

# Darm – das größte Immunorgan an der Grenze zur Umwelt

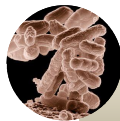


Dr. med. T. Heigele  
dsai – Fortbildung am 21.11.2015

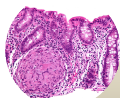
STUFGART



## Gliederung



Darm als Immunorgan  
Intestinales Mikrobiom



M. Crohn  
Immundefekte als Darmerkrankungen

STUFGART



## Nicht ganz neu, aber erst nach und nach verstanden



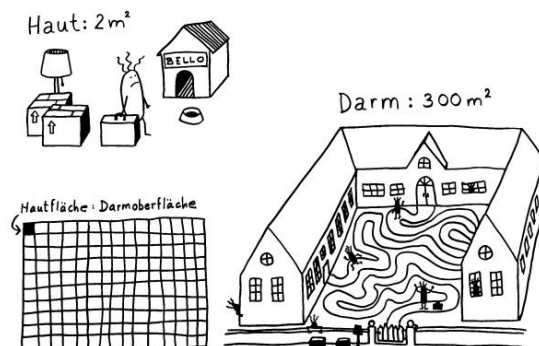
- Darm dient nicht nur der Nahrungsaufnahme
- Bereits 1892 durch Paul Ehrlich beschrieben
- Transfer protektiver mütterlicher Antikörper aus der Muttermilch durch die Mukosa bei Neugeborenen



## „Innen“ oder „Außen“



- GI-Trakt mit einer Oberfläche von 200-300 m<sup>2</sup> größter „Außenposten“ des Immunsystems



STUTTGART

Quelle: Andrea Kamphuis, „www. autoimmunbuch.de“ mit freundlicher Genehmigung

Klinikum Stuttgart

## Darmbarriere



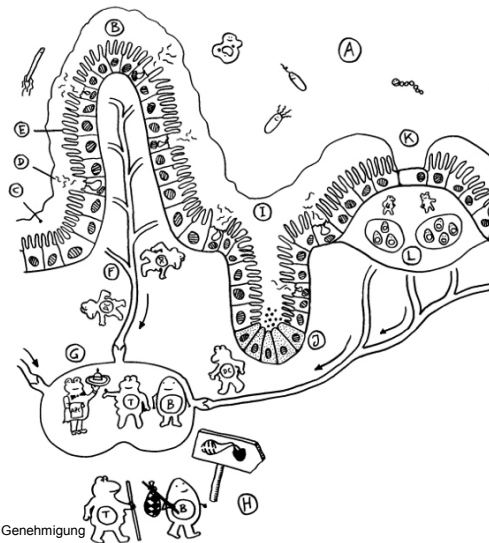
- Das intestinale Immunsystem steht vor der Herausforderung intestinale Pathogene zu erkennen und gleichzeitig die eigene Darmflora oder Antigene der Nahrung zu tolerieren
- 1 Schicht Enterozyten trennt Darmflora von Lymphozyten der Lamina propria



## Darmarchitektur



- A Dünndarmlumen
- B Dün darmzotte
- C Schleimschicht
- D Becherzelle
- E Epithelzelle
- F Lymphgefäß
- G mesenterialer Lymphknoten
- H Auswandernde Lymphozyten
- I Krypta
- J Paneth-Zellen
- K M-Zelle, schleust Antigen aus
- L Peyer-Plaques



STUFGART

Quelle: Andrea Kamphuis, „www. autoimmunbuch.de“ mit freundlicher Genehmigung

## Darm als „Grenzorgan“



- Mukosa-assoziiertes Lymphgewebe (MALT) enthält etwa 80% aller immunglobulinproduzierender Zellen
- MALT enthält etwa 10% aller Lymphozyten (z.B. Peyer-Plaques im terminalen Ileum)
- Ständiger Kontakt mit der Darmflora ( $10^{14}$  Bakterien/ml)
- Mehr als 1000 verschiedene Bakterienarten im GI-Trakt

