
2.1 Die zentralen Funktionen des Darmes

Die zentrale Aufgabe des Darmes ist die **Aufnahme von Nährstoffen und Wasser** aus der Nahrung, was eine relativ hohe Durchlässigkeit der Darmschleimhaut (Mukosa) gegenüber diesen Molekülen aus der Umwelt bedingt. Gleichzeitig muss die Darmmukosa den Organismus aber gegen das Eindringen von potentiell schädlichen Fremdstoffen und von Milliarden an Mikroorganismen aus dem Darminhalt abschirmen. Die Aufrechterhaltung dieser zentralen Darmfunktionen wird durch komplexe, **darmspezifische Barriere- und Immunmechanismen** gewährleistet. Die Darmmukosa stellt durch spezifische Transportmechanismen und selektive Permeabilität für Nährstoffe auf der einen Seite, sowie mechanische, chemische und immunologische Barrieremechanismen gegenüber hochmolekularen Strukturen und Mikroorganismen auf der anderen Seite, eine **selektive Barriere** dar. Zusätzlich gewährleistet das darmassoziierte Immunsystem eine effektive Abwehr gegenüber Infektionserregern, während die omnipräsenten luminalen Mikroorganismen (Mikrobiota) immunologisch toleriert werden. Die **aktive immunologische Toleranz** gegenüber der intestinalen Mikrobiota ermöglicht eine für beide Seiten vorteilhafte (mutualistische) Koexistenz von Wirtsorganismus und intestinalen Mikroorganismen.

2.2 Der anatomische Aufbau des Darmes

Die verschiedenen Kompartimente des Gastrointestinaltraktes tragen alle in unterschiedlicher Art und Weise zu den zentralen Darmfunktionen (Nährstoff/Wasserabsorption, Barriere, Immunregulation) bei. Im Mund finden durch das Kauen eine mechanische Zerkleinerung und die Durchmischung der aufgenommenen Nahrung mit Verdauungsenzymen (z. B. α -Amylase) statt. Die im Speichel enthaltenen antibakteriellen Substanzen wie Lysozym oder Immunglobulin A (IgA) dienen der Inaktivierung von potentiell in der Nahrung enthaltenen Krankheitserregern. Der stark saure pH des Magens (pH 1,5–5 beim Menschen) führt im Anschluss zu einer weiteren Reduktion der Keimlast im Nahrungsbrei. Durch die Peristaltik des Magens kommt es außerdem zu einer effektiven Durchmischung des Speisebreis mit dem proteinspaltenden Enzym Pepsin (Protease). Durch den Schließmuskel des Magens (Sphinkter) wird der Speisebrei portionsweise und kontrolliert in den Zwölffingerdarm (Duodenum) abgegeben. Die Anwesenheit von Nahrungsbrei in diesem Kompartiment führt zu der Abgabe von wässrigen Sekreten aus der Bauchspeicheldrüse (exokriner Pankreas) und der Galle. Durch die Darmperistaltik erfolgt eine effektive Durchmischung des Nahrungsbreis mit diesen Sekreten, die neutralisierende Faktoren, hochaktive Verdauungsenzyme (zum Beispiel Trypsin, Chymotrypsin, Elastase, Carboxypeptidase, α -Amylase, Lipasen) und die für die Fettaufnahme notwendigen Gallensäuren enthalten. Die durch Falten, Villi und Mikrovilli auf über 30 qm vergrößerte Oberfläche des Dünndarmes (Helander und Fandriks 2014) ermöglicht eine hocheffiziente Aufnahme der verdauten und aufbereiteten Nahrungsbestandteile. Die aufgenommenen Nährstoffe werden basolateral in das Lymphsystem (Lipide) oder das Pfortaderblut (Peptide, Aminosäuren, Zucker, Mineralstoffe, Spurenelemente, Elektrolyte) abgegeben. Im terminalen Ileum, dem letzten Abschnitt des Dünndarms, wird ein großer Teil der Gallensäuren aktiv resorbiert und dem enterohepatischen Kreislauf zugeführt. Im Gegensatz zu der relativ schnellen Passage des Nahrungsbreis durch den Dünndarm ist die Verweilzeit der verbliebenen Nahrungsbestandteile im Dickdarm relativ lang (ca. 2–3 Tage). Im Dickdarm befindet sich der größte Anteil der Mikrobiota und hier findet die Fermentation unverdaulicher Nahrungsbestandteile (Ballaststoffe) statt. Ein Teil der Fermentationsprodukte wird von den intestinalen Epithelzellen aufgenommen und trägt so zur Energieversorgung des Organismus bei. Im Dickdarm wird außerdem das restliche, im Nahrungsbrei noch enthaltene Wasser fast vollständig resorbiert. Nach der Extraktion aller verwertbaren Bestandteile wird der Darminhalt, der hauptsächlich aus unverdaulichen Nahrungsbestandteilen und Bakterien besteht, letztendlich ausgeschieden.

