

**Spektrum**  
der Wissenschaft

**KOMPAKT**

DAS  
**MIKROBIOM**

Wie die Darmflora die Gesundheit beeinflusst

**Probiotika**

Bakterien als Arzneien

**Krebs**

Therapeutische Darmflora

**Viren**

Phagen statt Antibiotikum





Michaela Maya-Mrschtik  
E-Mail: michaela.maya-mrschtik@spektrum.de

Liebe Leserin, lieber Leser,  
eigentlich ist kein Mensch je allein – denn in unserem Körper tummeln sich Milliarden von Organismen, die uns nicht nur still begleiten, sondern aktiv in unser Leben eingreifen. Bakterien, Viren und Pilze in unserem Darm entscheiden womöglich mit, ob wir gesund oder krank, dick oder dünn, glücklich oder traurig sind. Forscher entschlüsseln gerade erst, wie viel Einfluss unsere winzigen Mitbewohner auf uns haben. Und sie versuchen, das Wissen zu nutzen, um bessere Therapien für verschiedene Erkrankungen – darunter sogar Krebs – zu entwickeln. In diesem Kompakt fassen wir die neuesten Erkenntnisse zum menschlichen Mikrobiom zusammen.

Eine bereichernde Lektüre wünscht Ihre

Erscheinungsdatum dieser Ausgabe: 25.02.2019

Folgen Sie uns:



**CHEFREDAKTEURE:** Prof. Dr. Carsten Könneker (v.i.S.d.P)  
**REDAKTIONSLEITER:** Dr. Daniel Lingenhöhl  
**ART DIRECTOR DIGITAL:** Marc Grove  
**LAYOUT:** Oliver Gabriel, Marina Männle  
**SCHLUSSREDAKTION:** Christina Meyberg (Ltg.), Sigrid Spies, Katharina Werle  
**BILDREDAKTION:** Alice Krüßmann (Ltg.), Anke Lingg, Gabriela Rabe  
**PRODUKTMANAGEMENT DIGITAL:** Antje Findekle, Dr. Michaela Maya-Mrschtik  
**VERLAG:** Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, Tiergartenstr. 15–17, 69121 Heidelberg, Tel. 06221 9126-600, Fax 06221 9126-751; Amtsgericht Mannheim, HRB 338114, UStd-Id-Nr. DE229038528  
**GESCHÄFTSLEITUNG:** Markus Bossle  
**MARKETING UND VERTRIEB:** Annette Baumbusch (Ltg.), Michaela Knappe (Digital)  
**LESER- UND BESTELLSERVICE:** Helga Emmerich, Sabine Häusser, Ilona Keith, Tel. 06221 9126-743, E-Mail: service@spektrum.de

Die Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH ist Kooperationspartner der Nationales Institut 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 service@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: © 2019 (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

FAKTENCHECK  
Was Darmbakterien  
wirklich können

ADVENTTR / GETTY IMAGES / ISTOCK

SEITE  
16

TIERVERSUCHE  
Die Abkehr von keimfreien  
Labormäusen

D-KNEI / GETTY IMAGES / ISTOCK

KREBS

Therapeutische Darmflora

SEITE  
33

ISTOCK / LOOK\_AROUND

PHAGENTHERAPIE

Virus statt  
Antibiotikum

SEITE  
50

RAIWEI / GETTY IMAGES / ISTOCK

- 04 FAKTENCHECK  
Was Darmbakterien wirklich können
- 09 MIKROBIOM-FORSCHUNG  
»Unsere Mikroben machen uns zu dem,  
was wir sind«
- 14 NEBENWIRKUNGEN  
Viele Medikamente greifen  
Darmbakterien an
- 16 TIERVERSUCHE  
Die Abkehr von keimfreien Labormäusen
- 25 PROBIOTIKA  
Bakterien als Arzneien
- 30 DARMGESUNDHEIT  
Die dunkle Seite der Probiotika
- 33 KREBS  
Therapeutische Darmflora
- 41 FACHWORTSCHATZ  
Im Stuhl entdeckt
- 43 DARMFLORA-ÜBERTRAGUNG  
Wer hat den Super-Darm?
- 45 VERDAUUNGSAPPARAT  
Wie Viren unseren Darm beherrschen
- 50 PHAGENTHERAPIE  
Virus statt Antibiotikum



# FAKTENCHECK

## Was Darmbakterien wirklich können

von Kathrin Burger

Mittlerweile soll so ziemlich jedes Volksleiden auf das Konto einer aus der Balance geratenen Darmflora gehen. Doch die Forschung steckt noch in den Kinderschuhen, von fundierten Empfehlungen ist man weit entfernt.





**D**ie Erforschung der Magen-Darm-Welt und seiner Bewohner boomt seit rund zehn Jahren: Immer mehr Forschungsgelder werden investiert, in hochkarätigen Fachzeitschriften erscheinen Artikel dazu, und auch in den Laien-Medien ist das Mikrobiom ein beliebtes Thema. Demnach soll so gut wie jede Zivilisationskrankheit – Diabetes, Übergewicht, Allergien, Darmkrebs, Nierensteine, Reizdarm, Depressionen, aber auch Autismus – auf das Konto einer Dysbalance in der Darmflora gehen. Empfehlungen zu mehr Probiotika oder darmfreundlichen Nahrungsergänzungsmitteln kursieren, entsprechende Ratgeber und Kochbücher sind im Angebot. Manche verurteilen schon pauschal Kaiserschnittgeburten, Tütenmilch für Babys oder Antibiotika – all dies kann nämlich die Zusammensetzung der Bakterien-WG im Darm verändern. Helfen soll die Stuhltherapie, die in amerikanischen Kliniken bereits als Therapie gegen Diabetes und Übergewicht beworben wird.

Allerdings scheint vieles noch sehr un-  
ausgegoren. Selbst Mikrobiom-Forscher warnen die eigene Zunft vor allzu euphori-

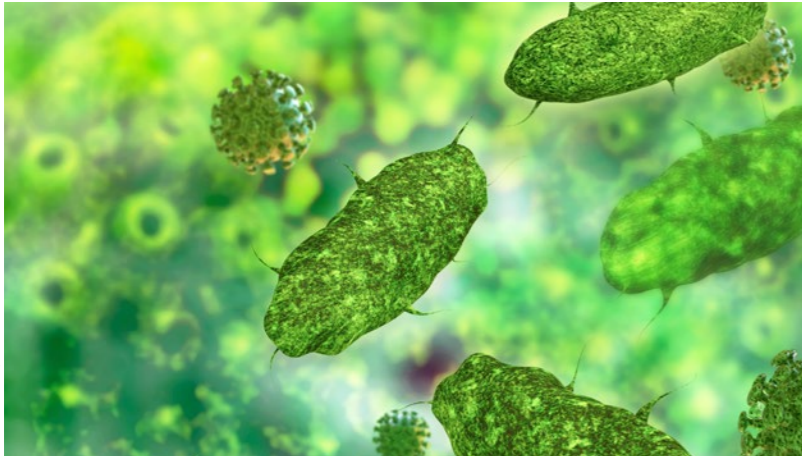
schen und voreiligen Schlussfolgerungen: Es gebe, meint etwa Dirk Haller von der TU München, »einfach zu viele Widersprüche«. So lassen sich zahlreiche Ergebnisse nicht replizieren. Oft sind gefundene Effekt sehr klein, Humanstudien rar und 60 Prozent der Bakterien obendrein unbekannt. Auch der Epidemiologe William Hahnage von der Harvard Medical School warn-te bereits 2014: »Der Hype ist gefährlich für Kranke, die in bestimmten Heilmethoden vergeblich ihr Glück suchen.« Er sieht neben den Forschern auch Pressestellen und Medienvertreter in der Verantwortung, sich vor Übertreibungen zu hüten und damit der Microbiomania nicht weiter Vorschub zu leisten.

Immerhin ist gesichert, dass Darmbakterien ihren Wirt, also den Menschen, beeinflussen. Sie fördern die Aufnahme von Nährstoffen ins Blut, indem sie den Transport durch die Darmzellen beschleunigen und den Fett- und Gallensäure-Stoffwechsel optimieren. Zudem bauen Dickdarmbakterien einen Teil der Ballaststoffe, die der Mensch sonst nicht verwerten könnte, zu kurzkettigen Fettsäuren wie Buttersäure ab – rund 30 Prozent der Stoffwechselprodukte im Blut sind mikrobieller Herkunft. Bakterien hel-

»Viele Kollegen sind heute etwas übereifrig«

[Dirk Haller]





»Was genau ein gesundes Mikrobiom ist, ist tatsächlich weitgehend unklar«

[Elisabeth Blik]

fen obendrein bei der Entwicklung des Immunsystems, verwandeln unreife T-Zellen in reife. Und sie machen Giftstoffe und Krankheitserreger unschädlich. Dafür bietet der Mensch ihnen einen angenehmen Wohnort in einem wohltemperierten Milieu mit normalerweise ausreichend Futter – eine perfekte Symbiose. Dass bestimmte Bakterien obendrein schlank machen und vor Diabetes schützen, ist eine derzeit besonders populäre Behauptung. Gerade das Volksleiden Zuckerkrankheit beschäftigt die Mikrobiomforschung, weil nach manchen Untersuchungen Diabetes und Übergewicht womöglich mit weniger diversen Darmmilieus einhergehen. Wer übergewichtig ist, habe demnach zum Beispiel viel mehr Firmicutes- im Vergleich zu Bakteroidetes-Arten im Darm. Allerdings ist hier die Studienlage widersprüchlich: Einige Forscher fanden diese Unterschiede, andere aber nicht, wie etwa 2010 Andreas Schwartz vom Institut für Mikroökologie in Herborn.

### **Ursache oder Folge einer veränderten Darmflora?**

Fraglich bleibt auch, ab wann eine verringerte Diversität krankhaft wird oder einfach eine Anpassung an veränderte Lebens-

umstände darstellt. »Was genau ein gesundes Mikrobiom ist, ist tatsächlich weitgehend unklar«, kommentierte Elisabeth Blik, Mikrobiologin an der Stanford University in einem Review 2016. Zwar beherbergen Jäger-Sammler-Kulturen in Südamerika und Afrika grundsätzlich andere und viel unterschiedlichere Darmbewohner als Menschen in Industrienationen, und gleichzeitig leiden sie seltener unter Zivilisationskrankheiten. Aber: Auch gesunde Menschen in reichen Ländern haben eine reduzierte, mikrobielle Artenvielfalt. Manche tragen gar potenziell krankmachende Keime wie *Clostridium difficile* im Darm, ohne krank zu werden. Und Schwangere im dritten Trimester haben ein ähnliches Mikrobiom wie Menschen mit metabolischem Syndrom. Trotzdem wird in Forscherkreisen häufig von Dysbiose gesprochen, also einer Störung der Darmflora.

Und hier kommt ein weiteres Problem ins Spiel. Wenn die Diversität verändert ist, ist dies Ursache oder Folge der Krankheit? Am Beispiel Diabetes hat das etwa Kristoffer Forslund, Forscher am Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie in Heidelberg, 2015 in einer Studie mit 784 Pro-



banden untersucht. Hier zeigte sich bei den untersuchten Diabetespatienten, dass ihre typischen Veränderungen der Darmflora komplett auf das Antidiabetikum Metformin zurückzuführen war und nicht auf ihre Erkrankung: Diabetiker, die kein Metformin erhielten, wiesen eine Darmflora auf wie gesunde Vergleichspersonen. Auch bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa ist belegt, dass die Darmflora empfindlich verändert ist. Jedoch ernähren sich diese Patienten auch typischerweise anders als Gesunde und nehmen zudem oft über lange Zeit Medikamente ein. Also »ist nicht klar, ob die veränderte Darmflora die Krankheit auslöst oder Folge von Diät oder Arzneien ist«, sagt Elisabeth Bik.

Ein in epidemiologischen Studien gefundener Zusammenhang reicht eben nicht aus. Wenn Darmbakterien Krankheiten verursachen, dann müssen auch die Mechanismen bekannt sein. Hieran wird ebenfalls emsig geforscht, vor allem mit keimfreien Mäusen. So gibt es etwa die Theorie, dass bestimmte Darmbakterien besonders gut Ballaststoffe im Darm abbauen, Einfachzucker vermehrt durch die

Darmwand manövrieren oder helfen, Fettdepots anzulegen. Durch all dies werde dem Wirt mehr Energie zugespielt, was gleichsam dick mache, während schlank machende Keime die Bildung von Sättigungshormonen vorantreiben sollen. Andere glauben, dass Entzündungsmechanismen und ein Barriereverlust im Darm Adipositas und Diabetes zu Grunde liegen könnten. Denn durch einen löchrigen Darm gelangen toxische Bakterienbruchstücke ins Blut, was zu Mini-Entzündungen führe und die Insulinsensitivität einschränke. So hat es etwa der Wissenschaftler Patrice Cani von der Université catholique de Louvain in einer viel beachtete Mäusestudie aus dem Jahr 2007 gezeigt. In anderen Laboren konnten diese Ergebnisse jedoch nicht bestätigt werden. Wie genau der Darm dick und diabeteskrank machen soll, ist also bislang ungeklärt.

Obendrein stellt sich vielen die Frage, ob Mäuse sich überhaupt als Modell eignen. Der Harvard-Wissenschaftler Hanage ist skeptisch: »Keimfreie Mäuse sind nicht gesund und spiegeln nicht unbedingt wider, was passiert, wenn die Mäuse eine normale Flora haben.« Zudem ist die Bakteri-

enflora der Maus anders zusammengesetzt, weil sie an andere Habitate angepasst ist. Haller meint hingegen, dass Mäusestudien nötig sind, um die dahinterstehenden Mechanismen zu erforschen. Man müsse allerdings die Studien sehr genau durchdenken und interpretieren, zudem müssten sie replizierbar sein. Doch das sind sie bislang nicht. Woran das liegen könnte, darauf machten 2016 Max-Planck-Forscher aufmerksam: Je nach Lebensverhältnissen reagieren Labortiere und ihr Innenleben anders auf Veränderungen. Bei Überernährung führte etwa nur ein dreckiger Tierstall zu einer erhöhten Darmdurchlässigkeit, nicht aber ein sauberes Gehege.

### **Transplantierte Stuhl**

Ein zuletzt mehrfach erfolgreicher Eingriff scheint allerdings die Rolle des Mikrobioms als Ursache von Erkrankungen zu unterstreichen: die Stuhltransplantation von Mensch zu Mensch. Sie wird etwa bei Patienten mit schwerer *Clostridium-difficile*-Infektion angewandt und zeigt auch bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und Reizdarm erste Erfolge. »In Sachen CED sind auch epidemiologi-



sche Studien und Mäuseversuche eindeutig gewesen, was auf eine Rolle der Mikroben hindeutet«, erläutert Haller. Gleiches gelte für Reizdarm, Diabetes Typ 1 und Darmkrebs. Mehrere Studien haben etwa bewiesen, dass Darmkrebs zu einem speziell umorganisierten Mikrobiom führt. Dies könnte man zukünftig als Diagnoseinstrument heranziehen, das genauer als der derzeit übliche Hämokkulttest wäre und invasive Eingriffe vermeiden könnte. Trägt man die Beweislage für Übergewicht und Diabetes zusammen, wird es jedoch dünn. Haller glaubt, dass das Mikrobiom eher einen geringen Anteil an der Entstehung dieser Stoffwechselstörungen hat.

Bislang ist auch nicht belegt, ob sich über die Ernährung oder andere Lebensstilfaktoren wie Sport das Darmmilieu in eine gewünschte Richtung lenken lässt. Zwar unterscheidet sich die Darmflora von Veganern und Mischköstlern nicht substantiell, sehr wohl ändert sich die Besiedlung aber, wenn man seine Ernährung umstellt, also als Fleischesser plötzlich zum Vegetarier wird. Unklar ist dabei, ob das dermaßen gewandelte Mikrobiom dann für die bessere Gesundheit der Vegetarier zumindest mitverantwortlich sein könnte

oder ob es nicht eher die anderen Inhaltsstoffe der pflanzenreichen Kost sind, die etwa das Herzinfarkttrisiko reduzieren – dazu fehlen Langzeitstudien. Es gibt nur einen Fall, wo Haller schon heute eine Empfehlung aussprechen würde: Ballaststoffe hält er zumindest für schützend in Sachen Darmkrebs.

