

Darm und Immunsystem

Abwehr aus dem Bauch heraus

Stephan C. Bischoff und Stefan Meuer

Der Darm kann mehr als nur Nahrung verdauen und resorbieren. Seit geraumer Zeit weiß man, dass er und seine Bakterien auch für das Immunsystem von großer Bedeutung sind. Welchen Einfluss der Darm auf die Immunabwehr hat und wie sich das Immunsystem zum Zwecke der Prävention und Therapie über den Darm beeinflussen lässt, ist Thema der folgenden zertifizierten Fortbildung.

Unser Immunsystem beruht auf einem komplexen Zusammenspiel von Immunorganen, Zellen und Molekülen. Es ist über den ganzen Körper verteilt und hat im Wesentlichen folgende Aufgaben:

- Abwehr von Krankheitserregern
- Beseitigung von Fremdstoffen (z. B. Toxine)
- Beseitigung von abgestorbenen oder veränderten Zellen, z. B. virusinfizierte Zellen, Krebszellen
- Toleranz gegenüber körpereigenen Strukturen

Diese Aufgaben werden von Leukozyten in Zusammenarbeit mit ortsständigen Zellen und lymphatischen Organen erfüllt. Leukozyten agieren dabei nicht ortsgebunden, sondern nehmen ihre Aufgaben in verschiedenen Körpermilieus wahr – aus diesem Grund bezeichnet man das Immunsystem auch als mobiles Organ.

Funktionell lässt sich das Immunsystem in eine unspezifische (angeborene) und eine spezifische (erworbene) Abwehr gliedern, die sowohl aus zellulären als auch aus humoralen (löslichen) Komponenten bestehen (siehe Tab. 1). Beide

Abwehrsysteme sind eng miteinander verknüpft und arbeiten synergistisch.

Die unspezifische Abwehr – bereits zum Zeitpunkt der Geburt weitgehend funktionstüchtig und daher auch als angeborenes Immunsystem bezeichnet – richtet sich gegen häufig vorkommende Oberflächenstrukturen von Pathogenen, die als pathogenassoziierte molekulare Muster (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) bezeichnet werden. Dazu verfügen u. a. neutrophile Granulozyten, Makrophagen und dendritische Zellen über bestimmte Rezeptoren, die sogenannten pattern recognition receptors (PRR).

Erkennen Zellen des unspezifischen Immunsystems PAMPs (z. B. bakterielles Lipopolysaccharid) auf eingedrungenen Mikroorganismen, so werden diese phagozytiert und zerstört. Gleichzeitig werden Botenstoffe freigesetzt, die weitere Immunzellen anlocken, eine Entzündungsreaktion auslösen und durch die Rekrutierung von Lymphozyten die spezifische Abwehr aktivieren.



Forolia

Die spezifische Abwehr, zu der die B- und T-Lymphozyten gehören, ist zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht ausgereift und wird daher auch als erworbenes Immunsystem bezeichnet. Es

muss zunächst verschiedene Reifungs- und Aktivierungsprozesse durchlaufen, um spezifische Abwehrmechanismen zu entwickeln. Während B-Lymphozyten vor allem der Produktion von Immunglobulinen dienen, sind T-Lymphozyten

die lebenslang einen effektiven Immunschutz darstellen.

Das Immunsystem wird bei der Abwehr von Pathogenen von biologischen und physikalischen Schutzbarrieren wie der intestinalen Mikrobiota (früher Darmflora genannt), dem Mukus und den Epithelverbänden unterstützt. Kann ein Pathogen diese Barrieren überwinden, so wird es vom unspezifischen Immunsystem auf verdächtige Oberflächenstrukturen (PAMPs) überprüft. Werden solche Strukturen gefunden, wird das Pathogen von neutrophilen Granulozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen aufgenommen, degradiert und dem spezifischen Immunsystem präsentiert.

