

Escherichia Coli sind die bekanntesten Darmbakterien und gehören zu den Proteobakterien.

Bacteroides sind Stäbchenbakterien, die ohne Sauerstoff wachsen können.

Bifidobakterien sind Milchsäurebakterien aus der Abteilung der Actinobakterien.

Enterokokken kommen überall vor und gehören auch zum Kern-Mikrobiom des Menschen.

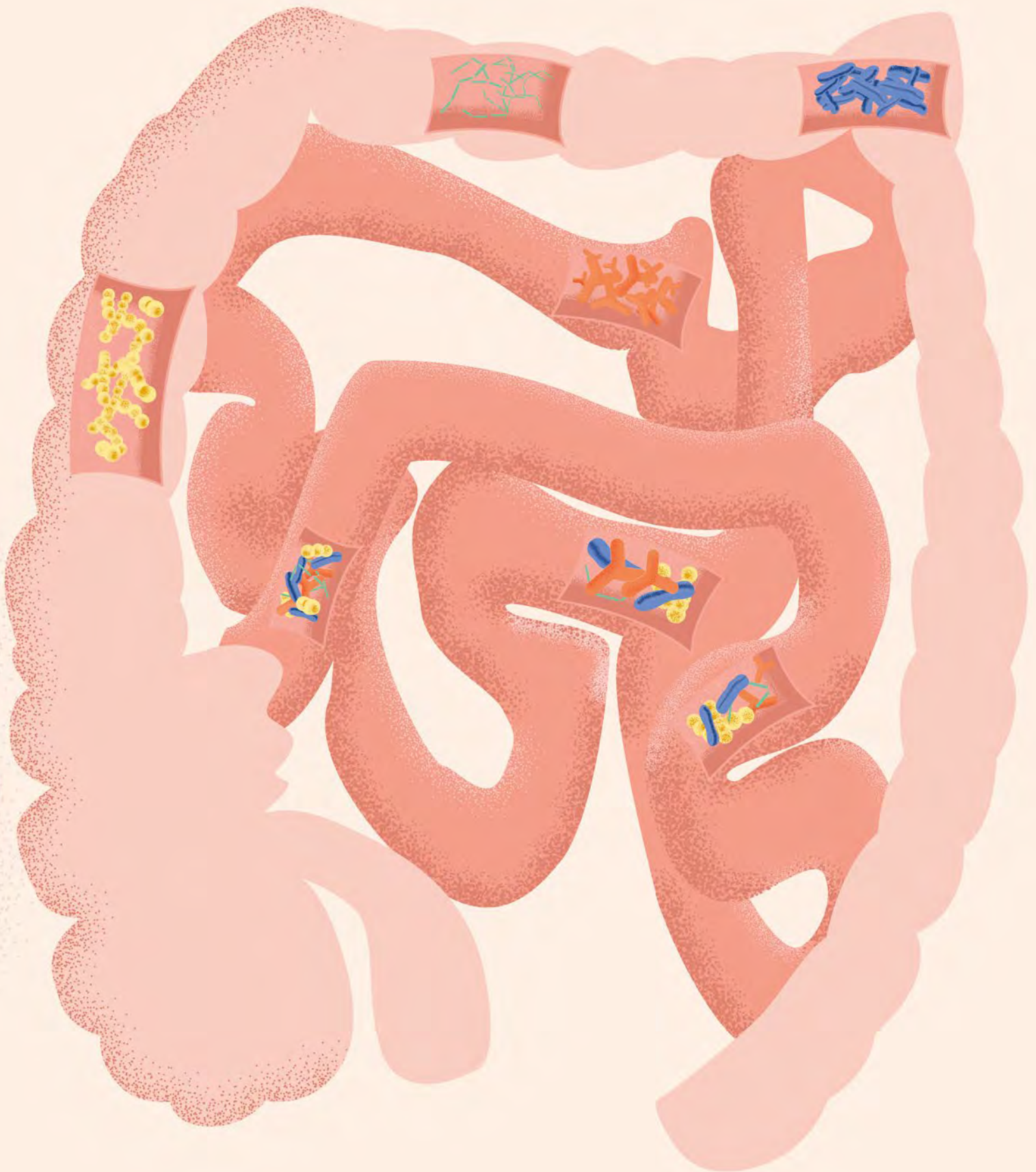
Mikrobiom

– das geheimnisvolle Ökosystem in unserem Bauch

Eine Vision für das Jahr 2040: Eine kleine Stuhlprobe genügt, und man weiß, ob jemand für bestimmte Krankheiten anfällig ist. Dann kann man entsprechend vorbeugen und ihnen aus dem Weg gehen oder sie zumindest besser behandeln. Leider funktioniert das heute noch nicht. Aber Forscher sind optimistisch, dass sie aus den Darmbakterien in den nächsten Jahren charakteristische Signaturen für etliche Erkrankungen herauslesen können. Professor der TUM Dirk Haller und sein Team arbeiten mit Hochdruck daran.

