

Intestinales Immunsystem, Darmflora und Ernährung

Kirsten Grashoff, Frankfurt a. M.

Das korrekte Zusammenspiel von Darmimmunsystem, Darmflora und Ernährung ist für die Gesundheit des Menschen von großer Bedeutung. Wird es gestört, können verschiedene Erkrankungen sowohl innerhalb als auch außerhalb des Darmsystems entstehen. Welche Krankheiten treten bei Störungen auf? Inwieweit sind die drei oben genannten Faktoren ursächlich beteiligt? Diese und weitere Fragen diskutierten die Teilnehmer des 7. Journalisten-Workshops des Instituts Danone für Ernährung e. V. Dieser fand unter dem Titel „Umgeschrieben: Das Drehbuch der Immunabwehr“ in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Ernährungsmedizin und Prävention der Universität Hohenheim am 14. und 15. Juli in Hohenheim statt.

Das intestinale Immunsystem

Der Darm beherbergt das größte Immunorgan des Körpers. Die Oberfläche der Schleimhaut hat in etwa das Ausmaß eines halben Fußballfeldes. Vor allem die Mukosa enthält in ihrer Epithelschicht und in der darunter liegenden Lamina propria unzählige immunkompetente Zellen, zum Beispiel zwei Drittel aller Lymphozyten des Körpers. Damit soll das Eindringen potenziell gefährlicher Bakterien aus dem Darmlumen in den Körper verhindert werden, erläuterte Prof. Dr. Reinhard PABST von der Medizinischen Hochschule Hannover eine wesentliche Aufgabe des Darms. Auf der anderen Seite müssen Nahrungsbestandteile effektiv aufgenommen werden. Das Immunsystem des Darms (vgl. Abb.1) muss diese beiden widersprüchlichen Aufgaben miteinander im Einklang bringen. Dazu dienen anatomische Barrieren, unspezifische Abwehrmechanismen und ein spezifisches Immunsystem. Daran beteiligt sind:

- antigenpräsentierende Zellen, zu denen Epithelzellen (v.a. M-Zellen) und dendritische Zellen der Lamina propria gehören,
- Lymphozyten, die einzeln in der Lamina propria und im Epithel oder organisiert als Lymphfollikel und Peyersche Plaques vorkommen sowie
- Entzündungszellen (Makrophagen, Mastzellen, eosinophile Granulozyten).

Darmflora

Die menschliche Darmflora setzt sich aus mehreren hundert verschiedenen Bakterienspezies zusammen und umfasst eine Gesamtzahl von ca. 10^{12} Bakterien. Damit besitzt der menschliche Organismus etwa 10 Mal mehr Bakterien- als Körperzellen. Wie aber schafft es der Körper, diese ständige bakterielle Bedrohung in Schach zu halten und

zu verhindern, dass Bakterien eindringen und Krankheiten auslösen? Diese Frage beantwortete Prof. Dr. Stephan C. BISCHOFF, Universität Hohenheim. Für die ständige Auseinandersetzung mit der Bakterienmasse im Gastrointestinaltrakt ist der Darm mit einem umfangreichen Immunsystem ausgestattet. Wird die gastrointestinale Barriere gestört, kann dies erhebliche Konsequenzen für den Menschen haben. Bei einem kompletten Verlust der Darmbarriere kann es zu schweren, akuten Entzündungsreaktionen kommen, in deren Folge pathogene Keime in den Körper einwandern, eine Sepsis auslösen und letztendlich zum Tod führen können. Dies sei häufig bei Intensivpatienten der Fall. Multiorganversagen auf Grund einer fulminanten Infektion sei die häufigste Komplikation auf Intensivstationen.