Gliederung des Immunsystems		
Komponenten	Unspezifische (angeborene) Abwehr	Spezifische (erworbene) Abwehr
Zellulär	<ul style="list-style-type: none"> • Monozyten/Makrophagen • Granulozyten (eosinophile, basophile, neutrophile) • Dendritische Zellen • Natürliche Killerzellen • Mastzellen 	<ul style="list-style-type: none"> • B-Lymphozyten • T-Lymphozyten
Humoral	<ul style="list-style-type: none"> • Komplementsystem • Zytokine • Enzyme (z. B. Proteasen, Lipasen, Nukleasen) • Defensine • Sauerstoff und Stickstoff-Radikale 	<ul style="list-style-type: none"> • Antikörper (Immunglobuline)

Modifiziert nach [1]

Tabelle 1

für die Steuerung der humoralen Immunantwort sowie die Immunantwort im Allgemeinen und die zellvermittelte Zytotoxizität zuständig.

Lymphozyten exprimieren spezifische Rezeptoren, mit jeweils nur einer Antigen-spezifität. Diese Rezeptoren werden durch Rekombination verschiedener Genabschnitte erzeugt. Dabei entsteht eine enorme Vielfalt von Lymphozyten, die sich hinsichtlich ihrer spezifischen Rezeptorvariante unterscheiden. Lymphozyten mit Rezeptorvarianten, die auf körpereigene Oberflächenstrukturen passen, werden frühzeitig eliminiert. So wird sichergestellt, dass das Immunsystem keine körpereigenen Strukturen angreift. Übrig bleiben mehr als 100 Millionen Varianten,

Die Schnittstelle zwischen unspezifischem und spezifischem Immunsystem bilden die dendritischen Zellen. Neben der Phagozytose von pathogenen Mikroorganismen sind sie in besonderer Weise zur Antigenpräsentation befähigt. Haben sie Pathogene aufgenommen, wandern sie über afferente Lymphgefäße zu regionalen Lymphknoten. Dort präsentieren sie an ihrer Oberfläche Fragmente der aufgenommenen Pathogene (Antige-

Unspezifische und spezifische Immunreaktion lassen sich nicht strikt voneinander trennen, sondern laufen koordiniert ab.

ne) zusammen mit co-stimulatorischen Molekülen. In Kombination mit dem Antigen liefern co-stimulatorische Moleküle Signale, die T-Lymphozyten zur Vermehrung und Differenzierung in verschiedene T-Effektorzellen stimulieren. Als T-Helfer (TH)-Zellen aktivieren sie u. a. B-Lymphozyten, die einen zum Antigen passenden Rezeptor aufweisen. Aktivierte B-Lymphozyten beginnen sich zu teilen und in Plasmazellen umzuwandeln. Letztere produzieren daraufhin spezifische Antikörper (Immunglobuline, Ig) in großer Menge und sezernieren sie in löslicher Form. Die in Körperflüssigkeiten gelösten Immunglobuline können durch Neutralisierung, Opsonierung (Bedeckung der Erregeroberfläche mit Ig und dadurch Markierung für Phagozytose) und Aktivie-

zung des Komplementsystems Pathogene unschädlich machen.

Beim Erstkontakt mit einem Pathogen dauert es etwa 4 bis 7 Tage, bis spezifische Abwehrmechanismen des erworbenen Immunsystems die Infektion bekämpfen können. Bis die spezifische Abwehr greift, muss das unspezifische Immunsystem die Vermehrung des Pathogens eindämmen.

Ist die Primärinfektion erfolgreich bekämpft, entwickeln sich einige B- und T-Lymphozyten zu sogenannten Gedächtniszellen, die jahrelang erhalten bleiben. Im Falle eines erneuten Eindringens des gleichen Pathogens können dann in kürzerer Zeit große Mengen von Immunglobulinen und T-Effektorzellen produziert werden – ein Prinzip, auf dem auch aktive Impfungen basieren.

Da sich das spezifische Immunsystem im Laufe des Lebens mit unterschiedlichsten Pathogenen auseinandersetzt, steigt seine Leistungsfähigkeit mit zunehmendem Alter. Ab der Pubertät ist das erworbene Immunsystem schließlich voll ausgebildet und leistungsfähig. Im höheren Alter steigt die Infektanfälligkeit dann wieder an; gleichzeitig sind Veränderungen hinsichtlich der Zusammensetzung und Funktion einzelner Teile des Immunsystems zu beobachten [2–4].