Der gesamte Gastrointestinaltrakt ist vom Mund bis zum Rektum durch Schleimhaut von der Außenwelt abgegrenzt. Die charakteristische Bürstensaummorphologie der Dünndarmmukosa entsteht durch den Aufbau aus Falten, Zotten und Krypten, während die glattere Dickdarmmukosa durch Krypten charakterisiert ist. Der Aufbau der Mukosa wird hier exemplarisch am Beispiel des Ileums beschrieben. Die zelluläre Grenzschicht der Mukosa zum Darmlumen ist das intestinale Epithel. Das intestinale Epithel besteht aus einer einzigen Schicht aus Epithelzellen (IEC), die durch Tight Junction und Adherens Junction Proteine eng miteinander verknüpft sind. Die Epithelzellen haben ihren Ursprung in den epithelialen Stammzellen am Kryptengrund und sie differenzieren nach ihrer Entstehung zu den verschiedenen hochspezialisierten Epithelzelltypen (Enterozyten, Paneth Zellen, Goblet Zellen, enterochromaffine Zellen, M Zellen) aus. Eine zentrale Eigenschaft der intestinalen Epithelzellen ist die morphologische und funktionelle Unterschiedlichkeit der apikal (dem Darmlumen zugewandten) und der basolateralen Seite dieser Zellen (Polarität). Die Polarität ist entscheidend für die gerichtete Aufnahme und den Transport von Stoffen, sowie für die gerichtete Erkennung und Weiterleitung von Signalen aus der Umwelt in den Organismus und *vice versa*. Die Schleimhaut trägt ihren Namen aufgrund der luminalen Schleimschicht, die die gesamte epitheliale Oberfläche überzieht. Der Schleim (Mucus) wird von Goblet Zellen produziert und dient als Gleitmittel sowie mechanische Schutzbarriere gegenüber Bestandteilen des Darminhalts. Der größte Anteil der Epithelzellen sind Enterozyten (80 %), diese differenzieren während der Migration entlang der Krypt-Villus Achse zu absorptiven Enterozyten mit Mikrovilli aus und sterben nach einer aktiven Zeit von ca. 3–5 Tagen ab (Apoptose). Die kontinuierliche Erneuerung dieser wichtigen Zellschicht stellt trotz der ständigen Exposition gegenüber potentiell schädlichen Umweltfaktoren ihre dauerhafte Funktionalität sicher. Basolateral sind die intestinalen Epithelzellen mit der Basalmembran verbunden. Die Basalmembran trennt die Epithelzellen von der darunterliegenden Lamina Propria, einer losen Bindegewebsschicht aus Fibroblasten, Immunzellen und Blutgefäßen, die ebenfalls zur Mukosa zählt, ab. Die Mukosa wird durch eine dünne Muskelschicht begrenzt, auf welche die Submukosa und die innere (longitudinale) sowie die äußere (zirkuläre) Darmmuskelschicht folgen (siehe Abb. 2.1).

