



MIKROBIOM UND IMMUNSYSTEM

In den letzten Jahrzehnten ist das Mikrobiom immer mehr in den Fokus der Forschung gerückt. Jüngste Ergebnisse haben gezeigt, dass das Darmmikrobiom einen Einfluss auf zahlreiche Funktionen des menschlichen Körpers hat, wie zum Beispiel die Verdauung, den Stoffwechsel und die Immunabwehr. Das Mikrobiom spielt dabei eine kritische Rolle in der Entwicklung und dem Training des angeborenen sowie des erworbenen Immunsystems.

Das Mikrobiom 2

Das Mikrobiom und
das Immunsystem 3

Das Mikrobiom
stärken 7

Glossar und Quellen 8

Das Mikrobiom

Der menschliche Körper einschliesslich der Haut, des Darms und anderer Schleimhäute ist von Mikroorganismen besiedelt, welche in ihrer Gesamtheit als Mikrobiom bezeichnet werden. Die Zusammensetzung ist variabel und wird von der Ernährung, Krankheiten, Medikamenten und der Immunkompetenz beeinflusst. Das Mikrobiom hat auch einen Einfluss auf den Wirt, zum Beispiel auf den Stoffwechsel und die Immunabwehr.

Der Grossteil der Mikroorganismen lebt in unserem Darm – dort findet man Archaeen, Eukaryoten sowie Bakterien. Einige dieser Bakterienarten scheinen allen Menschen gemeinsam zu sein, dazu kommt bei jedem Individuum eine Mischung von weiteren Arten, die jedem Menschen eigen ist. Die individuelle Zusammensetzung des Darmmikrobioms kann auf genetische Unterschiede zwischen den einzelnen Personen, auf Unterschiede in der Ernährung und auf unterschiedliche Exposition mit den einzelnen Arten zurückgeführt werden.

Im Ökosystem Darm finden sich diverse Mikrohabitate, welche sich durch das Angebot an Substrat, die Passagegeschwindigkeit des Nahrungsbreis sowie im pH-Wert unterscheiden. Jede Nische wird von optimal angepassten Bakterien besiedelt, was zu einer unterschiedlichen Zusammensetzung des Mikrobioms in den verschiedenen Abschnitten des Verdauungstraktes führt.

DIE ZUSAMMENSETZUNG DES MIKROBIOMS ÄNDERT SICH MIT DEM ALTER

SÄUGLING

Eine erste grosse Exposition des kindlichen Immunsystems mit Kommensalen findet während der Geburt statt, indem der Säugling Mikroorganismen aus dem Geburtskanal und der Umgebung aufnimmt. Dazu gehören *E. coli*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. salivarius*, *L. fermentum* sowie verschiedene Staphylokokken und Enterokokken. Werden die Säuglinge gestillt, dominieren Bifidobakterien, allen voran *B. infantis*, *B. breve* und *B. longum*. Verantwortlich dafür sind Oligosaccharide in der Muttermilch, die zu 40 bis 97 Prozent unverdaut ins Kolon gelangen und dort als Nahrung für Bifidobakterien zur Verfügung stehen und deren Wachstum stimulieren. Es gibt in der Muttermilch weitere Moleküle, die einen Einfluss auf das Mikrobiom des Säuglings haben. Babys, die mit Flaschennahrung aufwachsen, haben neben den dominanten Bifidobakterien auch Bacteroides, Staphylokokken, *E. coli* und Clostridien in ihrem Mikrobiom. Sobald den Babys Beikost gefüttert wird oder sie abgestillt werden, kommt es zu gravierenden Veränderungen des Darmmikrobioms und allmählich entwickelt sich ein stabiles Mikrobiom, wie es bei Erwachsenen beobachtet wird.

Die Mechanismen, wie das Immunsystem auf die Kolonisierung mit Mikroorganismen reagiert, sind noch nicht vollständig

verstanden. Das noch nicht vollständig ausgereifte Immunsystem des Neugeborenen scheint mit einer abgeschwächten Immunantwort auf die Kommensalen zu reagieren, sodass es nicht zu einer Entzündung kommt. Diese ersten Begegnungen zwischen den Mikroorganismen und dem Immunsystem des Wirts haben weitreichende und langfristige Auswirkungen auf die Gesundheit des Babys. Epidemiologische Beobachtungen haben gezeigt, dass eine Veränderung des Mikrobioms bei den Müttern oder Neugeborenen zu Krankheiten führen kann, die mit fehlregulierten Barrieren assoziiert sind.

ERWACHSENE

Im Magensaft sind 1000 Bakterienzellen pro Milliliter (ml) nachweisbar – trotz Salzsäureproduktion und einem pH-Wert von 2. Vertreten sind dabei Laktobazillen, Streptokokken, Staphylokokken und Enterobakterien. Auch an der Magenwand würde eine erstaunlich hohe Diversität an Bakterien nachgewiesen. Es fanden sich u. a. Vertreter der Proteobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria und Fusobacteria. Bei mehr als der Hälfte der Probanden wurde auch *Helicobacter pylori* nachgewiesen.

