

Allergien, Histaminose und der Darm

Was Histamin mit dem Darm und Allergien zu tun hat und wie uns probiotische Darmbakterien helfen können.

Allergien allgemein

Das Wort „Allergie“ stammt aus dem altgriechischen und bedeutet so viel wie Fremdreaktion. Gerade jetzt im Frühjahr beginnt wieder die Saison für Pollenallergien, von denen Millionen von Menschen in Deutschland betroffen sind. Allerdings haben auch andere Allergien einen hohen Anteil in der Bevölkerung. So geht man von 20–30 Millionen Betroffenen aus, Tendenz steigend.

Ob Pollen, Nahrungsmittel oder andere Allergiearten (Abb. 1), es ist eine deutliche Zunahme zu verzeichnen. Doch woran liegt das? Zwei Faktoren spielen eine enorm wichtige Rolle: zum einen die Industrialisierung und die damit verbundene Luftverschmutzung sowie die abwechslungsarmen und stark verarbeiteten Lebensmittel. Zum anderen der Klimawandel, der vor allem für Pollenallergiker zum Problem wird, denn durch die steigenden Temperaturen und CO₂-Mengen wird die Pollenproduktion und -verbreitung erhöht. Außerdem führen die sich

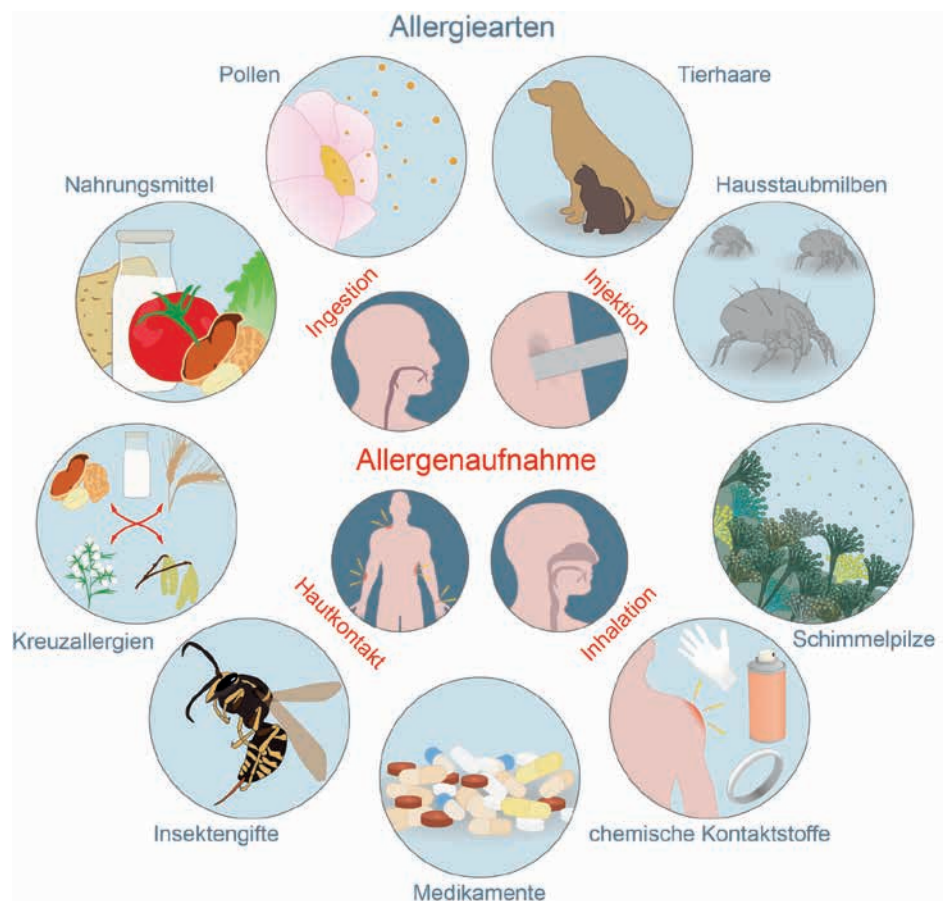


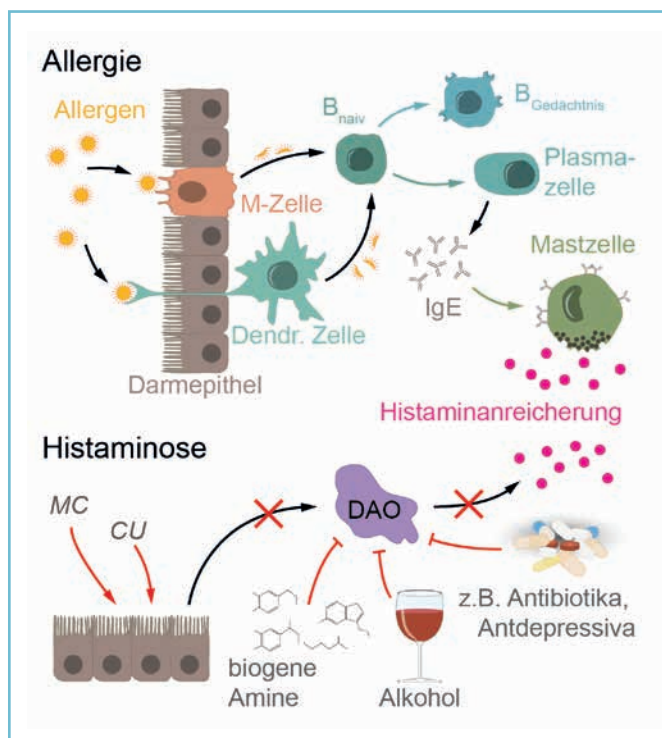
Abbildung 1: Allergien und Allergene – in der Umwelt befinden sich zahlreiche, für gewöhnlich harmlose Stoffe, die über verschiedene Wege in den Körper gelangen und bei Menschen mit fehlgeleitetem Immunsystem allergische Reaktionen hervorrufen. Grafik: Dr. Florian Bilz (Arktis BioPharma).

ändernden klimatischen Bedingungen dazu, dass sich invasive Pflanzenarten wie z.B. *Ambrosia artemisiifolia* ausbreiten können, deren Pollen hoch allergen sind.

Eine Allergie ist eine Überreaktion des Immunsystems gegen normalerweise harmlose Stoffe, den Allergenen, deren Ursprung vielfältig sein kann und über verschiedene Wege in den Körper gelangen (Abb. 1). Antikörper erkennen die Allergene an spezifischen Epitopen (Bindungsstellen). Diese Bindung ist nicht immer 100%ig genau, sodass Antikörper auch an sehr ähnliche Epitope binden können. Dann spricht man von der Kreuzallergie, wie sie bei Birkenpollenallergikern häufig auftritt (z.B. allergischen Reaktionen auf Äpfel, Nüsse, Sellerie oder Pfeffer).

