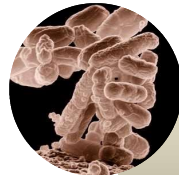


Darm - das größte Immunorgan an der Grenze zur Umwelt

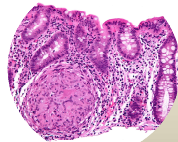


Dr. med. T. Heigele
dsai 28.9.2024

Gliederung



Darm als Immunorgan
Intestinales Mikrobiom und Epigenetik



Morbus Crohn
Immundefekte als Darmerkrankungen

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 m² größter „Außenposten“ des Immunsystems

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

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

Mikrobiom des Säuglings



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

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)

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

metabolische Programmierung - nicht nur bei Bienen

- genetisch identisch
- Phänotyp
- Lebenserwartung
- fertil/infertil

- Gelée royale

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 herrscht „leaky gut“



- 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

Darmflora



- **Hömoostase**

- **Dysbiose**

Darmflora – saisonal, regional, bio?



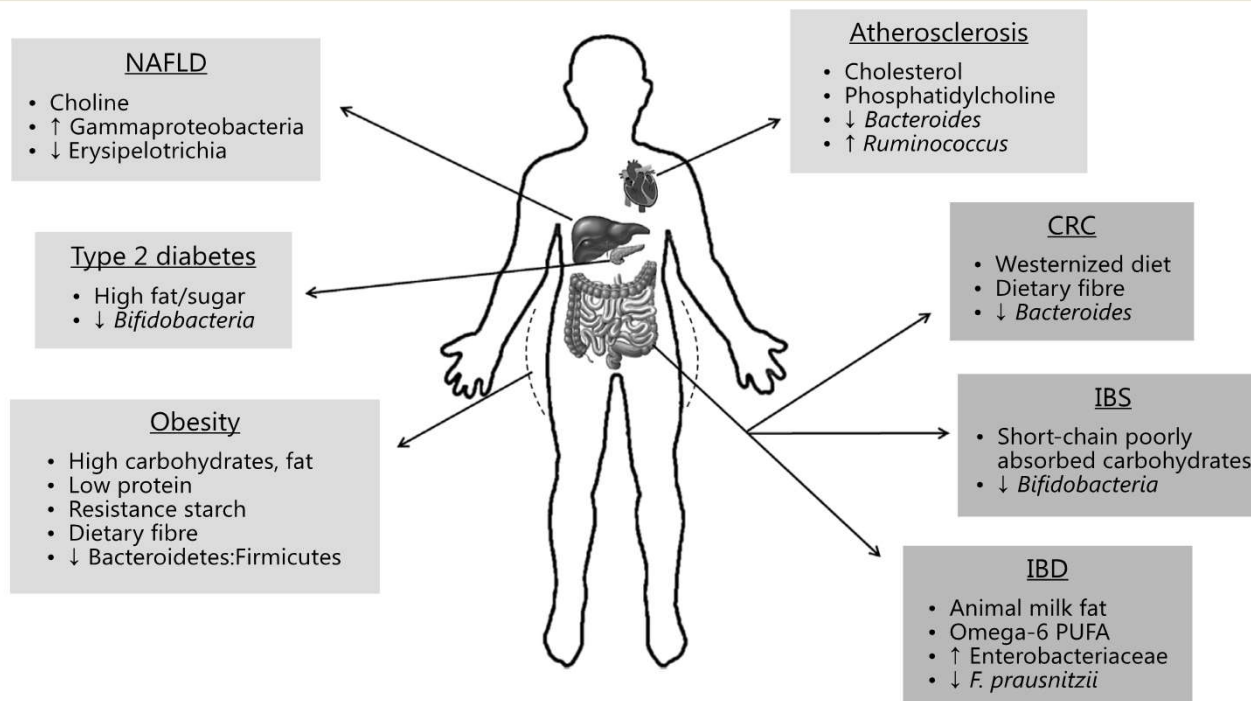
- Spezielle Population
- Einfluss der saisonalen Ernährung über 1 Jahr
- frisch vs. konserviert

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)
- Morbus Crohn

Assoziationen zwischen Dysbiose und Erkrankung



Chan YK et al: Clinical consequences of diet-induced dysbiosis. Ann Nutr Metab 63: 28-40, 2013

Chronisch entzündliche Darmerkrankung - Morbus Crohn/ Colitis ulcerosa

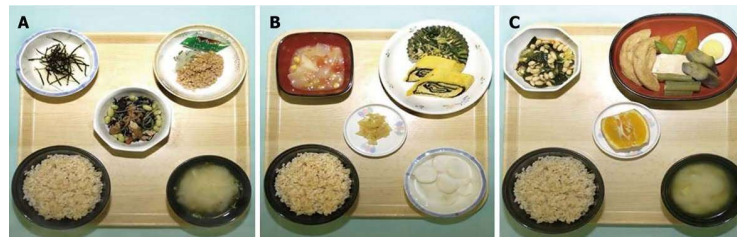
- Störung der Immunantwort an der Grenzfläche, die als chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) bezeichnet wird
- Mikrobiom von Patienten mit Morbus Crohn enthält weniger *Faecalisbacterium prausnitzii*, Bifido- und Laktobazillen
- Ernährungstherapie zielt unter anderem auf Veränderung des Mikrobioms ab

