

Spektrum  
der Wissenschaft

KOMPAKT

# MIKROBIOM

Was unsere Bakterien  
über uns verraten

## Fettleibigkeit

Übergewicht  
durch Darmflora

## Darm-Hirn-Achse

Wenn der Bauch das  
Gehirn krank macht

## Nachgefragt

Besteht der Mensch aus mehr  
Bakterien als Körperzellen?





Judith Merkelt  
E-Mail: merkelt@spektrum.de

Liebe Leserin, lieber Leser,  
unser ganzer Körper – ob innen oder außen – ist mit Bakterien und anderen Mikroorganismen besiedelt. Sie leben auf den Händen, der Zunge oder im Darm und scheinen mehr Einfluss auf unsere Gesundheit zu haben, als wir bis lang angenommen hatten. Die Entschlüsselung des mikrobiellen Erbguts – Mikrobiom genannt – gilt als einer der letzten großen weißen Flecken der Forschung. Lesen Sie in dieser Ausgabe, welche Krankheiten in Verbindung mit dem Mikrobiom stehen und wie die richtigen Bakterienkulturen bei der Therapie helfen können.

Eine spannende Lektüre wünscht

Erscheinungsdatum dieser Ausgabe: 27.06.2016

Folgen Sie uns:



**CHEFREDAKTEURE:** Prof. Dr. Carsten Könneker (v.i.S.d.P.), Dr. Uwe Reichert  
**REDAKTIONSLEITER:** Christiane Gelitz, Dr. Hartwig Hanser, Dr. Daniel Lingenhöhl  
**ART DIRECTOR DIGITAL:** Marc Grove  
**LAYOUT:** Oliver Gabriel  
**SCHLUSSREDAKTION:** Christina Meyberg (Ltg.), Sigrid Spies, Katharina Werle  
**BILDREDAKTION:** Alice Krüßmann (Ltg.), Anke Lingg, Gabriela Rabe  
**PRODUKTMANAGERIN DIGITAL:** Antje Findeklea  
**VERLAG:** Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, Tiergartenstr. 15–17, 69121 Heidelberg, Tel. 06221 9126-600, Fax 06221 9126-751; Amtsgericht Mannheim, HRB 338114, USt-Id-Nr. DE147514638  
**GESCHÄFTSLEITUNG:** Markus Bossle, Thomas Bleck  
**MARKETING UND VERTRIEB:** Annette Baumbusch (Ltg.)  
**LESER- UND BESTELLSERVICE:** Helga Emmerich, Sabine Häusser, Ute Park, Tel. 06221 9126-743, E-Mail: service@spektrum.de

Die Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH ist Kooperationspartner des Nationalen Instituts für Wissenschaftskommunikation gGmbH (NaWik).

**BEZUGSPREIS:** Einzelausgabe € 4,99 inkl. Umsatzsteuer  
**ANZEIGEN:** Wenn Sie an Anzeigen in unseren Digitalpublikationen interessiert sind, schreiben Sie bitte eine E-Mail an [anzeigen@spektrum.de](mailto:anzeigen@spektrum.de).

Sämtliche Nutzungsrechte an dem vorliegenden Werk liegen bei der Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH. Jegliche Nutzung des Werks, insbesondere die Vervielfältigung, Verbreitung, öffentliche Wiedergabe oder öffentliche Zugänglichmachung, ist ohne die vorherige schriftliche Einwilligung des Verlags unzulässig. Jegliche unautorisierte Nutzung des Werks berechtigt den Verlag zum Schadensersatz gegen den oder die jeweiligen Nutzer. Bei jeder autorisierten (oder gesetzlich gestatteten) Nutzung des Werks ist die folgende Quellenangabe an branchenüblicher Stelle vorzunehmen: © 2016 (Autor), Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, Heidelberg. Jegliche Nutzung ohne die Quellenangabe in der vorstehenden Form berechtigt die Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH zum Schadensersatz gegen den oder die jeweiligen Nutzer. Bildnachweise: Wir haben uns bemüht, sämtliche Rechteinhaber von Abbildungen zu ermitteln. Sollte dem Verlag gegenüber der Nachweis der Rechtsinhaberschaft geführt werden, wird das branchenübliche Honorar nachträglich gezahlt. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte und Bücher übernimmt die Redaktion keine Haftung; sie behält sich vor, Leserbriefe zu kürzen.

SEITE  
04

MIKROBIELLE AURA  
Unsere Mikroorganismen sind wie  
ein einzigartiger Fingerabdruck

FOTOLIA / PETROVIC12

SEITE  
23

HIRNFORSCHUNG  
Die Darm-Hirn-Achse

ISTOCK / MTOOME

NEUER FORSCHUNGSANSATZ  
Nützliche Viren im Darm

SEITE  
33

FOTOLIA / NOBEASTSCHERER

KNUTSCH-STUDIE  
Zur Ehrenrettung des Kusses

SEITE  
62

FOTOLIA / KONSTANTIN TAVROV

- 06 DER DARM  
Das Organ der Superlative
- 12 DARM-HIRN-ACHSE  
Wenn der Bauch das Gehirn krank macht
- 31 DARMFLORA  
Sagen uns Darmbakterien,  
wann wir satt sind?
- 37 FETTLEIBIGKEIT  
Übergewicht durch Darmflora
- 48 STUHLTRANSPLANTATION  
Kotkapseln helfen bei  
Durchfallerkrankungen
- 50 ORALES MIKROBIOM  
Rauchen verändert die Mundflora
- 52 DIE MIKROBIOM-KARTE  
Eine Welt voller Bakterien
- 58 MIKROBIOMSTUDIEN  
Vielfach falsch analysiert?
- 60 KAISERSCHNITT  
Eine Extraportion mütterlicher Bakterien
- 64 NACHGEFRAGT  
Besteht der Mensch aus mehr  
Bakterien als Körperzellen?



MIKROBIELLE AURA

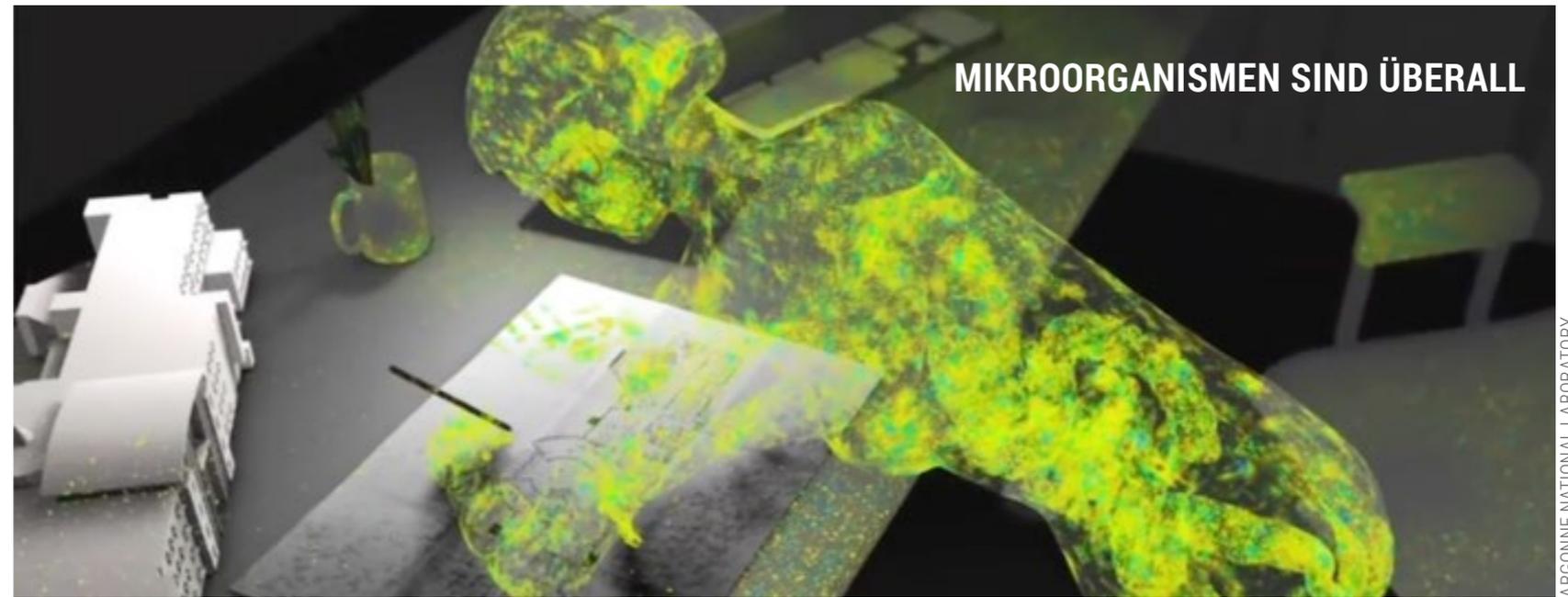
**Unsere Mikroorganismen sind wie ein**  
**EINZIGARTIGER**  
**FINGERABDRUCK**

von Sandra Heß

Jeder Mensch beherbergt Millionen Mikroorganismen. Jetzt haben Forscher herausgefunden, dass jeder seine eigene, sogar zuordenbare mikrobielle Aura besitzt.

**M**ikroorganismen sind überall: in uns, auf uns und um uns herum. Forschern der University of Chicago ist es gelungen, diese Mikroben ganz gezielt einer Person zuzuordnen: »Wir konnten ziemlich präzise vorhersagen, ob eine Person in einer Wohnung war beziehungsweise wie lange sie schon weg ist«, sagt Jack Gilbert, Leiter der Studie. Gilberts Team untersuchte die Zusammensetzung unserer mikrobiologischen Aura und wie wir dieses Ökosystem an Kleinstlebewesen überall verteilen: im Büro, im Hotel im Urlaub und natürlich in unserer Wohnung. Ein paar Stunden Aufenthalt reichen aus, und unsere Mikroorganismen sind ebenfalls angekommen.

Insgesamt sechs Wochen lang haben die Wissenschaftler des [Home Microbiome Project](#) das mikrobielle Ökosystem von sieben Familien überwacht. Faszinierenderweise fanden sie in jedem der Häuser unterschiedliche mikrobielle Auren – jede Wohngemeinschaft hatte auch ihre eigene Gemeinschaft an Mikroorganismen; einen mikrobiellen Fingerabdruck sozusagen. Die Forscher waren sogar in der Lage, Fami-



lienmitglieder anhand ihrer Mikroaura dem richtigen Haus zuzuordnen. Dabei sind die Mikroben der Hände bei allen Familienmitgliedern recht ähnlich, während sich das Ökosystem der Nase bei einzelnen Individuen deutlich unterscheidet.

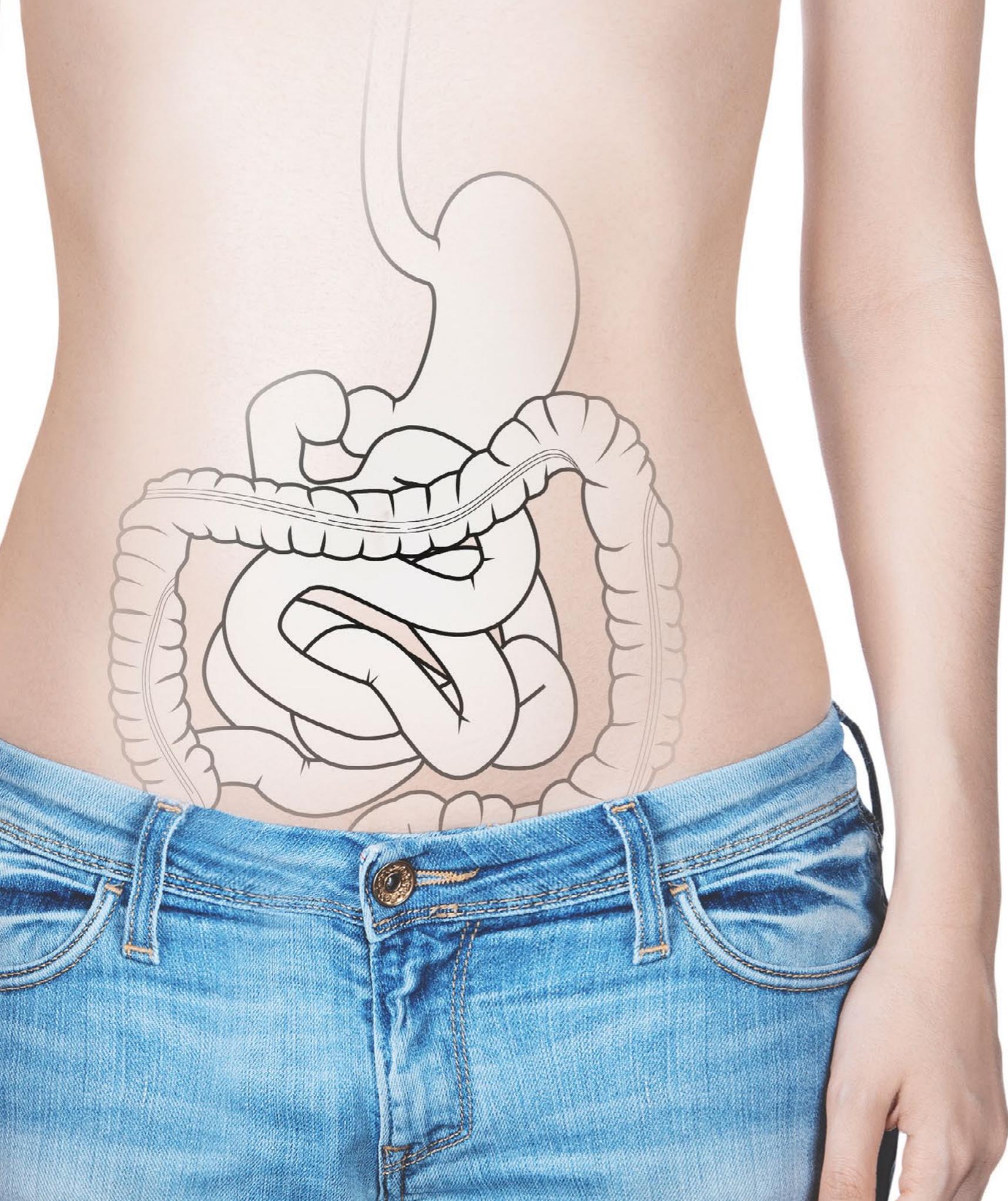
Nach dem Umzug von drei Familien in ein neues Heim waren auch schon nach wenigen Stunden die gleichen Mikroorganismen wie in der alten Wohnung eingezogen. Das verriet den Proben von Nase, Händen und Füßen der Studienteilnehmer; außerdem von Türgriffen, Oberflächen oder Böden der Wohnung. Die gefundenen vier Millionen DNA-Schnipsel wurden sequenziert, den entsprechenden Mikroben zugeordnet und mit verschie-

denen statistischen Tricks für Verteilungen und Netzwerke analysiert.

Unser mikrobieller Fingerabdruck kommt und geht mit uns, und das sogar vorhersehbar. Das könnte auch für die Forensik interessant werden. Handschuhe wären dann kein Schutz mehr vor dem Hinterlassen des (mikrobiellen) Fingerabdrucks. Zudem hat unsere mikrobiologische Aura auch Einfluss auf unsere Gesundheit. Es ist schon länger bekannt, dass das [Mikrobiom](#) die Entstehung von Allergien oder Übergewicht beeinflussen kann. ↻

(Spektrum.de, 29. August 2014)

Science, 10.1126/science.1254529, 2014



DER DARM

# Das Organ der **Superlative**

von Ulrike Gebhardt

Außergewöhnliche Kompetenz auf sechs Metern: Der Darm beeinflusst uns und unsere Psyche in einer Weise, die man noch vor Kurzem für unvorstellbar hielt.

**W**enn Michael Schemann ein zehn Zentimeter langes Darmstückchen in eine Petrischale mit Nährlösung legt und ihm etwas zu tun gibt, dann arbeitet der Darm. »Das Stückchen zappelt vor sich hin, um kleine Kotklümpchen von vorne nach hinten zu transportieren«, sagt [Schemann](#), Leiter des Lehrstuhls für Humanbiologie an der Technischen Universität München. Sein Team führt Laborexperimente am menschlichen Darm durch, um zum Beispiel besser zu verstehen, was bei einem Reizdarmsyndrom falsch läuft.

Dass der Darm auch außerhalb des Körpers für Tage oder sogar Wochen arbeiten kann, liegt an seiner einzigartigen Ausstattung mit Nervenzellen. Diese Neurone seien die einzigen außerhalb des Gehirns, die komplett autonom sind und keine Anweisungen von oben bräuchten, erklärt Sche-

mann. »Eine Lunge würde nicht atmen, eine Leber nicht entgiften, eine Niere nicht entwässern. All diese Organe brauchen die Befehle des zentralen Nervensystems. Der Darm hat sein eigenes«, sagt der Spezialist für Neurogastroenterologie.

### **Einmalig: Das Darmhirn**

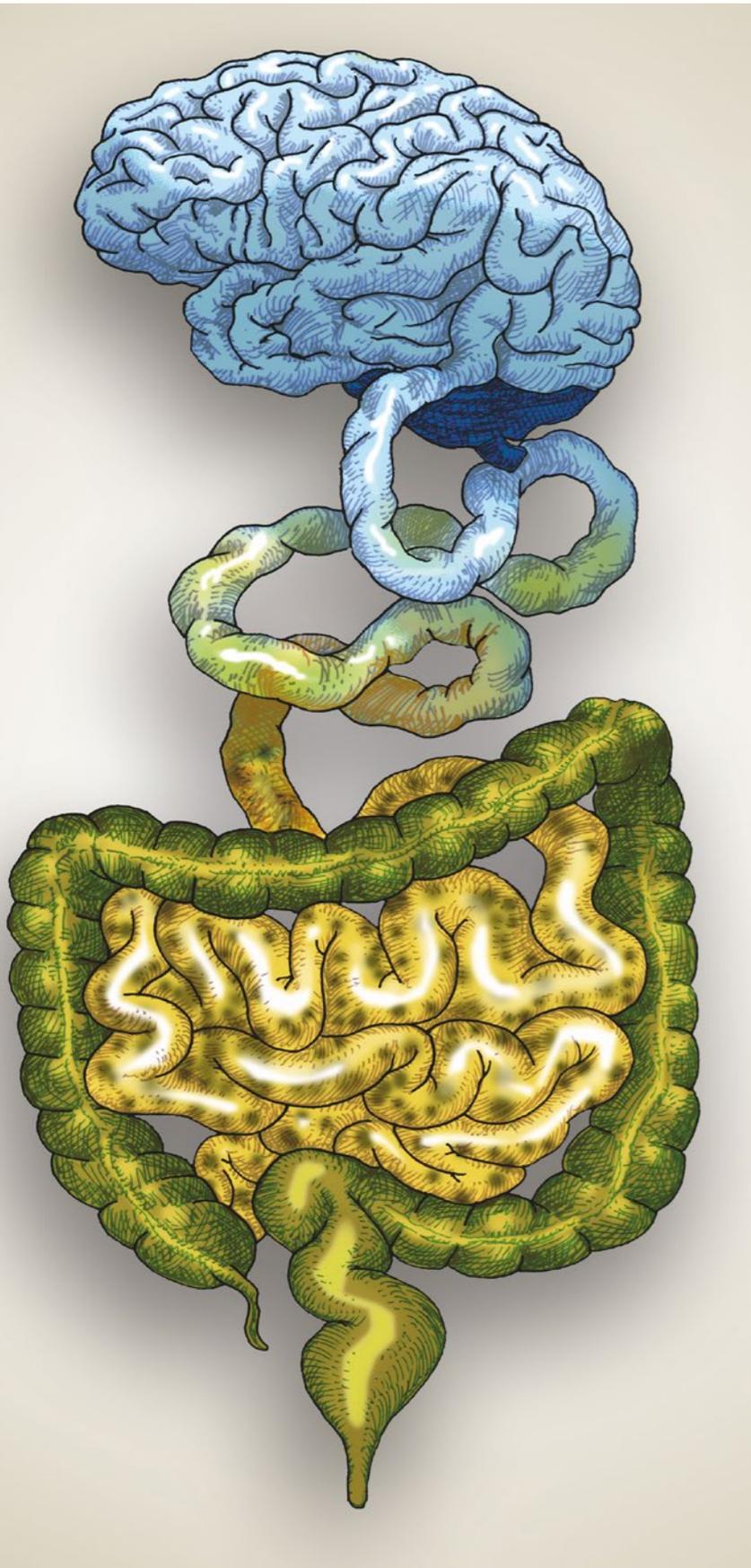
Das Nervensystem des Darms, auch enterisches Nervensystem genannt (ENS), wurde Mitte des 19. Jahrhunderts entdeckt. Wie in einem Sandwich sind die Nervengeflechte zwischen die Muskelschichten des Darms und in die Schleimhaut eingebaut. Das Darmhirn oder auch »zweite Gehirn«, wie es wegen seiner Größe und Komplexität genannt wird, besteht aus etwa [100 Millionen Nervenzellen](#). Diese sind auf molekularer Ebene genauso ausgestattet wie die Neurone des Gehirns, können etwa die gleichen Neurotransmitter ausschütten.

»Was dem Darmhirn fehlt, ist die dreidimensionale Struktur. Und: Mit dem Darm

können sie nicht denken«, sagt Michael Schemann. Zu denken braucht der Darm aber auch nicht, das ENS hat anderes zu tun: Es reguliert die Vorwärtsbewegung im Darm, die Ausschüttung von Verdauungsenzymen, die Aufnahme von Nährstoffen über die Darmwand, den Blutfluss und die Barrierefunktion der Darmwand. Allerdhand Aufgaben, doch woher weiß der Darm, was er zu tun hat?

Dass es mit dem Darminhalt voran und vor allem in die richtige Richtung geht, verdanken wir einer Untergruppe von Nervenzellen, den Mechanosensoren. Wenn die Überreste des Mittagessens den Darm dehnen, reagieren diese Sensoren und aktivieren motorische Neurone. Als Folge zieht sich die Muskulatur am betreffenden Darmabschnitt zunächst zusammen und erschlafft dann wieder, der Nahrungsbrei bewegt sich.

»Das Ganze läuft aber nicht stereotyp ab wie bei einem Kniereflex, sondern viele zusätzliche Einflussfaktoren bestimmen



SPEKTRUM DER WISSENSCHAFT / ANDREAS RZADKOWSKY

mit, was im Darm passiert«, sagt Sche-  
mann. Neben den Mechanorezeptoren gibt  
es in der Darmwand Sensoren, die auf  
Nährstoffe, und solche, die auf Entzün-  
dungssignale reagieren. Ebenfalls kräftig  
mit mischt das vegetative Nervensystem,  
das den gesamten Körper durchzieht, aber  
stärker vom Gehirn gesteuert wird. Auch  
seine Signale beeinflussen die Darmtätig-  
keit. Man denke nur an die Stunden vor der  
Reise, die den Urlauber mit Flugangst immer  
wieder auf das stille Örtchen treiben. In der  
Regel funktioniert unser Darmhirn unauffällig  
und sorgt dafür, dass wir mit dem Lebensnotwendigen  
versorgt, von Unnützem oder sogar Gefährlichem  
jedoch rasch wieder befreit werden.

Manchmal kann es aber auch sehr un-  
angenehm werden. Besonders wenn das  
Nervengeflecht im Verdauungstrakt nicht  
richtig funktioniert. Je nachdem, welcher  
Bereich betroffen ist, kommt es zu Schluck-  
störungen, Aufstoßen, einer verzögerten

**DARM UND HIRN SPRECHEN MITEINANDER ...  
... und zwar auf vielfältige Weise. Gerät das  
System aus dem Tritt, können Verdauungs-  
störungen die Folge sein.**

Magenentleerung, heftigen Bauchschmer-  
zen, Verstopfung, Durchfall oder einer  
Stuhlinkontinenz.

### **Der Darm – eine XXL-Herberge**

Der Darm erfordert die absolute Aufmerk-  
samkeit des Immunsystems. Kein Wunder  
also, dass hier etwa zwei Drittel sämtlicher  
Immunzellen des Körpers untergebracht  
sind. Gefährliche Erreger und Moleküle,  
die den Verdauungstrakt passieren, müs-  
sen abgefangen und beseitigt werden.  
Gleichzeitig soll die Körperabwehr lernen,  
tolerant gegenüber der Fülle an Mikroorga-  
nismen zu sein, die den Darm in friedlicher  
Gemeinschaft mit dem Wirt bewohnen.  
Denn nur rund zehn Prozent der Zellen im  
menschlichen Körper sind tatsächlich  
menschlich. Den Rest stellen Mikroorga-  
nismen, die vor allem den Darm besiedeln.  
Die Gesamtheit dieser Mitbewohner, das  
Mikrobiom, wiegt bei einem Erwachsenen  
etwa **ein bis zwei Kilogramm**.

Kaum ein Forschungsgebiet wird zur-  
zeit mit so großer Aufmerksamkeit ver-  
folgt wie die Mikrobiomforschung. Die Ge-  
meinschaft der Mikroorganismen (Bakteri-  
en, Hefen und bakterienbefallende Viren,  
die Bakteriophagen) entpuppte sich als we-

sentlicher Mitspieler im gesunden und kranken Organismus. Das fängt zunächst einmal recht praktisch direkt vor Ort an. Mikroorganismen im Darm können Bestandteile der Nahrung verwerten, die ansonsten unverdaulich wären. Dabei entstehen viele Produkte wie zum Beispiel kurzkettige Fettsäuren. »Diese decken schätzungsweise fünf bis zehn Prozent des menschlichen Gesamtbedarfs an Energie«, sagt Isabelle Mack von der Abteilung Psychosomatische Medizin und Psychotherapie am Universitätsklinikum Tübingen.

### **Darmbakterien wirken über den Darm hinaus**

Die Ernährungswissenschaftlerin untersucht in der »MICROBIAN«-Studie die Zusammensetzung des Darmmikrobioms bei Patientinnen mit Magersucht. »Es ist nicht bekannt, ob die Darmflora schon vor dem Ausbrechen der Krankheit verändert ist, ob sie schlicht den aktuellen Ernährungszustand wiedergibt und ob sie sich mit der Normalisierung des Körpergewichts und des Essverhaltens verändert«, sagt Mack. Noch befindet sich die Studie an 50 Patientinnen und ebenso vielen Kontrollpersonen in der Auswertungsphase.