2.3 Die selektive Darmbarriere

Der gesamte Gastrointestinaltrakt ist von Mikroorganismen (Viren, Bakterien, Archaeen, Hefen, Protozoen) kolonisiert. Um ein unkontrolliertes Eindringen dieser luminalen Mikroorganismen in die Mukosa zu verhindern, spielen die mechani-

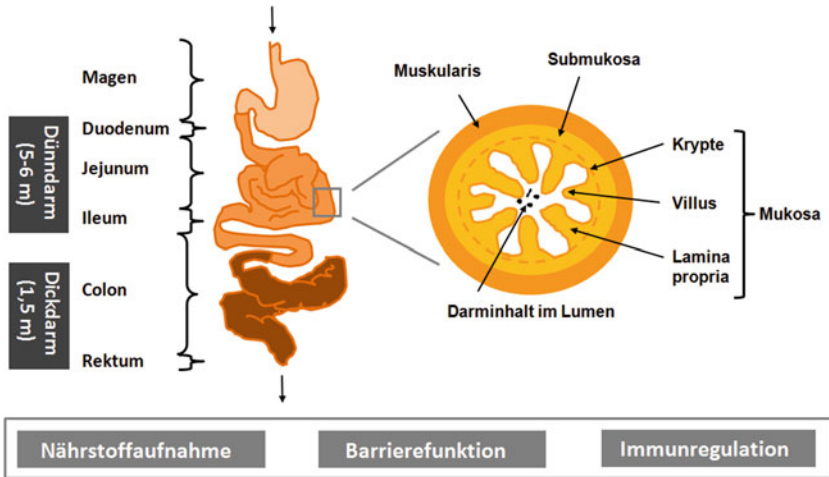


Abb. 2.1 Der Aufbau des Darms. Der anatomische und morphologische Aufbau des Darms mit der Schleimhaut als Grenzschicht zur Umwelt (dem Darminhalt) ist optimal an die zentralen Funktionen des Darms angepasst

sche Barrierefunktion des Mucus und der Epithelzellen sowie biochemische und immunologische Barrierefunktionen eine entscheidende Rolle.

Die selektive transzelluläre und parazelluläre Durchlässigkeit sowie der gerichtete aktive Transport spezifischer luminaler Faktoren erlauben über das intestinale Epithel als Grenzfläche einen kontrollierten Austausch des Organismus mit der Umwelt. Die Epithelzellen sind dabei nicht nur für die Aufnahme von Nährstoffen zuständig, sondern sie tragen auch entscheidend zur intestinalen Barrierefunktion bei und übernehmen zudem immunologische Wächterfunktionen.

Der von Goblet Zellen produzierte Mucus aus hochmolekularen Glykoproteinen besteht im Dickdarm aus einer kompakten inneren und einer lockeren äußeren Schicht. Die innere Mukusschicht ist für Bakterien im Normalfall undurchdringbar und minimiert somit den direkten Kontakt des intestinalen Epithels mit luminalen Mikroorganismen. (McGuckin et al. 2011) Die äußere Mukusschicht bietet dagegen einen attraktiven Lebensraum für zahlreiche kommensale Mikroorganismen. Die dichte Besiedelung dieser äußeren Mukusschicht trägt ihrerseits durch die effektive Exklusion von potentiellen Pathogenen zu einer funktionierenden Darmbarriere bei. Paneth Zellen produzieren einen ganzen Cocktail antimikrobieller Proteine, wie zum Beispiel das eisenkomplexierende Lactoferrin, das peptidoglycanabbau-

ende Lysozym und antibakterielle Defensine. (Bevins und Salzman 2011) Durch die Sekretion dieser antimikrobiellen Effektoren in das Lumen wird die Überlebensfähigkeit und Vermehrung von Mikroorganismen in der unmittelbaren Nähe des Darmepithels verhindert. Die Mehrzahl der Paneth Zellen befindet sich in der unmittelbaren Nähe der epithelialen Stammzellen am Kryptenboden. Hier tragen die hocheffektiven antimikrobiellen Substanzen wesentlich zum Schutz dieser, für die Erneuerung des Darmepithels essentieller Zellpopulation bei. Die kontinuierliche Erneuerung der Epithelzellen, und die schnelle Abstoßung sowie der Ersatz geschädigter oder infizierter Epithelzellen, sind ebenfalls wichtige Mechanismen für die Aufrechterhaltung der epithelialen Barrierefunktion.