Ernährungstherapie bei Morbus Crohn



- „Semi-vegetarian diet“ zur Remissionserhaltung
- Ausschließliche Ernährungstherapie als 1. Wahl
- Crohn's Disease Exclusion Diet CDED/ Modulife®

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



Fallbeispiel 1



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

Fallbeispiel 2



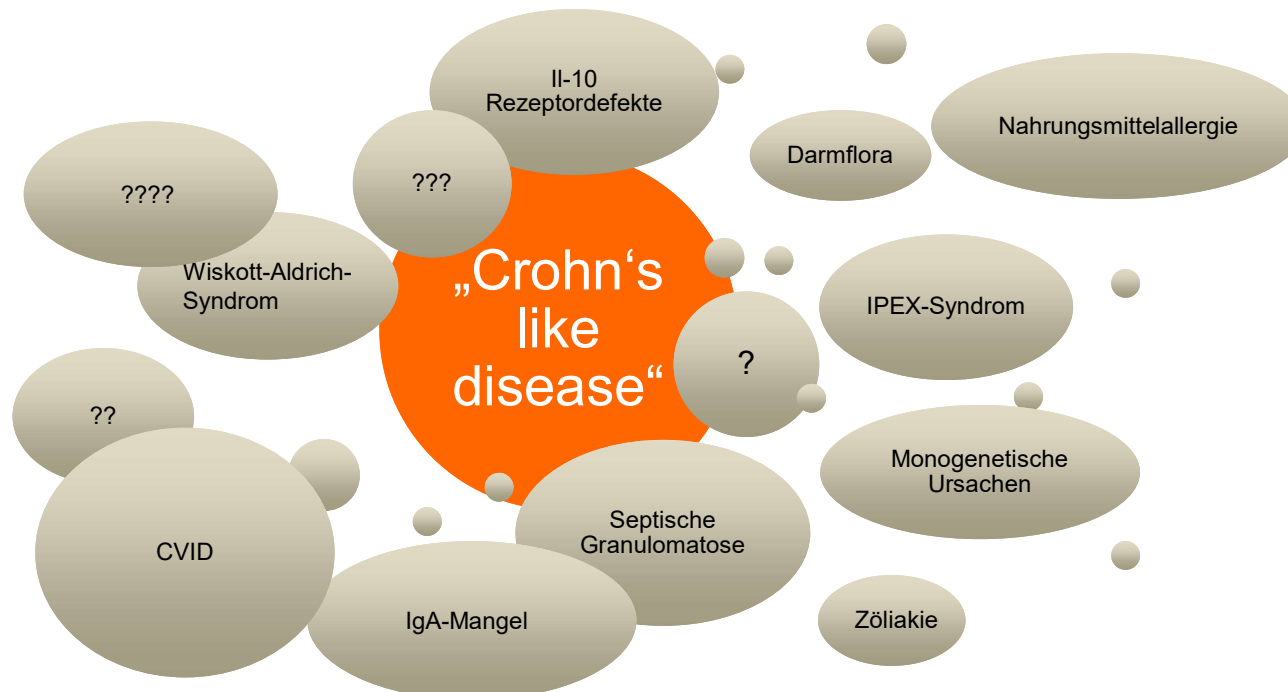
- 5J, männlich
- Gedeihstörung, Bauchschmerzen, Durchfall
- Endoskopisch/Histologisch vereinbar mit Crohn-Colitis
- Kein gutes Ansprechen auf Therapie (Steroid, AZA)
- Im Verlauf rektourethrale Fistel mit Abszess
- Teilresektion und Stomaanlage
- Weiter Entzündungsaktivität, enterokutane Fisteln
- Diagnose?

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“



Guerrero et al: Recognizing gastrointestinal and hepatic manifestations of primary immunodeficiency diseases. JPGN, 2010
Uhlig H: Monogenic diseases associated with intestinal inflammation: implications for the understanding of inflammatory bowel disease. Gut, 2013

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



- Blutbild, Thrombozytenzahl/-volumen
- Immunglobuline
- Impfantwort
- Oxidativer Burst
- Lymphozytendifferenzierung
- Histologischen Befund genau anschauen
- Early-onset-IBD beim Immunologen vorstellen

- **Daran denken!**

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

Fazit

- Darm macht mehr als nur Ernährung
- Darm ist ein wichtiges Immunorgan
- Immundefekt manchmal nur mit GI-Symptomen
- Mikrobiom ist total spannend und beeinflussbar
- Langfristige Einflüsse des Mikrobioms