

Zusammenspiel von intestinalem Immunsystem, Darmflora und Ernährung als Faktoren für gesundheitliches Wohlbefinden

Die Darmflora war bis vor wenigen Jahren unter Medizinern selten ein Forschungsobjekt. Ihre gesundheitliche Bedeutung war unklar, ihre Komposition nur ansatzweise verstanden und als Zielorgan für therapeutische Interventionen wurde sie kaum wahrgenommen.

Inzwischen haben wir gelernt, dass Darmbakterien in enger Wechselwirkung mit Komponenten des Darmimmunsystems, des Darmepithels und des Darmnervensystems stehen, die zusammen mit ihren Sekretionsprodukten eine funktionelle Einheit bilden, welche heutzutage mit dem Begriff „Darmbarriere“ zusammengefasst wird. Darmbarriere ist somit weit mehr als eine mechanische Wand aus Epithelzellen, die – wie wir heute wissen – isoliert kaum überlebensfähig sind. Darmbarriere schließt auch mehr als Darmmukosa ein, denn die Immunzellen und insbesondere das enterische Nervensystem sind keineswegs nur in der Mukosa lokalisiert. Die Darmbarriere ist vielmehr die funktionelle Einheit, die die Abgrenzung zwischen Darmlumen und Körperinnerem sichert.

Die Besonderheit dieser Barriere liegt darin, dass sie gleichzeitig die Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme gewährleistet und das Eindringen von Bakterien und Toxinen verhindern muss. Dieser zunächst widersprüchlichen Aufgabe wird die Darmbarriere gerecht, indem sie eine komplexe, dabei aber auch flexible und selektive Einheit bildet, die differenziert, wann sie was in welchem Umfang durchlässt, die registriert, welche Substrate und Umgebungsbedingungen im Darmlumen vorliegen, und die protegiert, wenn Warnsignale wahrgenommen werden.

Die Epithelzellen stehen als Grenzschicht zum Lumen in unmittelbarem Kontakt mit dem luminalen Milieu. Sie exprimieren zahlreiche bakterielle Erkennungsstrukturen (z.B. Toll-like-Rezeptoren) und bilden robuste Zell-Zell-Interaktionen,

die das Eindringen von Pathogenen erschweren. Darüber hinaus sind spezialisierte Epithelzellen an vielfältigen Aufgaben des Gastrointestinaltraktes beteiligt. Beispielsweise registrieren sogenannte „M-Zellen“ luminale Antigene und präsentieren diese den in kleinen, in der Schleimhaut gelegenen Lymphfollikeln organisierten Lymphozyten. Panneth'sche Körnerzellen sezernieren Schleim und Peptide mit antibakteriellen Eigenschaften, wodurch das Anheften von luminalen Bakterien an Epithelzellen erschwert wird. Enterochromaffine Zellen bilden auf Dehnung und andere mechanische Reize hin Serotonin, dem Hauptbotenstoff für Darmnervenzellen und andere hormonartige Substanzen. Neueste Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass spezielle Epithelzellen im Gastrointestinaltrakt chemosensorische Eigenschaften besitzen und somit Nahrungs- und Duftstoffe registrieren können, wodurch bislang nur ansatzweise aufgeklärte Regulationsmechanismen initiiert werden. Die Darmflora, Nahrungsstoffe und andere luminalen Inhalte entpuppen sich als wichtige Regulatoren dieser Darmepithelien.

Das Darmimmunsystem hat in den letzten Jahren zunehmende Aufmerksamkeit erfahren. Zunächst war es die vorwiegend im Tiermodell beschriebene orale bzw. intestinale Toleranz, die Gegenstand zahlreicher Forschungsbemühungen war und mit den Besonderheiten des spezifischen mukosalen Immunsystems in Zusammenhang gebracht wurde. Dann wurde klar, dass auch die angeborene Immunität, die durch Epithelzellen, Makrophagen, Mastzellen und Granulozyten vermittelt wird, eine entscheidende Rolle spielt. Kürzliche Studien zeigten, dass angeborenes und spezifisches Immunsystem eng miteinander verzahnt sind, dass Immuntoleranz und regulatorische Mechanismen sowohl durch antigenspezifische Lymphozyten als auch durch Mastzellen und Makro-