Sollte sich das Mikrobiom der Patientinnen tatsächlich klar von demjenigen der Kontrollgruppe unterscheiden, könnte das praktische Folgen für die Behandlung haben. Laut Mack lassen sich so möglicherweise Arzneimittel entwickeln, die fehlende Mikroorganismenstämme ergänzen oder fördern. Ein solches Pro- oder Präbiotikum könnte dann zusätzlich zur konservativen Therapie eingesetzt werden, um Probleme im Verdauungstrakt zu verbessern und die Gewichtszunahme zu unterstützen, sagt die Forscherin.

Als gesichert gilt, dass die Art der Ernährung die Zusammensetzung des Mikrobioms bestimmt. Wer sich etwa hauptsächlich von stark verarbeiteten Produkten ernährt, hat eine geringere Bakterienvielfalt als derjenige, der meist selbst kocht und häufig zu Obst und Gemüse greift. »Durch eine Ernährungsumstellung lassen sich recht schnell Erfolge erzielen«, sagt [Peter Holzer](#) vom Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie der Medizinischen Universität Graz. Es gebe Hinweise aus wissenschaftlichen Studien, dass sich dies nicht nur auf die Bakteriengemeinschaft oder das Körpergewicht, sondern sogar auf das Verhalten, die Stimmung und

---

»Durch eine Ernährungsumstellung lassen sich recht schnell Erfolge erzielen«

[Peter Holzer]

---

das Denkvermögen auswirken könnte, so Holzer.

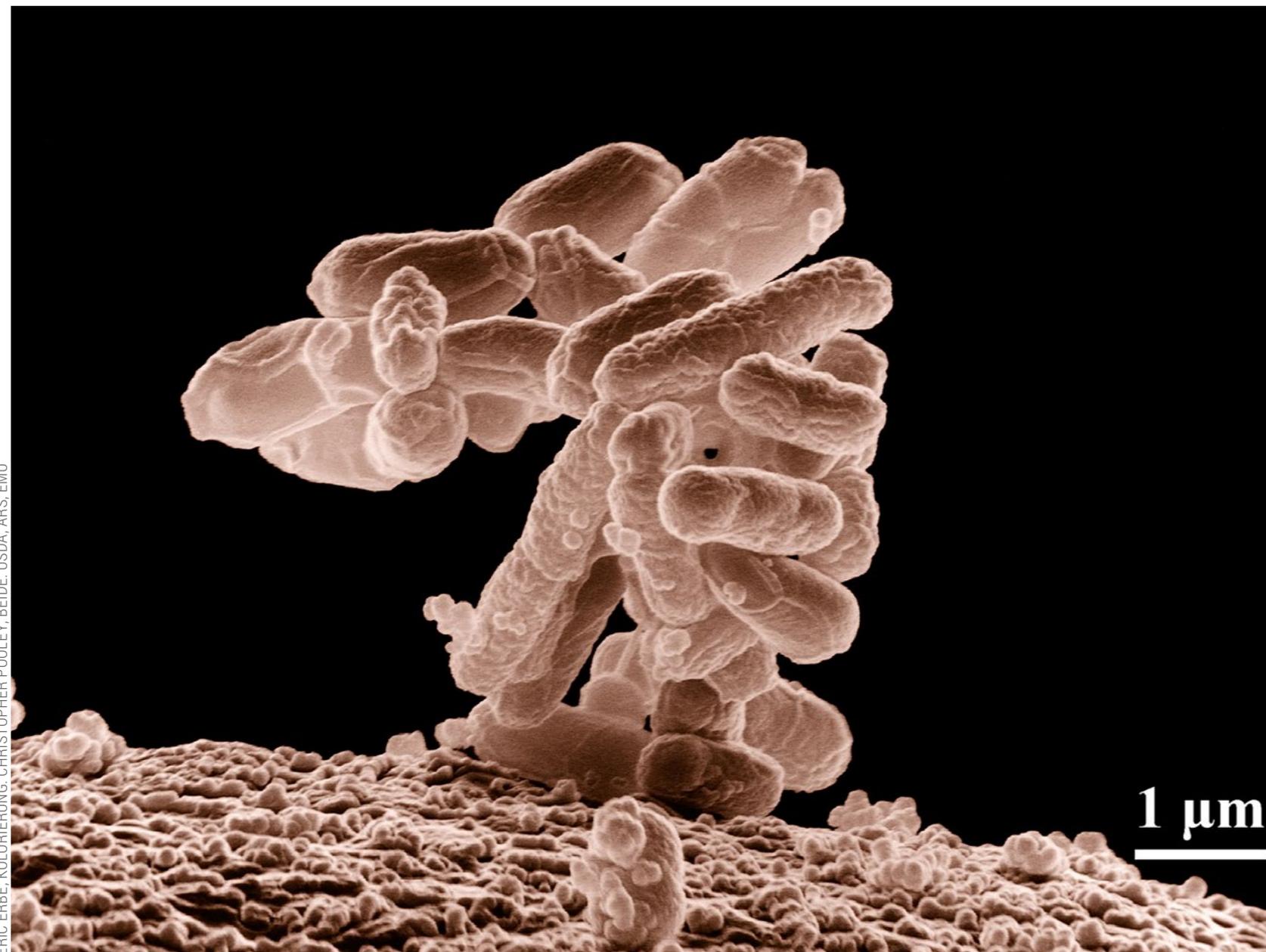
### Stimmungsmache im Darm

Holzer beschäftigt sich als Neurogastroenterologe mit dem Informationsfluss vom Darm an das Gehirn. Neben den Ner-

ven, den Hormonen und den Immunzellen senden wohl auch die Mikroorganismen des Verdauungstrakts Botschaften nach oben. Je nach Zusammensetzung kann das Mikrobiom wahrscheinlich Tausende verschiedener **biologisch aktiver Substanzen herstellen**. Darunter sind

auch Neurotransmitter wie GABA, Dopamin, Serotonin, Noradrenalin und Acetylcholin [9]. »Es ist extrem spannend zu untersuchen, ob diese Stoffwechselprodukte der Bakterien Auswirkungen auf unser Gehirn und Verhalten haben«, sagt Holzer.

Studien an Mäusen legen das nahe. Tiere beispielsweise, die mit nur im Darm wirksamen Antibiotika behandelt worden seien, zeigten im Experiment eine eingeschränkte Denk- und Merkfähigkeit. Verabreicht man ihnen mit Hilfe von Probiotika bestimmte Bakterienstämme, kann sich dies positiv auf Angst und Depression der Tiere auswirken. Doch diese Ergebnisse eins zu eins auf den Menschen zu übertragen, wäre vorschnell. Noch ist zu wenig bekannt über das komplexe Zusammenspiel aller beteiligten Systeme, und es ist deutlich zu früh,



ERIC ERBE; KOLORIERUNG: CHRISTOPHER POOLEY; BEIDE: USDA, ARS, EMU

**DARMFLORA UNTER DEM MIKROSKOP**  
Die Abbildung zeigt Bakterien der Art *Escherichia coli*, die ein häufiger Bewohner der Mikrobengemeinschaft ist. Immer deutlicher wird, wie zentral die Rolle der Darmflora ist: Die Mikroben tauschen mit dem restlichen Körper wichtige Informationen aus.

---

»Es ist absolut denkbar, dass das Mikrobiom ein wichtiges Bindeglied zwischen der Ernährung und der psychischen Gesundheit ist«

[Peter Holzer]

---

bestimmte Bakterien aus der Darm-WG als Heilsbringer zu propagieren.

Man könne sich auf Überraschungen gefasst machen, meint Holzer. Studien aus Spanien und Australien zeigten, dass die Qualität der Ernährung mit der mentalen Gesundheit eines Menschen zusammenhängt. Junkfood zum Beispiel erhöhe das Risiko für Depressionen. »Es ist absolut denkbar, dass das Mikrobiom ein wichtiges Bindeglied zwischen der Ernährung und der psychischen Gesundheit ist«, sagt Holzer.

### **Die größte Hormondrüse des Körpers**

Der Darm bildet nicht nur Hormone, er ist sogar **die größte Hormondrüse des Körpers**. In den Wandzellen, die den Verdauungstrakt auskleiden, liegen überall verstreut die so genannten enteroendokrinen Zellen (EEZ). Sie machen zwar weniger als ein Prozent aller Enterozyten (oder Saumzellen) des menschlichen Darms aus. Aber aufs Ganze gesehen und bei der Fülle an Botenstoffen, die sie ausschütten – mehr als 20 Hormone sind bekannt –, bricht der Darm auch hier alle Rekorde.

Eine Gruppe innerhalb der EEZ steht über föhlerartige Fortsätze, die Mikrovilli, in direktem Kontakt mit dem Darminhalt.

Insgesamt hat man bisher über zehn verschiedene EEZ-Typen entdeckt, die unterschiedliche Hormone freisetzen. Die G-Zellen im Magen zum Beispiel schütten das Hungerhormon Ghrelin aus. Ein aus 28 Aminosäuren bestehendes, kleines Eiweiß, das uns zur Nahrungsaufnahme motiviert. Nach dem Essen sinkt die Ghrelinmenge im Blutplasma deutlich ab.

Die L-Zellen in den letzten Abschnitten des Dünndarms und im Dickdarm hemmen dagegen über die Ausschüttung der beiden Hormone GLP-1 und PYY die Nahrungsaufnahme, Sekretion von Verdauungsenzymen und die Darmbeweglichkeit. »Die Hormone stimmen die verschiedenen Prozesse entlang des langen Verdauungstrakts aufeinander ab, koordinieren Stoffwechselprozesse und steuern die Bauchspeicheldrüse«, sagt Holzer.

Einige dieser Hormone zielen dabei nicht nur auf Hunger oder Sättigung ab. »Das Hungersignal Ghrelin etwa beeinflusst unser Verhalten deutlich«, sagt Holzer, »es verringert die Ängstlichkeit und versetzt den einen oder anderen in deutlich aggressivere Stimmung.« ↩

(Spektrum.de, 16. Juli 2014)



DARM-HIRN-ACHSE

# WENN DER BAUCH DAS GEHIRN KRANK MACHT

von Valérie Daugé, Mathilde Jaglin,  
Laurent Naudon und Sylvie Rabot

Manche psychischen und neurologischen Störungen gehen mit einer abweichenden Zusammensetzung der Darmbakterien einher. Das eröffnet einen ungewöhnlichen Behandlungsweg.

**U**nser Darm beherbergt nach herkömmlicher Auffassung annähernd 100 Billionen ( $10^{14}$ ) Bakterien. Sie umfassen rund 1000 verschiedene Arten und damit eine enorme genetische Vielfalt. Fachleute sprechen oft vom Mikrobiom des Verdauungstrakts oder von unserer inneren Mikrobiota. Der erste Begriff bezeichnet insbesondere die Gesamtheit der Gene jener Bakterien, der zweite die zugehörigen Organismen insgesamt.

Mediziner begreifen die Darmflora inzwischen als ein regelrechtes Organ an der Schnittstelle zwischen Verdauungstrakt und aufgenommener Nahrung. Denn sie hilft nicht nur diese aufzuschließen. Vielmehr tauschen die Bakterien mit der Darmwand auch molekulare Signale aus und kommunizieren so über das Blut-, Nerven- und Immunsystem mit dem gesamten Organismus – nicht zuletzt mit dem Gehirn.

Eine Bestandsaufnahme der Gene der Darmflora und der von ihr produzierten Substanzen kam dank der immer ausgefeilteren Analysemethoden seit Anfang des 21. Jahrhunderts gut voran. Dabei fanden Forscher eine Menge Beziehungen zwi-

schen unserer inneren Mikrobiota und verschiedensten Vorgängen im Körper.

Offenbar gehen sogar bestimmte Hirnerkrankungen mit einem gestörten Gleichgewicht in der Darmflora – einer Dysbiose oder allgemeiner Dysbakterie – einher. Hierzu zählen als hepatische Enzephalopathie bezeichnete Hirnfunktionsstörungen, die sich unter anderem in Angstzuständen, auffälligen Stimmungen und kognitiven Einbußen äußern. Die Symptomatik tritt auf, wenn die Leber den Körper wegen eines Stoffwechseldefekts ungenügend entgiftet, aber zugleich ist dafür eine bestimmte Zusammensetzung der Darmflora typisch. Dann produziert diese ungewöhnlich viel schädliche Stoffe wie Ammoniak, die eigentlich entsorgt werden müssen, sich nun jedoch in Blut und Gehirn anreichern.

Solche neuropsychiatrischen Beschwerden lassen sich durch Antibiotika sowie durch »Präbiotika« lindern, da beide auf die Darmflora Einfluss nehmen. Unter Präbiotika versteht man unverdauliche Nahrungsbestandteile, so genannte Ballaststoffe, die Aktivität und Wachstum günstiger Darmbakterien anregen. Als »Probiotika« werden hingegen Nahrungs-

AUF EINEN BLICK

## DIE DARM-HIRN-ACHSE

- 1 Die Darmflora beeinflusst Verhalten und Stimmung, indem ihre Bakterien über die Blutbahn und das Nervensystem mit dem Gehirn kommunizieren.
- 2 Einige psychische Erkrankungen und Entwicklungsstörungen von Hirnfunktionen könnten mit einer abweichenden Zusammensetzung dieser Mikrobiota zusammenhängen. Der Verdacht besteht etwa für bestimmte Formen von Autismus, Depression und Angsterkrankungen.
- 3 Eine Reihe von Studien, bisher meist an Tieren, lassen hoffen, dass manche dieser Krankheiten und Defekte gemildert werden können, wenn man das mikrobielle Gleichgewicht im Darm normalisiert.

mittel und Präparate mit speziellen Bakterien und Hefen bezeichnet.

Auf Grund dieser Erfahrung fragen sich Mediziner, inwieweit Wechselwirkungen zwischen Darm und Gehirn auch bei gesunden Menschen eine Rolle spielen. Und sie überlegen, ob die Darmflora bei manchen anderen Erkrankungen des Zentralnervensystems ebenfalls aus dem Gleichgewicht geraten ist. Aber wie sollen Bakterien vom Bauch her auf das Gehirn Einfluss nehmen können?

Diese Hintergründe erforschen Wissenschaftler auf zwei Wegen. Sie arbeiten entweder mit keimfreien – axenischen (nach griechisch: xenos = der Fremde, der Gast) – Nagetieren, die keine Darmflora besitzen. Oder sie manipulieren gezielt eine bestehende Mikrobiota von Tier oder Mensch. Dazu setzen sie etwa Antibiotika ein, was die Bakterienzusammensetzung gravierend verändern kann. In manchen Studien erproben sie die Auswirkungen zugeführter Prä- oder Probiotika beziehungsweise ausgewählter spezieller Bakterien. Manchmal übertragen sie sogar Kotextrakte.

Völlig steril gehaltene Tiere zeigen neben typischen Fehlfunktionen von Organen einige Verhaltensabweichungen. Die

Frage lautet, inwieweit sich beides mit bestimmten Bakterien korrigieren lässt. Wohl am auffälligsten ist die übermäßige Stressanfälligkeit solcher Nager. Das entdeckte 2004 ein Forscherteam um Nobuyuki Sudo von der Universität von Kyushu (Japan). Es sperrte Mäuse eine Stunde lang in einem engen Gefäß ein. Direkt nach dieser Behandlung hatten keimfreie Tiere doppelt so viel vom Stresshormon Kortikosteron gebildet wie Artgenossen mit normaler Darmbesiedelung. Wissenschaftler von der McMaster University in Hamilton (Kanada) und vom University College Cork (Irland) konnten den Effekt bestätigen. Wir selbst fanden ähnliche Unterschiede später bei Ratten.

### **Emotionalität abmildern**

Die Stressreaktion in belastenden Situationen gleicht sich der von normal gehaltenen Artgenossen an, wenn bislang axenische Mäuse und Ratten probiotische Bakterien erhalten. Das belegen Studien von 2011 und 2012, zum einen von Javier Bravo und Kollegen in Cork, zum anderen von Afifa Ait-Belgnaoui, die in Toulouse beim dortigen Institut national de la recherche agronomique (INRA) arbeitet. Somit wirkt

eine Darmmikrobiota offenbar emotional ausgleichend.

Auf Verhaltensebene äußert sich eine Reaktion auf Stress durch Unterschiede etwa in der Kampf- oder Fluchtbereitschaft sowie in der Ängstlichkeit. Besonders für Letzteres gibt es bewährte, viel erprobte Tests für Nager. Zum Beispiel setzt man die Tiere hellem Licht aus oder bringt sie auf eine freie Fläche, wo sie sich nirgends verstecken können, und beobachtet, was sie dann machen: wie lange sie erstarren, ob sie vorsichtig die Umwelt erkunden und so weiter. Solche Situationen lassen sich in vielfältiger Weise abwandeln und durch Wahl der äußeren Parameter mehr oder weniger Furcht einflößend gestalten. Tiere ohne Darmflora benehmen sich dabei fast immer ungewöhnlich. Allerdings ist das Verhalten artabhängig und sogar je nach Zuchtstamm verschieden. Es weist nicht einmal stets in dieselbe Richtung, ist also insgesamt nicht so eindeutig wie die Stresshormonwerte. Deswegen diskutieren Experten die Ergebnisse teils noch kontrovers. Immerhin pflegt sich das Verhalten von keimfreien Tieren in Angst einflößenden Situationen stets zu normalisieren, wenn man ihnen eine Darmflora verabreicht.

Dass auch beim Menschen Darmbakterien Emotionen beeinflussen können, zeigten 2013 die Medizinerin Kirsten Tillisch und ihre Kollegen von der University of California in Los Angeles. In ihrer Studie nahmen Frauen einen Monat lang einen mit speziellen Probiotika angereicherten Joghurt zu sich. Die Maßnahme bewirkte, dass bestimmte Hirnregionen von ihnen auf negativ behaftete Stimuli, etwa furchtsame oder wütende Gesichter, weniger stark reagierten als bei Frauen der Vergleichsgruppe. Unter anderem maßen die For-

scherinnen dabei per Magnetresonanztomografie veränderte neuronale Aktivitäten in Gebieten, die Sinneseindrücke verarbeiten beziehungsweise Emotionen kontrollieren.

Im gleichen Jahr wies das Team von Timothy Dinan aus Cork soziale Defizite bei Mäusen ohne Darmflora nach. Die Nager nehmen weniger Kontakt auf und meiden Fremde stärker als normalerweise. Wenn sie die Wahl haben, ziehen sie sich lieber in eine leere Kammer zurück, als einen Raum aufzusuchen, in dem schon ein Artgenos-

se sitzt, wie andere Mäuse es machen würden. Notfalls bevorzugen sie ein ihnen bekanntes Tier, statt sich wie sonst zuerst mit einem fremden zu befassen. Offensichtlich haben sie übermäßig viel Angst vor Neuem und wenig sozialen Antrieb. Erhalten dieselben Mäuse dann Darmbakterien, wird ihr soziales Verhalten bald ganz normal. Wir selbst beobachteten 2014 bei Ratten: Axenische Tiere meiden nach Möglichkeit fremde Artgenossen, während solche mit Darmflora eher Kontakt suchen.

#### PROBIOTIKA GEGEN STRESS

**Mäuse und Ratten ohne Darmflora benehmen sich in herausfordernden und belastenden Situationen anders als Artgenossen mit vorhandener Mikrobiota. Sie bilden dann außerdem deutlich mehr Kortikosteron, ein Stresshormon. Beides gibt sich, wenn man den Tieren eine Darmflora an gedeihen lässt. Dafür genügt schon die Gabe von Probiotika, insbesondere bestimmten Laktobakterien. Allerdings muss das in einer sehr frühen Entwicklungsphase geschehen. Je ängstlicher ein Tier, umso länger zögert es, von einer Plattform zu springen.**



Welche Mechanismen dahinterstehen, wissen die Forscher zwar noch nicht im Einzelnen. Jedoch gibt es bereits Hinweise auf diverse Unterschiede insbesondere auf Molekülebene. Unter anderem scheinen neuronale Botenstoffe (Neurotransmitter wie Dopamin, Serotonin oder Noradrenalin) und Nervenwachstumsfaktoren betroffen. Deren Konzentration verändert sich in einigen Hirnregionen, wenn bislang keimfreie Tiere Probiotika erhalten.

Es liegt von daher nahe, auch für einige neuronale Entwicklungsstörungen und psychische Erkrankungen Verbindungen mit der Darmflora zu prüfen. Im Fall einer hepatischen Enzephalopathie, die komplexe neuropsychiatrische Symptome hervorruft, sind solche Effekte wie gesagt erwiesen. Für andere Erscheinungen, beispielsweise affektive Störungen oder Behinderungen aus dem Autismus-Spektrum, gibt es zumindest schon zahlreiche Hinweise darauf. Wie mehrere Studien nachwiesen, unterscheidet sich die Darmflora autistischer Kinder von der anderer in bestimmter Weise. Das lässt sich etwa an der Stoffwechselaktivität der Mikrobiota des Darms zeigen, was an dafür typischen Spuren im Stuhl und auch im Urin erkenn-

bar ist. Allerdings leiden viele betroffene Kinder häufig an Magen-Darm-Störungen und bekommen deswegen in jungen Jahren öfter Breitbandantibiotika oder müssen streng Diät halten. Schon das allein mag für das bakterielle Ungleichgewicht im Darm verantwortlich sein.

Dennoch spricht eine 2013 erschienene Studie dafür, dass die innere Mikrobiota bei Autismus eine Rolle spielen könnte. Ein Forscherteam um Sarkis Mazmanian am California Institute of Technology (Caltech) in Pasadena hat Mäuse untersucht, die autismusähnliche Symptome zeigen. Sie ziehen sich sozial zurück, fallen durch stereotype Bewegungen auf, sind besonders ängstlich und haben sogar Defizite in der stimmlichen Kommunikation. Aber auch die Zusammensetzung und die Stoffwechselaktivität ihrer Darmflora weisen Besonderheiten auf, die durchaus an diejenigen bei autistischen Kindern erinnern. Als die Forscher solche Mäuse mit einem Stamm von *Bacteroides fragilis* behandelten, normalisierte sich deren Mikrobiota – und zugleich wurden die Verhaltenssymptome schwächer.

Ein paar Ergebnisse dieser Art liegen sogar schon für Menschen vor. So führten Richard Sandler vom Rush University Medi-

cal Center in Chicago und Sydney Finegold von der University of California in Los Angeles mit ihren Mitarbeitern bereits im Jahr 2000 eine klinische Studie an einigen vier bis sieben Jahre alten autistischen Kindern durch, bei denen sich die Behinderung erst relativ spät, mit über eineinhalb Jahren, gezeigt hatte. In diesen Fällen bestand der Verdacht, dass frühere umfangreiche Antibiotikabehandlungen der Darmflora zugesetzt hatten. Die Mediziner gaben den Kindern das Antibiotikum Vancomycin, das nur bestimmte Gruppen von Darmbakterien angreift, die bei Autisten vermehrt vorkommen (wie übrigens auch bei den »autistischen« Mäusen). Danach wurden die Verhaltensauffälligkeiten der Kinder schwächer, und ihre Ausdrucksfähigkeit nahm zu. Diese postulierten Zusammenhänge wirklich zu belegen und zu verstehen, wird jedoch noch viele Untersuchungen erfordern.

### **Probiotika gegen Depression?**

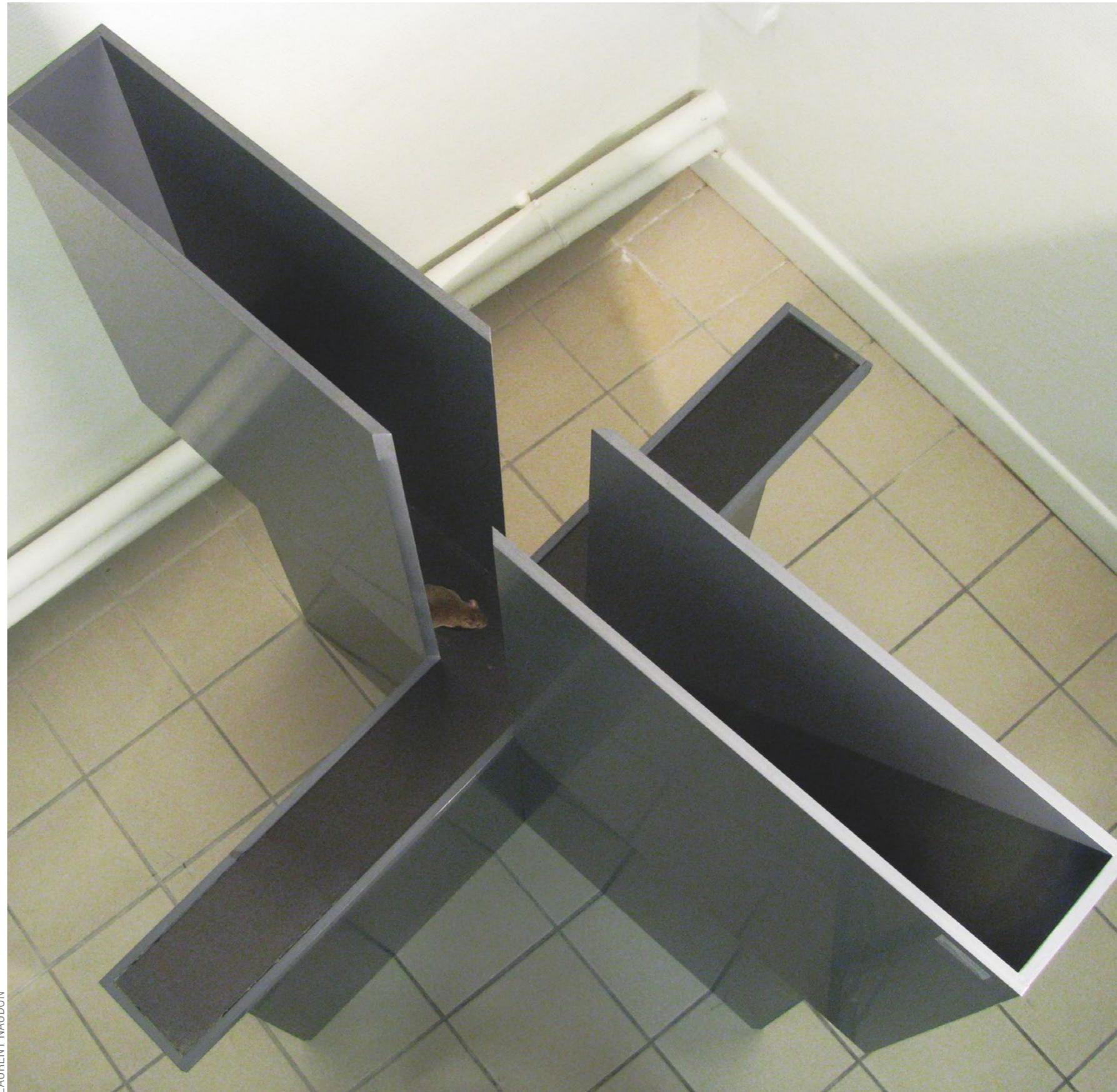
Wie steht es um affektive Störungen, beispielsweise Depressionen? Bei Nagetieren kann an Schwermut erinnerndes Verhalten auftreten, wenn sie früh von der Mutter getrennt werden oder wenn man bei erwach-

senen Tieren den Geruchssinn ausschaltet, der für die soziale und Umweltorientierung dieser Arten besonders wichtig ist. Dass in solch einem Zustand die Zusammensetzung der Darmflora nicht stimmt, haben mehrere Arbeiten nachgewiesen.