Die Dichte und Diversität der Bakterien nimmt im Verlauf des Dünndarms kontinuierlich zu. Im Duodenum und im Jejunum finden sich neben Laktobazillen, Streptokokken, Staphylokokken und Enterobakterien nun auch Bifidobakterien, und die Anzahl hat sich erhöht auf 10^2 – 10^5 Bakterien pro ml Darminhalt. Im Ileum erhöht sie sich nochmals auf 10^9 pro ml Darminhalt, und es werden auch vermehrt Bacteroides und Clostridien angetroffen. Die höchste Bakteriendichte findet sich im Kolon mit 10^{12} pro Gramm Fäzes. Vertreter von Bacteroides, Bifidobacterium, Eubacterium, Clostridium, Fusobacterium, Peptostreptococcus, Streptococcus, Lactobacillus, Escherichia (v.a. *E. coli*) und Staphylococcus sind hier anzutreffen. Es wird geschätzt, dass 400 bis 500 verschiedene Spezies im Kolon zu finden sind.

ÄLTERE MENSCHEN

Ein herabgesetztes Geruchs- und Geschmacksempfinden im Alter kann zu einer Änderung der Essgewohnheiten führen. Weiter ist die Magensäureproduktion im Alter vermindert, was in einem höheren pH im Magen resultiert, und der Nahrungsbrei braucht bei älteren Menschen länger, um durch den Darm transportiert zu werden. All dies bewirkt eine Veränderung des Darmmikrobioms und äussert sich durch eine Abnahme der Anzahl von Bacteroides und Bifidobakterien sowie in einer reduzierten Diversität innerhalb dieser Gruppen. Gleichzeitig steigt aber die Anzahl der Clostridien, Eubakterien und Fusobakterien, sodass die absolute Bakterienzahl konstant bleibt.

Das Mikrobiom und das Immunsystem

Das menschliche Immunsystem umfasst ein komplexes Netz von angeborenen und erworbenen Komponenten und spielt eine wichtige Rolle bei der Abwehr verschiedener potenziell schädlicher exogener Erreger, welche auf einer Fläche von ca. 400m² mit der Darmoberfläche in Kontakt treten können. Zu der grossen Vielfalt an körperfremden Antigenen gehören zum Beispiel Oberflächenstrukturen auf Bakterien, aber auch gewisse Komponenten in der Nahrung sowie die Strukturen des eigenen Darmmikrobioms.

Die grosse Aufgabe des Darmimmunsystems besteht nun darin, zwischen pathogenen und einer enormen und sich ständig verändernden Fülle von harmlosen Mikroorganismen und Nahrungsmittelbestandteilen zu unterscheiden. Während die Bakterien des Darmmikrobioms sowie Nahrungsbestandteile nicht bekämpft werden sollten, muss gegen pathogene Bakterien vorgegangen werden und auch das Eindringen von Kommensalen in das sterile Körpermilieu muss verhindert werden. An dieser Immuntoleranz, auch orale Toleranz genannt, sind sowohl das angeborene (= unspezifische) sowie das erworbene (= spezifische) Immunsystem beteiligt. Dabei ist die äusserst präzise Regulation des Immunsystems von fundamentaler Bedeutung – funktioniert sie nicht, findet eine ständige aktive Immunantwort statt, was zu einer chronischen Entzündung und somit zur Schädigung des Wirts führt. Die genauen Mechanismen, welche für diese Immuntoleranz verantwortlich sind und wie zwischen dem Mikrobiom und pathogenen Bakterien unterschieden wird, sind noch nicht vollständig geklärt.

Der erste Kontakt des Pathogens mit dem Immunsystem im Darm findet also in einer Umgebung statt, die vom Mikrobiom besiedelt und reguliert ist. Daher ist das Schicksal von Kommensalen und Krankheitserregern stark voneinander abhängig. Bemerkenswert ist dabei, dass in Abwesenheit von Signalen des gesunden Darmmikrobioms keine Immuntoleranz induziert wird. Bakterien des residenten Darmmikrobioms können direkt mit Pathogenen und Immunzellen interagieren und das Resultat dieser Interaktion kann die Pathogenese dieser Infektion beeinflussen.

Pathogene Bakterien, welche mit der Nahrung oder im Wasser bis in den Darm gelangen, müssen dort kolonisieren können, um eine Infektion auszulösen. Dazu müssen pathogene Keime mit dem residenten Darmmikrobiom um die ökologische Nische kämpfen, d.h. sie konkurrieren um die vorhandenen Ressourcen, was den Krankheitserregern die Etablierung massiv erschwert. Dieser Schutz des Wirts durch das Darmmikrobiom wird als Kolonisationsresistenz bezeichnet.

Weiter kann das Milieu durch das residente Mikrobiom so verändert werden, dass es pathogenen Keimen erschwert wird, sich zu etablieren. So bauen die residenten Laktobazillen das in der Vaginalschleimhaut vorkommende Glykogen zu Laktat ab, was zu einer lokalen Senkung des pH-Werts führt und es so pathogenen Keimen schwierig macht, sich anzusiedeln. Kommensalen können auch antimikrobielle Peptide oder Wasserstoffperoxid

produzieren, die das Wachstum oder das Überleben von pathogenen Keimen direkt beeinflussen.