Was hat das Immunsystem damit zu tun?

Allen Allergien ist gemein, dass das Immunsystem beteiligt ist (Abb. 2, oben). Von besonderer Bedeutung sind dabei die Immunzellen der Schleimhäute (MALT – „mucosa associated lymphoid tissue“), denn sie stehen meist im nächsten Kontakt mit der Außenwelt und somit mit potenziellen Allergenen, Giftstoffen und pathogenen Keimen. Das schleimhautassoziierte Lymphgewebe des Darm-Trakts nennt sich GALT (G = „gut“). Interessanterweise befinden sich 70–80% der Immunzellen in der Darmwand, was den Darm zu einem der wichtigsten Immunorgane in unserem Körper macht.



An der allergischen Reaktion sind eine Vielzahl von Immunzellen beteiligt. Diesen Reaktionen geht jedoch immer eine Sensibilisierungsphase voraus, in der das fehlgeleitete Immunsystem eine Art Gedächtnis für das Allergen aufbaut. Für die Ausprägung einer Allergie ist es dabei nicht immer entscheidend zu welchem Organ das Allergen Kontakt hat. So weiß man, dass im Kindesalter Nahrungsmittelallergene auch über beschädigte oder angegriffene Haut aufgenommen werden können. Auch die Symptomatik ist nicht auf das Kontaktorgan beschränkt. So können Lebensmittel Hustenreiz oder Augenjucken verursachen. Möglich wird dies durch die Vernetzung und Kommunikation der schleimhautassoziierten Lymphgewebe über das Lymph- und Blutgefäßsystem, das auch die Wanderung von Immunzellen ermöglicht.

Die Rolle des Darms

Das GALT sorgt dafür, dass der Darm mit seiner enorm großen Oberfläche kein Einfallstor für gefährliche Stoffe, Keime oder Allergene wird. Sind Allergene vorhanden, werden sie durch spezialisierte Zellen in der Darmwand erkannt, aufgenommen und teilweise prozessiert (Abb. 2, oben). Die prozessierten Allergene werden naiven T- und B-Zellen präsentiert. Die B-Zellen differenzieren anschließend unter Beteiligung vieler weiterer Immunzellen zu B-Gedächtnis und Plasmazellen. Plasmazellen schütten durch die Aktivierung Antikörper wie das Immunglobulin E (IgE) aus, das als Hauptmediator für Allergien vom Sofort-Typ (Typ I) gilt.

