

Fehllalarm im Darm

Wie Nahrungsmittelallergien entstehen

Bevor der erste Happen feste Nahrung in unseren Mund gelangt, lernt unser Immunsystem – angeleitet von Muttermilch und gewissen guten Bakterien – zwischen Lebensmitteln und Krankheitserregern zu unterscheiden. Ohne die richtige Anleitung steigt offenbar das Allergierisiko.

In Kürze

- ▶ Eine allergische Reaktion des Immunsystems gegen einen **harmlosen Bestandteil in der Nahrung** tritt oft sehr früh im Leben auf und kann Wegbereiter weiterer Allergien werden.
- ▶ Forscher versuchen zu ergründen, wie das **unreife Immunsystem** von Neugeborenen speziell im Darm lernt, Nahrungsbestandteile zu tolerieren. Komponenten der Muttermilch und die natürliche Darmflora scheinen wichtige Hilfe zu leisten.
- ▶ Die verwickelten Mechanismen, die sich dabei abzeichnen, weisen mögliche Wege auf, die Entwicklung **regulatorischer Immunzellen** zu fördern, die allergischen Reaktionen vorbeugen.

Von Per Brandtzaeg

Keine Erdnüsse, Milchprodukte, Eier, Meeresfrüchte oder Soja. Weder Weizen noch Mais, Nüsse, Fisch, Sesamkörner oder irgendwelche Gewürze. Zwar müssen nur wenige Menschen eine derart strenge Diät einhalten, aber in den Industrieländern leidet mindestens jedes zwanzigste Kleinkind und jeder fünfzigste Erwachsene an einer Nahrungsmittelallergie. Mit steigender Tendenz: So verdoppelte sich einer Studie zufolge zwischen 1997 und 2002 die Häufigkeit von Erdnussallergien in den USA – Hauptursache für Notfallbehandlungen und Todesfälle in dieser Kategorie.

Wer allergisch auf Inhaltsstoffe der Nahrung reagiert, kann Symptome von einem Hautausschlag bis hin zu einem Kreislaufschock erleiden. Nahrungsmittelallergien variieren außer im Schweregrad auch darin, wie schnell sich Symptome bemerkbar machen. Die mitunter lebensbedrohlichen Sofortreaktionen treten insbesondere auf, wenn das Allergen, etwa ein Erdnussbestandteil, im Körper auf passende Antikörper der Klasse E trifft und sich anheftet. Spezielle Zellen schütten daraufhin Histamin aus – den berüchtigten Signalstoff, der eine akute Entzündung mit Juckreiz, Niesen und anderen Allergiesymptomen hervorruft. Verzögerte, so genannte Spätreaktionen treten dagegen unabhängig

von Antikörpern auf. Ein typisches Beispiel hierfür ist die Zöliakie: eine chronische Verdauungsinsuffizienz, ausgelöst durch Gluten, die Klebereiweiße bestimmter Getreidesorten.

Zu allem Übel kann eine Nahrungsmittelallergie auch den Beginn einer Allergiekarriere ankündigen, die zu entsprechenden Erkrankungen der Atemwege führt. Besonders groß ist das Risiko bei Menschen, die erblich bedingt zur Atopie, zur Überproduktion von Antikörpern der Klasse E, neigen. Vor allem in den Industrieländern haben Asthma und andere atopische Atemwegserkrankungen während der letzten zwanzig Jahre zugenommen.

Wie kommt es aber dazu, dass das Immunsystem einen eigentlich harmlosen Bestandteil etwa der Kuhmilch in einer Überreaktion abwehrt, statt ihn zu tolerieren? Was Forscher inzwischen an Puzzlesteinen dazu entdeckt haben, macht eines klar: Entscheidende Schritte dazu finden bereits ganz früh im Leben statt, auch wenn sich die Allergie erst später deutlicher äußern mag. Dies bietet Anhaltspunkte dafür, wie sich das Allergierisiko senken lässt.

Um das frühe Anbahnen von Nahrungsmittelallergien zu durchschauen, muss man zunächst verstehen, wie eng die Entwicklung von Immunsystem und die des Verdauungstrakts miteinander verknüpft sind. Erst nach der Geburt reifen beide durch gemeinsame Auseinandersetzung mit ihrer Umwelt aus. Das Immunsystem entnimmt ständig Proben aus

dem Darminhalt und trainiert daran, zwischen Gut und Böse zu unterscheiden. Es feilt gewissermaßen an seinem Weltbild, damit es den Darm und damit auch den Körper gezielt vor schädlichen Mikroorganismen schützen kann.

Die Akteure seiner gestaffelten Verteidigungslinien sind darauf geeicht, Fremdes abzuwehren, körpereigene Gewebe jedoch zu verschonen. Nun bedeutet fremd aber nicht zwangsläufig schädlich. Deshalb stellt die Nahrung mit ihrer Fülle gerade willkommener Stoffe eine besondere immunologische Herausforderung dar: Ein Erwachsener verzehrt jährlich rund eine Tonne Lebensmittel, deren Bestandteile sich auf molekularer Ebene praktisch alle von seinen eigenen unterscheiden. Nützlich ist auch die normale Darmflora aus so genannten kommensalen Bakterienstämmen. Diese »Tischgenossen« (lateinisch *commensalis*) helfen bei der Verdauung und schützen vor krank machenden Stämmen, indem sie als Konkurrenten deren ökologische Nischen im Darm besetzt halten. Die Fähigkeit des Körpers, seinen Killerinstinkt gegenüber fremden, aber harmlosen Substanzen im Verdauungstrakt zu unterdrücken, wird als orale Toleranz bezeichnet. Hierfür muss ein immunologisches Gleichgewicht aufgebaut werden. Intoleranz, weil die Suppression fehlt, bewirkt eine allergische Reaktion, mit manchmal lebensbedrohlichen Folgen.

Mutter sei Dank

Im Mutterleib lebt ein Baby wohlbehütet in einer keimfreien Umgebung. Aber bereits beim Geburtsvorgang, noch vor seinem ersten Atemzug, beginnt der Kontakt mit Mikroorganismen und anderen Fremdstoffen. Die immunologische Auseinandersetzung mit diesen so genannten Antigenen findet dann meistens auf seinen Schleimhäuten statt – etwa in den Atemwegen und im Darm – und stimuliert das junge, noch unreife Abwehrsystem.

Die vorderste Verteidigungslinie im Verdauungstrakt eines Neugeborenen ist die als Immunausschluss bezeichnete Schutzeinrichtung. Dazu werden spezielle Antikörper in die Außenwelt exportiert – den Schleim, der das Innenrohr überzieht. Unter anderem sollen sie Krankheitserreger und potenziell gesundheitsschädliche Substanzen schon im Vorfeld abfangen. Hauptverantwortlich für einen derartigen Ausschluss von Unerwünschtem ist das sekretorische Immunglobulin der Klasse A (sIgA). Diese Sorte von Antikörpern agiert,

nachdem sie über die Deckzellen der Schleimhaut nach draußen befördert wurde, sehr schonend: Sie löst dankenswerterweise selten eine immunologische Entzündungsreaktion aus.