Das Mikrobiom des Darms kann auch die Nährstoffverfügbarkeit im Darm verändern. Dies kann zu einer Veränderung der Expression von Virulenzgenen und den Wachstumsraten von bestimmten Krankheitserregern wie z.B. dem enterohä-morrhagischen *E. coli* oder *Clostridium difficile* führen. Des Weiteren können gewisse Metaboliten des Mikrobioms sowohl die Virulenz der Pathogene wie auch das Immunsystem selbst beeinflussen.

DIE MIKROBIOTA UND IHR WIRT

Die Symbiose zwischen der Mikrobiota und ihrem Wirt umfasst vielfältige Beziehungen. Kommensalen können Mikroorganismen mit pathogenem Potenzial über unterschiedliche Mechanismen steuern. Kommensalen können um Nährstoffe konkurrieren und antimikrobielle Moleküle und Metaboliten produzieren, die das Überleben und die Virulenz von Krankheitserregern beeinflussen. Kommensalen können die Produktion von antimikrobiellen Peptiden durch Epithelzellen fördern und Tight Junctions verstärken. Schliesslich können Kommensalen die Funktion von dendritischen Zellen und anderen angeborenen Zellen sowohl lokal als auch systemisch in einer Weise modulieren, die die Induktion von T- und B-Zell-Antworten gegen Pathogene fördert. Wenn sie nicht kontrolliert werden, kann diese adjuvante Eigenschaft der Mikrobiota Entzündungs- und Autoimmunkrankheiten fördern.

DIE DARMBARRIERE/ SCHLEIMHAUTBARRIERE

Die am besten untersuchte Schnittstelle für Interaktionen zwischen dem Wirt und dem Mikrobiom ist die Darmschleimhaut.

Um seine ökologische Nische zu schützen, wirkt das Mikrobiom auf das Immunsystem, indem es die immunologische Barriere stärkt und sich so selber in seinem Lebensraum begrenzt. Um diese Homöostase zu erhalten, minimiert der Wirt den Kontakt zwischen den Mikroorganismen und der Epithelzellenoberfläche, was zu einer Limitierung der Inflammation und der mikrobiellen Translokation führt.

KOMPARTIMENTIERUNG DES MIKROBIOMS

Die Darmschleimhaut grenzt das Darmlumen vom Körperinneren ab und bildet so eine Barriere für die Mikroorganismen, welche sie nicht ohne Weiteres durchdringen können. Um

diese räumliche Trennung, die sogenannte Kompartimentierung des Mikrobioms, zu erreichen, werden diverse Komponenten eingesetzt: die Epithelzellen inklusive Mukus, Immunglobulin A (IgA), Tight Junctions, antimikrobielle Peptide und Immunzellen (dendritische Zellen und T-Zellen). Diese strukturellen und immunologischen Komponenten werden auch als Schleimhautbarriere bezeichnet und sorgen dafür, dass Passage und Exposition von Kommensalen auf das darmassoziierte lymphatische Gewebe begrenzt sind und dass eine unerwünschte Immunaktivierung oder Infektion verhindert wird.

Mukusschicht

Der durch die Becherzellen produzierte Schleim bildet eine dichte Mukusschicht. Sie stellt den primären Schutz dar, welcher den Kontakt zwischen den Mikroorganismen und dem Darmepithel begrenzt und die mikrobielle Translokation verhindert.

Antimikrobielle Peptide

Zusätzlich zur Schleimproduktion können intestinale Epithelzelllinien, in erster Linie die Paneth-Zellen, antimikrobielle Peptide produzieren, wie z. B. Lysozym, Phospholipase A2, α -Defensine, Trypsin und Angiogenin. Diese Proteine wirken beispielsweise enzymatisch auf die bakterielle Zellwand oder sie zerstören die innere bakterielle Membran, was zur Zellyse führt. Die Ansammlung von antimikrobiellen Peptiden im Schleim trägt somit zur Aufrechterhaltung der physischen Trennung zwischen Mikrobiom und Darmepithel bei und hilft so mit, den Übertritt von Mikroorganismen in den Körper zu verhindern und die Darmbarriere zu stärken.

Immunglobuline

Auch von B-Zellen produziertes sekretorisches Immunglobulin A (IgA) spielt eine wichtige Rolle bei der Kompartimentierung der Darmbakterien. Es kann u. a. durch Transzytose ins Darmlumen abgegeben werden, wo es die Interaktion der Kommensalen mit dem Wirt steuert, indem es die Genexpression der Kommensalen beeinflusst. Weiter verhindert es die Adhäsion der Kommensalen an die Epithelzellen der Darmschleimhaut, was zur Aufrechterhaltung der physischen Barriere beiträgt. Schaffen es Kommensalen trotzdem, durch die intestinale Epithelzellbarriere zu translozieren, können sie schnell von Makrophagen in der Lamina propria erkannt und eliminiert werden (siehe Abbildung 1).

