

Der entzündliche Darm

Der Magen-Darm-Trakt und die inflammatorische Intoleranz in Bezug auf die angeborene Immunabwehr

Fachbeitrag von Dr. Nicole Pietschmann

Bei der Erforschung der Mechanismen des Immunsystems, in Bezug auf chronische Erkrankungen, haben sich die Wissenschaftler vornehmlich auf die erworbene/adaptive Immunabwehr konzentriert und die erste, angeborene Infektabwehr stiefmütterlich behandelt. Doch diese Sichtweise hat sich in den letzten Jahren geändert – v.a. durch die Entdeckung des Inflammasoms.

Das Grummeln im Bauch nach dem Essen, das unwohle Gefühl im Bauch, vor einem Meeting, das Ziehen im Bauch mit unbekanntem Ursprung – wer kennt diese Symptome nicht!? Sie haben ihren Ursprung meist in unserem Magen-Darm-Trakt – einem sensiblen System, das täglich einer Vielzahl an externen und internen Faktoren ausgesetzt ist, die die Darmgesundheit beeinträchtigen können (Abb. 1). Organschäden, die Psyche (Stress), wenig Bewegung, aber auch die Zusammensetzung der Mikroflora im Darm (Mikrobiom) sowie die aufgenommene Nahrung können die Balance im Magen-Darm-Trakt beeinflussen. Die Folge können chronische Entzündungen, metabolische Anomalitäten oder sogar Tumore sein (Elinav *et al.* 2013).

einer Fläche von rund 400 m² stellt er zudem die größte Kontaktfläche zur Außenwelt dar.

Der Darm beherbergt rund 100 Billionen (10¹³) Mikroorganismen und weist aufgrund von mehr als 1.000 unterschiedlichen Bakterienarten eine sehr hohe Biodiversität auf. Die Darmschleimhaut ist stets einer Vielzahl an Mikroorganismen (u.a. Bakterien, Viren, Pilze) ausgesetzt und interagiert mit diesen. Dabei steht das Mikrobiom mit dem Immunsystem des Organismus in einem sensibel regulierten Gleichgewicht aus Immunsystem-Aktivierung und -Toleranz. In einem gesunden Organismus leben die Mikroorganismen in einer Balance und beliefern ihn u.a. mit essentiellen Vitaminen, schützen den Darm vor Schadstoffen bzw. Pathogenen und interagieren mit dem Immunsystem, um den Organismus effektiv vor einem Angriff schützen zu können.

In Zeiten von z.B. übermäßigem Stress und einseitiger/schlechter oder übermäßiger Ernährung, kann sich das Mikrobiom in seiner Konzentration und Zusammensetzung ändern, so dass Mikroorganismen Infektionen im Darm hervorrufen können. Akuten und chronischen Infektionserkrankungen des gastrointestinalen Traktes werden heutzutage eine Vielzahl an Krankheits- und Todesfällen in Menschen zugesprochen (Elinav *et al.* 2013). Ein Begriff, der seit einigen Jahren vermehrt in einem Atemzug mit chronischen Erkrankungen und dem angeborenen Immunsystem genannt wird, ist das Inflammasom, ein Multiproteinkomplex.

lären Immunsystems zur Seite. Die erste Abwehrfront gegenüber Pathogenen setzt sich aus den phagozytierenden Makrophagen sowie den neutrophilen Granulozyten (mit etwa 70% die größte Untergruppe der Leukozyten) zusammen, die effektiv Fremdpartikel an vorderster Front bekämpfen. Dagegen entwickelt sich das erworbene Immunsystem erst nach Kontakt mit einem Protein-Allergen (Antigen) aus der Umwelt. Die Folge ist die Bildung spezifischer Antikörper (IgE), wobei sich ein immunologisches Gedächtnis ausbildet.

