

Raphael Rothenberger

Dr.med.

Immunological mechanism of allergic colitis

Fach/Einrichtung: Physiologie

Doktorvater: Prof. Dr. Markus Hecker

Es wird angenommen, dass die komplexe und dynamische Natur von Muttermilch im Einklang mit den veränderten Nahrungsbedürfnissen des Säuglings steht und gleichzeitig eine herausgehobene Bedeutung für die Entwicklung des adaptiven Immunsystems hat. Veränderungen dieser Balance zwischen Brustmilch und dem Immunsystem des Säuglings stehen im Verdacht Erkrankungen, insbesondere allergische Erkrankungen zu fördern. Laut neueren Studien kommt hierbei insbesondere der intestinalen mukosalen Antwort bei verschiedenen pathologischen Zuständen eine Bedeutung zu. Die Interaktion externer Faktoren wie Brustmilch mit dem Darmepithel sind bisher kaum untersucht. Die allergische Kolitis ist eine häufige und ungenau beschriebene Immunreaktion auf Nahrungsmittelproteine, tatsächlich ist sie die häufigste Nahrungsmittelallergie bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter von unter 2 Jahren, die überwiegend gestillt werden. Sie verursacht Hämatochezie, die innerhalb von Wochen sistiert, wenn sich die Mutter einer Diät unter Ausschluss von Milch, Soja, Nüssen und Eiern unterzieht. Obwohl intestinale mukosale Immunantworten häufig in Verbindung mit der allergischen Kolitis gebracht worden sind, ist die zugrunde liegende molekulare Pathogenese kaum untersucht. Menschliche Muttermilch enthält eine komplexe Anzahl von Immunfaktoren und kann als immunmodulierende Verbindung zwischen dem maternalen und dem Immunsystem des Säuglings betrachtet werden. Immunmodulierende Faktoren in der Brustmilch, welche die frühe intestinale Mukosaentwicklung und allergische Kolitis beeinflussen könnten, sind bisher nicht definiert.

Diese Arbeit verwendete den Massachusetts General Hospital Pediatric Allergy Patientenstamm, um bei Patienten, die im Rahmen einer multidisziplinären prospektiven translationalen Studie rekrutiert worden waren, die Rolle von Allergenen und ihrem Zytokinmilieu in der Muttermilch bei Säuglingen mit allergischer Kolitis und der damit assoziierten mukosalen Antwort zu beleuchten. Unter anderem zeigte sich, dass anti-inflammatorische Zytokine in der Muttermilch reduziert waren aber auf ein normales Niveau nach Implementierung einer Eliminationsdiät zurückkehrten. Pro-inflammatorische Zytokine

waren dagegen erhöht. Nach Durchführen der Eliminationsdiät durch die Mutter sistierten die Symptome des Säuglings. Der epidermale Wachstumsfaktor sowie die Interleukine 4, 8 und 10 wurden durch die Eliminationsdiät in der Brustmilch hochreguliert. Eine signifikante Veränderung von Interleukin 5 beziehungsweise 6 wurde nicht beobachtet. Dies entspricht der Verschiebung einer pro-inflammatorischen Typ-1-T-Helferzellenprädominanz zu Typ-2-T-Helferzellen im Rahmen der Eliminationsdiät. Eine größere Anzahl von Proben hätte dieses Ergebnis weiter untermauern können, was daher eine Limitation der Studie darstellt. Mithilfe einer humanen Enterozytenzelllinie, welche als Modell für die Reaktion des Darmimmunsystems auf Brustmilch diente, konnte ferner gezeigt werden, dass der Wechsel von einem vorwiegend pro-inflammatorischen Typ-1-T-Helferzellen-Zytokinmuster zu einem anti-inflammatorischen Typ-2-T-Helferzellen-Zytokinmuster zu einer Herunterregulierung der Expression pro-inflammatorischer Genprodukte führt, die mit einer Interferon- γ -vermittelten Immunglobulin-A-Rezeptor-Induktion assoziiert ist. Zusammengefasst unterstützen die Ergebnisse dieser Arbeit die Hypothese, dass Muttermilch eine komplexe Anzahl von immunmodulatorischen Zytokinen enthält, die vor der Einleitung einer entsprechenden restriktiven Diät durch die Mutter eine allergische intestinale Inflammation beim Säugling beziehungsweise Kleinkind fördern, im Anschluss an die Diät aber eine protektive Wirkung entfalten. Insofern könnte eine solche Diät zu einem wichtigen Element einer Primärprävention der allergischen Kolitis beim überwiegend gestillten Säugling beziehungsweise Kleinkind werden.