Tight Junctions

Eine weitere entscheidende Struktur zur Begrenzung der transepithelialen Permeabilität sind die Tight Junctions. Eine

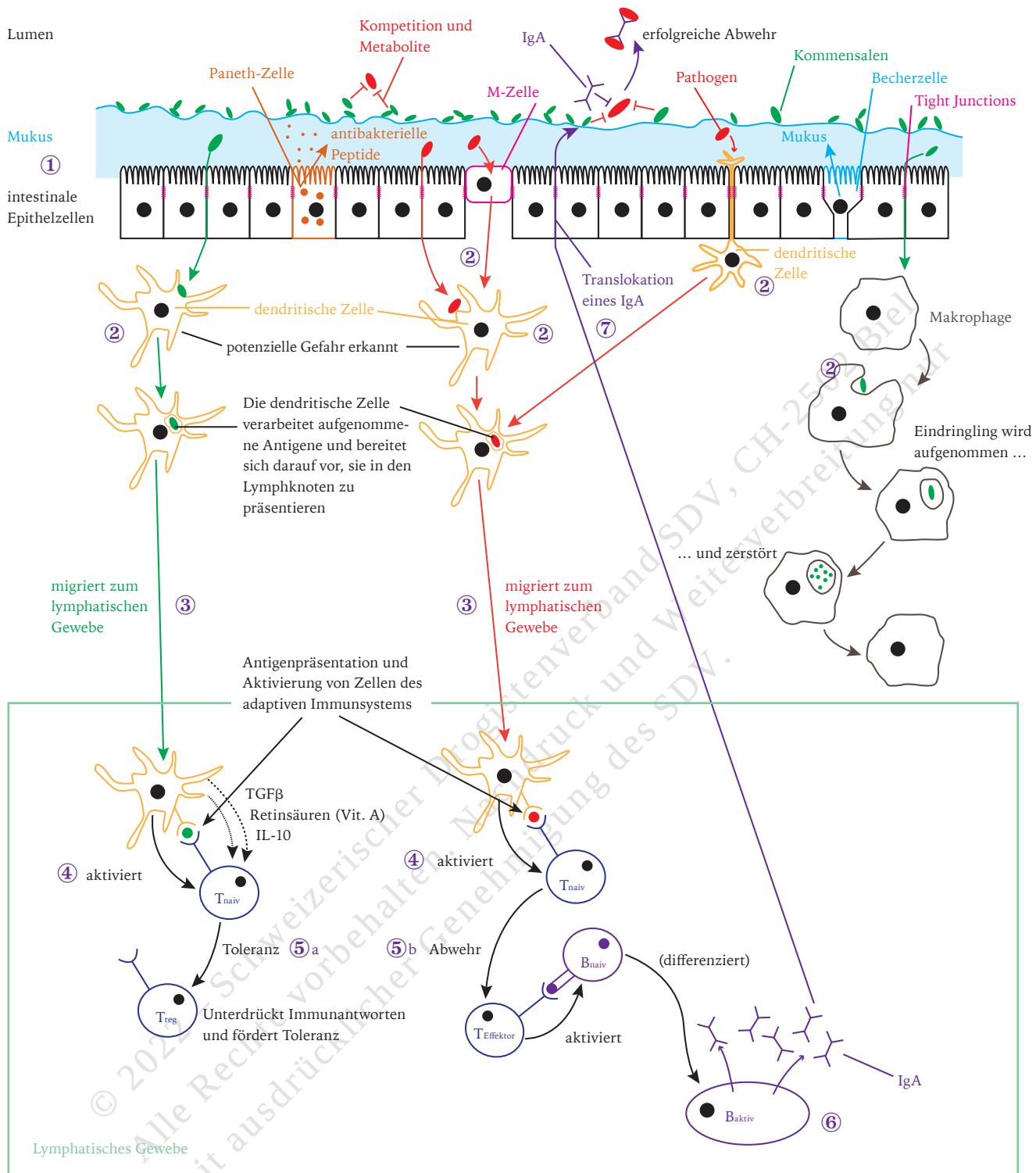
Störung der epithelialen Barriere, zum Beispiel bei einer Entzündung der Schleimhäute des Magen-Darm-Trakts, geht mit einer Funktionsstörung der epithelialen Barriere einher, was es kleinen Molekülen wie Wasser erlaubt, ins Darmlumen überzutreten und eine Diarrhö zu verursachen. Auch Antigene aus dem Darmlumen können dann ungehindert eindringen und eine Entzündung auslösen oder verschlimmern. Signale des Mikrobioms, zum Beispiel über das Stoffwechselprodukt Indol, fördern hingegen die Stärkung der Epithelbarriere, indem sie die Tight Junctions und die damit verbundenen Zytoskelettproteine hochregulieren und so mithelfen, Entzündungen zu vermeiden.