phagen vermittelt werden, und dass dieselben Zelltypen an der Abwehr bakterieller Invasionen beteiligt sind. Das Darmimmunsystem ist nicht nur abhängig von antigenpräsentierenden Mittlerzellen, sondern es streckt mit Ausläufern dendritischer Zellen seine Fühler direkt ins Darmlumen aus. Es steht in enger Wechselwirkung mit dem enterischen Nervensystem durch komplexe Neuroimmuninteraktion, deren molekulare Basis Schritt für Schritt aufgeklärt wird. Schließlich kontrolliert das mukosale Immunsystem Wachstum und Entartung intestinaler Epithelzellen. Für die normale Entwicklung und Funktion des Darmimmunsystems ist die Interaktion mit Bakterien der Darmflora unverzichtbar. Wenn man sich die zahlreichen Aufgaben des Darmimmunsystems vergegenwärtigt, wird nachvollziehbar, warum schätzungsweise zwei Drittel der Lymphozyten unseres Körpers im Gastrointestinaltrakt lokalisiert sind.

Das Darmnervensystem wurde manchmal „Bauchhirn“ bezeichnet, weil es aus 100 Millionen Neuronen besteht, der mit Abstand größten Ansammlung in unserem Körper außerhalb des zentralen Nervensystems, welches 100 Milliarden enthält. Auffällig ist, dass dieses enterische Nervensystem (ENS), welches in zwei Plexi (Plexus submucosus und Plexus myentericus) gegliedert ist, interneuronale Vernetzungen aufweist, wie wir sie sonst nur im Gehirn oder Rückenmark kennen und dort als Voraussetzung für autonome und höhere Funktionen betrachten.

Tatsächlich bestätigten neurophysiologische Experimente, dass das ENS weitgehend ohne Input aus dem Zentralnervensystem (ZNS) funktioniert und nur wenige Efferenzen aufweist. Andererseits bestehen die Verbindungen zum ZNS zu 90% aus Afferenzen, wobei die Art der Informationen, die vom ENS in die Zentrale gemeldet werden, weitgehend unbekannt ist und diese unter normalen Umständen höchstwahrscheinlich größtenteils unbewusst verarbeitet werden. Neuere Daten belegen zahlreiche Schnittstellen zwischen ENS und Zellen des Darmimmunsystems. Beispielsweise interagieren intestinale Axone mit Mastzellen über Freisetzung von Transmittoren und über anatomisch sowie funktionell nachweisbare Synapsen.

Die klinische Bedeutung solcher Interaktionen ist noch weitgehend unklar. Allerdings zeigten experimentelle Untersuchungen, dass bei Reizdarmsyndrom Mastzellen und Mastzell-Nerven-Synapsen akkumulieren und dass diese Veränderungen

mit der klinischen Symptomatik korrelieren. Grundlegende Störungen im ENS führen dagegen zu einem Verlust der Barriere. Insofern trägt auch das ENS zur Bildung der Darmbarriere und schließlich zur Erhaltung der Darmgesundheit bei.

Das Thema „Darmgesundheit“ ist in der modernen wissenschaftlichen Medizin noch kaum anerkannt. Dabei beschäftigt es große Teile der Bevölkerung, in der etwa 10% an Reizdarm, 15% an Nahrungsmittelunverträglichkeiten und 20% an chronischer Obstipation leiden. Für viele dieser Krankheitsbilder konnte inzwischen in klinischen Studien zweifelsfrei gezeigt werden, dass Probiotika, Präbiotika oder Synbiotika präventiv oder therapeutisch wirksam sind. Dabei ist klar, dass ein funktionierendes Zusammenspiel zwischen Darmflora und Darmbarriere mit ihren Komponenten Epithel, Darmimmunsystem und Darmnervensystem für die Darmgesundheit, d.h. die regelrechte Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme sowie die gleichzeitig erfolgreiche und schmerzfreie Protektion des Organismus, von essenzieller Bedeutung ist.

Leider sind die genannten Volksleiden, die im Vergleich zu anderen Erkrankungen zunächst eher harmlos wirken, aber bereits eindeutig fehlende Darmgesundheit anzeigen, bei vielen Ärzten und Betroffenen noch immer tabuisiert, sie kommen im Praxisalltag kaum zur Sprache und werden von der universitären Medizin wenig beforscht. Ursachen sind der vermeintlich geringe Schweregrad dieser Erkrankungen, was bezogen auf die Mortalität, nicht aber bezogen auf die Morbidität zutrifft und damit zusammenhängend die eher geringe Konsultation der Betroffenen von Universitätskliniken.

