

Mikrobiota-Transplantation gegen Darmentzündungen

Die Darmflora – die Mikrobiota – wird schon seit Jahrhunderten als Schlüsselfaktor bei der Entstehung verschiedener Erkrankungen gesehen. Vor allem bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) scheint die Mikrobiota eine wesentliche Rolle einzunehmen. Wie und ob die Mikrobiota eine Entzündung verursacht und ob man sie im Rahmen der Therapie verändern könnte, wird derzeit intensiv erforscht.

VON MONIKA SCHAUBECK

Die Mikrobiota ist die Gesamtheit unserer Mikroorganismen im Darm und äußerst individuell. Sie spielt bei der „Futterverwertung“ ebenso eine Rolle wie bei der Regulierung des Immunsystems. Der Einfluss auf das Immunsystem scheint dabei weit über den Darm und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) hinauszugehen. Daher sind die Zusammensetzung der Mikrobiota und die daraus resultierenden Reaktionen des Immunsystems von enormem Interesse.

Bakterienwelt im Visier

Bei CED reagiert der Körper auf harmlose Mikroorganismen mit einer Entzündung. Diese wiederum zerstört das Darmgewebe. Naheliegender ist, dass die Mikrobiota bei CED eine besondere Bedeutung hat. Verschiedene Studien der vergangenen Jahre zeigen, dass sich die Mikrobiota bei CED-Patienten von jener gesunder Probanden unterscheidet. Dabei ist nicht nur ein bestimmter Mikroorganismus in größerer Häufigkeit vorhanden, sondern das Verhältnis vieler verschiedener Mikroorganismen zueinander komplett verschoben. Dieses Ungleichgewicht in der Mikrobiota kann zu pathologischen Veränderungen führen, was als Dysbiose bezeichnet wird.

Dass Verschiebungen in der Mikrobiota mit Entzündungsprozessen im Darm zusammenhängen, bestätigen bereits einige Humanstudien. Unklar ist jedoch, ob die Veränderungen in der Mikrobiota Ursache oder Folge der Erkrankung sind. Dafür sind die Inzidenzraten von CED zu niedrig. Laut *Österreichischer Morbus Crohn-Colitis ulcerosa-Vereinigung* liegen diese bei etwa 20–25/100 000 Personen. Mit Studien am Menschen kann daher kein klarer Ursachenbezug zwischen Dysbiose und da-

raus resultierender CED dargestellt werden, zu vielfältig sind zudem die Einflussfaktoren. Denn möglicherweise verändern die Medikamente, die zur Behandlung der CED eingesetzt werden, die Mikrobiota. Oft stellen CED-Patienten ihre Ernährungsweise um und meiden schlecht bekömmliche Lebensmittel, was ebenfalls die Mikrobiota beeinflusst. Deshalb lässt sich nur im Tiermodell zeigen, ob eine dysbiotische Mikrobiota das Immunsystem in der Tat so beeinflussen kann, dass es in der Folge zu einer Entzündungsreaktion im Darm kommt.

Die Darmentzündung im Mausmodell ähnelt dabei der Gewebepathologie von CED-Patienten. Wie in Humanstudien zeigen CED-erkrankte Mäuse eine Mikrobiota, die sich von gesunden Tieren unterscheidet. Interessanterweise wurde beobachtet, dass manche Tiere frei von Entzündung bleiben, obwohl sie von Mikroorganismen besiedelt sind und die genetische Veranlagung für CED tragen. Betrachtet man die Mikrobiota dieser Tiere genauer, erkennt man, dass sie mehr der Mikrobiota von Wildtyp-Tieren ähnelt, die keine CED entwickeln. Allerdings können diese erkrankten Tiere – wie CED-Patienten auch – eine andere Mikrobiota aufweisen, weil die Entzündung *per se* eine Dysbiose auslöst. D. h. durch die vermehrte Abschilferung von Darmepithelzellen sowie geringe Blutmengen im Stuhl könnte sich die Mikrobiota verändern.

Henne oder Ei – Was war zuerst?

Um zu wissen, ob die Entzündung der Dysbiose folgt oder umgekehrt, wurden Mikrobiota-Transplantationsexperimente durchgeführt. Statt eines Organs – wie bei der Organtransplantation – wird in diesem Fall die Darm-Mikrobiota übertragen.

Das Auftreten von Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa ist in den vergangenen Jahrzehnten weltweit gestiegen.

GLOSSAR

Die intestinale **Mikrobiota** besteht aus einem breiten Spektrum an Mikroorganismen, z. B. Bakterien, Archaeen, Protozoen, Viren und Pilze (Hefen). Nicht nur der Darm ist von Mikroorganismen besiedelt, sondern alle Körperoberflächen des Menschen werden als Lebensraum genutzt – wie Haut, Lunge und Vaginaltrakt.

Dysbiose beschreibt eine Veränderung in der Mikrobiota, die mit negativen Folgen assoziiert ist. Verändert sein können die Zusammensetzung der Mikroorganismen, aber auch ihre Stoffwechselaktivität oder ihr Potenzial, das Immunsystem zu aktivieren.

Das Ziel **mikrobieller Therapien** ist, die intestinale Mikrobiota so zu verändern, dass bestimmte Erkrankungen geheilt oder verhindert werden können. Hierzu zählen z. B. Probiotika. Ein ungewöhnlicher, aber erfolgversprechender Ansatz ist die Mikrobiota- oder Fäkal-Transplantation.

Bei der **Mikrobiota- oder Fäkal-Transplantation** wird die komplexe intestinale Mikrobiota aus dem Stuhl eines Spenders in den Darm eines Empfängers übertragen. Die Übertragung erfolgt derzeit über eine Magensonde in den Dünndarm oder über Kolonoskopie in den Dickdarm.