HOMÖOSTASE

Die Aufrechterhaltung der Homöostase im Gewebe ist für das Überleben des Wirts unerlässlich. Dieser grundlegende Prozess beruht auf einem komplexen Zusammenspiel der Reaktionen des Immunsystems auf körpereigene Strukturen, auf Nahrungsbestandteile, auf Kommensalen und Krankheitserreger. Im Darm erfordert dies ein hochkomplexes Netzwerk regulatorischer Pfade, das erst allmählich verstanden wird. Wenn diese Reaktionen nicht reguliert werden, kann dies zu schwerwiegenden pathologischen Folgen führen, die von entzündlichen Darmerkrankungen über Allergien bis zu metabolischen Syndromen reichen.

Kommensalen sind dabei ein wichtiger und aktiver Auslöser dieser regulatorischen Reaktionen. Die Bildung von Toleranz durch die aktive Unterdrückung der Entzündungsreaktion auf Nahrungsmittel und andere oral aufgenommene Antigene kann ohne Signale durch das Darmmikrobiom nicht ausgelöst werden. Dabei spielen regulatorische T-Zellen eine zentrale Rolle. Sie halten die mukosale Homöostase während des gesamten Lebens des Wirts aufrecht. Wird die Homöostase gestört, führt dies zu einem Verlust der oralen Toleranz und zur Entwicklung von abnormalen Reaktionen im Darm. Damit die Homöostase aufrechterhalten wird, sezernieren dendritische Zellen verschiedene Botenstoffe, welche an der Induktion der regulatorischen T-Zellen beteiligt sind. Es wird vermutet, dass einer der Wirkmechanismen von Probiotika die Induktion von regulatorischen T-Zellen ist.

Abbildung 1: Die Darmbarriere



- 1) Pathogene wie auch Kommensalen durchdringen von Zeit zu Zeit die erste Barriere des Körpers: die Schleimhautbarriere.
- 2) Zellen des angeborenen Immunsystems nehmen die Eindringlinge wahr. Gewisse verdauen sie direkt (z. B. Makrophagen), andere nehmen sie auf und sind dafür verantwortlich, Information über die Eindringlinge an das spezifische Immunsystem weiterzuleiten. Entweder geschieht dies direkt durch dendritische Zellen, oder die Information wird via M-Zellen oder andere Zellen des angeborenen Immunsystems an dendritische Zellen weitergeleitet. Jetzt muss entschieden werden, ob es sich um einen Krankheitserreger oder um einen nichtpathogenen Mikroorganismus handelt.
- 3) Die dendritische Zelle wandert in ein lymphatisches Gewebe.
- 4) Die dendritische Zelle aktiviert im lymphatischen Gewebe T-Lymphozyten. Je nach Art des Erregers gibt es verschiedene Optionen: Toleranz oder Abwehr.
- 5) Handelt es sich um Kommensalen, stimuliert die dendritische Zelle regulatorische T-Lymphozyten (Treg), welche eine Immunreaktion dämpfen können, um Überreaktionen gegenüber einem unschädlichen Mikroorganismus zu vermeiden (5a). Handelt es sich um ein Pathogen, aktiviert die dendritische Zelle T-Lymphozyten, welche dadurch aktiviert werden und ihrerseits B-Lymphozyten aktivieren (5b).
- 6) Die aktivierten B-Lymphozyten bilden und sekretieren antigenspezifische Antikörper (IgA).
- 7) Sekretorische IgA können durch die epitheliale Barriere hindurch zurück zum Zielort. Dort können sie Krankheitserreger blockieren und weitere Eindringlinge vermeiden.

ERKENNUNG VON MIKROORGANISMEN **DURCH DAS DARMIMMUNSYSTEM /** **ORALE TOLERANZ**

Damit eine vollständige Immunantwort ausgelöst wird, muss das Antigen die epitheliale Barriere überwinden und ins lymphatische Gewebe des Darms eindringen, um dort mit den Zellen des Immunsystems zu interagieren. Dies kann auf verschiedenen Wegen passieren: durch Absorption des Antigens durch die Enterozyten, den Transport über M-Zellen, durch den Transport durch dendritische Zellen oder durch parazellulären Transport.

Es ist von fundamentaler Wichtigkeit, dass das Darmimmunsystem zwischen dem Darmmikrobiom und pathogenen Keimen unterscheiden kann: Pathogene müssen eliminiert werden, harmlose Kommensalen sollen in Ruhe gelassen werden. An dieser Toleranz sind das angeborene und das erworbene (spezifische) Immunsystem beteiligt. Die Zusammenarbeit der beiden ist die Grundlage für eine effiziente Bekämpfung von Krankheitserregern.

ANGEBORENES UND ERWORBENES IMMUNSYSTEM

Das angeborene Immunsystem erkennt Gruppen von Mikroorganismen aufgrund ihrer hochkonservierten Strukturen. Es kann sehr schnell reagieren und gilt als «Erste Hilfe» für die Abwehr von Pathogenen. Das erworbene Immunsystem hingegen erkennt genau definierte, spezifische Antigene und es kommt zu einer sehr komplexen, etwas langsameren Immunreaktion mit Gedächtnisfunktion. Die Rezeptoren für diese spezifischen Antigene sind klonal auf B- und T-Zellen lokalisiert. Das bedeutet, dass jeder Lymphozyt einen einzigartigen Rezeptor für ein spezifisches Antigen exprimiert. Passt der Rezeptor bei einer Infektion auf das Antigen des Erregers, vermehrt sich der Lymphozyt. Dieser Mechanismus ist auch die Grundlage für das Gedächtnis des Immunsystems.