Link

bflm.wzw.tum.de



Der menschliche Darm ist besiedelt von einem dichten Netzwerk von Mikroorganismen, dem Mikrobiom. Es wird dominiert von vier Bakterienklassen, die beim durchschnittlichen Erwachsenen 200-300 verschiedene Arten ausbilden. Bei einem gesunden Menschen befinden sich diese im Gleichgewicht.

Jeder von uns, ob sauber oder nicht, trägt rund 100 Billionen an Bakterien mit sich herum, sei es auf der Haut, im Speichel, hinter den Ohren oder in der Ellenbeuge. Die meisten dieser Mikroorganismen befinden sich aber im Darm und tragen bis zu einem Kilogramm Gewicht bei. Ihre Lebensgemeinschaft, Mikrobiom – oder etwas veraltet Darmflora – genannt, besteht aus einer Mischung von Bakterien, die teils nützlich, teils krankmachend sind, je nachdem, zu welchen Bakterienfamilien sie gehören. Nur wenn letztere unter Kontrolle bleiben, weil das Gleichgewicht stimmt, ist der Mensch gesund. Dann liefert sein Mikrobiom eine ganze Reihe von Enzymen, die ihm helfen, die Nahrung zu verdauen. Außerdem produziert es Vitamine und kurzkettige Fettsäuren. Dies sind wichtige Aufgaben, die sicherstellen, dass im Dünndarm nicht verdaute Nahrung noch weiter verwertet werden kann, egal, ob wir ein saftiges Steak oder eine Schüssel Salat essen.

Darüber hinaus identifizieren Forscher immer mehr Funktionen, die vom Darm-Mikrobiom übernommen werden. Vor allem unser Immunsystem ist offenbar existenziell auf die Bakterien angewiesen. Sie spielen für dieses sozusagen Sparringspartner und geben ihm die Sicherheit, gefährliche Infektionserreger von harmlosen Nahrungsbestandteilen zu unterscheiden. Denn die ankommende Nahrung enthält eine Vielzahl von fremden Keimen und Erregern. Die Darmwand muss sie zurückhalten, also eine Barriere aufbauen, andererseits aber muss sie die energiehaltigen Nahrungsbestandteile durchlassen, damit diese in die Blutbahn gelangen können. Geht hier etwas schief, laufen wir Gefahr, Allergien oder Autoimmunerkrankungen zu entwickeln.

Wie viele Bakterienarten hat man im Darm?


Es gibt rund 1500 Spezies, die den Darm besiedeln können. Der durchschnittliche Europäer hat etwa 200-300. Wer krank ist, hat aber vielleicht nur noch 30-50 (Morbus Crohn). Und bei Komplikationen nach einer Stammzelltransplantation (Graft-versus-Host-Erkrankung) schrumpft das Mikrobiom unter Umständen auf nur noch einen Stamm. Das ist hochgefährlich.

Wenn das System umkippt


Genau hier hakt Prof. Dirk Haller ein. Er leitet den Lehrstuhl für Ernährung und Immunologie am Wissenschaftszentrum Weihenstephan der TUM und das ebenfalls dort angesiedelte Zentralinstitut für Food & Health. Der 51-jährige Ernährungswissenschaftler und Mikrobiologe ist seit seiner Doktorarbeit fasziniert von der komplizierten Kooperation des Mikrobioms mit dem Menschen. „Damals, vor gut 20 Jahren, hat sich noch kaum jemand dafür interessiert“, erinnert er sich. „Ich selbst kam zunächst aus der Lebensmittelmikrobiologie, also der Ernährungswissenschaft, und wir haben uns gefragt, wie probiotische Bakterien im Darm mit uns kommunizieren. Hier brachten wir das Dogma ins Wan-

