

## Pathophysiologie der Allergie

# Mikrobiom – Schlüssel zum gesunden Immunsystem

**Die Gesamtheit aller Mikroben im Körper – das Mikrobiom – hat wesentlichen Einfluss auf das Immunsystem. Wie sich eine gute Abwehrfunktion entwickelt, wird mehr und mehr erforscht. Ein Faktor: die Diversität der Keime. Je verschiedener die Bakterien, desto besser das Immunsystem. Fehlen diese Reize, kommt es zu Fehlentwicklungen wie Allergien. Das belegen Untersuchungen an Babys während des Lockdowns.**

In und auf uns lebt ein ganzer Kosmos von Mikroben:  $10^{14}$  Bakterien mit 150 bis 200 Spezies pro Person machen bis zu zwei Kilogramm unseres Körpergewichts aus. Und wir brauchen sie – zum Beispiel, um den Säureschutzmantel unserer Haut aufrechtzuerhalten, aber vor allem zur Verdauung: Nur mit den Darmbakterien bzw. ihren Enzymen können wir einen Grossteil unserer Nahrung verstoffwechseln. Ausser diesen metabolischen Funktionen prägen die Keime im Magen-Darm-Trakt das Immunsystem – genauer gesagt die Toleranz, also die Unterscheidung zwischen «fremd» und «eigen».

### Immunsystem und Darmmikrobiom

Was bisher zum Zusammenhang zwischen Immunsystem und Darmmikrobiom bekannt ist, erläuterte Prof. Liam O'Mahony von der University of Ireland in Cork. Wir nehmen mit den verschiedenen Nahrungsmitteln auch viele unterschiedliche Bakterien auf. Und mit jedem Mix an Nahrungsmitteln entwickeln wir in den ersten Lebensjahren eine Toleranz zu dem jeweiligen Antigenotyp an Nahrung. Je breiter das Nahrungsmittelangebot in dieser Prägungsphase ist, desto grösser die Toleranz. Während das menschliche Genom konstant bleibt, können Bakterien ihre Gene verändern und sich so den enzymatischen Anforderungen ihres Wirts anpassen. Und je grösser die Bakterienvielfalt, desto grösser der Puffer, wenn beispielsweise ein Teil der Bakterien ausfällt.

Wie O'Mahony weiter erläuterte, setzt die Entwicklung des Mikrobioms mit der Geburt ein und dauert zwei bis drei Jahre. Sie hängt von vielen Faktoren ab: Schon bei der Geburt per *Via naturalis* sammelt das Neugeborene Bakterien. Weiter geht es mit der Ernährung: Brustfütterung und später die Art sowie die Zubereitung und die Fütterungsmethode der Nahrungsmittel sorgen für mehr oder weniger Aufnahme von Bakterienspezies. Weitere Einflüsse sind beispielsweise der Gesundheitszustand der Mutter oder Arzneimittel, die in der Pränatalphase bzw. in der frühen Kindheit aufgenommen werden. Aber auch über das soziale Umfeld inkorporieren die Babys weitere Bakterien: Kontakt mit Geschwistern, viele Freunde und Verwandte usw. Die Wohnverhältnisse, Toxinexposition (Rauchen!) und Haustiere beeinflussen das Mikrobiom ebenfalls. Im Prinzip gilt hier: je mehr und je ver-

schiedener die Keime, desto besser. All diese Faktoren bringen Keime mit sich, die letztlich zu einem Mikrobiom mit einer weiten Diversität führen. Ist die Exposition in der frühen Kindheit mit diesen Reizen und somit das Spektrum der Darmbakterien gering, erholt sich das Mikrobiom beispielsweise nach einer Antibiotikatherapie deutlich langsamer als bei einem sehr diversen Mikrobiom durch viele Bakterieneinträge im Babyalter.

Was aber, wenn nur wenige Keime aufgenommen werden? Das habe offenbar Folgen bei der Toleranzentwicklung, so O'Mahony. Das heisst, für die meisten Menschen harmlose Fremdproteine wie Pollen werden vom Immunsystem nicht als solche erkannt und stattdessen bekämpft. Das könnte der Grund sein, warum die Zahl der allergischen Erkrankungen in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen hat. Vergleichsstudien mit Kindern, die entweder in der Stadt oder in einem ländlichen Umfeld aufwachsen, also einen stärkeren Keimkontakt haben, belegen eine niedrigere Allergierate für die Landkinder.

