

## First DGVS Spring Conference – Single Topic: Intestinal Infection „The Role of the Intestinal Microflora in Homeostasis and Systemic Diseases“ – Ein gelungener Auftakt zu einer neuen Initiative der DGVS

J. Nattermann<sup>1</sup>, B. Siegmund<sup>2</sup>, U. Spengler<sup>1</sup>, M. Zeitz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn

<sup>2</sup> Medizinische Klinik I, Gastroenterologie/Infektiologie/Rheumatologie, Charité Campus Benjamin Franklin, Berlin

Die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen startet mit den DGVS-Frühjahrskonferenzen, die jährlich zu einem Schwerpunktthema in Berlin stattfinden sollen, eine neue Initiative, um die Arbeitsgemeinschaften der DGVS in ihrer Aktivität zu unterstützen. Vom 8.6. bis 9.6.2007 fand als erste Veranstaltung dieser neuen Reihe im Harnack-Haus in Berlin die „First DGVS Spring Conference – Single Topic: Intestinal Infection“ statt, die von Professor Dr. U. Spengler, Bonn, und Professor Dr. M. Zeitz, Berlin, für die Arbeitsgemeinschaft Infektiologie organisiert wurde. Unter dem Thema „The role of the Intestinal Microflora in Homeostasis and Systemic Disease“ wurden von ausgewiesenen nationalen und internationalen Experten aktuelle Ergebnisse aus Grundlagenforschung und klinischen Studienprogrammen zur Problematik der Auseinandersetzung des Immunsystems mit intestinalen Mikroorganismen referiert.

Einen ersten Überblick über diese Problematik verschaffte hier Prof. T. MacDonald, London, in seiner State of the Art Lecture: „Interface between Physiologic and Pathological Intestinal Immune Recognition“, in der er über die intestinale Aktivierung von T-Zellen sprach (◉ Abb. 1).

Diese T-Zellaktivierung ist ein physiologischer Prozess, der sich im gesunden Darm kontinuierlich vollzieht. Hierbei werden vor allem T-Zellen induziert, die über den Transkriptionsfaktor T-bet



**Abb. 1** Professor Macdonald gibt einen Überblick über T-Zellen im normalen und entzündeten Darm sowie über Mechanismen der Gewebsschädigung.

zu IFN- $\gamma$  sezernierenden Th1-Zellen differenziert werden. Aktivierte T-Zellen migrieren aus den Peyerschen Plaques in die Lamina propria und sterben dort rasch. Prof. MacDonald betonte hierbei insbesondere die regulatorische Bedeutung von TGF- $\beta$ , einem multifunktionalen Zytokin. TGF- $\beta$  wird von verschiedenen intestinalen Zellen wie z.B. Mastzellen, Fibroblasten und B-Lymphozyten sezerniert und hemmt in den normalen T-Zellen des Darms sowohl die Expression von T-bet als auch die Freisetzung einer Vielzahl inflammatorischer Zytokine. Diese komplexen Regulationsmechanismen sind offenbar bei entzündlichen Darmerkrankungen gestört. So wurde bei Patienten mit Morbus Crohn eine Zunahme der T-Zellen in der L. propria beobachtet, die auf einer verminderten Apoptose der T-Zellen beruht.

Eine wichtige pathogenetische Bedeutung kommt auch Interleukin 21 zu, da bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen die Expression sowohl von IL-21 als auch seinem Rezeptor erhöht ist. Vor allem aber konnte gezeigt werden, dass eine Blockade von IL-21 mittels spezifischer Antikörper bei Patienten mit Morbus Crohn die Freisetzung von IFN- $\gamma$  verringert. IL-21 induziert auch eine Aktivierung verschiedener Metallomatrixproteinen (MMPs). Deren Aktivierung ist insbesondere im Bereich intestinaler Ulzerationen prominent. Als neues Konzept stellt Prof. MacDonald anhand neuer Daten ferner die Hypothese vor, dass die Wirksamkeit der TNF- $\alpha$ -Antikörper in der Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen neben der Hemmung des Th1-polarisierenden Effektes und der Induktion von Apoptose aktivierter T-Zellen in der L. propria auch auf der Aktivierung von TIMP-1 beruhen könnten, einem der physiologischen Gegenspieler aktivierter MMPs.