STUFGART

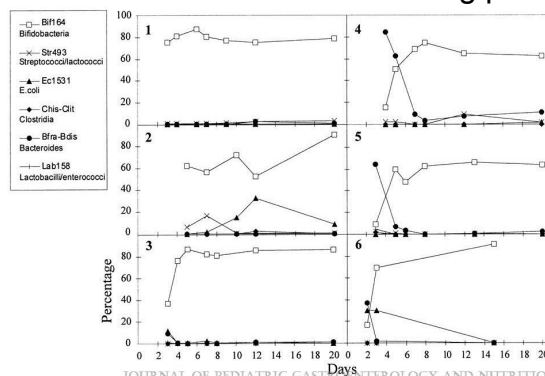
Purchiaroni et al: The role of intestinal microbiota on the immune system. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013  
Mueller et al: The gut microbiota. Science 2012



## Darmflora/Mikrobiom



- Darm des Neugeborenen ist steril
- Unterschiedliche Kolonisierung postnatal



STUFGART

Harmsen et al: Analysis of Intestinal Flora Development in Breast-Fed and Formula-Fed Infants by Using Molecular Identification and Detection Methods. JPGN 2000  
Guaraldi et al: Effect of Breast and Formula Feeding on Gut Microbiota Shaping in Newborns. Front Cell Infect Microbiol. 2012



## Mikrobiom des Säuglings



- Mütterliches Mikrobiom
- Geburtsmodus
- Umweltfaktoren
- Antibiotika
- Ernährung (Stillen/Nicht-Stillen/ Beikost)
- Interaktion mit dem Immunsystem an der Innen-Außen-Grenze

STUTTGART

Gomez-Lorente C et al: Three main factors define changes in fecal microbiota associated with feeding modality in infants. JPGN 57: 461 – 466, 2013  
Quelle: Andrea Kamphuis, „www.autoimmunbuch.de“ mit freundlicher Genehmigung

22.11.2015

Seite 9



## Darmflora



- Next generation-sequencing (RNA-Diagnostik)
- Im proximalen Dünndarm wenige, überwiegend aerobe Bakterien (Laktobazillen, Streptokokken)
- Im distalen Dünndarm zusätzlich anaerobe Bakterien (Bacteroides, E. coli, Bifidobakterien)
- Im Kolon zusätzlich weitere anaerobe Bakterien (Clostridien)

STUTTGART

Purchiaroni et al: The role of intestinal microbiota on the immune system. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013  
Hooper et al: Interactions between the microbiota and the immune system. Science, 2012



## Enterotypen



- Relativ stabil ab dem 2-4 Lebensjahr
- Langzeitige Ernährungsänderung kann Enterotyp verändern
- Interaktion zwischen Nahrungsantigenen, Mikrobiom, Enterozyten, Immunsystem und Genetik
- Unser Wissen über das Mikrobiom ist gering, das darin liegende Potential aber groß
- z.B. metabolische Programmierung

STUFGART

Arumugam M et al: Enterotypes of the human gut microbiome. Nature 473: 174-180, 2011  
Wu GD et al: Linking longterm dietary patterns with gut microbial enterotypes. Science 334: 105-108, 2011

22.11.2015

Seite 11

 Klinikum Stuttgart

## metabolische Programmierung - nicht nur bei Bienen

- genetisch identisch
- Phänotyp
- Lebenserwartung
- fertil/infertil
- Gelée royale



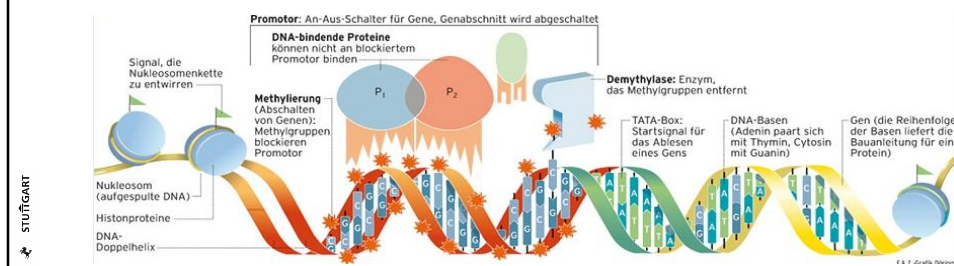
STUFGART

Kamakura M et al: Royalactin induces queen differentiation in honeybees. Nature 473: 478-483, 2011  
Saffery R: Epigenetic Change as the Major Mediator of Fetal Programming in Humans: Are We There Yet? Ann Nutr Metab 2014;64