Wurde nun die Darm-Mikrobiota von Mäusen mit Morbus-Crohn-ähnlicher Entzündung transplantiert, litten die Empfängertiere ebenfalls an Morbus-Crohn-spezifischen Symptomen.

Wurde hingegen die Mikrobiota von gesunden Tieren transplantiert, blieben die Empfängertiere gesund, auch wenn sie die genetisch bedingte Veranlagung für Morbus Crohn in sich trugen. Transferierte man die Mikrobiota aus erkrankten Tieren in „normale“ Wildtyp-Mäuse, blieben die Empfängertiere gesund. Somit scheint die Zusammensetzung der Mikrobiota ursächlich für die Entstehung der Entzündung zu sein. Voraussetzung dafür ist jedoch die „Veranlagung“ der Mäuse, diese Entzündung zu entwickeln.

Diversität der Darmflora

Viele Ergebnisse aus verschiedenen Studien weisen derzeit darauf hin, dass eine dysbiotische Mikrobiota die Entzündung hervorrufen kann. Die CED-Symptome können jedoch nicht von einzelnen Bakterienarten hervorgerufen werden. Vielmehr kommt es auf die komplexe Zusammensetzung des dysbiotischen Ökosystems an. Kompliziert wird der Sachverhalt zudem, da die Entzündungsvorgänge im Darm wiederum direkt die Mikrobiota beeinflussen können. Bisher weiß man allerdings noch nicht, welche Mikroorganismen ausschlaggebend für die Beobachtungen sind. Zudem muss man auch beachten, dass ein Mausmodell für CED zwar essenzielle Ergebnisse aufzeigen kann, inwieweit diese Beobachtungen auch auf den Menschen übertragbar sind, muss aber erst noch gezeigt werden. Da die dysbiotische Mikrobiota kausal an der Entstehung von CED beteiligt zu sein scheint, rücken sogenannte „mikrobielle Therapien“ – wie Probiotika oder Mikrobiota-Transplantationen – immer mehr in den Fokus der Wissenschaft und Medizin.

Das Potenzial mikrobieller Therapien Probiotika sind Mikroorganismen (oft Milchsäurebakterien), die über die Nahrung aufgenommen werden und im Darm einen gesundheitsfördernden Effekt ausüben sollen. Von den vielen unterschiedlichen probiotischen Produkten erzielte bisher keines eine deutliche Heilung bei CED-Patienten. Während Probiotika schon seit einigen Jahren „in aller Munde“ sind, ist das Konzept der Mikrobiota-Transplantation noch relativ unbekannt. Das Ziel dieses neuen Therapieansatzes ist, die „normale“ intestinale Mikrobiota wiederherzustellen und dysbiotische Veränderungen rückgängig zu machen. Die Transplantation von Mikrobiota ist zwar eine ungewöhnliche Therapieform, wird aber schon bei Infektionserkrankungen im Darm (*Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhö) mit großem Erfolg durchgeführt. Bei CED wurden bisher noch nicht so deutliche Therapieerfolge gezeigt, jedoch

geben nun erste Untersuchungen am Menschen durchaus Hoffnung. Bei Colitis ulcerosa geben erste Humanstudien ebenfalls Hoffnung. In einer australischen Studie mit 85 Colitis-ulcerosa-Patienten verbesserten sich die Symptome nach einer Mikrobiota-Transplantation deutlich.

Für einen standardisierten Einsatz der Mikrobiota-Transplantation sind jedoch noch einige Hürden zu überwinden. Denn bisher ist noch unbekannt, welche Applikationsform und -dauer die besten Resultate bringen. Zudem fehlen gut kontrollierte Langzeitstudien. Das schwer kontrollierbare Risiko des Transfers potenziell schädlicher Mikroorganismen bildet ein weiteres Problem, das allerdings durch die Verabreichung von mikrobiellen Konsortien gelöst werden könnte. Dabei handelt es sich um eine komplexe Mischung von Mikroorganismen, die aus dem Stuhl von Spendern isoliert werden und auf pathogene Keime getestet sind. Diese Konsortien werden eingefroren und können eventuell bald schon in Form einer Kapsel verabreicht werden. Die Autoren der australischen Studie bezeichnen die Mikrobiota-Transplantation als vielversprechenden neuen Therapieansatz für Colitis ulcerosa. Für Morbus Crohn ist die Datenlage derzeit nicht fundiert, jedoch könnte eine mikrobielle Therapie auch hier durchaus Erfolge erzielen. Bis dahin ist es jedoch noch ein langer Weg, der aber hoffentlich zukunftsfruchtig bleibt. ■

UNTERM STRICH

Die Darmflora ist von Mensch zu Mensch verschieden. Wie sie sich zusammensetzt, d. h. welche Bakterien häufiger vorkommen und welche seltener, hängt von vielen Faktoren ab. Heute weiß man, dass CED-Patienten eine andere Bakterienverteilung in der Mikrobiota aufweisen als gesunde Menschen. Verändert man die Zusammensetzung der Mikrobiota, lassen sich die Symptome der CED möglicherweise verbessern. Erste Erfolge wurden hier mittels Mikrobiota-Transplantation erzielt. Diese steckt freilich noch in den Kinderschuhen, die vorläufigen Ergebnisse sind aber durchaus vielversprechend.

MEHR INFORMATIONEN

Schaubeck M. **Characterization of Transferable Intestinal Dysbiosis in Murine Crohn's Disease Ileitis**. Dissertation Technische Universität München, Verlag Dr. Hut; Reihe Medizin [2016], ISBN 978-3-8439-2633-1.

In der **ernährung heute 1_2016** lesen Sie mehr über die Welt der Darmbakterien und den Einfluss des Mikrobioms auf die Gesundheit.

LITERATUR ONLINE