Probiotika haben sich dagegen bislang nicht bewährt. Laut der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit EFSA gibt es keine Beweise, dass die aufgereinigten Darmkeime wie Laktobazillen auch tatsächlich gesundheitsförderlich sind. Allerdings wird das Mikrobiom durch Gene (rund zehn Prozent der Bakterienvielfalt) und zahlreiche Umweltfaktoren geprägt. So spielen die Art der Geburt und frühkindlichen Ernährung, Anzahl der Geschwister, geografische Verhältnisse, Hygienebedingungen, Infektionen, Arzneien und vieles mehr vor allem im Kindesalter eine Rolle. Auch das Geschlecht beeinflusst die Zusammensetzung. Es verwundert also nicht, dass sich ein so hochkomplexes System nicht durch die Gabe eines einzelnen Keimes maßgeblich verbessern lässt.

Andererseits ist klar, dass ein allzu laxer Umgang mit Antibiotika nicht förderlich

für das harmonische Zusammenleben ist. Bei einer entsprechenden Therapie verändert sich die Bakterienzusammensetzung dramatisch, eine Erholung tritt oft erst nach einem halben Jahr ein. Das wiederum führt zu einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber Infektionen wie Lungenentzündung oder *Clostridium difficile*. Antibiotikagaben bereits im Kindesalter stören die Entwicklung des Mikrobioms empfindlich, wie unter anderen eine Studie des Mikrobiologen Willem de Vos von der Universität Helsinki zeigte – welche Folgen das hat, ist aber noch nicht ausreichend erforscht.

Bei aller Kritik am derzeitigen Hype glaubt Haller, dass das Mikrobiom ähnlich wie das Erbgut ein wichtiges biologisches Instrumentarium ist, mit dem man Krankheiten erklären und möglicherweise heilen können wird. »Nur sind viele meiner Kollegen heute etwas übereifrig.« Und das ist schlecht: Schließlich weiß er als Ernährungswissenschaftler, wie schnell eine Disziplin mit voreiligen Schlussfolgerungen an Glaubwürdigkeit verlieren kann. Das, so Haller, »möchte ich für die Mikrobiomforschung vermeiden«.

(Spektrum – Die Woche, 03/2017)





MIKROBIOM-FORSCHUNG

# »UNSERE MIKROBEN MACHEN UNS ZU DEM, **WAS WIR SIND**«

von Juliette Irmer

Wir leben nicht allein, sondern teilen unseren Körper mit Billionen Bakterien, die Mundhöhle, Haut und Darm besiedeln: Rund eineinhalb Kilogramm wiegt unser so genanntes Mikrobiom. Die Mikroben beeinflussen unsere Gesundheit, unser Gewicht und sogar unser Verhalten. Im Interview gibt Rob Knight, einer der Pioniere der Mikrobiomforschung, einen Einblick in das spannende Forschungsfeld.



**D**er Mikrobiomexperte Rob Knight forscht an der University of San Diego in Kalifornien und ist an mehreren großen Projekten beteiligt: Von 2007 an arbeitete er am Human Microbiome Project mit, das alle Gene des menschlichen Mikrobioms erstmalig charakterisierte. 2012 gründete er gemeinsam mit Kollegen die Firma American Gut («gut» ist englisch für Darm, Bauch): Für 99 Dollar erhält jede Person, die eine Stuhlprobe einschickt, die Analyse ihrer Darmflora. Damit erweist man sogar der Wissenschaft einen Dienst, denn die Daten fließen anonym in eine öffentlich zugängliche Datenbank. Mittlerweile existieren auch »British Gut« und »Australian Gut«, und weltweit haben sich bis heute mehr als 10 000 Menschen daran beteiligt. Zudem ist Knight Mitbegründer des Earth Microbiome Project, welches das ehrgeizige Ziel verfolgt, 200 000 Bakterienproben aus jeder erdenklichen Nische des Planeten zu analysieren. Über den aktuellen Stand seiner Forschung sprach Rob Knight mit »Spektrum.de«.

**Spektrum.de: Sie sammeln Bakterienproben aus dem menschlichen Darm,**

**aus dem Speichel von Komodowaranen, aus heißen Quellen, von Computertastaturen – was ist Ihr Ziel?**

Knight: Mikroben sind allgegenwärtig. Indem wir sie studieren, erkennen wir Verbindungen zwischen Menschen, Tieren, Pflanzen und der Umwelt, von denen wir nie ahnten, dass sie überhaupt existieren. Wir können Übereinstimmungen in bestimmten Prozessen entdecken, etwa in der ökologischen Sukzession: Die Besiedlung eines neuen Blatts, einer neuen vulkanischen Insel oder eines Neugeborenen folgt möglicherweise einem gemeinsamen Muster. Indem wir immer bessere Technologien entwickeln, um Bakterien zu identifizieren, unabhängig davon, wo sie leben, können wir in diese bisher unsichtbare Welt blicken.

**In einem Teelöffel Erde leben Millionen Bakterien. Wie identifizieren Sie diese?**

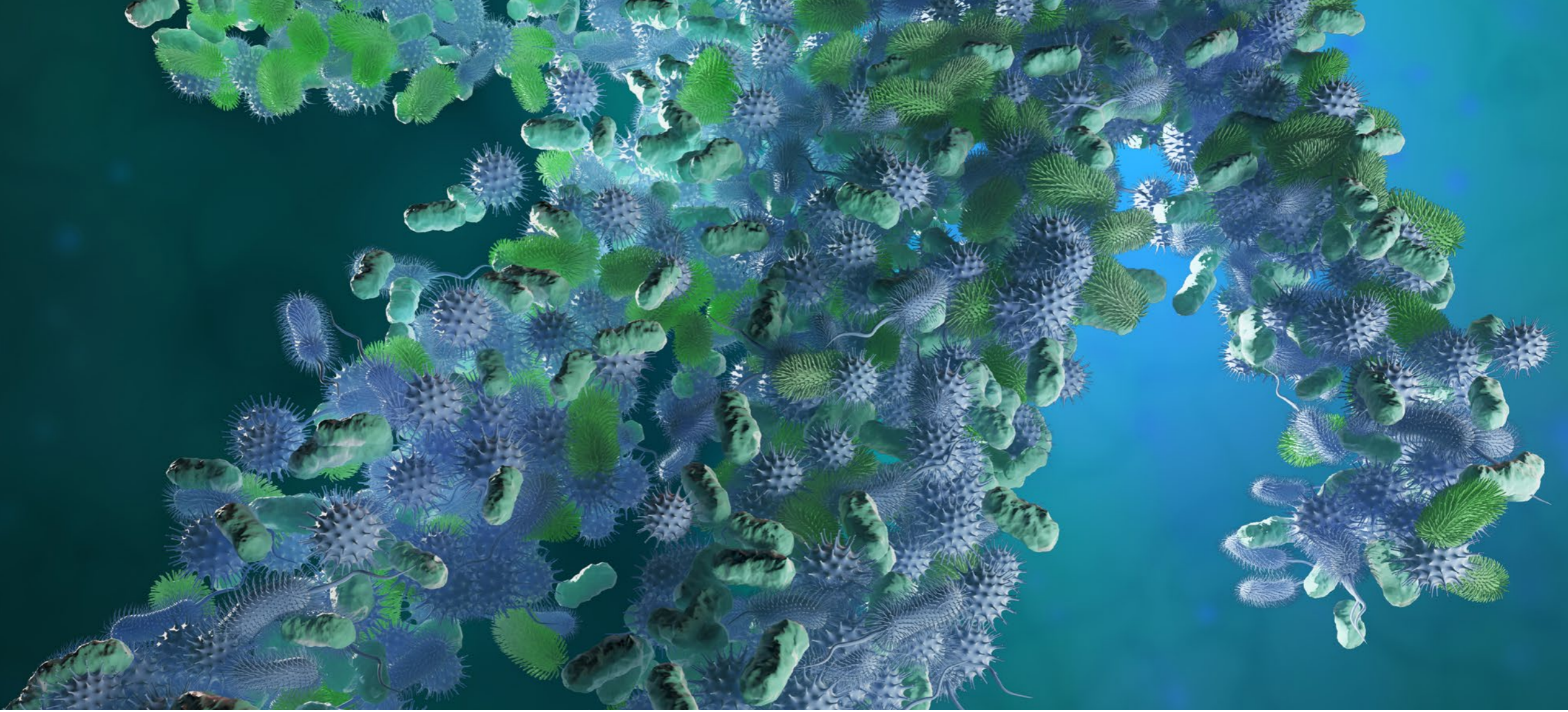
Viele Bakterien lassen sich im Labor bislang nicht züchten, die meisten Keime in unserem Darm zum Beispiel. Wir müssen also indirekte Methoden verwenden, um sie zu identifizieren. Wir nutzen dazu einen Teil ihres Erbguts, die so genannte 16S ribosomale RNA. Dieser RNA-Abschnitt

kommt in allen Bakterien vor, unterscheidet sich aber geringfügig von Art zu Art. Wir isolieren die RNA aus der Probe, sequenzieren sie, visualisieren und vergleichen die Daten mit entsprechender Software. Die enormen Fortschritte in der Bioinformatik und bei den Sequenzierungsmethoden haben die Mikrobiomforschung in den vergangenen zehn Jahren revolutioniert. Was früher Jahre brauchte, geschieht heute innerhalb von Tagen.

**Was war Ihre bislang aufregendste Entdeckung?**

Die Entdeckung, dass es eine Verbindung gibt zwischen Fettleibigkeit und Darmbakterien. Um das menschliche Mikrobiom zu erforschen, nutzen wir Mäuse, die unter keimfreien Bedingungen leben und kein eigenes Mikrobiom besitzen. Überträgt man diesen keimfreien, normalgewichtigen Mäusen die Darmbakterien übergewichtiger Mäuse, nehmen sie zu. Das funktioniert sogar artübergreifend: Überträgt man solchen Mäusen die Darmbakterien übergewichtiger Menschen, nehmen sie ebenfalls zu. Bislang ist es noch nicht gelungen, Mäuse mit Hilfe von Darmbakterien abnehmen zu lassen, aber das ist langfristig das Ziel.





**Es gibt auch Hinweise darauf, dass Darmbakterien das Gehirn beeinflussen. Wie kann das sein?**

Diese Verbindung hätte tatsächlich niemand erwartet. Erste Hinweise stammen wieder aus Versuchen an Mäusen: Überträgt man schüchternen Mäusen die Darmbakterien von mutigen Artgenossen, werden die schüchternen ebenfalls abenteuerlustiger. Auch Ängstlichkeit lässt sich auf diese Weise übertragen. Darmbakterien verdauen Nahrung, bauen Medikamente

ab und produzieren Hormone. Denkbar ist, dass die entstehenden Stoffwechselprodukte über die Blutbahn ins Gehirn gelangen; dort beeinflussen sie die Konzentration bestimmter Neurotransmitter wie Serotonin oder Dopamin, was Auswirkungen auf unser Verhalten hat. Möglicherweise ist das Mikrobiom auch an Krankheiten wie Autismus und Depressionen beteiligt – für diese Krankheiten sind die Untersuchungen bei Mäusen aber weiter fortgeschritten als beim Menschen.

**Inwieweit sind die Ergebnisse aus Versuchen an Mäusen überhaupt auf den Menschen übertragbar?**

Sie sind nicht eins zu eins übertragbar. Aber ein Mausmodell demonstriert eine biologische Möglichkeit.

**Wenn man Ihnen die Mikrobiomdaten eines beliebigen Menschen vorlegt – was können Sie daran erkennen?**

Ich kann erkennen, ob der Mensch an bestimmten Krankheiten leidet, etwa an Dia-



betes oder chronisch entzündlichen Darm-erkrankungen. Ich kann mit etwa 90-prozentiger Genauigkeit sagen, ob es sich um einen übergewichtigen oder schlanken Menschen handelt. Ich kann erkennen, ob es sich um einen Vegetarier oder einen Fleischesser handelt. Bei denjenigen, die viel Fleisch essen, dominiert die Gattung Bacteroides, bei denjenigen, die viel Getreideprodukte essen, die Gattung Prevotella. Grundsätzlich ist die Bakterienvielfalt beim Menschen aber riesig. Bis zu 1000 Bakterienarten leben im menschlichen Darm. Während wir 99,9 Prozent unseres Genoms mit unserem Nachbarn teilen, können es nur 10 Prozent beim Mikrobiom sein. Wir wissen jedoch noch nicht, was die Unterschiede bedeuten; auch das müssen weitere Studien erst aufdecken..

### **Ihre Tochter kam per Notkaiserschnitt zur Welt, und Sie haben sie danach mit den vaginalen Bakterien Ihrer Partnerin bestrichen. Warum?**

Evolutionsbiologisch betrachtet ist das sinnvoll: Bis zum Beginn des letzten Jahrhunderts wurde jedes Baby durch den Geburtskanal geboren und dabei zwangsläufig mit den vaginalen Bakterien der Mutter

benetzt. Vermutlich sind dies die ersten Keime, die wir erwerben. Babys, die per Kaiserschnitt zur Welt gebracht werden, kommen stattdessen mit den Hautbakterien der Mutter in Kontakt. Die Entwicklung ihres Mikrobioms unterscheidet sich von Babys, die vaginal entbunden werden. Kaiserschnittbabys haben ein leicht höheres Risiko für Asthma und Übergewicht – ob der unterschiedliche mikrobielle Start dafür verantwortlich ist, wissen wir momentan aber noch nicht.

### **Kann man sein Mikrobiom auch als Erwachsener beeinflussen?**

Wir tun es täglich. Indem wir Fleisch essen oder nur Salat, Alkohol trinken, Medikamente einnehmen. Es geht darum, es gezielt positiv zu beeinflussen. Kurz gesagt haben eine ballaststoff- und pflanzenreiche Kost, Sport und Aufenthalte an der frischen Luft einen positiven Effekt. Zucker, rotes Fleisch und Antibiotika haben den gegenteiligen Effekt. Vor allem die Einnahme von Antibiotika im frühen Kindesalter scheint sich negativ auf das Mikrobiom auszuwirken und steht womöglich mit der Entwicklung von Allergien und Übergewicht in Verbindung.

Generell gilt: Eine geringe Vielfalt ist schlecht und mit vielen Krankheiten assoziiert. Studien an Ureinwohnern wie den Hadza und den Yanomami haben gezeigt, dass unser modernes Mikrobiom erheblich an Vielfalt verloren hat. Wie wir diese wiederherstellen können, wird zukünftige Forschung zeigen.

### **Mittlerweile existiert ein Markt für Probiotika, »gute Bakterien«, die sich wohltuend auf den Darm auswirken sollen. Was halten Sie davon?**

Einige Studien konnten eine positive Wirkung auf Krankheiten wie Reizdarm oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen zeigen. Es existieren insgesamt aber nur wenige wissenschaftlich valide Studien zur Wirkung von Probiotika.

### **Was sind die aktuellen Herausforderungen in der Mikrobiomforschung?**

Grundsätzlich stellt sich oft das Problem der Kausalität: Sind die beobachteten Unterschiede im Mikrobiom die Ursache oder die Folge einer Erkrankung? Außerdem entwickeln sich die Methoden rasend schnell. Dadurch produzieren wir ungeheure Mengen Daten – auf ein menschl-



ches Gen kommen 100 bakterielle Gene. Wir kommen kaum hinterher, diese Daten auszuwerten. Wir müssen Software entwickeln, um die Daten zu interpretieren, und sie auch verbraucherfreundlich gestalten. Eines Tages sollen schließlich Ärzte und Patienten sie so einfach nutzen können, wie es etwa beim GPS der Fall ist.