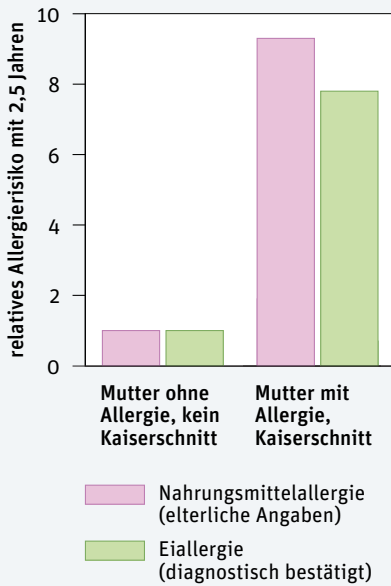
Ein Baby erzeugt jedoch anfangs bestenfalls ganz wenig davon. Während der ersten gefährlichen Lebensmonate stützt sich ein Säugling auf andere Sorten »eigener« Antikörper – vor allem auf einen Vorrat von mütterlichen Immunglobulinen der Klasse G (sie wurden durch die Plazenta in den Kreislauf des Kindes befördert) sowie auf geringe eigene Mengen an sekretorischen Antikörpern der Klasse M. Die einzige nennenswerte Quelle für sekretorisches IgA während dieser kritischen Zeit ist Muttermilch (es wird von Immunzellen in den Milchdrüsen erzeugt). Sie trägt zum Schutz bei, solange das Abwehrsystem noch heranreift. In Industrieländern können Kinder die volle Menge sIgA erst nach ein bis teils erst nach zehn Jahren selbst erzeugen. Anders in Entwicklungsländern: Hier ist die sekretorische Immunität oft schon viel früher voll

Muttermilch fördert bei Neugeborenen die Entwicklung von Darm und Immunsystem, die beide noch nicht ausgereift sind. Sie stärkt die Barrierefunktion des Darmepithels und ist in den ersten Lebensmonaten die Hauptquelle für spezielle Antikörper. Außer als Infektionsschutz dienen diese Moleküle dazu, die Reaktivität des Immunsystems gegen Nahrungsbestandteile herabzusetzen.

Selbst wenn sich Nahrungsmittelallergien erst bei älteren Kindern und Erwachsenen auffälliger auswirken, wurden die Grundsteine dazu bereits sehr früh gelegt



KAISERSCHNITT UND ALLERGIERISIKO



Im Geburtskanal nimmt ein Kind harmlose Vaginal- und Darmbakterien auf, was die Ausreifung des Immunapparats fördert. Bei Babys aus Allergikerfamilien senkt eine solche frühe Konfrontation mit harmlosen, uns besiedelnden Keimen das Risiko, einmal selbst eine Allergie zu entwickeln. Bei einer Kombination aus Kaiserschnittgeburt und mütterlicher Allergie entwickelten Kinder bis zu einem Lebensalter von zweieinhalb Jahren mindestens achtmal häufiger eine Nahrungsmittelallergie als Kinder, auf die keines der beiden Kriterien zutrifft (Grafik). Kein Faktor allein erhöhte bei dieser Studie das Risiko signifikant. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass sowohl genetische Faktoren als auch die frühe Auseinandersetzung mit Mikroorganismen wichtig sind für die Ausbildung einer immunologischen Toleranz gegenüber Nahrungsmitteln.

SPEKTRUM DER WISSENSCHAFT, NACH: MEHRETT EGGEBRØ ET AL., JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, 2003, 111, 5, 420-426

ausgebildet – vermutlich infolge einer stärkeren Auseinandersetzung mit stimulierenden Mikroorganismen.

Außer als Abfangjäger für schädliche Antigene dienen sekretorische IgA-Antikörper dem unreifen Darm auch als Entwicklungshelfer, indem sie die Barrierefunktion seines Epithels stärken, seiner Tapete aus Deckzellen. Bei den meisten Babys reift die zunächst sehr durchlässige Darmschleimhaut bereits während der ersten Lebensmonate aus. Bei manchen Kindern bleibt sie allerdings noch jahrelang eine unzureichende Barriere – und eine unvollstän-

dige sekretorische Immunität kann zu dieser Verzögerung beitragen. Entsprechend besitzen genmanipulierte Mäuse, die kein sIgA und sIgM als Antikörper herstellen können, »undichte« Schleimhäute.

Verzögert sich bei Kindern die Entwicklung von Immunzellen, die Antikörper der Klasse A produzieren, oder die volle Ausbildung der Darmbarriere, dann steigt das Risiko für eine Nahrungsmittelallergie. Babys, die zumindest während ihrer ersten vier Lebensmonate ausschließlich gestillt wurden, leiden offenbar seltener an gewissen allergischen Symptomen. Dies könnte an der von IgA geförderten Reifung des Darms liegen. Allerdings enthält Muttermilch daneben noch andere positiv wirkende biologische Komponenten: Abwehrzellen sowie als Cytokine und Wachstumsfaktoren bezeichnete Signalproteine, die das Verhalten der »angesprochenen« Zellen beeinflussen. Alles in allem scheinen sekretorische Antikörper der A-Klasse bedeutsam zu sein, um die individuelle Reaktionsschwelle gegenüber Nahrungskomponenten aufzubauen.

Der Verdauungstrakt verfügt über besondere Bereiche, in denen Immunzellen auf die Produktion eben dieser Antikörper eingestellt werden können. Zwar durchzieht ein Netzwerk körpereigener Abwehrzellen das ganze Darmgewebe, doch existieren auch eigens abgegrenzte Strukturen für die Immunüberwachung – im Dünndarm speziell die so genannten Peyerschen Plaques. Wie flache Maulwurfshügel liegen sie verstreut in dem hohen »Gras« aus Darmzotten (siehe Kasten rechte Seite). Sie gehören zum darmassoziierten lymphatischen Gewebe. Das Epithel über ihnen enthält spezialisierte Zellen mit einer taschenförmig eingestülpten Unterseite, einer »Mikrofalte«. Diese M-Zellen durchmustern permanent die Flut an Antigenen, die sich mit dem Darminhalt an ihnen vorbeischiebt, und schleusen Proben zur Gegenseite. Dort haben sich die Haupttypen von Immunzellen versammelt: B- und T-Lymphocyten und die so genannten antigenpräsentierenden Zellen wie Makrophagen oder dendritische Zellen. An eben diesen Stellen wird die Schleimhaut-Immunität induziert und reguliert.