„Wir haben heute beim Mikrobiom etwa die gleiche Situation wie vor 20 Jahren beim Human-Genom.“

Dirk Haller



ken, dass eben nicht nur infektiöse Erreger von Darmzellen wahrgenommen werden, sondern auch die harmlosen Vertreter“. Erst als es um das Jahr 2005 durch neue Technologien möglich wurde, die Gene von Bakterien schnell und umfassend zu sequenzieren, tat sich damit schlagartig ein neues Forschungsgebiet auf. Der US-Wissenschaftler Paul B. Eckburg und sein Team an der Stanford University analysierten damals die Bakterien in Stuhlproben von drei Probanden und erkannten, dass sich dort Hunderte unterschiedlicher Arten friedlich miteinander arrangiert hatten. „Wir sprechen von kommensalen Mikroorganismen“, so Haller, „und das heißt eigentlich: Man sitzt friedlich um den Tisch und lässt sich gegenseitig in Ruhe.“ Der Tisch ist in diesem Fall die Nahrung im menschlichen Dickdarm.



Manchmal allerdings gerät diese Tafelrunde aus dem Gleichgewicht, und bestimmte Bakterien gewinnen – ausgelöst durch genetische oder Umweltfaktoren – die Oberhand. Dabei besteht die Gefahr, dass das System kippt, aus der Symbiose eine Dysbiose entsteht. So etwas kann beispielsweise passieren, wenn man Antibiotika nimmt, dann können sich Clostridium difficile-Bakterien ausbreiten. Diese Sporenbildner besetzen die Nische, die durch die Antibiotika freigeräumt wurde, und vermehren sich stark. Sie produzieren Giftstoffe und verursachen eine oft lebensbedrohliche Durchfallerkrankung. Wann und wie Dysbiosen Darmerkrankungen verursachen und wie man sie verhindern kann, zählt zu den Forschungsthemen, die Haller und sein Team bearbeiten. ▶




keimfreie
Versuchstiere



Morbus-Crohn-Betroffene



Durchschnitts-europäer



Es gibt rund 1.500 Spezies von Bakterien, die den Darm besiedeln können; der durchschnittliche Europäer hat etwa 200–300. Morbus-Crohn-Patienten haben nur noch 30–50. Für Versuchszwecke züchtet man Mäuse ganz ohne Darmbakterien.



Es ist dem Wissenschaftler inzwischen gelungen, die Mikrobiomforschung in Deutschland fest zu etablieren: Die Deutsche Forschungsgemeinschaft DFG hat dazu soeben einen eigenen Sonderforschungsbereich (SFB 1371) gegründet, dessen Sprecher Haller ist: „Es geht hier um die funktionelle Relevanz des Mikrobioms im Verdauungstrakt“, sagt er. „Wir wollen verstehen: Wann ist eine Veränderung in diesem mikrobiellen Ökosystem kausal verknüpft mit einer Erkrankung? Kann man das diagnostisch nutzen? Oder prognostisch? Oder therapeutisch?“

„Inzwischen ist die Grunderkenntnis gesichert, dass wir alle einen völlig individuellen Fingerabdruck in unserem Darm haben.“

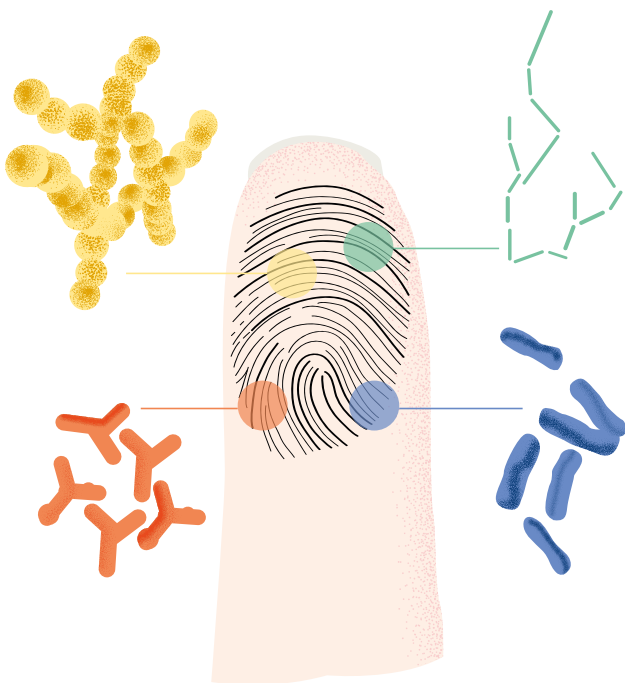
Dirk Haller

Eine neue Technologie brachte das Gebiet zum Blühen

Drei Strategien verfolgen die Forscherinnen und Forscher zur Klärung solcher Fragen:

