

Interleukin 18 als Immun-Homöostasemarker der Darmschleimhaut

IL-18 ist zunächst ein proinflammatorisches Zytokin, das wie andere Zytokine bei Entzündungsreaktionen vermehrt ausgeschüttet wird. Die Besonderheit ist aber, dass es **nicht nur bei aktiver Entzündung, sondern auch kontinuierlich von Darmepithelzellen gebildet** und sekretiert wird. Diese Ausschüttung im nicht-entzündeten Darm hat wichtige Funktionen bei der Aufrechterhaltung der Immunhomöostase der Darmschleimhaut. Genau wie beim IL-10 sind deshalb nicht nur erhöhte Werte auffällig, sondern auch verminderte, die eine defizitäre Darmschleimhaut-Homöostase anzeigen.

IL-18 als Barriere- und Immunregulator im nicht-entzündeten Darm

Die regulatorische Rolle von IL-18 bei Darmentzündungen wurde durch die Beobachtung offenbar, dass Polymorphismen in IL-18- und IL-18-Rezeptor-Genen zu einer erhöhten Anfälligkeit für die Entwicklung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED) führen.

IL-18 reguliert die Darmbarriere

Es konnte gezeigt werden, dass IL-18 eine stimulierende Wirkung auf die **Reifung von epithelialen Stammzellen** besitzt. Das spielt besonders für die schnelle Darmepithel-Regeneration nach einer Schädigung des Gewebes, z.B. nach einem Infekt, eine große Rolle. Es gibt außerdem Hinweise darauf, dass IL-18 die **Muzin-Sekretion**, die für eine stabile, die Epithelzellen schützende Schleimschicht sorgt, sowie die Bildung von **neutralisierenden IgA-Schleimhaut-antikörpern** positiv beeinflusst.

IL-18 und Darmmikrobiota beeinflussen sich gegenseitig

Zwischen der Mikrobiota und IL-18 besteht eine wechselseitige Beziehung. Defekte in der IL-18-Bildung führen zu einer **verminderten Ausschüttung von antimikrobiellen Peptiden (AMP)** durch die Paneth-Zellen der Darmschleimhaut. AMPs sind wichtig für die Abwehr von pathogenen Erregern, sie regulieren aber auch die Zusammensetzung der „normalen“ Darmmikrobiota. Ihre kontinuierliche, durch IL-18 stimulierte Ausschüttung ist deshalb essenziell für den Erhalt der bakteriellen Symbiose.

Die Zusammensetzung der Darmbakterien beeinflusst wiederum die IL-18-Produktion: Bakterielle Stoffwechselprodukte wie die biogenen Amine **Histamin oder Putrescine** **hemmen die IL-18-Reifung im Dickdarm**. Histamin und Putrescine werden von proteolytischen Bakterien (*Proteobacteria*) gebildet, die häufig bei Dysbiosen stark vermehrt sind. Dagegen korrelieren kurzkettige Fettsäuren (Acetat, Butyrat und Propionat) und die Mengen butyratbildender Bakterien wie *Faecalibacterium prausnitzii* sowie *Akkermansia muciniphila* positiv mit IL-18. Butyrat sowie Vitamin A stimulieren die Bildung von IL-18.

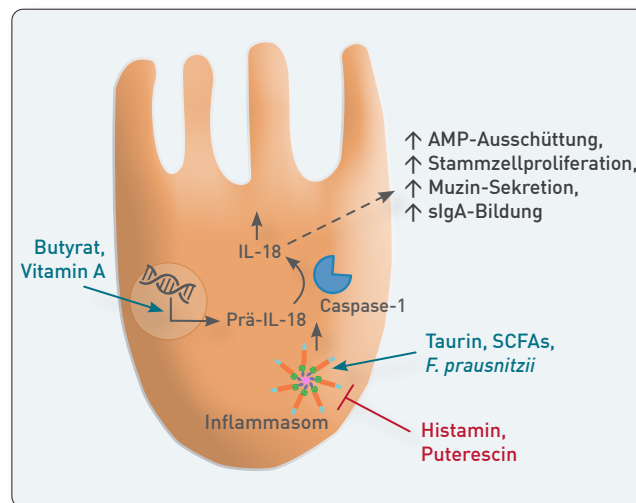


Abb. 1 Regulation und Funktion von IL-18 in Abwesenheit von Entzündung. IL-18 liegt in der Epithelzelle als prä-IL-18 vor und wird erst durch das Enzym Caspase-1 in seine aktive Form überführt. Sowohl die Expression als auch die Reifung von IL-18 wird u.a. durch Darmbakterien und ihre Stoffwechselprodukte beeinflusst.

IL-18 als Immunstimulator im entzündeten Darm

Bei einer Infektion oder einer Gewebeschädigung im Darm-epithel stimuliert IL-18 die Immunantwort. Es induziert die Ausschüttung von IFN- γ in Th1-Lymphozyten und NK-Zellen und verstärkt so die Th1-Antwort. Zusammen mit IL-12 kann es außerdem die Lebensdauer und die Chemokin-Ausschüttung von Makrophagen erhöhen.

Anders als im gesunden Darm hat IL-18 bei vorhandener Mukosainflammation barriereschädigende Funktionen: Hohe Spiegel von IL-18 hemmen die Reifung von Becherzellen, was zu einer verringerten Muzinbildung führt. Hohe Mengen von IL-18 reduzieren außerdem die Expression des *tight-junction*-Proteins Occludin. Das verstärkt die Einwanderung von Granulozyten in die Darmschleimhaut.