Für Menschen zeigten Forscher der Shimane-Universität in Izumo (Japan) 2012, dass das Antibiotikum Minocyclin (ein Tetracyclin) Depressionssymptome lindern kann: Traurigkeit, Schlaflosigkeit und Angst. Die Darmflora der Patienten haben die japanischen Forscher allerdings nicht näher untersucht. So wissen wir nicht, ob die Besserungen auf Veränderungen an dieser Stelle zurückgingen oder auf die entzündungshemmenden und sonstigen für Neurone günstigen Eigenschaften des Medikaments. Jedoch profitieren depressive Patienten anderen klinischen Studien zufolge von Probiotika: Die Ängste gehen zurück, die Stimmung wird besser, und der emotionale Zustand stabilisiert sich.

#### **ANGST VOR UNBEKANNTEM**

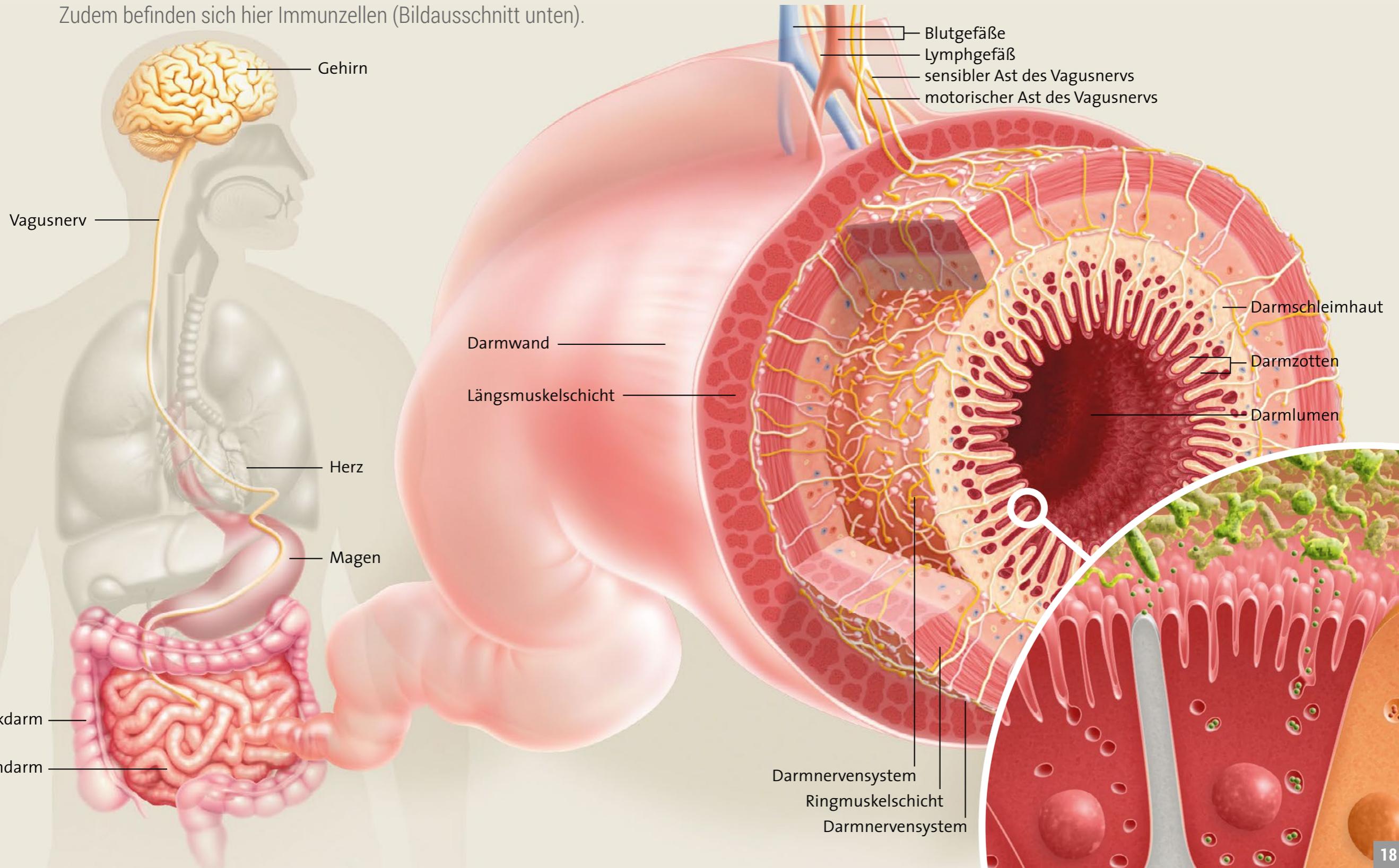
**Ein ängstliches Tier zögert auch länger, sich in die hellen und freien Bereiche einer Testvorrichtung vorzuwagen.**

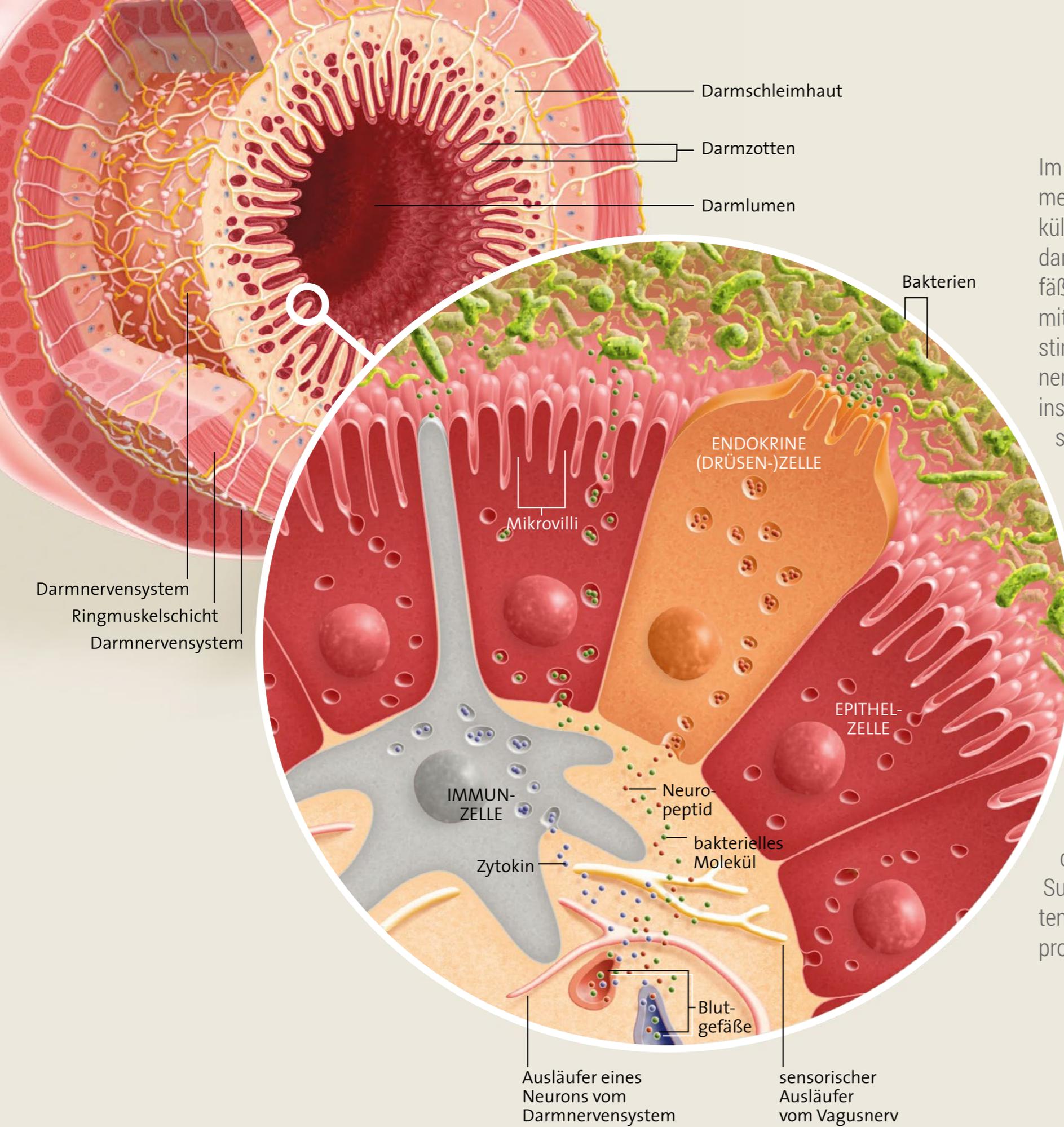


LAURENT NAUDON

# Kontakte der Darmflora zum Gehirn

Die Darmwand besteht aus mehreren Schichten (rechts im großen Bild). Von der innersten, der Schleimhautschicht, ragen unzählige Zotten in das Darmlumen hinein. Auf ihnen sitzen die Epithelzellen, die Verdauungssekrete und Schleim bilden und Nahrungsstoffe aufnehmen. Darunter werden die Zotten von vielen feinen Blutgefäßen und Nervenenden durchzogen. Zudem befinden sich hier Immunzellen (Bildausschnitt unten).





Im Prinzip kann die Darmflora das Gehirn auf mehreren Wegen beeinflussen. Bakterielle Moleküle können Darmepithelzellen passieren und dann direkt in etwas tiefer liegende feine Blutgefäße übertreten, von denen aus die Substanzen mit dem Blutstrom ins Gehirn gelangen. Oder sie stimulieren Ausläufer von sensorischen Neuronen des »Darmnervensystems«, die daraufhin insbesondere via Vagusnerv Signale zum Gehirn schicken. Des Weiteren aktivieren Moleküle von Darmbakterien Drüsenzellen (endokrine Zellen), die zwischen den Epithelzellen liegen; diese schütten daraufhin in die Darmschleimhaut Neuropeptide aus, die ebenfalls auf den beiden beschriebenen Wegen wirken können. Auf Moleküle der Darmflora reagieren auch Immunzellen in der Darmschleimhaut, die Ausläufer zwischen die Epithelzellen strecken; sie bilden dann entzündungsfördernde Zytokine, die im Gehirn weitere Entzündungskaskaden auslösen können. Falls das Darmepithel bei Krankheit oder stressbedingt durchlässig wird, gelangen bakterielle Substanzen noch leichter in die tieferen Schichten. So kommen etwa auch giftige Zersetzungsprodukte in den Körper.

Darmnervensystem  
Ringmuskelschicht  
Darmnervensystem

Darmschleimhaut  
Darmzotten  
Darm-lumen

Bakterien

ENDOKRINE (DRÜSEN-)ZELLE

Mikrovilli

EPITHEL-ZELLE

IMMUN-ZELLE

Neuro-peptid

bakterielles Molekül

Zytokin

Blut-gefäße

Ausläufer eines Neurons vom Darmnervensystem

sensorischer Ausläufer vom Vagusnerv

Hierzu gibt es wiederum vergleichbare Befunde an Nagern. Die Gabe des Probiotikums *Bifidobacterium infantis* hilft Ratten, die vorzeitig der Mutter entrissen wurden, gegen »depressive« Zustände. Und bemerkenswerterweise werden sie nicht nur agiler, sondern es normalisieren sich auch verschiedene physiologische Parameter, die vorher ungewöhnlich waren. Dazu zählen Immunfunktionen und die des Neurotransmitters Noradrenalin. An diesem Botenstoff mangelt es bei einer Depression häufig.

Obwohl der Nutzen einer Behandlung mit speziellen Bakterien gegen Depressionen längst nicht zweifelsfrei belegt ist, spricht die Gruppe um Timothy Dinan aus Cork bereits von einer möglichen neuen Klasse von Probiotika: den »Psychobiotika«. Das wären lebende Mikroorganismen für den Darm, die psychiatrische Symptome abschwächen helfen – indem sie Moleküle bilden, die direkt oder indirekt über Zwischenschritte auf das Gehirn wirken.

Aber wie könnte eine Brücke zwischen Darm und Gehirn aussehen? Genaues ist auch dazu nicht bekannt, jedoch gibt es Anhaltspunkte. Grundsätzlich kommen Moleküle aus zwei Quellen in Frage: zum

einen Stoffwechselprodukte der Bakterien, die diese in den Darm abgeben, etwa Fettsäuren, die bei Fermentierungsprozessen im Zuge der Verdauung anfallen; zum anderen Moleküle von Hülle, Wimpern oder Flagellen der Bakterien. Beide Typen von Molekülen könnten auf verschiedene Weise – direkt oder über Vermittler – zum Zuge kommen. Manche mögen ins Blut gelangen und damit selbst direkt zum Gehirn. Teils könnten sie jedoch feine Nervenenden in der Darmwand aktivieren, die dann über den Vagus-Eingeweidenerv mit dem Gehirn kommunizieren. Oder sie regen Zellen der Darmschleimhaut an, ihrerseits Stoffe ins Blut oder an die Nervenenden abzugeben.

### **»Autismus« durch Fettsäuren von Darmbakterien**

Allein an Molekülen, die direkt zum Gehirn transportiert werden könnten, liefern Darmbakterien bereits eine reiche Palette. Durch Infektionen oder Antibiotikabehandlungen, die auf die Darmflora Einfluss nehmen, können manche Substanzen im Übermaß entstehen, die außerhalb des Darms giftig wirken. Bei der erwähnten hepatischen Enzephalopathie wird der Kör-

per unter anderem mit Ammoniak und kurzkettigen Fettsäuren überschüttet, was besonders das Gehirn nicht verträgt. Forscher um Derrick MacFabe von der University of Western Ontario in London (Kanada) konnten 2010 bei Ratten vorübergehend »autistisches« Verhalten hervorrufen, indem sie in deren Gehirn kurzkettige Fettsäuren bakteriellen Ursprungs sowie bestimmte Abkömmlinge davon injizierten, wie Azetat oder Propionat.

Mehr noch: Darmbakterien bilden Moleküle, die menschlichen Neurotransmittern gleichen. Ob diese direkt Nervenenden in der Darmschleimhaut aktivieren, ist noch nicht nachgewiesen. Man weiß allerdings, dass Nervenbahnen an der Kommunikation zwischen Darmflora und Gehirn teilnehmen. Irgendwie müssen die Bakterien also auf das Nervensystem in der Darmwand wirken, das über den Vagusnerv Kontakt zum Gehirn hat. Laut mehreren Studien an Mäusen nimmt die Erregbarkeit von sensorischen Neuronen des Darms bei Zufuhr probiotischer Bakterien ab. 2011 wurde auch nachgewiesen, dass bei durchtrenntem Vagusnerv manche der sonst nach Probiotikagabe beobachteten positiven Veränderungen im Verhalten

und bei Stresssituationen nicht stattfinden. Dazu zählen Verbesserungen der Ängstlichkeit bisher axenischer Mäuse, die eine Darmflora erhalten.

Nach anderen Untersuchungen wirken nicht alle Moleküle der Darmbakterien selbst direkt auf die Nervenenden im Darm ein. Manche davon beeinflussen endokrine Zellen in der Darmwand. Diese Drüsenzellen bilden daraufhin Neuropeptide, die nun ihrerseits Neuronenaktivitäten verändern. Das kann vor Ort im Darm geschehen, aber via Blutkreislauf auch im Gehirn. Unter anderem helfen die Neuropeptide, Sättigungsgefühle und Angstreaktionen zu regulieren.

Die Darmdrüsenzellen stehen mit den Bakterien über fingerartige Ausstülpungen, die ins Darmlumen hineinragen, in direktem Kontakt. Auf diesen Fingern tragen sie molekulare Rezeptoren. Letztere lassen sich in Zellkulturen von Molekülen aus der Bakterienhülle aktivieren, woraufhin die sekretorischen Zellen das für die Verdauungsorgane wichtige Peptid Cholecystokinin absondern: ein Neurohormon, das im Gehirn zum Beispiel beim Sättigungsgefühl eine Rolle spielt. Ein anderes vielseitiges Molekül, das Neu-

ropeptid Y, nimmt im Blut von Ratten zu, wenn die Nager mit einer Mischung von Prä- und Probiotika gefüttert werden. Dieses Neuropeptid hilft unter anderem, Hungergefühl und Angst zu steuern. Nach einer 2011 veröffentlichten Studie bilden Mäuse mehr Hirnrezeptoren dafür aus, wenn ihre Mutter sie in den ersten Wochen sehr fürsorglich pflegt. Solche Tiere können später besser mit Stress und Angst umgehen.

### **Gut eingestellte Darmflora: Hilfreich für gesunde Hirnentwicklung**

Die Mikrobiota im Darm beeinflusst sogar die Schmerzempfindlichkeit. Wenn Nager einen probiotischen Stamm der Bakterienart *Lactobacillus acidophilus* zu sich nehmen, wächst die Anzahl von Rezeptoren für Opiate und Cannabinoide auf den endokrinen Zellen des Darms. Das setzt zugleich die Schmerzempfindung der Tiere herab – doch auf welche Weise, bleibt zu untersuchen.

Überdies manipuliert die Darmflora Immunzellen in der Darmschleimhaut. Herrscht im Verdauungsorgan ein bakterielles Ungleichgewicht oder machen sich pathogene Bakterien breit, bilden diese

Zellen unter bestimmten Umständen Zytokine, die Entzündungen hervorrufen. Manchmal erreichen solche Moleküle das Gehirn und lösen dort die Produktion anderer entzündungsfördernder Zytokine durch hirneigene Zellen der Mikroglia aus. Dabei gerät das Nervengewebe in Mitleidenschaft. Infolgedessen treten Verhaltensänderungen auf, wie kein Interesse an der Umwelt, sozialen Kontakten und Fressen oder sogar kognitive Störungen.

Bestimmte probiotische Bakterien, so zeigten Studien an Ratten, helfen dagegen. Dank ihnen sinkt die Konzentration der betreffenden Zytokine im Blut, und gewisse notwendige Neurotransmitter in der Hirnrinde werden nicht mehr so schnell abgebaut. Eine andere Untersuchung erwies: Wenn die Tiere Stresssituationen ausgesetzt sind, kann *Lactobacillus farciminis* dafür sorgen, dass die Menge entzündungsfördernder Zytokine im Gehirn nicht so rasch ansteigt. Vermutlich wirken die Bakterien einer zunehmenden Durchlässigkeit der Darmwand infolge von Stress entgegen – wodurch weniger bakterielle Bestandteile zu Immunzellen gelangen, die dann keine Entzündungsstoffe mehr herstellen.

Insgesamt wissen wir noch viel zu wenig über die Rolle der Darmflora bei psychischen Erkrankungen und Hirnentwicklungsstörungen. Für einige von ihnen besteht bereits der Verdacht, dass die Zusammensetzung der Darmbakterien dabei zumindest in manchen Fällen eine Rolle spielt: etwa beim Autismus-Spektrum, bei affektiven Störungen wie Depressionen und bei extremen Stimmungsschwankungen, bei Angststörungen oder bei pathologischem Essverhalten. Doch wir müssen die Mechanismen noch besser verstehen, mit denen unsere innere Mikrobiota mit dem Gehirn kommuniziert. Besonderes Augenmerk sollte der frühesten Kindheit gelten, in der sich diese Bakteriengemeinschaft aufbaut – und in der auch das Gehirn entscheidende Entwicklungen erfährt. Offenbar benötigen manche Hirnstrukturen zu ihrer Reifung eine gut eingestellte Darmflora. Wohl deswegen lässt sich die hohe Stressanfälligkeit axenischer Nagetiere mittels bestimmter Mikroben nur dann beheben, wenn die Behandlung bald nach der Geburt erfolgt.

Vor allem zur Darmflora von möglicherweise betroffenen Menschen gibt es längst

noch nicht genug Daten, um gute Therapien zu entwickeln. Hier hoffen wir auf weitere Fortschritte bei Metagenomanalysen. Damit würde eine Bestimmung unseres inneren Mikrobioms leichter. Bereits recht ermutigend sind die Studien an Nagetieren mit Pro- und Präbiotika. Kämen sogar Stuhlübertragungen als Behandlung in Frage? Eine Studie von 2011 stimmt optimistisch: Wissenschaftler um Premysl Bercik von der McMaster University in Hamilton (Ontario, Kanada) haben die Darmflora von Mäusen eines ängstlichen Stamms durch die einer forscheren Zuchtlinie ausgetauscht. Und wirklich machte das neue Innenleben die Tiere mutiger. ↩

(Spektrum der Wissenschaft, März 2016)

Crumeyrolle-Arias, M. et al.: Absence of the Gut Microbiota Enhances Anxiety-Like Behavior and Neuroendocrine Response to Acute Stress in Rats.

In: Psychoneuroendocrinology 42, S. 207 – 217, 2014

Gilbert, J. A. et al.: Toward Effective Probiotics for Autism and Other Neurodevelopmental Disorders.

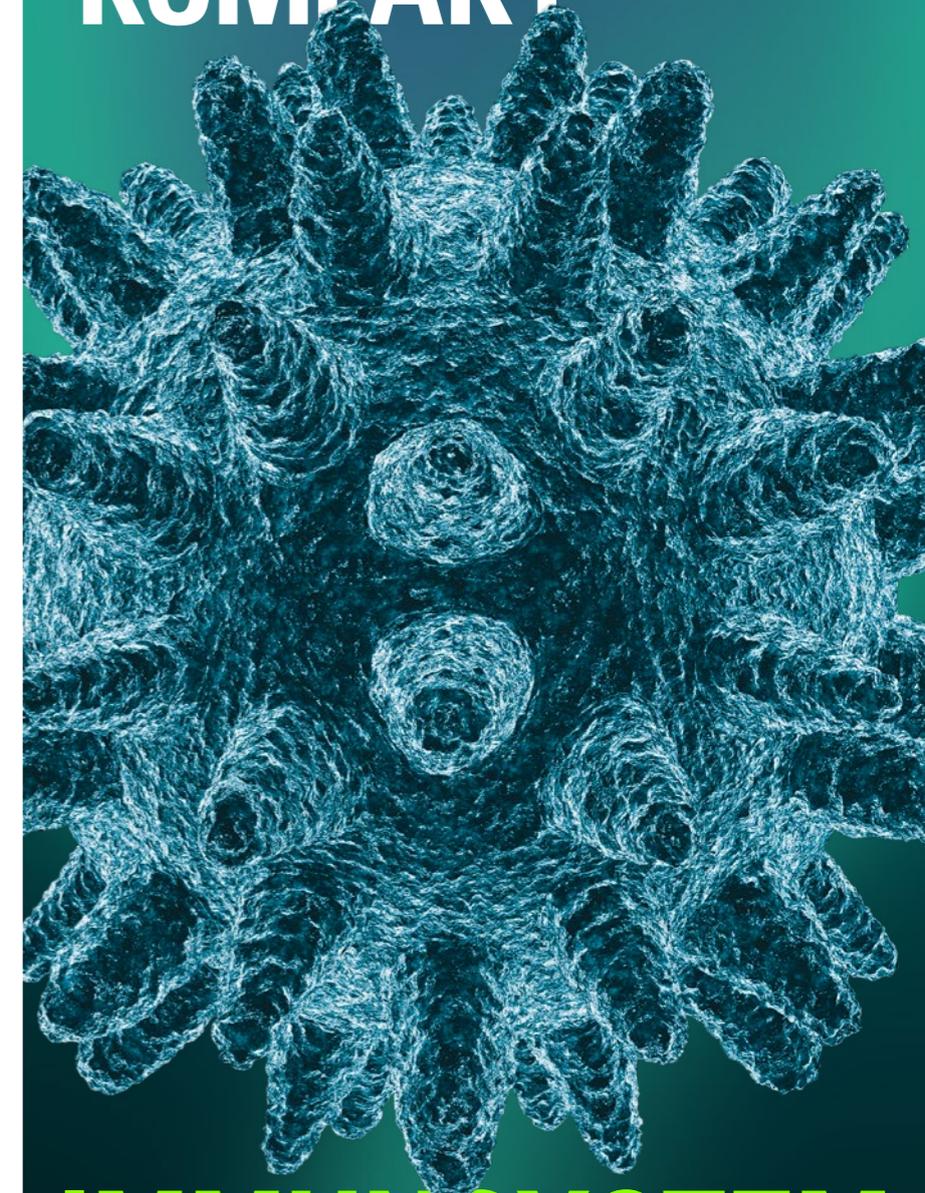
In: Cell 155, S. 1446 – 1448, 2013

Rabot, S. et al.: Impact of the Gut Microbiota on the Neuroendocrine and Behavioural Responses to Stress in Rodents.

In: Oilseeds and Fats, Crops and Lipids 23, D116, 2016

Spektrum  
der Wissenschaft

KOMPAKT



IMMUNSYSTEM

PASSKONTROLLE  
IM KÖRPER

FÜR NUR  
€ 4,99

HIER DOWNLOADEN



HIRNFORSCHUNG

# DIE DARM - HIRN - ACHSE

von Peter Andrey Smith

Mikrobiotik – Das Ökosystem im Darm beeinflusst  
unser Gehirn auf erstaunliche Weise.