- › Sie machen erstens kausale Untersuchungen an Mäusen und übersetzen die dort gewonnenen Erkenntnisse auf den Menschen,
- › sie analysieren zweitens die mikrobiologischen Vorgänge im Darm mit Hilfe von Bioinformatik und
- › suchen drittens bei Studien am Menschen nach Interventionen, die Krankheiten verhindern können.

Dabei kommt ihnen der Fortschritt der Wissenschaft in den letzten 15 Jahre zugute: Denn nach 2005 nahm die Forschung auf diesem Gebiet rasch Fahrt auf, die Anzahl der Veröffentlichungen schoss nach oben, und bereits zehn Jahre später war das Mikrobiom von tausenden Probanden analysiert. Dadurch gab es einen gigantischen Zugewinn an Daten, aber die Analyse allein reichte nicht aus, um Rückschlüsse auf Ursachen und Wirkungen zu ziehen.



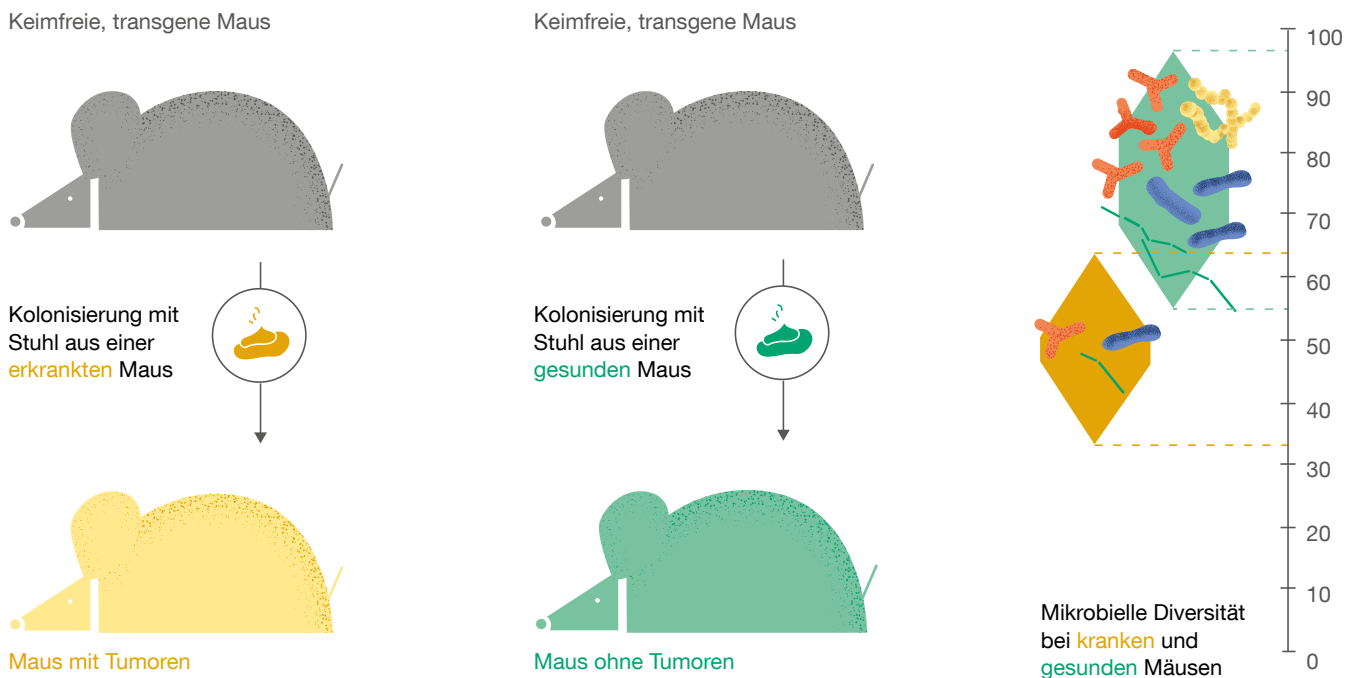
So staunte beispielsweise im Jahr 2018 eine chinesische Forschergruppe, die Stuhlproben von 7009 Personen aus 14 Distrikten untersucht hatte, wie unterschiedlich die Bakterienzusammensetzung zwischen den einzelnen Individuen war und welche große Rolle auch die Lebensweise spielt. Was sie in erster Linie suchten, nämlich ein Muster, das möglicherweise auf eine Neigung zu Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes hinweist, konnten sie jedoch nicht finden. Sie konnten lediglich eine regionale Verteilung individueller Unterschiede erkennen. Eine zentrale Schlussfolgerung ist, dass wir uns alle sehr stark in unserem Mikrobiom voneinander unterscheiden.