Das gebildete IgE ist spezifisch gegen das jeweilige Antigen und bei den meisten Immunzellen membranständig. Es aktiviert Basophile Granulozyten und Mastzellen, die daraufhin Histamin, Heparin, Prostaglandin und Zytokine wie Interleukin-4 (IL-4) ausschütten. IL-4 wiederum aktiviert T-Helfer Zellen vom Typ 2 (TH2), die wiederum zur Differenzie-

Abbildung 2: Vereinfachte Darstellungen des Allergie- und Histaminosemechanismus, die auf unterschiedlichem Wege zu einer Histaminanreicherung führen. Oben: Allergie am Beispiel der Darmwand. IgE – Immunglobulin E, Dendr. Zelle – dendritische Zelle.

Unten: Faktoren, die bei einer Histaminose zu einer verminderten DAO Aktivität führen. Rot deutet negativen Einfluss an, Pfeile mit flacher Spitze deuten Hemmung an. MC – Morbus Crohn, CU – Colitis Ulcerosa, DAO – Diaminoxidase.

Grafik: Dr. Florian Bilz (Arktis BioPharma).

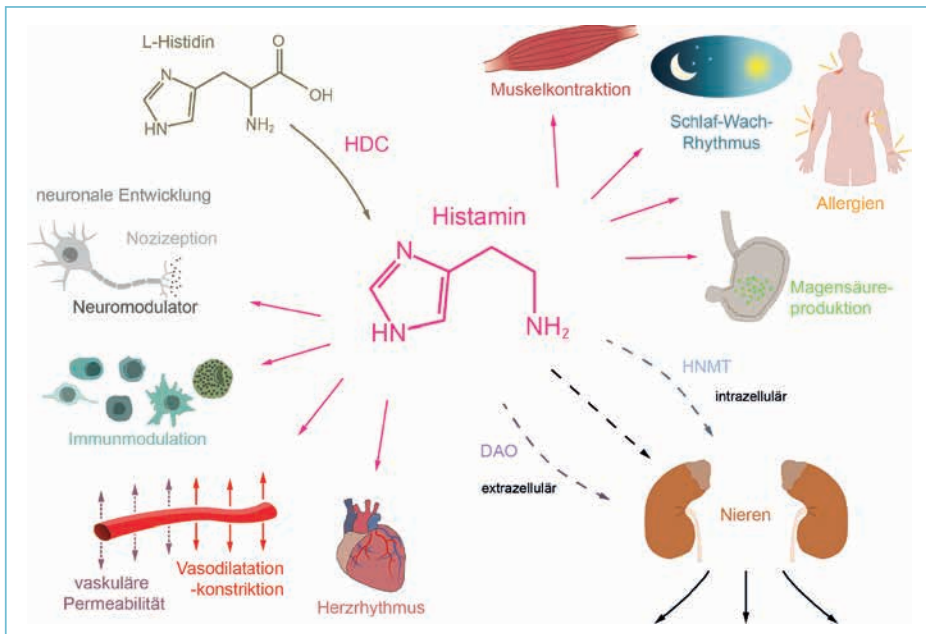


Abbildung 3: Übersicht des Histaminstoffwechsels und der Histaminfunktionen. HDC – Histidindecarboxylase, DAO – Diaminoxidase, HNMT – Histamin-N-Methyltransferase. Grafik: Dr. Florian Bilz (Arktis BioPharma).

Die weitere Differenzierung von B-Zellen zu Plasmazellen führt zu einer noch stärkeren IgE-Produktion. Dieser sich selbst verstärkende Kreislauf wird durch die Anregung weiterer Immunzellen befeuert. Normalerweise würden spezielle regulatorische B- und T-Zellen die Aktivität der IgE-Produktion regulieren. Bei Allergikern ist diese Funktion jedoch aus noch nicht gänzlich verstandenen Gründen gestört. Beteiligt daran sind wahrscheinlich genetische Faktoren, gesteigerte Hygiene, Umweltverschmutzung, Lebens- und Ernährungsweise, sowie der Rückgang parasitärer Erkrankungen, die hauptsächlich durch IgE-Bildung abgewehrt werden. Schlussendlich führt das Allergen über diesen hochkomplexen Weg zur Ausschüttung von Histamin, das dann die allergietypischen Symptome vermittelt.