**F**ast ein Jahr ist vergangen, seit Rebecca Knickmeyer die Teilnehmer ihrer Studie zum ersten Mal traf. Die Hirnforscherin von der University of North Carolina in Chapel Hill beobachtet, wie sich 30 Neugeborene innerhalb eines Jahres in krabbelnde, neugierige Kleinkinder verwandeln. Diese Entwicklung begleitet sie mit einer Reihe von Tests, die das Verhalten und das Temperament der Kleinen auf die Probe stellen, sowie mit bildgebenden Verfahren, die einen Blick auf die Vorgänge im Gehirn erlauben.

Bei einem Experiment etwa verschwindet die Mutter zunächst aus dem Raum, um anschließend mit einem Fremden zurückzukommen. Bei einem anderen werden den Kindern nach und nach immer furchterregendere Halloweenmasken gezeigt. In einer weiteren Untersuchung sollen die Kleinen friedlich schlafen, damit ein lärmender Kernspintomograf ihr Gehirn scannen kann – das funktioniert nämlich nur, wenn die Probanden regungslos daliegen.

Neben den Vorgängen im kindlichen Gehirn interessiert sich die Forscherin aber noch für etwas ganz anderes: für die Zu-

sammensetzung des Mikrobioms im Stuhl, also die gesamte Darmflora mit all den Bakterien, Viren und anderen Mikroorganismen, die im Darm leben. Ihr Projekt, liebevoll als »the poop study« (die »Kacka-Studie«) bezeichnet, geht der Frage nach, ob das Ökosystem in unserem Darm auch die Hirnentwicklung und das Verhalten beeinflusst.

Genau darauf deutet nämlich eine wachsende Zahl an Studienergebnissen hin. Sie stammen hauptsächlich von Versuchstieren, die in steriler Umgebung aufgezogen wurden. Für den Menschen gibt es bisher nur wenige Daten. Zwar ist bekannt, dass Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts oft mit psychischen und neurologischen Störungen einhergehen, etwa mit Ängsten, Depressionen, Autismus und Schizophrenie. Allerdings sind das nur Zusammenhänge, die Wirkrichtung ist unklar.

»Kausalität ist ein großes Problem bei diesen Untersuchungen«, sagt der Mikrobiologe Rob Knight von der University of California in San Diego. »Es ist schwer festzustellen, ob eine unterschiedliche Darmbesiedelung die Ursache oder die Folge einer Erkrankung ist.« Zwar gibt es erste Hinweise darauf, über welche Mechanismen

AUF EINEN BLICK

## Vom Bauch zum Kopf

- 1 Die Gesamtheit der Mikroorganismen in unserem Darm, das Mikrobiom, wirkt auch auf die Hirnentwicklung ein und könnte eine Rolle bei psychischen und neurodegenerativen Erkrankungen spielen.
- 2 Studien an keimfrei aufgezogenen Mäusen legen nahe, dass Darmbakterien das Verhalten beeinflussen, die Stabilität der Blut-Hirn-Schranke ändern und möglicherweise an Krankheiten wie multipler Sklerose beteiligt sind.
- 3 Die genauen Mechanismen, über die Darm und Hirn aufeinander einwirken, sind noch unklar. In Frage kommen Hormone ebenso wie Immunproteine und Abbauprodukte aus dem Stoffwechsel der Mikroorganismen.

sich Darmbakterien und Gehirn wechselseitig beeinflussen. Wie bedeutsam diese Prozesse für die Gesundheit sind, weiß aber noch niemand. Trotzdem behaupten die Produzenten von Nahrungsergänzungsmitteln bereits lautstark, Probiotika – also Lebensmittel mit Bakterien, die angeblich die Verdauung unterstützen – würden auch unser Wohlbefinden steigern. Gleichzeitig investieren Pharmafirmen immer größere Summen in die Forschung zum Darmmikrobiom und den von ihm freigesetzten Substanzen.

Wissenschaftler beginnen jedoch erst damit, Licht ins Dunkel bringen. Seit 2014 hat das US-amerikanische National Institute of Mental Health (NIMH) sieben Pilotstudien zur so genannten Darm-Hirn-Achse mit jeweils bis zu einer Million US-Dollar finanziert, darunter Knickmeyers Baby-Untersuchung. Die Europäische Union fördert ebenfalls Projekte mit Millionenbeträgen, etwa »MyNewGut«, in dem Ernährungsempfehlungen für bessere Gesundheit und Hirnfunktionen entwickelt werden sollen.

Erste Forschungsergebnisse lassen erahnen, wie riesig und komplex das System ist, über das die Darmflora das Gehirn be-

einflusst. Hormone spielen dabei ebenso eine Rolle wie Moleküle aus dem Immunsystem und Abbauprodukte aus dem Stoffwechsel der Darmbakterien. »Im Moment gibt es mehr Spekulationen als verlässliche Daten«, sagt Knickmeyer. »Unklar ist zudem, welche Untersuchungsmethoden auf diesem Gebiet als Goldstandard gelten sollen. Wir probieren vieles erst noch aus.«

### **Fördert Reizdarm Depressionen?**

Bis zu Beginn des 21. Jahrhunderts dachte kaum jemand, dass Mikroorganismen, auch Mikroben genannt, mit dem Gehirn interagieren könnten – mit Ausnahme von Krankheitserregern, die die Blut-Hirnschranke überwinden. Sie ist eine Art zelluläre Mauer, die das zentrale Nervensystem vor Infektionen und Entzündungen schützt. Dringen allerdings trotzdem einmal Pathogene ins Gehirn ein, können sie sogar das Verhalten verändern. So führt das Tollwutvirus beispielsweise zu Aggressionen, Agitiertheit und Furcht vor Wasser.

Im Jahr 2000 wurde das öffentliche Trinkwassersystem der kanadischen Siedlung Walkerton in der Provinz Ontario bei einer Flutwelle mit bakteriellen Erregern wie *Escherichia coli* und *Campylobacter je-*

*juni* verunreinigt. Mehr als 2300 Bewohner litten an schweren Magen-Darm-Infektionen, viele von ihnen entwickelten anschließend ein chronisches Reizdarmsyndrom. Der Gastroenterologe Stephen Collins von der McMaster University in Hamilton leitete ein Projekt, bei dem die Bewohner von Walkerton über acht Jahre hinweg begleitet und befragt wurden. Dabei zeigte sich: Hatten die Probanden bereits vor dem Ausbruch der ersten Infektion an Ängsten oder Depressionen gelitten, erhöhte dies das Risiko, acht Jahre später immer noch an chronischem Reizdarm erkrankt zu sein.

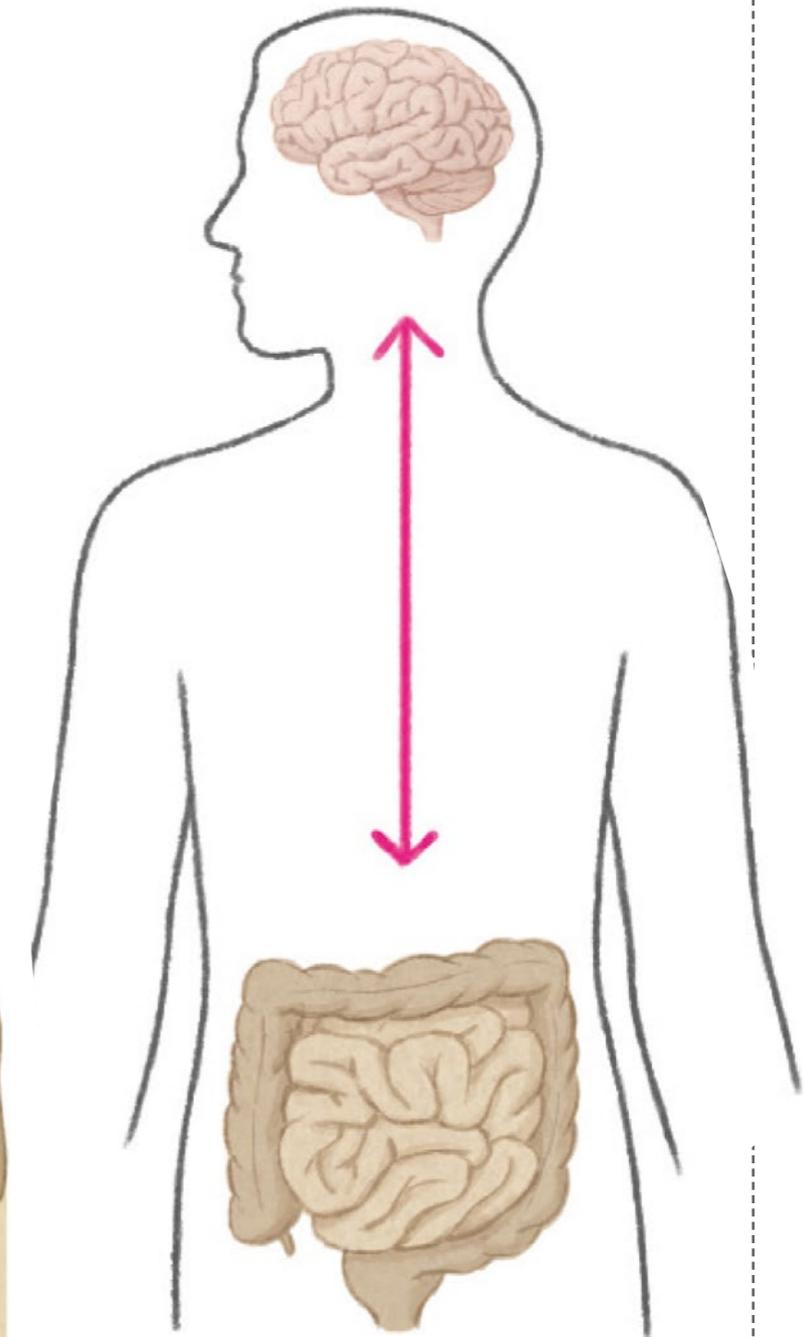
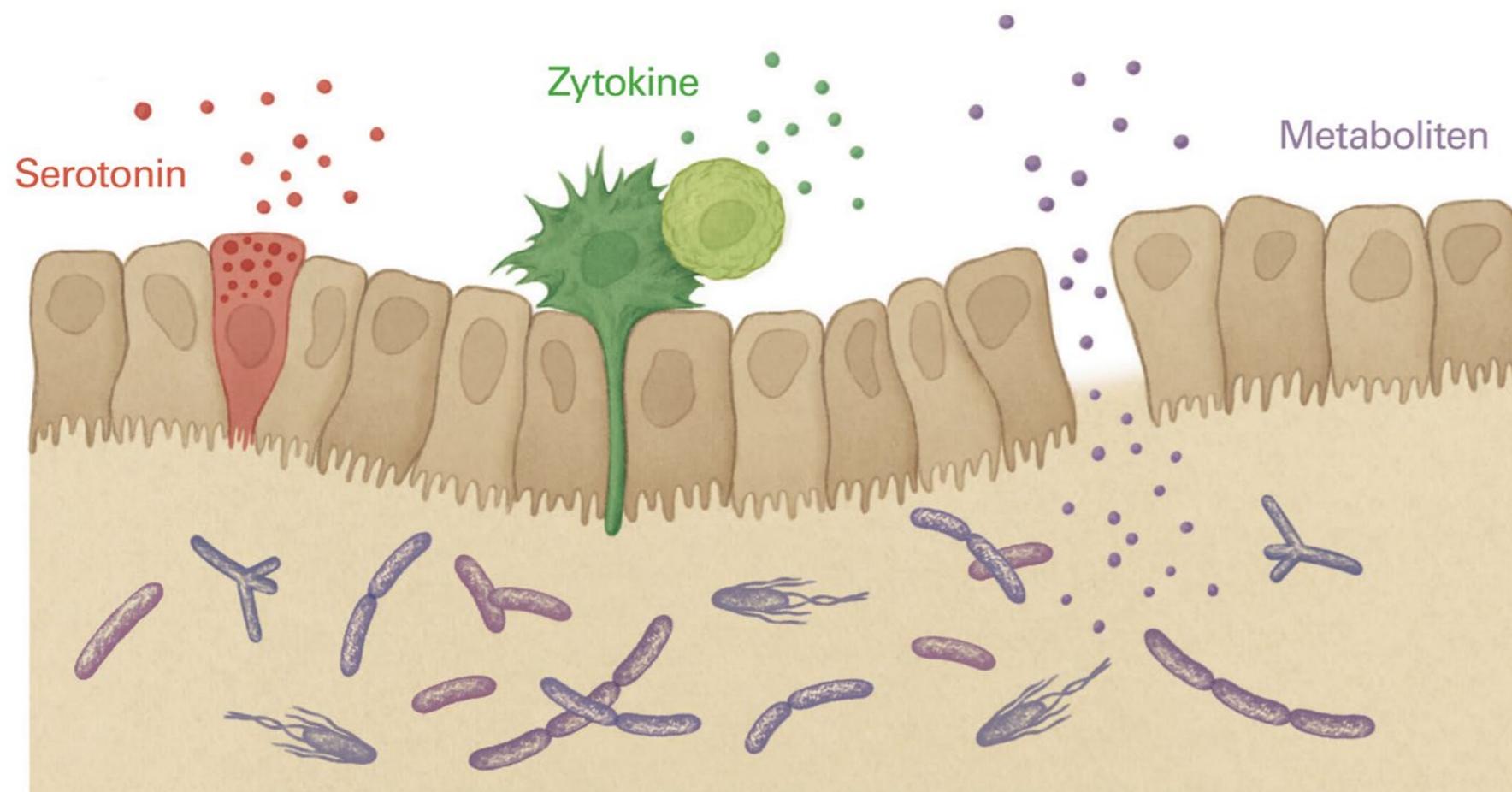
Auch Collins' Kollege Premysl Bercik war von den Befunden fasziniert. Er fragte sich, ob psychische Symptome im Umkehrschluss durch schwelende Entzündungen mitverursacht werden – oder gar durch ein aus dem Gleichgewicht geratenes Mikrobiom. Gemeinsam mit Collins und weiteren Wissenschaftlern versuchte er, diese Frage zunächst bei Mäusen zu klären.

Für eine 2011 veröffentlichte Arbeit übertrug das Team Proben der Darmflora zwischen verschiedenen Mäusegruppen. Wie sich herausstellte, veränderte das spezifische Verhaltensweisen der Tiere. Eher schüchterne Mäuse wurden zum Beispiel

# Wie Bakterien mit dem Gehirn kommunizieren

Die genauen Mechanismen, über die sich Darm und Hirn gegenseitig beeinflussen, sind noch unbekannt. Forscher gehen verschiedenen Hypothesen nach: So produzieren Zellen in der Darmwand den größten Teil des peripher, also außerhalb des Gehirns, verfügbaren Serotonins, eines wichtigen Neurotransmitters. Das periphere Serotonin könnte möglicherweise den Serotoninspiegel und damit die Signalverarbeitung im

Gehirn beeinflussen. Das Mikrobiom interagiert auch mit dem Immunsystem und reguliert beispielsweise die Aktivität von Zytokinen. Diese Proteine sind an Entzündungsprozessen im Gehirn beteiligt – somit könnten Mikroorganismen und Nervenleiden wie multiple Sklerose zusammenhängen. Stoffwechselprodukte der Mikroben, so genannte Metaboliten, scheinen zudem die Struktur der Blut-Hirn-Schranke zu verändern.



neugieriger, nachdem sie das Mikrobiom von abenteuerlustigeren Artgenossen erhalten hatten. »Die Mikroorganismen scheinen das Verhalten ihres Wirts zu bestimmen, und zwar ziemlich deutlich«, sagt Bercik.

In anschließenden Versuchen verpflanzten die Forscher Stuhlbakterien von Menschen mit Reizdarmsyndrom und Angstzuständen in den Darm von Mäusen. Die noch unveröffentlichten Daten sprechen dafür, dass die Nagetiere sich daraufhin ängstlicher verhalten als jene, die Darmbakterien von gesunden Personen übertragen bekamen.

Die meisten Experimente dieser Art laufen unter relativ unnatürlichen Bedingungen ab: mit so genannten gnotobiotischen, also keimfrei aufgezogenen Mäusen. Die Tiere werden per Kaiserschnitt auf die Welt gebracht, um zu verhindern, dass sie Mikroorganismen aus dem Geburtskanal der Mutter aufnehmen. Denn bereits während einer natürlichen Geburt besiedeln erste Bakterien den Darm des Neugeborenen. Anschließend wachsen die Mäuse in sterilen Isolatoren auf; sie fressen gereinigte Nahrung und atmen gefilterte Luft. So sind sie größtenteils abgeschirmt von den vie-

len Bakterien, mit denen sie bei normaler Haltung oder in der Natur in Kontakt kommen.

Der Immunologe Sven Pettersson und die Neurowissenschaftlerin Rochellys Diaz Heijtz vom Karolinska-Institut in Stockholm berichteten 2013, dass keimfrei aufgezogene Mäuse sich in Laborversuchen weniger ängstlich verhalten als Mäuse mit natürlicher Darmflora. Allerdings ist eine gewisse Ängstlichkeit evolutionsbiologisch gesehen durchaus von Vorteil – besonders für ein kleines Säugetier mit vielen Fressfeinden. Das Verhalten der Mäuse normalisierte sich auch nicht mehr, nachdem sie in eine weniger sterile Umgebung umzogen; die Nachkommen dieser Tiere verhielten sich aber wieder ängstlicher. Somit muss es in der Entwicklung ein kritisches Zeitfenster geben, in dem natürlich vorkommende Mikroorganismen die Hirnentwicklung besonders stark beeinflussen.

Die Forscher untersuchten zudem das Gehirn der Mäuse. Bei keimfrei gehaltenen Tieren fanden sie in einer bestimmten Region, dem Striatum, einen schnelleren Abbau von Neurotransmittern wie Serotonin, die mit ängstlichem Verhalten in Zusammenhang stehen.

KURZ ERKLÄRT:

## Das Mikrobiom

**JEDEN MENSCHEN BESIEDELN** geschätzt 40 bis 100 Billionen Kleinstlebewesen oder Mikroben – darunter Bakterien, Viren und Pilze. Die meisten leben im Verdauungstrakt, andere auf der Haut, in Hautfalten und auf Schleimhäuten. Die Gesamtheit der Gene dieser Lebewesen wird Mikrobiom genannt, alle Organismen zusammen heißen auch Mikrobiota. Jeder Körper beherbergt in etwa so viele Mikroben wie eigene Zellen.

Die Befunde elektrisierten das Forschungsfeld regelrecht. Denn sie machten deutlich, dass es möglich ist, über die reine Beobachtung dieser Phänomene hinaus sogar die Mechanismen zu entdecken, mittels derer Darmbakterien das Gehirn beeinflussen. 2014 demonstrierte Pettersson mit Kollegen aus Schweden, den USA und Singapur, dass Stoffwechselprodukte der Bakterien im Darm die Physiologie der Blut-Hirn-Schranke verändern. Die Bakterien bauen komplexe Kohlenhydrate in kurzkettige Fettsäuren um, was eine ganze

Reihe von Folgen hat: Buttersäure, eine dieser Fettsäuren, verstärkt beispielsweise die Blut-Hirn-Schranke, indem sie die Verbindungen zwischen den Zellen festigt. Bei keimfrei aufgezogenen Mäusen ist die zelluläre Mauer daher durchlässiger als bei Tieren mit natürlich besiedeltem Darm.

Studien zeigen, dass Darmbakterien sogar die Konzentration bestimmter Botenstoffe im Körper beeinflussen können, die Neurone zur Verständigung untereinander nutzen. Einer Untersuchung der Biologin Elaine Hsiao von der University of California in Los Angeles zufolge etwa regen bestimmte Abbauprodukte des Mikrobioms Zellen in der Dickdarmwand dazu an, mehr Serotonin zu produzieren. Diese Entdeckung ist vor allem deshalb interessant, weil viele Antidepressiva darauf abzielen, dass mehr Serotonin im Gehirn verfügbar ist. Der Darm von Mäusen produziert rund 60 Prozent des peripheren Serotonins, beim Menschen sind es sogar mehr als 90 Prozent.

Wie die Gruppe vom Karolinska-Institut fand Hsiao bei keimfrei aufgezogenen Mäusen einen signifikant niedrigeren Serotoninspiegel im Blut. Dieser ließ sich durch die Übertragung von Sporen bilden-



ISTOCK / 1JOE

den Bakterien in den Darm heben, insbesondere von Clostridium-Keimen, die kurzkettige Fettsäuren aufspalten. In einem anderen Versuch wurden Mäuse, die über ein natürliches Mikrobiom verfügten, mit einem Antibiotikum behandelt, was auch die Darmbakterien angreift. Daraufhin verringerte sich ihre Serotoninproduktion. »Das verdeutlicht, dass es sich hierbei um eine

#### NEUGEBORENES BABY

**Bei einer natürlichen Geburt besiedeln anders als beim Kaiserschnitt Bakterien aus dem Geburtskanal das Baby. Dieser frühe Kontakt mit Mikroben bringt einigen Forschern zufolge gesundheitliche Vorteile.**

Ursache-Wirkungs- Beziehung handelt«, sagt Hsiao. Unklar sei aber noch, ob und wie sich die veränderten Serotoninspiegel im Darm auf die Gehirnaktivität auswirken – und ob ähnliche Mechanismen beim Menschen ablaufen.

Für den Neurowissenschaftler John Cryan vom University College Cork in Irland steht die Antwort fest. Gemeinsam mit Olivia O’Leary und weiteren Kollegen untersuchte er das Gehirn von steril aufgezogenen Mäusen und entdeckte, dass neu gewachsene Neurone im Hippocampus – einer Region, die für das Gedächtnis entscheidend ist – eher überleben als bei normal gehaltenen Tieren. Cryan kämpft dafür, die Darm-Hirn-Achse unter Neurowissenschaftlern, Psychopharmakologen und in der Öffentlichkeit bekannt zu machen. Er ist sich sicher: »All die grundlegenden Prozesse, die Hirnforscher teils ihr ganzes Leben lang studieren, werden offenbar von Darmmikroben beeinflusst.«

Im Oktober 2015 stellten er und seine Kollegen auf der Jahrestagung der US-amerikanischen Gesellschaft für Neurowissenschaft Daten zur Myelinisierung vor. Darunter versteht man den Vorgang, dass eine lipidreiche Schicht, die so genannte Mark-

scheide, um Nervenfasern herum wächst und diese elektrisch isoliert, was die Leitungsgeschwindigkeit verbessert. Den Forschern zufolge wird der Prozess von Darmbakterien beeinflusst, zumindest in bestimmten Teilen des Gehirns: Keimfrei aufgezogene Mäuse wiesen dickere Myelinschichten im präfrontalen Kortex auf.

Diese Beobachtung nährt den Verdacht, das Ökosystem im Darm könne sogar mit Krankheiten wie der multiplen Sklerose zusammenhängen, die durch die Demyelinisierung der Nervenfasern im Gehirn charakterisiert sind. Tatsächlich leiden keimfrei gehaltene Mäuse laut einer Studie von Biologen am California Institute of Technology in Pasadena seltener und in weniger schwerer Ausprägung an dieser Krankheit. Hierbei könnten Zytokine eine Rolle spielen, Proteine also, die Entzündungsmechanismen im Körper regulieren und ebenfalls vom Mikrobiom beeinflusst werden. Mittlerweile interessieren sich schon Unternehmen dafür, ob bestimmte Darmbakterien eines Tages dazu eingesetzt werden könnten, die Nervenschäden bei multipler Sklerose einzudämmen.

Neurowissenschaftler wie Tracy Bale von der University of Pennsylvania in Phil-

adelphia glauben, dass Studien beim Menschen bereits gerechtfertigt sind. Sie erfuhr über die Radiosendung »Radiolab« von Cryans Arbeiten. Damals forschte sie gerade über die Plazenta und fragte sich, ob Darmbakterien vielleicht ebenfalls eine Rolle dabei spielen, wie sich mütterlicher Stress auf den Nachwuchs auswirkt.

Für eine 2015 veröffentlichte Studie setzte sie trächtige Mäuse verschiedenen stressigen Situationen aus und fand im Geburtskanal dieser Tiere anschließend deutlich weniger Lactobacilli – genau jene Bakterien, die bei der natürlichen Geburt hauptsächlich den Darm der Nachkommen besiedeln. Dementsprechend war auch das Mikrobiom der Neugeborenen verändert. Bale zufolge könnte dies ein Mechanismus sein, wie Stress während der Schwangerschaft die spätere Entwicklung der Nachkommen negativ beeinflusst. Denselben Effekt erzielten die Forscherin und ihre Kollegen, wenn sie Jungtiere, die durch Kaiserschnitt geboren wurden, mit Bakterien von gestressten Mäusen fütterten. Als Nächstes wollen sie untersuchen, ob es sich positiv auf die Nachkommen auswirkt, wenn diese Mikroorganismen nicht gestresster Tiere übertragen bekommen.

## Wichtige Keime fürs Neugeborene

Bale ist überzeugt davon, dass ihre Arbeit für menschliche Geburten ebenso relevant ist. Ein Projekt von Maria Dominguez-Bello, die als Mikrobiologin an der New York University School of Medicine arbeitet, wagt schon den Sprung von der Maus zum Menschen. Dabei wird Neugeborenen, die per Kaiserschnitt auf die Welt kommen, anschließend der Mund und die Haut mit einer Mullbinde abgewischt, die zuvor in der Vagina ihrer Mutter war und daher Proben von deren Mikrobiom enthält. Die Forscher wollen nun herausfinden, ob diese Kinder eine ähnliche Darmflora entwickeln wie natürlich geborene Kinder. »Bislang ist das keine Standardbehandlung«, sagt Bale. »Aber ich wette, eines Tages wird es dazu kommen.«

Andere Kollegen sind da noch skeptisch und fragen sich, ob beim Menschen Bakterien und Verhalten überhaupt miteinander verknüpft sind. Dabei hatte schon im Jahr 2007 der heutige Direktor der US-amerikanischen National Institutes of Health (NIH), Francis Collins, die Idee zu einer groß angelegten Studie über die Bakterienflora des Menschen: Das Human Microbiome Project soll die Mikroorganismen, die un-

sere Spezies besiedeln, vollständig erfassen – und damit auch zur Aufklärung psychischer Erkrankungen beitragen. »Das überraschte so manchen Forscher, der bei Bakterien eher an den Darm als ans Gehirn dachte«, erinnert sich Collins. »Aber die Studienlage scheint uns bislang Recht zu geben.«

Noch sind viele Fragen offen. Rebecca Knickmeyer etwa interessiert sich in ihrem Säuglingsprojekt vor allem für die Entwicklung der Amygdala und des präfrontalen Kortex. Beides sind Hirnregionen, die bei Experimenten an Mäusen durch Darmbakterien beeinflusst wurden. Allerdings dürfte es schwierig werden, ihre Erkenntnisse aus dem Hirnscanner mit den Dutzenden anderer Untersuchungsdaten der Kinder zusammenzubringen: Denn die Ernährung, das häusliche Umfeld und andere Umwelteinflüsse können alle sowohl die Mikroorganismen im Darm als auch die neurologische Entwicklung beeinflussen.