### Der Darm als Barriere für Mikroorganismen



Die Funktion des Darmes als Barriere für Mikroorganismen war eines der zentralen Themen des Symposiums. Das Darmepithel bildet die sogenannte epitheliale Barriere, der eine wesentliche Schutzfunktion für die intestinale Mukosa zukommt. Von großer Bedeutung sind hierbei antimikrobielle Peptide, wie beispielsweise die Defensine, die sowohl von den Paneth-Zellen des Dünndarms als auch vom Dickdarmepithel sezerniert werden. Wie Dr. Wehkamp, Stuttgart, berichtete, ist eine Störung dieser antimikrobiellen Aktivität des Darmes ein wichtiger pathogenetischer Faktor inflammatorischer Darmerkrankungen. So findet sich bei Patienten mit M. Crohn im Kolon bzw. terminalen Ileum eine reduzierte Expression der humanen Defensine HBD-2 und HD5. Dies hat eine reduzierte antibiotische Aktivität zur Folge. Die hieraus resultierende vermehrte Adhärenz von Bakterien in und an der Darmmukosa begünstigt dann möglicherweise überschießende Immunreaktionen gegen die Kommensalfloora.

Eine zweite Verteidigungslinie des Darmes stellt das intestinale mikrovaskuläre Endothel dar. Dieses spielt insbesondere bei Defekten der epithelialen Barriere eine besondere Rolle, um den Organismus vor einem weiteren Vordringen der Keime und vor Sepsis zu schützen. Diese Schutzfunktion wird beispielsweise durch Hochregulation von Molekülen vermittelt, die die Leukozyten-Adhäsion regulieren. Die intestinalen Endothelzellen sind durch Expression sogenannter „Pattern-Recognition-Rezeptoren“ (PRR) auch direkt antimikrobiell aktiv. Hierbei handelt es sich um eine Familie von Rezeptoren, die evolutionär konservierte Motive von Pathogenen (Pilze, Viren und Bakterien) erkennen und eine Aktivierung des angeborenen Im-

munsystems auslösen. Zu diesen Rezeptoren zählen die „Toll-like-Rezeptoren“ (TLR) und die Gruppe der „NOD-Rezeptoren“. Wie PD Dr. Maaser, Münster, berichtete, sind intestinale Endothelzellen durch die Expression verschiedener PRR wie z. B. TLR3, 4 und 5 sowie NOD1/2 direkt an der antimikrobiellen Immunantwort beteiligt. Sie sind somit auch ein wichtiger Bestandteil der „ersten Verteidigungslinie“ bei der Immunabwehr des Darms.

Beispiele dafür, wie Pathogene die Barrierefunktion des Darms durchbrechen können, referierte Prof. Dr. Schulzke, Berlin. Er berichtete, dass Noroviren die Expression des „Tight-Junction“-Proteins Claudin 4 vermindern und dadurch eine Dysfunktion der epithelialen Barriere induzieren. Gleichzeitig kommt es dann auch zur Apoptose von Epithelzellen und Störungen der Reparaturmechanismen. Am Beispiel von *E. coli* O4 wies er nach, dass  $\alpha$ -Hämolyisin als Zytotoxin für Kolonepithel wirkt, das über die Bildung von „focal leaks“ die Aufnahme von *E. coli* über die epitheliale Barriere hinweg ermöglicht.

Auf die tatsächliche praktische Bedeutung einer Störung der epithelialen Barriere im Zusammenhang mit viralen Infektionen wies der Beitrag von Herrn Dr. Salzberger aus Regensburg hin. Er berichtete, dass im Serum HIV-infizierter Patienten erhöhte Konzentrationen von LPS und sCD14, Surrogatmarkern für eine bakterielle Translokation, gefunden werden, die mit zunehmendem Immundefekt weiter ansteigen. Daher ist es wahrscheinlich, dass eine bakterielle Translokation auch eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der HIV-Infektion spielt. Allerdings fehlen klinische Studien, die diese Surrogatmarker einer bakteriellen Translokation mit der individuellen Prognose der Erkrankung korrelieren. Unklar bleibt derzeit auch noch, ob sich durch eine Antibiotikaprophylaxe z. B. mit Cotrimoxazol der ungünstige Effekt erhöhter Endotoxinspiegel bei HIV-Patienten aufheben lässt.