Ganz anders sieht es für das Kolonkarzinom aus, ebenfalls eine Manifestation fehlender Darmgesundheit, welches inzwischen zum häufigsten Tumor in der Gesamtbevölkerung der Industrieländer wurde und maßgeblich durch Ernährung und andere Umweltfaktoren begünstigt wird. Zentrale Aufgaben sind hier die Aufklärung über Risikofaktoren und wirksame Screening-Maßnahmen, aber auch die Weiterentwicklung der wissenschaftlichen Definition und der Erfassungsmethoden von Darmgesundheit, die das Wohlbefinden, aber auch die Leistungsfähigkeit einer Bevölkerung wie kaum ein anderer Bereich betrifft.

Inzwischen gibt es keine Zweifel mehr, dass Ernährung und Darmflora mit dem Darmimmunsystem bzw. der Darmbarriere in enger Wechselwirkung stehen, dies wird durch klinische Beobachtungen gestützt: Die sogenannte „Immunonutrition“, das sind zum Beispiel mit ausgewählten Aminosäuren Omega-3-Fettsäuren, aber auch mit Antioxidanzien oder sekundären Pflanzenstoffen angereicherte Nahrungsprodukte, kann das Immunsystem positiv beeinflussen.

Probiotika können durch Modulation von Darmflora und Darmbarrierefunktionen vor Infekten schützen. Andererseits behindert eine fehlende oder gestörte Darmflora die Entwicklung bzw. Funktion des Darmimmunsystems. Diese Beobachtungen haben Implikationen für zahlreiche chronische Erkrankungen, darunter Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Reizdarmsyndrom, Krebs, Allergie und rheumatische Erkrankungen. Aber auch akute Krankheitsbilder wie Infektionen bis hin zur schweren Sepsis des Intensivpatienten könnten von solchen Interaktionen abhängen und möglicherweise durch Probiotika positiv beeinflusst werden.

Die Datenlage zur klinischen Wirksamkeit von Probiotika als modulierende Agenzien in der Prävention oder Therapie von Erkrankungen hat in

den letzten ein bis zwei Jahrzehnten exponentiell zugenommen. Dadurch ist es schwierig geworden, den Überblick zu behalten und zwischen gesicherten Erkenntnissen und Spekulationen zu differenzieren. Ziel des vorliegenden Lehrbuchs ist es, dem Leser die derzeit bekannten und wissenschaftlich belegten Effekte von Probiotika in der Humanmedizin nahezubringen und auf die angeschnittenen Thematiken gezielt und präzise einzugehen. Ein weiteres Anliegen ist es darzulegen, welche Mechanismen den Effekten von Pro-, Prä- und Synbiotika zugrunde liegen und welche Probiotika-Stämme wir kennen (Buchteil I und II des Buches), um dann auf die einzelnen Krankheitsbilder einzugehen, die durch Einsatz von Probiotika verhindert oder günstig beeinflusst werden können (Buchteil III des Buches). Ausführungen zur Sicherheit des probiotischen Konzeptes runden das Werk ab. Zusammen mit meinen Mitautoren, denen ich zu großem Dank für die hervorragenden Beiträge verpflichtet bin, lade ich Sie ein zum Weiterlesen über ein neues, spannendes und höchst praxisrelevantes Gebiet in der Medizin: Probiotika, Präbiotika und Synbiotika!

Stephan C. Bischoff
Stuttgart, Juni 2009

Anschriften

Prof. Dr. med. Ingo B. Autenrieth

Institut für Medizinische Mikrobiologie
und Hygiene
Universitätsklinikum Tübingen
Elfriede-Aulhorn-Straße 6
72076 Tübingen

Dr. rer. nat. Ina Bergheim

Institut für Ernährungsmedizin (180)
Universität Hohenheim
Fruwirthstraße 12
70593 Stuttgart

Prof. Dr. med. Stephan C. Bischoff

Institut für Ernährungsmedizin (180)
Universität Hohenheim
Fruwirthstraße 12
70599 Stuttgart

Dr. Ricardo Blank

Nestlé HealthCare Nutrition
Nestec Ltd.
Grand Atrium
30, route des Avouillons
1196 Gland, Schweiz

Prof. Dr. rer. nat. Michael Blaut

Abteilung für Gastrointestinale Mikrobiologie
Deutsches Institut für Ernährungsforschung
Potsdam-Rehbrücke
Arthur-Scheunert-Allee 114–116
14558 Nuthetal