Außer dem Lebensalter hat auch der Lebensstil einen Einfluss auf das Immunsystem und die Infektanfälligkeit. Folgende Faktoren können negative Auswirkungen auf die Resistenzlage haben:

- chronischer Alkoholmissbrauch [5]
- Zigarettenkonsum [6]
- Stress (hormonale Beeinflussung der Immun- und Entzündungsreaktion durch Glukokortikoide und Catecholamine) [7]
- chronische Erkrankungen [8]
- bestimmte Medikamente wie Immunsuppressiva [8]
- inadäquate Ernährung [8]

Studien zeigen, dass sich Entzündungsprozesse, als Ausdruck einer Immunreaktion, durch Ernährungsfaktoren beeinflussen lassen. So kann eine westliche Ernährungsweise mit einem hohen Anteil

an z. B. rotem Fleisch und Süßwaren im Gegensatz zu pflanzlicher Kost die Blutspiegel von Entzündungsmarkern steigern. Für manche sekundäre Pflanzenstoffe wie z. B. Beta-Karotin ist in Studien außerdem ein immunstimulierender Einfluss gezeigt worden [9].

Intestinale Abwehr

Die Oberfläche des Dünndarms beträgt über 200 m² und ist damit etwa 100-mal so groß wie die der Haut. Die enorme Fläche dient der Resorption von Nährstoffen und Flüssigkeit, sie stellt gleichzeitig aber auch ein großes Areal dar, über das Mikroorganismen eindringen können. Um dies zu verhindern, verfügt der Darm über mehrere Verteidigungslinien, die aus Darm-Mikrobiota, Darmschleimhaut und dem Darm-assoziierten Immunsystem bestehen. Diese bilden eine funktionelle Einheit, welche heute unter dem Begriff Darmbarriere zusammengefasst wird.

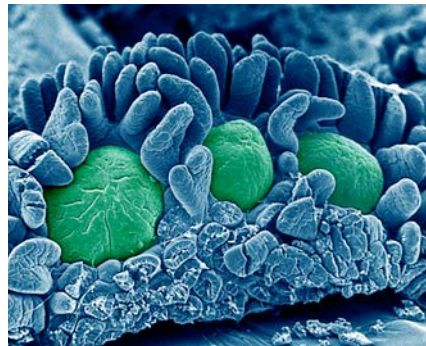


Abb. 1: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme dreier Peyer-Plaques

Die intestinale Mikrobiota besteht überwiegend aus Bakterien, die apathogen oder allenfalls fakultativ pathogen sind. Die Bakterien der Darm-Mikrobiota übernehmen zentrale Funktionen für die Gesundheit des Menschen. Sie konkurrieren z. B. mit Krankheitserregern um Nährstoffe und Adhäsionsstellen an der Darmwand (Kolonisationsresistenz). Darüber hinaus produzieren sie teilweise antibakterielle Stoffe, die das Wachstum anderer Bakterien hemmen. Schließlich regulieren sie wichtige Barrierefunktionen im Darm, darunter auch die Funktion des Darm-assoziierten Immunsystems.

Das Epithel der Darmschleimhaut ist ein enger und dichter Zellverbund, der durch

sogenannte Tight Junctions abgedichtet ist. Dieser dichte Zellverbund verhindert einen parazellulären Transit von Stoffen und Mikroorganismen. Eine dem Epithel aufliegende Mukus-Schicht erschwert Mikroorganismen zudem das Anhaften an Epithelzellen. Neben der Barrierefunktion verfügt der Darm über eine eigene Immunabwehr, das Darm-assoziierte Immunsystem (gut-associated lymphoid tissue, GALT).

Die Darmbarriere ist eine funktionelle Einheit, die die Abgrenzung zwischen Darmlumen und Körperinnerem sichert.