Das Immunsystem ist ein komplexes, fein gesteuertes Abwehrsystem zum Schutz gegenüber Fremdpartikeln. Dabei wird zwischen externen und internen Faktoren unterschieden. Erstere sind die PAMPs (*pathogen associated molecular patterns*), wozu Mikroorganismen (u.a. Bakterien und Viren) zählen und letztere sind vom Organismus/aus der Umwelt stammende Faktoren, die DAMPs (*danger associated molecular pattern*), mit z.B. DNA und reaktiven Sauerstoffspezies (*reactive oxygen species*, ROS). Die DAMPs agieren als Alarmine im Organismus und werden von infizierten, toten, verletzten oder gestressten nicht-apoptotischen Zellen in das extrazelluläre Milieu freigelassen und übernehmen vielfältige Rollen in der Inflammation und Immunität (Hou *et al.* 2013). Auslöser der Alarmin-Freisetzung können neben UV-Strahlung, mechanischer Reizung, Stress auch Lebensmittel sein.

Die schädigenden Faktoren (PAMPs/DAMPs) stimulieren spezielle Muster-Erkennungsrezeptoren (*pattern recognition receptors*, PRR). Dabei werden membran- und zytosolische PRRs auf bzw. in verschiedenen Wirts- und Immunzellen (wie Makrophagen, neutropilen Granulozyten), von löslichen PRRs unterschieden (Tab. 1) (Lamkanfi and Dixit 2011). Das Fremdpartikel bindet an den Rezeptor und aktiviert dadurch die Komplementkaskade oder verschiedene Signaltransduktionswege bzw. induziert die Phagozytose („Auffressen“ Fremdpartikel). Alle Prozesse leiten eine akute Entzündung ein, mit dem Ziel, das Partikel zu beseitigen und den Organismus zu schützen (Tab. 1 siehe oben, nächste Seite).

Entzündungsreaktionen sind natürliche Reaktionen des Organismus, um Fremdpartikel effektiv zu bekämpfen und zu beseitigen. Wird der Organismus dagegen dauerhaft einem Trigger ausgesetzt, z.B.



Abb. 1: Die komplexe Vielfalt an Faktoren, die den Magen-Darm-Trakt beeinflussen können

Der Darm und seine Bewohner

Neben der Verdauung der Nahrung übernimmt der Darm eine wichtige Funktion als größtes Immunsystem im Organismus. Mit

Die angeborene Immunabwehr und die Entstehung von Inflammationen

Mit der Geburt steht dem Neugeborenen sofort der Schutz des angeborenen, zellu-

Beispiele für Muster-Erkennungsrezeptoren:

Muster-Erkennungsrezeptoren	Vorkommen	Beispiele
membrangebunden	Oberfläche verschiedener Wirts- und Immunzellen	Toll-like receptors (TLR) C-Typ Lektin Rezeptor
intrazellulär	Zytoplasma verschiedener Wirts- und Immunzellen	NOD I-like receptors (NLR) RIG I-like receptors (RLR)
löslich	im Blut frei schwimmend	Mannose-bindendes Lektin (MBL), Surfactant-Proteine A, D

Tab. 1: Beispiele für Muster-Erkennungsrezeptoren

in Form von Nahrungsmitteln, so befindet sich das Immunsystem kontinuierlich in Alarmbereitschaft. Die akute Entzündung kann sich als eine chronische (intestinale) Entzündung manifestieren, die sich schleichend entwickelt (silente „stille“ Inflammation) und bis hin zu Krebs führen kann (Chen and Nunez 2011). Hierbei spielt womöglich das Inflammasom eine entscheidende Rolle.

Inflammasomen- Freund oder Feind des Darms?

Die Inflammasom-Aktivierung wird durch die intrazellulären Rezeptoren NLR (z.B. NLRP3, NLRP6) eingeleitet, nachdem diese einen Trigger in der Immunzelle wahrgenommen haben. In deren Folge wird die inflammatorische Protease (Protein-spaltendes Enzym) Caspase-1 aktiviert (Lamkanfi and Dixit 2011). Caspase-1 wiederum leitet die Aktivierung der entzündungsauslösenden Zytokine IL-18 und IL-1β aus seinen Vorstufen ein, so dass die Zytokine in das extrazelluläre Milieu ausgeschüttet werden können (Mariathasan 2007; Martinon *et al.* 2009; Said-Sadier and Ojcius 2012). Die Immunzelle geht währenddessen in den entzündlichen, programmierten Zelltod über – der Pyroptose. Dieser Prozess vereint Eigenschaften der Apoptose (DNA-Fragmentierung) und der Nekrose (Inflammation und Zytokin-freisetzung) und tritt häufig während einer mikrobiellen Infektion auf (Elinav *et al.* 2013).