Histamin – Freund und Feind

Histamin hat meist einen schlechten Ruf, wobei es viele wichtige, teils überlebensnotwendige Körperfunktionen (Abb. 3) hat. Als sogenanntes bio-

genes Amin wird es aus der Aminosäure L-Histidin gebildet. Neben den entscheidenden Funktionen bei der Ausprägung von Allergiesymptomen ist es auch beteiligt an der Regulation des Herzrhythmus, der Vasodilatation und -konstriktion und der damit verbundenen Permeabilität der Blutgefäße, der Magensäurebildung, der Kontraktion und Relaxation der glatten Muskulatur der Hohlorgane (z.B. Darm, Lunge), dem Schlaf-Wach-Rhythmus und der neuronalen Entwicklung sowie der Schmerzwahrnehmung (Nozizeption) und als Neuromodulator. In der allergischen Reaktion führt es zu den üblichen Symptomen wie z.B. Hustenreiz, Atembeschwerden, Anaphylaxie, Augenreizungen, Quaddelbildung bis hin zur Urtikaria (Nesselsucht), Hautrötungen, Juckreiz oder atopische Dermatitis. Bisher wurden vier Histaminrezeptoren (H1R-H4R) identifiziert, die in den jeweiligen Geweben die spezifischen Funktionen modulieren.

...weiter auf der nächsten Seite



Die 3-Ebenen-Formulierung ARKTIBIOTIC® SENSITIVE



VEGAN



FREI VON HEFE



FREI VON LACTOSE



FREI VON GLUTEN



OHNE ZUSÄTZE



Histamin wird nicht nur im Körper gebildet, sondern kann auch über die Nahrung aufgenommen werden. Dazu gehören vor allem fermentierte Lebensmittel wie Käse und Wein bei denen Mikroorganismen die Lebensmittel mit Histamin anreichern. Fische (vor allem histidinreiche Makrelenartige), die nicht korrekt gelagert wurden, können besonders reich an Histamin sein. Bei falscher Lagerung kann es zu einer Fischvergiftung (Scromboid-Vergiftung) kommen, an der unter anderem der hohe Histaminanteil beteiligt ist. Neben histaminhaltigen Lebensmitteln gibt es auch solche, die selbst wenig enthalten, allerdings zu einer vermehrten Ausschüttung im Körper führen. Dazu gehören Zitrusfrüchte, Ananas oder Tomaten. Für gewöhnlich gesunde Lebensmittel, die für histaminsensitive Menschen zum Problem werden können. Zu guter Letzt bewohnen auch histaminproduzierende Bakterien unseren Darm, die ebenfalls einen gewissen Beitrag zum Histaminhaushalt leisten.

Genauso wichtig wie die Synthese von Histamin ist dessen Abbau. Hier existieren zwei wesentliche Enzyme, die Histamin auf unterschiedlichem Wege metabolisieren. Das wichtigste Enzym für den exogenen Abbau ist die Diaminoxidase (DAO). Sie kann von einer Vielzahl an Zellen gebildet und an die Umgebung abgegeben werden. Kupfer und Calcium sind die wichtigsten Cofaktoren für die Funktion der DAO. Dazu gibt es Untersuchungen, die zeigen, dass Vitamin B6 und Vitamin C ebenfalls die Funktionsweise und damit den Abbau unterstützen können. Intrazellulär wird Histamin hauptsächlich durch die Histamin-N-Methyltransferase abgebaut. Histamin selbst und dessen Abbauprodukte werden über die Nieren mit dem Urin ausgeschieden.

Bei Menschen mit einer Histaminose (auch Histaminintoleranz oder Histaminunverträglichkeit) ist genau dieser Abbau gestört (**Abb. 2, unten**). Die Symptomatik der Histaminose ist der Allergie sehr ähnlich, was die Diagnose oft sehr schwierig macht. Der Grundmechanismus ist allerdings ein völlig anderer. Im Gegensatz zur Allergie ist das Immunsystem bei der Histaminose nicht direkt beteiligt. Der gestörte Abbau betrifft meist die DAO und kann genetischen Ursprungs sein oder sekundär im Laufe des Lebens erworben werden. Auch entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa können dazu führen, dass das Darmepithel weniger DAO bildet und sich so Histamin anreichert.