S.C. Bischoff

Das GALT stellt die größte Ansammlung von Immunzellen in unserem Körper dar [10]. Ungefähr 70 % der immunologisch aktiven Zellen befinden sich in der intestinalen Mukosa [8]. Damit beherbergt der Darm das größte Immunkompartiment unseres Körpers. Aufgabe des GALT ist es, pathogene Mikroorganismen abzuwehren und dabei gleichzeitig tolerant gegenüber einer Vielzahl von Nahrungsmittelantigenen und nützlichen Mikroorganismen unserer Darm-Mikrobiota zu sein. Zum GALT gehören die Rachen- und Gaumenschleimhäute, der Appendix vermiformis des Blinddarms, die solitären Lymphfollikel des Darms, die Peyer-Plaques und die Lamina propria. Die beiden Letzteren sind durch Lymphgefäße mit den ableitenden mesenterialen Lymphknoten verbunden, bei denen es sich um die größten Lymphknoten unseres Körpers handelt [10]. Die mesenterialen Lymphknoten wiederum verbinden das GALT mit dem restlichen Immunsystem.

Die Peyer-Plaques (siehe Abb. 1) sind für die Immunantwort des Darms von erheblicher Bedeutung. Sie wölben sich mit bloßem Auge erkennbar in die Darmschleimhaut hinein. Durch die Mikrofaltenzellen (M-Zellen), denen Krypten und Zotten fehlen und die nur eine dünne Schleimschicht aufweisen, haben sie engen Kontakt zum Darminhalt. Über die M-Zellen können Makromoleküle, Bakterien und Viren durch Transzytose mit Zellen des lymphatischen Systems in Kontakt gebracht werden. Außerdem besitzt die Basalmem-

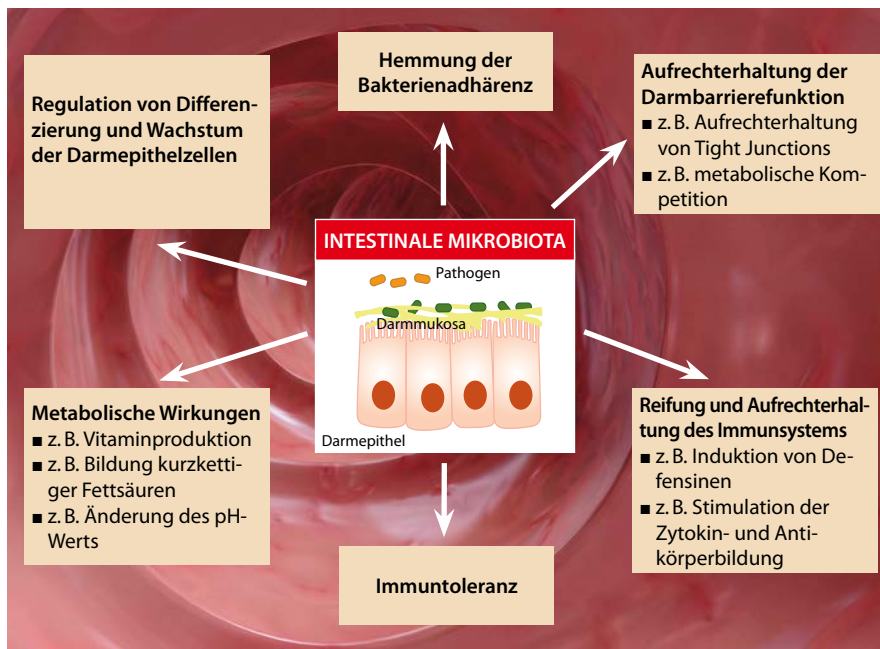


Abb. 2: Einfluss der intestinalen Mikrobiota auf wichtige Funktionen des Wirts

Die Bedeutung der Darm-Mikrobiota für das Immunsystem lässt sich am anschaulichsten bei keimfrei aufgezogenen Labortieren darstellen, die keine Darmbakterien aufweisen. Diese Tiere zeigen eine starke Verkleinerung aller peripheren lymphatischen Organe, geringe Immunglobulinspiegel und verringerte Immunantworten bei erhöhter Infektanfälligkeit [15]. Daher gilt die Mikrobiota als wichtiger Stimulus für die Entwicklung des Immunsystems. Sie kann darüber hinaus das Milieu für Immunzellen beeinflussen und so das Immunsystem modulieren z. B. über die Anregung der Zytokinproduktion von Zellen der Darmschleimhaut [16, 17].