Sobald ein Antigen identifiziert ist, folgt ein kompliziertes Zusammenspiel von biologischen Signalstoffen und Immunzellen, die verschiedene Abteilungen des Körpers durchwandern (siehe Kasten S. 62). Schlüsselfunktion haben hierbei die für die Präsentation zuständigen Akteure. Sie verschlingen die von den M-Zellen herbeigeschafften Antigenpartikel, häckseln sie in kleine Schnipsel und bieten diese dann auf ihrer Außenseite an –



zusammen mit einer ausgewählten Garnitur kostimulatorischer Moleküle. Dockt eine noch unerfahrene T-Zelle an, deren Antigenrezeptor zufällig zu dem angebotenen Bruchstück passt, wird sie erstmals aktiviert. Nach dieser Initialzündung setzt sie Cytokine und Wachstumsfaktoren frei, die dann B-Zellen dazu veranlassen, sich stark zu vermehren, sich weiterzuentwickeln und statt anderer möglicher Antikörper solche der Klasse A herzustellen. Aktivierte T- und B-Zellen wandern aus dem Darm in benachbarte Lymphknoten, wo sie weitere Instruktionen erhalten. Die meisten von ihnen treten schließlich in die Blutbahn über, und viele davon kehren dann in die Bindegewebsschicht unter dem Darmepithel zurück. (Im Fall stillender Mütter können sie sich aber auch in den Brustdrüsen ansiedeln.) Empfängt eine aktivierte B-Zelle an ihrem neuen Aufenthaltsort gewisse durch Antigene induzierte Sekundärsignale, durchläuft sie eine letzte, endgültige Verwandlung: zu einer regelrechten Antikörperfabrik, die rund 10000 Stück pro Sekunde erzeugt.

Auf Toleranz einstimmen

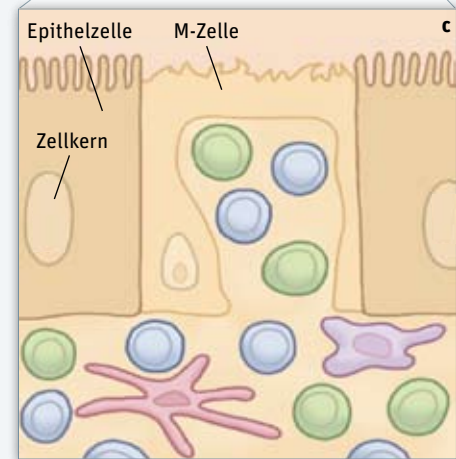
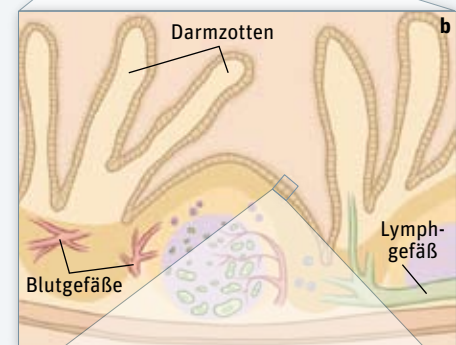
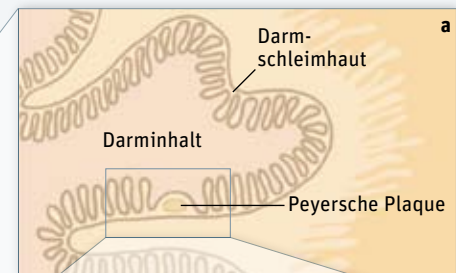
Bei Neugeborenen, die im Mutterleib noch nie Mikroorganismen ausgesetzt waren, ist die Situation jedoch anders. In ihrem Blut zirkulieren erst sehr wenige B-Zellen mit IgA-Produktion. Doch nach dem ersten Lebensmonat sind es bereits etwa 75-mal so viele. Während dieser Zeit wurde das darmassoziierte lymphatische Gewebe permanent durch ihm neue mikrobielle Antigene stimuliert. Damit die Präsentierzellen darin die geeignete Mixtur kostimulatorischer Signale für die Initialzündung von T-Zellen bereitstellen, die dann als Helfer für B-Zellen fungieren, bedarf es gewisser allgemeiner »Gefahrmeldungen«: in Form von Bruchstücken harmloser, kommensaler Darmbakterien. Ohne diese rechtzeitige »Beimpfung« mit Bakterien kann sich das IgA-System nicht normal entwickeln. Bakterien der Gattung *Bacteroides* (Angehörige der normalen Mund-, Darm- und Vaginalflora) und bestimmte Stämme von *Escherichia coli* (des wohl bekanntesten Darmbewohners) scheinen dem Schleimhaut-Immunsystem besonders gut auf die Sprünge zu helfen, auch Milchsäurebakterien (Laktobazillen und Bifidobakterien) tragen dazu bei. Außerdem helfen diese Keime, die Epithelbarriere der Darmschleimhaut aufzubauen und einzuregulieren.

Wie kommt diese richtige »Einstimmung« zu Stande? Zumindest bei Mäusen rühren etliche der vorteilhaften Effekte der Schleimhautbewohner daher, dass gewisse gängige bakterielle Bestandteile von so genannten Mustererkennungsrezeptoren erfasst werden, die sich

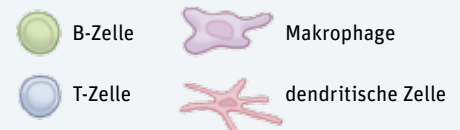
auf oder im Inneren der Epithelzellen befinden. Durch die Bindung kommt nämlich ein »Gespräch« mit darunter liegenden Zellen – einschließlich den Antigen-Präsentierern – in Gang, das durch die dabei ausgetauschten Signale einen immunologischen Gleichgewichtszustand zwischen Aggression und Toleranz im Darm fördert. Untersuchungen an Mäusen deuten darauf hin, dass Darmepithelzellen bereits vor der Geburt gewisse Komponenten zerlegter Mikroben erkennen können – vor allem das Lipopolysaccharid aus der Zellwand bestimmter Bakteriengruppen. Sie halten bereits zu diesem Zeitpunkt einen inneren Re-

EIN IMMUNSYSTEM IM VERDAUUNGSTRAKT

AMERICAN SCIENTIST, STEPHANIE FRIESE



Abwehrsystem und Verdauungstrakt sind eng miteinander verzahnt. Besonders zeigt sich dies an den Stellen im Darm, wo die so genannte Schleimhaut-Immunität induziert wird: an den Peyerschen Plaques. Zwischen den fingerförmigen Zotten auf den Falten des Dünndarms sind sie als flache Kuppeln erkennbar (a, b). Dort werden der Immunabwehr Stichproben von Mikroorganismen und Nahrungspartikeln aus dem Darminhalt übermittelt. Das Einschleusen übernehmen taschenförmige Zellen zwischen den Deckzellen im Epithel. Diese so genannten M-Zellen geben das fremde Material (die Antigene) an die Hauptabwehrzellen weiter: T- und B-Zellen, Makrophagen (große Fresszellen) und dendritische Zellen (c). Der Austausch unterschiedlicher chemischer Signale zwischen den Akteuren der Abwehr bestimmt, ob dann ein Nahrungsantigen toleriert oder attackiert wird.