Laut Knickmeyer gibt es viele Gründe, warum der Versuch, psychische und neurologische Erkrankungen durch Eingriffe in die Darmflora zu behandeln, scheitern könnte. Zum Beispiel, weil Bakterien mit

dem Genom des Menschen interagieren. Selbst wenn Wissenschaftler eine perfekte Mischung von Mikroorganismen für den therapeutischen Einsatz fänden, so die Hirnforscherin, würde der Körper diese vielleicht abstoßen und zu seinem eigenen Gleichgewicht zurückkehren. Denn unser Darm könnte genetisch bedingt bestimmte Arten von Mikroben bevorzugen. »Es gibt noch so vieles zu lernen und zu entdecken«, sagt Rebecca Knickmeyer. »Ich bin immer wieder aufs Neue überrascht von unserem Körper.« ↩

(Gehirn und Geist, März 2016)

Braniste, V. et al.: The Gut Microbiota Influences Blood-Brain Barrier Permeability in Mice.

In: Science Translational Medicine 6, 263ra158, 2014  
<http://stm.sciencemag.org/content/6/263/263ra158>

Jašarević, E. et al.: Alterations in the Vaginal Microbiome by Maternal Stress Are Associated with Metabolic Reprogramming of the Offspring Gut and Brain.

In: Endocrinology 156, S. 3265–3276, 2015  
<http://press.endocrine.org/toc/endo/156/9>

Ogbonnaya, E. S. et al.: Adult Hippocampal Neurogenesis Is Regulated by the Microbiome. In: Biological Psychiatry 78, S. e7–e9, 2015 [www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(15\)00007-4/abstract](http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(15)00007-4/abstract)



DARMFLORA

# SAGEN UNS DARMBAKTERIEN, WANN WIR SATT SIND?

von Eva Diehl

Nach rund 20 Minuten zu Tisch fühlen wir uns gesättigt. Wie Darmbakterien unser Sättigungsgefühl beeinflussen, haben Forscher nun untersucht und Erstaunliches gefunden.

**E**ine gestörte Darmflora kann krank machen – Übergewicht, Asthma und Depressionen werden damit in Verbindung gebracht. Aber auch bei gesunden Menschen haben Darmbakterien etwas zu melden, wie ein Forscherteam beobachtete: **Das Darmbakterium *Escherichia coli* produziert spezielle Proteine, die Darmzellen dazu anregen, Sättigungshormone in die Blutbahn abzugeben. So könnte es dabei helfen, den Appetit des Essers zu regulieren.**

»Durch die Proteine beteiligt sich das Darmbakterium *E. coli* am molekularen Stoffwechselweg, der dem Gehirn Sättigung signalisiert«, so Serguei Fetissov von der Universität de Rouen. Das könnte nicht nur dem Wirt nutzen, sondern auch dem Bakterium, **wie die Forscher mutmaßen:** Wird zu viel gegessen, produziert der Körper mehr Stuhl und mehr Bakterien werden aus dem Darm abtransportiert. Eine Regulation der Nahrungsaufnahme könnte es dem Bakterium erleichtern, seine Population stabil zu halten.

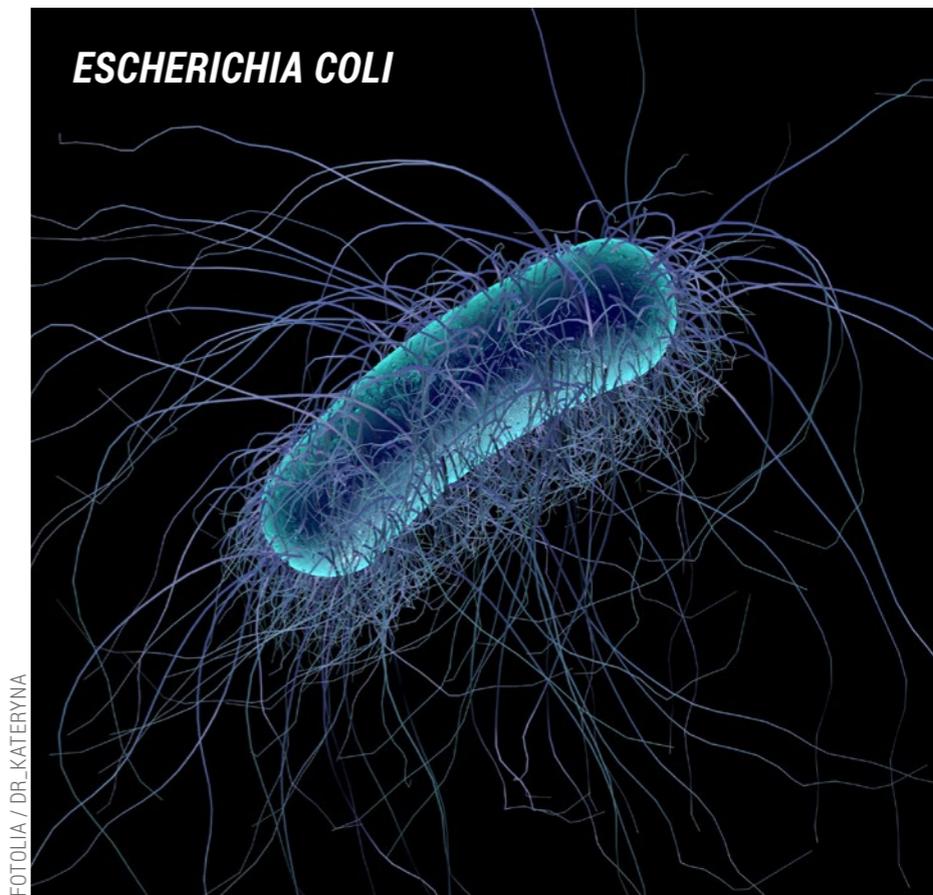
Denn wenn Nährstoffe den Darm passieren, vermehrt sich das Darmbakterium *E. coli* rasant. Erst nach etwa 20 Minuten

stagniert das Wachstum. Ab jetzt produzieren die Darmbakterien andere Proteine als während des Wachstums. Der nun im Darm gebildete Proteincocktail zeigt appetitzügelnde Wirkung, wie die Forscher in einem Experiment belegen: Injizierten sie diese bakterielle Proteinmischung in den Darm von Ratten, fraßen diese anschließend weniger als Artgenossen, die keine solche Zusatzdosis erhalten hatten.

Die bakteriellen Proteine beeinflussen das Essverhalten über den Hormonspiegel, wie Fetissov und Kollegen im Blut der Ratten nachweisen konnten: »Die Bakterien stimulieren und verstärken die Ausschüttung von Sättigungshormonen im Darm direkt nach der Nahrungsaufnahme.«

Dazu bildet *E. coli* nach rund 20 Minuten der Nährstoffzufuhr die kaseinolytische Protease B (ClpB), die in ihrer Struktur und Funktion einem menschlichen Signalstoff ähnelt. Das Protein regt die enteroendokrinen Zellen im Darm an, das Hormon Peptid YY in die Blutbahn abzugeben, das dem Gehirn Sättigung meldet.

Die Forscher gehen davon aus, dass die bakteriellen Proteine auch längerfristig direkt im Gehirn wirken. »Zusätzlich glauben wir, dass Darmbakterien Proteine pro-



FOTOLIA / DR. KATERYNA

duzieren, die im Blut für längere Zeit vorhanden sind und Signalwege im Gehirn modulieren«, sagt Fetissov. Durch das bakterielle Protein ClpB feuern beispielsweise Neurone im Hypothalamus in erhöhter Frequenz, wie Versuche an Gewebeschnitten aus dem Mäusehirn zeigten. Dass das bakterielle Protein aus dem Darm auch tatsächlich ins Gehirn gelangt, konnten die Forscher durch ihre Studie allerdings noch nicht bestätigen. ↶

(Spektrum.de, 24. November 2015)

NEUER FORSCHUNGSANSATZ

# Nützliche Viren im Darm

von Yao Wang und Julie K. Pfeiffer

Bestimmte Viren sind in der Lage, die unterstützende Rolle von Darmbakterien in Säugetieren zu übernehmen. Viren müssen also nicht immer gefährlich sein – sie könnten sogar die Gesundheit ihres Wirts fördern.



**E**ine reiche Vielfalt an Mikroorganismen, darunter Bakterien, Archaeobakterien, Pilze und Viren, bevölkert den Verdauungstrakt von Säugetieren. Darmbakterien nutzen dem Wirt, indem sie ihn bei der Nahrungsverwertung unterstützen, die Entwicklung von Immunzellen vorantreiben und vor Schädigungen schützen. Es ist jedoch unklar, ob andere Teile des Mikrobioms eine ähnliche Rolle übernehmen. Viren sind dabei noch relativ wenig erforschte Mitglieder der mikrobiellen Darmflora. Im Säugetierdarm gelten sie generell eher als gesundheitsschädlich. Doch Elisabeth Kernbauer von der New York University School of Medicine hat zusammen mit ihren Kollegen gezeigt: In Abwesenheit von Darmbakterien fördern Säugerviren die Homöostase, also die Aufrechterhaltung eines gesunden Gleichgewichts im Verdauungstrakt, und schützen ihn vor Schädigungen sowie Krankheitserregern. Viren im Säugetierdarm könnten also dem Wirt in manchen Fällen durchaus nützen.

Die Gesamtheit der im Darm vorkommenden Viren – das intestinale Virom – umfasst solche, die Bakterien infizieren (Bakteriophagen), Archaeoviren, Pflanzenvi-

ren und Säugerviren. Bakteriophagen gibt es reichlich, während sich Säugerviren nur gelegentlich nachweisen lassen. Letztere umfassen pathogene Viren, die nach Ausheilen der Krankheit im Körper verbleiben; harmlose Arten, die oft auch bei gesunden Individuen vorkommen; sowie bislang nicht genauer charakterisierte, deren Nukleinsäuresequenzen mit jener bekannter Viren nur wenig übereinstimmen.

### »Keimfreie« Mäuse

Ein recht verbreitetes Mitglied des intestinalen Mäuseviroms ist das Mäuse-Norovirus (MNV), von dem mehrere Stämme in Tierforschungseinrichtungen entdeckt wurden. Es ruft in Nagern mit einem funktionierenden Immunsystem im Allgemeinen keine Symptome hervor, wohingegen einige immungeschwächte Mäuse durch es erkranken. Die Forscher um Kernbauer untersuchten anhand von drei repräsentativen MNV-Stämmen, ob sich die Homöostase des Verdauungstrakts durch Viren beeinflussen lässt. Dazu verwendeten sie »keimfreie« Mäuse, denen das natürliche Mikrobiom fehlt. Der Mangel an nützlichen Bakterien führt zu Veränderungen des Darms und einer fehlerhaften Entwick-

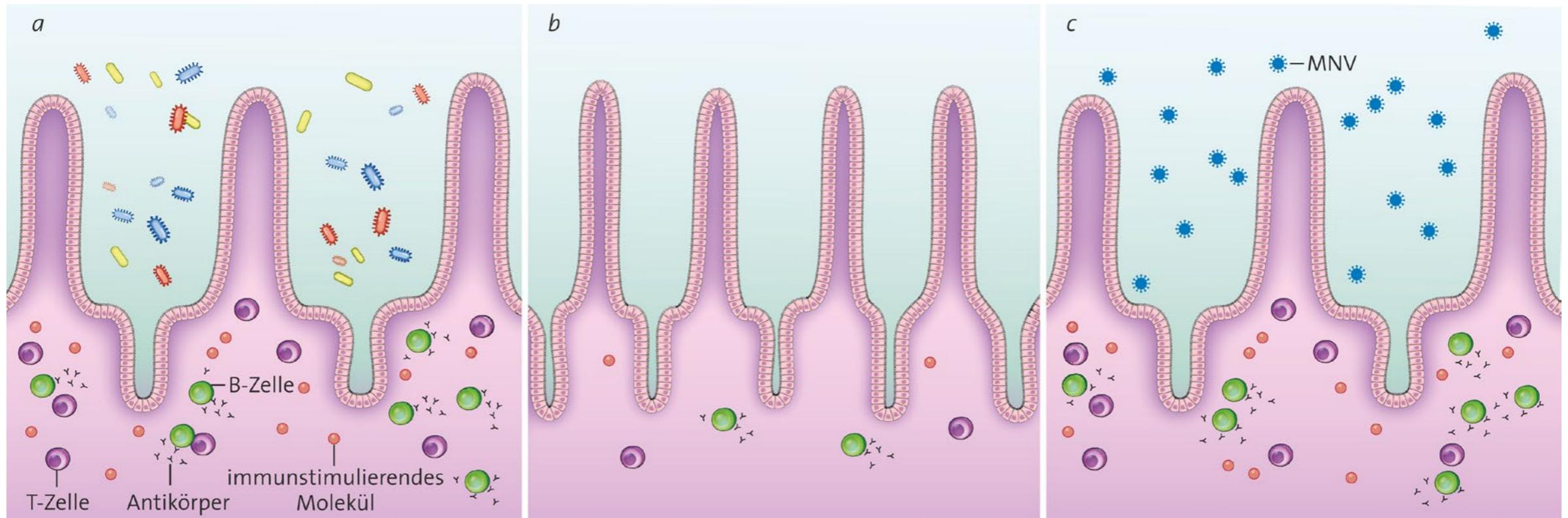
lung von Lymphozyten, einer Gruppe wichtiger Immunzellen. Mit Antibiotika behandelte Mäuse zeigen ebenfalls solche Anomalien. Kernbauer und ihre Kollegen wiesen nach, dass eine Infektion mit MNV viele dieser Defekte beheben konnte.

Zum Beispiel erlangten die ungewöhnlich dünnen Zotten (Ausstülpungen der Schleimhaut) ihre normale Dicke zurück. Die Paneth-Zellen der Darmwand produzierten wieder die übliche Menge an Granula mit antimikrobiellen Stoffen. Zudem normalisierte sich die Anzahl an CD4- und CD8-positiven T-Zellen (zwei Lymphozytentypen), deren Produktion immunstimulierender Moleküle, die Menge an Antikörpern sowie die Population angeborener lymphoider Zellen, einer weiteren Klasse intestinaler Immunzellen. So konnte ein einziger Virustyp viele Beeinträchtigungen beseitigen, die durch das Fehlen von Bakterien in keimfreien und antibiotikabehandelten Mäusen entstanden.

Dieses Virus scheint also einige Aufgaben des Mikrobioms zu ersetzen. Aber können dann virale Infektionen keimfreien Mäusen auch dabei helfen, Krankheiten, Verletzungen oder Infektionen mit pathogenen Bakterien zu bekämpfen? Um das zu

# Mikroorganismen im Mäusedarm

Im Darm normaler Mäuse findet sich eine vielfältige Population von Mikroorganismen (links). Dazu gehören Bakterien, welche die Gewebsarchitektur aufrechterhalten und die Entwicklung von Lymphozyten (T- und B-Zellen) vorantreiben. Letztere produzieren Antikörper und andere Moleküle, die das Immunsystem stimulieren. Mäuse ohne Mikrobiom haben einen veränderten Darmaufbau, zum Beispiel dünnere Zotten sowie eine eingeschränkte Lymphozytenentwicklung (Mitte). Dadurch sind sie anfälliger für Verletzungen und bakterielle Erreger. Eine ähnliche Situation tritt bei Mäusen auf, die mit Antibiotika behandelt wurden. Die Infektion solcher Tiere mit dem Mäuse-Norovirus (MNV) kann die korrekte Struktur und Immunfunktion des Darms wiederherstellen (rechts).



WANG, Y., PFEIFFER, J. K.: A BACKUP FOR BACTERIA. IN: NATURE 516, S. 42-43, 2014, FIG. 1

testen, hat das Team um Kernbauer normale und mit Antibiotika behandelte Mäuse mit einer den Darm schädigenden Chemikalie behandelt und untersucht, ob sich die Anzahl überlebender Tiere durch eine MNV-Infektion ändert. Ergebnis: Durch die Chemikalie starben mehr antibiotikabehandelte als herkömmliche Nager, jedoch verbesserte eine MNV-Infektion das Überleben Ersterer. Ebenso war eine Infektion mit krankheitserregenden Bakterien nach Antibiotikabehandlung schädlicher als ohne, aber eine virale Infektion minderte wiederum die Symptome dieser Mäuse. Somit kann eine MNV-Infektion das Mikrobiom funktionell ersetzen und den Gesundheitszustand der Tiere verbessern.

Zwar werden intestinale Säugerviren generell als schädlich für den Wirt angesehen, doch haben bereits frühere Studien einen positiven Effekt viraler Infektionen in anderem Zusammenhang nachgewiesen. Zum Beispiel können Herpesviren bakterielle Infektionen unterdrücken, und Retroviren waren an der Evolution der Plazenta beteiligt. Weitere nichtpathogene Viren im Verdauungstrakt dürften in »kommensalen« Gemeinschaften vorkommen, in denen sich das Virus vermehrt,

ohne den Wirt zu schädigen, oder sogar in mutualistischen Verbindungen, von denen beide – Virus und Wirt – profitieren. Zukünftige Untersuchungen müssten ermitteln, wie häufig und dauerhaft diese Viren im Mikrobiom zu finden sind, in welchen Säugetieren sie vorkommen und was sie bewirken.

Weiterhin offen bleibt die Frage, ob intestinale Säugerviren dem Wirt auch im Rahmen einer normalen Darmflora nützen. Kernbauers Studie untersuchte den positiven Effekt von MNV an Mäusen, denen ein Mikrobiom fehlt oder die mit mehreren Antibiotika behandelt wurden.

Vielleicht würde der Vorteil eines intakten Mikrobioms den Nutzen einer therapeutischen Virusinfektion überdecken. Bereits bekannt ist jedoch, dass ein bestimmter darin vorkommender Bakterientyp (segmented filamentous bacteria) Entzündungsreaktionen fördert. Ähnlich spezifische Effekte könnten daher auch gewisse intestinale Viren hervorrufen, sogar in einem gesunden Wirt mit einem normalen Mikrobiom. In der Tat beobachtete das Team um Kernbauer, dass die drei eng verwandten MNV-Stämme leicht unterschiedliche Reaktionen in den keimfreien

Mäusen auslösten – also sehr spezifisch wirkten. Könnten intestinale Säugerviren am Ende vielleicht als Probiotika nützlich sein? Beim Menschen können Darmentzündungen auf den Gebrauch von Antibiotika, genetische Anlagen und andere Faktoren zurückgehen. In manchen Fällen heilen Fäkaltransplantationen eines gesunden Spenders – im Prinzip eine Übertragung eines intakten intestinalen Mikrobioms – solche Krankheiten. Vielleicht könnten bestimmte Darmviren ebenfalls Symptome lindern. Zudem beruht der Nutzen von Fäkaltransplantationen möglicherweise auf Viren innerhalb der Spenderproben. Zukünftige Studien des intestinalen Viroms sollten Antworten auf diese Fragen liefern. ↩

(Spektrum der Wissenschaft, Juni 2015)

Übersetzung aus: Nature 516, S. 42 – 43, 4. Dezember 2014



# FETTLBIGKEIT Übergewicht durch Darmflora

von Philippe Gérard

Die Mikroben im Verdauungstrakt wirken sich auf unseren Taillenumfang aus. Bestimmte Typen fördern zudem das Erkrankungsrisiko für Arteriosklerose und Diabetes. Die gute Nachricht: Zumindest bei Tieren lässt sich Adipositas durch Bakterientransplantationen rückgängig machen.

**W**ie kommt es zu Übergewicht und Fettleibigkeit? Sind es die Gene? Der Lebensstil? Sicher spielen beide Faktoren hier eine wichtige Rolle. Daneben rückt jedoch die Zusammensetzung der Darmflora zunehmend in den Fokus der Aufmerksamkeit. Forscher bezeichnen diese als intestinale Mikrobiota und die Gesamtheit ihrer Gene beziehungsweise Genome als Mikrobiom.

Weltweit waren im Jahr 2005 rund 1,6 Milliarden Erwachsene übergewichtig und von ihnen mindestens 400 Millionen adipös – mit steigender Tendenz. Für Deutschland ermittelte das Robert Koch-Institut vor fünf Jahren bei 67 Prozent der Männer und 53 Prozent der Frauen Übergewicht und bei über 23 Prozent beider Geschlechter Fettleibigkeit. Diese Entwicklung ist insbesondere deshalb bedenklich, weil Adipositas ein gesteigertes Risiko für viele Erkrankungen birgt, von Diabetes mellitus und Arteriosklerose bis hin zu Leberleiden und verschiedenen Krebsarten.

Die Rolle der Darmflora für unsere Gesundheit geriet erst Ende des 20. Jahrhunderts verstärkt ins Blickfeld der Medizin.

Der Verdacht, dass die unzähligen Mikroorganismen, die den Verdauungstrakt besiedeln, auch bei Übergewicht ein Wörtchen mitreden könnten, kam Anfang des 21. Jahrhunderts auf. Mittlerweile bestärken ihn zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen. Die meisten erfolgten an Labortieren – meistens Mäusen –, die von Geburt an keimfrei gehalten wurden und somit bis zum Beginn der Studien keine Mikrobiota besaßen. Wie sich zeigte, lässt sich das Gewicht der Nager tatsächlich über Darmbakterien manipulieren. Zudem weisen fettleibige Menschen eine Mikrobemischung auf, die aus dem Gleichgewicht geraten zu sein scheint.

Normalerweise kommt ein Kind erstmals während der Geburt mit Darmbakterien in Kontakt, die dann rasch seinen Verdauungstrakt besiedeln. Hauptlieferant dafür ist die fäkale Mikrobiota der Mutter. Bei Kaiserschnittkindern setzt sich die Darmbesiedlung daher anders zusammen – was nach bisherigem Wissen aber keinen Einfluss auf späteres Übergewicht hat. Das Neugeborene erhält von seinen Eltern, mit der Nahrung und aus der sonstigen Umwelt bald weitere Bakterien. Dadurch entwickelt sich in ihm nach und

AUF EINEN BLICK

## Wenn Bakterien dick machen

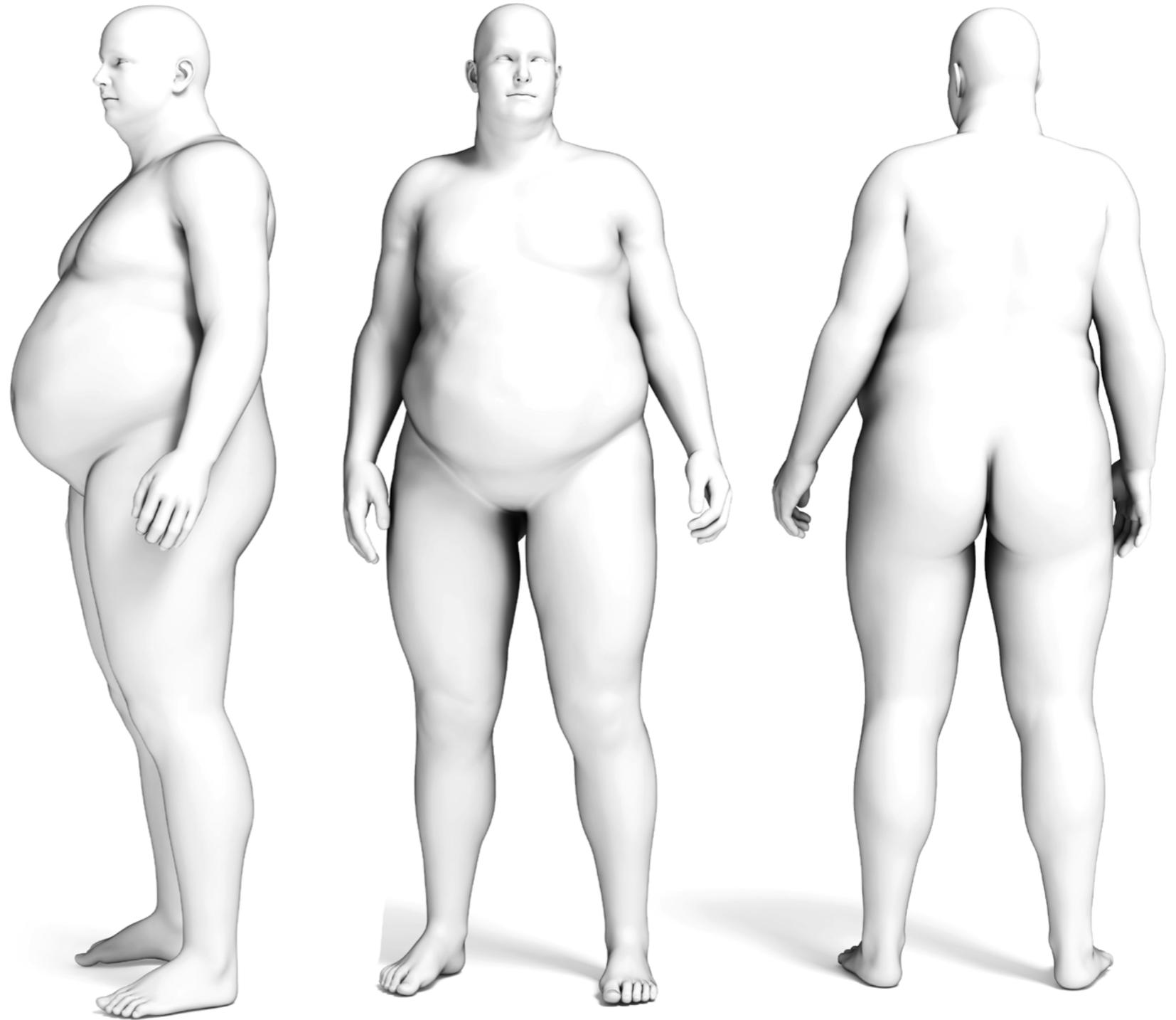
- 1 Das Mikrobiom des Darms – das Erbgut der Darmflora – stellt quasi unser »zweites Genom« dar. Es stammt von Bakterien und anderen Mikroorganismen, zusammen als intestinale Mikrobiota bezeichnet.
- 2 Die Darmflora jedes Menschen ist einzigartig. Dennoch weist sie bei Fettleibigkeit grundsätzlich andere Charakteristika auf als bei Normalgewicht. Studien an Mäusen zufolge begünstigen bestimmte Zusammensetzungen von Bakterien Adipositas, andere schützen davor.
- 3 Die neuen Erkenntnisse lassen auf effektivere Therapien gegen Übergewicht hoffen. Möglicherweise ließe sich Adipositas mit Hilfe von Präbiotika entgegensteuern: Nahrungsinhaltsstoffe, die Wachstum oder Aktivität bestimmter Bakterien fördern.

nach eine zunehmend komplexere Darmflora. Doch erst beim Zweijährigen ähnelt sie annähernd der von Erwachsenen. Insgesamt gesehen tragen zu ihr rund 1000 verschiedene Arten bei.