Die Schutzfunktion der Mikrobiota gegenüber pathogenen Mikroorganismen zeigt sich, wenn Bakterien der Mikrobiota z. B. durch Breitbandantibiotika reduziert werden und sich so pathogene Mikroorganismen wie *Clostridium difficile* leichter vermehren können. Die mögliche Folge einer Vermehrung dieser pathogenen Mikroorganismen sind sogenannte Antibiotika-assoziierte Diarrhöen [18].

Im GALT befinden sich 70 % der Immunzellen des Körpers und sie beeinflussen das ganze Immunsystem erheblich.

S. Meurer

Die Balance zwischen einzelnen Bakterienhauptstämmen scheint einen wesentlichen Einfluss auf die Gesundheit zu haben. Abweichungen von dieser Balance (Dysbiose) sind offenbar mit einem erhöhten Risiko für Erkrankungen wie Antibiotika-assoziierte Diarrhöe, Reizdarmsyndrom und Allergien assoziiert [16]. Auch in der Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen wie dem Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa könnte eine veränderte Zusammensetzung der Mikrobiota eine Rolle spielen [12, 19]. Bisher ist jedoch noch ungeklärt, ob die veränderte Mikrobiota für die Krankheit verantwortlich ist oder ob die Darmentzündung zur Veränderung der Mikrobiota führt.

bran Poren, durch die Makrophagen und dendritische Zellen Fortsätze in das Darmlumen stecken können. So können diese Zellen Antigene aus dem Darmlumen aufnehmen und diese den Lymphozyten in der intestinalen Mukosa präsentieren.

Ob eine systemische spezifische Immunantwort ausgelöst wird oder ob das GALT Antigene aus dem Darm toleriert, hängt wahrscheinlich davon ab, in welchem Kontext diese Antigene von dendritischen Zellen aufgenommen und T-Lymphozyten präsentiert werden. Ist das Epithel im Aufnahmebereich intakt, so exprimieren dendritische Zellen nur wenige co-stimulatorische Moleküle. Liegt hingegen eine Epithelschädigung vor, so werden co-stimulatorische Moleküle wie CD80 oder CD40 in hohem Maße exprimiert. Ob T-Lymphozyten ein Antigen tolerieren oder eine systemische Immunreaktion auslösen, hängt also davon ab, ob das Antigen zusammen mit co-stimulatorischen Molekülen präsentiert wird. Die genauen Mechanismen sind allerdings bisher noch nicht vollständig geklärt [10].

Bedeutung der Mikrobiota für die Gesundheit

In unserem Darm leben 100 Billionen hauptsächlich anaerobe Bakterien, die über 1000 Spezies angehören [11, 12]. Während der Magen und der obere Dünndarm

nur gering besiedelt sind, nimmt ihre Zahl in Richtung Dickdarm stetig zu [10].

Die Zusammensetzung der Mikrobiota ist von individuellen Faktoren wie Genotyp, Ernährung und Lebensstil abhängig. Aktuelle Studien deuten aber auch darauf hin, dass sich die Darmbakterien beim Menschen drei Gruppen zuordnen lassen. Diese sogenannten Enterotypen unterscheiden sich hinsichtlich der dominanten Bakterienstämme (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus*). Welche Bedeutung den Enterotypen beigemessen werden kann, ist Gegenstand aktueller Forschung. Sie können unter anderem verschiedene Stoffwechselfvorgänge, darunter die Vitaminproduktion, beeinflussen [13].