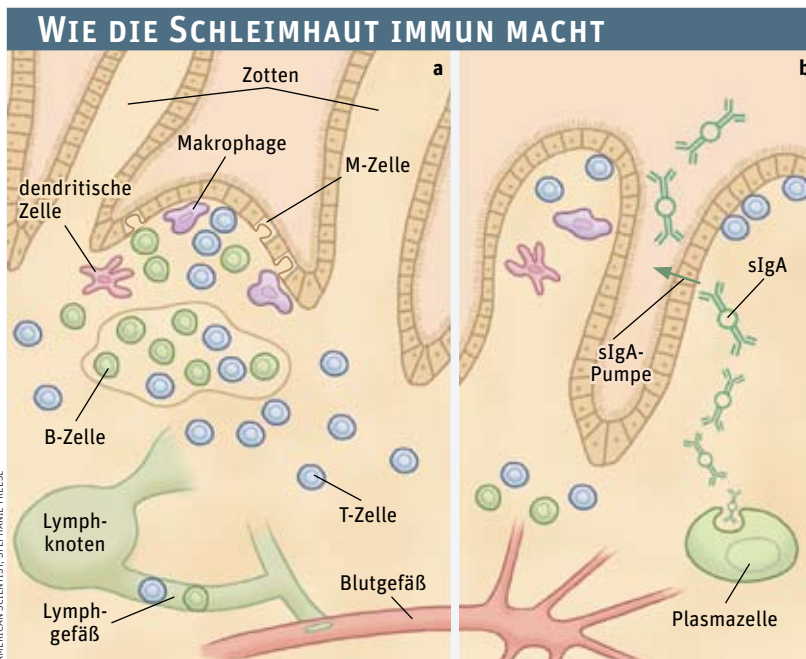


zeptor für dieses verbreitete bakterielle Erkennungszeichen bereit. Im Geburtskanal kommen die Tiere mit Lipopolysacchariden in Kontakt, die aus der mütterlichen Bakterienflora stammen. Daraufhin verändert sich ihr Darmepithel in einer Weise, dass es nach der Geburt mikrobielle Merkmalsmuster toleriert. Dagegen zeigen Mäuse, die per Kaiserschnitt zur Welt kommen, keinerlei Anzeichen für eine solche epitheliale Toleranz.

Diese Beobachtungen könnten auch für Menschen relevant sein: Kinder mit einer genetischen Prädisposition zur Atopie (festgemacht daran, dass ihre Mütter an verschiedenen Allergien litten) entwickelten achtmal häufiger eine Überempfindlichkeit gegenüber Nahrungsmitteln, wenn sie per Kaiserschnitt zur Welt kamen (Kasten S. 60).

Eine orale Toleranz kommt allerdings nicht in einem einzigen Schritt zu Stande, sondern über eine komplexe Abfolge von Ereignissen, die im Darm und im gesamten Körper zur Immunsuppression beitragen. Viele Faktoren beeinflussen die Ausbildung dieser Toleranz und damit auch die von Nahrungsmittelallergien: genetische Veranlagungen, das Alter, zu welchem Zeitpunkt und in welcher Dosis nach der Geburt Antigene über den Mund aufgenommen werden, Beschaffenheit und Mischung dieser Antigene, die Unversehrtheit der Epithelbarriere im Darm sowie das Ausmaß, in dem in der Schleimhaut ansässige Immunzellen zugleich dabei aktiviert werden.

Muttermilch hilft dem Darm in der ersten Zeit des Lebens, bestimmte Nahrungsmittelantigene zu tolerieren. Beispielsweise enthält sie Antikörper, die Glutenpeptide aus Weizen abfangen. Tatsächlich erkrankten Kinder, die gestillt wurden, deutlich seltener an Zöliakie. Dies weist darauf hin, dass ein längeres Zufüttern von Muttermilch, statt abrupt abzustellen, möglicherweise eine bessere Toleranz gegenüber Nahrungsproteinen allgemein fördert.



Die Schleimhaut-Immunität wird lokal im Bereich der Peyerschen Plaques induziert (a), mit dem wichtigen Ergebnis, dass schließlich sekretorische Antikörper der Klasse A (sIgA) entstehen und auf breiter Front durch die Darmschleimhaut in die Schleimschicht transportiert werden (b).

M-Zellen schleusen Antigenmaterial aus dem Darminhalt nach innen, wo Makrophagen und dendritische Zellen es verschlingen. Winzige Kostproben des zerlegten Materials werden dann zusammen mit bestimmten kostimulatorischen Signalmolekülen wieder zur Zelloberfläche befördert und T- wie B-Zellen regelrecht präsentiert. Erkennt deren Antigen-Rezeptor erstmals ein solches Bruchstück, wirkt das auf die noch unerfahrenen Immunzellen wie eine Initialzündung. Sie wandern nach einer solchen lokalen Primäraktivierung in nahe gelegene Lymphknoten, wo sie weitere Anweisungen durch Botenstoffe erhalten.

Die Mehrzahl der B- und T-Zellen begibt sich danach in den Blutkreislauf; viele davon kehren später in die Bindegewebsschicht unter der Darmschleimhaut zurück (b). An ihrem neuen Aufenthaltsort können sich B-Zellen, bei geeigneten antigenabhängigen Sekundärsignalen, in so genannte Plasmazellen umwandeln. Diese stellen große Mengen an Antikörpern her, die in den Schleim gepumpt werden.

Schläfrige Sheriffs

Wie eine Studie mit Stillkindern zeigte, hängt diese Toleranz teilweise auch von der mütterlichen Immunlage ab: Bei einem niedrigen mütterlichen Spiegel von Antikörpern gegen Rinderproteine entwickelten die Kinder später häufiger eine Kuhmilchallergie. Außer Antikörpern enthält Muttermilch Sorten von Cytokinen und Wachstumsfaktoren, die für ihre Toleranz fördernden Eigenschaften verantwortlich sein könnten – indem sie die Aktivierung des darmassoziierten lymphatischen Gewebes modifizieren und die Barrierewirkung des Darmepithels stärken. Auch wenn der Punkt weiterhin umstritten bleibt – die meisten epidemiologischen Studien stützen die Ansicht, dass Stillen vor Asthma und Neurodermitis schützt. Jedenfalls ist der positive Effekt von Muttermilch auf die Barrierenfunktion der frühkindlichen Darmschleimhaut deutlich und hat eine besondere Bedeutung bei Familien, in denen gehäuft Allergien auftreten.

