

Mikrobiom und Immunsystem

Damit der Mensch sich in einer Welt ständigen Aufnehmens von Nahrung, Luft, Wasser und Eindrücken als eigenständiges Wesen bewahren kann, muss er über eine Instanz verfügen, die ihn über das Verhältnis von Umwelt zu Innenleben auf dem Laufenden hält und es zugunsten seines Lebenssinnes gegebenenfalls korrigiert. Diese Aufgabe erfüllt das, was wir aus historischen Gründen das »Immunsystem« nennen.

»Immun« heißt, übersetzt aus dem Lateinischen, »frei, unberührt« und bedeutete ursprünglich so viel wie »steuerfrei«, »abgabenfrei« oder auch »rein«. Abgeordnete der Parlamente werden durch »Immunität« vor Rechtsverfahren geschützt. Den Begriff »Immunsystem« für einen Teil des menschlichen Organismus zu wählen drückt die Vorstellung des 19. Jahrhunderts aus, der Mensch sei bakterienfrei und er müsse Bakterien von sich und sich von ihnen fernhalten. Diese Vorstellung führt bis heute zur Verwendung militärischen Vokabulars wie »Abwehr«, »Verteidigung«, »Front«, oder »schützen«, »bekämpfen« und »stärken«. »Anti-« ist im immunologischen Vokabular weit verbreitet. Fragen wir uns einmal ehrlich, ob wir unseren Körper tatsächlich weiterhin als ein Kampffeld betrachten wollen?

Bei der Antwort hilft die Mikrobiomforschung. Lässt man beispielsweise Mäuse in künstlicher Umgebung als sogenannte Gnotobioten bakterienfrei aufwachsen, entwickeln sie kein oder nur ein kümmerliches Immunsystem. Bereits in den 1960er Jahren zeigten Versuche, dass Makrophagen in Mäusen mit Mikrobiom aktiver auf Antigene reagierten als Gnotobioten.^[I] In dieser Zeit war man sich sicher, durch Bakterienbeseitigung im Körper für Gesundheit zu sorgen, und der Nobelpreisträger für Medizin von 1960 für die Entdeckung der erworbenen Immuntoleranz Frank McFarlane Burnet schrieb: »Die Beherrschung der Infektionskrankheiten stellt den überhaupt

größten Erfolg dar, den der Mensch über seine Umwelt zu seinem eigenen Nutzen errungen hat. Dieser Erfolg ist [...] ein prinzipiell vollständiger.«^[II]

OHNE BAKTERIEN GIBT ES KEIN IMMUNSYSTEM

Das war ein großer Irrtum und heute wissen wir: Auch im Menschen gestalten Bakterien die Entwicklung des Immunsystems mit^[III] und bereits im Mutterleib geht es um Begegnung und Kontakt. So tragen während der Schwangerschaft Makrophagen mütterliche Darmbakterien im Blut zur Plazenta und regen im Embryo die frühe Entwicklung des Immunsystems an. Mängel oder Fehlbewohnungen im Mikrobiom der Mutter und Neigungen zu allergischen Erkrankungen können so an das Kind weitergegeben werden.^[IV]

Man zählt zum Immunsystem die Immunzellen, die Organe, in denen sich die meisten aufhalten, sowie die löslichen Immuneiweiße, die im Körper verteilt sind. Das Immunsystem ist im Körper nicht abgrenzbar, denn Immunzellen und Immuneiweiße befinden sich überall und spielen in allen Geweben eine Rolle. Ihre Aufgabe besteht ja gerade darin, allseits im Körper präsent sein zu können. Sie werden in Knochen, Thymus und Milz gebildet, sie wandeln sich in den Lymphknoten oder sonstwo, fließen mit Lymphe, Blut und Liquor überall hin. Ständig wandern Immunzellen durch den Organismus, senden Signale aus, um sich zu vernetzen und geben Botenstoffe ab, die zum Beispiel die Durchblutung vor Ort verändern können, so dass heilsame Umstände geschaffen werden.

Alles in allem ist dies ein auf mehreren Ebenen tätiges Netzwerk, das gemeinsam der Homöostase^[V] dient. In diesem Wort liegt die Bedeutung »wägen«, und man kann das Immunsystem mit einem Mobile vergleichen – aus vielen fein ausgewogenen Waagen, die voneinander abhängen. Es bewirkt ein andauerndes Im-Balance-Halten des Menschen in den veränderlichen

Umständen des Lebens. Gerät eine der Waagen aus dem Lot, gleichen die anderen Teile dies aus. Wird der Einfluss punktuell jedoch zu groß, kippt das Ganze und es kommt zur Erkrankung. Jede Krankheit entsteht so gesehen aus einem Ungleichgewicht.