### Was können wir von der Mikrobiomforschung in den nächsten zehn Jahren erwarten?

Das Mikrobiom wird in Verbindung gebracht werden mit weiteren chronischen Krankheiten, und wir werden beginnen zu verstehen, wie Bakterien diese Krankheiten hervorrufen beziehungsweise wie sie unsere Gesundheit aufrechterhalten. Wir werden bestimmte Risiken vorhersagen können, außerdem die Effekte von Nahrung und Medikamenten. Es wird also weniger um Korrelationen gehen, sondern eher darum, konkret zu erkennen, was Bakterien verursachen. Mit zunehmendem Wissen könnten wir es schaffen, unser Mikrobiom so zu beeinflussen, dass es uns gesund erhält oder heilt. ↩

(Spektrum – Die Woche, 44/2016)

# ANTI-BIOTIKA

## Wettrüsten ums Überleben

Resistenzen | Die 12 gefährlichsten Erreger Medizin im Mittelalter | Mit Ochsen-galle und Knoblauch

Soziomikrobiologie | Schwachstelle der Bakterienfestung

HIER DOWNLOADEN

FÜR NUR  
€ 4,99



The background of the entire page is a detailed, high-magnification photograph of the intestinal mucosal surface. It shows a dense forest of finger-like villi, which are small, cylindrical projections of the gut lining. The villi are a light tan or beige color. Scattered across this surface are numerous colorful, spherical particles that resemble viruses or bacteria. These particles are in shades of bright blue, orange, and yellow. Each particle has a textured surface with small protrusions or indentations, giving them a complex, three-dimensional appearance. The lighting is bright, highlighting the texture of the villi and the colors of the particles.

NEBENWIRKUNGEN

# Viele Medikamente greifen Darmbakterien an

von Lars Fischer



## Hunderte Medikamente gegen eine Vielzahl von Krankheiten schädigen vermutlich die Darmflora – weit mehr als bisher bekannt.

**E**twa ein Viertel aller Medikamente stört das Wachstum von Darmbakterien. Darauf weisen Versuche mit mehr als 1000 zugelassenen Pharmazeutika hin, die eine Arbeitsgruppe um Lisa Maier, Mihaela Pruteanu und Michael Kuhn vom European Molecular Biology Laboratory (EMBL) in Heidelberg durchgeführt hat. Wie die Gruppe jetzt in »Nature« berichtet, hemmen 27 Prozent der untersuchten Stoffe, die nicht auf Bakterien zielten, das Wachstum mindestens eines Bakterienstamms der menschlichen Darmflora. Das Ergebnis bestätigt frühere Studien, denen zufolge Medikamente die Darmflora verändern können; von einer ganzen Reihe der getesteten Wirkstoffe war eine antimikrobielle Aktivität jedoch bisher nicht bekannt. Neben einer veränderten Darmflora könnten die unerwünschten antibakteriellen Effekte auch Antibiotikaresistenzen fördern, so das Hei-

delberger Team – umgekehrt aber ebenso als Modell für neue Wirkstoffe dienen.

Insgesamt testete das Heidelberger Team eine Auswahl von 40 Bakterienarten, die nach Ansicht der Gruppe für das menschliche Mikrobiom repräsentativ sind, darunter bekannte Vertreter wie *Escherichia coli* und die bei Neugeborenen und Säuglingen besonders häufigen Bifidobakterien. Dass die 156 getesteten Antibiotika die Mikroben am Wachstum hindern, ist keine Überraschung – doch weit verbreitete Medikamentenklassen, zum Beispiel Protonenpumpeninhibitoren oder Antipsychotika, zeigten in den Versuchen ebenfalls antimikrobielle Wirkungen. Maier und ihr Team vermuten, dass der Anteil der Medikamente mit negativen Auswirkungen auf Darmbakterien sogar größer ist als von ihnen gemessen. Schließlich hätten sie nur einen kleinen Ausschnitt der Bakterienvielfalt im Darm untersucht,

zudem seien die Kriterien für einen »Treff« in dem Screening recht streng.

Womöglich seien diese Effekte vieler Medikamente zum Teil dafür verantwortlich, dass in Industrieländern die Mikrobiome weniger vielfältig sind. Allerdings ist bisher noch weitgehend unklar, welche Auswirkungen solche Veränderungen der Bakterien im Verdauungstrakt auf unsere Gesundheit haben. Denkbar ist etwa, dass sich in der Darmflora allgemeine Resistenzmechanismen verbreiten, zum Beispiel veränderte Membranmoleküle, die Substanzen mit schädlichen Wirkungen aus der Zelle befördern. Solche Anpassungen würden Bakterien teilweise auch gegen klassische Antibiotika unempfindlich machen – und so selbst dann resistente Krankheitserreger züchten, wenn gar keine Antibiotika zum Einsatz kommen. ↪

(Spektrum – Die Woche, 12/2018)

TIERVERSUCHE

# DIE ABKEHR VON KEIMFREIEN LABORMÄUSEN

von Cassandra Willyard

Mäuse für die Forschung werden normalerweise in klinisch reinen Käfigen gehalten. Ein paar Immunologen finden, ein wenig mehr Schmutz und Keime dürften nicht schaden – sondern eher helfen, Erkenntnisse aus dem Labor auf den Menschen zu übertragen.





**A**n einem ungewöhnlich warmen Morgen im Februar fährt Mark Pierson zu einer größeren Tierhandlung in Minneapolis, etwa 20 Minuten von ihm entfernt. Er arbeitet als Wissenschaftler in der Immunologie an der University of Minnesota und kommt regelmäßig, um Mäuse zu kaufen, und die Mitarbeiter kennen ihn schon. Heute verlangt er wieder einmal zehn Tierchen, die der Angestellte geschickt aus dem Glaskasten angelt. Der Wissenschaftler nimmt gerne die kleineren Mäuse, weil die in der Regel jünger sind. Aber ganz so wählerisch ist er dann doch nicht – wahrscheinlich haben alle, was er will: Keime.

Die Mäuse kommen in eines der am strengsten kontrollierten Labors der USA: Hier werden üblicherweise gefährliche Krankheitserreger wie Tuberkulose und das Chikungunya-Virus erforscht. Für den Menschen schwer wiegende Infektions-

krankheiten erwartet Pierson bei seinen Tieren nicht, immerhin aber tragen sie sicherlich Krankheitserreger, die anderen Mäuse im Forschungszentrum gefährlich werden könnten. Die Neuen aus der Tierhandlung kommen in einen Käfig, in dem schon eine Gruppe glänzend schwarzer Labormäuse lebt. Bisher wurden diese in einer extrem sauberen Umgebung gehalten, frei von den meisten Krankheiten. Im Käfig teilen die Bewohner alles: Nahrung, Wasser, Nest – und vor allem Krankheitserreger. Sobald die neuen »schmutzigen« Mäuse einziehen, werden einige der alten Bewohner wohl erkranken oder sogar sterben. Der Rest wird ein starkes Immunsystem entwickeln, das eher dem von Mäusen in freier Wildbahn ähnelt – und womöglich auch dem des Menschen.

Piersons Vorgehen ist eigentlich ein No-Go und verstößt gegen alle Regeln. Seit mehr als 50 Jahren unternimmt die Wissenschaft große Anstrengungen, um mit möglichst sauberen Labormäusen arbeiten zu können. In den meisten Einrichtungen werden die Käfige desinfiziert und die

Nahrung und Wasserflaschen sterilisiert. »Da wird wirklich viel dafür getan, natürliche Infektionsquellen bestmöglich vom Mäusekäfig fernzuhalten«, sagt David Masopust, der Immunologe und Laborleiter an der University of Minnesota, bei dem auch Pierson arbeitet. Die Maßnahmen haben sich durchaus gelohnt, denn seit Krankheitserreger als Störfaktoren unter Kontrolle sind, erbrachten Versuche an Mäusen weniger variable Ergebnisse.

Doch nun deutet eine ganze Reihe von Studien darauf hin, dass diese Sauberkeit auch ihren Preis hat, da das Immunsystem der Nagetiere dabei langsam verkümmert. Der Weg zur standardisierten und makellosen Maus machte die Versuchstiere zu einem immer schlechteren Analog des Menschen, dessen Immunsystem sich nun einmal in einer Welt voller Mikroben entwickelt. Das bleibt womöglich nicht ohne schwer wiegende Folgen für alle Forscher, die Behandlungsmöglichkeiten und Impfstoffe aus dem Labor in die Klinik bringen wollen. Zwar kann im Moment niemand auf den Punkt bringen, wie die un-



bedingte Hygiene bei Standardmausmodellen im Einzelnen Fehleinschätzungen fördert, in jedem Fall aber muss die künstliche Umgebung einen gewissen Einfluss haben, meint Masopust. Es ist kein Geheimnis, dass erschütternd wenige der vielen am Tier entwickelten Therapien am Ende dann tatsächlich bei Menschen funktionieren: Einer Schätzung zufolge scheitern 90 Prozent aller Medikamentenentwicklungen in der klinischen Studie am Menschen. »Man muss sich schon fragen, ob die saubere Umgebung nicht für so manche irreführenden Daten verantwortlich ist«, sagt Masopust.

Genau aus diesem Grund verwenden er und andere Forscher inzwischen für Versuche auch stärker keimbelastete Versuchstiere, um die natürliche Entwicklung des Immunsystems besser abzubilden. Einige Gruppen infizieren ihre Mäuse dabei gezielt, andere transferieren ein eher natürliches Mikrobiom. Die nicht keimfreie Maus birgt natürlich auch Risiken. Die Mäuse aus Tierhandlungen beherbergen ein Potpourrie an Krankheitserregern, als kämen sie direkt aus einem »von Charles Dickens beschriebenen Waisenhaus«, scherzt Aaron Ericsson, der an der University of Missouri

ISTOCK / DRA\_SCHWARTZ



in Columbia am Mikrobiom forscht. Die Tierpfleger im Labor nehmen es normalerweise sehr ernst mit der biologischen Sicherheit, und Mäuse sind eine wertvolle Ressource: »Niemand will hier einen Krankheitsausbruch provozieren.«

### **Lass sie Dreck fressen**

Masopust interessiert sich schon seit mehr als einem Jahrzehnt für die Hygienefrage.

**»DIE MAUS WAR IMMER DER LIMITIERENDE SCHRITT IN DER UNTERSUCHUNG VON KRANKHEITSGENEN«**

**... sagt Krebsforscher Wen Xue: Während er im ersten Jahr seiner Doktorarbeit unermüdlich daran arbeitete, Mäuse mit einer bestimmten Mutation heranzuziehen, bediente er sich beim zweiten Mal der CRISPR/Cas9-Methode: »Da hatten wir die Maus nach nur einem Monat.«**



Zum Knackpunkt wurde für ihn die Frage, wie sehr sich das Immunsystem von Labormäusen doch von dem des Menschen unterscheidet. Den Grund dafür vermuteten Forscher zunächst in genetischen Unterschieden. Masopust aber hatte eher die Umwelt- und Haltungsbedingungen der Labormäuse im Verdacht und fragte sich: »Gilt das für alle Mäuse – oder nur für die im Labor?«

Auf der Suche nach Antworten verglich er das Immunsystem verschiedener Gruppen von Mäusen – eine Gruppe aus dem Labor und eine Gruppe aus der Tierhandlung beziehungsweise aus freier Wildbahn. Bei Labormäusen fanden sich im Blut viel weniger Gedächtnis-T-Zellen gegen Tumore und Infektionen; also Immunzellen, die auf einen früheren Kontakt mit Erregern hindeuten und ein immunologisches Gedächtnis aufgebaut haben. Außerdem fehlten ihnen T-Zellen in anderen Körpergeweben fast völlig, anders als Menschen wie auch Mäusen aus freier Wildbahn oder Tierhandlungen, in denen es von solchen gewebeständigen Gedächtnis-T-Zellen nur so wimmelt. Insgesamt zeigten die Labormäuse ein weniger gut entwickeltes Immunsystem, das

eher dem eines Säuglings als dem eines erwachsenen Menschen ähnelt.

Laut Masopust spielen vorausgegangene Infektionen demnach eine wichtige Rolle. Das würde aber bedeuten, dass sich das Immunsystem der Labormäuse modulieren ließe, indem man die Tiere verschiedenen Erregern aussetzt. Und wenn die keimarme Umgebung tatsächlich das Problem ist, überlegte er, dann müsste man die Mäuse vielleicht nur unter schmutzigeren Bedingungen halten.

Er entwarf also ein scheinbar einfaches Experiment: Er wollte eine Maus aus der Tierhandlung zusammen mit mehreren Mäusen aus dem Labor in ein und denselben Käfig stecken. Die bisher keimarmen Mäuse würden alle möglichen Krankheitserreger der neuen Maus aufnehmen – Pelzmilben, Madenwürmer oder Maus-Hepatitis –, um schließlich immunologisch eher wie die Maus aus der Tierhandlung zu werden. Mit diesem Maus-Wohngemeinschafts-Ansatz könnten die Forscher vielleicht »das Immunsystem unserer hoch geschätzten, gut definierten Inzuchtstämme dem Immunsystem des Menschen annähern«, erklärt der Immunologe Stephen Jameson von der University of

Minnesota, der auch mit Masopust zusammenarbeitet.

Doch das war dann erst einmal gar nicht so einfach, weil die Forscher anfangs keinen Platz für die keimbelasteten Tiere fanden. »Ich wollte natürlich auf keinen Fall die Mauskolonien meiner Kollegen kontaminieren«, erklärt Masopust. Als er das Experiment zum ersten Mal mit den Tierpflegern besprach, gab das durchaus Anlass für helle Aufregung, erinnert er sich. Ein glücklicher Zufall wollte es, dass die Universität gerade ein Hochsicherheitslabor in Masopusts Gebäude plante. Die Anlage wurde für BSL-Stufe 3 (Biologische Schutzstufe 3) konzipiert, wo zwar für den Menschen infektiöse Krankheitserreger vorhanden sind, die Ausbreitung der Mauspathogene auf andere Mäuse aber verhindert wird. Schon 2013 konnten sich Masopust und seine Kollegen dort einen Raum sichern. »Ich hatte Glück, dass hier nicht alles voll ausgelastet war. Das Institut brauchte Einnahmen, und die Verantwortlichen waren relativ offen«, erinnert er sich. Inzwischen beherbergt dieser Raum 500 Mäuse in Plastik Käfigen, jeder davon mit einer Hand voll sehr gepflegter Labormäuse und einer raufgelustigen Maus aus der Tierhandlung.



Nach einem Monat Zusammenleben zeigten die ehemals superreinen Labormäuse immunologisch dieselben Eigenschaften wie ihre Verwandten aus freier Wildbahn oder der Tierhandlung. Sie hatten mehr differenzierte Gedächtnis-T-Zellen als saubere Labormäuse, und sie entwickelten gewebeständige Gedächtnis-T-Zellen. Die normalen, sauberen Labormäuse waren mit Blick auf die Aktivitätsmuster ihrer Gene immunologisch vergleichbar mit neugeborenen Kindern; die von Tieren aus der Tierhandlung sowie aus den Mauswohngemeinschaften glichen eher Erwachsenen. Die keimbelasteteren Mäuse erwiesen sich auch gegenüber einer Infektion mit *Listeria monocytogenes* als wesentlich resistenter. Dies konnten die Forscher zeigen, indem sie einige Tiere mit Listerien infizierten; drei Tage später war die Zahl der Bakterien in diesen Tieren um mehr als vier Größenordnungen gesunken – eine Reaktion, die mit der Reaktion von Labormäusen vergleichbar ist, die gegen das Bakterium extra geimpft wurden.

Schon kurz nachdem Masopust mit seinen Arbeiten im BSL-3-Labor begonnen hatte, startete der Immunologe Herbert Virgin von der Washington University in

St. Louis, Missouri ein ähnliches Projekt zum Immunsystem von Labormäusen. Allerdings wurden dabei Erreger nicht mit Hilfe von Mäusen übertragen: Stattdessen infizierten die Forscher die Tiere direkt, um eine bessere Kontrolle zu behalten. »Ich wollte als Virologin einfach wissen, welches Pathogen wirklich übertragen wird«, sagt Tiffany Reese, die damals in Virgins Labor tätig war und jetzt am University of Texas Southwestern Medical Center in Dallas als Virusimmunologin arbeitet.