 Klinikum Stuttgart

## Frühkindliche metabolische Programmierung

- Sensitives Zeitfenster (prä- und postnatal)
- Metabolische Faktoren haben langfristige Auswirkungen auf Gesundheit und Krankheitsrisiken
- Interaktion von Umwelt und Genetik führt zu epigenetischen Veränderungen
- „developmental origins of health and disease hypothesis“



## „tight junctions“- die ersten 1000 Tage



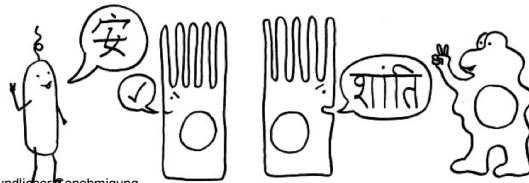
- Aufrechterhaltung der Darmbarriere
- Intestinale Permeabilität ist beim Neugeborenen gesteigert („tight junctions“)
- Metabolische Programmierung in den ersten 1000 Tagen





## Funktion der Enterozyten/ MALT - immunologische Reifung durch Interaktion

- Bereits embryonal über die Amnionflüssigkeit wird epigenetisch Einfluss auf das Immunsystem genommen
- Produktion von immunologischen Wirkstoffen (u.a. Defensine, Lysozym, Zytokine, TNF, IgA, IgG)
- Fähigkeit zur Antigenprozessierung und -präsentation
- Erkennen von potentiellen Pathogenen (PRRs, TLRs)
- „cross talk“ mit Lymphozyten und Makrophagen der Lamina propria



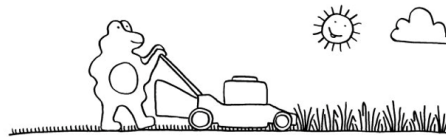
STUFGART

Quelle: Andrea Kamphuis, „www. autoimmunbuch.de“ mit freundlicher Genehmigung

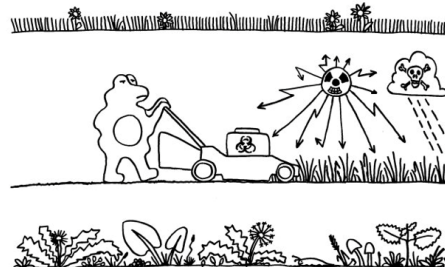
## Darmflora



- **Hömoostase**



- **Dysbiose**



STUFGART

Lozupone et al: Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. Nature, 2012  
Quelle: Andrea Kamphuis, „www. autoimmunbuch.de“ mit freundlicher Genehmigung

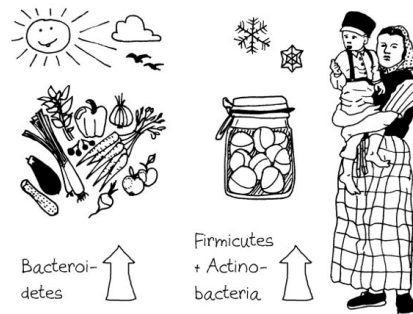
 Klinikum Stuttgart



## Darmflora – saisonal, regional, bio?



- Spezielle Population
- Einfluss der saisonalen Ernährung über 1 Jahr
- frisch vs. konserviert



STUFGART

Davenport et al: Seasonal variation in human microbiome composition, PLOS ONE, März 2014