Beim teilweisen Verlust der Barrierefunktion können sich chronische Erkrankungen manifestieren wie zum

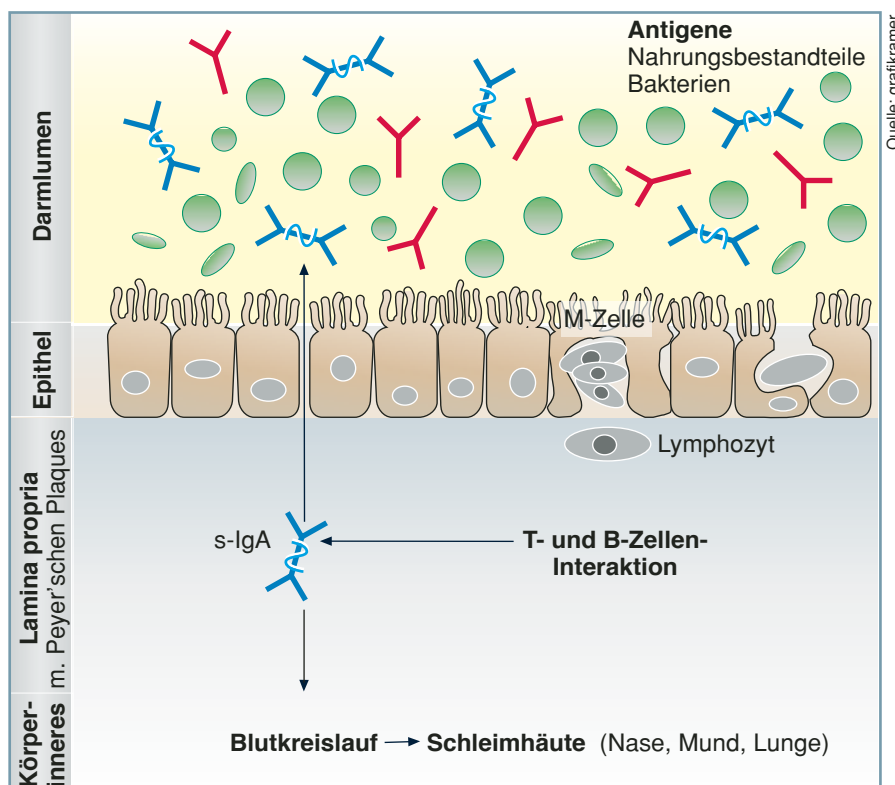


Abb. 1: Vereinfachte schematische Darstellung des intestinalen Immunsystems

Beispiel Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, Reizdarmsyndrom und andere funktionelle Darmerkrankungen, rheumatische oder infektiöse Erkrankungen oder Allergien, berichtete BISCHOFF.

Intestinales Immunsystem, Darmflora und Ernährung

Allerdings ist die Beziehung zwischen intestinale Immunsystem, Darmflora und Ernährung laut BISCHOFF bisher nur unzureichend bekannt. Es stellt sich die Frage, welchen Stellenwert unsere Darmflora innerhalb des Organismus hat? Man vermutet, dass sie zum einen bei der Förderung und Regulierung der Verdauung eine Rolle spielt. Zum anderen könnte sie das Immunsystem an bakterielle Angriffe gewöhnen und es lehren, damit umzugehen. Denn ein Fehlen solcher bakteriellen Stimulation führt zu einer Funktionseinschränkung der normalen Immunabwehr. Ein Verlust der Kontrolle über die Darmflora ist hingegen mit erheblichen negativen Folgen für die Gesundheit verbunden (s. o.). Ob damit die wesentlichen Funktionen der Darmflora vollständig erfasst sind, könne derzeit allerdings nicht abschließend beantwortet werden.

Die Ernährung, so vermutet man, kann sowohl die Darmflora als auch das Immunsystem positiv beeinflussen – zum einen über Prä- bzw. Probiotika, zum anderen durch die so genannte Immunonutrition, erklärte BISCHOFF. Unter letzterer versteht man eine besondere Form der Ernährungstherapie. Die Bezeichnung „Immunonutrition“ wird für die klinische Ernährung genutzt, die spezielle, die körpereigenen Abwehrkräfte stärkende Wirkstoffe (Immunonutrients) enthält. Dazu zählen die Aminosäuren Arginin und Glutamin, Omega-3-Fettsäuren, die Vitamine C und E und sekundäre Pflanzenstoffe wie Phytosterole. Denkbar wäre der Einsatz u. a. bei Intensivpatienten im Krankenhaus oder aber zur Prophylaxe, zum Beispiel bei chronischen Entzündungen wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa oder KHK. Auch alle anderen Situationen, in denen die gastrointestinale Barriere gestärkt werden muss, sind laut BISCHOFF mögliche Einsatzgebiete. Klinische Daten zeigen, dass Infektionsrate, Beatmungsdauer und Liegedauer signifikant reduziert werden, wenn die Patienten zusätzlich zur Therapie eine Immunonutrition erhalten.