Die Forscher hatten vier Krankheitserreger gezielt ausgewählt: zwei verschiedene Herpesvirustypen, ein Influenzavirus und einen parasitischen Wurm, der eine chronische Infektion im Dünndarm auslöst – und damit eben jenes Gemisch von Infektionen, das typischerweise viele Kinder in Entwicklungsländern trifft. Die Mäuse wurden sukzessive mit den einzelnen Erregern infiziert, damit sich die Tiere zwischendurch immer wieder erholen konnten; dies entspricht in etwa der natürlichen Situation beim Menschen, der auch eher nacheinander verschiedenen Infektionen ausgesetzt ist. Dazu stellten die Forscher eine Kontrollgruppe von Mäusen bereit, die zum Schein Kochsalzlösung erhielten.

Die letzte Herausforderung für das Immunsystem aller Mäuse war dann eine Gelbfieberimpfung mit lebenden »attenuierten«, also abgeschwächten Viren.

Ähnlich wie schon Masopust fanden die Wissenschaftler auch hier deutliche Unterschiede in den zwei Gruppen, sowohl im Gen-Expressionsprofil als auch in der Reaktion der Tiere auf die Impfung. Anfangs bildeten beide Gruppen noch vergleichbar Antikörper; aber schon einen Monat später fanden sich bei den koinfizierten Mäusen niedrigere Antikörperspiegel, auch wenn bislang keiner sagen kann, ob dieser Unterschied die Wirksamkeit des Impfstoffs beeinflusst hat. »Noch ist unklar, ob sich ein bestimmter Nutzen zeigt«, erklärt Virgin. Er hofft natürlich, dass die Versuche mit den weniger rein gehaltenen Mäusen ganz allgemein zu einem besseren Verständnis der Mechanismen im Immunsystem führen.

### **Die Wildnis ruft**

Andere Arbeitsgruppen holten ihre keimbelasteten Mäuse nicht aus Tierhandlungen, sondern suchten sie in der freien Wildbahn. So fuhr der Immunologe Stephan Rosshart vom US National Institute of Dia-



betes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) in Bethesda in Maryland Hunderte von Kilometern herum und fing wild lebende Mäuse in verschiedensten Pferdeställen im Bundesstaat und im District of Columbia.

Rosshart hatte sich 2013 dem Labor der Immunologin Barbara Rehermann am NIDDK angeschlossen. Die beiden Forscher machten erst einmal Literaturrecherche zum Mikrobiom, weil sie mehr über die Gesamtheit der Mikroorganismen auf und in größeren Lebewesen erfahren wollten. Verschiedene Studien hatten bereits den Einfluss des Mikrobioms auf das Immunsystem gezeigt, wobei die meisten Veröffentlichungen auf dem Vergleich von zwei verschiedenen Populationen von Labormäusen basierten. Dabei lebt in der Regel die eine Gruppe der Tiere mit einem im Labor definierten Mikrobiom und die andere ohne dieses. Was würde passieren, fragte sich Rosshart, wenn er einer Labormaus das Mikrobiom einer in Wildnis lebenden Maus verabreichte? Dabei würde der genetische Hintergrund der Maus bewahrt werden und nur die Physiologie an die ihrer wilden Verwandten angenähert werden. Rosshart hatte spezielle Anforderungen an

den Spender des Wildnismikrobioms: Es musste ein erwachsenes Tier sein, das genetisch einer Labormaus ähnelte und frei von Krankheitserregern war, um nicht Gefahr zu laufen, die anderen Mäuse am Institut anzustecken. »Ich habe lange versucht, Stephan davon zu überzeugen, dass dies keine gute Idee ist, weil die Umsetzung sehr schwierig ist«, erinnert sich Rehermann. Doch Rosshart ließ sich nicht davon abhalten. So fuhr er jeden Morgen drei bis zehn Scheunen an, leerte mehr als 100 Mausefallen und fuhr mit den Mäusen zurück ans NIH. Dann seziierte er sie und konservierte ihr Gewebe und ihren Kot. Am Abend fuhr er dieselbe Route noch einmal ab, sammelte weitere Mäuse und füllte neue Fallen mit Erdnussbutter als Köder. Sein Tag begann morgens um halb fünf und endete gegen Mitternacht – zwei Monate lang und sieben Tage die Woche. »In der ersten Woche macht so etwas noch Spaß, aber nach einer Weile wird es dann schon zur Herausforderung«, sagt er.

Am Ende hatte Rosshart mehr als 800 Mäuse gefangen und präpariert. Mit seinen Kollegen wählte er drei mit passender Genetik und ohne Anzeichen von Krankheitserregern aus. Mikroben aus dem Kot



»Gilt das für alle Mäuse – oder nur für die Labormäuse?«

[David Masopust]



der Tiere übertrugen die Forscher dann auf schwangere, bisher keimfrei gehaltene Mäuse, die das Mikrobiom an ihre Nachkommen weitergaben. Für die Auswertung der Daten verglich das Team diese Mäuse mit anderen, keimfrei gehaltenen Mäusen, deren Mikrobiom aus der desinfizierten Laborumgebung stammte.

Im Experiment selbst infizierten die Wissenschaftler die Mäuse mit einem mausadaptierten Grippevirus. Diese Infektion überlebten 92 Prozent der Mäuse mit Wildnismikrobiom, verglichen mit nur 17 Prozent der Mäuse mit Labormikrobiom. Die Tiere mit Wildnismikrobiom entwickelten auch weniger schwere Erkrankungen, als die Forscher sie noch Chemikalien aussetzten, die Darmkrebs auslösen. »Die etwas provokante Hypothese lautet: Wenn man eine Maus ihren Verwandten in der Natur angleicht, wird sie zum besseren Modell der Abläufe im Menschen, der ebenfalls in der Natur lebt«, erklärt Rehermann.

Reine Auswilderung führt allerdings nicht immer zur besseren Infektabwehr, wie im vergangenen Monat das Team der Evolutionsökologin Andrea Graham von der Princeton University in New Jersey zeigen konnte: So sind ausgewilderte Labor-

mäuse sogar anfälliger für Wurminfektionen. Grahams Labormäuse hatten einen festen Zugang zum Freigehege; als die Forscher die erste Gruppe an Mäusen hinausließ, begannen die Tiere sofort das Gehege zu erforschen, Höhlen zu graben und neue Nahrung zu suchen. »Sie wirkten glücklich und machten die ganze Nacht durch«, erzählt sie. Die Erreger, auf die sie dort stießen, beeinträchtigten aber sehr deutlich ihre Fähigkeit, bestimmte Parasiten zu bekämpfen, wohingegen die Vergleichsmäuse aus Grahams Labor meist gut und schnell mit Parasiteninfektionen zurechtkamen. Die Tiere mit Freigang waren »innerhalb weniger Wochen stark wurmbelastet«, sagt sie, und noch ist unklar, wieso das so ist. Dies aufzuklären könnte auch bei der Frage weiterhelfen, wie das Immunsystem in einer natürlichen Umgebung funktioniert. Vielleicht hat hier die Bekämpfung tödlicher Erreger, wie Viren und Bakterien, Vorrang vor weniger fatalen Infektionen beispielsweise mit Würmern, überlegt Rosshart. »Prinzipiell ist die Immunantwort perfekt gerüstet, gegen alles und jedes«, fügt er hinzu.

Die Mausmodelle mit den Keimschleudern haben für viel Aufregung gesorgt.

»Sie sind in vielerlei Hinsicht wegweisende Modellsysteme«, sagt Alexander Maue, Leiter der Abteilung Mikrobiomprodukte und Dienstleistungen bei Taconic Biosciences, einem Anbieter für Tiermodelle mit Sitz in Rensselaer in New York. Diese Mäuse ermöglichen es seiner Meinung nach »verschiedene Mechanismen der schützenden Immunität zu untersuchen, die man im normalen Reinraum-Mausmodell nicht erfassen kann«.

### **Modelle für Reihenuntersuchungen**

Unklar ist noch, welche Modelle für welche Forschungsfragen am besten geeignet sind. In Masopusts Experimenten beispielsweise erhält jede Gruppe von Labormäusen einen anderen Cocktail an Krankheitserregern. Das ist Fluch und Segen zugleich, weiß er, aber auch die Menschen sind nun einmal sehr unterschiedlich. In Virgins Versuchsansatz dagegen erhalten die Mäuse einen definierten Satz von Krankheitserregern, wobei hier die Wirkung auf das Immunsystem nicht ganz so deutlich ist.

Eleanor Riley arbeitet als Immunologin an der University of Edinburgh im Vereinigten Königreich. Ihrer Meinung nach kann keines der bisherigen Modelle genau abbil-





FALCONSCALLAGRIM / GETTY IMAGES / ISTOCK

## FREI LEBENDE HAUSMAUS

**In freier Wildbahn treffen Mäuse schon früh auf alle möglichen Krankheitserreger – was ohne Frage zu einem gut trainierten Immunsystem beiträgt.**

den, was in der Natur passiert. Mäuse in freier Wildbahn unterscheiden sich in vielerlei Hinsicht von Labormäusen, dabei kann die Ernährung eine Rolle spielen, aber auch Tageslicht, Temperatur und Paarungsverhalten beeinflussen die Tiere. »Ich glaube, wir müssen mehr mit Ökologen und Zoologen zusammenarbeiten und uns die reale Welt ansehen, sonst laufen wir Gefahr, in einem eher reduktionistischen und zu stark

vereinfachten Modell zu arbeiten«, sagt sie.

Doch schon eine stark abgespeckte Version der freien Wildbahn in einem Labor nachzubilden, ist eine Herausforderung, weiß Virgin. »Ich glaube, niemand bezweifelt, dass hier wichtige Fragen zu klären sind. Aber solche Experimente erfordern jede Menge Infrastruktur.« Das Wildnis-Mikrobiom-Modell umgeht viele der Probleme beim Arbeiten mit Krankheitserregern;

doch auch Rosshart weiß genau, wie schwierig das Einfangen von Mäusen in der freien Wildbahn ist.

Abzuwarten bleibt noch, ob sich die Bedingungen beim Menschen mit den Keimschleudern überhaupt besser abbilden lassen als mit herkömmlichen, möglichst rein gehaltenen Labormäusen – besonders auch im Hinblick auf das Testen von Medikamenten. Im Idealfall könnte man natürlich

untersuchen, ob ein bisher in klinischen Studien gescheiterter Therapieansatz in den neuen Modellen dieselben Ergebnisse zeigt.

Genau das macht nun Masopusts Gruppe und arbeitet dafür mit zwei Pharmafirmen zusammen. In einem Fall möchte das Unternehmen wissen, ob sich das Scheitern seines Therapieansatzes in der klinischen Studie mit Hilfe von Masopusts Modell hätte vorhersagen lassen. Für ein anderes Unternehmen testet Masopust eine Therapie, die in Reinraummäusen gut funktioniert hat. Die vorläufigen Daten deuten allerdings darauf hin, dass die Behandlung bei den Keimschleudern eher keine bedeutende Wirkung hat.

Auch in anderen Forschungsinstituten wird immer häufiger mit keimbelasteten Mäusen gearbeitet. Der Immunologe Daniel Campbell vom Benaroya Research Institute in Seattle in Washington erhielt im vergangenen Dezember die Bewilligung eines Antrags beim NIH, um seine eigenen Mauspopulationen zu etablieren. Mit seinen Kollegen zusammen möchte er Behandlungsansätze für Autoimmunität testen, einer Störung, bei der das Immunsystem gesundes Gewebe im eigenen Körper

angreift. In pathogenfreien Mäusen scheinen etliche Therapien zu funktionieren, doch »viele der Ansätze ließen sich nicht gut auf den Menschen übertragen«, erklärt Campbell. Keimbelastete Mäuse haben ein besser entwickeltes Immunsystem als übliche Labormäuse und könnten seiner Meinung nach ein realistischeres Modell zum Testen neuer Therapieansätze sein, insbesondere zum Erkennen unerwünschter Nebenwirkungen. »Sicherheit ist immer ein wichtiges Thema«, sagt er.

Das Wohngemeinschaftsmodell zum Laufen zu bringen, war eine Herausforderung – laut Campbell war es aber die Mühe wert. Sobald er ausreichend Tiere hat, könnte er zahlreiche Fragen seiner Kollegen testen. »Sehr viele Forscher sind interessiert und wollen ihre Ansätze in den neuen Modellen untersuchen«, schwärmt er. ↩

(Spektrum – Die Woche, 17/2018)

Der Artikel ist im Original »Squeaky clean mice could be ruining research« in »Nature« erschienen.



**gymglish**  
& **Spektrum.de**

## **Verbessern Sie Ihr Englisch online**

- ✓ Kostenloser Einstufungstest
- ✓ Bereits mehr als 3 Mio. Nutzer
- ✓ Individuell angepasste Kursinhalte

**1 Monat kostenlos**



PROBIOTIKA

# BAKTERIEN ALS ARZNEIEN

von Kathrin Burger

Probiotische Keime können womöglich sehr spezifisch gegen diverse Leiden vorgehen. Forscher suchen nach einer neuen Generation Probiotika im Darm.



**D**er New Yorker Mediziner William B. Coley staunte nicht schlecht, als sich bei einigen seiner Krebspatienten der Tumor nach einer bakteriellen Infektion zurückbildete. Er war der Erste, der Bakterien Antitumorwirkungen zuschrieb – das war im Jahr 1890. Die Idee hat heute wieder Hochkonjunktur, in Zeiten, in denen die Blackbox Darmflora mit Hilfe von neuen und billigen Technologien wie der High-Throughput-Sequenzierung detailliert erforscht und analysiert werden kann. Zahlreiche Forschergruppen sind nun auf der Suche nach geeigneten Mikroben, die etwa gegen Morbus Crohn, Diabetes Typ 1 oder Krebs vorgehen könnten. Dabei haben sie reichlich Auswahl: Mehr als 1000 Bakterienarten hat man bereits gefunden, manche Schätzungen gehen jedoch von bis zu 36000 Arten aus.

Als hilfreiche Mikroben identifizierte Keime wären dann eine neue Generation von Probiotika, die eben nicht, in ein Trinkjogurt gemixt, im Supermarkt verkauft, sondern vom Arzt verschrieben würden. Das Prinzip des mit speziellen Laktobazillen versetzten Joghurts ist es, bei gesunden

Menschen zu wirken, etwa um das Immunsystem zu stärken. Doch die Hersteller konnten die allgemeine Aussage »aktiviert die Abwehrkräfte« nicht mit Studien belegen, darum dürfen sie die Produkte seit 2012 nicht mehr unter dem Zusatz »Probiotika« verkaufen.

Laut einer Übersichtsstudie aus dem Jahr 2015 konnten diverse damals auf dem Markt befindliche Probiotika in Lebens- oder Nahrungsergänzungsmitteln, vor allem Laktobazillen, auch nichts gegen Adipositas ausrichten. Selbst einigen Baby- milchnahrungen werden Probiotika zugesetzt, um gegen Allergien zu schützen. Doch auch hier fehlen Belege für einen gesundheitlichen Nutzen. Die Verbraucherzentrale rät darum von diesen Lebensmitteln ab. Dafür plädieren die Verbraucherschützer für Sauermilchprodukte und vergorene Lebensmittel wie Sauerkraut, da sie eine schützende Wirkung auf die Darmflora hätten und vermutlich das Immunsystem aktivieren.

Für die medizinische Forschung bleiben Probiotika derweil interessant. So sieht etwa die Datenlage zu antibiotikaassoziierten Durchfällen bei Kindern besser aus. Eine Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2015

»Den Studien an Mäusen müssen nun natürlich Humanstudien folgen«

[Stephan Bischoff]



besagt, dass Kinder, die sich einer Antibiotikatherapie mit einer Extraportion *Lactobacilli* spp., *Bifidobacterium* spp. oder *Streptococcus* spp. unterziehen, seltener von Diarrhöen betroffen sind als ohne. Genauer traten in der Probiotikagruppe bei acht Prozent Beschwerden auf, in der Placebogruppe waren es 19 Prozent.