Dendritische Zellen gehören zwar zum angeborenen Immunsystem, sie sind aber auch die Verbindung zum erworbenen Immunsystem (vgl. Abb. 1). Sie sind vor allem in der Lamina propria direkt unter der Epithelschicht lokalisiert. Ihre Dendriten können zwischen den Epithelzellen, mit denen sie Tight Junctions formen, hindurch ins Darmlumen ragen, wo sie direkt durch Phagozytose Antigene aufnehmen. Antigene werden auch über M-Zellen aufgenommen und in die unter dem Epithel liegenden Peyer'schen Plaques transportiert.

Da dendritische Zellen zum angeborenen Immunsystem gehören, sind sie mit einer Vielfalt an Mustererkennungsrezeptoren (PRRs) ausgestattet, mit welchen sie die Erreger rasch erkennen. Sie reagieren zunächst mit der Ausschüttung von Zytokinen, welche weitere Immunzellen an die Stelle der Infektion locken. Gleichzeitig phagozytieren sie die Erreger, zerlegen sie und migrieren in lymphatisches Gewebe. Dort präsentieren sie den naiven T-Lymphozyten einzelne Bruchstücke als Antigene auf ihrer Zelloberfläche. Wird das Antigen von einem passenden T-Lymphozyten erkannt, kann der T-Lymphozyt aktiviert werden und sich vermehren. Gewisse aktivierte T-Lymphozyten sind nun in der Lage, auch B-Lymphozyten zu aktivieren. T-Lymphozyten und B-Lymphozyten wandern anschließend durch den Körper und kommen schlussendlich wieder in den Darmbereich zurück (Homing), wo die Infektion stattgefunden hat. Aktivierte B-Lymphozyten reifen in der Lamina propria zu Plasmazellen und sezernieren Immunglobulin A (IgA). Dabei gibt es einerseits hochaffine IgA-Antikörper, welche die Fähigkeit haben, Toxine und Pathogene zu neutralisieren. Andererseits gibt es weniger affine IgA, welche die Adhäsion von symbiotischen Bakterien ans Darmepithel blockieren.

PATTERN RECOGNITION RECEPTORS (PRRS) – **ERKENNUNG VON MIKROORGANISMEN DURCH DAS IMMUNSYSTEM**

Die Erkennung der Mikroorganismen durch das angeborene Immunsystem erfolgt über sogenannte Mustererkennungsrezeptoren (Pattern Recognition Receptors, PRRs), welche spezifisch sind für bestimmte Muster und eine rasche Immunreaktion auslösen. Die von den Rezeptoren erkannten Strukturen sind hochkonserviert und kommen exklusiv in Mikroorganismen vor. Bei pathogenen Mikroorganismen werden sie als Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), bei nichtpathogenen als Microbe-associated molecular patterns (MAMPs) bezeichnet. Dies erlaubt es dem angeborenen Immunsystem, zwischen Selbst- und Fremdmolekülen zu unterscheiden. Zwischen pathogenen und kommensalen Mikroorganismen kann hier jedoch nicht unterschieden werden, da die Liganden für die PRRs auf allen und nicht nur den pathogenen Bakterien exprimiert werden.

So ist es dem Immunsystem möglich, unter normalen Bedingungen ein Gleichgewicht zwischen Toleranz und Entzündung zu erhalten. Kommt es zur Dysregulation, kann es zum Beispiel zur Entwicklung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen und anderer entzündlicher Krankheiten kommen.

Das Mikrobiom stärken

Einer der Hauptwirkungsmechanismen von Probiotika ist die Regulierung der Immunantwort des Wirts. Wird der Regelmechanismus des Zusammenlebens der Mikroorganismen auf Haut und Schleimhäuten gestört, kommt es zur Dysbiose und der Mensch wird durch die aus dem Gleichgewicht geratenen Mikroorganismen geschädigt. Ursachen einer Dysbiose im Darm sind zum Beispiel eine Überwucherung mit pathogenen Keimen oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen, aber auch die Einnahme von Arzneimitteln wie Antibiotika oder Kortikosteroiden kann das feine Gleichgewicht der Mikrobiota stören. Welchen Einfluss dieses Ungleichgewicht zwischen den verschiedenen Mikroorganismen des Darmmikrobioms auf Krankheiten wie Diabetes, Morbus Crohn, das Reizdarmsyndrom, das metabolische Syndrom und Lebensmittelallergien hat, ist zurzeit Thema von vielen Forschungsarbeiten.