Dr. rer. nat. Ulrike Bode

Institut für Funktionelle und
Angewandte Anatomie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Priv.- Doz. Dr. med. Stephan K. Böhm

Klinik für Allgemeine Innere Medizin
und Gastroenterologie
Katholische Kliniken Ruhrhalbinsel
Heidbergweg 22–24
45257 Essen

Prof. Dr. med. Christian P. Braegger

Abteilung für Gastroenterologie und Ernährung
Kinderspital Zürich
Steinwiesstraße 75
8032 Zürich, Schweiz

Prof. Dr. med. vet. Gerhard Breves

Physiologisches Institut der Stiftung
Tierärztliche Hochschule Hannover
Bischofsholer Damm 15, Geb. 102
30173 Hannover

Dr. rer. nat. Michael De Vrese

Bundesforschungsanstalt für Ernährung
und Lebensmittel
Hermann-Weigmann-Straße 1
24103 Kiel

Dipl.- Ing. Dr. nat. techn. Konrad J. Domig

Department für Lebensmittelwissenschaften
und -technologie
Universität für Bodenkultur Wien
Muthgasse 18
1190 Wien, Österreich

Dr. Anne Donnet-Hughes

Nestec Ltd.
Nestlé Research Center
PO Box 44, Vers-chez-les-Blanc
1000 Lausanne 26, Schweiz

Dr. med. Philippe A. Eigenmann

HUG
Allergologie Pédiatrique
Hôpital des Enfants
6, rue Willy-Donze
1211 Genève 14, Schweiz

Prof. Dr. Dipl.- Psych. Paul Enck

Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
Medizinische Universitätsklinik Tübingen
Frondbergstraße 23
72076 Tübingen

Priv.-Doz. Dr. D. Charles M. A. P. Franz

Max Rubner-Institut
Bundesforschungsinstitut für Ernährung
und Lebensmittel
Haid-und-Neu-Straße 9
76131 Karlsruhe

Dr. med. Julia-Stefanie Frick

Institut für Medizinische Mikrobiologie
und Hygiene
Universitätsklinikum Tübingen
Elfriede-Aulhorn-Straße 6
72076 Tübingen

Priv.- Doz. Dr. Michael Glei

Institut für Ernährungswissenschaften
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Dornburger Straße 24
07743 Jena

Prof. Dr. med. Florian Gunzer

Institut für Medizinische Mikrobiologie
und Hygiene
Institut für Virologie
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus
Technische Universität Dresden
Fiedlerstraße 42
01307 Dresden

Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Jörg Hacker

Robert-Koch-Institut
Nordufer 20
13353 Berlin

Prof. Dr. rer. nat. Dirk Haller

Lehrstuhl für Biofunktionalität der Lebensmittel
Technische Universität München
Am Forum 5
85350 Freising-Weihenstephan

Prof. Dr. med. Almuthe C. Hauer

0191 Klinische Abteilung für allgemeine Pädiatrie
Univ.-Klinik für Kinder – und Jugendliche
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 30
8036 Graz, Österreich

Prof. Dr. rer. nat. Knut J. Heller

Institut für Mikrobiologie und Biotechnologie
Max Rubner-Institut
Hermann-Weigmann-Straße 1
24103 Kiel

Dr. rer. nat. Hasso Holst

Life Sciences Consulting
In den Gärten 12
59348 Lüdighausen

Prof. Dr. Wilhelm H. Holzapfel

Insheimer Straße 27
76865 Rohrbach

Dr. rer. nat. Melanie Huch

Max Rubner-Institut
Bundesforschungsinstitut für
Ernährung und Lebensmittel
Haid-und-Neu-Straße
976131 Karlsruhe

Bradley C. Johnston, ND PhD (cand)

1047 Research Transition Facility CARE Programm,
Departement of Pediatrics
University of Alberta
8308 – 114 Street
Edmonton, Alberta T6G 2E1, Kanada

Dr. rer. nat. Annett Klinder

Research Fellow
Department of Food Biosciences
School of Chemistry, Food Bioscience and
Pharmacy University of Reading
Whiteknights, PO Box 226
Reading RG6 6AP, Großbritannien

Prof. Dr. Wolfgang Kneifel

Abteilung für LM-Qualitätssicherung
Department für Lebensmittelwissenschaften
und -technologie
Universität für Bodenkultur Wien
Muthgasse 18
1190 Wien, Österreich

Prof. Dr. med. Heiner Kramer

Gastroenterologie und Ernährungsmedizin am
End- und Dickdarmzentrum Mannheim
Bismarckplatz 1
68165 Mannheim