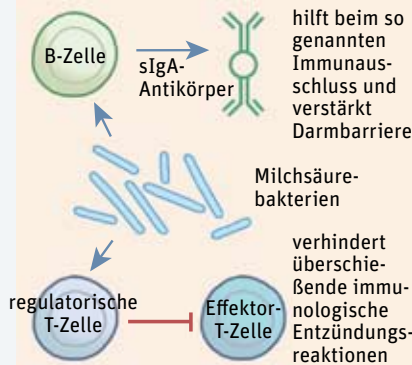
Nach heutigem Verständnis wird orale Toleranz aber hauptsächlich über Etappen im Reifungsprozess von T-Zellen erwirkt: So werden T-Zellen mit einem unerwünschten Feindschema ausgemerzt oder dauerhaft ruhiggestellt; zugleich vervielfältigen sich insbesondere so genannte regulatorische T-Zellen (sie zügeln die Abwehr). Bei gesunden Menschen kommen daher in der Darmschleimhaut praktisch keine überaktivierten Effektor-T-Zellen vor. Auch werden dort nur wenige entzündungsfördernde IgG-Antikörper an sich er-

HARMLOSE DARMBEWohner FÜR DIE IMMUNBALANCE

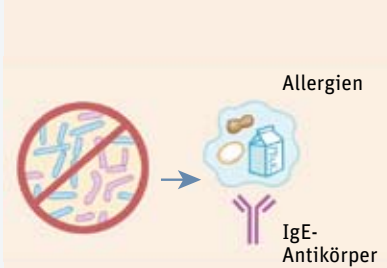
Nach der so genannten erweiterten Hygienehypothese bewirken Milchsäurebakterien und andere »gute« Darmbewohner eine Feinabstimmung der Immunreaktionen durch die vermehrte Bildung regulatorischer T-Zellen und IgA sezernierender B-Zellen (a). Die Regulatoren unterdrücken die Aktivität von Effektor-T-Zellen, die als Antwort auf bestimmte Antigene entzündungsfördernde chemische Signale freisetzen. Ohne ausreichende mikrobielle Stimulation (b) entstehen keine regulatorischen T-Zellen. Das Ergebnis ist eine aggressive Immunantwort, die mit der Produktion von IgE-Antikörpern einhergehen kann. Sie spielen eine Hauptrolle bei akuten allergischen Reaktionen gegen Nahrungsmittel wie etwa Erdnüsse, Eier oder Milch.

Ein Darm, der sich im immunologischen Gleichgewicht befindet (c), enthält viele nützliche, gute Bakterien. Sie fördern die Aktivität regulatorischer T-Zellen, unterstützen die Bildung sekretorischer IgA-Antikörper und verhelfen der Darmschleimhaut zu einer dichten Epithelbarriere. Bei Allergikern ist der Darm dagegen aus dem Gleichgewicht geraten (d). Kennzeichen dafür sind: große Mengen unerwünschter Bakterien wie Clostridien, eine unzügelle Ausschüttung entzündungsfördernder Signale durch Effektor-T-Zellen, Bildung von IgE-Antikörpern gegen Nahrungsbestandteile sowie eine dürftige Barrierefunktion des Schleimhautepithels.

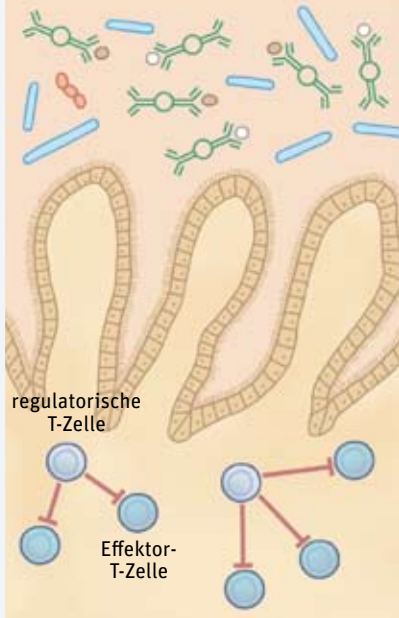
Feinabstimmung der Immunreaktionen **a**



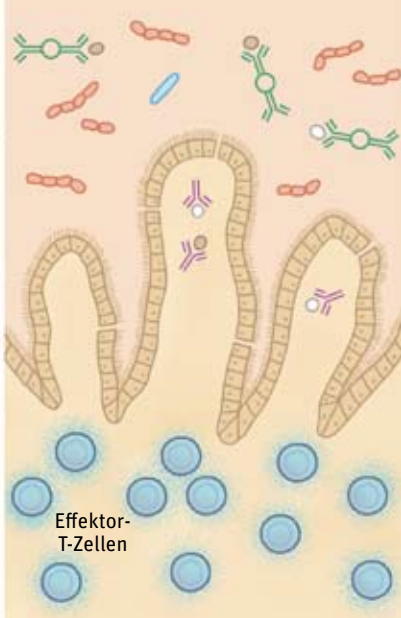
unzureichende mikrobielle Stimulation **b**



Darm im Gleichgewicht (Homöostase) **c**



allergische Reaktion **d**



zeugt. Und im Blut zirkulieren nur geringe Mengen solcher Antikörper gegen Nahrungsmittelantigene.

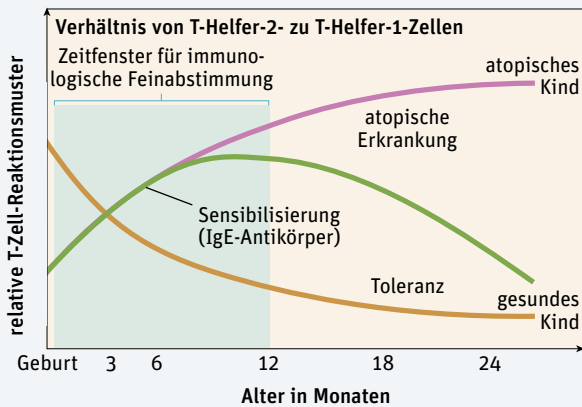
Bei jedem neuartigen Antigen muss das Immunsystem entscheiden, ob die Sache bedrohlich (wie im Fall eines Erregers) oder harmlos ist, ob es also eine schlagkräftige Antwort zwecks Elimination aufbauen oder sie unterdrücken soll. Hat die Bakterienflora des Darms via Mustererkennungsrezeptoren bereits antigenpräsentierende Zellen feinetuned, agieren diese mit größerer Wahrscheinlichkeit zu Gunsten von Regulatoren. In einem gesunden Darm, wo die präsentierenden Zellen immer Komponenten der normalen Bakterienflora ausgesetzt sind, wird ein bloßer Hauch von bakteriellem Lipopolysaccharid die dendritischen Zellen nicht mehr sonderlich aufregen: Sie schütten nur geringe Mengen entzündungsfördernder Alarm-Cytokine aus. Sie verhalten sich wie ein schläfriger Sheriff in einem friedlichen Städtchen. Wenn dendritische

Zellen in diesem gelassenen Zustand dann aus dem Darm aufgenommenes Antigenmaterial zu nahe gelegenen Lymphknoten befördern, werden sie dort – über einen normalen Reifungsvorgang – noch stärker auf Toleranz gedrillt. Was sie an Sorten kostimulatorischer Moleküle ausprägen oder an Arten von Cytokinen abgeben, fördert die Vermehrung geeigneter regulatorischer T-Zellen – und somit auch die Entwicklung von Toleranz. Einige der Regulatoren wandern durch Lymph- und Blutgefäße bis in die Darmschleimhaut, um dort den Gleichgewichtszustand aufrechtzuerhalten.