Inzwischen ist die Grunderkenntnis gesichert, dass wir alle einen völlig individuellen Fingerabdruck in unserem Darm haben, was die Zusammensetzung der Bakterienkolonie betrifft. Man kann große Schnittmengen finden zwischen den Menschen, aber wenn man die individuelle Ebene der Bakterienstämme betrachtet, dann ist unser Mikrobiom komplett unterschiedlich. Und zwar so stark, dass man das sogar forensisch nutzen, also jeden Menschen an seiner Stuhlprobe erkennen könnte.

Trotzdem sind immer noch viel mehr Fragen offen als gelöst. „Wir haben heute beim Mikrobiom etwa die gleiche Situation wie vor 20 Jahren beim Human-Genom“, sagt Haller. „Damals setzte man auch große Hoffnungen darauf, dass man bald jede Erkrankung genetisch erkennen kann. Das hat sich nicht bewahrheitet. Diagnostisch gibt es da immer noch kaum Erfolge. Man kann zwar vieles besser verstehen, aber bei der Anwendung stecken wir noch in den Kinderschuhen.“ Aus diesem Grund nutzen er und seine Kolleginnen und Kollegen nun alle Möglichkeiten, die die moderne Analyse und die Bioinformatik bieten.

Das Tiermodell als Vorlage

So hat Haller in seinem Institut eine eigene zentrale Mäusezucht und eine keimfreie Maushaltung aufgebaut. In 25 Isolatoren mit steriler Luft und sterilem Futter leben rund 1200 Mäuse von Geburt an keimfrei. Sie haben dann auch keinerlei Bakterien im Darm, also kein Mikrobiom, und eignen sich perfekt dafür, die Wirkung bestimmter implantierter Bakterien oder Bakteriengruppen im Darm zu erforschen.



An Hallers Institut werden Mäuse keimfrei gezüchtet. Da sie keine eigenen Darmbakterien besitzen, reagieren sie spezifisch auf die Übertragung von Stuhlproben aus anderen Mäusen. So kann man nachweisen, dass bestimmte Mikrobiom-Zusammensetzungen Darmkrebs übertragen können. Bei gesunden Mäusen ist die Vielfalt der Darmbakterien jeweils wesentlich höher als bei kranken.

Die mikrobielle Vielfalt im menschlichen Darm – hier symbolisiert durch Farben – hat immer weiter abgenommen, je mehr sich ein industrieller Lebensstil des Menschen durchgesetzt hat.



- **Jetzt**
verarbeitete Lebensmittel
- **seit 100 Jahren**
Industrieller Lebensstil, Hygiene
und Medikamente
- **seit 10.000 Jahren**
Ackerbau
- **seit 300.000 Jahren**
Jäger und Sammler

„Um aus der Heterogenität und individuellen Unterschiedlichkeit der Menschen herauszufinden, welche Bakterienveränderungen uns krankheitsanfällig machen, übersetzen wir das in Tiermodelle“, erklärt der Forscher. „Wir nehmen zum Beispiel keimfreie Tiere, die genetisch für eine Krankheit anfällig sind. Wenn diese dann trotz ihrer Veranlagung nicht krank werden, dann liegt das wahrscheinlich an den fehlenden Bakterien.“ Umgekehrt kann ein bestimmtes Mikrobiom die Mäuse krankmachen, wenn man es transplantiert – ein erster Schritt zum Beweis der Kausalität. Stuhltransplantationen sowohl zwischen Mäusen als auch zwischen Mensch und Maus spielen bei solchen Untersuchungen eine große Rolle. In der Vergangenheit wurde dieses Verfahren auch am Menschen angewandt, etwa um eine lebensbedrohliche *Clostridium difficile*-Infektion zu behandeln. Das Gegensteuern mit einem transplantierten, gesunden, reichhaltigen Ökosystem war bei rund 90 % der Patienten erfolgreich. Die Schulmedizin hat ansonsten nur die Möglichkeit, ein weiteres Antibiotikum zu geben. Darauf sprechen aber nur 20–30 % an.