Auch zahlreiche darmspezifische immunologische Mechanismen sind direkt an der Aufrechterhaltung der Darmbarriere beteiligt. Das darmassoziierte Immunsystem (GALT) weist eine enorme Anzahl an Immunzellen auf, was die Bedeutung einer funktionierenden Immunreaktion in diesem Organ unterstreicht. In die Einzelzellschicht aus intestinalen Epithelzellen sind zahlreiche spezialisierte Lymphozyten (intraepitheliale Lymphozyten, IEL) eingelagert. Da IEL neben der Sekretion trophischer Faktoren hauptsächlich zytotoxische Effektorfunktionen aufweisen geht man davon aus, dass ihre Hauptaufgabe die Unterstützung und Überwachung der intestinalen Epithelzellen ist. (Lin et al. 1998) Bei einer Schädigung oder Infektion werden die betroffenen Epithelzellen vermutlich unmittelbar durch benachbarte IEL zerstört und die Proliferation gesunder Epithelzellen angeregt. In der Lamina Propria und in den organisierten Lymphstrukturen wie Peyer'schen Plaques und Lymphfollikeln befinden sich viele weitere T und B Zellen mit darmspezifischen Funktionen. Die humorale Immunantwort des GALT ist zum Beispiel durch die Differenzierung aktivierter, mukosaler B Zellen zu IgA-sekretierenden Plasmazellen gekennzeichnet. Das sekretierte dimere IgA bindet an den basolateral exprimierten polymeren Ig Rezeptor (pIg) der intestinalen Epithelzellen, wird von diesen im Anschluss aufgenommen und in das Darmlumen sekretiert. IgA ist der dominierende Immunglobulin-Isotyp aller Schleimhautoberflächen und trägt durch die antigenspezifische Neutralisierung luminaler Schadstoffe und Mikroben zur Darmbarriere bei. (Fagarasan und Honjo 2003) (siehe Abb. 2.2)

Eine Fehlfunktion oder Schädigung der Darmbarriere hat zum einen eine erhöhte Infektionsanfälligkeit des Organismus gegenüber Pathogenen zur Folge. Zum anderen kann es zu einer verstärkten Penetration von Bestandteilen der normalen Mikrobiota in die Mukosa kommen, was eine verstärkte Immunaktivierung des GALT nach sich zieht. Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED), die durch eine Überreaktion des Immunsystems gegenüber ihrer intestinalen Mikrobiota charakterisiert sind, weisen zum Beispiel eine deutlich reduzierte Darmbarriere auf. Bei CED Patienten sind durch die erhöhte epitheliale Apoptose