Allerdings setzen bisher weniger als 10 Prozent der deutschen Krankenhäuser entsprechende Produkte ein, so BISCHOFF. Weitere Hindernisse sieht er darin, dass in nur wenigen deutschen Krankenhäuser ein Ernährungsteam arbeitet. Die Empfehlungen zur Immunonutrition, die in den Leitlinien zur Enteralen Ernährung aufgeführt sind, seien den behandelnden Medizinern kaum bekannt. Und erschwerend komme hinzu, dass Studien an Intensivpatienten aus ethischen Bedenken kaum realisierbar sind.

Krankheitsbilder

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Einer neuen Hypothese zufolge führt eine Störung des intestinalen Darmsystems zur Entstehung der chronisch-entzündlichen Darmkrankheiten (CED) Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, berichtete Prof. Dr. Eduard STANGE vom Stuttgarter Robert-Bosch-Krankenhaus. Bei Biopsien findet man vitale Bakterien direkt auf den Epithelzellen, dagegen finden sich diese bei Gesunden auf der Schleimschicht. Eine Schlüsselrolle dabei spielen die so genannten Defensine. Die körpereigenen antimikrobiellen Peptide werden als wichtiger Teil des angeborenen Immunsystems im Darmepithel exprimiert und tragen beim gesunden Menschen zur Aufrechterhaltung der intestinalen Mucosabarriere bei. Sie können bereits in äußerst geringen Konzentrationen gram-negative und gram-positive Bakterien, aber auch Mykobakterien sowie Pilze (z. B. Candida), Viren (z. B. Herpes) und Protozoen (z. B. Giardia lamblia) effektiv abtöten.

Bei Menschen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen hingegen scheint das Defensinabwehrsystem defekt zu sein. Studienergebnisse zeigen, dass bei Erkrankten die körpereigene antibakterielle Aktivität deutlich geringer ist als bei Gesunden. Die Folge: Bakterien wandern langsam und permanent in die Darmschleimhaut ein und setzen eine Signalkaskade in Gang, die zu einer Entzündung führt. Dass der Morbus Crohn symptomatisch immer auf ein Darmkompartiment beschränkt ist, lässt sich mit zwei unterschiedlichen Defensin-Gruppen erklären, so STANGE. Alpha-Defensine sitzen in den Paneth-Zellen des Dünndarms, Beta-Defensine in

den Epithelzellen des Dickdarms. Je nach Lokalisation haben die Defensine vermutlich unterschiedliche Effekte. Fehlen sie, verursachen sie wahrscheinlich verschiedene Krankheitsbilder. Besonders gut sei die Hypothese für den Crohn im Ileum belegt: Bei einer Mutation der NOD2-Rezeptors, der in den Defensinbildenden Paneth-Zellen sitzt, ist das Risiko für die Erkrankung um den Faktor 40 erhöht. Die Defensinexpression bei Patienten mit dieser Mutation ist um 80 bis 90 Prozent niedriger als bei Gesunden. Dieser Zusammenhang ließ sich auch im Tierversuch nachweisen. Mäusen, bei denen der NOD2-Rezeptor ausgeschaltet wurde, fehlt der größte Teil der Defensine. Auch beim Crohn im Kolon sind die dort typischen Beta-Defensine während der Entzündungsphase deutlich vermindert.

Wissenschaftlich noch nicht bewiesen ist, ob die beeinträchtigte Defensinbildung auch tatsächlich zu einer verminderten antibakteriellen Aktivität der Darmschleimhaut führt. Dennoch ist nach Meinung STANGES ein Defensinmangel das derzeit plausibelste Konzept für die Pathogenese des Morbus Crohn. Künftig könnten seiner Meinung nach bestimmte Substanzen zur Therapie von CED-Patienten eingesetzt werden, die die Defensinproduktion anregen. In Studien an Epithelzellkulturen wurde bereits festgestellt, dass das probiotische Bakterium E. Coli Nissle ein humanes Beta-Defensin hoch regulieren kann.