Prof. Dr. med. Wolfgang Kruis

Abteilung für Innere Medizin
Evangelisches Krankenhaus Kalk
Buchforststraße 2
51103 Köln

Prof. Dr. med. Herbert Lochs

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt
Gastroenterologie, Hepatologie und
Endokrinologie
Charité Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
10117 Berlin

Dr. med. vet. Gunnar Loh

Deutsches Institut für Ernährungsforschung
Potsdam-Rehbrücke
Arthur-Scheunert-Allee 114–116
14558 Nuthetal

Michaela Loos

Departement for Molecular
Biomedical Research
VIB
Research Fund of the Ghent University
B-9052 Ghent, Belgien

Prof. Dr. med. Rémy Meier

Abteilung für Gastroenterologie,
Hepatologie und Ernährung
Kantonsspital Liestal
Medizinische Universitätsklinik
Rheinstraße 26
4410 Liestal, Schweiz

Dr. sc. hum. Franka Neumer

Mozartstraße 17 a
67061 Ludwigshafen

Dr. Tobias A. Ölschläger

Institut für Molekulare Infektionsbiologie
Universität Würzburg
Röntgenring 11
97070 Würzburg

Prof. Dr. rer. nat. Oliver Pabst

Institut für Immunologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30623 Hannover

Prof. Dr. med. Reinhard Pabst

Institut für Funktionelle und
Angewandte Anatomie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Associate Prof. Dr. rer. nat. habil.

Alexsandr Parlesak

Nutritional Immunology Group (NIG)
Center for Biological Sequence Analysis (CBS)
Department of Systems Biology
Søltofts Plads Bygning 224
2800 Kgs. Lyngby, Dänemark

Prof. Dr. habil. Beatrice L. Pool-Zobel †

Abteilung für Ernährungstoxikologie
Institut für Ernährungswissenschaften
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Dornburgerstraße 24
07743 Jena

Priv.-Doz. Dr. med. Nada Rayes

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie (CVK)
Charité Campus Virchow Klinikum
Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Prof. em. Dr. Dr. h.c. Gerhard Reuter

Damsdorfer Weg 15
14109 Berlin

Dr. Ger T. Rijkers

Department of Pediatric
Immunology and Surgery
University Medical Center Utrecht
P.O.Box 85090
3508 AB Utrecht, Niederlande

Dr. med. Eduardo J. Schiffrin

Nestlé HealthCare Nutrition
Nestec Ltd.
Grand Atrium
30, route des Avouillons
1196 Gland, Schweiz

Prof. Dr. rer. nat. Herbert Schmidt

FG Lebensmittelmikrobiologie 150A
Institut für Lebensmittelwissenschaft
und Biotechnologie
Universität Hohenheim
Garbenstraße 28
70599 Stuttgart

Prof. Dr. med. Jürgen Schölmerich

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Klinikum der Universität Regensburg
93042 Regensburg

Prof. Dr. med. Jürgen Schrezenmeir

Institut für Physiologie und
Biochemie der Ernährung – PBE
Bundesforschungsanstalt für Ernährung und
Lebensmittel
Hermann-Weigmann-Straße 12
4103 Kiel

Dr. rer. nat. Tatjana Schütz

Medizinische Klinik mit
Schwerpunkt Gastroenterologie
Hepatology und Endokrinologie
Charité Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
10117 Berlin

Prof. Dr. Lothar Steidler

Technology Development
ActoGeniX NV
Technologiepark 4
9052 Zwijnaarde, Belgien

Dr. Harro M. Timmerman

Department of Pediatric
Immunology and Surgery
University Medical Center Utrecht
P.O.Box 85090
3508 AB Utrecht, Niederlande

Prof. Dr. Sunita Vohra

Department of Pediatrics
University of Alberta
8308 – 114 Street
Edmonton Alberta T6G 2E1, Kanada

Prof. Dr. med. Thomas Werfel

Abteilung Immundermatologie und
experimentelle Allergologie
Medizinische Hochschule Hannover
Ricklinger Straße 5
30449 Hannover

Priv.- Doz. Dr. med. R. Wiest

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Klinikum der Universität Regensburg
93042 Regensburg

Prof. Dr. med. Theodor Zimmermann

Schwerpunkt Kinderpneumologie
Kinder- und Jugendklinik
Universitätsklinikum Erlangen
Loschgestraße 15
91054 Erlangen