PROBIOTIKA UND IHRE WIRKUNGEN

Durch orale Zufuhr ausgewählter probiotisch wirksamer Keime kann der Zustand der beschriebenen physiologischen Wechselbeziehungen zwischen Mensch und Darmmikrobiom verbessert oder im besten Fall sogar wiederhergestellt werden. Die zugeführten lebenden Mikroorganismen sollen den Darm besiedeln und metabolisch aktiv sein. Auch beeinflussen sie das existierende Darmmikrobiom. Daraus können folgende Wirkungen abgeleitet werden:

- Stabilisierung des pH-Wertes im leicht sauren Bereich durch Produktion von Milchsäure und kurzkettigen Fettsäuren
- Steigerung der Schleimhautdurchblutung und der Schleimproduktion
- Anregung der Darmmotilität
- Regulation des Immunsystems, indem Makrophagen, B- und T-Lymphozyten aktiviert werden, wodurch die Bildung von Immunglobulinen induziert wird
- Erhaltung der intestinalen Homöostase durch Modulation der Immunantwort
- Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Mikronährstoffen durch die Produktion kurzkettiger Fettsäuren, welche den pH senken und so die Mineralienlöslichkeit erhöhen
- Positiver Einfluss auf die Zusammensetzung des Darmmikrobioms durch kompetitiven Ausschluss von Pathogenen, Hemmung der Adhäsion von Pathogenen an die Darmschleimhaut und die Produktion von antimikrobiellen Substanzen
- Verbesserung der Barrierefunktion des Darms durch Erhöhung der Produktion von sekretorischem IgA und Defensinen durch die Epithelzellen. Sie spielen auch eine Rolle bei der Aufrechterhaltung und Reparatur der Tight Junctions, erhöhen die Anzahl der Paneth-Zellen und stimulieren die Produktion von Mucinen
- Modulation von Immunzellen, indem sie mit dendritischen Zellen sowie mit Makrophagen und Lymphozyten interagieren.

Dies führt zur Produktion von Molekülen, die in der Lage sind, Immunzellen zu stimulieren. Es wurde beobachtet, dass Probiotika die Anzahl der Makrophagen und dendritischen Zellen in der Lamina propria erhöhen und ihre Funktionalität verbessern

Einige Mechanismen von Probiotika, wie z. B. die Hemmung von potenziellen Krankheitserregern, ist bei einer Vielzahl von Stämmen verbreitet, andere sind wahrscheinlich eher stamm-spezifisch. Dies gilt zum Beispiel für die Wirkungen aufs Immunsystem. Um die Wirksamkeit eines probiotischen Stammes bei der Unterstützung der Immunfunktion sicherzustellen, ist es daher wichtig, über präklinische und klinische Daten zu verfügen, die für diesen Stamm spezifisch sind.

STÄRKUNG DER IMMUNABWEHR DURCH PROBIOTIKA

In Studien konnte gezeigt werden, dass Probiotika die unspezifische sowie die spezifische Immunantwort stärken können. So konnte zum Beispiel der Stamm *L. johnsonii* NCC533 die Phagozytose stimulieren, und es konnte gezeigt werden, dass eine vorübergehende Kolonisierung stattfand. Weiter wurde gezeigt, dass dieser Stamm weder eine lokale noch eine systemische Entzündung hervorruft und zur Homöostase im Darm beiträgt. Auch die spezifische Immunantwort wird durch diesen Stamm beeinflusst, wodurch die IgA-Produktion erhöht wird. Bei älteren Menschen konnte mit dem Stamm *L. paracasei* NCC2461 in Kombination mit Vitaminen und Folsäure eine erhöhte natürliche Killerzellaktivität sowie eine geringere Inzidenz von Infektionen festgestellt werden.

Probiotika mit Bifidobakterien haben gemäss diversen Studien einen positiven Einfluss auf die Immunabwehr, insbesondere bei der Prävention von Atemwegsinfekten. Ihre Wirkung entfalten sie möglicherweise durch die Induktion von IL-10, welches eine entzündungshemmende Reaktion des Schleimhautimmunsystems hervorruft. In einem Modell einer Rhinovirus-Infektion modulierte der Stamm *B. lactis* BI-04 die Immunantwort der Nasenschleimhaut, und es wurde vermutet, dass *B. lactis* BI-04 die virale Replikation beeinflusst. Weitere Studien mit diesem Stamm konnten einen Nutzen von *B. lactis* BI-04 bei der Reduktion von Symptomen im Zusammenhang mit Infektionen der oberen Atemwege zeigen, die Krankheitsdauer konnte aber durch die Einnahme nicht verkürzt werden.

Wie diese Beispiele zeigen, ist ein intaktes Darmmikrobiom enorm wichtig für die Immunabwehr. Damit es nicht zu einer Dysbiose kommt, ist eine ausgewogene Ernährung grundlegend. Zusätzlich kann das Immunsystem nicht nur mit Vitaminen und Mineralstoffen unterstützt werden, sondern auch mit Probiotika, welche einen positiven Einfluss auf die Stärkung der Darmbarriere und auf die Immunabwehr haben können.