Die Bedeutung der „Toll-like“-Rezeptoren (TLRs), insbesondere von TLR2 und 4, für die Aufrechterhaltung der Homöostase zwischen luminalen Antigenen und der Mukosa wurde von Frau PD Dr. Cario aus Essen aufgezeigt. In diesem Beitrag wurde vor allem die Rolle der TLRs für die Hyporeaktivität gegenüber harmlosen Kommensalen, die Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung der epithelialen Barriere-Funktion, die Vermittlung von Antigen an die Antigen-präsentierenden Zellen in den Peyer'schen Plaques und die Kontrolle der adaptiven Immunantwort betont. Störungen in der Signalvermittlung durch TLRs scheinen dann ein wichtiger Faktor für die Entstehung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen zu sein. So findet sich beispielsweise bei Pa-

tienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eine erhöhte Expression von TLR2/4 und eine Häufung bestimmter TLR-Mutationen. Frau PD Dr. Cario erläuterte weiter, dass die Bedeutung der TLR vor allem durch Beobachtungen an experimentell-induzierten entzündlichen Darmerkrankungen im Mausmodell gestützt wird.

## Intestinale Immunaktivierung

Ein zweiter wichtiger Schwerpunkt der Tagung war die Aktivierung verschiedener Komponenten des intestinalen Immunsystems.

Die Bedeutung einer CD8+-T-Zell-vermittelten Immunreaktion für entzündliche Darmerkrankungen wurde von Prof. J. Buer, Braunschweig, anhand von Untersuchungen im Mausmodell verdeutlicht. Er konnte zeigen, dass eine epithelspezifische Expression von Antigen (Villin-HA) eine ausgeprägte CD8+-T-Zell-Antwort induziert und dadurch eine intestinale Entzündungsreaktion hervorrufen kann. In der normalen Schleimhaut scheint allerdings die Aktivierung dieser Zellen durch regulatorische T-Zellen kontrolliert zu werden. Momentan ist allerdings die genaue Spezifität der CD8+-T-Zellen noch unklar. Allerdings spricht die Beobachtung, dass bei verschiedenen Kolitis-Mausmodellen CD8+-T-Zellen auch in keimfreien Tieren eine Zerstörung des Darmepithels verursachen, dafür, dass die auf den Epithelzellen exprimierten Antigene das Hauptziel solcher autoreaktiver CD8+-T-Zellen darstellen.

Prof. Rogler, Zürich, sprach über die Bedeutung intestinaler Makrophagen (IMAC) für die Entstehung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. In der normalen Mukosa differenzieren diese zu einem anergen, tolerogenen Phänotyp und induzieren physiologischerweise keine klonale T-Zell-Antwort. Im Gegensatz dazu kann bei chronischer intestinaler Entzündung ein „reaktiver“ IMAC-Phänotyp beobachtet werden. Dabei scheinen bestimmte NOD2/CARD15-Gen-Varianten eine verstärkte Aktivierung der IMAC zu begünstigen. Wichtig scheint die Aktivierung der IMAC auch der Verlust toleranzinduzierender Mechanismen, z. B. eine verminderte Expression des Hitzeschock-Proteins gp96. Denn tierexperimentell können durch Gabe von gp96 tolerogene IMAC „re-induziert“ werden.

Unterschiede in der Aktivierung und Ausreifung dendritischer Zellen (DC) durch Kontakt mit verschiedenen Bakterien waren Thema des Vortrages von Frau Dr. Frick, Tübingen. Ausgehend von der Beobachtung, dass in IL-2-defizienten Mäusen durch *E. coli*, nicht aber durch *Brucella vulgatus* eine Kolitis induziert werden kann und zudem die gleichzeitige Exposition gegen *B. vulgatus* eine durch *E. coli* ausgelöste experimentelle Kolitis abmildert, ging sie der Frage nach, ob durch Kontakt mit unterschiedlichen Bakterien eine differenzielle Aktivierung und Ausreifung dendritischer Zellen (DC) erfolgt. Sie berichtete, dass im Tiermodell Kontakt mit *E. coli* zur Aktivierung und kompletten Ausreifung von DC führt, die dann eine Th1-Polarisierung der Immunantwort unterstützen. Im Unterschied dazu war nach Kontakt mit *B. vulgatus* die Ausreifung der dendritischen Zellen nur unvollständig, sodass sie nicht mehr zur Th1-Polarisierung in der Lage waren. Diese Hemmung der DC-Ausreifung wurde durch Interleukin 6 vermittelt. Durch sie waren dann sekundär auch die dendritischen Zellen gehemmt, die nachträglich mit *E. coli* in Kontakt kamen, sodass die zur Induktion einer Kolitis durch *E. coli* notwendige Aktivierung der T-Zellen abgeschwächt war. Diese Daten sind ein klares Beispiel, wie unter-