Der Zusammenhang zwischen der Immunantwort der Darmschleimhaut und dem Inflammasom konnte in Studien bestätigt werden (Elinav *et al.* 2012). So können Störungen in der Inflammasom-Funktion zu schwerwiegenden lokalen Abnormalitäten (u.a. intestinale autoentzündliche Erkrankungen) mit systemischen Auswirkungen (z.B. Metabolisches Syndrom) führen (Elinav *et al.* 2013).

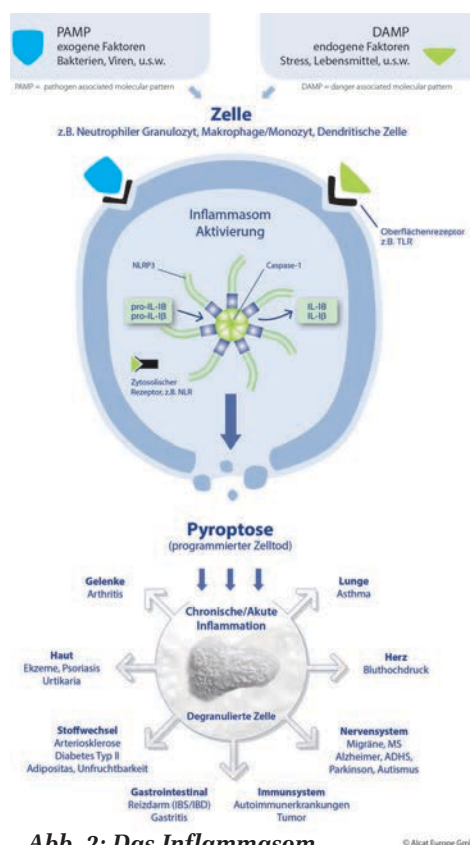


Abb. 2: Das Inflammasom Immunzellen (u.a. Makrophagen, neutrophile Granulozyten) besitzen auf ihrer Oberfläche (z.B. TLRs) oder im Zytoplasma (NLR-Familie mit z.B. NLRP3, NLRP6) spezifische Mustererkennungsrezeptoren, die exogene (PAMPs, u.a. RNA von Viren) bzw. endogene Fremdpartikel (DAMPs, z.B. Glukose, Asbest) wahrnehmen. Das Erkennen von DAMPs/PAMPs stimuliert die Formierung des NLRP3-Inflammasoms (Multiproteinkomplex) (Elinav *et al.* 2013). Das Inflammasom initiiert die Aktivierung der Protease Caspase-1, welche wiederum die pro-inflammatorischen Zytokine IL-18 und IL-1β aktiviert. Die Zelle geht in den entzündlichen, programmierten Zelltod, der Pyroptose, über. Aus einer akuten Entzündung kann sich durch Dauerstimulation mit einem Trigger (z.B. Lebensmittel) eine chronische Entzündung entwickeln. Die Inflammation kann sich dabei auch auf weitere Organsysteme ausbreiten

Inflammasomen üben einen regulierenden Effekt auf intestinale Infektionen der Darmschleimhaut aus, indem sie auf mikrobielle Antigene, aber auch freigesetzte Faktoren, z.B. während einer mikrobiellen Zellschädigung, reagieren können. Somit ermöglichen sie potenziell die Unterscheidung zwischen „guten“ und „bösen“ Mikroorganismen und wirken antimikrobiell sowie schützend (Elinav *et al.* 2013).

Ungewöhnliche Inflammasom-Aktivierungen stehen in Verdacht, die Darm-Homöostase aus dem Gleichgewicht zu bringen und autoentzündliche Erkrankungen (z.B. Colitis ulcerosa) zu begünstigen (Elinav *et al.* 2013). Dabei wird u.a. der Protease Caspase-1 eine besondere Bedeutung in der Regulierung der Schleimhaut-Homöostase zugesprochen. Gentechnisch veränderte Mäuse mit einer Caspase-1-Defizienz (Caspase-1 KO-Mäuse) litten unter einer mildereren Colitis ulcerosa, einhergehend mit erniedrigten Leveln der Zytokine IL-1β, IL-18 und IFN-γ, im Vergleich zu unveränderten Mäusen.