Alles in allem vermeidet der Körper eine unnötige Überaktivierung seiner Immunwächter sowie potenziell schädliche Entzündungen demnach in zwei Etappen: anfangs durch verhaltenen Alarm; später durch zurückwandernde aktivierte regulatorische T-Zellen, die in der Schleimhaut das immunologische Gleichgewicht steuern. Gleichzeitig

SCHIEFLAGE DER HELFER

Das Verhältnis zwischen zwei verschiedenen Typen von T-Helferzellen – Typ 1 und 2 – ist bei Kleinkindern mit Allergien anders. Bei gesunden Kindern wird die Immunantwort nach und nach immer stärker von Helfer-1-Signalen bestimmt (braune Kurve), obwohl im Neugeborenenalter noch die Helfer-2-Reaktion stark dominierte. Bei Kindern mit Allergien (violette Kurve) mag die fortgesetzte Dominanz von T-Helfer-2-Signalen zu Krankheiten wie Neurodermitis (atopisches Ekzem) geführt haben (Foto). Mikroorganismen scheinen einen modulierenden Einfluss auf das Einstellen eines angemessenen Th2:Th1-Verhältnisses zu haben, insbesondere während eines schmalen Zeitfensters nach der Geburt (hellgrüner Bereich). Sogar bei bereits sensibilisierten Kindern mit hohem IgE-Antikörperspiegel bewirkt möglicherweise eine Zunahme nützlicher Darmbakterien die Freisetzung bestimmter Zellsignale, die das Helferzellverhältnis abstimmen und dadurch eine immunologische Homöostase fördern (grüne Kurve).



AG-FOCUS / SPL, P. MARAZZI

AMERICAN SCIENTIST, STEPHANIE FRIESE, NACH: SAMULI RAUTAVA ET AL., JOURNAL OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND NUTRITION 2004, BD. 38, S. 378-388

parasiten wie Saug- und Bandwürmern. (Gut zu wissen, dass derartige Plagegeister auch für etwas nützlich sind!) Dies ist ein stützendes Indiz für die so genannte erweiterte Hygienehypothese. Sie besagt, dass eine zu hygienische Lebensweise, typisch für Industrieländer, ein Ausreifen des Schleimhaut-Immunsystems verhindern kann. Und das führe zu unzureichender sekretorischer Immunität und einer geringeren Anzahl regulatorischer T-Zellen. Befürworter der Hypothese vermuten, dass diese Defizite die Zunahme von Allergien und anderen immunbedingten entzündlichen Störungen in Gesellschaften mit westlichem Lebensstil miterklären könnten. Unsere Abwehr hat gewissermaßen ihre sie stimulierenden »alten Freunde« verloren.

Ein Pakt mit harmlosen Mikroben

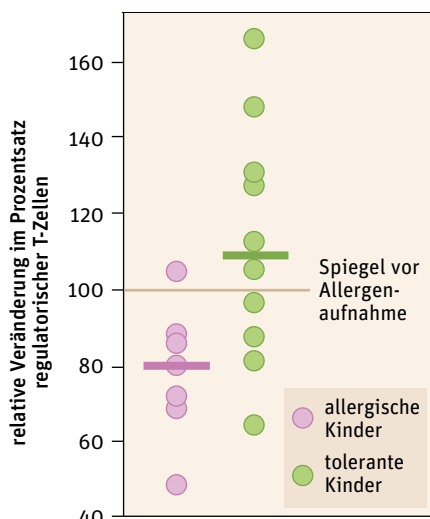
Geprüft wurde die Hygienehypothese in verschiedenen klinischen Studien durch Einsatz so genannter probiotischer Präparate. Diese enthalten oft bestimmte Stämme kommensaler Bakterien, die sich im Darm ansiedeln und das Immunsystem stimulieren sollen (wie das Milchsäurebakterium *Lactobacillus rhamnosus* Stamm GG, kurz LGG). Andere Probiotika enthalten Eier von Darmparasiten, deren eigentlicher Wirt nicht der Mensch ist – etwa Eier des Schweine-Peitschenwurms, die sich im Menschen nicht zu fertigen Würmern entwickeln können und daher kein Infektionsrisiko bergen.

Untersuchungen an Menschen und Tieren deuten darauf hin, dass Laktobazillen und Bifidobakterien die Bildung von sekretorischen IgA-Antikörpern ankurbeln – anscheinend über einen von T-Zellen abhängigen Mechanismus. Bei einer Doppelblindstudie mit familiär belasteten Kindern, die in den ersten sechs Lebensmonaten täglich das Probiotikum LGG verabreicht bekommen hatten, litten die Teilnehmer im Alter von zwei Jahren nur halb so oft unter Neurodermitis wie Babys, die ein unwirksames Placebopräparat erhalten hatten. Noch vier Jahre später unterschied sich die Allergiehäufigkeit in den beiden Gruppen. Ob dieses bemerkenswerte Ergebnis auf einer durch sIgA gestärkten Barrierefunktion der Darmschleimhaut beruht, auf einer gesteigerten oralen Toleranz oder auf beidem, ist allerdings noch unklar.

Unser Immunsystem geht auf eine lange Reihe tierischer Vorfahren zurück, die entstanden, als Mikroorganismen bereits Milliarden Jahre existierten. Im Lauf der Evolution schloss das Abwehrsystem einen Pakt mit harmlosen Stämmen, die im Darm oder auf anderen Körperoberflächen den krankheitsregenden Stämmen Nährstoffe und Lebens-

greifen sich die Makrophagen als Hilfsheriffs jedes kommensale Bakterium, das durch das Darmepithel zu schlüpfen vermochte. Sie erfüllen weiterhin ihre Aufgabe, eingedrungene Mikroben zu verschlingen und dann im Inneren zu vernichten.

In den benachbarten Lymphknoten des Darms hängt die Konditionierung zur oralen Toleranz davon ab, welches Menü mikrobieller Bestandteile die dendritischen Zellen vorgesetzt bekamen. Toleranz gegenüber Nahrungsproteinen entwickelt sich eher in Gegenwart gewisser Komponenten: Die können aus bestimmten Vertretern der Darmflora stammen, aber auch aus harmlosen Bakterien im Boden und in Gewässern, sogar aus Darm-



AMERICAN SCIENTIST, STEPHANIE FRIESE, NACH: MALIN KARLSSON ET AL., J. EXP. MED. 2004, BD. 199, S. 1679-1688

Bei den meisten Kindern mit Kuhmilchallergie verschwindet die Unverträglichkeit nach einigen Jahren wieder, teils schon nach mehreren Monaten. Dieser Übergang von Allergie zu Toleranz zeigte sich auch im Blutspiegel der regulatorischen T-Zellen, wenn die Kinder nach mehrmonatiger Karenz Kuhmilch zu trinken bekamen. Bei nicht mehr allergischen Kindern bewirkte der Provokationstest einen Anstieg der regulatorischen T-Zellen im Blut. Bei weiterhin allergischen Kindern kam es dagegen zu einer Abnahme.

raum streitig machen würden. Allein der Darm eines erwachsenen Menschen beherbergt durchschnittlich 100 Billionen kommensale Bakterien – zehnmal mehr, als der Körper an eigenen Zellen enthält. Verständlich also, dass das Bündnis zum gegenseitigen Nutzen auch unsere immunologischen Verteidigungsmechanismen mitgestaltet.