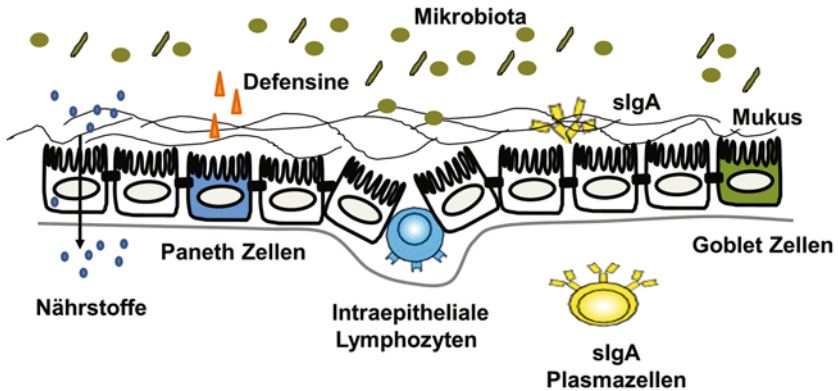


Abb. 2.2 Die Darmschleimhaut als selektive Barriere. Neben der rein mechanischen Barriere aus eng verknüpften IEC und Mukus tragen spezialisierte IEC durch die Produktion von antibakteriellen Molekülen auch über biochemische Mechanismen zur Darmbarriere bei. Die komplexen Interaktionen aus IEC und spezialisierten Lymphozyten (T und B Zellen) tragen außerdem über immunologische Mechanismen zu der Aufrechterhaltung der Darmbarriere bei

bis hin zu dem stellenweise kompletten Verlust der Epithelzellschicht (Geschwüre) und die reduzierte Sekretion antibakterieller Defensine verschiedene zentrale Funktionen der Darmbarriere gestört. (Klag et al. 2013) Erste Studien weisen darauf hin, dass die Darmbarriere auch bei zahlreichen anderen Erkrankungen wie Reizdarm, visceraler Adipositas und Diabetes beeinträchtigt ist. (Dunlop et al. 2006; Gummesson et al. 2011; Horton et al. 2014) Ob die beobachteten Barrieredefekte nur eine Folge der Erkrankung sind, oder ob sie zu der Entwicklung der jeweiligen Erkrankung auch ursächlich beitragen, ist noch weitgehend ungeklärt. Es ist allerdings davon auszugehen, dass die unkontrolliert hohe Penetration immunaktivierender mikrobieller Faktoren, wie bakteriellem Lipopolysaccharid (LPS), Peptidoglycanpolysaccharid (PGPS) oder Flagellen, negative Effekte auf die Immunregulation des GALT hat, und somit für die Immunhomöostase des gesamten Organismus schädlich ist. Diese Annahme wurde im Tiermodell zum Beispiel durch die Tatsache bestätigt, dass Mäuse mit einer genetischen Defizienz für einen zentralen Bestandteil des Mukus, Muc2, spontan chronische Darmentzündung entwickeln. (Wenzel et al. 2014) Die Identifizierung und Entwicklung von pharmakologischen Wirkstoffen oder funktionellen Lebensmitteln, die zur Aufrechterhaltung oder Wiederherstellung der Darmbarriere beitragen, ist somit ein wichtiges Ziel in der Prävention und Therapie dieser Erkrankungen.

2.4 Das intestinale Immunsystem und orale Toleranz

Die Immunfunktion des Darmes spielt eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung der Gesundheit des Organismus. Neben den bereits beschriebenen Mukosa-spezifischen Lymphozytenpopulationen ist das darmassoziierte Immunsystem aus einigen darmspezifischen organisierten Immunkompartimenten aufgebaut. Auch die polarisierte epitheliale Grenzschicht spielt eine wichtige Rolle in der Immunregulation des Darmes.

