Mikrobiom – die Entdeckung eines Organs

Christian Kahlert[a], Pascal Müller[b]

[a] Infektiologie und Spitalhygiene Kantonsspital St. Gallen und Ostschweizer Kinderspital

[b] Gastroenterologie, Ostschweizer Kinderspital

Der Mensch lebt als Holobiont in einer artübergreifenden Lebensform (Biozönose) mit 100 Billionen Bakterien zusammen. Die Gesamtheit der Organismen (neben Bakterien auch Archaea, Viren, Pilze und Protozoen) bildet unsere Mikrobiota. Sie kolonisiert alle unsere Schnittstellen zur Umwelt und wird, gemeinsam mit Erbinformation und Stoffwechsel, als Mikrobiom bezeichnet. Wir sind somit als Individuum nie alleine und expandieren als «Super-Organismus» unsere Zellzahl um den Faktor 10, die genetische Information sogar um den Faktor 150. Zwar ist das Mikrobiom kein Schwergewicht, es macht aber immerhin fast 2% des Körpergewichts aus – ähnlich wie das Gehirn.

Mikrobiom und Metagenom

In den letzten Jahren explodieren die Erkenntnisse über Art und Auswirkungen dieser Biozönose. Während Jahrzehnten tradiertes Wissen zu Stoffwechselfunktionen und Kolonisationsresistenz wurde in kurzer Zeit ergänzt und erweitert. Dabei überrascht insbesondere die nachhaltige und tiefgreifende Verzahnung des Mikrobioms mit dem menschlichen Immunsystem. So öffnet sich der Blick auf völlig neue pathophysiologische Zusammenhänge bisher bereits verstandener, vor allem aber auch noch wenig verstandener Erkrankungen. Auch die Einflussnahme auf Erkrankungen über die Umwelt – etwa durch Ernährung und Antibiotika – wird begreiflich.

Voraussetzung für diese neuen Einsichten sind immer günstigere und raschere molekulardiagnostische Verfahren wie die Pyrosequenzierung. Damit kann die gesamte DNA einer Probe sequenziert werden. Dabei entstehen enorme Datenmengen, die erst mit Zuhilfenahme von Methoden der Bioinformatik und im Vergleich mit kontinuierlich wachsenden öffentlichen Datenbanken interpretierbar werden und einen Sinn ergeben.

Neben dem menschlichen Genom erscheint in den so analysierten Proben das Metagenom. Es enthält die Erbinformationen einer Vielzahl von Bakterienspezies, die beim Anlegen von klassischen Bakterienkulturen zu über 80% komplett verborgen bleiben. Doch damit nicht genug. Neben der genetischen Information im Mikrobiom können auch Metatranskriptom (RNA), Metaproteom (Proteine) und das Metabolom (Stoffwechselprodukte) «belauscht» werden. Zusammen mit den entsprechenden Komponenten unseres Organismus entsteht so ein integrativer «Multi-om»-Ansatz, der die Tür in Richtung einer echten personalisierten Medizin aufstösst.

Zwei wissenschaftliche Grossprojekte haben diese Techniken und damit alle Forschungsaktivitäten zum Mikrobiom beflügelt. Das nordamerikanische *Human Microbiome Project* (HMP) wurde 2007 gestartet (www.hmpdacc.org); in Europa folgte 2008 *Metagenomics of the human intestinal tract* (MetaHIT, www.metahit.eu). Gesamthaft wird dabei das Metagenom von über 400 Individuen sequenziert.

Der vorliegende Artikel skizziert exemplarisch einige wichtige Erkenntnisse zum bakteriellen intestinalen Mikrobiom und gibt einen Ausblick auf bisherige Anwendungen im klinischen Alltag. Archaea, Viren, Pilze und Protozoen werden hier nicht betrachtet.

Eubiose und Dysbiose

Unser Mikrobiom ist durch verschiedene Eigenschaften eines Organs gekennzeichnet: Es hat eine eigene Morphologie, Pathologie, Physiologie und Pathophysiologie, es wird vererbt, es kommuniziert im Zellverband nach innen und aussen und lässt sich transplantieren. Allerdings bildet es sich erst postpartum. Auch die Vererbung im Sinne der Kolonisierung durch die maternale Mikrobiota beginnt erst mit der Geburt. Der Geburtsmodus bestimmt die Zusammensetzung der Pionierbakterien auf Haut und Schleimhaut von Neugeborenen. So dominieren nach primärer Sectio Hautkeime wie Staphylokokken oder Corynebakterien, nach Vaginalgeburt sind primär Vaginal- und Darmkeime, insbesondere aber Milchsäurebakterien vorhanden. Unter den gleichzeitig einsetzenden Umwelteinflüssen wie Lebensraum, Hygiene, Impfungen, Ernährung und Antibiotikaexposition entsteht während der ersten zwei Lebensjahre die in der Zusammensetzung dann weitgehend stabile, adulte Mikrobiota.