Abb. 2 Lebhaftige Diskussion im Auditorium.

schiedliche Bakterienspezies die Aktivierung dendritischer Zellen verschieden beeinflussen. Der Versuch, die semireifen dendritischen Zellen mit TLR2/4-Agonisten weiter zur Ausreifung zu bringen, führte bei niedrigen Konzentrationen zur Toleranzinduktion, während hohe Dosen der TLR2/4-Agonisten in einer effizienten Ausreifung und Aktivierung dendritischer Zellen resultierten, die dann TNF $\alpha$  und Interleukin 12 sezernierten, kostimulatorische Moleküle exprimierten und T-Zellen aktivieren konnten. Dies verdeutlicht die Komplexität bei der Aktivierung dendritischer Zellen über TLRs.

Die Bedeutung von Interleukinen als Schlüsselregulatoren der intestinalen Entzündungsreaktion wurde hierbei von Fr. PD Siegmund, Berlin, thematisiert. Sie stellte dabei die komplexen Interaktionen der verschiedenen Zytokine dar. Besonders hervorgehoben wurden hierbei die wesentlichen Regulationsschritte bei der intestinalen Entzündung durch die Zytokine der IL-1- und der IL-12-Familie sowie für IL-10 und IL-13.

### Intestinale Mikroflora und Systemerkrankungen

Wie Dr. Ott aus Kiel berichtete, stellt die intestinale Mikroflora ein stabiles und komplexes Gleichgewicht von Mikroorganismen dar. Dieses ist typischerweise bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gestört. Allerdings sind wesentliche Aspekte wie der genaue Charakter der Störung (etwa eine verminderte Diversität, die Stabilität der Mikroflora im zeitlichen Verlauf, Veränderungen im Transkriptionsverhalten) noch offen. Auch die wichtige Frage nach möglichen „auslösenden Mikroben“ muss noch genauer untersucht werden.

Weitere Vorträge beschäftigten sich mit der Rolle intestinaler Antigene und der Mikroflora des Darmes für die Regulation extraintestinaler Immunität.

Wie Professor Knolle aus Bonn referierte, spielt die Leber eine zentrale Rolle für das Abfangen zirkulierender, vor allem oral aufgenommener Antigene, ohne dass jeweils eine Immunantwort induziert wird. Hierbei sind die Sinusendothelzellen der Leber (LSEC) für die Antigenpräsentation von zentraler Bedeutung. Die Kreuzpräsentation oraler Antigene durch LSEC führt in vitro und in vivo zur Induktion toleranter CD8(+)-T-Zellen. Dieses ist ein aktiver Prozess, der durch koinhibitorische Signale gesteuert wird. Zudem führt die hepatische Kreuzpräsentation zu einer antigenspezifischen Retention naiver CD8-T-Zellen.

Die Bedeutung inflammatorischer Signalwege für die Homöostase der Leber verdeutlichte Prof. Trautwein, Aachen, an zwei

Tiermodellen. In Mäusen mit einem hepatozytenspezifischen Knock-out von gp130 (gp130 $^{-/-}$ ) wird die Signaltransduktion nach Interleukin-6-Stimulation unterbrochen. Diese Hemmung resultierte interessanterweise in einem verminderten Leberzellschaden nach Infektion mit Strept. pyogenes. Die gezielte Ausschaltung der Interleukin-6-Signaltransduktion in der Leber war verbunden mit einer reduzierten Bakteriämie, einer geringeren Zytokinexpression sowie einer verminderten Apoptose von Leberzellen.