### Eine neue Generation?

Doch Laktobazillen sind eigentlich von gestern. Derzeit suchen die Forscher nach ganz neuen Mikroben mit Heilungspotenzial – das »Microbial Mining« ist in vollem Gang. »Wir brauchen dringend neue Probiotika«, sagt Stephan Bischoff, Gastroenterologe an der Universität Hohenheim in Stuttgart. So gibt es erste Kandidaten wie etwa *Bacteroides fragilis*. Das Bakterium gehört zur natürlichen Darmflora des Menschen und könnte einmal chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa lindern.

Etwa ein Prozent der Menschen weltweit ist von diesen Leiden betroffen, aber die Raten steigen. Warum, bleibt bislang ziemlich unklar. »Sicher ist, dass die Darmerkrankheiten genetische Komponenten haben, aber auch Faktoren aus der Umwelt

dazukommen müssen, damit die Krankheit ausbrechen kann«, schreibt Hiutung Chu vom California Institute of Technology in einer Studie aus dem Jahr 2016. Und hier könnte *B. fragilis* ins Spiel kommen. Das Bakterium sondert nämlich Zuckermoleküle über seine Außenhülle ab, und diese stimulieren Darmzellen zur Bildung von antientzündlichen Stoffen. »Es wurde bereits in Versuchen an Mäusen gezeigt, dass kranke Tiere von *B.-fragilis*-Gaben profitieren«, so Chu weiter.

*Faecalibacterium-prausnitzii*-Stämme haben auch Probiotikaqualitäten, wie französische Forscher um Rebeca Martín von der Université Paris-Sarclay kürzlich gezeigt haben. Sie kommen in großen Mengen im Darm vor und machen fünf Prozent der Bakterienmasse bei gesunden Erwachsenen aus. Bei Patienten mit Morbus Crohn, Übergewicht, Reizdarm, Darmkrebs und Zöliakie findet man jedoch weniger dieser Keime im Stuhl. Martín hat nun verschiedene *F.-prausnitzii*-Stämme auf ihr Können hin untersucht. Besonders interessant war, dass die Keime kurzkettige Fettsäuren im Darm bilden, die antientzündlich wirken. Auch bei der Entstehung des Typ-1-Diabetes sind es entzündliche Vorgänge, die

die Krankheit vorantreiben. Eine Studie an der Jiangnan University in China hat 2017 aufgedeckt, dass bei Mäusen mit einer genetischen Prädisposition für Typ-1-Diabetes mit Hilfe des Probiotikums *Clostridium butyricum* CGMCC0313.1 zumindest der Ausbruch der Erkrankung hinausgezögert werden kann. Dafür wurden Mäuse mit dem Probiotikum gefüttert. Man sah, dass dadurch so genannte »Tregs« hochreguliert wurden und das wiederum autoaggressive Vorgänge in der Bauchspeicheldrüse verminderte.

Nützliche Mikroben können über die Bildung von antientzündlichen Substanzen auch das Immunsystem beeinflussen. Man weiß etwa aus früheren Studien, dass bestimmte Bakterien im Darm das Zytokin Interferon-Gamma bilden. Dieses treibt das Immunsystem dazu an, gegen pathogene Keime wie Salmonellen vorzugehen. Naama Geva-Zatorsky von der Harvard Medical School hat Mäusen mehr als 50 verschiedene Bakterienspezies verabreicht, wovon die meisten positive Wirkungen auf das Abwehrsystem hatten.

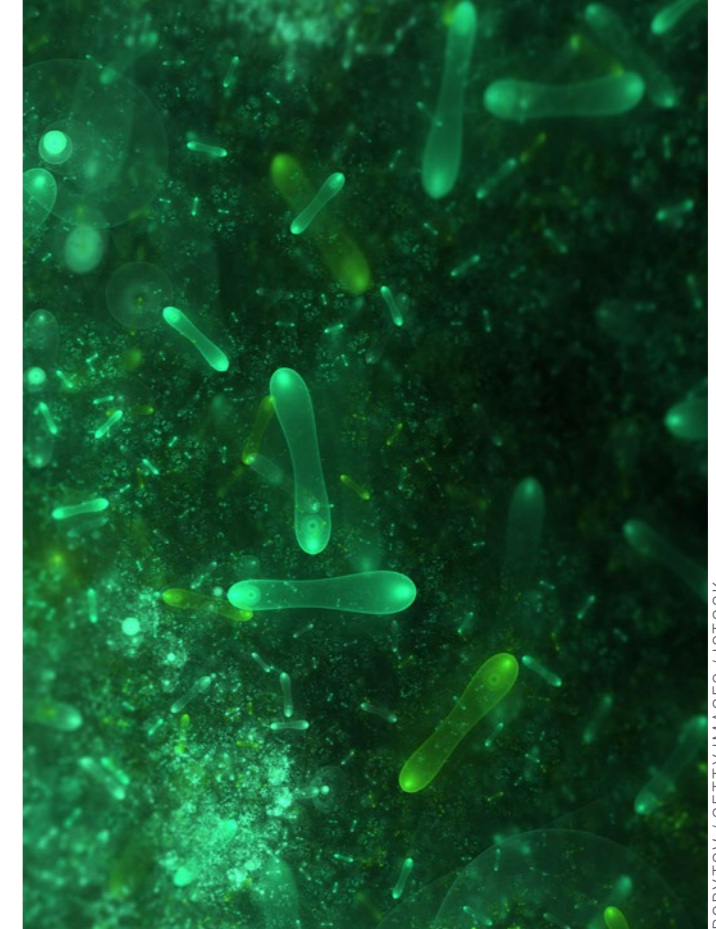
Auch die Idee des New Yorker Arztes William Coley, Bakterien gegen Krebs einzusetzen, wird weitergedacht. Eine Studie

aus dem Iran zeigte kürzlich, dass *Acetobacter syzygii* dem Plattenepithelkarzinom im Mundraum vorbeugt. *A. syzygii* ist ein Bakterium, das in verschiedenen fermentierten Produkten vorkommt. Zudem verbessern Bakterien offenbar die Wirkung von Chemotherapien. »Auch hier kommt wiederum *Bacteroides fragilis* in Betracht«, so Stephan Bischoff. Bei Krebspatienten beispielsweise, die die Immuntherapie Ipilimumab erhalten, hängt es von den Bazillen ab, wie stark die Heilung voranschreitet, das haben französische Forscher um Marie Vétizou vom Gustave Roussy cancer campus 2015 herausgefunden. Auch *Akkermansia muciniphila* verbessert laut einer Studie die Wirksamkeit von Chemotherapeutika gegen Lungen- und Nierenkrebs. Parallel wurde in Versuchen an Mäusen bestätigt, dass entsprechende Probiotika die Arzneien verstärken. Krebsforscher bezeichneten diese Funde als »äußerst viel versprechend«.

Andere Untersuchungen konnten zeigen, dass das Bakterium *Christensenella minuta*, das sich ebenfalls im Darm tummelt, hilfreich gegen übermäßige Pfunde sein könnte. Einzelne Bestandteile der Mikroben könnten als Arznei taugen. So waren

Probiotika-Metabolite wie die Aminosäure D-Tryptophan gegen Asthma wirksam. »Den Studien an Mäusen müssen nun natürlich Humanstudien folgen«, betont Bischoff. Er ist davon überzeugt, dass Bakterientherapien ein wichtiger Teil der Medizin sein werden.

Auf dem Markt finden sich allerdings schon heute einige Probiotika wie etwa Symbioflor oder Omniflora M. Diese gelten jedoch rechtlich als Nahrungsergänzungsmittel und müssen daher nicht in klinischen Studien erprobt werden. Alles Humbug, also? »Nein«, meint Jan Wehkamp, Gastroenterologe an der Uniklinik Tübingen, »aber jeder Bakterienstamm hat unterschiedliche Eigenschaften; nicht jeder Keimstamm nützt also auch jedem Menschen.« Es gibt derzeit wenige seriöse Tests zu den vielen Präparaten – an einem Überblick versucht hat sich etwa das Magazin »Focus« mit der Expertise von Wehkamp, der auch Vorstand der Deutschen Gesellschaft für mukosale Immunologie und Mikrobiom (DGMIM) ist. Und tatsächlich eignen sich einige Probiotika etwa gegen Reizdarm oder bei der Therapie von Colitis ulcerosa nach den akuten Krankheitsschüben. Allerdings können die Mikrobenarz-



POBYTOV / GETTY IMAGES / ISTOCK

»Nicht jeder Keimstamm nützt jedem Menschen«

[Jan Wehkamp]



neien auch Nebenwirkungen haben. Einige Probiotika waren vor allem bei Menschen mit geschwächtem Immunsystem gefährlich. Und Wehkamp rät: »Wer akute Entzündungen vor allem im Verdauungstrakt hat, sollte in dieser Situation darauf verzichten und im Zweifelsfall seinen Arzt fragen.«

Doch nicht nur in der Medizin könnten Probiotika zunehmend an Bedeutung gewinnen. Sportwissenschaftler suchen nach Keimen, die die Performance verbessern könnten. Jonathan Scheimann von der Harvard University hat etwa Mikroben im Darm von Spitzenathleten aufgespürt, die besonders gut Milchsäure abbauen. Denn Milchsäure ist die Substanz, die Muskeln und Fitness schlapp werden lässt. Derzeit sammelt er auf der ganzen Welt Stuhlproben von Spitzensportlern, um andere Keime zu finden, die die Leistung oder auch die Muskelregeneration verbessern. Mit solchen »Champion-Mikroben« sollen in einem nächsten Schritt Mäuse gefüttert und ihre Leistung verglichen werden.

Und es geht Scheimann dabei gar nicht nur um Profiathleten: »Unsere Produkte sollten auch für Breitensportler geeignet sein, die einfach nur fit und gesund sein wollen.« Solche Probiotika hätten natür-

lich einen viel größeren Markt als medizinische Präparate. Indes, andere Ärzte hegen Zweifel an dem Vorhaben: William Hanage, Epidemiologe und ebenfalls Harvard-Forscher, glaubt nicht, dass man einfach spezielle Mikroben von einem in den anderen Darm verpflanzen kann und sie dort die gleichen, etwa leistungssteigernde Wirkungen haben. »Es gibt unzählige Bakterienstämme, und was ein Stamm bei einer Person für Effekte hat, muss nicht bei einer anderen Person auch so sein«, so Hanage. Der Darm ist eben doch immer noch eine Blackbox. ↩

(Spektrum – Die Woche, 14/2018)

# SPEKTRUM KOMPAKT APP



Lesen Sie Spektrum KOMPAKT optimiert für Smartphone und Tablet in unserer neuen App! Die ausgewählten Ausgaben erwerben Sie direkt im App Store oder Play Store.



DARMGESUNDHEIT

# Die dunkle Seite der Probiotika

von Daniel Lingenhöhl



Probiotika erfreuen sich großer Beliebtheit und sollen die Darmgesundheit stärken. Doch immer wieder kommt es zu Dünndarmfehlbesiedlungen – mit gesundheitlichen Folgen.

In den letzten Jahren haben sich die Hinweise verdichtet, dass sich der Darm und seine Gesundheit auch auf unsere Psyche auswirken. Wo möglich beginnen sogar manche psychischen Störungen und neuronalen Erkrankungen im Unterleib. Um ihre Darmgesundheit und ihrem Körper etwas Gutes zu tun, schlucken nicht wenige Menschen deshalb probiotische Nahrungsmittel: Diese sollen die Zahl der »guten« Darmbakterien erhöhen. Doch eine Einnahme kann auch unerwünschte Nebenwirkungen haben, wie Satish Rao von der Augusta University und sein Team in »Clinical and Translational Gastroenterology« berichten. Die Mediziner hatten insgesamt 30 Personen untersucht, von denen 22 unter Verwirrtheit und Konzentrationsproblemen zusammen mit geblähtem Bauch, Magenschmerzen sowie Flatulenzen litten.

Ein zusammenhängendes Problem für Verdauungsapparat und Gehirn lag für die Wissenschaftler deshalb nahe.

Eine genauere Untersuchung des Darms erbrachte riesige Kolonien an *Lactobacillus*-Bakterien im Dünndarm der Betroffenen, die große Mengen an D-Milchsäure produzierten, was bei den acht Vergleichspersonen nicht der Fall war. D-Milchsäure wirkt toxisch auf Neurone im Hirn und beeinflusst dadurch das Gedächtnis, das Zeitgefühl und grundlegende Denkprozesse. Manche der Probanden wiesen zwei- bis dreimal so viel D-Milchsäure im Blut auf, wie normalerweise bei gesunden Menschen üblich ist. Die Bewusstseinsintrübung trat bei ihnen rasch nach einem Essen auf und dauerte zwischen einer halben bis zu mehreren Stunden an. Einige der Patienten mussten deshalb sogar ihre Arbeit aufgeben, so Rao. Eine Befragung erbrach-

te, dass diese Personen regelmäßig Probiotika zu sich nahmen – teilweise in exzessiven Mengen.

Die zugefügten Bakterien tummelten sich jedoch nicht nur im Dickdarm – wo sie keine Probleme machen –, sondern ebenso im Magen und im Dünndarm: Die Probiotika hatten das Gleichgewicht der Darmflora durcheinandergebracht und die Ansiedlung in anderen Teilen des Verdauungsapparats durch massive Zufuhr begünstigt. Im Dünndarm werden normalerweise durch das dort typische Mikrobiom nur geringe Mengen an D-Milchsäure produziert, die für den Organismus kein Problem bedeuten. *Lactobacillus* aus den Probiotika setzen dagegen Zucker aus der Nahrung um und erzeugen dabei die D-Milchsäure: Die Substanz dringt durch die Darmwand ins Blut vor und gelangt darüber auch ins Gehirn. »Wenn Sie also unbeabsichtigt Ih-

ren Dünndarm mit den Milchsäurebakterien besiedeln, bereiten Sie womöglich die Bühne für Laktatazidose und Bewusstseinseintrübung vor«, sagt Rao.

»Probiotika sollten als Arznei betrachtet werden, nicht als Nahrungsergänzungsmittel«, betont der Mediziner. Viele Menschen würden die damit angereicherten Lebensmittel einfach nehmen, weil sie sich davon eine bessere Verdauung und prinzipiell einen gesünderen Körper versprechen. Die Mittel seien nützlich, um die Darmflora nach einer Antibiotikabehandlung neu aufzubauen, doch sollte der Konsum sonst eher dezent stattfinden. Zuvor hatte es bereits Berichte gegeben, dass Probiotika bei Menschen mit Kurzdarmsyndrom zu den beschriebenen Problemen führen – bei ihnen war der Dünndarm wegen einer Operation oder durch einen angeborenen Fehler verkürzt. Die 22 Probanden aus der Studie nahmen anschließend Antibiotika ein und konsumierten keine weiteren Probiotika mehr im Verlauf der Studie, so dass ihre Beschwerden schließlich nachließen und verschwanden. ↩

(Spektrum – Die Woche, 32/2018)

# GESUND ESSEN

Ein medizinischer Blick auf den Teller

Herzkrankheiten | Helfen Vitaminpillen und Co?  
Clean Eating | Ernährungstipps mit Fragezeichen  
Orthorexie | Am Rand zur Essstörung

HIER DOWNLOADEN

FÜR NUR  
€ 4,99



KREBS

# THERAPEUTISCHE Darmflora

von Giorgia Guglielmi

Die bakterielle Darmflora beeinflusst offenbar, wie gut Tumorthérapien wirken. Lässt sich das medizinisch nutzen?



**I**m Jahr 2015 erlangte Bertrand Routy zweifelhafte Berühmtheit unter den Pariser Krebsmediziner. Als Doktorand am Gustave-Roussy-Krebszentrum suchte er eine Klinik nach der anderen auf, um Stuhlproben von Patienten zu erbitten, die eine Krebstherapie hinter sich hatten. »Die Ärzte verspotteten mich und nannten mich Monsieur Kacka«, erinnert sich Routy.

