

Abb. 1-4 Modell zur Entstehung der Entzündung bei CED. Durch eine defekte Barriere können Bakterien in die Schleimhaut eindringen, aktivieren das Immunsystem und lösen so eine sekundäre Entzündung aus (modifiziert nach Wehkamp et al. 2005b).

Mucus

Der von den Epithelzellen produzierte und dort adhären Mucus ist die erste Verteidigungslinie gegenüber luminalen Mikroorganismen. Seine Funktion besteht schlicht darin, das luminal Mikrobiom auf Distanz zum Epithel zu halten und eine Kolonisation auf dem Epithel zu verhindern. Diese Schleimschicht besteht im Colon aus zwei Schichten (► Abb. 1-5), nämlich der luminalen Schicht (700 µm), die liquide und auch physiologisch bakteriell kontaminiert ist, sowie der festeren, epithelial adhären Schicht von etwa 100 µm Durchmesser. Letztere ist normaler- und erstaunlicherweise praktisch keimfrei. Im Dünndarm ist der Mucus locke-

rer und nicht adhären. Prinzipiell besteht Mucus aus zwei Hauptkomponenten, den Muzinen und den körpereigenen Peptidantibiotika (z. B. Defensinen und Cathelicidin) sowie etlichen anderen Bestandteilen wie Phospholipiden.

■ Muzine und Becherzellen

Bei den Muzinen werden die transmembranösen von den gelbildenden Muzinen unterschieden, sämtlich Glykoproteine (Johansson et al. 2013). Direkt auf der lumenwärts gerichteten Epithelzelloberfläche fixiert die Glykokalix aus MUC3, MUC12 und MUC17 im Colon den adhären Mucus. Das wichtigste membranständige Muzin ist MUC1, dessen

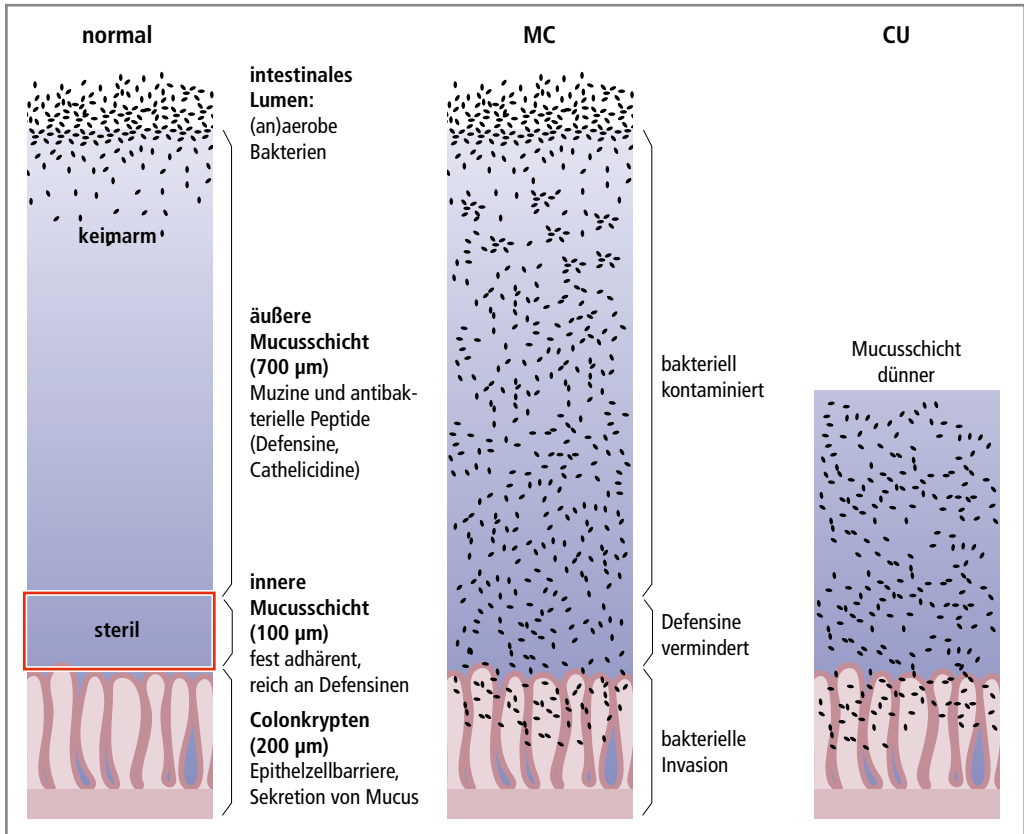


Abb. 1-5 Struktur der Schleimhautbarriere. Normalerweise ist die Schleimschicht epithelnah steril, bei CED allerdings bakteriell kontaminiert. Ursache sind am ehesten Defekte im System der antibakteriellen Peptide (MC) oder der Muzinbildung (CU).

Fehlen bei der *MUC1-Knock-out-Maus* zu einer schweren systemischen *Campylobacter-jejuni*-Infektion nach Inokulation führt (McAuley et al. 2007). Verschiedene gelbildende Muzine werden entlang dem GI-Trakt von spezialisierten Becherzellen produziert und sezerniert. Eine zentrale Rolle spielt hier MUC2, das gegenüber endogenen Proteasen resistent ist und dessen Fehlen bei der Maus zu einer spontanen Colitis, ähnlich der CU, führt (Wenzel et al. 2014). Muzine werden konstitutiv mit einer basalen Rate kontinuierlich sezerniert; die Becherzellen können aber unter Stimulation durch Hormone, Zytokine oder bakterielle Komponenten die Produk-

tion massiv steigern. Diese Regulation wird transkriptionell durch TLR4, MAP-Kinasen und NFκB vermittelt (Ashida et al. 2012). Andererseits können Bakterien wie Shigellen und EHEC auch Muzine degradieren, um sich Zugang zur Mucosa zu verschaffen. Somit besteht im optimalen Fall eine Balance zwischen dem Mikrobiom und der Mucusschicht, die obligat bei gastrointestinalen Infektionen durchbrochen wird.

■ Defensine und Paneth-Zellen

Prinzipiell alle bakteriell exponierten Körperoberflächen des Menschen, ebenso wie aller anderen pflanzlichen oder tierischen Le-