Die epitheliale Grenzschicht kann über zahlreiche Signalwege sowohl mit der Umwelt als auch mit den Immunzellen des GALT kommunizieren. Die IEC stellen somit eine wichtige Schnittstelle zwischen luminalen Faktoren und dem Immunsystem des Organismus dar. IEC sind in der Lage, Mustererkennungsrezeptoren (PRR) wie TLR und NOD1/2, Zytokine und Chemokine sowie deren Rezeptoren, klassische (MHC Klasse-I/II) und nicht-klassische (CD1d, MICA/B) MHC-Moleküle und kostimulatorische Moleküle zu exprimieren. Die intestinalen Epithelzellen können somit sowohl die innate, als auch die adaptive Immunantwort beeinflussen. In einem gesunden Organismus ist die Expression dieser Rezeptoren und Signalmoleküle so geregelt, dass es durch die omnipräsenten, aber ungefährlichen luminalen Mikroorganismen und Antigene zu keiner dauerhaften entzündlichen Aktivierung der IEC kommt. Die durch die Aufnahme eines neuen Mikroorganismus induzierte Aktivierung des entzündungsfördernden Transkriptionsfaktors NF κ B im Epithel ist transient und spielt vermutlich eine Rolle in der Toleranzentwicklung gegenüber neuen Mikroorganismen. (Ruiz et al. 2006; van Baarlen et al. 2009) Im Gegensatz dazu werden bei einer Infektion durch intestinale Erreger PRR und proinflammatorische Signalmoleküle anhaltend stark hochreguliert, und eine effektive Immunabwehr eingeleitet. In einem gesunden Organismus wird dieser aktivierte Zustand so lange aufrechterhalten, bis eine vollständige Eliminierung der Erreger erfolgt ist. Im Anschluss werden sofortige Regenerations- und Heilungsprozesse induziert, um Gewebeschäden zu reparieren und die normalen Darmfunktionen wiederherzustellen. Im Gegensatz zu dieser notwendigen Immunreaktion kommt es durch chronische, dysregulierte Aktivierung der intestinalen Mukosa, wie sie bei CED auftritt, zu dauerhaften Gewebeschäden und Funktionsverlusten.

Eine spezifische Funktion des darmassoziierten Immunsystems ist die kontrollierte Aufnahme luminaler Mikroorganismen und Antigene. Durch diesen Mechanismus wird die Entwicklung einer aktiven, antigenspezifischen Toleranz gegenüber der normalen Mikrobiota ermöglicht. Die gerichtete Aufnahme von Antigenen erfolgt z. B. über Peyer'sche Plaques (PP). Bei PP handelt es sich um organisierte Immunkompartimente aus antigenpräsentierenden Zellen, B und T

Zellen, die sich direkt unter dem sogenannten Follikel-assoziierten Epithel in der Mukosa des Dünndarms befinden. In das Follikel-assoziierte Epithel sind Mikrofold (M)-Zellen eingebettet, die für die Aufnahme und Weiterleitung luminaler Mikroorganismen und Antigene an die darunterliegenden dendritischen Zellen (DC) und Lymphozyten zuständig sind. Die gerichtete Aufnahme luminaler Antigene erfolgt auch unabhängig von PP, zum Beispiel durch mukosale DC, deren Dendriten durch die Epithelzellschicht bis in das Darmlumen reichen können. Auch IEC können luminal Antigene aufnehmen, und entweder selbst über MHC Moleküle präsentieren, oder basolateral in Form von Exosomen abgeben. Zusätzlich zu diesen gerichteten Wegen der Antigenaufnahme können manche Antigene auch bei intakter Barrierefunktion in geringem Umfang in die Mukosa diffundieren. Unter normalen Umständen führen alle diese Mechanismen zu der Entwicklung einer aktiven immunologischen Toleranz gegenüber unschädlichen, luminalen Antigenen. Entscheidend für die Induktion einer effektiven Abwehrreaktion oder einer Toleranzentwicklung ist neben der Art und Menge des Antigens das Umfeld, in dem die antigenpräsentierenden Zellen und Lymphozyten auf das jeweilige Antigen treffen. Dabei spielen die Lokalisation des Antigens (apikal versus basolateral des Epithels) und proentzündliche versus antientzündliche Signalmoleküle eine entscheidende Rolle. Signale von geschädigten, abgestorbenen oder infizierten Zellen führen nachvollziehbarerweise zu der Induktion einer starken immunologischen Abwehrreaktion gegenüber gleichzeitig vorhandenen Antigenen. Die gerichtete Aufnahme von ungefährlichen Antigenen und Mikroorganismen führt dagegen normalerweise nicht zur Aktivierung proentzündlicher Immunmechanismen. Die auf diesem Weg aktivierten dendritischen Zellen DCs reifen zwar zu antigenpräsentierenden Zellen, exprimieren aber meist keine kostimulatorischen Moleküle oder entzündungsfördernde Zytokine. Die durch diese DCs vermittelte antigenspezifische Aktivierung von Lymphozyten in intestinalen Lymphorganen wie den PP oder in den mesenterialen Lymphknoten führt durch das hier vorherrschende antientzündliche Milieu (IL-10, TGF β) im Normalfall zur Induktion von Toleranzmechanismen gegenüber den präsentierten Antigenen. Diese induktive Phase führt zur Ausdifferenzierung von antigenspezifischen regulatorischen T Zellen wie CD25 + FoxP3 + , Th3 oder Tr1 Zellen. Die ausdifferenzierten T Zellen zirkulieren im Anschluss in der Lymphe, dem Blut und dem Gewebe, bis sie erneut auf ihr jeweiliges Antigen treffen (siehe Abb. 2.3). Die Aktivierung dieser regulatorischen T Zellsubtypen durch ihr spezifisches Antigen führt zur Sekretion hochpotenter, entzündungshemmender Zytokine (TGF β , IL-10). Die regulatorischen T Zellen können sowohl durch diese Zytokine, als auch über Zell-Zell-Kontakte, aktiv Entzündungsreaktionen verhindern oder reduzieren.