Die Bezeichnung »Darmflora« ist, obwohl gebräuchlich, streng genommen nicht korrekt, da es sich bei ihr nicht um pflanzliche Organismen handelt. In unserem Verdauungstrakt leben über  $10^{14}$  Bakterien, wobei die Besiedelung im Enddarm mit  $10^{11}$  Mikroben pro Gramm Stuhl am dichtesten ist. Somit beherbergen wir zehnmal so viele Bakterien, wie wir Körperzellen haben. Zusammen ergeben diese inneren Bewohner annähernd ein Kilogramm. Hinzu kommen so genannte Einzeller, also Organismen mit echtem Zellkern, darunter Hefepilze und Protozoen. Über deren Menge und Funktionen wissen wir allerdings noch sehr wenig.

### **Jedem seine persönliche Ausstattung**

Bis in die 1980er Jahre ließen sich Darmbakterien nur bestimmen, wenn man sie im Labor züchtete. Damit vermochte man allerdings nur etwa 30 Prozent von ihnen zu erfassen, weil viele dieser Mikroben außerhalb ihrer besonderen Umwelt schwer



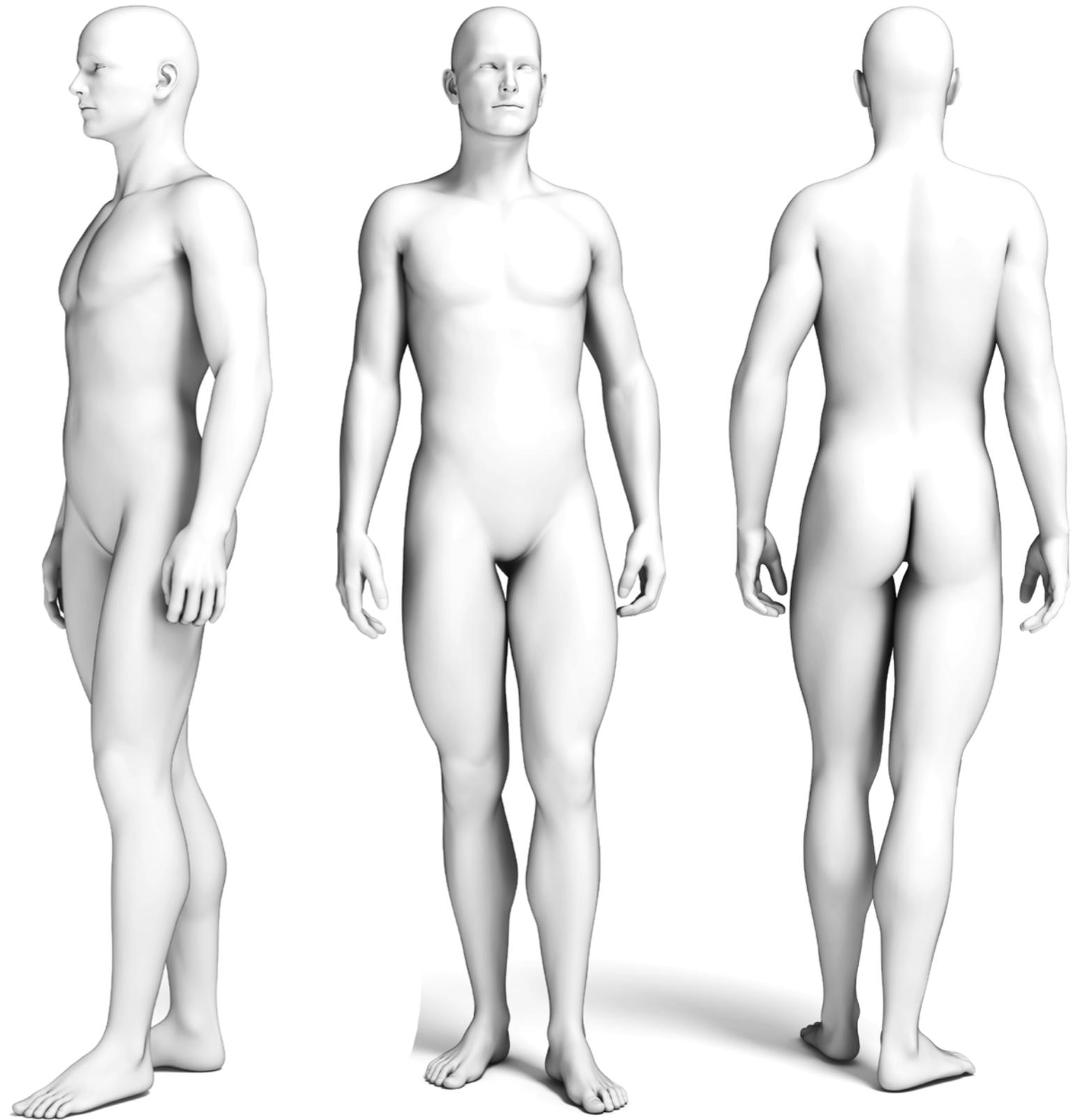
### **ÜBERGEWICHT**

**Auch die Mikrowelt im Darm beeinflusst unser Körpergewicht.**

kultivierbar sind. Heute kann man sie stattdessen mit molekulargenetischen Methoden anhand charakteristischer Erbsequenzen nachweisen. Wie wir dadurch wissen, gehören die im Darm vorherrschenden Bakterien zu drei großen Gruppen oder »Abteilungen«: den Firmicutes, den Bacteroidetes und den Actinobacteria.

Von diesen bilden anscheinend einige Dutzend Arten – zumindest im Enddarm – einen den meisten Menschen gemeinsamen Grundstock, was für eine weit zurückliegende gemeinsame Herkunft dieser Besiedlung spricht. Doch die übrigen Arten der genannten drei Großgruppen, also die weit überwiegende Mehrzahl, sind von Mensch zu Mensch verschieden zusammengesetzt. Außerdem besitzt offenbar jeder sein individuelles Spektrum an dominierenden Arten, und dieses persönliche Bakterienprofil scheint sich jahrelang zu halten.

Für uns hat die intestinale Mikrobiota zahlreiche, zum Großteil nützliche Funktionen. Zu den Hauptaufgaben der Darmbakterien gehört: den Nahrungsbrei im Dickdarm aufschließen; eine Barriere gegen Krankheitserreger bilden, die über den Darm in den Körper eindringen könnten;



**NORMALGEWICHT**

bestimmte Vitamine herstellen, die wir aufnehmen; Entwicklung und Reifung des Darmimmunsystems fördern; die Zellen der Darmschleimhaut in ihrer Funktion unterstützen, uns gesund zu erhalten.

Seit Mitte des 20. Jahrhunderts erzeugen Züchter für verschiedenste medizinische Studien Labortiere – in der Regel Ratten oder Mäuse – ohne Darmbakterien. Die Nager werden, zumindest in der ersten Generation, per Kaiserschnitt zur Welt gebracht und völlig steril gehalten. Physiologisch sind einige Auswirkungen des Defizits an ihnen deutlich erkennbar. So ist ihre Darmwand dünner, und ihr Kot ist weicher. Manches davon normalisiert sich aber binnen weniger Wochen, wenn man ihnen eine komplexe Darmflora überträgt, und mitunter genügt dazu schon eine einzige Bakterienart.

Bereits 1983 hatten Bernard Wostmann und seine Kollegen von der University of Notre Dame (Indiana) beobachtet, dass Nagetiere ohne Darmflora 30 Prozent mehr Kalorien als normal gehaltene Artgenossen fressen müssen, um ihr Körpergewicht zu halten. Allerdings blieben diese Ergebnisse unbeachtet, bis die Arbeitsgruppe um Jeffrey Gordon von der Washington

University in St. Louis (Missouri) 2004 erstmals einen Einfluss der Darmbesiedlung auf die Entstehung von Adipositas postulierte.

Die Forscher wiesen damals nach, dass Mäuse mit normaler Mikrobiota 42 Prozent mehr Körperfett haben als gleich alte Mäuse desselben Stamms ohne Darmflora. Überimpften sie den bislang keimfreien Tiere jedoch eine Darmmikrobiota, so nahm ihr Körperfett binnen zwei Wochen um 60 Prozent zu – und das sogar bei weniger Futter als vorher. Wie erklärt sich dieser drastische Effekt?

Offenbar hat die Darmflora eine Schlüsselfunktion für die Fetteinlagerung inne. Hierfür sprach auch ein weiterer Befund von Gordons Team: Keimfreie Mäuse blieben sogar bei fettreichem Futter mager – obwohl sie es tüchtig fraßen. Eine ähnliche Beobachtung machte unsere eigene Gruppe bei INRA (dem Institut National de la Recherche Agronomique) in Jouy-en-Josas südlich von Paris: Bei fetthaltiger Ernährung nahmen die steril lebenden Mäuse nur ein Drittel so viel zu wie Mäuse mit Darmflora.

Interessanterweise wich zugleich ihr Zucker- und Fettstoffwechsel ab. Zum Bei-

spiel wiesen sie einen niedrigeren Blutzucker- und Insulinspiegel auf. Sie konnten außerdem ihren Blutzuckerspiegel bei Zufuhr von Kohlenhydraten besser steuern. Und trotz fettreicher Nahrung waren ihre Blutfettwerte niedriger als bei mit Bakterien besiedelten Artgenossen, aber der Cholesteringehalt in der Leber lag höher.

Um die Rolle von Darmbakterien bei diesen Phänomenen zu erkennen, untersuchten wir die Darmflora von Mäusen, die wegen eines Gendefekts fettleibig sind. Diesen Tieren fehlt das Hormon Leptin, das gefüllte Fettspeicher anzeigt und den Appetit reguliert. (Bei übergewichtigen Menschen funktioniert diese Rückkopplung allerdings oft nicht gut, weil die für das Signal eigentlich empfindlichen Hirnzellen darauf nicht mehr stark genug ansprechen.) Wie sich herausstellte, besitzen diese dicken Tiere tatsächlich ungewöhnlich viele Firmicutes-Bakterien und weniger Bacteroidetes als normal. Hinzu kommt eine auffallend große Anzahl von Methanbildenden Archaeobakterien oder Archaea, die zu einer eigenen Domäne der Lebewesen zählen.

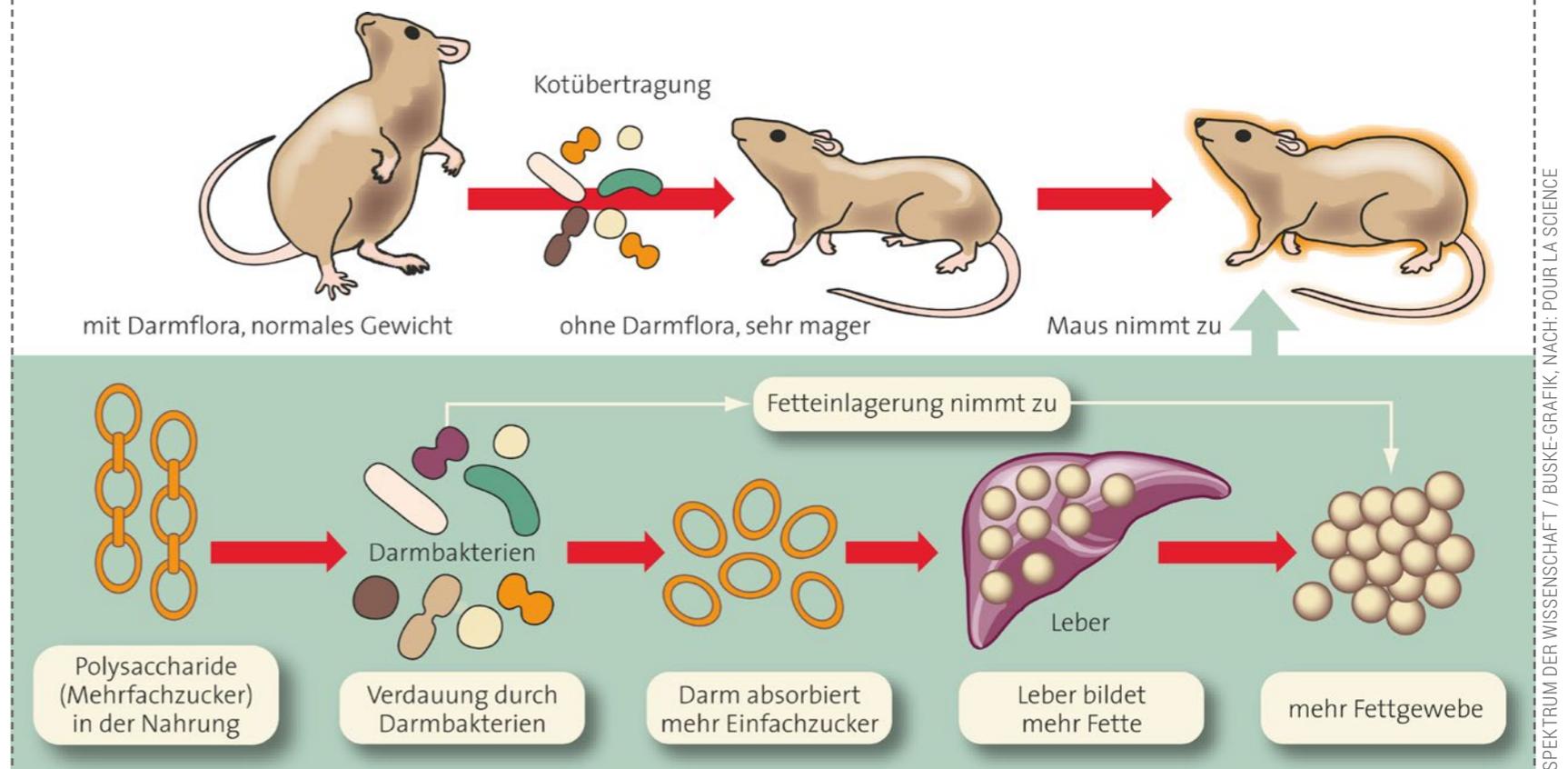
Verhilft diese andere Darmflora womöglich zu einer besseren Nahrungsverwer-

tung? Können solche Mäuse deswegen die Energie im Futter intensiver verwerten und leichter als Fett speichern? Unsere Studien bestätigten den Verdacht. Zum einen fanden sich im Mikrobiom der fettleibigen Leptinmangel-Mäuse im Verhältnis mehr Gene, deren Proteine komplexe Zuckerverbindungen (Polysaccharide) aufschließen – was für eine gründlichere Ausnutzung der Nahrung spricht. Zum anderen enthielt ihr Kot tatsächlich weniger Restkalorien als der von schlanken Artgenossen. Als wir dann sterilen Mäusen Darmflora entweder von solchen fetten Artgenossen oder von »normalen«, schlanken Tieren übertrugen, bestätigte sich der vermutete Zusammenhang: Im ersten Fall setzten die bisher keimfreien Mäuse mehr Fett an als im zweiten. Mit den Mikroben der dicken Mäuse hatten sie offensichtlich auch deren Eigenschaften übernommen, die einer gesteigerten Fettspeicherung Vorschub leisten.

Wie wir später feststellten, entwickelten jene Tiere auch die damit verbundenen Stoffwechselstörungen. Erhalten genetisch »normale« Mäuse eine fettreiche Kost, bekommt ein Teil von ihnen – nicht alle – Insulinresistenz (also »Altersdiabetes«),

## Die Macht der Darmflora

Von Geburt an steril gehaltene Mäuse – die folglich auch keine Darmflora besitzen – wiegen weniger als normal gehaltene Artgenossen und haben vor allem weniger Speck. Überträgt man ihnen Kot einschließlich Darmbakterien von anderen Tieren, nehmen sie danach selbst bei knapper Kost zu. Mehrere Prozesse könnten dabei mitwirken: Darmbakterien zerlegen ansonsten unverdauliche komplexe Kohlenhydrate in einfache Zucker, die der Organismus aufnehmen kann. Daraufhin steigt die Synthese von Fetten, unter anderem von Triglyzeriden, in der Leber. Auch die Darmflora selbst liefert kurzkettige Fettsäuren. Allesfresser bekommen darüber etwa zehn Prozent ihres Kalorienbedarfs, Wiederkäuer bis zu 70 Prozent. Bei den Mäusen hemmt die neue Darmflora zudem die Produktion eines Proteins – Angptl4 – von Schleimhautzellen des unteren Dünndarms. Dieses Protein hemmt seinerseits das Enzym Lipoproteinlipase, das für die Einlagerung von Lipiden im Fettgewebe notwendig ist.



Leberverfettung (wobei die Leberzellen zu viel Fett einlagern) oder andere typische Erkrankungen bei Übergewicht. Um den Zusammenhang genauer zu erfassen, verwendeten wir als Kotspender zwei gleich dicke Mäuse, die zuvor beide 16 Wochen lang fettes Futter gefressen hatten. Eines dieser beiden Tiere war dadurch insulinresistent geworden und hatte eine Fettleber entwickelt, das andere war gesund geblieben. Und tatsächlich: Mit der Darmflora der kranken Maus wurden bis dahin keimfreie Mäuse ebenfalls krank. Ihr Blut wies erhöhte Zucker- und Insulinwerte auf, typische Anzeichen eines gestörten Zuckerstoffwechsels. Zugleich war ihre Leber verfettet. Mäuse mit der Darmflora des gesund gebliebenen, wenn auch dicken Tiers blieben dagegen auch selbst.

### **Ein Kandidat als Dickmacher:**

#### **Eine einzige Mikrobenart kann genügen!**

Dass die Darmflora zur Entstehung von Adipositas und ihren Folgeerkrankungen beitragen kann, belegen immer mehr Untersuchungen dieser Art. Aber welche Bakterien mögen dafür verantwortlich sein? Kürzlich entdeckten Forscher der Universität von Schanghai etwas Erstaunliches. Sie

isolierten einen möglichen Kandidaten – *Enterobacter cloacae* B29 – aus dem Kot eines fettleibigen Menschen und übertrugen jenes Bakterium auf sterile Mäuse. Als diese nun fettreiches Futter erhielten, wurden sie dick! Die Wissenschaftler hatten niemals damit gerechnet, dass eine einzige Mikrobenart der-gleichen vermag. Bisher galt, dass es dafür einer komplexen Mikrobiotamischung bedarf.

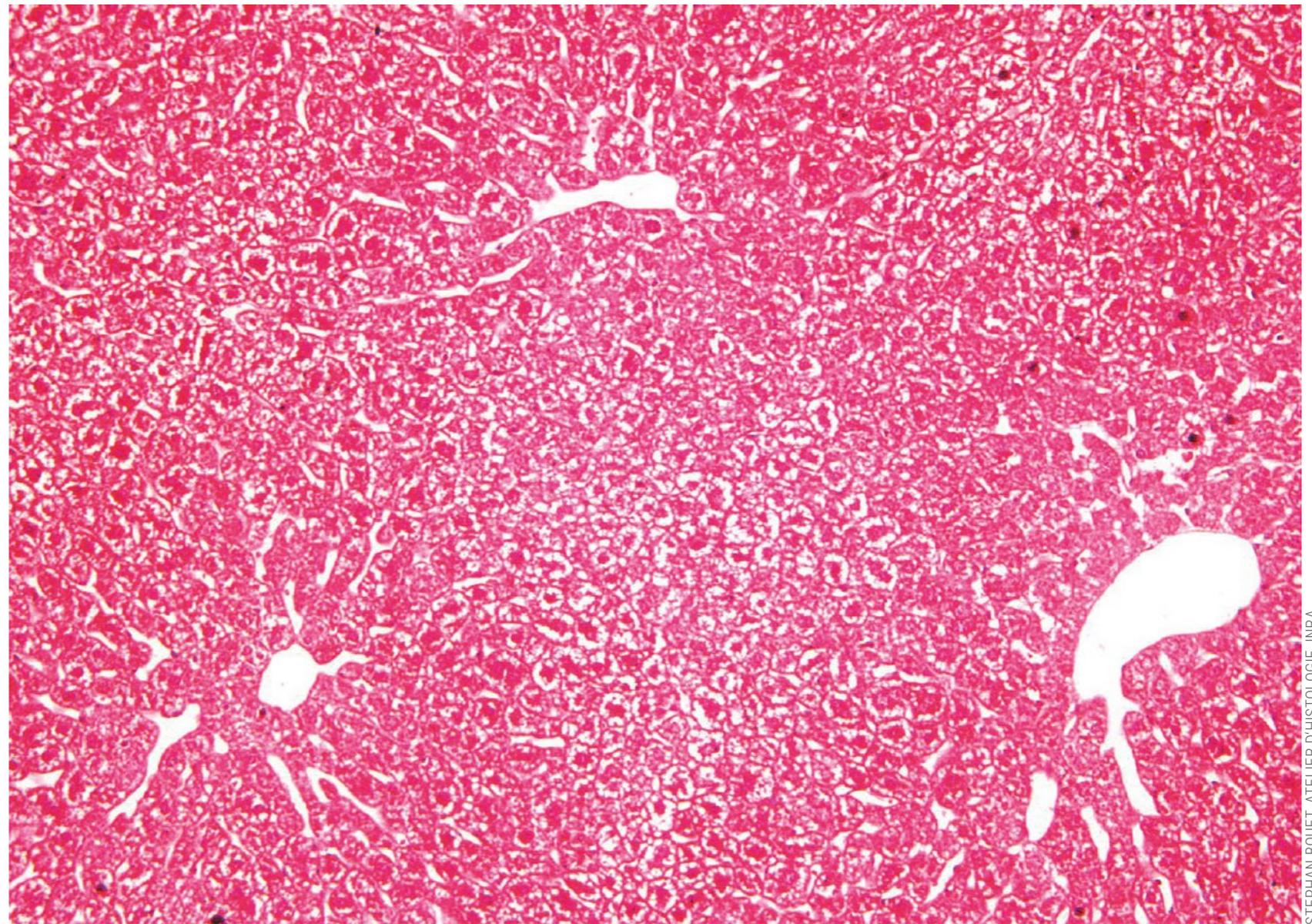
Einen umgekehrten Effekt wies eine Gruppe um Patrice Cani von der Université catholique de Louvain (in Louvain-la-Neuve, Belgien) für die Spezies *Akkermansia muciniphila* nach. Dieser Organismus, der sich vom Schleim auf den Darmzellen ernährt, kann offensichtlich vor Fettleibigkeit schützen. Bei einem gesunden Menschen macht er drei bis fünf Prozent der Darmmikrobiota aus. Nach den Beobachtungen der Forscher ging die Besiedelung mit diesem Keim deutlich zurück, wenn die Mäuse bei fettreicher Ernährung tendenziell kräftig zunahmen. Also übertrugen sie den adipös gewordenen Nagern das Bakterium künstlich – und diese verloren wieder Gewicht. Insbesondere sank der Anteil an Körperfett, und gleichzeitig reagierten die Mäuse besser auf Insulin.

Auch bei schlanken und bei übergewichtigen Menschen treten die im Darm vorherrschenden Bakteriengruppen in unterschiedlichen Verhältnissen auf. Die erste Untersuchung dazu publizierte Gordons Team 2006. Demnach beherbergen adipöse Personen relativ weniger Bacteroidetes und mehr Firmicutes als schlanke Leute, also ähnlich, wie wir es bei Mäusen festgestellt hatten. Verändert sich dann die Zusammensetzung der Darmflora, wenn jemand abnimmt? Um dies herauszufinden, hielten zwölf adipöse Studienteilnehmer eine entweder fett- oder kohlenhydratarme kalorienreduzierte Diät. Geling es ihnen damit, entsprechend abzunehmen, stellte sich ein Bakterienprofil ähnlich dem von schlanken Personen ein. Die Art der Diät war dafür egal. Dabei spiegelte der Anteil an Bacteroidetes regelrecht die abgespeckten Pfunde: Je mehr Gewicht ein Teilnehmer verlor, desto mehr nahmen diese Mikroben zu.

Jenen Pionieruntersuchungen an Menschen folgte eine Reihe weiterer Studien von anderen Forschern. Die Ergebnisse sind allerdings teils widersprüchlich. Auch ob Bacteroidetes-Bakterien möglicherweise vor Übergewicht schützen könnten, wird

daraus nicht klar. Eine der Studien untersuchte beispielsweise erwachsene ein- und zweieiige Zwillinge – in der Annahme, dass ein ungleiches Körpergewicht genetisch identischer Zwillinge auf die Darmflora zurückgehen könnte. In dieser Erhebung bestätigte sich zwar der frühere Befund, wonach der Anteil von Bacteroidetes bei Übergewicht geringer ist als bei Normalgewicht. Doch war der relative Gehalt an Firmicutes diesmal in beiden Fällen gleich, während dagegen mehr von der dritten Hauptbakteriengruppe, den Actinobacteria, vorkam. Andere Studien fanden wiederum keinen Unterschied des Bacteroidetes-Anteils bei schlanken und übergewichtigen Menschen. Und einige stellten bei Fettleibigkeit sogar verhältnismäßig mehr Bakterien aus dieser Gruppe fest.