Glossar und Quellen

DUODENUM Zwölffingerdarm

DYSBIOSE Störung des Gleichgewichts des physiologischen Mikrobioms, was zu einer Fehlbesiedlung durch Fremdkeime führt

ENTEROHÄMORRHAGISCH Blutungen im Darm auslösend

EUKARYOTEN Organismen, deren Zellen einen echten Zellkern mit Kernhülle und membranbegrenzte Organellen aufweisen

EXPRESSION/GENEXPRESSION Ausbildung der in einem Gen festgelegten Eigenschaft, die aus dem genetischen Code herausgelesen, umgeschrieben (Transkription) und übersetzt (Translation) wird

HOCHKONSERVIERTE STRUKTUREN Bezeichnung in der Molekularbiologie für den Sachverhalt, dass eine Nukleotidsequenz (Bausteine der DNS) oder Aminosäureabfolge im Verlauf der Evolution nicht oder nur geringfügig verändert wurde

ILEUM Krummdarm, distaler Abschnitt des Dünndarms

IMMUNGLOBULIN Antikörper, der nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip spezifisch an ein bestimmtes Antigen binden kann. Wird von Plasmazellen (B-Lymphozyten) produziert und gehört zum spezifischen (= erworbenen = humoralen) Immunsystem; es gibt verschiedene Klassen: IgM, IgG, IgA, IgD und IgE

JEJUNUM Leerdarm, oberer Teil des Dünndarms

KOLON Dickdarm

KOLONISIEREN Besiedeln

KOMMENSAL Lebewesen, das sich von Nahrungsrückständen des Wirtsorganismus ernährt, ohne diesen zu schädigen

KOMPARTMENTIERUNG Unterteilung einer Zelle, eines Gewebes, Organs oder Körpers in verschiedene Teilbereiche (= Kompartimente), in denen unterschiedliche Bedingungen herrschen

LAMINA PROPRIA Lockeres kollagenes Bindegewebe unter dem Epithel aller Schleimhäute

LIGAND In der Biologie werden Moleküle als Liganden bezeichnet, die spezifisch an Rezeptoren binden und dadurch eine Folgereaktion auslösen

MESENTERISCHE LYMPHKNOTEN Lymphknoten, welche sich im Mesenterium (Dünndarmgekröse) befinden

METABOLIT Stoffwechselprodukt

MIKROBIELLE TRANSLOKATION Die Migration von Darmbakterien durch die Darmwand ins Blut

MIKROHABITATE Ein Habitat ist der Lebensraum, den eine Art besiedelt. Ein Mikrohabitat ist ein sehr kleinräumiges oder speziell abgegrenztes Habitat

M-ZELLEN Mikrofaltzellen – spezialisierte Zellen der Darmschleimhaut ohne Bürstensaum

PANETH-ZELLEN Drüsenzellen in den Krypten von Jejunum und Ileum

PEYER'SCHE PLAQUES Ansammlungen von Lymphfollikeln in der Dünndarmschleimhaut. Sie gehören zu den lymphatischen Organen

PROBIOTIKA Der Begriff stammt aus dem Griechischen: pro = für und bios = Leben. Es handelt sich um lebende

Mikroorganismen, welche dem Wirtsorganismus einen Nutzen bringen, wenn sie in ausreichender Menge verabreicht werden. Bei den Mikroorganismen handelt es sich in erster Linie um Bakterien

TIGHT JUNCTIONS Zellverbindungen zwischen Epithelzellen

TRANSIENT Vorübergehend

TRANSLOKATION von Bakterien, «Wanderung» von Bakterien aus dem Darmlumen durch die Darmwand

TRANSZYTOSE Rezeptorvermittelter transzellulärer Transport von Substanzen

VIRULENZ Infektionskraft eines Erregers, Ausprägung der pathogenen Potenz eines Erregers

VIRULENZGEN Gen, das für Faktoren codiert, welche die Ausprägung der pathogenen Potenz eines Erregers ausmachen; sie bestimmen seine krank machende Wirkung

QUELLEN UND FACHLITERATUR

Die Quellenangaben und Fachliteraturhinweise finden Sie unter folgendem QR-Code:



IMPRESSUM

Dieses Fachdossier ist eine Themenbeilage des Verlages zur Fachzeitschrift *Wirkstoff*. © 2022 – Schweizerischer Drogistenverband SDV, 2502 Biel, Schweiz. Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck und Weiterverbreitung, auch in elektronischer Form, nur mit ausdrücklicher Genehmigung des SDV.

Herausgeber und Verlag Schweizerischer Drogistenverband, Thomas-Wyttenbach-Strasse 2, 2502 Biel, Telefon 032 328 50 30, Fax 032 328 50 41, info@drogistenverband.ch, www.drogistenverband.ch. **Geschäftsführung** Frank Storrer.

Redaktion und Autorin Dr. phil.-nat. Anita Finger Weber.

Fachprüfung Wissenschaftliche Fachstelle SDV.

Layout Claudia Luginbühl.

Anzeigen Tamara Freiburghaus, inserate@drogistenverband.ch.
Druck Courvoisier-Gassmann AG, Biel.

printed in
switzerland