Man kann die Tatsache, dass der Mensch ständig der Welt begegnet als Verteidigung gegen Angriffe bezeichnen, wenn man seine Existenz als Kampf und die Erde als Schlachtfeld interpretiert. Doch das ist ein zerstörerisches Konzept. Man kann das Immunsystem stattdessen auch als ein Ordnungssystem mit harmonisierender Dialogfunktion begreifen.

Wenn man so hinschaut, zeigen die Elemente des Immunsystems und die des Mikrobioms erstaunliche Ähnlichkeiten. Es gibt jeweils Zellen, die durch Verständigung untereinander gemeinschaftlich tätig werden. Auf den jeweiligen Zelloberflächen befinden sich charakteristische Erkennungsstrukturen, die auf Kontakt hin in der Zelle Prozesse und Aktivitäten auslösen. Ausgeschiedene Signalbotenstoffe dienen der Koordination des Ganzen und verbinden das jeweilige System mit dem Gesamtorganismus. Verschieden ist nur die Dimension, in der die jeweiligen Systeme wirksam sind. Es verwundert mit dieser neuen Sicht auf das Immunsystem nicht, dass es mit dem Mikrobiom eng verzahnt ist.

Dazu sind im Menschen besondere Schnittstellen zwischen Bakterien und Immunzellen ausgebildet, wo sie sich innig begegnen können.

DARMBAKTERIEN VERMITTELN DIE AUSSENWELT NACH INNEN

Beispielsweise befinden sich im Rachen und im Dünndarm die sogenannten »M-Zellen«, microfold cells. Sie sitzen innerhalb der Schleimhaut, und zwar in kleinen Kuppeln im follikelassoziierten Epithel, im Darm zwischen den Enterozyten. Während Enterozyten auf der Oberfläche einen Bürstensaum tragen, der ihre Oberflä-

che stark vergrößert, so daß möglichst großflächiger Kontakt zum Speisebrei besteht, und sie zum Lumen hin von einer Schleimschicht bedeckt sind, sind die M-Zell-Oberflächen geringer gefaltet und schleimfrei. Obenauf sitzen Eiweißstrukturen als Rezeptoren für Bakterienoberflächen oder Speisepartikel. In einem gewissen Umfang – wie viel, wann und warum, weiß man noch nicht – nimmt die M-Zelle Bakterien oder Makromoleküle auf. Das können auch Nahrungsbestandteile sein, und man hat dort auch schon Farbpigmente von Tätowierungen gefunden. Die basale Zellunterseite ist in tiefe Taschen gefaltet, die in das Zellinnere der M-Zelle wie Höhlen hineinragen. In diese Taschen können von »unten« Immunzellen einwandern. Auf den Bakterienkontakt hin werden durch Chemokine, die die M-Zellen abgeben, jeweils zum Auslöser passende T-Lymphozyten, B-Lymphozyten oder Makrophagen angelockt. Diese legen sich eng an die Zellmembran an und nehmen die Bakterien quasi in Empfang. Dazu bildet die M-Zelle aus Nano-Röhrchen winzige Tunnel zwischen sich und den Zellen aus, durch die die Bakterien gelangen. Auch Endo- und Exozytose ist möglich. In der Folge können in den Leukozyten verschiedene Reaktionen ausgelöst werden, welche das Immunsystem insgesamt modulieren. Bakterien können aufgelöst und ihr Zellinhalt kann verdaut werden. Oder bakterientragende Lymphozyten können in die Lymphknoten wandern, wobei sie sich in Lymphblasten verwandeln. Diese gelangen mit der Lymphe ins Blut und mit ihm zu allen feuchte Häute tragenden Organen: in die Augen, Nase und Rachen, Speicheldrüsen, Milchdrüsen, Atemwege, Geschlechtsorgane, ableitende Harnwege und auch wieder zurück in den Darm. Überall in den peripheren Venolen gibt es Rezeptoren, mit denen sie reagieren und sich in Plasmazellen verwandeln, welche sekretorisches Immunglobulin A (sIgA) abgeben. Diese Immunglobuline sind wichtige Immunweiße im Menschen. Sie wirken in der Schleim- oder Flüssigkeitsschicht,

die die Oberflächen aller genannten Organe bedeckt.