Wann sollte IL-18 im Stuhl gemessen werden?

Im Stuhl messbares IL-18 stammt, im Unterschied zu anderen Zytokinen, in erster Linie aus dem Darmepithel selbst. IL-18 ist damit ein Marker für die intakte Immunregulation der Darmschleimhaut (Immunhomöostase).

Zu niedrige Werte können eine Dysbiose-Entwicklung und Permeabilitätsstörungen fördern, die Schleimhaut weniger resistent gegenüber Infektionen machen und die Reparatur von Gewebeschäden stören.

Zu hohe IL-18-Werte sind dagegen hinweisend auf ein pro-entzündliches Geschehen, was oft im Kontext mit anderen Zytokinen im Stuhl oder granulozytären Entzündungsmarkern steht.

Haben Sie Fragen? Unser Service Team beantwortet sie gerne unter +49 30 77001-220.

 Ärztlicher Befundbericht			
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Zytokinprofil im Stuhl (ECLIA)			
IL-1b im Stuhl	9,81	pg/g	< 61
IL-6 im Stuhl	47,3	pg/g	< 67
TNF alpha im Stuhl	40,8	pg/g	< 58
IL-8 im Stuhl	21,6	pg/g	< 162
IFN gamma im Stuhl	103	pg/g	< 253
IL-4 im Stuhl	3,94	pg/g	< 7
IL-10 im Stuhl	12,3	pg/g	8 - 30
Calprotectin im Stuhl (ELISA)	14	pg/g	< 50
IL-18 im Stuhl (ECLIA)	32,5	pg/g	52 - 393
β-Defensin 2 (ELISA)	5	ng/g	8 - 60
sekretorisches IgA (ELISA)	558	µg/g	510 - 2040
Vermindertes IL-18 weist auf eine geringe Resilienz der Darmschleimhaut gegenüber Pathogenen und Gewebeschädigung hin. Dauerhaft niedrige Werte können Dysbiose-Entwicklung und Permeabilitätsstörungen fördern. Vermindertes β-Defensin 2 weist auf eine abgeschwächte Immunantwort und somit eine erhöhte Infektanfälligkeit hin.			

Abb. 2 Befundbeispiel einer verminderten Schleimhaut-Resilienz in Abwesenheit einer aktiven Entzündung. Die geringen Mengen von IL-18 und β-Defensin 2 können u. a. die Entstehung einer Dysbiose begünstigen, da nicht ausreichend AMP für die Aufrechterhaltung des bakteriellen Gleichgewichts zur Verfügung stehen.

Kann vermindertes IL-18 durch Therapie erhöht werden?

Die Normalisierung von IL-18 im Stuhl sollte eine Basis der Darmschleimhauttherapie sein. Kurzkettige Fettsäuren, und damit in Zusammenhang stehend, eine ballaststoffreiche Ernährung sowie Taurin können die IL-18-Reifung über die Aktivierung des Inflammasoms fördern. Desweiteren erhöhen Vitamin A sowie Butyrat die Expression des IL-18-Gens (Abb. 1). Klinische Studien mit genauen Dosierungsanweisungen gibt es allerdings derzeit noch nicht.

Indikationen für die Messung von IL-18 im Stuhl

Ein IL-18-Defizit kann ursächlich beteiligt sein bei:

- persistierend erhöhter Schleimhautpermeabilität (*leaky gut*)
- therapieresistenter Dysbiose
- persistierender Mukosainflammation (↑ Zytokine, ↑ Histamin)
- häufigen und wiederkehrenden Darminfekten

Material

Für die Stuhlanalyse benötigen wir zwei zu 2/3 befüllte Stuhlröhrchen. Wie immer bei der Stuhl Diagnostik muss der Transport der Stuhlröhrchen ins Labor per Kurier (temperaturstabilisiert) und innerhalb von 48 h erfolgen. Bitte ordern Sie unseren kostenfreien Kurier unter +49 30 77001-450.

Abrechnung

Eine Abrechnung ist nur im privatärztlichen Bereich gegeben. Für Selbstzahler kostet die Bestimmung 43,72 €.

Literatur

- Fagundes, Raphael R., et al. „Faecalibacterium prausnitzii promotes intestinal epithelial IL-18 production through activation of the HIF1α pathway.“ *Frontiers in Microbiology* 14 (2023): 1298304.
- Hirota, Simon A., et al. „NLRP3 inflammasome plays a key role in the regulation of intestinal homeostasis.“ *Inflammatory bowel diseases* 17.6 (2011).
- Levy, Maayan, et al. „Microbiota-modulated metabolites shape the intestinal microenvironment by regulating NLRP6 inflammasome signaling.“ *Cell* 163.6 (2015).
- Macia, Laurence, et al. „Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome.“ *Nature communications* 6.1 (2015).
- Pu, Zhichen, et al. „Dual roles of IL-18 in colitis through regulation of the function and quantity of goblet cells.“ *International journal of molecular medicine* 43.6 (2019).
- Zaki, Md Hasan, et al. „The NLRP3 inflammasome protects against loss of epithelial integrity and mortality during experimental colitis.“ *Immunity* 32.3 (2010).