Welche Bakterienstämme wo im Körper dominieren, unterliegt nach der Geburt vor allem dem Einfluss unterschiedlicher Umgebungsfaktoren, wie beispielsweise pH oder Sauerstoffkonzentration. Im Intestinaltrakt dominieren vier Stämme die bakterielle Mikrobiota: grampositive Firmicutes und Actinobacteria sowie gramnegative Proteobacteria und Bacteroidetes. Im Darm bilden gramnegative Stäbchen keineswegs die Mehrheit. Obwohl der räumliche Kontakt mit der Darmmukosa eng ist, existiert eine klare Grenzlinie. Endogene Antibiotika (sogenannte antimikrobielle Peptide) werden durch die Paneth-Zellen des Epithels gebildet und in das Lumen sezerniert. Sie konstituieren zusammen mit Immunglobulinen vom Typ A (IgA) diese Grenze.

Trotz der klaren Abschottung ist unser Dialog mit der Mikrobiota intensiv. Durch den Mutualismus profitieren

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Tabelle 1
In der Schweiz erhältliche medizinische probiotische Produkte (oral).

Produkt	Stamm
Bioflorin®	Enterococcus faecalis Cernelle 68 (SF68)
Bioflorina®	Enterococcus faecalis Cernelle 68 (SF68)
Infloran®	Lactobacillus acidophilus Bifidobacterium infantis
Lacteol® 5	Lactobacillus fermentum Lactobacillus delbrueckii
Lactoferment®	Lactobacillus fermentum Lactobacillus delbrueckii
Mutaflor®	Escherichia coli Stamm Nissle 1917
Pro-Symbioflor®	Enterococcus faecalis Escherichia coli
Symbioflor® 1/2	Enterococcus faecalis Escherichia coli

wir von der Kolonisationsresistenz und gewinnen 10% mehr Energie aus unserer Nahrung. Wir erhalten ausserdem essentielle Mikronährstoffe wie B-Vitamine und werden unterstützt im Abbau von Nahrung, Gallensalzen und Medikamenten.

In den letzten Jahren wird darüber hinaus immer deutlicher, welch entscheidende Rolle der Dialog mit dem köpereigenen Immunsystem spielt. Immunfunktionen entwickeln sich im Wesentlichen erst unter dem Einfluss der Mikrobiota. Mäuse, die steril aufwachsen, sind immunsupprimiert. Lymphfollikel unter dem Darmepithel bilden sich nur bei Anwesenheit der Mikrobiota im Lumen. Dabei beeinflusst die Mikrobiota nicht nur den intestinalen Anteil des Immunsystems. Die immunologischen Signale aus dem Darmlumen erreichen den gesamten Organismus und sind selbst im ZNS nachweisbar.

Zwar ist hinsichtlich der Einflussnahme einzelner Bakterienspezies auf Krankheit und Gesundheit derzeit vieles noch unklar. Bekannt ist aber, dass eine grosse bakterielle Diversität Ausdruck einer gesunden Mikrobiota («Eubiose») ist. Eine Dysbiose mit verminderter Vielfalt und Überwiegen einzelner Bakterienspezies findet sich hingegen bei einer Vielzahl von Erkrankungen. Neben Adipositas, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und Clostridium-difficile-assoziierter Diarrhoe sind dies auch extraintestinale Erkrankungen wie Allergien und Asthma sowie Autoimmunerkrankungen, aber auch neuropsychiatrische Erkrankungen. Dem europäischen Forschungsprojekt MetaHIT ist es zudem gelungen, drei unterschiedliche Mikrobiota-Cluster (Enterotypen) zu definieren. Diese sind stabil und unabhängig von Herkunft, Ernährungsweise, Geschlecht und Alter [1].

Die Assoziation mit neuropsychiatrischen Erkrankungen ist auf den ersten Blick weniger gut verständlich. Sie lässt sich aber über eine zunehmend erforschte Achse zwischen dem Darm und dem Gehirn («Gut-Brain Axis») erklären. Die Kommunikation läuft dabei bidirektional über neuroaktive Moleküle (z.B. mikrobielle Peptide mit Wirkung an Benzodiazepin-Rezeptoren), Nervus vagus und spezifische bzw. unspezifische Komponenten des Immunsystems.