Um die Bedeutung der Akutphase-Antwort für die Homöostase in der Leber näher zu charakterisieren, wurde ein zweites Modell untersucht. Hierbei handelte es sich um Tiere mit einer hepatozytenspezifischen Deletion des „NF- $\kappa$ B Essential Modulators“ (NEMO), der eine wichtige Rolle bei der TNF $\alpha$ -induzierten Aktivierung von NF- $\kappa$ B spielt. In diesem Modell führte die Deletion von NEMO zu einer TNF $\alpha$ -abhängigen Schädigung durch erhöhte Sensitivität der Leber gegenüber einer durch TNF $\alpha$  induzierten Apoptose. In diesem Modell stellte sich heraus, dass Kupffer-Zellen für die Vermittlung Leberzellschadens nach Lipopolysaccharid-Gabe die entscheidende Zellpopulation darstellten. Die Veränderungen in den von Herrn Trautwein skizzierten Signalwegen helfen möglicherweise auch, die Prozesse bei der Karzinomentstehung besser zu verstehen, da in den NEMO-defizienten Tieren gehäuft Lebertumoren beobachtet wurden.

Auf noch engere pathophysiologische Zusammenhänge zwischen intestinaler Mikroflora und Lebererkrankungen wiesen die Vorträge von Frau PD Terjung aus Bonn und Herrn Professor Adams aus Birmingham hin.

Die Arbeitsgruppe von Frau PD Terjung hatte eine nukleäre Form von Tubulin- $\beta$  Isotyp 5 (TBB5) als Zielantigen der ANCA bei autoimmunen Lebererkrankungen identifiziert. Frau Terjung berichtete, dass diese Autoreaktivität der ANCA wahrscheinlich auf einer Kreuzerkennung zwischen dem bakteriellen Zellteilungsprotein FtsZ und dem humanen TBB5 beruht. Diese Hypothese wurde von Frau Terjung als ein deutlicher Hinweis gewertet, dass die intestinale Mikroflora an der Pathogenese autoimmuner Lebererkrankungen beteiligt sein könnte (► **Abb. 4**).

Diese Hypothese lässt sich gut mit den Vorstellungen in Einklang bringen, die Herr Professor Adams aus Birmingham vorstellte, um zu erklären, warum es bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen häufig zu extraintestinalen Krankheitsmanifestationen wie zu Beispiel der sogenannten primären sklerosierenden Zirrhose (PSC) kommt: Bei der PSC sind Moleküle wie das Adhäsionsmolekül „Mucosal Vascular Addressin Cell-Adhe-



**Abb. 3** Vertiefte Diskussion in Kleingruppen während der Pausen.



**Abb. 4** Frau Dr. Terjung berichtet über die Identifizierung des ANCA-Autoantigens.

sion Molecule 1“ (MADCAM1) und das Chemokin CCL25 in der Leber verstärkt exprimiert. Normalerweise ist die Expression dieser Moleküle auf den Darm beschränkt, wo sie eine entscheidende Rolle für die Rekrutierung von Lymphozyten durch das mukosale Immunsystem spielen. Die aberrierende Expression dieser Moleküle in der Leber stellt dann aber ein Signal dar, über das langlebige Memory-T-Zellen aus dem mukosalen Immunsystem in die Leber rekrutiert werden können. Kommen diese Zellen in der Leber mit Antigenen in Kontakt, erfolgt eine Aktivierung, die eine Hepatitis und Leberschädigung verursachen können. Dieses Konzept bietet möglicherweise auch neue Therapieansätze, da bei der Therapie dieser Erkrankung auch die Lymphozyten-Rekrutierung in das Gewebe moduliert werden könnte. Das Modell einer aberranten Lokalisation mukosaler Lymphozyten lässt sich darüber hinaus auch auf eine Vielzahl anderer extraintestinaler Komplikationen bei Darminfektionen übertragen.

Ein klinisch wichtiges Beispiel extraintestinaler Komplikationen nach Darminfektion stellt die reaktive Arthritis (ReA) dar, die im Zusammenhang mit verschiedenen Erregern wie Salmonellen, Shigellen, Yersinien oder Campylobacter-Spezies auftritt. Dr. Appel, Berlin, berichtete in seinem Referat, dass hierbei wahrscheinlich eine gehemmte Th1-Antwort, wie sie bei ReA-Patienten beobachtet wurde, zur bakteriellen Persistenz beiträgt. Über die Zirkulation gelangen lebende Organismen (Chlamydien) oder bakterielle Fragmente (Enterobacteriae) in die Gelenke. Die ReA ist hierbei mit einer Immunantwort synovialer CD4+- und CD8+-T-Zellen gegen bakterielle Antigene assoziiert. Passend zu der epidemiologisch beobachteten Assoziation von HLA-B27 und reaktiver Arthritis sind hierbei manche dieser T-Zell-Antworten über HLA-B27-restringiert.