Klinikum Stuttgart

## Mögliche Langzeitwirkungen

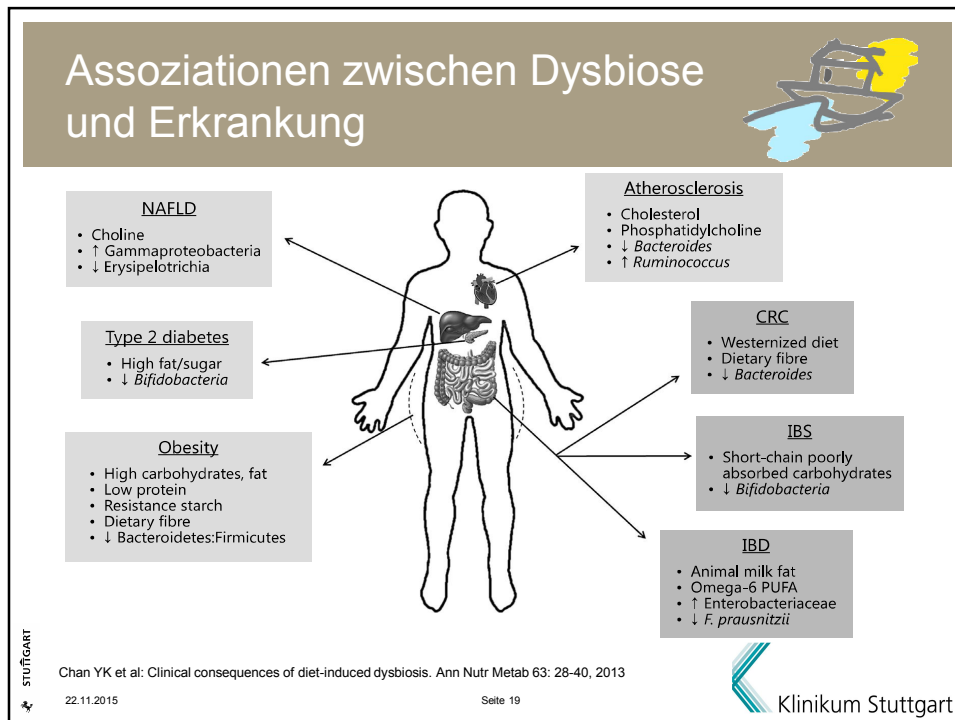


- Zusammenspiel von Enterozyten, Immunsystem, Darmflora und Nährstoffe noch nicht vollständig verstanden
- Störung kann zu Autoimmun-, oder Autoinflammationserkrankung oder Allergie führen
- Allergie-Risiko (Hygienehypothese)
- Adipositas-Risiko, metabolisches Syndrom
- Diabetes mellitus-Risiko (z.B. bei Sectio)
- M. Crohn?

STUFGART

Enninger A: Das intestinale Mikrobiom. Wichtige Rolle bei der Pathogenese und Therapie von Krankheiten. Pädiatrie hautnah, 2014  
 Purchiaroni et al: The role of intestinal microbiota and the immune system. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013

Klinikum Stuttgart



## M. Crohn

- Das intestinale Immunsystem steht vor der Herausforderung intestinale Pathogene zu erkennen und gleichzeitig die eigene Darmflora oder Antigene der Nahrung zu tolerieren
- Störung an dieser Grenzfläche kann Immunantwort hervorrufen, die als chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) bezeichnet wird, z.B. M. Crohn
- Mikrobiom von Patienten mit M. Crohn enthält weniger Faecalisbacterium prausnitzii, Bifido- und Laktobazillen
- Ernährungstherapie zielt auf Veränderung des Mikrobioms ab

STUFGART Seite 20 Klinikum Stuttgart

## Ernährung bei M. Crohn



- „Semi-vegetarian diet“ zur Remissionserhaltung
- Über 2 Jahre, 22 Erwachsene, Japan
- SVD-Gruppe: 15/16 Patienten (94%)
- Omnivoren-Gruppe: 2/6 Patienten (33%)

Mitsuro C et al: Lifestyle-related disease in Crohn's disease: Relapse prevention by a semi-vegetarian diet. World J Gastroenterol. 2010