Die Funktion von IL-18 scheint dagegen komplexer in der Pathogenese des Reizdarmsyndroms sowie chronischer Darmerkrankungen – in dem es auch einen präventiven Effekt ausübt (Ishikura *et al.* 2003; Takagi *et al.* 2003). Die Aktivierung einiger Inflammasomen, z.B. in Makrophagen, führt zu einer lokalen Freisetzung von IL-1β und/oder IL-18, was Entzündungsprozesse fördert. Dagegen übt die IL-18 Freisetzung aus Epithelzellen, als Antwort auf eine Verletzung, einen protektiven Effekt auf Gewebsregeneration und -Proliferation aus (Elinav *et al.* 2013).

Weitere wissenschaftliche Erkenntnisse deuten an, dass das NLRP6-Inflammasom wichtig für die Kolon-Homöostase und der Vorbeugung autoentzündlicher Erkrankungen zu sein scheint. NLRP6 defiziente Mäuse (NLRP6 KO-Mäuse) litten an gesteigerten autoentzündlichen Erkrankungen, hervorgerufen durch eine dysregulierte Darmflora (Elinav *et al.* 2011; Elinav *et al.* 2013).

Die unterschiedlich beobachteten Funktionen der Inflammasomen können womöglich auf fehlerhafte Regulierungen derer und der Zusammensetzung der mikrobiellen Flora zurückgeführt werden. Weitere Studien zeigten zudem, dass die Inflammasom-Regulierung der Darm-Homöostase, ebenso weitere Organsysteme beeinflusst, wie z.B. die Leber (hierfür sind die NLRs und TLRs verantwortlich).

Die genaue Rolle der Inflammasomen in der Pathogenese intestinaler autoentzündlicher Erkrankungen ist weiterhin im Fokus der Wissenschaft, da viele widersprüchliche Ergebnisse präsentiert wurden. Ebenso inwieweit die Inflammasomen-abhängige Pyroptose die Gewebsregeneration beeinflusst und damit auch mikrobielle Invasion in die Darmwand sowie den Schweregrad der Entzündung.

„Entzündliche“ Nahrungsmittel

Eine direkte Beziehung zwischen dem Vorhandensein eines Inflammasoms und der Entstehung von Erkrankungen konnte schon für eine Vielzahl an Krankheiten gefunden werden, wobei diese Liste jährlich wächst (Schroder and Tschopp 2010). Hervorzuheben sind dabei Arteriosklerose, Diabetes mellitus Typ II, metabolisches Syndrom und chronische Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) – alles chronische Erkrankungen, die u.a. mit der Ernährung in Zusammenhang stehen.

Es ist bekannt, dass Nahrung einen immunmodulierenden Effekt ausübt, d.h. sie kann sowohl die Immunabwehr positiv als auch negativ stimulieren. So können Lebensmittel oder deren Bestandteile, wie z.B. Selen in Paranüssen oder Vitamin C in Paprika, die ROS-Konzentration senken, während Omega-3-Fettsäuren, z.B. im Fischöl, die Konzentration pro-inflammatorischer Zytokine (z.B. IL-1, TNF α) minimieren (Kelley *et al.* 1999; Huang *et al.* 2012; Mahima *et al.* 2013). Jedoch können Nahrungsmittel, v.a. mit hohem glykämischen Index (u.a. Baguettes), die Produktion und Ausschüttung pro-inflammatorischer Zytokine fördern, wodurch Entzündungsreaktionen begünstigt werden (O'Connell *et al.* 2006).

Ungesunde und Mangelernährung oder die „falschen“ Lebensmittel können somit die Darmgesundheit beeinträchtigen, indem sie das Mikrobiom negativ beeinflussen. Die Nahrung, ihre Bestandteile sowie Rückstände ihrer Verarbeitung (u.a. Pilze), aber auch Chemikalien (wie in Shampoos) und Medikamente (z.B. Antibiotika) können dabei mit dem Immunsystem interagieren und es dauerhaft schädigen – eine Intoleranz entsteht.