Als Beispiel für eine über den Gastrointestinaltrakt aufgenommene Infektion, die zur Multisystemerkrankung führt, wurde durch Herrn PD Dr. Marth, Zell, der Morbus Whipple vorgestellt. Es handelt sich um eine seltene systemische Infektion, die durch das ubiquitär vorkommende, „parasitische“ Bakterium *Tropheryma whippelii* verursacht wird. Betroffen sind hierbei der Gastrointestinaltrakt, das kardiovaskuläre System, die Lunge und das ZNS. Die Diagnose stützt sich auf den Nachweis PAS-positiver Zellen im Duodenum (und ggf. auch anderer Stellen) und den Nachweis von *T. whippelii* mittels PCR bzw. Immunhistochemie. Beobachtungen einer Häufung bei Frauen sowie Assoziationen mit bestimmten HLA-Typen legen die Vermutung nahe, dass spezifische wirtsgenetische Faktoren eine wichtige Rolle bei der Pathogenese spielen. Bedeutsam ist vor allem eine Hemmung der spezifischen Immunantwort gegen *T. whippelii* mit einer Verschiebung der T-Zell-Polarisierung von einer Th1-Antwort zur Th2-Antwort durch Infektion von Makrophagen. Diese Störung des Immunsystems scheint für die initiale Etablierung des Erregers in der Darmschleimhaut und die anschließende Ausbreitung zur systemischen Infektion wesentlich zu sein.

Bakterien sind auch für die Pathogenese bei Leberzirrhose ein entscheidender Faktor. Von Herrn PD Heller, Bonn, wurde gezeigt, dass die Leberzirrhose eine bakterielle Überwucherung des GI-Traktes sowohl durch eine intestinale Hypomotilität als auch beeinträchtigte Abwehrmechanismen begünstigt. Zusammen mit einer erhöhten intestinalen Permeabilität und verminderten hepatischen Clearance wird dadurch eine bakterielle Translokation in den Organismus begünstigt. Bakterien induzieren eine vermehrte Vasodilatation und tragen damit zur portalen Hypertension bei, indem vermutlich durch Endotoxin die Freisetzung von

Stickstoffmonoxid und Endothelin getriggert wird. Darüber hinaus ist die bakterielle Translokation auch für die infektiösen Komplikationen bei Leberzirrhose wie der spontan bakteriellen Peritonitis von Bedeutung.

## Die Regulation der intestinalen Mikroflora als therapeutischer Ansatz

▼ Dieser Aspekt wurde in dem Vortrag von Herrn Professor Kruis, Köln, und in der zweiten State of the Art Lecture: „Tolerance and Bugs – a new option for future treatment strategies“ durch Herrn Professor Elliott, Iowa City, erörtert.

Wie Prof. Kruis betonte, haben Probiotika einen nachgewiesenen therapeutischen und prophylaktischen Effekt bei verschiedenen intestinalen und extraintestinalen Erkrankungen. Am besten belegt ist hierbei die Wirksamkeit bei Colitis ulcerosa. Zu beachten ist, dass die Effekte der Probiotika in Abhängigkeit von den zum Einsatz kommenden Mikroben und den spezifischen Konditionen (z.B. Anzahl der Organismen) differieren. Zur exakten Aufklärung dieser Zusammenhänge sind aber noch weitere Untersuchungen notwendig.

An den State-of-the-Art-Vortrag von Herr Professor Elliot, University of Iowa, einem sowohl klinisch als auch immunologisch tätigen, international führenden Wissenschaftler auf dem Gebiet der Therapie von Autoimmunerkrankungen mit Helminthen, waren hohe Erwartungen geknüpft (Abb. 5). Er erläuterte zunächst die „Hygiene-Hypothese“ zur möglichen Erklärung der stetig steigenden Häufigkeit entzündlicher Darmerkrankungen in den Industrienationen. Danach soll ein verminderter Kontakt mit intestinalen Parasiten einer der Umweltfaktoren sein, die eine chronische Darminflammation begünstigen, da sich die Evolution des menschlichen Immunsystems unter dem ständigen Druck von Parasiten entwickelt hat und die Anwesenheit für die Regulation des Immunsystems wichtig sein könnte, um überschießende Entzündungsreaktionen zu verhindern. In Übereinstimmung mit diesem Konzept konnte im Tiermodell nachgewiesen werden, dass *Heligmosomoides polygyrus*, eine Nematode im Darm der Maus, die intestinale Bildung inflammatorischer Zytokine reduziert, aber immunmodulierende Zytokine induziert und die Anzahl regulatorischer T-Zellen im Darm erhöht. In verschiedenen Tiermodellen für Darmentzündung schützen diese Veränderungen nicht nur vor dem Entstehen einer chronischen Darmentzündung, sondern führen auch Verbesserung einer bereits etablierten experi-