Zwischen 2008 und 2012 untersuchte das internationale Konsortium MetaHIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract) das menschliche Darmmikrobiom in einem von der EU geförderten mehrjährigen Großprojekt. Unter einem Metagenom verstehen Forscher das Gesamtgenom aller Organismen in einem System. 123 normalgewichtige und 169 adipöse Probanden aus Dänemark nahmen an einer



STEPHAN BOUET, ATELIER D'HISTOLOGIE, INRA

großen Studie teil, die von INRA koordiniert wurde und an der sich 14 staatliche und industrielle Forschungseinrichtungen aus Europa und China beteiligten.

Mittels einer so genannten quantitativen Metagenomanalyse bestimmten die Forscher von allen 292 Teilnehmern die genetische Vielfalt ihrer Darmfloren und die

### **SPEZIELLE MIKROBIOTA FÜR EINE FETTLLEBER**

**Erhielten keimfrei aufgewachsene Mäuse Darmbakterien einer dick gefütterten Maus mit trotzdem gesunder Leber, nahmen sie zwar an Gewicht zu; doch sie – wie auch ihre Leber (Schnittbild) – blieben sogar bei fetter Kost gesund.**

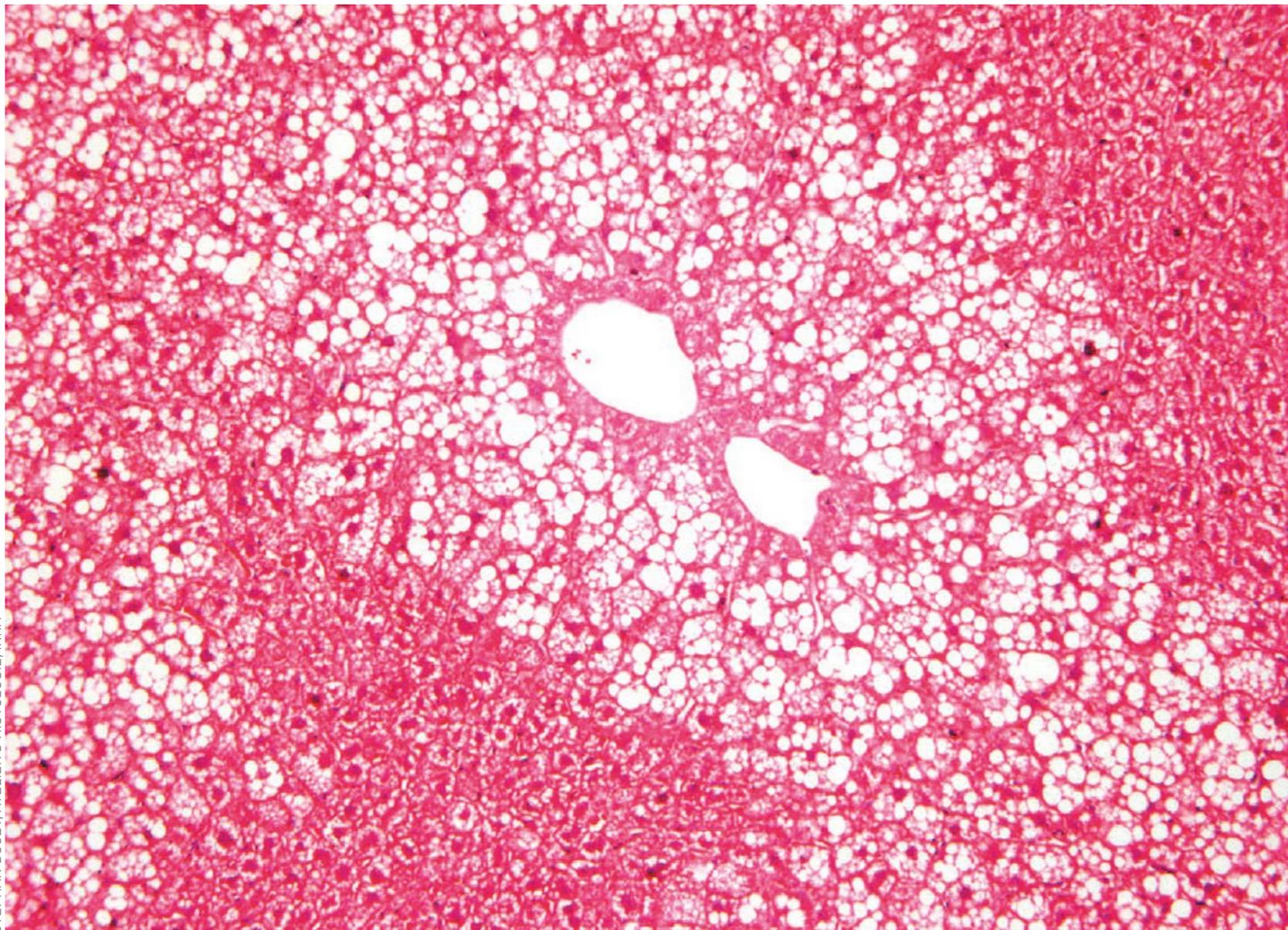
relativen Mengen der einzelnen bakteriellen Sequenzen. Zählte man die Anzahl der bakteriellen Gene, ließen sich bei den Probanden zwei Gruppen erkennen: Etwa ein Viertel von ihnen besaß ein eher ärmliches Mikrobiom mit weniger als einer halben Million verschiedener Bakteriengene; bei den übrigen drei Vierteln herrschte mit

durchschnittlich 600 000 mikrobiellen Genen eine deutlich größere Genvielfalt – was für eine höhere Bakterienvielfalt spricht.

Artenarme und artenreiche Mikrobiota kommen zwar sowohl bei adipösen als auch bei normalgewichtigen Menschen vor. Allerdings erhöhen eine relativ arme

Darmflora und Übergewicht das Risiko für all die typischen Begleiterkrankungen wie Altersdiabetes, Fettstoffwechselstörungen, Leber- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder sogar einige Krebsarten. Zudem zeigte sich, dass Schlankheitsdiäten bei dicken Menschen mit einer vergleichsweise reichhaltigen Darmflora erfolgreicher verlaufen.

Insgesamt ließen diese Daten keine enge Beziehung zwischen einer bestimmten Sorte von Mikrobiota und Adipositas erkennen. Eher sah es so aus, als ob eine Kombination von Umwelt- und genetischen Faktoren zu einer individuellen Zusammensetzung der Darmflora beiträgt, welche möglicherweise eine übermäßige Gewichtszunahme fördert. Ob die beim Men-



## FETTLEBER

**Bei Übertragung der Darmflora einer dicken Maus, die ein metabolisches Syndrom und eine Fettleber entwickelt hatte, bekamen die so behandelten Tiere, sofern sie fettreiches Futter erhielten, die gleichen Symptome wie die Spenderin – und ebenfalls eine Leberverfettung. Die zahlreichen kleinen weißen Einschlüsse in den Leberzellen sind Fetttropfen.**

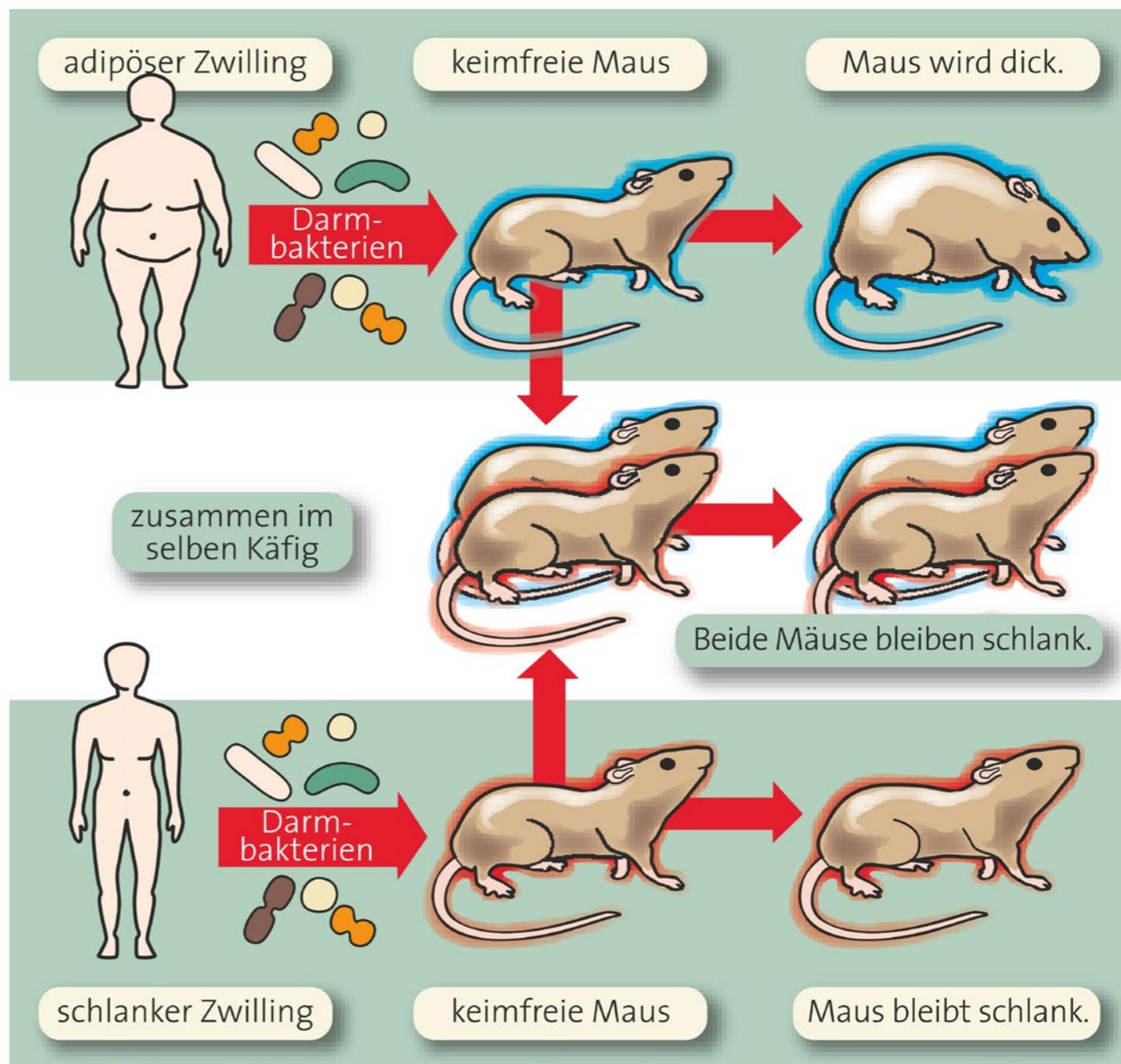
schen festgestellten Unterschiede des Darmlebens Ursache oder Folge von Fettleibigkeit sind, blieb jedoch ungewiss.

Bei diesem Stand der Erkenntnisse kam das Team von Gordon auf die Idee, keimfrei aufgezogenen Mäusen menschliche Darmbakterien zu übertragen. Für die Stuhlspenden wählten die Forscher ein ein-eiiges Zwillingpaar. Eine der Schwestern war normalgewichtig, die andere fettleibig. Und wirklich blieben die Mäuse im einen Fall schlank und wurden im anderen dick. Doch wenn beide Tiergruppen nach der Stuhltransplantation zusammen im selben Käfig lebten, blieben erstaunlicherweise auch die Mäuse der zweiten Gruppe dünn.

Weil Mäuse Kot von Artgenossen fressen, können sie ihre Mikrobiota austauschen. Das dürfte in diesem Fall geschehen sein, und offenbar vermochte die Darmflora der schlanken Frau diejenige der adipösen Zwillingsschwester zu verdrängen. Das galt insbesondere für Bacteroidetes sowie einige andere Komponenten von der schlankeren Frau. Nach diesen Befunden scheint es nicht nur zumindest einen Typ von Mikrobiota zu geben, der Adipositas fördert. Sondern es scheint auch eine Mik-

## Darmflora Mensch Maus

Die Darmflora eines schlanken Menschen konnte Mäuse vor Adipositas schützen (unten). Stammte sie hingegen von dessen übergewichtigem Zwilling, nahmen die Tiere selbst bei fettarmer, ballaststoffreicher Ernährung stark zu (oben). Lebten beide Gruppen jedoch seit der Übertragung zusammen, blieben alle schlank. Vermutlicher Grund: Die Nager pflegen Kot von Artgenossen aufzunehmen, wobei sich Komponenten der Darmflora des schlanken Zwilings durchsetzen.



robiota zu existieren, die davor zu schützen vermag – und die überdies eine andere Darmflora übertrumpfen kann. Eventuell ließe sich diese Erkenntnis für Menschen mit Übergewicht therapeutisch nutzen.

Stuhltransplantationen werden seit den 1960er Jahren bei Patienten vorgenommen, bei denen wiederkehrende schwere, mitunter lebensbedrohliche Darmentzündungen durch *Clostridium difficile* auftreten. Manchmal hilft diese Maßnahme dreibis viermal so gut wie eine Antibiotikabehandlung. Bei fettleibigen Patienten wandten Ärzte in Groningen das Verfahren erstmals an. Die ausgewählten Patienten litten unter einem so genannten metabolischen Syndrom, dem typischen Erscheinungsbild eines gestörten Zucker- und Fettstoffwechsels bei Adipositas. Sie erhielten Stuhlaufschlüsse von schlanken Personen. Danach nahmen sie zwar nicht ab, jedoch verbesserte sich ihre Empfindlichkeit für Insulin, und das hielt noch sechs Wochen später an.

Als Standardtherapie gegen Fettsucht und deren Begleiterscheinungen eignet sich eine Stuhltransplantation daher vielleicht nicht. Immerhin scheint es damit nach den ersten Erfahrungen aber möglich

zu sein, die Darmflora und hierüber einige physiologische Parameter günstig zu beeinflussen. Auch über die Ernährung, insbesondere durch so genannte Präbiotika, lässt sie sich manipulieren. Viele dieser »Ballaststoffe« sind für uns unverdauliche Polysaccharide, von denen aber bestimmte Bakterien profitieren. Würde es gelingen, die Balance der Darmbewohner günstiger einzustellen, könnte das zusammen mit anderen gewichtsreduzierenden Maßnahmen dazu beitragen, Übergewicht entgegenzusteuern. ↩

(Spektrum der Wissenschaft, Februar 2016)

Gérard, P.: Gut Microbiota and Obesity.

In: Cellular and Molecular Life Sciences CMLS, 10/2015,  
Doi: 10.1007/s00018-015-2061-5

Le Roy, T. et al.: Intestinal Microbiota Determines Development of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Mice.

In: Gut 62, S. 1787 – 1794, 2013

Palau, M. et al.: Metabolomic Insights into the Intricate Gut Microbial-Host Interaction in the Development of Obesity and Type 2 Diabetes. In: Frontiers in Microbiology 10/2015,  
Doi: 10.3389/fmicb.2015.01151

Ridaura, V. K. et al.: Gut Microbiota from Twins Discordant for Obesity Modulate Metabolism in Mice.

In: Science 341, S. 1079, 2013

Spektrum  
der Wissenschaft

KOMPAKT

FÜR NUR  
€ 4,99

SPORT

Von Motivation  
bis Muskelkater

Fehlerteufel im Kopf  
Den inneren Schweinehund überwinden  
Voll im Training

HIER DOWNLOADEN



STUHLTRANSPLANTATION

# **Kotkapseln** helfen bei Durchfallerkrankungen

von Jan Dönges

Wenn Antibiotika versagen, hilft vielleicht Spenderstuhl:  
Per Kapsel transplantierte Darmflora macht Clostridien  
den Garaus, zeigt eine Studie.

**S**tuhltransplantationen helfen gegen hartnäckige Darmerkrankungen – das zeigen jedenfalls viel versprechende Tests mit der experimentellen Methode: Um die Darmflora eines Patienten wieder ins Gleichgewicht zu bringen, werden gereinigte Fäkalien eines Gesunden in den Darm des Kranken übertragen – üblicherweise per Magen- oder Darmsonde.

Wie Forscher um [Ilan Youngster vom Massachusetts General Hospital](#) in Boston berichten, funktioniert das Ganze aber auch mit Kapseln zum Schlucken. Sie enthalten konzentrierten Kot von gesunden Freiwilligen, der tiefgefroren gelagert werden kann. Die Kapseln lösen sich erst nach der Passage durch den Magen auf und geben dann ihre mikrobielle Fracht frei.

Das ergab ein erster, kleiner Test. Das Team ermittelte darin, dass die Methode sicher ist und nach ein- bis zweimaliger Anwendung 18 ihrer 20 Probanden von einem

behandlungsresistenten Durchfall befreite, der durch [Clostridium-difficile](#)-Bakterien ausgelöst worden war. Die Probanden hatten dazu zweimal 15 Kapseln einnehmen müssen, die Stuhl von 30 verschiedenen Spendern enthielten.

Zu dessen Gewinnung hatten die Forscher nach Freiwilligen gesucht, die sie anschließend einer allgemeinen Gesundheitsüberprüfung unterzogen, wie sie auch für Blutspenden üblich ist. Für die händische Kapselproduktion werden die Stuhlproben verflüssigt, gefiltert und aufkonzentriert. ↩

(Spektrum.de, 13. Oktober 2014)

# Psycho& Logisch

Experten berichten über die neuesten Erkenntnisse aus Psychologie, Hirnforschung und Medizin. Lernen Sie sich kennen – es lohnt sich!



**Gehirn & Geist**  
Wissen ist Kopfsache.

JETZT TESTEN!



ORALES MIKROBIOM

# Rauchen verändert die **Mundflora**

von Daniela Zeibig

Wer regelmäßig zum Glimmstängel greift, hat andere Mikroorganismen im Mund. Im Rahmen einer großen Analyse stießen Forscher nun auf hunderte Unterschiede.

**B**ei Rauchern tummeln sich andere Bakterien im Mund als bei Nichtrauchern. Das berichtet ein Team um Jiyoung Ahn von der New York University School of Medicine. Die Wissenschaftler untersuchten die Mundflora von mehr als 1200 US-Amerikanern über 50 Jahre, deren Gesundheitszustand ursprünglich im Rahmen einer Studie zum Krebsrisiko überwacht worden war und von denen ein Teil Raucher, andere ehemalige Raucher oder Nichtraucher waren.

Wer nach wie vor regelmäßig zum Glimmstängel griff, zeigte auch ein verändertes orales Mikrobiom, so das Ergebnis der Studie. Mehr als 150 verschiedene Bakterienspezies kamen im Mund von Rauchern in erhöhten Mengen vor, darunter etwa *Streptococcus*-Bakterien, die Zahnkaries fördern. 70 andere Arten waren dagegen seltener anzutreffen, wie zum Beispiel verschiedene Proteobacteria-Spezies, die unter anderem beim Abbau verschiedener toxischer Stoffe helfen.

Ahn und Kollegen schlussfolgern daraus: Rauchen verändert die Mundflora. Nach einer längeren Zigarettenpause scheint sich diese allerdings auch wieder

erholen zu können: So zeigten etwa jene Probanden, die das Rauchen mindestens zehn Jahre zuvor aufgegeben hatten, keine Unterschiede zu den Nichtrauchern. Wie lange es im Zweifelsfall genau dauert, bis die Bakteriengemeinschaft im Mund wieder zu ihrer »ursprünglichen« Zusammensetzung zurückkehrt, wissen die Forscher allerdings noch nicht. Auch ist unklar, was die Veränderungen bei Rauchern für Konsequenzen haben. Möglicherweise stehen sie im Zusammenhang mit dem erhöhten Risiko für verschiedene Krebserkrankungen, glauben die Forscher. In weiteren Versuchen wollen sie diesen Aspekt daher genauer unter die Lupe nehmen. ↩

(Spektrum.de, 30. März 2016)

Spektrum  
der Wissenschaft

KOMPAKT

# BIER und WEIN

Genussmittel mit Geschichte

FÜR NUR  
€ 4,99

Faktencheck  
Was Sie über Bier  
wissen sollten

Met & Co.  
Alkopops bei den  
alten Nordmännern

HIER DOWNLOADEN

# EINE WELT VOLLER BAKTERIEN

DIE MIKROBIOM-KARTE

von Kerstin Engelhard

Alle Mikroorganismen der Welt verzeichnet in einem großen Katalog: warum drei Wissenschaftler sich einer schier unlösbaren Aufgabe verschrieben haben.

# A

ngenommen Sie hätten unbegrenzte Mittel – wie würden Sie eine Studie durchführen, um ein bis zwei Billionen Arten zu bestimmen?»

Diese Frage stellte Professor Jack Gilbert von der University of Chicago bei einer Konferenz über Mikroorganismen. »Von 30 oder 40 Teilnehmern zeigten zwei massives Interesse«, erzählt Gilbert. Das waren Professor Rob Knight von der University of California in San Diego und Janet Jansson vom Pacific Northwest National Laboratory in Richland. Zusammen verfolgen die drei seither das Earth Microbiome Project – und den Anspruch, sämtliche Mikroorganismen des Planeten zu katalogisieren.

Ursprünglich war Gilbert Experte für Schmetterlinge. Zu den Kleinstlebewesen ist er durch Eiscreme gekommen. Im Jahr 2004 beauftragte ihn ein Großunternehmen, in der Antarktis an Antifrostproteinen zu forschen, um weiches Speiseeis herzustellen – und diese Proteine befanden sich in Bakterien. Ab hier nahm Gilberts Lebenslauf eine unvorhergesehene Wendung: »Ich sah die Vielfalt der Bakterien in den Seen, und sie war einfach faszinierend«, erinnert sich der Wissenschaftler.

Also wurde er Doktor der Mikrobiologie und widmete sich seitdem den Kleinstlebewesen – ob denen unter der Schuhsohle oder denen im Darm frisch operierter Patienten. An seiner Universität in Chicago wirkt er als Associate Professor in der Abteilung für Ökologie und Evolution und an der Abteilung für Chirurgie. Parallel übt er noch zwei weitere Ämter aus. Doch sein jüngstes Projekt sieht er als bahnbrechend für die Wissenschaft an – ja für die Menschheit. Dabei macht eine weltweit angelegte Studie über Mikroorganismen auf den ersten Blick den Eindruck absoluter Sinnlosigkeit.

Denn die kleinen Lebewesen stecken überall: Sie tummeln sich auf der Tastatur des Rechners, im Darm, in Mund und Nase. Sie leben in der Tiefsee, im Eis der Polarregionen, auf und in Pflanzen, Tieren, Steinen und sogar in der Luft. Noch immer sind nicht einmal alle Organismen bekannt, die den menschlichen Körper besiedeln. Und auf einem Teelöffel Erde können 100 000 Bakterien Platz finden – die restlichen Mikroorganismen nicht mitgerechnet.

### **Zu den unglaublichsten Dingen fähig**

Tatsächlich ist der Ausdruck Mikroorganismen – oder auch Mikroben – ein Sammel-

begriff, der sämtliche Lebewesen umfasst, die nicht mit bloßem Auge erkennbar sind. Dazu zählen diverse Pilze, Algen und Protozoen, doch vor allem Bakterien und Archaeen. Letztere sind Einzeller, die sich durch einige Merkmale von den Bakterien unterscheiden und im System der Lebewesen eine eigene Domäne bilden. Wenn Wissenschaftler umgangssprachlich von Bakterien reden, rechnen sie Archaeen oft stillschweigend hinzu, und so hält es auch Gilbert. Nur selten werden auch Viren den Mikroorganismen zugeordnet, denn generell gelten diese als Grenzfall des Lebens: Sie haben keinen Stoffwechsel und können sich nicht eigenständig vermehren. Zusammengefasst könnte man sagen, das Untersuchungsobjekt von Gilbert und seinen Kollegen ist winzig, lebendig, allgegenwärtig und hat meist nicht einmal einen Zellkern.

»Natürlich ist es unmöglich, aber das sollte uns nicht abschrecken«, erklärt Gilbert. Er beschreibt Bakterien als essenziell wichtig für sämtliches Leben auf der Erde: »Es sind fantastische Organismen, die zu den unglaublichsten Dingen fähig sind. Sie sind die kleinsten Lebewesen und haben doch den größten Einfluss auf unserem



### **AGARPLATTE MIT BEWUCHS**

Bakterien lassen sich rein äußerlich unterscheiden und verschiedenen Familien zuordnen. Genauere Ergebnisse liefern jedoch Genuntersuchungen – insbesondere der ribosomalen RNA. Deren Abschnitt 16S erlaubt es, sämtliche Bakterien einer Probe taxonomisch einzuordnen.

Planeten.« Bakterien formen unser Immunsystem. Sie recyceln Nährstoffe und machen sie verfügbar für Pflanzen. Sie sind verantwortlich für den Stoffwechsel aller Lebewesen mit Zellkern und sogar für die Fotosynthese – denn Mitochondrien und Chloroplasten stammen wahrscheinlich von Bakterien ab. »Ohne Bakterien«, fasst Gilbert zusammen, »hätten wir einen toten Planeten.«

Das vorläufige Ziel des Projekts ist die Untersuchung von 200 000 Proben, die aus möglichst vielen unterschiedlichen Winkeln der Erde stammen sollen. Das funktioniert trotz Fördergeldern nur durch die Unterstützung zahlreicher Freiwilliger. »Wir bitten Forscher aller Disziplinen: Wenn ihr irgendwo eine Probe nehmt, zwackt ein bisschen ab und schickt es uns.« Neben Mikrobiologen sind Tierphysiologen, Chemiker, Ingenieure, Architekten oder Chirurgen dem Ruf bereits nachgekommen und senden Abstriche, Schläuche mit Erde, Luft- oder Wasserfilter. Und zahlreiche Universitäten und sogar Privatleute stellen für die immensen Rechenleistungen des Projekts ihre Server zur Verfügung.