Diese IgA haben in der Form von Doppel-Ypsilons Erkennungsstrukturen, mit denen sie sich mit Mikroben oder Stoffpartikeln verbinden können. Binden sie sich an jedem Ende an, zum Beispiel auf den Schleimhäuten an je einen Staubpartikel, eine Pollen, eine Bakterie oder ein Virus, können sie diese zu mehreren verkoppeln und Klumpen bilden, die dann ausgeschieden werden können. sIgA bilden damit eine existenziell wichtige Instanz, um Fremdstoffe zu erkennen und zu beseitigen.

Auf den Augen sorgen sIgA beispielsweise für den Abtransport von Partikeln. Fehlen Bakterien im Darm, fehlt auch sIgA, und die Augen reagieren gereizt. So hängen Heuschnupfen, Atemwegserkrankungen und viele andere mit dem Darmmikrobiom zusammen. Auch in der Blase sind sIgA wirksam. Im Harn hat man den Botenstoff Uromodulin gefunden, der von M-Zellen gebildet wird und dortige Bakterien an einer Anheftung an die Blasen- und Harnwegswand hindert, was Blasenentzündung verhindert.

Auf der Darmschleimhaut liegen die sIgA als feiner Film auf, der die dort befindliche Bakterienbesiedelung reguliert. Sie können die Anheftung von Bakterien an die Epithelzellen vereiteln, Bakterientoxine neutralisieren, unerwünschte Bakterien verklumpen und sich, damit befrachtet, wiederum den M-Zellen anbieten. Durch deren Oberfläche werden sie aufgenommen und zu Makrophagen hindurchgeschleust, die sie verdauen.

Dabei entsteht eine weitere Immunmodulation: Lymphozyten werden durch die M-Zellen »herbeigerufen«, wenn die Bakterien im Darmlumen sie dazu »anregen«.

Sie geben dann nicht nur Regulatorimpulse in Richtung Blut und Gewebe, sondern können auch gegenläufig



von »unten« aus dem Gewebe durch die M-Zelle ins Darminnere vermittelt werden. Dann werden sie auf der Darmschleimhaut und im Nahrungsbrei aktiv und verändern dort Zusammensetzung, Menge und Aktivität des Mikrobioms. Die M-Zellen sind also eine Durchgangspforte für Bakterien und Blutzellen in beide Richtungen, wo im Körperinneren auf kürzestem Weg der fließende Übergang vom veränderlichen Äußeren in den konstanteren Blutraum gestaltet wird.

Anzahl und Aktivität der M-Zellen hängen vom Kontakt der Bakterien im Darm mit deren Oberfläche ab. Gab man Tieren im Versuch viele Bakterien zu schlucken, beobachtete man binnen weniger Stunden, dass wesentlich mehr M-Zellen in Erscheinung traten, ^[VI] womit auch die Zahl der sich darunter befindenden Lymphozyten zunahm. Das erklärt einen der Wirkmechanismen der mikrobiotischen Therapie. Mehr Lymphzellen bedeutet mehr Plasmazellen, die sIgA bilden, und mehr Lymphzellen, die in den Darmschleim wandern. Gemeinsam können sie dort die Bakterienzusammensetzung regulieren, zum Beispiel wenn in der Umgebung eine Krankheit grassiert

oder Mikroben im Darm ankommen, die dort nicht hingehören. Unterstützt werden sie dabei auch noch von spezifischen Chemokinen, welche die M-Zellen auf ihrer Oberfläche abgeben. ^[VII]

Man muss die komplexen Zusammenhänge nicht völlig begreifen, wichtig ist, daraus als Erkenntnis zu gewinnen: Bakterien sind lebensnotwendige, den Menschen und seine Umgebung in beide Richtungen verbindende Lebewesen. Sie sind ausschlaggebend für die Gesundheit des gesamten Organismus. Zusammensetzung und Aktivitätszustand des Mikrobioms stimulieren lebenslang im Körper das Immunsystem, und Bakterien übersetzen die Außenwelt über spezielle Körperzellen und über Botenstoffe an das Innere. Das Immunsystem reguliert die Körperzellen, sodass der ganze Mensch in seinen wechselnden Lebensumständen als konstante Individualität stabil in der Welt in Erscheinung treten kann. Mikrobiom und Immunsystem wirken dabei gemeinsam als verzahntes Dialogorgan, welches die Impulse der Außenwelt laufend in den Körper übersetzt und die Ordnung des Organismus

im Fließgleichgewicht aufrechterhält. Hier kann eine Bakterientherapie die Selbstregulation anregen. Ohne die Gegenwart der Bakterien in diesem fein abgestimmten Dialograum ist kein Mensch lebensfähig.