### Allergieentwicklung und Darmmikrobiom

Mittlerweile gibt es Hinweise, dass die Allergieentwicklung mit dem Darmmikrobiom zusammenhängen könnte. Nahelegend ist, das zunächst bei Nahrungsmittelallergien zu untersuchen. Um besser zu verstehen, wie kommensale Bakterien die Nahrungsmittelallergie beim Menschen regulieren, wurden keimfreie Mäuse mit dem Kot von gesunden oder auf Kuhmilch allergischen (CMA) Säuglingen besiedelt. Dabei fanden die Wissenschaftler heraus, dass keimfreie Mäuse, die mit Bakterien von gesunden, aber nicht von CMA-Kindern besiedelt waren, vor anaphylaktischen Reaktionen auf ein Kuhmilchallergen geschützt waren (1).

Doch nicht nur die Tiermodelle, sondern auch klinische Studien belegen einen Zusammenhang zwischen Mikrobiom und dem Risiko für Asthma und Atopie: Bei Säuglingen wurde der Stuhl auf die Zusammensetzung des Mikrobioms untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass ein bestimmtes Keimmuster (vergleichsweise wenig Bakterienspezies, aber viele Pilze) mit einem erhöhten Risiko für eine atopische Dermatitis im zweiten Lebensjahr und für Asthma im vierten Lebensjahr assoziiert ist (2).

## COVID-19 und Allergie: Sorgt der Lockdown für mehr Allergiker?

Sozialkontakte (Geschwister, Grosseltern, Freunde der Familie usw.) tragen zur Diversität des Mikrobioms bei. Doch welche Auswirkungen hat es in Bezug auf die Allergiehäufigkeit, wenn diese Sozialkontakte wegfallen? Das wollten Wissenschaftler der Universität Dublin herausfinden. Dazu nutzten sie die Situation des Lockdowns während der Coronapandemie. Die staatlich verordnete Kontaktbeschränkung führte zu tief greifenden Einschränkungen im Sozialverhalten – sowohl familiär als auch im erweiterten sozialen Umfeld. In der CORAL-Studie (Längsschnittstudie zu den Auswirkungen der Coronaviruspandemie auf allergische und autoimmune Dysregulationen) wurden die Lebensverhältnisse von 365 Säuglingen untersucht, die von März bis Mai 2020 – also während des ersten irischen Lockdowns – geboren worden waren. Als die Säuglinge 6 Monate alt waren, füllten die Eltern einen Fragebogen zu Impfungen und Ernährung (Stillen, Zeitpunkt und Art der Zufütterung usw.) aus. Zudem wurde eine Stuhlprobe untersucht, die im Alter von 12 und 24 Monaten wiederholt werden sollte. Des Weiteren erfolgen Allergietests im Alter von 1 und 2 Jahren (4).

Wie O'Mahony berichtete, liegen jetzt ganz aktuell die 1-Jahres-Daten zur Allergiehäufigkeit vor: Verglichen mit einer Babygruppe, die vor dem Lockdown geboren worden war ( $n = 1540$ ), hatten mit 7 Prozent deutlich mehr der CORAL-Kinder auf mindestens ein Nahrungsmittelallergen reagiert (Kontrollgruppe 4%). Eine atopische Dermatitis haben 25,3 Prozent der CORAL-Kinder entwickelt, bei der Vergleichsgruppe waren es 15,5 Prozent. Die Untersuchungen zum Mikrobiom laufen noch, doch sei davon auszugehen, dass die erhöhte Allergiehäufigkeit mit einem eingeschränkten Keimpektrum im Darmmikrobiom korreliere, so O'Mahony.

Einer der Einflüsse des Mikrobioms auf das Immunsystem könnte über die Metabolisierung von Nahrungsbestandteilen erfolgen. So konnte nachgewiesen werden, dass kurzketige Fettsäuren (SCFA = short chain fatty acids), die bei der Fermentation von Pflanzenfasern durch die Darmbakterien entstehen, entzündungshemmende Eigenschaften haben (3). Weitere Stoffwechselwege, die eine Verbindung zwischen Mikrobiom und Immunsystem darstellten, würden derzeit untersucht, so O'Mahony. ▲

### Angelika Ramm-Fischer

Quelle: Allergy and Immunology Update (AIU) 2022, 28. bis 29. Januar 2022, online.

#### Referenzen:

1. Feehley T et al.: Healthy infants harbor intestinal bacteria that protect against food allergy. *Nat Med.* 2019;25:448-453.
2. Fujimura KE et al.: Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med.* 2016;22(10):1187-1191.
3. Roudit J et al.: PASTURE/EFRAIM study group. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy.* 2019;74(4):799-809.
4. Lawler M et al.: The impact of COVID-19 lockdown on infants' coronavirus exposure and routine healthcare access in Ireland: The CORAL birth cohort study at 6 months. *Pediatric Allergy and Immunology* 2021;32(8):1876-1879.