Die Nahrungsmittel-Intoleranz – im Vergleich zur Nahrungsmittelallergie – ist eine Reaktion des angeborenen, zellulären Immunsystems, ohne Antikörperproduk-

tion aber mit vielfältigen Symptomen, so dass deren Diagnose oftmals langwierig ist. Besonderes Augenmerk wird dabei auf die neutrophilen Granulozyten gelegt, der ersten Verteidigungslinie bei einer akuten Erstinfektion. Die Hauptaufgabe der neutrophilen Granulozyten besteht in der Phagozytose von Fremdpartikeln (PAMPs/DAMPs) und deren Zerstörung. Dabei schwellen sie an und entladen u.a. neben ROS auch pro-inflammatorische Zytokine (Hager *et al.* 2010; Mantovani *et al.* 2011). Daneben konnte für neutrophile Granulozyten auch die Inflammasom-abhängige Pyroptose nachgewiesen werden (Bakele *et al.* 2014).

Die Tatsache, dass die neutrophilen Granulozyten die Erstabwehr repräsentieren, mit 65-75% die Mehrheit der Leukozyten ausmachen und als Reaktion auf einen (vermeidlichen) Fremdpartikel (PAMP/DAMP) mit einem oxidativen Burst („Plätzen“) reagieren, macht diese Zellen zu einem einzigartigen Forschungsthema in Bezug auf Nahrungsmittel-Intoleranz.

Der Alcat Test^{*)} bietet einen biologischen Immunstimulationstest, bei dem die zellulären Reaktionen der Leukozyten – vorrangig der neutrophilen Granulozyten – gemessen werden, um potentielle entzündliche Reaktionen bei der Konfrontation mit Nahrungsmitteln, Chemikalien u.a. zu identifizieren. Hierzu ist eine frische Vollblutprobe notwendig, so dass bei der Messung die Kommunikation und das Signaling zwischen den lebendigen Immunzellen bestehen bleibt. Die Zellreaktion kann auf bis zu 460 verschiedenen Nahrungsmitteln sowie verschiedenen Chemikalien (Zusatzstoffe, Medikamente) analysiert werden. Der Test ist deutlich von Untersuchungen auf Nahrungsmittelallergien (z.B. RAST-, FEIA-Assay) abzugrenzen, die das Vorhandensein und die Konzentration von IgE-Antikörper detektieren.

Eine gezielte Eliminationsdiät gemäß der Alcat Testergebnisse, die die reaktiven Stoffe für einen definierten Zeitraum aus dem Speiseplan entfernt, soll dabei helfen, die Immunbalance im Darm wieder herzustellen.

Der positive Einfluss des Tests und die damit einhergehende Eliminierung potentieller, entzündungsauslösender Trigger, haben sich in vielen Studien bewährt, auch in Bezug auf die Minimierung gastro-intestinaler Symptome (Fell *et al.* 1991; Berardi *et al.* 2011a; Berardi *et al.* 2011b).

Magen-Darm-Erkrankungen haben häufig einen multifaktoriellen Hintergrund (u.a. genetische Prädisposition, Psyche). Dabei nimmt die heutige ungesunde, stark behandelte Ernährung einen immer größeren Einfluss. Die Nahrung an sich oder deren Bestandteile können das mikrobielle Milieu aus dem Gleichgewicht bringen, so dass tolerierte Mikroorganismen sich zu stark ausbreiten und dabei intestinale Inflammationen auslösen.

Eine ausgewogene und abwechslungsreiche Ernährung, ohne entzündungsauslösende Nahrungsbestandteile, sowie eine ausbalancierte Lebensweise können helfen, die Magen-Darm-Gesundheit ins Gleichgewicht zu bringen und die Immunbalance zu fördern. Die Ergebnisse deuten zusammenfassend an, dass das angeborene Immunsystem die Homöostase der Darmflora reguliert und somit auch Entzündungsprozesse.

Wann haben Sie das letzte Mal auf Ihren Bauch gehört?