So gesehen leben wir gerade in einem planetarischen Großraumversuch zur Mikrobiomstörung. Dass so viele Menschen der industrialisierten Nationen nebst Mikrobiommängeln an der ganzen Bandbreite an Immunerkrankungen leiden, ist eine geradezu zwingende Auswirkung. Zu wenige Bakterien und zu wenig Vielfalt, dazu resistente und andere veränderte Stämme bringen Fehlsteuerungen im Immunsystem mit sich, mit dem Übertreten dessen natürlicher Toleranz, mit Über-, Unter- oder Fehlfunktionen. Die »Übersetzung« der Umgebung in »Körperzellsprache« misslingt, weil die bakterielle Brücke fehlt. Die Folge sind Unverträglichkeiten von Essen, von Gegenständen, von Luft, Pollen, von was auch immer, mit Asthma, Heuschnupfen, Reizdarm, Entzündungen, Depressionen, Hautausschlägen, lauter Krankheiten, die es dem Menschen erschweren, in der Welt,

so wie sie ist, zu leben. Hier kann ein bakterienfreundliches Leben mit einer bewussten Mikrobiomtherapie erfahrungsgemäß schon binnen kurzer Zeit heilsam sein. ^[VIII]

© Dr. Anne Katharina Zschocke 2020
www.darmbakterien-buch.de

- I. Bauer H, Paronetto F, Burns WA, Einheber A: The enhancing Effect of the microbial Flora on Macrophage Function and the immune Response. A Study in germfree Mice. J Exp Med. 1966;123(6):1013-24.
- II. Macfarlane Burnet F: Natural History of Infectious Disease. Cambridge Univ.Press 1962. Deutsch: Naturgeschichte der Infektionskrankheiten des Menschen. S.Fischer 1971.
- III. Romano-Keeler J, Weitkamp JH: Maternal Influences on fetal microbial Colonization and immune Development. Pediatr. Res. 2015; 77, 189-195.
- IV. Ausführlicher siehe: Zschocke A: Darmbakterien als Schlüssel zur Gesundheit. Neueste Erkenntnisse aus der Mikrobiomforschung. Knaur, München 2019.
- V. Von griechisch *homóios* für »ähnlich« und *statikós* für »zum Stillstand bringend, wägend«.
- VI. Nicoletti C: Unsolved mysteries of intestinal M cells. Gut 47, 2000,737.
- VII. Mabott N A : Microfold (M) cells: important Immunosurveillance posts in the intestinal Epithelium. Mucosal Immunology 6 (4), Juli 2013, 666-677.
- VIII. Zschocke A: Natürlich heilen mit Bakterien. Gesund mit Leib und Seele. AT-Verlag, Aarau 2016.

COVID 19 geht bei einer großen Zahl von in Studien untersuchten Patienten mit Veränderungen auch im Verdauungstrakt einher. Etwa 18 % aller Infizierten wiesen Magen-Darm-Beschwerden in Form von **Appetitlosigkeit, Übelkeit, Bauchschmerzen und Durchfall** auf. Bei 16 % der Fälle waren sie sogar das einzige Krankheitszeichen. *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* und *Bifidobakterien* waren bei den Patienten unterrepräsentiert, auch 30 Tage nach Abklingen der Krankheit. Mikrobiomstörung und Schweregrad von Covid-19 werden in Zusammenhang gebracht. Die regulatorische Funktion der Darm-Lungen-Achse und des mukosalen Immunsystems kann durch Mikrobiomtherapie mit Pre- und Probiotika wesentlich unterstützt werden.

- I. Lui, K. et al. 2020. Abdominal imaging findings in patients with SARS-CoV-2 infection: a scoping review. Abdom Radiol [NY]. doi: 10.1007/s00261-020-02739-5.
- II. Sundararaman, A. et al. 2020. Role of probiotics to combat viral infections with emphasis on COVID-19. Appl Microbiol Biotechnol. 104(19):8089-104.
- III. Olaimat, A. N. et al. 2020. The potential application of probiotics and prebiotics for the prevention and treatment of COVID-19. NPJ Sci Food. 4:17.
- IV. Khaled, J. M. A. 2021. Probiotics, prebiotics, and COVID-19 infection: A review article. Saudi J Biol Sci. 28(1):865-9.
- V. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC-Y, et al. Gut Epub ahead of print [2021]: Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19 doi:10.1136/gutjnl-2020-323020



Dr. Anne Katharina Zschocke