Die Bakterien der Darm-Mikrobiota üben entscheidende Einflüsse auf die Gesundheit aus. Dazu gehören:

- Unterstützung beim Abbau bestimmter Kohlenhydrate und Eiweiße [14]
 - Abbau von Toxinen [10]
 - Produktion von Vitaminen [10]
 - Beitrag zur Regulation des Zucker- und Fettstoffwechsels, z. B. durch die Produktion kurzkettiger Fettsäuren [14]
 - Anregung der Darmperistaltik [14]
 - Abwehr von pathogenen Mikroorganismen [14]
 - Immunmodulation [14]
- (zu weiteren Funktionen siehe Abb. 2).

Am Beispiel der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen lässt sich erkennen, welche Auswirkungen es haben kann, wenn das GALT seine Toleranz gegenüber der Mikrobiota verliert. Möglicherweise richtet sich die Entzündungsreaktion nicht gegen Zellen der Darmschleimhaut, sondern gegen die normale Darm-Mikrobiota. Neuere Daten lassen vermuten, dass die Ursache dafür wahrscheinlich eine Abwehrschwäche des unspezifischen Im-

Zahlreiche Studien belegen die Bedeutung der Darm-Mikrobiota für die Gesundheit.

munsystems und/oder eine Störung der Darmbarriere ist [20]. Dadurch könnten Bakterien der Mikrobiota in den Körper eindringen und dort eine systemische Immunreaktion auslösen. Wahrscheinlich wird durch die daraufhin eingeleitete Entzündung auch die Darmschleimhaut geschädigt [21].

Beeinflussung des Immunsystems über den Darm

Neben zahlreichen anderen Faktoren beeinflusst auch die Ernährung das Immunsystem. Die Zufuhr von Nährstoffen wie Eiweiß, Glukose, mehrfach ungesättigten Fettsäuren und sekundären Pflanzenstoffen sowie von Vitaminen und Spurenelementen in ausreichender Menge spielt eine wichtige Rolle für dessen Funktion. Sie ermöglicht die Bereitstellung von Ausgangsmaterial für die Produktion und Erneuerung von zellulären und humoralen Bestandteilen des Immunsystems und trägt so zu einer normalen Immunfunktion bei. Spurenelemente und Vitamine können immunmodulatorisch wirken; so sind Zink und Selen u. a. notwendig für die normale Funktion von natürlichen Killerzellen, während die Antikörperproduktion u. a. durch Eisen, aber auch die Vitamine B6 und B12 beeinflusst werden kann [22 – 29].

Da das GALT einen wichtigen Teil des Immunsystems ausmacht und die Funktion des GALT unter anderem von der Darm-Mikrobiota abhängig ist, kam man schon früh auf den Gedanken, deren Zusammensetzung gezielt zu verändern, um positiven

Einfluss auf die Gesundheit zu nehmen. Eine Möglichkeit besteht in der Gabe von Präbiotika wie zum Beispiel Inulin oder Fructooligosacchariden. Sie fördern das Wachstum von Laktobazillen und Bifidobakterien [30].

Eine andere Möglichkeit ist die Gabe von bestimmten lebenden Bakterien. Diese sogenannten Probiotika können die natürlich vorkommende Mikrobiota bei der Abwehr von Pathogenen unterstützen und abhängig vom jeweiligen Stamm unterschiedliche Einflüsse auf das GALT und darüber hinaus auf die allgemeine Infektabwehr haben. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Probiotika als lebende Mikroorganismen, die einen positiven Gesundheitseffekt haben, wenn sie in ausreichender Menge zugeführt werden [31]. Studien haben eine Reihe von gastrointestinalen und extraintestinalen Effekten von Probiotika gezeigt. Die ausgeübten probiotischen Effekte sind dabei stammspezifisch, lassen sich also nicht von einem Stamm auf einen anderen übertragen.