Literatur

- Bakele M, Joos M, Burdi S, Allgaier N, Poschel S, Fehrenbacher B, Schaller M, Marcos V, Kummerle-Deschner J, Rieber N, *et al.*: Localization and functionality of the inflammasome in neutrophils. *J Biol Chem* 2014, 289:5320-5329
- Berardi *et al.* (2011a): Alcat test identifies food intolerance in patients with gastrointestinal symptoms Clinical Study 2011 Ploiklinik Pavia, Italien
- Berardi *et al.* (2011b): Food intolerance in patients with cutaneous diseases: diagnostic value of the Alcat test. Clinical Study 2011 Department of Dermatology, Pavia, Italien
- Chen, G. Y. and G. Nunez (2011): Inflammasomes in intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology*. **141**, 1986-99
- Elinav, E., J. Henao-Mejia and R. A. Flavell (2013): Integrative inflammasome activity in the regulation of intestinal mucosal immune responses. *Mucosal immunology*. **6**, 4-13
- Elinav, E., T. Strowig, A. L. Kau, J. Henao-Mejia, C. A. Thaiss, C. J. Booth, D. R. Peaper, J. Bertin, S. C. Eisenbarth, J. I. Gordon and R. A. Flavell (2011): NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell*. **145**, 745-57
- Fell, P. *et al.* (1991): Cellular responses to food in irritable Bowel Syndrome- an investigation of the Alcat test. *Journal of Nutritional Medicine*. **2**, 143-149
- Hager M, Cowland JB, Borregaard N: Neutrophil granules in health and disease. *J Intern Med* 2010, 268:25-34
- Hou, W., Q. Zhang, Z. Yan, R. Chen, H. J. Zeh lii, R. Kang, M. T. Lotze and D. Tang (2013): Strange attractors: DAMPs and autophagy link tumor cell death and immunity. *Cell death & disease*. **4**, e966
- Huang, Z., A. H. Rose and P. R. Hoffmann (2012): The role of selenium in inflammation and immunity:

from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & redox signaling*. **16**, 705-43

Ishikura, T., T. Kanai, K. Uraushihara, R. Iiyama, S. Makita, T. Totsuka, M. Yamazaki, T. Sawada, T. Nakamura, T. Miyata, T. Kitahora, T. Hibi, T. Hoshino and M. Watanabe (2003): Interleukin-18 overproduction exacerbates the development of colitis with markedly infiltrated macrophages in interleukin-18 transgenic mice. *Journal of gastroenterology and hepatology*. **18**, 960-9

Kelley, D. S., P. C. Taylor, G. J. Nelson, P. C. Schmidt, A. Ferretti, K. L. Erickson, R. Yu, R. K. Chandra and B. E. Mackey (1999): Docosahexaenoic acid ingestion inhibits natural killer cell activity and production of inflammatory mediators in young healthy men. *Lipids*. **34**, 317-24

Lamkanfi, M. and V. M. Dixit (2011): Modulation of inflammasome pathways by bacterial and viral pathogens. *J Immunol*. **187**, 597-602

Mahima, A. M. Ingle, A. K. Verma, R. Tiwari, K. Karthik, S. Chakraborty, R. Deb, S. Rajagunalan, R. Rathore and K. Dhama (2013): Immunomodulators in day to day life: a review. *Pakistan journal of biological sciences: PJBS*. **16**, 826-43

Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S: Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2011, **11**:519-531. Mariathasan, S. (2007) ASC, Ipaf and Cryopyrin/Nalp3: bona fide intracellular adapters of the caspase-1 inflammasome. *Microbes and infection / Institut Pasteur*. **9**, 664-71

Martinon, F., A. Mayor and J. Tschopp (2009): The inflammasomes: guardians of the body. *Annual review of immunology*. **27**, 229-65

O'Connell, P. J., X. Wang, M. Leon-Ponte, C. Griffiths, S. C. Pingle and G. P. Ahern (2006): A novel form of immune signaling revealed by transmission of the inflammatory mediator serotonin between dendritic cells and T cells. *Blood*. **107**, 1010-7

Said-Sadier, N. and D. M. Ojcius (2012): Alarmins, inflammasomes and immunity. *Biomedical journal*. **35**, 437-49

Schroder, K. and J. Tschopp (2010): The inflammasomes. *Cell*. **140**, 821-32

Takagi, H., T. Kanai, A. Okazawa, Y. Kishi, T. Sato, H. Takaishi, N. Inoue, H. Ogata, Y. Iwao, K. Hoshino, K. Takeda, S. Akira, M. Watanabe, H. Ishii and T. Hibi (2003): Contrasting action of IL-12 and IL-18 in the development of dextran sodium sulphate colitis in mice. *Scandinavian journal of gastroenterology*. **38**, 837-44.

*) Alcat-Test: Infos unter www.alcat-europe.com

Autorin: Dr. Nicole Pietschmann
Berliner Str. 106, 14467 Potsdam