Doch das Gelächter verebbte, als Routy und seine Mitarbeiter das Ergebnis ihrer Arbeit publizierten: Belege dafür, dass bestimmte Darmbakterien die Wirkung einer Krebsbehandlung verbessern. Nun wollen die gleichen Mediziner, die sich einst lustig machten, unbedingt Stuhlproben ihrer Patienten untersuchen lassen, um Hinweise darauf zu bekommen, wer voraussichtlich auf die geplante Behandlung ansprechen wird. »Unsere Daten haben einigen Kollegen die Augen geöffnet, die zuvor nicht glauben wollten, dass Darmbakterien die Effekte einer Tumorthherapie beeinflussen«, berichtet Routy, der inzwischen am

University of Montreal Health Centre in Kanada arbeitet.

In den zurückliegenden Jahrzehnten haben revolutionäre Erkenntnisse über die Bedeutung des menschlichen Mikrobioms (also der Gesamtheit der Mikroben, die den Menschen besiedeln) die Biomedizin gründlich umgekrempt. Forscher erkannten Zusammenhänge zwischen der Darmflora und dutzenden Erkrankungen, von Depression bis Fettleibigkeit. In der Krebsmedizin kam diese Revolution erst ziemlich spät an. Immerhin liegen mittlerweile einige Hinweise darauf vor, dass das Mikrobiom Tumorerkrankungen mitverursachen kann. So begünstigen Entzündungen die Entstehung verschiedener Krebsarten, und es gibt infektionsbedingte Geschwulste. Doch erst, nachdem die Immuntherapien zum großen neuen Hoffnungsträger der Krebsmedizin aufgestiegen waren, begannen Forscher intensiver zu untersuchen, wie die Darmflora den Behandlungserfolg beeinflusst und wie sich dies therapeutisch nutzen lässt.

Nachdem erste Studien an Mäusen und auch mit menschlichen Teilnehmern gezeigt hatten, dass die Wirkung von Krebsmedikamenten stark abhängt von den Darmbakterien des behandelten Individuums,

AUF EINEN BLICK

## Hilfreiche Mikroben

- 1 Welche Mikroorganismen uns besiedeln, hat großen Einfluss darauf, welche Krankheiten wir bekommen und wie erfolgreich deren Behandlung verläuft.
- 2 Krebsimmuntherapien schlagen bei Patienten besonders gut an, in deren Mikrobiom bestimmte Bakterienstämme vertreten sind.
- 3 Forscher untersuchen deshalb, ob sich die Darmflora von Krebspatienten so verändern lässt, dass die Therapie besser wirkt.



machten sich Wissenschaftler daran, die zu Grunde liegenden Mechanismen aufzuklären. Derzeit laufen mehrere klinische Studien, die klären helfen sollen, ob sich der Effekt einer Therapie verbessern lässt, indem man das Mikrobiom des Patienten verändert. Einige Befürworter hoffen darauf, dass dies die Krebsmedizin entscheidend voranbringen könnte. »Das ist ein viel versprechender Weg«, meint etwa Jennifer Wargo, Chirurgin und Onkologin am MD Anderson Cancer Center in Houston, Texas. Andere Wissenschaftler jedoch finden, dass es für klinische Studien noch zu früh sei. Der Epidemiologe William Hanage von der Harvard University (Cambridge, Massachusetts) nennt das Konzept »phänomenal interessant«, fügt jedoch hinzu: »Ich Sorge mich ein wenig darum, dass verbreitet die Auffassung besteht, Veränderungen des Mikrobioms würden sich stets günstig auswirken.«

Obwohl ein breites Interesse am Themenkomplex Mikrobiom und Krebsimmuntherapie erst seit wenigen Jahren besteht, gibt es einige Forscher, die den Zusammenhang zwischen Magen-Darm-Bakterien und Tumorerkrankungen schon viel länger untersuchen. Bereits in den 1990er Jahren erkannten Wissenschaftler,

dass chronische Infektionen mit dem Bakterium *Helicobacter pylori* das Risiko eines Magenkarzinoms erhöhen. Seither sind mehrere weitere Bakterienarten mit Krebs in Verbindung gebracht worden. Einige von ihnen provozieren Entzündungen und zerstören die Schleimschicht, die den Organismus vor äußeren Erregern schützt. Sie schaffen damit ein Milieu, welches das Tumorstadium fördert. In anderen Fällen helfen die Mikroben entarteten Zellen, indem sie diese unempfindlich gegenüber Krebsmedikamenten machen.

### **Antibiotikabehandlungen können Krebsmedikamente unwirksam machen – jedenfalls bei Mäusen**

Umgekehrt können Bakterien auch beim Bekämpfen von Tumoren helfen. Im Jahr 2013 haben ein Team um Laurence Zitvogel vom Gustave-Roussy-Krebszentrum und ein weiteres um Romina Goldszmid und Giorgio Trinchieri vom National Cancer Institute in Bethesda (Maryland) gezeigt: Einige Krebstherapien sind darauf angewiesen, dass Darmbakterien die Immunreaktion verstärken.

Zitvogel und ihre Kollegen fanden heraus, dass das Zytostatikum Cyclophospha-

mid, das bei Chemotherapien eingesetzt wird, die Schleimschicht des Darms schädigt. Infolgedessen wandern Darmbakterien in Lymphknoten und Milz ein, wo sie bestimmte Immunzellen aktivieren. Bei Mäusen, die ohne Darmbakterien aufwachsen oder mit Antibiotika behandelt worden sind, ist der Arzneistoff als Krebsmedikament weitgehend unwirksam. Ausgehend von diesem Befund beschloss Zitvogel zu untersuchen, ob Darmmikroben auch die Wirkung so genannter Immuncheckpoint-Inhibitoren beeinflussen. Bei ihnen handelt es sich um Antikörper, die an Oberflächenmoleküle von T-Lymphozyten binden und so verhindern, dass die T-Zellen gehemmt werden. Immuncheckpoint-Inhibitoren richten sich beispielsweise gegen die T-Zell-Oberflächenmoleküle CTLA-4 oder PD-1 und entfesseln die Immunreaktion gegen Tumorzellen; sie werden zur Behandlung verschiedener Krebsarten eingesetzt. Leider schlägt die Therapie nur bei 20 bis 40 Prozent der Patienten an.

Im Jahr 2015 publizierten Zitvogel und ihre Mitarbeiter Ergebnisse, wonach krebskranke Mäuse, die in steriler (also mikrobefreier) Umgebung leben, auf die Behandlung mit einem Immuncheckpoint-

Inhibitor nicht ansprechen. Besser wirkt die Therapie demnach bei Nagern, die mit *Bacteroides fragilis* besiedelt sind. Andere Forscher machten ähnliche Beobachtungen. Thomas Gajewski beispielsweise, Krebsmediziner an der University of Chicago in Illinois, berichtete, dass Bifidobakterien die Wirkung einer Krebsimmuntherapie bei Mäusen verstärken. Diese Mikroben gehören zur normalen Darmflora und fördern die körpereigene Abwehrreaktion gegen Tumorzellen.

Die Onkologin Jennifer Wargo erfuhr von diesen Ergebnissen bei einem wissenschaftlichen Meeting 2014. Zurück am MD Anderson Cancer Center begann sie sofort damit, Stuhlproben von Hautkrebspatienten zu sammeln, die an ihrem Krankenhaus eine Immuntherapie erhalten sollten. Im November 2017 veröffentlichten sie, Gajewski und Zitvogel ihre gesammelten und übereinstimmenden Ergebnisse im Fachblatt »Science«, wonach Immuntherapien besser bei Patienten wirken, in deren Darmflora bestimmte Bakterienstämme vertreten sind. Die vielen Stuhlproben, die Routy in den Pariser Kliniken gesammelt hatte, halfen Zitvogels Team auch nachzuweisen, dass Krebskranke, die mit Antibiotika be-

handelt worden sind, tendenziell schlechter auf Immuntherapien ansprechen.

Um diesen Zusammenhang weiter zu untersuchen, übertrugen die Forscher Bakterien aus dem Darm menschlicher Patienten in den Verdauungsapparat von Mäusen, die an vergleichbaren Krebserkrankungen litten. Erhielten die Tiere Bakterienstämme von Patienten, bei denen die Behandlung einen guten Erfolg gehabt hatte, ließ die Gabe von Immuncheckpoint-Inhibitoren ihre Tumoren stärker schrumpfen als bei Nagern, deren menschliche Mikrobiomspender nicht von der Behandlung profitiert hatten. »Diese Ergebnisse sind höchst interessant«, betont Neeraj Surana, Mikrobiologin am Boston Children's Hospital, »sie eröffnen die Möglichkeit, die neuen Erkenntnisse zur Rolle des Mikrobioms therapeutisch anzuwenden.«

Einige Wissenschaftler betreiben bereits entsprechende klinische Studien. Hassane Zarour, Immunologe an der University of Pittsburgh, arbeitet dabei mit dem Pharmaunternehmen Merck zusammen. Sein Team sammelt Darmbakterien von Krebskranken, bei denen die Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor angeschlagen hat, und überträgt sie in den Ver-

dauungstrakt von Melanompatienten, bei denen diese Therapie bislang wirkungslos geblieben ist. Die Technik wird Transplantation des intestinalen Mikrobioms genannt, und Merck hat rund eine Million US-Dollar in die Studie investiert.

### **Umzug von einem Organismus in einen anderen**

Wargo ist in eine ähnliche Untersuchung involviert. Zusammen mit dem Parker Institute for Cancer Immunotherapy in San Francisco und dem Biotechnologie-Unternehmen Seres Therapeutics in Cambridge (Massachusetts) wird sie prüfen, ob die Übertragung von Darmbakterien das Mikrobiom von Krebspatienten so verändern kann, dass eine Immuntherapie besser wirkt.

Die Transplantation des intestinalen Mikrobioms ist bei einigen anderen Erkrankungen bereits ein bewährtes Verfahren. Im Februar 2018 beispielsweise empfahl die Infectious Diseases Society of America (Amerikanische Gesellschaft für Infektionskrankheiten), damit Darminfektionen zu behandeln, die vom bakteriellen Erreger *Clostridium difficile* verursacht sind und sich mit anderen Methoden nicht zurückdrängen lassen. Doch der Mikrobentransfer

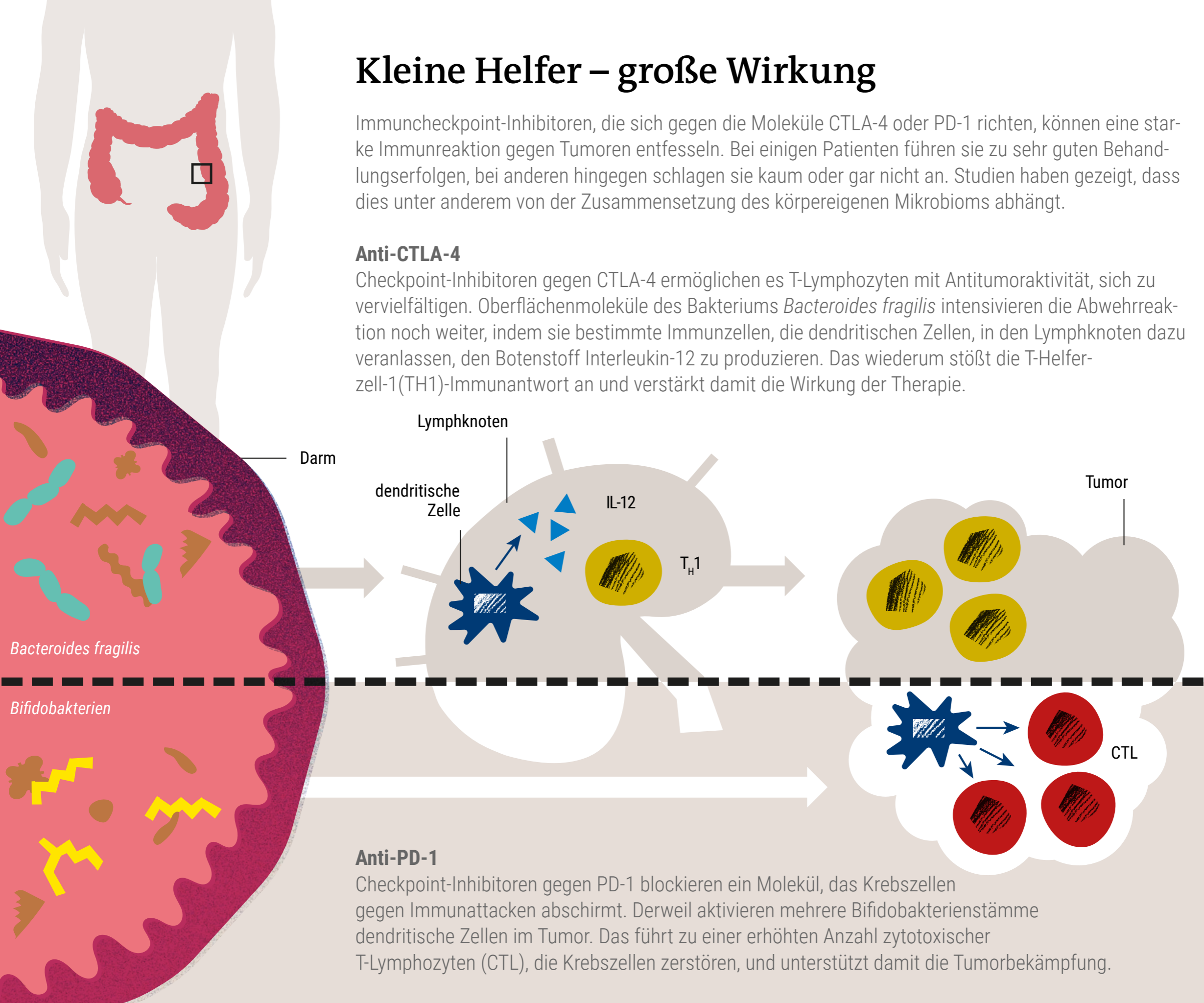


# Kleine Helfer – große Wirkung

Immuncheckpoint-Inhibitoren, die sich gegen die Moleküle CTLA-4 oder PD-1 richten, können eine starke Immunreaktion gegen Tumoren entfesseln. Bei einigen Patienten führen sie zu sehr guten Behandlungserfolgen, bei anderen hingegen schlagen sie kaum oder gar nicht an. Studien haben gezeigt, dass dies unter anderem von der Zusammensetzung des körpereigenen Mikrobioms abhängt.

## Anti-CTLA-4

Checkpoint-Inhibitoren gegen CTLA-4 ermöglichen es T-Lymphozyten mit Antitumoraktivität, sich zu vervielfältigen. Oberflächenmoleküle des Bakteriums *Bacteroides fragilis* intensivieren die Abwehrreaktion noch weiter, indem sie bestimmte Immunzellen, die dendritischen Zellen, in den Lymphknoten dazu veranlassen, den Botenstoff Interleukin-12 zu produzieren. Das wiederum stößt die T-Helferzell-1 (TH1)-Immunantwort an und verstärkt damit die Wirkung der Therapie.



## Anti-PD-1

Checkpoint-Inhibitoren gegen PD-1 blockieren ein Molekül, das Krebszellen gegen Immunattacken abschirmt. Derweil aktivieren mehrere Bifidobakterienstämme dendritische Zellen im Tumor. Das führt zu einer erhöhten Anzahl zytotoxischer T-Lymphozyten (CTL), die Krebszellen zerstören, und unterstützt damit die Tumorbekämpfung.

birgt auch Risiken. Damit die Patienten nicht unbeabsichtigt mit gefährlichen Keimen infiziert werden, sind aufwändige Untersuchungen der Spender und des zu übertragenden Präparats erforderlich.

Um solche Schwierigkeiten nach Möglichkeit zu umgehen, wird Wargos Team gemeinsam mit dem Parker Institute und Seres Therapeutics zusätzlich auch oral einzunehmende Kapseln testen. Diese sollen einen Mix aus Sporen bildenden Bakterien enthalten, welche zuvor aus dem Darm erfolgreich behandelter Patienten isoliert und gereinigt wurden. Gajewski und seine Partner beim Biotech-Unternehmen Evelo Biosciences in Cambridge setzen auf die gleiche Strategie. Sie untersuchen die Wirkung von Pillen, die einzelne Bakterienstämme enthalten, auf Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen, darunter Darm- und Hautkrebs. Zitvogel wiederum hat das in Delaware ansässige Unternehmen EverImmune mitbegründet, das ebenfalls oral zu verabreichende Mikrobiompräparate entwickelt.