Nach einem Todesfall in den USA nach einer Stuhltransplantation stellen die Behörden in der EU derzeit strenge Anforderungen: Fäkaltransplantate sind in der Humanmedizin nur zum therapeutischen Einsatz nach § 2 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes zugelassen. Für Anwendungen muss das Transplantat unter der unmittelbaren fachlichen Verantwortung des behandelnden Arztes hergestellt und bei den jeweils zuständigen Überwachungsbehörden der Länder gemeldet werden.

Sind Veränderungen im Mikrobiom Ursache oder Folge?

„Derzeit sind wir und andere Gruppen weltweit auf der Suche nach Ursache-Wirkungs-Beziehungen zwischen Mikrobiom und Krankheit“, erklärt Haller. „Momentan wird vieles, angefangen von Demenz, Autismus, über Leberzirrhose, Dickdarmkrebs, Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa bis zu Diabetes auf das Mikrobiom zurückgeführt. Und tatsächlich gehen diese Erkrankungen mit Veränderungen im Mikrobiom einher. Allerdings stellt sich die Frage, ob diese Veränderungen die Ursache sind, oder sind sie vielleicht nur eine Folge der Krankheit?“ Dieses Henne-Ei-Problem treibt ihn und seine Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter um, in erster Linie bei chronischen Darmerkrankungen.

Tatsächlich fand man Hinweise, dass das Mikrobiom bei solchen Patienten stark verändert ist. Das gilt vermutlich



Ernährungswissenschaftler Haller leitet den Lehrstuhl für Ernährung und Immunologie am Wissenschaftszentrum Weihenstephan.

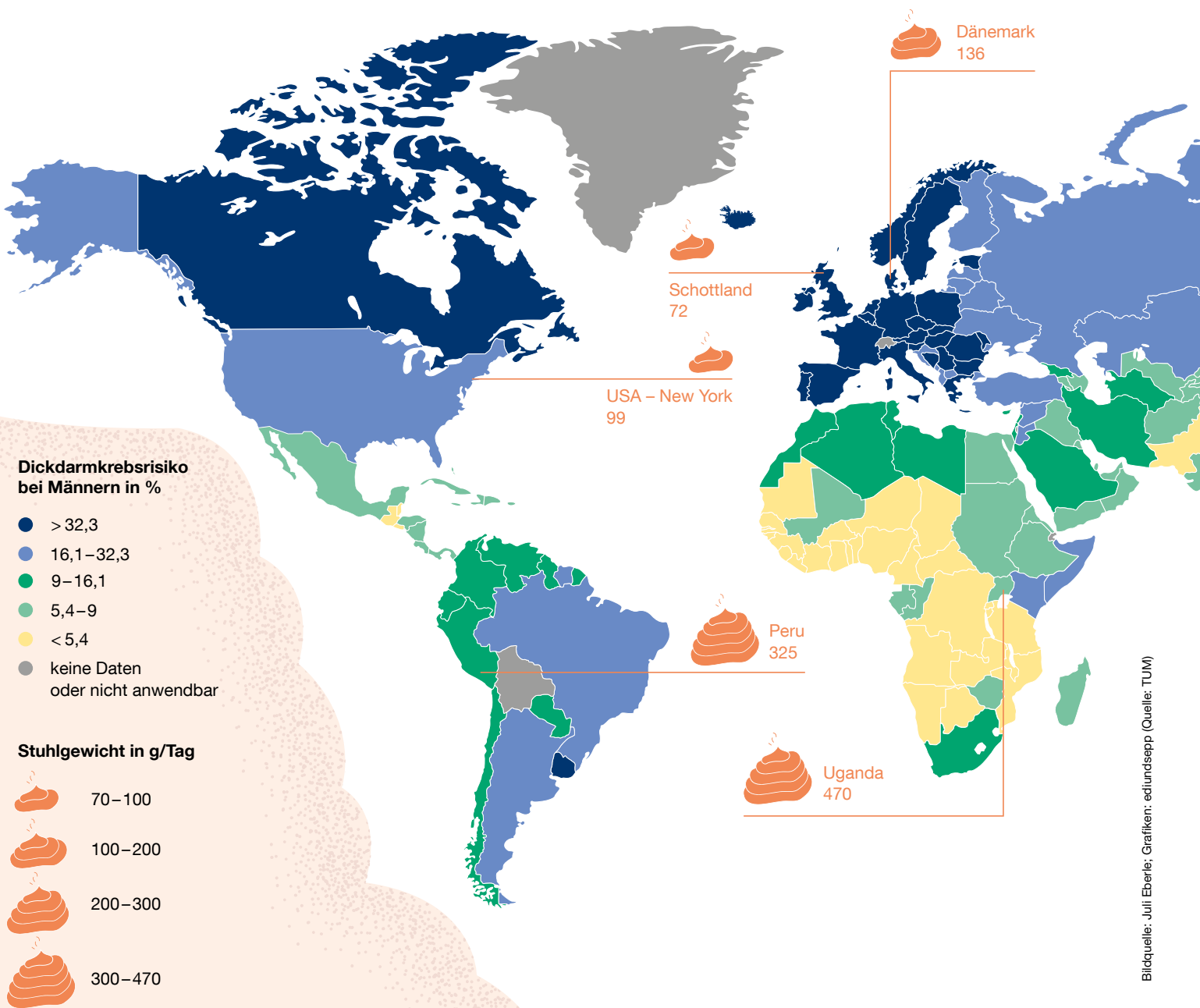
auch für Diabetes-Patienten, deshalb arbeiten die Weihenstephaner Forscher auch an der Augsburger Kohortenstudie KORA mit.