Reizdarmsyndrom

Das Reizdarmsyndrom ist eine multifunktionelle Störung des Magen-Darm-Traktes und eines der häufigsten Beschwerdebilder in der allgemeinärztlichen Praxis. Darauf machte Prof. Dr. Michael SCHEMANN, Technische Universität München, aufmerksam. In Deutschland leidet jeder Zehnte – zumindest gelegentlich – unter einem Reizdarm, nur etwa 20 Prozent der Betroffenen suchen einen Arzt auf. Hauptsächlich betroffen sind Personen zwischen 18 und 34 Jahren, Frauen häufiger als Männer. Symptome sind Bauchschmerzen, Durchfall, Verstopfung, aber auch extra-intestinale Symptome wie Kopfschmerzen oder Depressionen werden beobachtet. Organische Ursachen des Reizdarmsyndroms sind bisher nicht bekannt. Man weiß allerdings, so SCHEMANN, dass diese Patienten Schmerzen im Gehirn anders verarbeiten als Ge-

sunde, was vermutlich primär an peripheren Störungen liegt. Eine Rolle dabei spielt das darmeigene Nervensystem. Es überwacht den Magen-Darm-Trakt und informiert das Gehirn über dessen Allgemeinbefinden. Dieser Vorgang findet unbewusst statt. Bei Reizdarm-Patienten kommt es vermutlich zu einer Sensibilisierung einer bestimmten Region im limbischen System und in deren Folge zu einer ständigen Reizüberflutung. Normale Verdauungsvorgänge werden daher als unangenehm und schmerzhaft empfunden. Zusätzliche Hinweise für eine Sensibilisierung ergaben laut SCHEMANN Untersuchungen über die Rezeptoren an den peripheren Endigungen der Darm-Hirn-Nerven: Patienten mit einem hypersensiblen Darm exprimieren verstärkt den Capsaicin-Rezeptor, der für die Weiterleitung schmerzhafter Empfindungen verantwortlich ist.

Offensichtlich spielen auch frühere Entzündungen eine wichtige Rolle. Nachuntersuchungen von Patienten, die an Salmonellen- und Campylobacterinfektionen erkrankt waren, zeigten, dass 7 bis 33 Prozent einen Reizdarm entwickelten. Bei diesem sogenannten postinfektiösen Reizdarm besteht zwar keine Entzündung im Darm, aber die Anzahl der Entzündungszellen ist erhöht sowie die der enterochromaffinen Hilfszellen (Zellen, die sich besonders eng an Nerven schmiegen). Damit einher geht eine erhöhte Ausschüttung des Mediators Serotonin, es kommt zu einer Überaktivierung des enterischen Nervensystems („Bauchhirn“) und das wiederum bewirkt Durchfall. Zusätzlich werden bei großen Mengen an Serotonin Schmerzsensoren aktiviert, die dem Gehirn eine Schädigung vortäuschen und Bauchschmerzen melden. Wann und warum sich nach Infektionen ein Reizdarm entwickelt, ist allerdings noch nicht vollständig geklärt.

Neurodermitis

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Entwicklung zweier Krankheitsgruppen gegensätzlich entwickelt: Bakterielle und virale Infektionen haben deutlich abgenommen, chronische Entzündungserkrankungen wie Allergien deutlich zugenommen, erklärte Prof. Dr. RENZ, Philipps-Universität Marburg. Vor allem bei der Primärprävention von Allergien und Atopien rücken Probiotika immer mehr in den Fokus des Interesses. Studien hätten gezeigt, dass die Gabe von Laktobazil-

len während der späten Schwangerschaft und der Stillphase das Ausmaß einer atopischen Dermatitis/Neurodermitis erheblich reduzieren kann. Bei zwei- bis vierjährigen Kindern von Schwangeren, die in den letzten sechs Wochen vor der Geburt und in der Stillzeit Laktobazillen eingenommen hatten, wurden 50 Prozent weniger Fälle von Neurodermitis beobachtet verglichen mit Kindern, deren Mütter keine Probiotika erhalten hatten. Dies gilt allerdings nicht für respiratorische und andere allergische Erkrankungen, so RENZ. Er wies auch darauf hin, dass die Datenlage nicht ausreicht, um die Empfehlungen zu Allergieprävention zu ändern. Es schade nach heutigem Wissensstand jedoch nicht, Probiotika in der Schwangerschaft einzunehmen. Ob dies tatsächlich einen Effekt habe, müsse aber erst noch bewiesen werden.

