittels IL 10 spielen [19]. Verabreichung von *Bacteroides fragilis* an keimfrei aufgezogene Mäuse führte zu einer Wiederentwicklung des „Gut Associated Lymphoid Tissue (GALT)“ und Toleranzentwicklung, aber nur, wenn die Gabe in der neonatalen Periode erfolgte. *Bacteroides fragilis* induzierten über IL-10-Mechanismen und Treg-Zellen die Entwicklung von oraler Toleranz [17].

Am Menschen verglich Ling [20] den Stuhl von 34 Kindern mit Nahrungsmittelallergie mit dem Stuhl von 45 gesunden Kindern und fand mittels pyrosequenzierender 16SrRNA-Technik bei den allergischen Kindern eine Reduktion der Bacteroidetes, Proteobacteria und Actinobacteria, während die Firmicutes stark vermehrt waren. Auch *Clostridium sensu strictu* (oder cluster 1), sowie *Anaerobacter* waren bei IgE-mediierter Nahrungsmittelallergie gehäuft zu sehen, während auch hier das IL 10 reduziert war. Diese Studie zeigt ganz deutlich, dass eine veränderte kindliche Darmflora mit immunologischen Veränderungen korreliert und zu Nahrungsmittelallergien führen kann.

Definition Pro- und Präbiotika

Definition der Probiotika: Lebende Mikroorganismen, die, wenn sie Menschen in geeigneter Menge verabreicht werden, zum gesundheitlichen Nutzen beitragen.

Definition der Präbiotika: Nicht verdaubare Lebensmittelbestandteile, die ihren Wirt günstig beeinflussen, indem sie das Wachstum und/oder die Aktivität einer oder mehrerer Bakterienarten im Dickdarm gezielt anregen und somit die Gesundheit des Wirts verbessern.

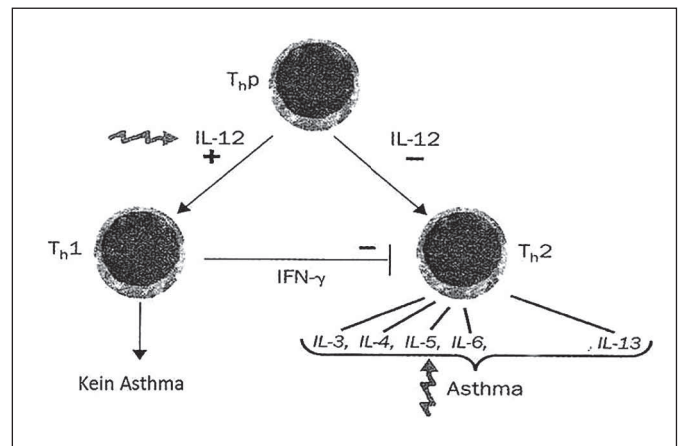


Abb. 2: Differenzierung der CD 4+ Precursor T-Helfer Zelle in TH 1- und TH 2-Zellen

TABELLE 1 Bakterienarten im menschlichen Körper			
Abteilung	Klasse	Charakteristika	Beispiele
Firmicutes	Bacilli; Clostridiae	Gram-positiv; unterschiedlich in der Morphologie (Stäbchen, Kokken, Spiralförmige) und Physiologie (Anaerobier, Aerobier); inkludieren symbiotische und nützliche Bakterien	<i>Lactobacillus</i> ; <i>Ruminococcus</i> ; <i>Clostridium</i> ; <i>Staphylococcus</i> ; <i>Enterococcus</i> ; <i>Faecalibacterium</i>
Bacteroidetes	Bacteroidetes	Gram-negativ; 3 große Klassen, weit verbreitet auch in der Umwelt, inklusive Erde, Meerwasser	<i>Bacteroides</i> ; <i>Prevotella</i>
Proteobacteria	Gammaproteobacteria; Betaproteobacteria Enterobacter	Gram-negativ; inkludieren viele Pathogene	<i>Escherichia</i> ; <i>Pseudomonas</i>
Actinobacteria	Actinobacteria	Gram-positiv; diverse Morphologie, wichtige Antibiotikaproduzenten der pharmazeutischen Industrie	<i>Bifidobacterium</i> ; <i>Streptomyces</i> ; <i>Nocardia</i>

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2616785>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2616785>

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