## Einfluss auf das Mikrobiom?



- Lactobacillus GG und S. boulardii bei akuter Rota-GE
- Stuhltransplantation bei C. difficile experimentell
- Ernährungstherapie bei M. Crohn ist Standardtherapie
- Crohn's Disease Exclusion Diet
- Einfluss von semivegetarischer Ernährung auf Remissionserhaltung

## Fallbeispiel 1



- 10J, weiblich
- Gedeihstörung, Durchfälle, Bauchweh, Perianalfistel
- Calprotektin im Stuhl erhöht, pathogene Keime negativ
- Endoskopisch und histologisch Sicherung eines M. Crohn
- Therapie mit ausschließlicher Ernährungstherapie mit Modulen IBD und Immunsuppression mit AZA
- Remission über Jahre, „mucosal healing“

## Fallbeispiel 2



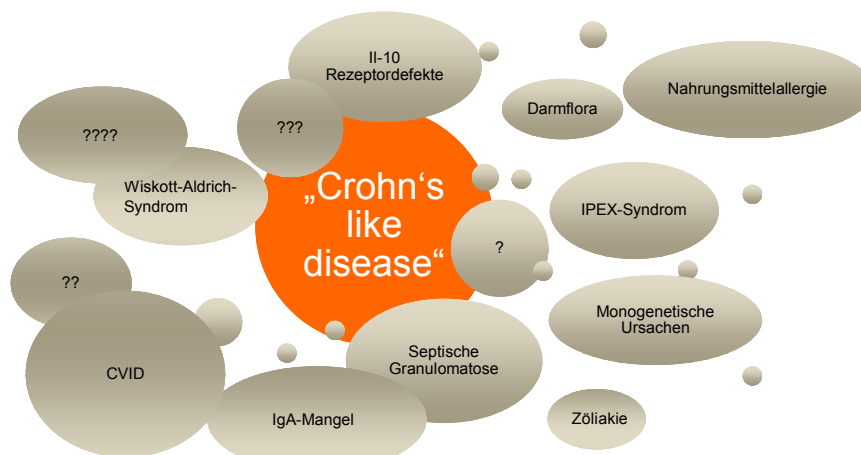
- 5J, männlich
- Gedeihstörung, Bauchschmerzen, Durchfall
- Endoskopisch/Histologisch vereinbar mit Crohn-Colitis
- Kein gutes Ansprechen auf Therapie (Steroid, AZA)
- Im Verlauf rektourethrale Fistel mit Abszess
- Teilkolektomie und Stomaanlage
- Weiter Entzündungsaktivität, enterokutane Fisteln
- Diagnose?

## Fallbeispiel 2



- Bereits zu Beginn der Diagnostik wurde unauffällige Immundiagnostik bestimmt und ein Immundefekt für unwahrscheinlich erachtet.
- Immundefekt damit nicht ausgeschlossen
- Il-10-Rezeptordefekt
- Stammzelltransplantation

## „Crohn's like disease“



## Warnzeichen?



- gehäufte oder schwere Infektionen
- atypische Infektionen
- Gedeihstörung
- Abszesse/Fisteln



## Schnittmenge Immundefekt/CED



- Alter und Latenzzeit bis zur Diagnosestellung
- Klinische Symptomatik
- Endoskopischer Befund
- Histologischer Befund
- Ansprechen auf Therapie

## Abklärung der Differentialdiagnose



- Immunglobuline
- Impfantwort
- Blutbild, Thrombozytenzahl/-volumen
- Histologischen Befund genau anschauen
- Early-onset-IBD beim Immunologen vorstellen
  
- Daran denken!

STUTTGART

Ruemmele et al: ESPGHAN revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. JPGN; 2014

Seite 29



## Fazit

- Darm macht mehr als nur Ernährung
- Darm ist wichtiges Immunorgan
- Immundefekt manchmal nur mit GI-Symptomen
- Mikrobiom noch weitgehend unverstanden
- Langfristige Einflüsse des Mikrobioms

STUTTGART