Abb. 5 Professor Elliott verdeutlicht die Breite der Biodiversität von Helminthen.

mentellen Entzündung. Die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf den Menschen wurde bisher in zwei Studien untersucht. Aufgrund günstiger biologischer Eigenschaften, wie z. B. eine selbst-limitierende Kolonisation, keine Vermehrung im Menschen oder direkte Übertragbarkeit, wurde hierbei *Trichuris suis* eingesetzt. In einem doppelblinden Cross-over-Design wurde bei 54 Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa die Gabe von *T. suis* Eiern (alle 2 Wochen über drei Monate) gegenüber Placebo verglichen. In beiden Studienarmen wurde ein signifikant stärkerer Abfall der Entzündungsscores während der Einnahme der Wurmeier beobachtet. Die zweite Open-Label-Studie an 29 Patienten mit Morbus Crohn, die alle drei Wochen mit Eiern von *T. suis* behandelt wurden, erreichte nach 24 Wochen bei 79,3% der Patienten ein Ansprechen (CDAI-Abfall um mindestens 100) und bei 72,4% eine Remission (CDAI < 150). Die Genehmigung zur weiteren klinischen Überprüfung dieser ersten verheißungsvollen Ergebnisse durch kontrolliert Studien liegt inzwischen in den USA vor.

## Fazit



Insgesamt bot die First DGVS Spring Conference eine gelungene und überzeugende Mischung aus grundlagenorientierten und klinischen Vorträgen auf hohem wissenschaftlichem Niveau, die die Thematik der intestinalen Mikroflora in Ihrer Bedeutung für Homöostase und Pathogenese systemischer Erkrankungen unter vielen unterschiedlichen Gesichtspunkten breit abdeckten. Dabei ging nie der eigentliche Fokus des Themas verloren. Gleichzeitig war es mit dieser Veranstaltung aber auch gelungen, auf ihren Spezialgebiet international etablierte Wissenschaftler – beispielhaft seien noch einmal die beiden State-of-the-Art-Vorträge erwähnt – mit deutschen Nachwuchswissenschaftlern nicht nur zusammen, sondern auch in einen regen Gedankenaustausch zu bringen. Somit ist diese Veranstaltung ein gelungener und verheißungsvoller Auftakt zu eine neuen Serie von DGVS-Schwerpunkt-konferenzen, die zukünftig die Aktivitäten der verschiedenen Ar-

beitsgemeinschaften in der DGVS widerspiegeln werden. So bleibt zu hoffen, dass dieses erste, gelungene Symposium den Beginn einer kontinuierlichen Reihe hochwertiger Schwerpunktkonferenzen einleiten konnte.

## Bibliografie

DOI 10.1055/s-2007-963406

Z Gastroenterol 2007; 45: 913–917

© Karl Demeter Verlag im Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
ISSN 0044-2771

## Korrespondenzadresse

**Dr. Jacob Nattermann**

Medizinische Klinik und Poliklinik I  
Universitätsklinikum Bonn  
Sigmund-Freud-Str. 25  
53127 Bonn

**PD Dr. Britta Siegmund**

Medizinische Klinik I  
Gastroenterologie/Infektiologie/Rheumatologie  
Charité Campus Benjamin Franklin  
Hindenburgdamm 30  
12200 Berlin

**Prof. Dr. Ulrich Spengler**

Medizinische Klinik und Poliklinik I  
Universitätsklinikum Bonn  
Sigmund-Freud-Str. 25  
53127 Bonn

**Prof. Dr. Martin Zeitz**

Medizinische Klinik I  
Gastroenterologie/Infektiologie/Rheumatologie  
Charité Campus Benjamin Franklin  
Hindenburgdamm 30  
12200 Berlin