Ein zu geringer oder fehlgeleiteter Kontakt mit Keimen in der frühen Kindheit begünstigt – so die ursprüngliche Hygienehypothese – eine Schiefelage bei zwei Typen von T-Helferzellen: Der Typ 1 werde nicht genügend stimuliert und könne daher dem Typ 2 nicht ausreichend entgegenwirken, der durch seine Cytokine seinerseits B-Zellen veranlasst, zu viele IgE-Antikörper herzustellen – was schließlich zur Atopie führe. Die richtige Darmflora würde demnach eine Homöostase, ein immunologisches Gleichgewicht, in der Schleimhaut fördern, indem sie das Abwehrsystem des Neugeborenen umdirigieren hilft: von einem Zustand, in dem Signale der Typ-2-Helfer dominieren, zu einem Zustand mit ausgeglichenerem Cytokinprofil (siehe Kasten linke Seite).

Die erweiterte Hygienehypothese postuliert nun, dass regulatorische T-Zellen, die auf ihrer Oberfläche als ein Kennzeichen so genannte CD25-Rezeptoren tragen, ein wichtiges Element des Homöostase-Mechanismus sind. Die Regulatoren halten Helfer beider Typen in Schach, wenn diese als entzündungsfördernde Effektor-T-Zellen agieren. So vermeiden sie Entzündungen und Gewebeschädigungen. Außerdem unterdrücken sie auch indirekt Immunreaktionen – entweder indem sie die Funktion antigenpräsentierender Zellen herabsetzen oder indem sie hemmende Cytokine abgeben.

Die Milch macht's

Die Feinabstimmung der Schleimhaut-Immunität eines Babys geschieht in einem schmalen Zeitfenster. Sie beginnt mit der Geburt, wenn sich mütterliche Vaginal- und Stuhlbakterien im Kind ansiedeln. Bei gesunden Individuen verschiebt dieser erste Kontakt das Cytokinprofil des Neugeborenen in Richtung Typ-1-Signale – ein Zeichen für die Reifung des Immunsystems. Bei atopischen Kindern herrschen dagegen weiterhin Cytokine aus Typ-2-Helferzellen vor: Sie steigern den Ausstoß von IgE-Antikörpern, die das Neugeborene für spätere Allergien anfällig machen. Glücklicherweise bewahrt das System allerdings noch etwas Flexibilität. Kleinkinder können das Verhältnis der Typ-1- zu Typ-2-Reaktionen noch korrigieren, und bei den meisten Kindern verschwindet eine ausgebrochene Nahrungs-

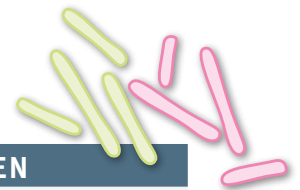
mittelallergie nach einiger Zeit wieder. (Einige Überempfindlichkeiten wie die gegenüber Erdnüssen halten sich allerdings als hartnäckiger als andere.)

Ein Beispiel: Bei vier von fünf Kindern, die allergisch gegen Kuhmilch sind, verwächst sich das Problem noch vor dem Schulalter. Kuhmilchallergie eignet sich daher gut als Modell, um die Komplexität der oralen Tole-

Allein der Darm eines erwachsenen Menschen beherbergt durchschnittlich 100 Billionen mitbewohnende Bakterien – zehnmal mehr, als der Körper an eigenen Zellen enthält

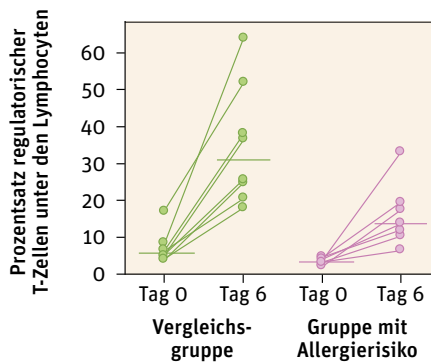
ranz zu erforschen. Experimente mit Mäusen deuteten darauf hin, dass orale Toleranz hauptsächlich durch das Eingreifen regulatorischer T-Zellen mit dem CD25-Oberflächenmarker hervorgerufen wird (wenn auch noch andere Mechanismen mitwirken können). Menschen sind aber keine Mäuse. Daher untersuchte unser Team an der Universität Oslo eine Gruppe von 21 Kindern, die zunächst alle gegen Kuhmilch allergisch waren. Nach einer zweimonatigen Diät ohne jegliche Milchprodukte gaben wir den Kindern eine Woche lang Kuhmilch zu trinken. Mehr als die Hälfte hatte keine Probleme mehr. Gegenüber Kindern mit fortbestehender Allergie enthielt ihr Blut tatsächlich nicht nur mehr, sondern auch funktionstüchtigere regulatorische T-Zellen. Und ihre Effektor-T-Zellen reagierten im Reagenzglas schwächer auf Kuhmilchprotein.

Entfernten wir daraus jedoch alle Zellen mit CD25-Rezeptoren – also auch die regulatorischen T-Zellen –, fiel die Immunantwort



GUTE BAKTERIEN, SCHLECHTE BAKTERIEN

Gewisse mikrobielle Stimuli eignen sich offensichtlich besser als andere dazu, das Immunsystem auszubalancieren. Verschiedenen Studien zufolge enthalten atopische Kleinkinder in ihrem Stuhl vermehrt Darmbakterien der Gattung *Clostridium* und weniger Bifidobakterien. Ähnliches ergab eine länderübergreifende Untersuchung: Schwedische Kindern hatten im Schnitt mehr Clostridien im Stuhl und neigten stärker zu Allergien als Kinder einer gleichaltrigen Vergleichsgruppe aus Estland, die weniger unter Allergien litten und hohe Konzentrationen von Laktobazillen und bestimmten anderen nützlichen Darmbakterien aufwiesen. Es ist also denkbar, dass unterschiedliche Ernährungsweisen und medizinische Behandlungsarten (insbesondere Antibiotikagaben) eine Langzeitwirkung auf das sich entwickelnde Immunsystem ausüben, indem sie die Zusammensetzung der Darmflora beeinflussen. Die Möglichkeit, dass sich das immunologische Gleichgewicht durch probiotische Anpassung der Darmflora fördern ließe, ist somit sicherlich weiterer Untersuchung wert.