Aus den Stuhlproben von 2500 Probandinnen wollen sie herausfinden, ob man daran Erkrankungssignaturen für Diabetes Typ 2 findet. Statistisch gesehen müsste das bei rund 300 Personen der Fall sein. Mit Bioinformatik und Künstlicher Intelligenz wollen die Wissenschaftler erkennen: Gibt es Gemeinsamkeiten zwischen den Erkrankten? Oder gibt es klare Unterschiede zu Gesunden?

Während in vielen noch wenig industrialisierten Ländern chronisch entzündliche Darmkrankheiten bis vor kurzem überhaupt noch nicht existierten, registrieren Statistiker dort inzwischen eine starke Zunahme. Beispielhaft zeigt sich das in Hongkong. „Dort gab es eine Erkrankung wie Morbus Crohn überhaupt nicht“, sagt Haller. „Aber in den letzten 15 Jahren schießt die Krankheitshäufigkeit hoch, also genau in der Zeit, in der sich der Hongkonger Lebensstil von einem traditionellen zu einem hoch industrialisierten verändert hat.“

Andere epidemiologische Erhebungen machen deutlich: „Adipositas geht meist einher mit chronischen Entzündungen, ebenso wie Diabetes Typ 2. Das heißt, der moderne Lebensstil macht uns ein bisschen chronisch entzündlich, wenn auch mit unterschiedlicher Skalierung, wenn man Adipositas und Morbus Crohn miteinander vergleicht“, so Haller. „Irgendwann haut es – bildlich gesprochen – dem System die Sicherung raus, je nachdem, wo die genetische Anfälligkeit der Person liegt, und dann eskaliert so ein Erkrankungszustand.“

Man könnte daraus die These ableiten: Industrialisierter Lebensstil bedeutet ein verändertes Mikrobiom und dessen Wechselwirkung mit dem Immunsystem des Wirts erzeugt die Krankheit. Reine Statistik genügt aber für einen wissenschaftlich sauberen Beweis nicht, deshalb spielt neben statistischen und rechnerischen Verfahren auch die Biochemie eine entscheidende Rolle. Sie muss die Frage klären: Was zeichnet ein individuelles Mikrobiom aus, warum werden Patienten krank? Welche mikrobielle Interaktion ist in der Lage, eine chronisch entzündliche Darmerkrankung anzuschieben oder aus ihr sogar Krebs entstehen zu lassen? Und gibt es eine Möglichkeit, dem therapeutisch entgegenzuwirken?