Mögliche Wirkmechanismen von Probiotika

Nicht-immunologisch

- Konkurrenz mit Pathogenen um Nahrung und Adhäsionsstellen
- Veränderung des pH-Wertes und Schaffung eines ungünstigen Milieus für Pathogene
- Produktion von gegen Pathogene gerichteten antimikrobiellen Substanzen
- Modifikation von pathogenen Toxinen
- Beseitigung von freien Sauerstoffradikalen
- Stimulation der mukosalen Schleimproduktion
- Verbesserung der intestinalen Barrierefunktion (Expression von Tight-Junction-Proteinen)

Immunologisch

- Aktivierung lokaler Makrophagen zur verstärkten Antigenpräsentation an B-Lymphozyten
- Lokale und systemische Verstärkung der Immunglobulin-A-Produktion
- Modulation des Zytokin-Profiles
- Reduktion des Ansprechens auf Nahrungsmittelantigene

Modifiziert nach [32, 33]

Tabelle 2

Die zugrundeliegenden Wirkmechanismen von Probiotika (siehe Tab. 2) können sowohl immunologischer als auch nicht-immunologischer Natur sein und sind Gegenstand aktueller Forschung. Sie bestehen zum Beispiel in einer Stärkung der Darmbarriere, indem probiotische Mikroorganismen mit Pathogenen um Nährstoffe und Adhäsionsstellen konkurrieren und durch Verschieben des pH-Wertes ungünstige Voraussetzungen für deren Wachstum schaffen. Für manche Probiotika sind außerdem die Produktion antimikrobieller Substanzen, eine Verstärkung der mukosalen Schleimproduktion und eine verstärkte Expression von Tight-Junction-Proteinen nachgewiesen. Zu den möglichen immunologischen Effekten zählen die Aktivierung von Makrophagen, eine Veränderung des Zytokin-Profiles und ein vermindertes Ansprechen auf Nahrungsmittelantigene. Diese Effekte von Probiotika auf Zellen des intestinalen Epithel- und Immunsystems sind nach neueren Studien wahrscheinlich sehr viel relevanter als die früher vermuteten Effekte auf die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota.

Klinische Relevanz von Probiotika

Intensiven Forschungsaktivitäten in den letzten Jahren ist es zu verdanken, dass die wissenschaftliche Datenlage für ausgewählte Probiotika mittlerweile zu einer soliden Datenbasis herangewachsen ist und positive gesundheitliche Wirkungen bei bestimmten Symptomen und Erkrankungen inzwischen als wissenschaftlich anerkannt gelten.

Neben dem Reizdarmsyndrom, bei welchem Probiotika 2011 erstmals als mögliche Option für die praktische Anwendung in die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zum Reizdarmsyndrom aufgenommen wurden, gelten Durchfallerkrankungen und Antibiotika-assoziierte Diarrhöen als besonders gut dokumentierte Einsatzgebiete. Der Einsatz senkt hier das Risiko mit überzeugender Evidenz, positive Ergebnisse konnten mit mehreren Stämmen erzielt werden (siehe Tab. 3) [32].

Eine kürzlich erschienene Metaanalyse von 63 randomisierten kontrollierten

Studienlage zum Einsatz von Probiotika bei Durchfall

	Behandlung akuter Durchfall	Prävention akuter Durchfall	Antibiotika-assoziiierter Durchfall (AAD)
L. casei DN-114 001	✓	✓	✓
L. casei Shirota		✓	
L. rhamnosus GG	✓	✓	✓
L. reuteri ATCC 55730	✓		
S. cerevisiae (boulardii)	✓	✓	✓

Modifiziert nach [32]

Tabelle 3

Studien ergab ein signifikant geringeres Risiko für Antibiotika-assoziierte Diarrhöe, wenn gleichzeitig zur Antibiotikagabe Probiotika verabreicht wurden. Allerdings waren die Ergebnisse der einzelnen Studien heterogen und von den verwendeten Probiotika-Stämmen abhängig [34].

Darüber hinaus können ausgewählte Probiotika bzw. probiotische Produkte zum Beispiel bei bestimmten Infektionskrankheiten wie banalen Infekten, bei der Verbesserung von Beschwerden bei Laktose-Maldigestion und bei der Symptomverbesserung bei bestimmten funktionellen Verdauungsbeschwerden einen Beitrag leisten. Weitere günstige Wirkungen sind auch bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (z. B. Colitis ulcerosa) und bei der begleitenden Behandlung von Infektionen mit *Helicobacter pylori* bekannt [35–38]. Auch bei der Prävention und Besserung von allergischen Symptomen liegen positive Daten zu Probiotika vor, die Studienlage ist jedoch uneinheitlich [39–44].