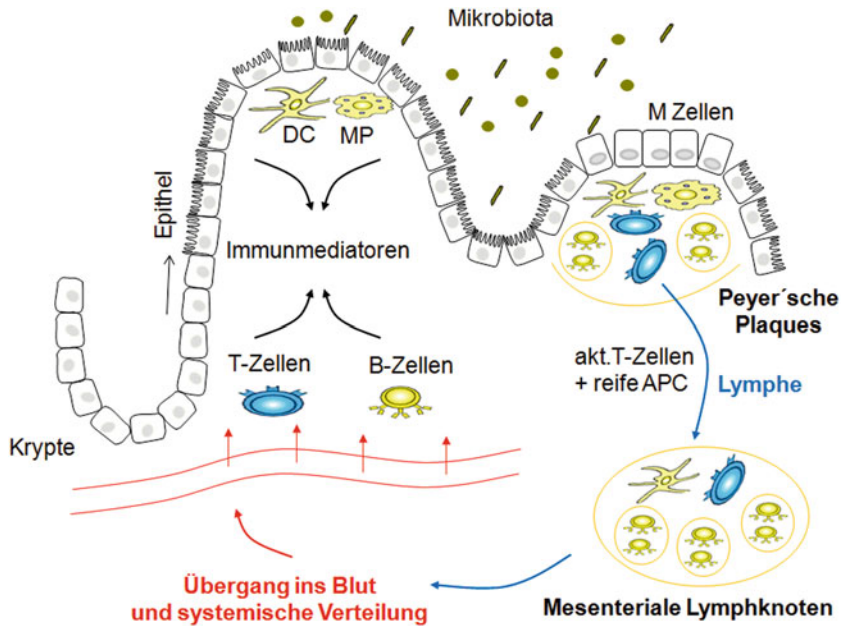


Abb. 2.3 Die Anatomie der Immunregulation im Darm. Neben den Lymphozyten in der Epithelzellschicht (*IEL*) und in der Lamina Propria (*LPL*) gibt es im Darm auch organisierte Lymphstrukturen wie die Peyer'schen Plaques und Lymphfollikel. In einem gesunden Organismus kommt es durch die gerichtete Aufnahme ungefährlicher Antigene über verschiedene Wege, und die anschließende Antigenpräsentation in Peyer'schen Plaques oder mesenterialen Lymphknoten (*MLNs*), zu der Induktion von Toleranzmechanismen gegenüber diesen Antigenen. Die in diesen Kompartimenten aktivierten Lymphozyten erreichen über die efferenten Lymphgefäße die Blutbahn und wandern aus dieser durch die Expression von Homing Rezeptoren (speziellen Integrinen wie $\alpha 4 \beta 7$) wieder in das Darmgewebe ein. Bei einem erneuten Aufeinandertreffen mit ihrem spezifischen Antigen üben diese Zellen regulatorische Effektorfunktionen aus