AMERICAN SCIENTIST, STEPHANIE FRESE, NACH: UNNI HADDELAND ET AL., PEDIATRIC ALLERGY AND IMMUNOL. 2005, BD.16, S.104-112

Abwehrzellen aus dem Nabelschnurblut können den Immunstatus eines Neugeborenen anzeigen. Im Vergleich zu Kindern ohne erbliche Vorbelastung besaßen Babys aus Allergikerfamilien bereits bei der Geburt signifikant weniger an induzierbaren regulatorischen T-Zellen. Und nach sechs Tagen in einem Kulturmedium, das Kuhmilchprotein und bakterielle Zellwandbestandteile enthielt, hatten sich in ihren Proben die regulatorischen T-Zellen auch weniger stark vermehrt.

auf Milchprotein fünfmal stärker aus als vorher. Daraus schließen wir, dass eben diese Untergruppe der T-Zellen maßgeblich zur Toleranzentwicklung gegen Kuhmilchantigene beigetragen hatte. Unsere Studie war die erste, die bei Menschen eine Verbindung zwischen der Induktion einer oralen Toleranz und der Entwicklung regulatorischer T-Zellen mit diesen Rezeptoren aufzeigte. Daraus könnte ein nützliches diagnostisches Instrument erwachsen, und möglicherweise dienen regulatorische T-Zellen einmal als Ansatz, Allergien vorzubeugen oder sie zu behandeln.

Es besteht Hoffnung, diese Zellen eines Tages gezielt durch Probiotika auf der Basis von Bakterien oder Parasiten stimulieren zu können, und gewisse Stimulanzien eignen sich, wie es aussieht, besser als andere dazu, das Immunsystem auszubalancieren (siehe Kasten S. 65).

In einer anderen Untersuchung wollten wir prüfen, wie sich Lipopolysaccharid aus Bakterien auf die Ansprechbarkeit von T- und B-Zellen Neugeborener auswirkt – einschließlich der Aktivierung regulatorischer T-Zellen durch ein Nahrungsmittelantigen. Bestanden in dieser Hinsicht vielleicht Unterschiede zwischen Neugeborenen mit hohem Allergierisiko (auf Grund familiärer Belastung) und solchen ohne erbliche Vorbelastung? Eine gängige Methode zur Analyse der Immunreaktionen von Neugeborenen ist die Entnahme von Nabelschnurblut bei der Geburt. Da die Immunzellen in solchen Proben, so genannte mononukleäre Nabelschnurblutzellen (englisches Kürzel: CBMCs), fast ausschließlich vom Baby stammen, kann man sie – gewissermaßen als Stellvertreter seines Immunsystems – in Kultur halten und untersuchen.

Ergebnis: Nach einer Stimulation durch Kuhmilchprotein vermehrten sich die CBMCs von Risikokindern stärker und unkontrollierter – vielleicht sagt dieser Test tatsächlich spätere Allergien voraus. Wir werden dazu die weitere Entwicklung der Kinder verfolgen. Noch andere Unterschiede fanden sich, und zwar bei verschiedenen Untergruppen von T-Zellen, die anhand ihrer immunologischen

Oberflächenmarker bestimmbar sind. Die Zellen von Babys aus Atopikerfamilien prägten insgesamt weniger dieser Moleküle auf ihrer Oberfläche aus, wenn man sie einer Mischung aus Milchantigenen und Lipopolysaccharid aussetzte. Und das deutet auf eine verzögerte Entwicklung zu einem ausgeglicheneren Immunsystem hin. Und schließlich zeigte sich auch die Induktion regulatorischer T-Zellen stark beeinträchtigt.

Diese Ergebnisse stützen die Vorstellung, dass die Immunitätsinduktion normalerweise bereits sehr früh im Leben – beeinflusst von Genen und Mikroorganismen – moduliert wird. Das CBMC-Modell kann jedoch nur kleine Steinchen in dem großen Puzzle an Mechanismen offenbaren. Was im Darm immunologisch passiert, ist weitaus komplexer, und an der Schleimhaut-Homöostase wirkt vermutlich eine Vielzahl von Prozessen mit.

Allergie als Epidemie

Wenn man von der ganzen Komplexität einmal absieht, beruht die orale Toleranz auf einigen wenigen grundlegenden Dingen: sekretorischen IgA-Antikörpern, der Barrierefunktion des Darmepithels, dem Zeitpunkt des Erstkontakts mit kommensalen Bakterien und der aufgenommenen Menge sowie auf genetischen Faktoren. Diese Faktoren greifen ineinander und sind allesamt gleich wichtig für die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts in der Schleimhaut. Eine Nahrungsmittelallergie entsteht demnach nie durch nur eine einzelne Ursache.

Aus evolutionärer Sicht sind Intoleranzen gegenüber gewissen Nahrungsantigenen nicht allzu überraschend. Schließlich ist es in der Menschheitsgeschichte noch nicht lange her, dass wir, statt als Jäger und Sammler zu leben, zu Ackerbau und Viehzucht übergingen. Kuhmilch etwa gehörte vorher nicht ins Repertoire. Außerdem arbeitet die Auslese ziemlich langsam, wenn ein unerwünschtes Merkmal sich nur sehr selten tödlich auswirkt.

Bei all dem dürfen wir auch nicht vergessen, dass die derzeitige »Allergie-Epidemie« in den Industrieländern letztendlich nur ein kleiner Preis ist für den beachtlichen Rückgang der Kindersterblichkeit, der durch verbesserte sanitäre Bedingungen und Hygiene zu Stande kam. Zu wenige Mikroben um uns herum zu haben erscheint zwar problematisch – ein Umfeld voller Krankheitserreger aber ist viel, viel schlimmer. Angesichts des wissenschaftlichen Fortschritts besteht durchaus die Hoffnung, dass ein Ausgleich für die uns fehlenden nützlichen Mikroorganismen zu finden ist, der es zur Entwicklung einer ausgewogenen Schleimhaut-Immunität bedarf. ◀



Per Brandtzaeg leitete bis vor kurzem den Fakultätsbereich der Rikshospitalet Universitätsklinik in Oslo und ist der Begründer des dortigen Labors für Immunhistochemie und Immunpathologie. Ihn interessiert die Biologie und Pathologie des schleimhautassoziierten Immunsystems. Brandtzaeg war in den vergangenen zwanzig Jahren Norwegens meistzitiertester Wissenschaftler und ist der erste europäische Präsident der Internationalen Gesellschaft für Schleimhautimmunologie.

© American Scientist
www.americanscientist.org

Weißbuch Allergie in Deutschland. Von DGAI, ÄDA, und DAAU (Hg.). 2. aktual. und erweiterte Auflage, Urban&Vogel, München 2004

Mechanisms of disease. The hygiene hypothesis revisited. Von F. Guarner et al. in: Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology, Bd. 3, S. 275, 2006

Recognition of commensal microflora by toll-like response is required for intestinal homeostasis. Von S. Rakoff-Nahoum et al. in: Cell, Bd. 118, S. 229, 2004

Weblinks unter www.spektrum.de/artikel/936496.