Die stärkste klinische Evidenz für Probiotika liegt bezüglich Verbesserung der Darmgesundheit und Stimulation der Immunfunktion vor.

World Gastroenterology Organisation [32]

Effekte von Probiotika auf das Immunsystem

Methodisch ist der direkte Nachweis einer positiven Wirkung von Probiotika auf das Immunsystem eine Herausforderung. Impfungen eignen sich durch die kontrollierte Simulation eines vermeintlichen „Angriffs“ als Modell für

den Nachweis einer positiven Wirkung auf das Immunsystem. Ein Anstieg der Antikörper zum Beispiel gegen einen geimpften Influenzastamm kann als Verbesserung der Immunantwort gewertet werden.

Eine Reihe von Studien zeigt, dass die Antikörperantwort auf Impfungen durch Probiotika verstärkt werden kann. Beispiele dafür sind:

- Bei Kindern verstärkt L. casei GG die Immunantwort auf eine Rotavirus-Impfung [45].
- Bei Erwachsenen verbessert L. rhamnosus GG oder L. acidophilus CRL 431 sowie Bifidobacterium animalis BB-12 bzw. L. casei 431 die Antikörpertiter nach Impfungen [46, 47].

In zwei randomisierten Doppelblindstudien mit insgesamt 308 älteren Teilnehmern über 70 Jahre wurde die Wirksamkeit eines Joghurt drinks mit L. casei DN-114 001 auf die Antikörperspiegel nach Grippeimpfung untersucht. In beiden Studien wurden in der Probiotikagruppe höhere Antikörpertiter beobachtet als in der Vergleichsgruppe [48].

Dass Probiotika nicht nur Surrogatparameter verbessern, sondern auch die Infekthäufigkeit reduzieren, zeigt eine Metaanalyse. Sie untersuchte den Einfluss von Probiotika auf die Häufigkeit von akuten Infektionen der oberen Atemwege. Die Analyse umfasste 14 randomisierte kontrollierte Studien. Es zeigte sich, dass unter der Verwendung von Probiotika bei statistisch signifikant weniger Personen Infektionen auftraten als in den Kontrollgruppen [49].

Darüber hinaus konnten in mehreren randomisierten Doppelblindstudien in verschiedenen Altersgruppen und Lebenssituationen wie z. B. Schichtarbeit positive Effekte auf Dauer und Schwere banaler Infekte gezeigt werden [50–56].

Fazit

Der Darm und die Mikrobiota haben wesentlichen Einfluss auf unsere Immunabwehr und Gesundheit. Das Immunsystem des Darms (GALT) ist das größte Kompartiment unseres Immunsystems und beeinflusst über immunkompetente Zellen der Darmmukosa das gesamte Immunsystem des Körpers. Über die Peyer-Plaques steht es in engem Kontakt mit der Darm-Mikrobiota, die von ihm weitgehend toleriert wird. Gleichzeitig kann es schnell reagieren, wenn Pathogene die Darmbarriere überwinden. Die Mikrobiota unterstützt das intestinale Immunsystem bei der Abwehr pathogener Mikroorganismen und kann seine Funktion modulieren. Studien belegen, dass durch die Gabe von Probiotika Einfluss auf die intestinale Barrierefunktion und das Immunsystem genommen werden kann. Dadurch können positive Einflüsse auf die allgemeine Abwehrlage und bestimmte Krankheiten ausgeübt werden.

Literatur unter www.allgemeinarzt-online.de/downloads

Interessenkonflikte: keine deklariert



Prof. Dr. med. Stephan C. Bischoff
Institut für Ernährungsmedizin
Universität Hohenheim,
Stuttgart



Prof. Dr. med. Stefan Meuer
Institut für Immunologie
Ruprecht-Karls-Universität
Heidelberg