Noch ist nicht genau bekannt, auf welche Weise Bakterien mit Immuntherapien interagieren. Einer gängigen Hypothese zufolge verstärken einige Mikrobenstäm-

me die Tumorabwehr, indem sie die Aktivierung des Immunsystems erleichtern. Doch der exakte Mechanismus bleibt rätselhaft – einschließlich der Frage, welche Bakterien welche Immunzellen modulieren. Die Forscher hoffen, dass die klinischen Studien helfen werden, dies aufzuklären. Wargo und ihre Mitarbeiter beispielsweise nehmen bakterielle Stoffwechselprodukte in den Blick. Sie halten es für möglich, in Stuhl- und Blutproben von Krebskranken, bei denen die Therapie gut anschlägt, spezifische Spuren solcher Substanzen zu finden. Auch die jeweiligen Anzahlen verschiedener Immunzelltypen in Blut und Tumorgewebe könnten Aufschluss über die beteiligten Mechanismen geben.

Gajewski spekuliert, die Bakterien könnten die Immunreaktion dadurch entfesseln, dass sie Zellen der Darmschleimhaut dazu anregen, bestimmte Signalmoleküle zu produzieren. Er und sein Team untersuchen nun an Mäusen, ob Immunvorläuferzellen im Blut ihr Verhalten ändern, wenn die Tiere bestimmte Bakterien verabreicht bekommen. Zugleich versuchen die Forscher, diejenigen Bakterienstämme zu identifizieren, die dabei positive Effekte vermitteln.

Angesichts all dieser Unklarheiten befürchten einige Wissenschaftler, es könne riskant sein, entsprechende Verfahren schon jetzt an menschlichen Probanden zu testen. Unerwünschte Nebenwirkungen seien möglich, betont etwa die Mikrobiologin Neeraj Surana. Das Mikrobiom zu verändern, könnte unter Umständen weitere Gesundheitsprobleme nach sich ziehen.

Beim Übertragen von Darmbakterien gibt es noch viele Unbekannte. Bisher hat sich die Methode zumindest bei Patienten ohne Krebserkrankungen als wirksam und sicher erwiesen – jedenfalls im Großen und Ganzen, traten doch hin und wieder auch unerwartete Effekte auf. So nahm ein Teilnehmer infolge der Behandlung stark zu und wurde fettleibig. Forscher wie Wargo meinen dennoch, die Zeit sei reif für entsprechende Studien.

### **Seit Jahrtausenden ein massenhaft verzehrter Bestandteil von Milchprodukten**

Gajewski, der mit Bifidobakterien arbeitet, sieht gute Gründe, zuversichtlich zu sein: »Diese Mikroben sind schon seit Jahrtausenden Bestandteil von Milchprodukten und werden in großen Mengen verzehrt.«



Im Kindes- und Jugendalter gehörten sie zur normalen Bakteriengesellschaft des Verdauungstrakts; bis zum Erwachsenenalter nehme ihre Besiedelungsdichte allmählich ab. Das Verabreichen von Bifidobakterien sollte daher, falls nicht nützlich, so doch zumindest unbedenklich sein.

Wargos, Gajewskis und Zitvogels gemeinsam in »Science« publizierte Ergebnisse zeigen, dass sich besonders günstige Behandlungsverläufe bei ganz verschiedenen Zusammensetzungen des Mikrobioms einstellen können – selbst bei ein und derselben Krebsart und Therapieform. Allerdings haben die Forscher dabei Krebspatienten aus Frankreich und den USA untersucht. Dass sich von Patientengruppe zu Patientengruppe jeweils verschiedene Bakterien als nützlich erwiesen, könnte also an unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten gelegen haben. Doch auch Variationen in der Methode der Probengewinnung, in der Datenanalyse und der statistischen Methodik hätten die Ergebnisse möglicherweise beeinflusst, sagt Joël Doré, Biologe am französischen Institut National de la Recherche Agronomique (INRA) in Paris. Er war 2011 daran beteiligt, das Projekt International Human Microbiome Standards

(IHMS) ins Leben zu rufen, das die Reproduzierbarkeit von Ergebnissen in der Mikrobiomforschung verbessern soll.

Laut Hanage kann es sogar innerhalb eines Landes und bei Patienten mit derselben Tumorart vorkommen, dass verschiedene Studien jeweils andere Mikrobenstämme ergeben, die mit günstigen Therapieverläufen einhergehen. Erst wenn die Forscher herausgefunden hätten, worauf diese Abweichungen zurückzuführen seien, ließen sich auch die Ergebnisse der Untersuchungen richtig interpretieren, betont der Epidemiologe. Klinische Studien mit gezielten Mikrobiomveränderungen seien erst dann wirklich sinnvoll, wenn die verschiedenen Arbeitsgruppen die Ergebnisse der jeweils anderen reproduzieren könnten und sich untereinander auf einen Satz »vorteilhafter« Mikroorganismen geeinigt hätten.

Das Problem mangelnder Reproduzierbarkeit ist in der Mikrobiomforschung altbekannt. »Viele Studienergebnisse lassen sich entweder nicht bestätigen, oder die damit verbundenen Sachverhalte erweisen sich als erheblich komplexer als zunächst angenommen«, berichtet Hanage. Standards, wie sie das IHMS-Projekt entwickeln

soll, könnten hier Abhilfe schaffen. Doch werden die Wissenschaftler sie voraussichtlich nur widerwillig in ihre Arbeit integrieren, gibt Susan Erdman zu bedenken, die als Mikrobiologin und Onkologin am Massachusetts Institute of Technology in Cambridge (Massachusetts) tätig ist. Erdman befürchtet, die Standardisierung könnte Innovation verhindern, denn gerade das Experimentieren mit verschiedenen Randbedingungen führe zu neuen Entdeckungen.

Wargo zufolge sollten wenigstens die Methoden der Probengewinnung und Datenanalyse standardisiert werden – und auch die Verfahren, um die Therapiewirkung an größeren Patientengruppen zu bestätigen. Zwischen 2017 und 2018 haben sie und ihr Team Stuhlproben von mehr als 500 Hautkrebspatienten analysiert, die verschiedene Behandlungen durchlaufen hatten. Gemeinsam mit Kollegen in Paris untersuchen sie nun solche Patienten, die eine Kombination aus zwei Immuntherapien erhalten haben, um herauszufinden, welche Darmbakterien ein Ansprechen auf dieses Doppelverfahren begünstigen.

Forscher wie Wargo hoffen, die Analyse der Darmflora könnte künftig voraussagen

helfen, welcher Patient von welcher Behandlung profitieren wird. Die Zusammensetzung des Mikrobioms würde dann als Biomarker genutzt. Bis es so weit ist, müssen die Wissenschaftler allerdings noch viel mehr Proben sammeln. Dieses Mal werden gewiss nicht so viele Ärzte ihre Witze darüber machen, prophezeit Routy: »In der Krebsmedizin sind Darmbakterien von unbeachteten zu höchst interessantesten Organismen aufgestiegen. Nun müssen sie dieser Erwartung freilich gerecht werden.« ↩

© Nature Publishing Group [www.nature.com](http://www.nature.com) Nature 557, S. 482–484, 2018

(Spektrum der Wissenschaft, Januar 2019)

Gopalakrishnan, V. et al.: Gut Microbiome Modulates Response to Anti-PD-1 Immunotherapy in Melanoma Patients. In: Science 359, S. 97–103, 2018

Matson, V. et al.: The Commensal Microbiome Is Associated with Anti-PD-1 Efficacy in Metastatic Melanoma Patients. In: Science 359, S. 104–108, 2018

Routy, B. et al.: Gut Microbiome Influences Efficacy of PD-1-Based Immunotherapy Against Epithelial Tumors. In: Science 359, S. 91–97, 2018

Sharma, P. et al.: Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. In: Cell 168, S. 707–723, 2017



FÜR NUR  
€ 4,99

# CRISPR/CAS

## Eingriff ins menschliche Genom

**Basiswissen** | Was ist CRISPR/Cas und wie funktioniert es?

**Keimbahntherapie** | Menschendesign durch die Hintertür

**Die Wegbereiterin** | Emmanuelle Charpentier

HIER DOWNLOADEN



# FACHWORTSCHATZ

## Im Stuhl entdeckt

von Jan Dönges



In vitro, in vivo, in situ, sogar in silico kennt man. Aber wie nennt man die Funde, die Forscher in Exkrementen machen? Dafür gibt es jetzt einen offiziellen Vorschlag.

**M**enschliche Exkremente sind ein höchst aufschlussreiches Untersuchungsobjekt, verraten sie doch viel über unsere Darmflora und deren Einfluss auf Körper und Geist des Menschen. Allerdings fehlt dem Feld noch das richtige, sprich: lateinische, Fachvokabular für den Umgang mit derart pikanten Gegenständen. Mikroben kann man beispielsweise in ihrer natürlichen Umgebung (in vivo) untersuchen oder im Reagenzglas (in vitro). Wie aber nennt man es, wenn das Bakterium aus der Stuhlprobe stammt?

Diese sprachliche Lücke hoffen nun Matthew Redinbo von der University of North Carolina at Chapel Hill und Kollegen schließen zu können: »In fimo« soll es künftig heißen, wenn eine Entdeckung aus dem Kot kommt. Für diesen Vorschlag werben sie jetzt in einem Beitrag für das Fachmagazin »Gastroenterology«.

Um nicht nur einen passenden, sondern auch sprachhistorisch korrekten Ausdruck zu identifizieren, nahmen sie die Hilfe des Altphilologen Luca Grillo, derzeit an der University of Notre Dame, in Anspruch. Gemeinsam studierten sie die alten Klassiker von Cicero bis Vergil und deren Fäkalvokabular (»faeces« bezeichnete seinerzeit übrigens allgemein Bodensatz, nicht nur den auf dem Boden des Nachttopfs). Wie sich herausstellte, verwendeten die Römer mindestens vier neutrale Synonyme für Kot: »laetamen«, »merda«, »stercus« und »fimus«.

Dann gingen sie nach dem Ausschlussprinzip vor und eliminierten »laetamen«, das eher nur für Mist stand, der zur Düngung vorgesehen war, sowie »merda« auf Grund seiner Assoziation zum vulgären französischen »merde«. Blieben »stercus« und »fimus«. Ersteres hatte zu Zeiten Ciceros wohl ebenfalls eher anstößigen Charakter, jedenfalls sprach sich der große Redner

gegen die Verwendung dieses Wortes aus. »Fimus« hingegen stamme ursprünglich aus dem landwirtschaftlichen Kontext, habe dann »mit der Zeit einen literarischen Beiklang bekommen«, so die Autoren. Es sei das bevorzugte Wort von Vergil, Livius und Tacitus gewesen.

Damit war die Entscheidung gefallen. Ob sich »in fimo« als Bezeichnung durchsetzt, wird sich erst mit der Zeit zeigen. Auf Konferenzen jedenfalls habe ihr neuer Ausdruck bereits das Wohlgefallen ihrer Kollegen gefunden, schreiben sie in ihrem Beitrag. ↩

(Spektrum.de, 03.01.2019)





DARMFLORA-ÜBERTRAGUNG

# Wer hat den **Super-Darm?**

von Lars Fischer

Das Mikrobiom bestimmter »Super-spender« kuriert chronische Darmleiden, behauptet eine Arbeitsgruppe. Doch ist der Befund echt – oder womöglich reiner Zufall?

**E**ine echte medizinische Erfolgsgeschichte ist der Mikrobiomtransfer, salopp gerne auch als Stuhltransplantation bezeichnet – aber gleichzeitig die Geschichte vieler uneingelöster Versprechen. Die ungewöhnliche Therapieform hat sich

SOLSTOCK / GETTY IMAGES / ISTOCK



einerseits als schlagkräftige Waffe gegen den Keim *Clostridium difficile* und die von ihm ausgelösten schweren Durchfälle etabliert. Andererseits sollte die Technik viel mehr können. Eine lange Liste von Krankheiten und Beschwerden, darunter chronische Darmerkrankungen und Diabetes, scheint mit der bei jedem Menschen individuellen Bakterienbevölkerung im Verdauungstrakt zusammenzuhängen. Überträgt man einem kranken Menschen die Darmbewohner eines gesunden, sollte sich sein Zustand bessern. So weit die Theorie.

Weshalb das in der Praxis nur unregelmäßig funktioniert, will jetzt eine Arbeitsgruppe aus Neuseeland um Justin M. O'Sullivan von der University of Auckland herausgefunden haben. Wie das Team in einem Übersichtsartikel in »Frontiers in Cellular and Infection Microbiology« berichtet, deuten einige Studien darauf hin, dass manche Personen »Superspender« sind: Menschen, deren Mikrobiom einige Darmerkrankungen besonders effektiv bekämpft. In der Veröffentlichung betrachtet die Gruppe die zwei chronischen Darmkrankheiten Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, die beide bereits erfolgreich durch Mikrobiomtransfer behandelt wurden –

oft aber auch nicht. Morbus Crohn bessert sich dadurch in etwa der Hälfte der Fälle, Colitis ulcerosa jedoch in zwei Dritteln der Fälle nicht, zitiert sie eine aktuelle Studie.

### **Super-Därme oder reiner Zufall?**

Allerdings sieht O'Sullivan's Team in den bisher veröffentlichten Studien ein Muster: Der Erfolg der Behandlung scheint auch von der Zusammensetzung des Mikrobioms abzuhängen. Doch es reiche wohl nicht, einfach alle Stuhlproben zu mischen, denn dieser Ansatz bringe keine besseren Ergebnisse. Stattdessen zitiert die Arbeitsgruppe zwei Veröffentlichungen, in denen nahezu die Gesamtheit der kurierten Patientinnen und Patienten mit dem Darminhalt je einer Person behandelt worden war. Das sei, so das Team, ein deutlicher Hinweis auf »Superspender«.

Diese Personen mit besonders heilender Darmflora könne man womöglich systematisch aufspüren, indem man die Bakterienzusammensetzung charakterisiert, die zu sehr guten Ergebnissen führt. Dazu gibt es bereits erste Untersuchungen. Das Team aus Neuseeland mahnt jedenfalls, dass eine Entwicklung hin zu einer einheitlichen Behandlung zum Beispiel mit standardisier-

ten Mikrobiomkapseln womöglich voreilig sei; die außergewöhnlichen Behandlungserfolge einzelner Personen deuten darauf hin, dass es eine starke individuelle Komponente beim Mikrobiomtransfer gebe. Diese müsse man näher untersuchen.

Jedoch ist, wie die Arbeitsgruppe ebenfalls anmerkt, zu diesem Zeitpunkt noch keineswegs sicher, dass der vermeintliche »Superspender«-Effekt überhaupt existiert. In ihrer Veröffentlichung zitiert sie eine ganze Reihe von Indizien und Hinweisen auf die Auswirkungen unterschiedlicher Bakteriengemeinschaften. Doch dass es einzelne Personen mit gleichsam heilendem Darm gibt, ist kaum mehr als eine steile These. Genauso gut könnten die Häufungen von Erfolgen bei einzelnen Versuchspersonen in zwei von inzwischen Dutzenden Studien auch etwas ganz anderes sein – nämlich Zufall. ↪

(Spektrum – Die Woche, 04/2019)





# VERDAUUNGSAPPARAT

## Wie Viren unseren Darm beherrschen

von Kathrin Burger



Im menschlichen Verdauungstrakt tummeln sich neben Bakterien unzählige Viren – die meisten davon sind nützlich. Sie könnten den Stoffwechsel beeinflussen und das Immunsystem verbessern.