Rheumatische Erkrankungen

Zwischen dem Magen-Darm-Trakt und entzündlich rheumatischen Erkrankungen der Gelenke kann ein Zusammenhang bestehen. Wie Prof. Dr. Elisabeth MÄRKER-HERRMANN, Städtisches Klinikum Wiesbaden darstellte, betrifft dies u. a. die Krankheitsgruppe der reaktiven Arthritiden nach Darm- oder Urogenitalinfekten sowie Spondyloarthritiden bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Sie gehen mit Rückenschmerzen einher, befallen große Gelenke und manifestieren sich fern vom Skelett etwa am Darm (Symptome: Durchfall, Bauchschmerzen, Blut im Stuhl), dem Urogenitalsystem, am Auge oder der Haut. Bei der Pathogenese spielen Schleimhautveränderungen des Darms und auch Darmbakterien eine wichtige Rolle. Etwa 11 Prozent der Crohn- und Colitis-Patienten haben eine periphere Arthritis oder Wirbelsäulenerkrankung, die ihnen teilweise mehr zu schaffen macht als die Darmkrankheit.

Akute Infektionen

Bei akuten Infektionen können probiotische Milchsäurebakterien die physiologische Darmflora in ihren Aufgaben unterstützen, bemerkte Prof. Dr. Jürgen SCHREZENMEIR von der Bundesanstalt für Ernährung und Lebensmittel, Kiel. Ihre zusätzliche Gabe reduzierte beispielsweise im Tierversuch die Anheftung von pathogenen E.-coli-Bakterien an die Oberfläche des Darms und die Zellinvasion deutlich. Lebende Bakterien sind dabei er-

heblich effektiver als tote. Wie wirksam probiotische Milchsäurebakterien die Abwehr stärken, zeigte auch ein Tierversuch mit Shigellen, den Erregern der Ruhr. Unter Gabe der Milchsäurebakterien überlebten alle Mäuse die Infektion, während einige Tiere ohne eine solche Zufuhr starben, so SCHREZENMEIR. Weiter führte er aus, dass der Nutzen probiotischer Keime für den Menschen besonders gut belegt sei bei infektiöser Enteritis: Die Symptome würden deutlich gelindert und die Dauer der akuten Infektion um bis zu 1,5 Tage vermindert. Auch normaler Joghurt sei bereits wirksam, doch probiotischer Joghurt reduziere die Durchfalldauer im Vergleich dazu nochmals signifikant.

Probiotika wirken sich vermutlich auch positiv aus auf das Immunsystem des Menschen. Es gibt zudem Hinweise, dass sie den Verlauf von Erkältungen beeinflussen. Studienergebnissen zufolge wirkte sich eine Probiotikagabe zwar nicht auf die Anzahl der Erkältungen aus; sie kann jedoch die Dauer um zwei Tage verringern und den Verlauf mildern.

Fazit

Man muss sehr genau überlegen, bis man auf Grund der neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse wirklich zu alltagstauglichen Empfehlungen kommt, stellte BISCHOFF abschließend fest. Sicher sei, dass es eine enge Wechselbeziehungen zwischen dem Darmimmunsystem, der Darmflora und der Ernährung gibt und dass diese sowohl für die Entwicklung eines normalen funktionstüchtigen Immunsystems als auch für die Entwicklung von verschiedenen Krankheitsformen von zentraler Bedeutung sind.

Die Studienergebnisse zum Einsatz von Probiotika in der Medizin lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Probiotika sind in der Remissions-erhaltung bei Colitis ulcerosa wirksam.
2. Es gibt eindeutige Daten für die Wirksamkeit einer Probiotikagabe bei Neurodermitis und der Rotavirendiar- rhö insbesondere bei Kindern.
3. Beim Reizdarm-Syndrom gibt es erste, noch nicht ausreichend gesicherte Hinweise, dass Probiotika helfen.
4. Für die positive Wirkung der Probiotika bei grippalen Effekten und zur Stärkung des Immunsystems liegen erste Daten vor, aber es besteht weiterer Forschungsbedarf.