Haller fasst zusammen, wo man heute steht: „Es gibt viel Korrelation, aber kaum Kausalität. Ich bin überzeugt, es dauert noch 30 Jahre, bis wir alle Kausalitäten erkannt haben und sicher wissen, ob das Mikrobiom nur ein Trittbrettfahrer ist oder die Ursache der Krankheiten.“ Dennoch sieht er die Zukunft seines Fachgebiets strahlend: „Die Biologie des Mikrobioms wird die Wissenschaft des 21. Jahrhunderts maßgeblich beeinflussen, da bin ich sicher. Nach Ablauf des Sonderforschungsbereichs in zwölf Jahren wollen wir sagen können: Für welche Erkrankungen spielt das Mikrobiom eine Rolle, für welche nicht, und wenn es eine Rolle spielt, welche?“

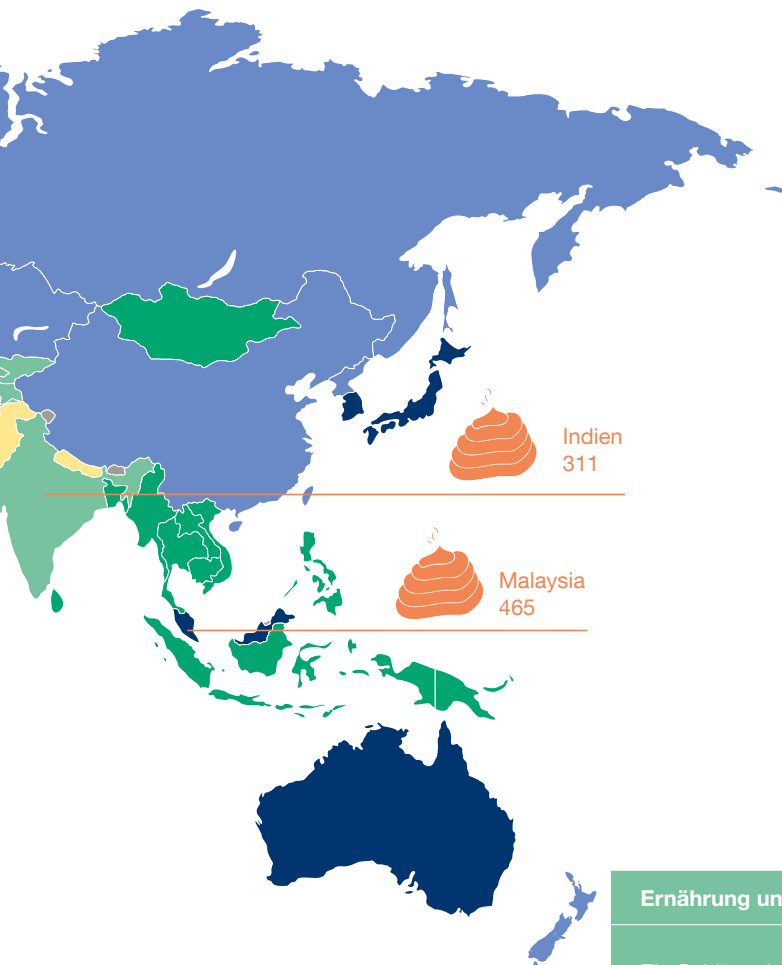
■

Brigitte Röthlein



Prof. Dirk Haller

Der 1968 geborene Forscher studierte an der Universität Hohenheim Lebensmitteltechnologie und Ernährungswissenschaft und schloss beides mit dem Diplom ab. Danach promovierte er in Mikrobiologie und Immunologie über das Thema „Modulation der Immunantwort von nicht-pathogenen Bakterien“. Nach Stationen bei Nestlé in Lausanne und an der Universität von North Carolina kam er mit einer DFG-geförderten Arbeitsgruppe zurück an die TUM, wo er seit 2008 den Lehrstuhl für Ernährung und Immunologie am Wissenschaftszentrum Weihenstephan inne hat.



Ernährung und Mikrobiom

Ein Schlüssel zu einem reichhaltigen Mikrobiom und einem gesunden Darm könnten Ballaststoffe sein. Zentralafrikaner haben beispielsweise eine extrem ballaststoffreiche Ernährung. Sie essen pro Tag rund 70 Gramm Ballaststoffe. Wir in Mitteleuropa nehmen ca. 10-20 Gramm pro Tag zu uns.