Die aus aller Welt eingesandten Proben werden bestimmten Biomen zugeordnet –

das sind Lebensgemeinschaften von Pflanzen und Tieren wie beispielsweise der tropische Regenwald. So soll herausgefunden werden, wo auf der Welt bestimmte Mikroorganismen und auch Mikrobiome gefunden werden können. Ein Mikrobiom ist eine Gesellschaft von Mikroorganismen auf einer viel kleineren Fläche, etwa dem menschlichen Körper. Wie Pflanzen und Tiere können auch Mikroorganismen miteinander in Wechselwirkung treten. Beispielsweise ernährt sich die eine Art von der anderen, oder beide leben in Symbiose. Doch mehr noch, ihr Zusammenspiel ermöglicht bestimmte Prozesse – wie das Verdauungssystem der Kuh nur durch die Mikroben in ihren vier Mägen funktioniert.

### **50 000 Proben**

Mit der immensen Menge an Verbreitungsdaten lässt sich zum Beispiel erkennen, unter welchen Umweltbedingungen eine mikrobielle Gesellschaft von der nächsten abgelöst wird. Gilbert und seine Kollegen wollen also einen globalen Genatlas der Mikroben erstellen: »So werden wir besser verstehen, wie der Planet funktioniert, können ihn besser nutzen und auch schützen –

so dass wir ihn und uns am Leben erhalten. Derzeit machen wir in dieser Hinsicht keinen guten Job.«

Einige Ansprüche mussten die Forscher zurückschrauben: »Pilze, Algen und Protozoen erfassen wir nicht im Detail. Und bei der Einordnung der Bakterien und Archaeen konzentrieren wir uns auf die Familien.« Denn die Familien bleiben relativ konstant bestehen – im Gegensatz zu den Arten: Wer heute eine Bakterienart untersucht, weiß nicht, ob sie demnächst schon mutiert ist. Zur Bestimmung analysieren die Forscher vorwiegend einen bestimmten Abschnitt des Erbguts – die 16 S-ribosomale RNA, die in allen Bakterien vorkommt, sich aber von Art zu Art leicht unterscheidet. Das gesamte Genom oder die Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Organismen entschlüsseln sie aber nur selten: Der wichtigste Part bleibt die Taxonomie.

Knapp sechs Jahre soll das Projekt insgesamt laufen. Bis 2016 haben die Forscher um die 50 000 Proben aus den unterschiedlichsten Regionen erhalten. Darunter ist Material aus Tiefseevulkanen, Salzseen, Schneefeldern des Himalaja, aus tiefen Bodenschichten unter der Antarktis und sogar aus der Internationalen Raum-

station. Der Bezug zur Erde scheint hier etwas weit hergeholt. Doch Gilbert sieht das pragmatisch: »So können wir den Einfluss der Schwerkraft auf die Bakterien untersuchen. Außerdem ist die Station voller Leute.« Denn auch stark durch den Menschen genutzte Gebiete und sogar Häuser sind für die Forscher interessant. Schließlich sind auch sie Puzzleteile des großen Ganzen: »Ob Tier oder Mensch, Magen, Haut oder Nase – wir sind offen für alles und untersuchen es«, erklärt der Mikrobiologe.

### **Extrem spezialisiert – und extrem verbreitet**

Bis 2016 konnten Gilbert und seine Kollegen 20 Millionen Spezies identifizieren und in Familien einordnen. Dabei zeigt sich ihnen beispielsweise, welche Milieus besonders vielfältig sind: »Bisher sind Bäche und kleine Flüsse am extremsten. Wahrscheinlich ist hier das ganze System in stetiger Veränderung, und es gibt viele Nischen für Bakterien.« Auch die Verbreitung der Organismen sorgt für Überraschungen. Manchmal sind ganz unterschiedliche Gebiete von ähnlicher mikrobieller Zusammensetzung: »Und eine zuvor unbekannte Art ist sehr weit verbreitet



und dominant vertreten – sie fehlt nur an wirklich extremen Standorten.« Vielleicht, so der Forscher, spielt sie eine wichtige Rolle, die noch erkannt werden muss. Und wahrscheinlich hat sie an jedem Ort ein anderes Potenzial an Leistung und Lebensdauer: »Viele Bakterien haben sich an verschiedene Orte in unterschiedlicher Form angepasst und können sich so wei-

### **VERBORGENE VIELFALT**

**Bäche und kleine Flüsse beherbergen offenbar die größte Artenvielfalt, was Bakterien und Archaeen angeht. Vermutlich finden die Mikroorganismen dort viele Nischen.**

---

»Wenn ihr irgendwo  
eine Probe nehmt, zwackt  
ein bisschen ab und  
sendet es an uns«

[Jack Gilbert]

---

terverbreiten – aber dieses hier ist außergewöhnlich.« Doch zugegebenermaßen sind die Resultate nicht so öffentlichkeitswirksam wie die Entdeckung eines Riesenkraaken: »Es ist schwer, so etwas zu verkaufen, wenn das Bakterium nur eine Nummer trägt.«

Alle Ergebnisse stehen öffentlich einsehbar auf der Website: Laut Gilbert sind die Daten so fundamental wichtig, dass jeder sofort Zugriff darauf haben sollte. Er sieht die Forschung an Mikroorganismen als wesentlich für die Medizin und ebenso, um Umweltprobleme in den Griff zu bekommen. Schon jetzt werden Ölteppiche auf hoher See mittels Kleinstlebewesen bekämpft. Und auch den Klimawandel hofft Gilbert besser zu verstehen: »Durch die globale Erwärmung werden viele Archaeen mehr Methan produzieren und die Prozesse wiederum verstärken. Wir müssen diese Systeme einschätzen lernen, so dass wir eventuell Einfluss darauf nehmen können.« Dass die Erkenntnisse missbraucht werden könnten – beispielsweise, um neue Biowaffen zu konstruieren –, glaubt Gilbert nicht: »Wir kennen bereits die meisten Organismen, die sich tödlich auf den Menschen auswirken.«

Doch der Berg an Arbeit wird nicht kleiner. Noch immer ist das Team dabei, die vorhandenen Proben zu analysieren – ganz zu schweigen von jenen, die täglich eintreffen. Oft vergleichen Wissenschaftler den Forschungsbedarf im Bereich der Kleinstlebewesen mit der Dunklen Materie des Alls: »Wir wissen eine Menge«, so Gilbert, »und gleichzeitig überhaupt nichts.« Dennoch ist er optimistisch: »Unsere Unwissenheit ist gigantisch, aber unsere Fähigkeit zu forschen ist es auch.«

Die Fördergelder für sechs Jahre sind fast aufgebraucht – Gilbert, Jansson und Knight müssen neue Unterstützung beantragen. Aber Gilbert würde auch ohne Subventionen weitermachen: »Solange ich forsche, werde ich mit jeder Probe den Standard unseres Projekts weiter ausbauen.« Würde Charles Darwin in der heutigen Zeit leben, wäre er Mikrobiologe, meint Gilbert. Die Erfassung der Mikroorganismen sieht er als ähnlich bedeutsamen Meilenstein wie Darwins umfangreiche Klassifizierungen von Tieren und Pflanzen: »Und dort kam etwas ziemlich Wichtiges heraus – die Theorie der natürlichen Auslese.« ↩

(Spektrum.de, 8. April 2016)



MIKROBIOMSTUDIEN

# VIELFACH FALSCH ANALYSIERT?

von Jan Dönges

Die Mikrobengesellschaft auf Haut oder Darm erzählen viel über Gesundheit und Krankheit. Doch ihre Untersuchung hat unerwartete Tücken.

**D**urch massenhaftes Sequenzieren des Erbguts lässt sich eigentlich gut bestimmen, aus welchen Bakterienarten sich eine Mikrobengemeinschaft zusammensetzt – zum Beispiel die der Haut. Wissenschaftler erhoffen sich von dieser Information Aufschluss über zahlreiche Aspekte der Gesundheit. Doch wie es scheint, sind viele der merkwürdigeren Ergebnisse durch Verunreinigung zu erklären. Zu diesem Ergebnis kommt jetzt [eine Studie](#) von Forschern um Susannah Salter vom [Wellcome Trust Sanger Institute](#) im britischen Hinxton.

Die Wissenschaftler beobachteten, dass kommerzielle Laborgeräte, die zu diesen Untersuchungen herangezogen werden, starke Verunreinigungen aufwiesen, die die Ergebnisse verfälschten. Als sie reine Proben aus einer einzigen Bakterienart sequenzierten, lieferten die Systeme Hinweise auf bis zu 270 verschiedene Bakterienarten.

Eine Studie hatte beispielsweise kürzlich ergeben, dass sich die Bakterienzusammensetzung im Hals von Kindern mit dem Älterwerden ändere. Tatsächlich seien die

Ergebnisse dieser Studie wohl darauf zurückzuführen, dass die Forscher zu unterschiedlichen Zeitpunkten unterschiedliches Laborgerät verwendeten. Salter und Kollegen schlagen nun vor, bei derartigen Untersuchungen immer eine »leere« Probe zu sequenzieren, um das »Hintergrundrauschen« zu erfassen.

Grund für die Fehlleistungen ist die in den vergangenen Jahren rasant gewachsene Empfindlichkeit von DNA-Sequenzierern, die selbst kleinste Mengen von Erbgut erfassen. Derselbe Effekt lag auch dem genetischen Fingerabdruck des »[Heilbronner Phantoms](#)« zu Grunde, dem die Polizei zwischen 2007 und 2009 nachjagte: Hier hatten Verunreinigung mit der DNA einer Labormitarbeiterin zu der Überzeugung geführt, dass eine Unbekannte in zahlreiche Straftaten verwickelt war. ↩

(Spektrum.de, 12. November 2014)

Spektrum  
der Wissenschaft

KOMPAKT

# ESSEN UND PSYCHE

Wie unsere  
Ernährung  
auf das  
Gehirn wirkt

FÜR NUR  
€ 4,99

HIER DOWNLOADEN



EINE  
**EXTRAPORTION**  
MÜTTERLICHER  
BAKTERIEN  
von Jan Dönges

KAISERSCHNITT

Bei einem Kaiserschnitt unterbleibt der Kontakt mit der mütterlichen Vaginalflora. Das könnte womöglich gesundheitliche Folgen haben – weshalb Mediziner nun selbst Hand anlegen.

**W**enn Kinder auf natürliche Weise zur Welt kommen, erhalten sie bei der Passage durch den Geburtskanal eine Art »Starterpaket« nützlicher Bakterien. Bei einem Kaiserschnitt fehlt diese Vorbereitung. Deshalb haben Forscher um Maria Dominguez-Bello von der New York University jetzt händisch nachgeholfen: Insgesamt vier Neugeborene wurden von ihnen kurz nach dem Kaiserschnitt mit einem Tuch abgewischt, das die Forscher zuvor einige Zeit lang in der Scheide der Mutter platziert hatten.

Einen Monat später beobachteten sie, wie sich die bakterielle Zusammensetzung in Mund, Darm und auf der Haut dieser Kinder verändert hatte. Tatsächlich entsprach sie wie erhofft eher der von natürlich geborenen Kindern. Bei Babys, die durch einen Kaiserschnitt zur Welt kom-

men, herrschen hingegen meist Bakterien vor, die sonst die Haut besiedeln; bei natürlich Geborenen überwiegen in den ersten Wochen und Monaten die vaginalen Bakterien der Mutter.

Bei diesem Versuch handelte es sich um einen ersten kleinen Test, der nun in größerer Form fortgesetzt werden soll. Die Wissenschaftler möchten dazu mehr Kinder über einen deutlich längeren Zeitraum beobachten. Ein Test an vier Kindern gilt im Allgemeinen als wenig aussagekräftig.

Entscheidend bei Folgeuntersuchungen wird die Frage sein, ob sich die Veränderungen im Mikrobiom in irgendeiner Form auf die Gesundheit der Kinder auswirken. Bisher ist noch kein derartiger Zusammenhang bekannt. Zwar behalten Kaiserschnittgeborene ihre abweichende Darmflora über einen langen Zeitraum bei, ob sich für sie daraus gesundheitliche Nachteile erge-

ben, ist jedoch nicht bekannt. Dominguez-Bello und Kollegen sehen in ihrem technisch einfachen Eingriff darum vielmehr eine Vorsorgemaßnahme. Es dürfe kaum schaden, einen Vorgang nachzuahmen, dem alle Säugetiere seit jeher ausgesetzt sind.

**Dennoch raten sie nicht dazu**, ihre Wischtechnik am eigenen Kind auf eigene Faust und ohne ärztlichen Rat nachzuahmen. Es sei zumindest denkbar, dadurch auch Krankheitserreger auf das Neugeborene zu übertragen.

Forscher entdecken immer mehr Bereiche, in denen sich die Abermilliarden Bakterien auf und in unserem Körper auf die Gesundheit und das Wohlbefinden auswirken. So könnte das Mikrobiom unter anderem helfen, das Immunsystem der Kinder für später vorzubereiten. ↩

(Spektrum.de, 2. Februar 2016)



KNUTSCH-STUDIE

## Zur Ehrenrettung des Kusses

von Judith Merkelt

80 Millionen Bakterien sollen bei einem einzigen Kuss den Besitzer wechseln – eine niederländische Kussstudie erregt mit dieser Erkenntnis die Gemüter. Der eine mag sich spontan den Morgenkuss an den Partner verkniffen haben, der andere hatte es schon immer geahnt: Küssen ist eigentlich unhygienisch. Oder doch nicht?

**D**ass der Austausch von Zärtlichkeiten auch den Austausch von Bakterien beinhaltet, dürfte den meisten Menschen klar gewesen sein. Dass wir aber bei jedem Kuss gleich mehrere Millionen Kleinstlebewesen auf die Reise schicken, klingt dann doch schockierend: 80 Millionen sollen es laut einer Studie der [Niederländischen Organisation für Angewandte Naturwissenschaftliche Forschung](#) (TNO) pro Kuss sein. Aber ist die Zahl wirklich so groß? Das kommt stark auf den Vergleich an, stellt Remco Kort, einer der Autoren der neuen Kussstudie, fest. »Wir haben unheimlich viele Bakterien in unserem Mund. Auf einen Quadratzentimeter Zunge kommen etwa eine Milliarde Bakterien, da ist die Zahl der pro Kuss ausgetauschten Mikroben im Vergleich eigentlich sehr klein«, erklärt er. Wer dem Partner einen ordentlichen Schmatzer verpasst, muss also nicht befürchten, gleich die Hälfte seiner Mundflora ausgetauscht zu haben.

### **Kuss für die Wissenschaft**

Bei Paaren, die sich häufig küssen, spielt außerdem ein anderer Faktor mit in die

Rechnung. Pärchen teilen offenbar nicht nur Wohnung, Vorlieben oder Hobbys, sondern auch die Zusammensetzung der Bakterien in ihrem Mund. Das musste auch das Team um Remco Kort feststellen, als sie [21 Paare im Amsterdamer Zoo zum Kuss baten](#). Eine anschließende Untersuchung von Speichelproben und Wangenabstrichen sollte die Auswirkung eines Kusses auf unsere Mundflora zeigen. Besonders ähnlich waren sich die Proben von Paaren, die sich im Schnitt mindestens neunmal am Tag küssten. Das stellte die Forscher vor eine Herausforderung, denn wo von vornherein gleiche Bedingungen herrschen, kann man auch keinen Unterschied messen. Den benötigt man aber, um zu ermitteln, wie viele »neue« Bakterien durch einen Kuss in den Mund des Partners gelangen.

Die niederländischen Forscher griffen daher zu einem Trick: Eine der beiden Turteltauben musste einen Jogurtdrink mit probiotischen Bakterien trinken und durfte erst dann den Partner küssen. Die Forscher konnten anschließend mittels Speichelanalysen ermitteln, wie viele der »fremden« Jogurtbakterien in den Mund des Partners gewandert waren. Der Test-

drink enthielt eine Milliarde Bakterien pro Milliliter. Verglichen damit sind die 80 Millionen ausgetauschten Bakterien fast nichts: Insgesamt erreichten nur 0,16 Prozent der Bakterien aus dem probiotischen Getränk den Mund des Partners.

Auch der Vergleich mit unserer Umwelt lässt den Kusskandal schrumpfen. So leben allein auf einem Quadratzentimeter unserer Haut rund zehn Millionen Bakterien. Verglichen mit einem ordentlichen Händedruck scheint ein Begrüßungskuss mit Zunge fast hygienischer. Auch ist Speichel bei Weitem nicht die einzige Flüssigkeit, in der wir mit Bakterien rechnen dürfen.

In Meerwasser beispielsweise können pro Milliliter eine Million Bakterien enthalten sein. Da kommt uns ein Kuss also ganz schnell wieder rein und unschuldig vor. ↪

(Spektrum.de, 18. November 2011)

PNAS 2008, 10.1073/pnas.0807920105 Microbiome, 2014,10.1186/2049-2618-2-41,

<http://scienceblogs.de/weitergen/2010/06/>

[fotos-von-der-kaust-und-marine-mikrobielle-okosysteme/](#)



NACHGEFRAGT

# Besteht der Mensch aus mehr **Bakterien als Körperzellen?**

von Alison Abbot

Aus wie vielen Zellen besteht der Mensch? Aus vielen, aber vor allem aus noch einmal zehnmal so vielen Bakterien, meint ein seit Langem kursierendes Gerücht. Stimmt's auch?

**W**ir beherbergen, so ein oft kolportiertes Gerücht, in uns etwa zehnmal mehr Bakterien und einzellige Mikroben, als unser Körper Zellen hat. Diese Weisheit sollten allerdings alle schnell vergessen, die überhaupt schon einmal davon gehört haben – meinen zumindest Forscher aus Israel und Kanada, die besonders genau nachgerechnet haben. Dabei kamen sie auf ein Körperzellen-zu-Mikroben-Verhältnis von rund 1 zu 1.

Grundlage für diese Anzahl war dabei ein 70 Kilo schwerer, 1,70 Meter großer und 20 bis 30 Jahre alter »Referenz-Mann«: Er würde im Durchschnitt aus etwa 30 Billionen menschlicher Zellen bestehen und 39 Billionen Bakterien beheimaten, rechnen Ron Milo und Ron Sender vom Weizmann Institute im israelischen Rehovot sowie ihr Kollege Shai Fuchs vom Hospital for Sick

Children in Toronto vor. Diese Zahlen sind zwar Schätzwerte; und ein anderer Mensch könnte durchaus von nur der Hälfte oder aber doppelt so vielen Bakterien besiedelt sein – in keinem Fall aber von rund zehnmal mehr, also von der unter interessierten Laien besonders häufig verbreiteten Anzahl. Die Menge von Keimen und Körperzellen dürfte wohl derart ähnlich sein, dass schon ein Gang aufs Klo ändern könnte, ob man mehr vom einen oder anderen hat – so die ins Detail gehende Feststellung der Forscher [in ihrer Vorabveröffentlichung auf dem bioRxiv-Dokumentenserver](#).

Das viel zitierte 10:1-Verhältnis geht wohl auf eine 1972 publizierte Veröffentlichung des Mikrobiologen Thomas Luckey zurück, die »elegant durchgeführt war, wie wohl nie dazu bestimmt gewesen sein dürfte, noch Jahrzehnte später weit verbreitet zitiert zu werden«, meinen die Autoren der neuen Studie. Im Jahr 2014 hatte der Mole-

kularbiologe Judah Rosner von den US National Institutes of Health in Bethesda [seine Zweifel an der 10:1-These verlauten lassen](#): Es gebe schlicht zu wenige wirklich verlässliche Zahlen zur Menge von menschlichen und bakteriellen Zellen im Körper.

Milo, Sender und Fuchs beschlossen, die Datenlage zu präzisieren, und trugen eine umfassende Übersicht älterer experimenteller Daten zusammen, die aus allerlei Veröffentlichungen stammten – etwa DNA-Analysen zur Abschätzung der Zellzahl oder aber bildgebenden Magnetresonanzstudien, bei denen Organgrößen vermessen wurden.

Die weitaus größte Fraktion aller Körperzellen bilden die roten Blutkörperchen. Am größten überschätzt hatte sich Luckey einst wohl bei der Bakterienzahl im Verdauungstrakt, so Milo und Kollegen. Luckey hatte angenommen, dass im Darm rund  $10^{14}$  Bakterien leben, weil er die Zahl

der Keime in einem Gramm Fäkalien auf  $10^{11}$  geschätzt hatte, um dann vereinfacht auf ein Volumen von einem Liter hochzurechnen, das er für den gesamten Verdauungstrakt von Mundöffnung bis Anusausgang ansetzte. Allerdings leben die weitaus meisten Bakterien im Dickdarm, der rund 0,4 Liter fasst, wie Milos Team anmerkt. Zudem finden sich in Stuhlproben auch weniger Bakterien, als Luckey annahm.

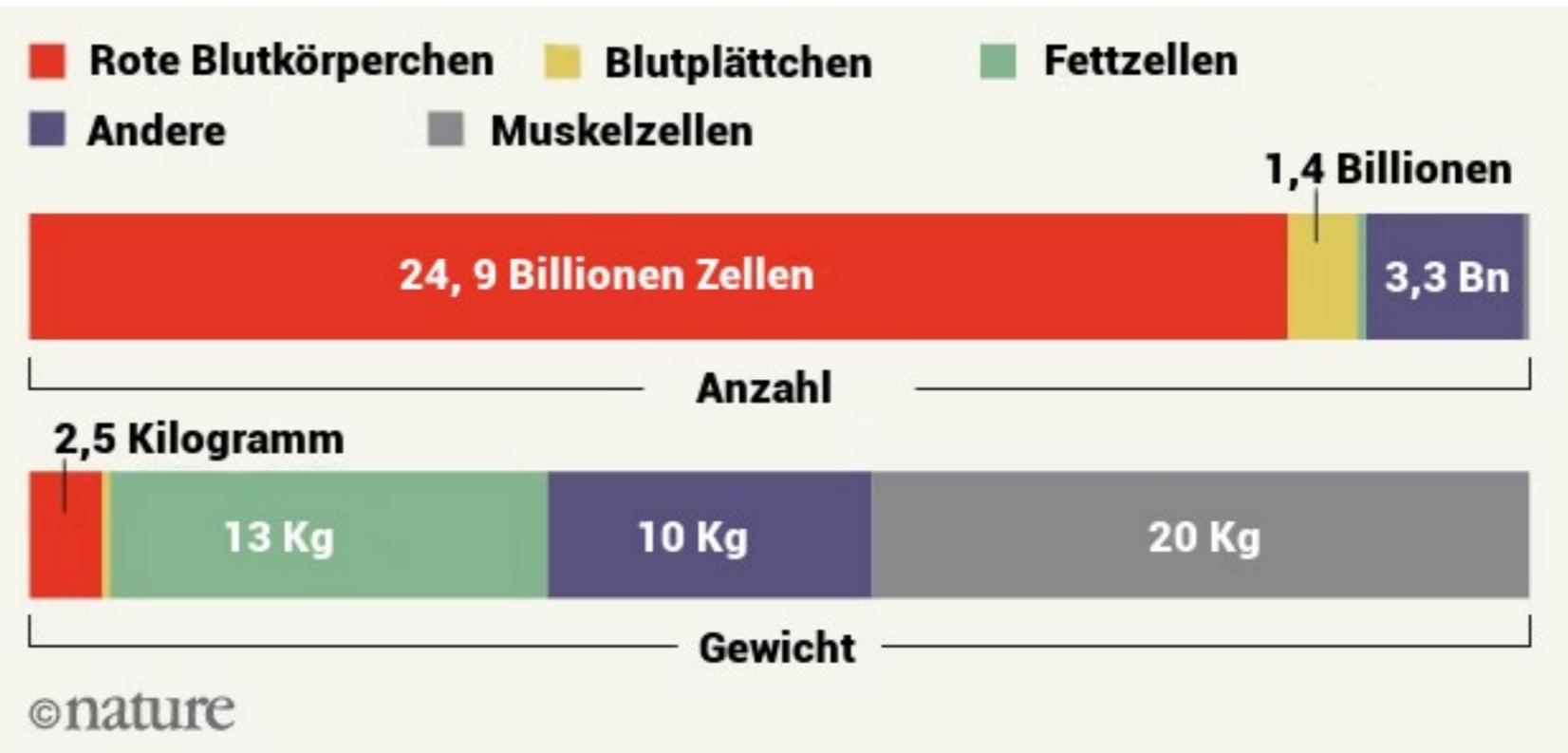
Alle Berechnungen und Schätzwerte zusammengeworfen deuten jedenfalls auf ein Verhältnis von rund 1,3 Mikroorganismen pro Körperzelle – mit erheblicher Streuung im Einzelnen und allerlei Unwägbarkeiten. Auf Anfrage wollte Milo die Vorveröffentlichung übrigens zunächst nicht kommentieren. Eine Publikation steht an, und das Peer-Review zum Paper läuft noch.

»Gut, dass wir jetzt einen besseren Schätzwert zitieren können«, meint jedenfalls Peer Bork vom EMBL in Heidelberg, der als Bioinformatiker am komplexen Mikrobiom des Menschen und anderer Organismen forscht. »Irgendeine echte biologische Bedeutung dürfte das allerdings nicht haben.« ↩

(Spektrum.de, 11. Januar 2016)

## Zellen im menschlichen Körper

Die Zahl der Zellen im Körper schwankt recht stark. Am häufigsten finden sich rote Blutkörperchen. Die Muskel- und Fettzellen sind dafür deutlich schwerer.



©nature

NATURE, NACH: SENDER, R. ET AL.: REVISED ESTIMATES FOR THE NUMBER OF HUMAN AND BACTERIA CELLS IN THE BODY. IN: BIORXIV 10.1101/036103, 2016, FIG. 3; DT. BEARBEITUNG: SPEKTRUM DER WISSENSCHAFT

**Spektrum**  
der Wissenschaft

# DIE WOCHE

DAS WÖCHENTLICHE WISSENSCHAFTSMAGAZIN

## Das Kombipaket im Abo: App und PDF

Jeden Donnerstag neu! Mit News, Hintergründen, Kommentaren und Bildern aus der Forschung sowie exklusiven Artikeln aus »nature« in deutscher Übersetzung. Im Abonnement nur 0,92 € pro Ausgabe (monatlich kündbar), für Schüler, Studenten und Abonnenten unserer Magazine sogar nur 0,69 €.

JETZT ABONNIEREN!