Neben dieser Kommunikation zwischen Mikrobiota und Mensch gibt es auch «Gespräche», die uns verborgen bleiben. Denn unsere Mikrobiota parliert «mehrsprachig» und kommuniziert zusätzlich, über *quorum sensing* und über Bacteriocine, nicht nur innerhalb ihrer Art. Die Unterhaltung erfolgt gleichzeitig mit anderen Bakterienarten in unterschiedlichen Sprachen. Auch hier dienen Moleküle dem Informationsaustausch. Weil diese Kommunikation beispielsweise auch eine koordinierte Invasion zur Folge haben kann, erstaunt es wenig, dass bereits Anti-quorum-Moleküle wie auch Bacteriocine als Alternative für Antibiotika in Erforschung sind.

Trotz aller Freude und dem Staunen über neue pathophysiologische Modelle und Hypothesen sowie mögliche daraus folgende diagnostische und therapeutische Interventionen bleibt derzeit eine Frage unbeantwortet: Ist die Dysbiose bei einer Erkrankung Ausdruck einer Kausalität oder bildet sie lediglich eine Assoziation oder Korrelation ab? Zumindest tierexperimentell gibt es immerhin klare Hinweise auf eine Kausalrelation. Werden steril aufgezogene Mäuse (germ-free, GF) mit Mikrobiota von adipösen Mäusen oder Menschen besiedelt, werden die Empfängermäuse – unabhängig von der Ernährung – ebenfalls adipös. Befinden sich aber gleichzeitig mit den GF-Mäusen schlanke Mäuse und ihre Mikrobiota im selben Käfig, entscheidet die Ernährung darüber, ob eine GF-Maus adipös wird oder schlank bleibt [2]. Kurz: Adipositas lässt sich im kontrollierten Tiermodell über die Mikrobiota transplantieren.

Mikrobiota in der Praxis

Die Entdeckung der tiefgreifenden Interaktion zwischen Organismus und Mikrobiom sowie einer Assoziation zwischen Dysbiose und einer Vielzahl von Erkrankungen weckt Hoffnungen auf eine therapeutische Einflussnahme. Das «Zurücksetzen» der Mikrobiota in eine Eubiose könnte so auch die Krankheit günstig beeinflussen oder gar heilen. In der Tat gibt es mit der Transplantation von eubioter Mikrobiota (fecal microbiota transplantation oder Fäkaltransplantation [FKT]) eine Art *proof of concept*, der diese Annahme stützt. Die ersten Fallbeschreibungen hierzu reichen ins Jahr 1958 zurück. Über 700 FKT sind inzwischen dokumentiert. Bislang wird die FKT bei rezidivierenden Infektionen mit Clostridium difficle (RCDI) erfolgreich eingesetzt. Die Behandlung ist in über 90% der Fälle wirksam und der bisherigen Therapieoption mit Antibiotika damit entschieden überlegen [3]. Obschon in der Vorstellung schwer verdaulich, zeigt sich die FKT in praxi relativ einfach umsetzbar. Weil eine Antibiotikatherapie der bestbekannte Risikofaktor der RCDI ist, wird auch eine generelle Stuhlasservation (auto-banking) vor einer Antibiotikatherapie diskutiert. Dieses Vorgehen eröffnet die Option einer späteren Autotransplantation.

Das Beispiel der RCDI illustriert exemplarisch den folgenschweren Einfluss von Antibiotikabehandlungen auf das Mikrobiom. Jeder Einsatz führt unweigerlich zur Reduktion des Metagenoms mit Dysbiose der Mikrobiota und der Selektion von Antibiotika-resistenten Bakterien.

Tabelle 2
In der Schweiz erhältliche orale nichtmedizinische probiotische Produkte (ohne Anspruch auf Vollständigkeit); Functional-food-Produkte sind nicht berücksichtigt.

Produkt	Stamm
BiGaia®	Lactobacillus reuteri DSM 17938
L'équilibre Vital Pré et Probiotique®	Lactobacillus acidophilus (+ Isomalt + Inulin)
Lactobact Omni Fos® Plv	Lactobacillus acidophilus Enterococcus faecalis Stamm Cernelle 68 (SF68) Lactobacillus salivarius Lactobacillus lactis Bifidobacterium lactis Lactobacillus casei
Symbiolact®	Lactobacillus acidophilus Lactobacillus paracasei Lactobacillus salivarius Lactobacillus lactis Bifidobacterium bifidum Bifidobacterium lactis

Bisher belegt ist eine veränderte Mikrobiota über einen Zeitraum von bis zu vier Jahren [4]. Der Grundsatz jeder therapeutischen Intervention, nämlich «primum non nocere», erhält so für jeden Antibiotikaeinsatz ein neues Gewicht. Die Erkenntnisse der letzten und der kommenden Jahre müssen zwingend in die Risiko-Nutzen-Abwägung von Antibiotikabehandlungen einfliessen. Besondere Bedeutung hat die Zeit vor der vollständigen Konstitution der adulten Mikrobiota, das heisst die ersten zwei Lebensjahre. Es scheint, dass eine assoziierte Morbidität (Adipositas) die Mikrobiota lebenslang beeinflussen kann.