Die wichtige Rolle der Mikrobiota

Die Mikrobiota in unserem Darm ist kein Sammelurium stiller Mitbewohner, sondern ist lebensnotwendige Begleiterin und Helferin, die zu ca. 99% aus dem Reich der Bakterien stammt. Sie spielt eine wichtige Rolle im Allergiegesehen und nimmt großen Einfluss auf unser Immunsystem (**Abb. 4**). Gerade während der frühkindlichen Entwicklung ist eine ausgewogene und „gesunde“ Mikrobiota für das spätere Leben von großer Bedeutung. Schon ausgehend von der Art der Geburt bestimmt sich die anfängliche Zusammensetzung. Bei der natürlichen Geburt kommt das Neugeborene mit der vaginalen Mikrobiota in Berührung und nimmt dabei deren Mikroorganismen auf, weshalb auch schon Schwangere auf ein gesundes Milieu achten sollten. Zusätzlich bildet die anfängliche Ernährung einen bedeutenden Faktor bei der Entwicklung der Darmmikrobiota. So werden über die Muttermilch nicht nur wichtige Nährstoffe übertragen, sondern auch wichtige Immunglobuline sowie Antikörper und Mikroorganismen. Diese Vielfalt und vollwertige Ernährung kann durch Fertignahrung nicht erreicht werden, was Einfluss auf die Darmentwicklung nimmt. Mit Hilfe probiotischer Bakterien, die teils schon in der Fertigmilch enthalten sind, kann zwar ein gewisser Grad an Ausgleich geschaffen werden, jedoch ersetzt sie die Muttermilch nicht gänzlich.

Die frühkindliche Mikrobiota ist maßgeblich an der Entwicklung und Ausprägung des Immunsystems beteiligt, das auf diese Weise gefährliche und ungefährliche Umwelteinflüsse unterscheiden lernt (Immuntoleranz). Mit ihren Metaboliten interagiert sie mit dem Immunsystem und spielt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Allergien. Zu diesen zählen die kurzkettigen Fettsäuren (z.B. Butyrat, Acetat und Propionat), die die Immuntoleranz fördern, proinflammatorische Zytokine reduzieren und für ein positives Verhältnis zwischen TH1 und TH2 Zellen sorgen. Ebenso wichtig ist die Einflussnahme auf die Zirkulation von IgA bzw. sekretorischem IgA, die bei Störung mit der Entwicklung von Nahrungsmittelallergien in Zusammenhang gebracht wird.

Mikrobiota Analysen sind oft schwer zu interpretieren, da es nicht das eine Mikrobiom gibt, sondern immer von der Ernährungsweise, dem Gesundheitsstatus, der geografischen Herkunft, körperlichen Fitness und genetischen Faktoren abhängt. Untersuchungen zeigen allerdings, dass gerade Dysbiosen bzw. eine verarmte Diversität bei Menschen mit Allergien vorkommen können.