Während geringe Mengen an Antigen meist zu der beschriebenen Differenzierung und Aktivierung regulatorischer T Zellen führen, wird bei einer hohen Antigenexposition der Mukosa klonale Deletion oder klonale Anergie (Reaktionslosigkeit) der antigenspezifischen T Zellen induziert. Auch die humorale Immunantwort des Darms unterscheidet sich von der systemischen Immunabwehr. Im Gegensatz zu der entscheidenden Rolle von IgG bei der systemischen Immunabwehr differenzieren mukosale B Zellen bei Antigenkontakt vor allem zu IgA sekretie-

renden Plasmazellen aus. IgA aktiviert im Gegensatz zu den anderen sekretierten Immunglobulin-Isotypen weder Komplementfaktoren noch Immunzellen, und induziert somit keine entzündlichen Abwehrmechanismen. Die Wirksamkeit von IgA beruht auf der hocheffektiven Neutralisierung von Antigenen in der Mukosa sowie auf der apikalen Seite des Epithels (Immunexklusion).

Die beschriebene Induktion antigenspezifischer, aktiv toleranzvermittelnder T-Zellen gegenüber luminalen Antigenen im GALT ist die zentrale Grundlage für das Phänomen der oralen Toleranz. **Orale Toleranz** beschreibt die **systemische Reaktionslosigkeit** des Immunsystems gegenüber oral aufgenommenen Antigenen. Orale Toleranz kann über den Transfer von antigenspezifischen regulatorischen T-Zellen auch auf Organismen, die keinen oralen Kontakt mit dem betreffenden Antigen hatten, übertragen werden. (Brandtzaeg 2011) Durch den antientzündlichen Einfluss der regulatorischen T-Zellen auf systemische Immunreaktionen werden in Bezug auf die Prävention und Therapie von Allergien und Autoimmunerkrankungen große Hoffnungen in die gezielte Induktion oraler Toleranz gegenüber den entzündungsauslösenden Antigenen gesetzt. (Faria und Weiner 2006) Ein mögliches therapeutisches Einsatzgebiet für orale Toleranz ist zum Beispiel Typ 1 Diabetes. Hier soll durch die orale Verabreichung von Insulin die Induktion Insulin-spezifischer regulatorischer T-Zellen induziert werden, die im Anschluss die Aktivität der autoreaktiven T-Zellen eindämmen und somit die Zerstörung der Insulin-produzierenden Inselzellen in der Bauchspeicheldrüse verhindern. Im Tiermodell konnte der Schutzeffekt dieses Prinzips durch die Verabreichung von Proinsulin und IL-10 produzierenden Lactococcen bereits erfolgreich nachgewiesen werden. (Takiishi et al. 2012) Die erfolgreiche Induktion oraler Toleranz ist allerdings von zahlreichen Parametern, wie der Art, Dosis und Frequenz des Antigens, sowie von dem Genotyp und Alter des jeweiligen Individuums abhängig. Außerdem ist das antientzündliche Potential oraler Toleranzmechanismen in der Prävention systemischer Entzündungsreaktionen nachweislich deutlich höher als in der Therapie. Bei akuten Darmentzündungen oder CED kann es auch zu einem Verlust oraler Toleranzmechanismen, mit negativen Folgen für den gesamten Organismus, kommen. (Kraus et al. 2004)

Darmgesundheit und Mikrobiota

Ein Überblick über die Bedeutung der Darmbakterien
für die Gesundheit

Haller, D.; Hörmannspurger, G.

2015, IX, 30 S. 5 Abb. in Farbe., Softcover

ISBN: 978-3-658-07647-4