Andere Umweltfaktoren wie die Ernährung sind in Abhängigkeit von der Expositionsdauer und Konzentration gleichsam einflussreich. Es ist intuitiv verständlich, dass die Art der Ernährung die Zusammensetzung der Mikrobiota und damit die Eubiose direkt beeinflusst. Beispielsweise lässt sich ein «Vegetarier-Enterotyp» mit Überwiegen von Prevotella von einem «Carnivor-Enterotyp» mit Dominanz von Bacteroides unterscheiden. Die Mikrobiota verhält sich dabei komplementär, indem essentielle Mikronährstoffe (z.B. Folsäure oder Riboflavin), falls nicht in der Nahrung enthalten, vermehrt von der Mikrobiota gebildet werden. Ähnlich offensichtlich ist der entscheidende Einfluss der Mikrobiota auf die Pharmakokinetik enteral verabreichter Medikamente.

Auch ein Link zwischen dem Konsum von rotem Fleisch und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse lässt sich über die Mikrobiota herstellen. Eine vorherige Antibiotikatherapie verhindert das Auftreten atherogener Moleküle [5]. Anti-inflammatorische Signale entstehen hingegen beispielsweise über nicht verdaute Zuckermoleküle wie Stärke unter den anaeroben Bedingungen im Kolon. Einzelne Bakterienspezies wandeln diese mehrheitlich zu kurzkettigen Fettsäuren (SCFA) wie Acetat oder Butyrat um. Diese Moleküle liefern nicht nur Energie für Epithel und Mikrobiota, sie wirken auch direkt auf regulatorische T-Zellen im Darm und schützen das Darmepithel vor überschiessender Entzündungsreaktion.

Schliesslich ist die Kombination von Bakteriotherapie und Ernährung über die Pro-, Prä-, Post- oder Synbiotikagabe schon länger in der Praxis zugänglich. Obwohl eine Einflussnahme gezeigt werden kann, sind viele Untersuchungsergebnisse zum Effekt der Biotika in der Praxis nur eingeschränkt umsetzbar. Unterschiedliche Spezies, Kombinationen und Dosierungen haben dazu geführt, dass nur wenige Indikationen klar belegt sind. Therapeutisch trifft dies einzig auf die akute infektiöse Diarrhoe zu. Prophylaktisch ist die Wirksamkeit belegt bei der nekrotisierenden Enterokolitis von Neugeborenen, der akuten Antibiotika-assoziierten Diarrhoe, bei Pouchitis und Laktoseintoleranz [6]. Leider ist die Verfügbarkeit von geeigneten Produkten noch nicht immer gewährleistet (Tab. 1 und 2).

Schlussfolgerung

Weniger gut verstandene Krankheiten sind häufig multifaktoriell bedingt. Dank der in den letzten Jahren verbesserten Erkenntnisse zu Metagenom, Metatranskriptom, Metaproteom und Metabolom wird die bisher sehr allgemeine Dimension «Umweltfaktoren» zunehmend konkreter. Die exakte Definition einer Eubiose und der mit Krankheiten klar assoziierten Dysbiose muss indessen noch gefunden werden. Das stetig anwachsende Wissen um die komplexe Zusammensetzung und die Funktionen unserer Mikrobiota weitet bereits jetzt den Blick auf völlig neue diagnostische und therapeutische Wege. Die eindrückliche Wirksamkeit der Fäkaltransplantation zeigt eine erste Übertragung von Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung in die therapeutische Praxis. Der messbare Flurschaden einer über Jahre persistierenden Dysbiose veranschaulicht, wie wichtig die Risiko-Nutzen-Abwägung vor jedem Antibiotikaeinsatz bleibt.

Korrespondenz:
Dr. med. Christian Kahlert
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacher Strasse 95
CH-9007 St. Gallen
christian.kahlert[at]kssg.ch

Literatur

1 Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011; 473(7346):174–80.
2 Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. Gut Microbiota from Twins Discordant for Obesity Modulate Metabolism in Mice. Science. 2013;341(6150):1241214.
3 Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med. 2013;368(5):407–15.
4 Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjölund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. PloS One. 2010;5(3):e9836.
5 Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. Nat Med. 2013;19(5):576–85.
6 Sanders ME, Guarner F, Guerrant R, Holt PR, Quigley EMM, Sartor RB, et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. Gut. 2013;62(5):787–96.