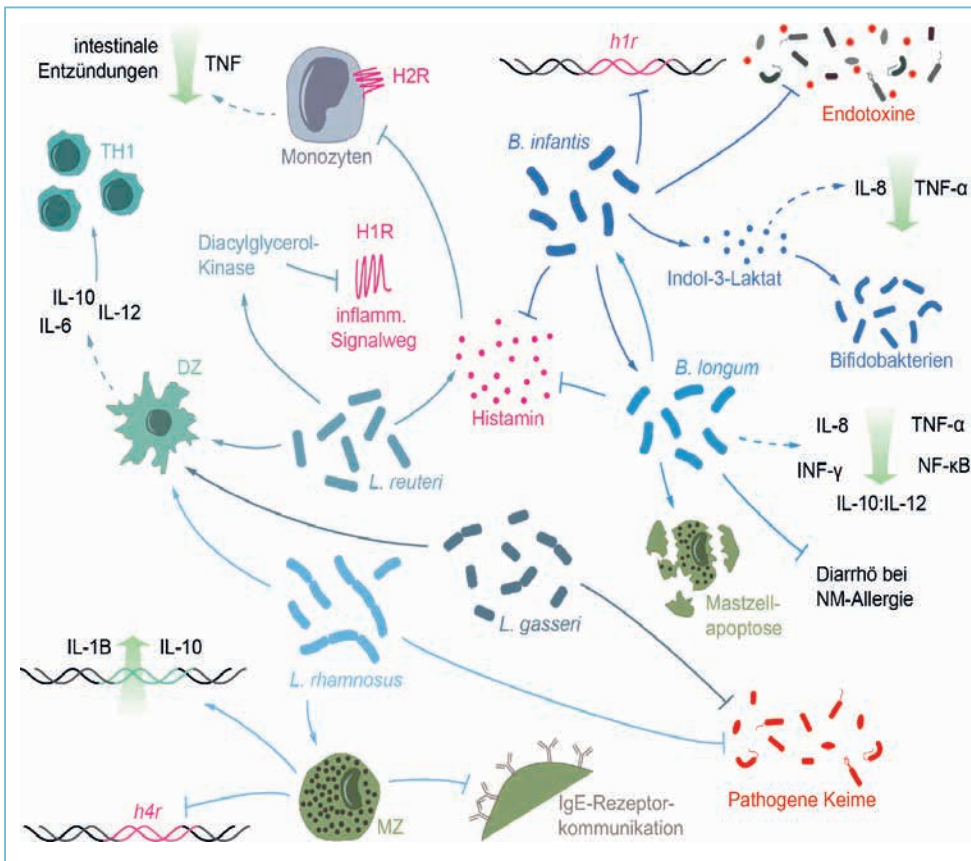


Abbildung 4: Stark vereinfachte schematische Darstellung der Einflüsse spezifischer probiotischer Bakterienstämme auf das Immunsystem und den Histaminhaushalt. Pfeile deuten modulierenden Einfluss an, gestrichelte Pfeile deuten Einfluss über mehrere metabolische Zwischenschritte an, Pfeile mit flacher Spitze deuten Hemmung an. B. – Bifidobacterium, L. – Lactobacillus, TNF – Tumornekrosefaktor, IL – Interleukin, INF – Interferon, NF – nukleärer Transkriptionsfaktor, IgE – Immunglobulin E, NM – Nahrungsmittel, inflamm. – inflammatorischer, h1r – Histamin 1 Rezeptor Gen, h4r – Histamin 4 Rezeptor Gen, MZ – Mastzelle, H1R – Histamin 1 Rezeptor, H2R – Histamin 2 Rezeptor. Grafik: Dr. Florian Bilz (Arktis BioPharma).

Kinder, die in der ersten Lebenswoche bereits mit *Lactobacillus (L.) rhamnosus*, *L. casei* und *L. paracasei* besiedelt waren, hatten eine geringere Wahrscheinlichkeit in den ersten 5 Jahren eine Allergie zu entwickeln.

Die Mikrobiota nimmt zusätzlich Einfluss auf den Histaminhaushalt und die -signalwege (Abb. 4). Auch in unserem Darm leben Bakterien mit der Fähigkeit Histamin zu bilden. Genauso wie bildende konnten auch abbauende Bakterien der Arten *Clostridium perfringens*, *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae* identifiziert werden. Patienten mit Histaminose zeigten eine leichte Erhöhung der histaminbildenden Arten. Dass die Fähigkeit zur Histaminproduktion nicht zwangsläufig negative Effekte haben muss, zeigt das Beispiel eines *L. reuteri* Stamms, der trotz lokaler Histaminproduktion protektive und anti-inflammatorische Eigenschaften besitzt. *L. reuteri* ist zudem in der Lage Diacylglycerol-Kinase zu bilden und auszuschleiden, die den Histamin-induzierten inflammatorischen H1R Signalweg hemmen kann.

Auch weitere Bakterienstämme haben immunmodulatorische Funktionen. *Bifidobacterium (B) infantis* im Zusammenspiel mit *B. longum* kann die Menge an produziertem Histamin und die Expression des H1R reduzieren. *B. infantis* kann die

Bildung von Indol-3-Laktat fördern, was die Produktion pro-inflammatorischer Zytokine reduziert. *B. longum* kann pro-inflammatorische Zytokine reduzieren und das IL-10/IL-12 Verhältnis normalisieren. Durch die Bildung extrazellulärer Vesikel kann *B. longum* die Mastzellzahl via Apoptose senken, die eine wichtige Schnittstelle in der Histamin Signalkaskade bildet. *L. rhamnosus* moduliert die Genexpression in Mastzellen und kann die Reduktion der IgE Rezeptorkommunikation, H4R Expression und die Erhöhung von anti-inflammatorischen IL-1B und IL-10 bewirken.

Diese und viele weiteren Funktionen zeigen die enorme Bedeutung der Mikrobiota und des Darms im Histamin- und Allergiegesehen. Viel konnte bereits erforscht werden, aber alles wissen wir noch lange nicht. Die Erforschung der Mechanismen hinter Allergien und Histaminose bleibt weiterhin ein spannendes Forschungsfeld.



Dr. Florian Bilz
Arktis BioPharma