**A**n die Vorstellung, dass der Mensch Myriaden gutartiger Bakterien in seinem Darm beherbergt, dürften sich die meisten gewöhnt haben. So gibt es zahlreiche Hinweise darauf, dass Störungen im so genannten Mikrobiom bei der Entstehung von Darmkrankheiten, Allergien, Übergewicht, nichtalkoholischer Fettleber und möglicherweise auch psychischen Krankheiten eine Rolle spielen. Doch die Erforschung der Darmflora und ihrer Bedeutung für die menschliche Gesundheit bringt noch zahlreiche andere Mikroorganismen zu Tage: Im Magen-Darm-Trakt mit seiner Oberfläche von mehr als 200 Quadratmetern tummeln sich neben Bakterien auch Archaeen, Viren und Pilze – rund 30 bis 400 Trillionen Mikroben sollen es sein.

---

**Kathrin Burger** ist Wissenschaftsjournalistin in München.

Vor allem was Viren im Verdauungstrakt suchen, wird derzeit intensiv ergründet, befeuert von so genannten metagenomischen Methoden, bei denen sämtliche Genschnipsel in einer Probe beäugt werden. Erstaunlicherweise wird dabei immer klarer, dass zahlreiche Viren im Darm dem Menschen nichts Böses wollen wie etwa Noro-, Zika-, oder HI-Viren, sondern vielmehr in friedlicher Eintracht mit ihm leben. Die Schätzungen, wie viele einzelne Viren den menschlichen Verdauungstrakt bevölkern, schwanken zwischen  $10^{14}$  und  $10^{15}$ . Letzteres entspräche dem Zehnfachen von Bakterien. Aber: Es könnten natürlich noch viel mehr sein. Denn bei den Analysen werden immer lediglich diejenigen Erbgutstücke entdeckt, die in Datenbanken aufgezeichnet sind – bislang kennt man nur rund 500 Arten. »Was man nicht kennt, findet man auch nicht«, erklärt Jason Norman, Gastroenterologe an der Washington University.

### **Bakteriophagen im Darm**

90 Prozent der bislang in den Darmschlingen entdeckten Viren gehören zur Gruppe der Bakteriophagen. Das sind Viren, die keine tierischen oder pflanzlichen Zellen befallen, sondern sich Bakterien als Wirt suchen, etwa Bifidobakterien oder *Escherichia coli*. Sie leben dort vor allem als schlafende Viren, als Prophagen, die sich im Genom des Wirts eingekapselt haben. »Möglicherweise können sich die Darmbakterien nur dadurch in bestimmten Nischen durchsetzen«, schrrieb Lesley Ogilvie, Medizinerin an der University of Brighton, 2015 in einem Übersichtsartikel über das Virom im Darm.

Denn: Phagen bringen Eigenschaften in ihrem genetischen Rucksack mit, die Bakterien gut gebrauchen können. Sie schleusen über den so genannten horizontalen Gentransfer ständig Informationen in die Bakterienzelle. Das befähigt die Bakterien, sich an verschiedene Lebensräume anzu-



passen, indem das eingefügte Genmaterial sie zum Beispiel gegen chemischen Stress feiert oder die Gemeinschaft stabilisiert. Zudem verbessern die Phagen die Energieaufnahme ihrer Wirte. »Vielleicht nehmen Viren im menschlichen Stoffwechsel eine Schlüsselrolle dadurch ein, dass sie die Bakterien beeinflussen«, so Ogilvie.

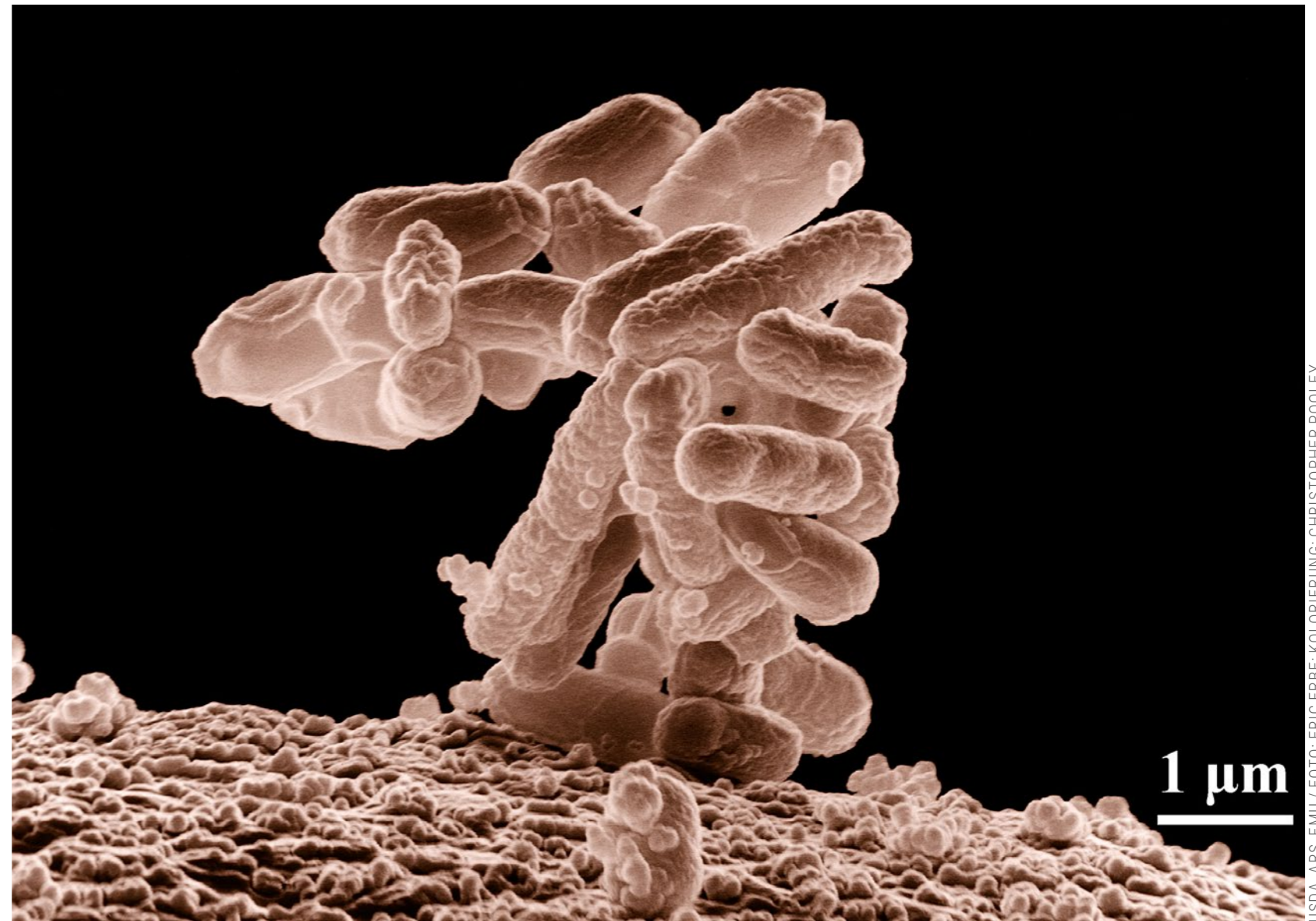
Phagen können auch Informationen in schlechten Zeiten konservieren, indem sie ein Reservoir für Bakteriengene bieten. In Versuchen an Mäusen wurde beispielsweise gezeigt, dass sich während einer Antibiotikatherapie Gene in Phagen anreicherten, die Resistenzen verleihen und auch die Wiederbesiedlung möglich machten. Das Virom hilft damit nicht allein den gutartigen Bakterien: Es bewahrt den Menschen zudem vor den Nebenwirkungen einer Antibiotika-Kur.

#### DARMFLORA UNTER DEM MIKROSKOP

**Die Abbildung zeigt Bakterien der Art *Escherichia coli*, die häufig Bewohner der Mikrogen-Community sind. Immer deutlicher wird, wie zentral die Rolle der Darmflora ist: Die Mikroben tauschen mit dem restlichen Körper wichtige Informationen aus.**

Man weiß außerdem, dass Phagen direkt mit dem Menschen kooperieren. Sie sitzen auf der Darmschleimhaut und gehen mit Bakteriziden gegen pathogene Keime vor. »Bereits im Darm von Neugeborenen sorgen solche Phagen möglicherweise dafür, dass sich eine gesunde Flora bilden kann«, meint Adam Wahida, Mediziner an

der RWTH Aachen. Doch die Gabe der Informationsübermittlung kann für den Menschen auch gefährlich sein. Eventuell verstärken die Viren damit die Entwicklung, dass in Kliniken immer häufiger krank machende Keime gegen Antibiotika resistent sind. Wie eine französische Arbeitsgruppe kürzlich jedoch aufgedeckt



hat, kommt dieser Effekt in der Realität wohl seltener vor als befürchtet. Trotzdem können Phagen unter widrigen Umwelteinflüssen das gemütliche Beisammensein aufgeben und die Bakterienzelle auflösen. Zuerst lassen sie sich von der Genmaschine im Zellkern vervielfältigen und zersetzen dann die Wirtszelle. Auch bei Krankheit befinden sich die Phagen in einem solchen Killer-Modus.

### **Das fragile Gleichgewicht zwischen Viren und Bakterien**

Der Mediziner Norman hat etwa beobachtet, dass dies bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen der Fall ist. Leidet ein Mensch an Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa, verschiebt sich das Verhältnis von Bakterien zu Viren gewaltig: Die Virenzahl nimmt zu, die Bakterienvielfalt ab. Unklar ist dabei jedoch die Rolle der Viren. Sind sie Treiber oder bloß Statisten? Möglich wäre beispielsweise, dass die Bakterien unter schlechten Bedingungen im Darm leiden, absterben und so das virale Erbgut freigeben. Oder Phagen gelangen von außen in den Körper, etwa über die Nahrung, und führen so zu einem Ungleichgewicht. Drittens könnten sich zuerst die Viren vermeh-

ren, angespornt durch Gene oder einen ungünstigen Lebensstil des Wirts, und dadurch mehr Bakterien abtöten. Klar ist, dass virale Nukleinsäuren und Bakterienfragmente, die bei der Virenvermehrung übrig bleiben, ihrerseits Entzündungsprozesse anstacheln. Auch ein Einfluss der Darmviren auf Übergewicht, Diabetes und Herzkrankheiten wird diskutiert. Kürzlich zeigte zudem eine Studie, dass bei Aidskranken das Virom verändert ist. Weil Phagen sowohl das Darmmilieu stabilisieren als auch in Krankheitsgeschehen involviert sind, betitelt der Aachener Wissenschaftler Wahida die Bakteriophagen als »janusköpfig«.

Bei gesunden Erwachsenen findet man vor allem die beiden Virengruppen *Caudovirales* und *Microviridae*. Allerdings variiert das Virom ebenso wie das Mikrobiom zwischen einzelnen Menschen erheblich. Studien, die über ein bis zwei Jahre liefen, zeigen, dass das einmal erworbene Miteinander von Bakterien und Viren in einer Person relativ stabil bleibt. »Durch Umzug oder Ernährungsumstellung scheint das Virom nur wenig beeinflussbar«, sagt die Kinderärztin Lori Holtz, die ebenfalls an der Washington University forscht.

Dagegen schwankt die Zusammensetzung der Virengemeinschaft in den zwei Jahren nach der Geburt erheblich, wie Holtz in einer Studie mit acht gesunden Babys gezeigt hat. Bereits kurz nach der Geburt sind es vor allem die Phagen, die das Virom bilden. Dabei ist unklar, ob die gefundenen Viren bereits im Mutterleib oder erst bei der Geburt übertragen werden – oder ob sie vielleicht sogar durch die Ernährung oder andere Umweltfaktoren wie etwa Hausstaub in den kindlichen Darm gelangen.

### **Prägung in der Kindheit**

Holtz glaubt, dass die Lebensumstände in den ersten Jahren prägen, welche Bakterien und Viren letztendlich am besten miteinander harmonieren. »Diese Phase könnte auch über den Gesundheitszustand im Erwachsenenalter entscheiden«, so die Kinderärztin, »weil in diesem Zeitfenster das Immunsystem heranreift.« Auch Studien mit mangelernährten Kindern deuten darauf hin. Bei ihnen wird die Bildung eines gesunden Darmmilieus behindert; das Verhältnis zwischen Viren und Bakterien ist dann nicht so, wie es bei gleichaltrigen gesunden Kindern der Fall ist. Laut einer Stu-



die vom vergangenen Jahr mit malawischen Kindern kann die Balance auch nicht durch so genanntes »Ready-to-use therapeutic food«, etwa kalorienreiche Nussriegel, wiederhergestellt werden.

Neben Phagen der Darmbewohner besiedeln noch weitere seltsame Gäste die Black-box Darm, zum Beispiel das Algen-Gigavirus und das Tabakmosaikvirus. Vermutlich gelangen diese mit der Nahrung in den Körper – allein in einem Gramm Salat sind  $10^9$  Viren zu finden. Weil diese Pflanzenviren im Darm keine günstigen Lebensbedingungen vorfinden, werden sie komplett wieder ausgeschieden und könnten theoretisch aufs Neue Pflanzen infizieren. Für den Menschen gelten sie bislang weder als schädlich noch als gesundheitsförderlich.

Anders die Gruppe der tierischen Viren wie Noro-, Masern- oder Herpesviren, die ebenfalls im Verdauungstrakt vorkommen. Auch diese scheinen nicht nur krank zu machen. Das belegt etwa eine Studie mit Mäusen aus dem Jahr 2014. Dabei hat Elisabeth Kernbauer, Mikrobiologin an der New York University, Mäuse mit Noroviren infiziert, mit Viren also, die Magen-Darm-Infekte auslösen. Die Nager hatten durch verschiedene Manipulationen eine veränderte

Darmschleimhaut und litten an Immundefekten. Doch erstaunlicherweise machten die Noroviren nicht noch kränker, sondern heilten das geschädigte Gewebe und die Immunzellen.

Auch andere Studien hatten zuvor das Gesundheitspotenzial der Viren aufgedeckt: So können Herpesviren bakterielle Infektionen verhindern. Zugleich wurde gezeigt, dass gutartige Viren im Darm das Immunsystem ständig in Quäntchen aktivieren, womit der Mensch gegen Attacken von pathogenen Viren gefeit ist. Sogar gegen Krebs scheinen bestimmte Viren vorzugehen. Trotzdem betonen die Forscher, man solle sich nicht absichtlich mit pathogenen Viren infizieren, um das Immunsystem zu stärken. Bei all den positiven Nachrichten darf man nicht vergessen: »Die Virom-Forschung steht erst am Anfang, und es sind noch viele Fragen offen«, sagt die britische Forscherin Ogilvie. In Zukunft könnten Viren vom Arzt verordnet, in Medikamente verpackt, jedoch durchaus eine Rolle spielen.

Ein erstes Krebsmedikament mit gentechnisch veränderten Herpesviren ist Ende 2015 in den USA und wenig später auch in der EU zugelassen worden. Pharmafirmen prüfen Viren zudem als mögli-

che Verbündete im Kampf gegen pathogene, antibiotikaresistente Bakterien oder auch gegen Übergewicht. Dänische Wissenschaftler suchen zum Beispiel einen Phagencocktail, der die Darmflora so beeinflusst, dass übergewichtige Mäuse abnehmen. Die Bill & Melinda Gates Foundation sieht das Virom indes als möglichen Helfer im Kampf gegen Mangelernährung und Infektionskrankheiten bei Kindern. So wird am University College Cork mit Geldern der Stiftung erforscht, wie Phagen gutartige Darmbewohner, etwa Bifidobakterien, unterstützen können, damit krankmachende Keime wie *Shigella* oder pathogene *Escherichia coli* keine Chance haben.

In Russland ist die Phagentherapie bereits seit vielen Jahren im Einsatz. In der EU müssten erst die Regularien geändert werden, was kürzlich ein Expertenteam der European Medicines Agency (EMA) auch forderte. Bislang wird die Erforschung jedoch noch durch kognitive Blockaden in den Köpfen der Wissenschaftler behindert: »Phagen werden leider immer noch vor allem als Krankmacher gesehen«, so Wahida. ↩

(Spektrum.de, 17. Oktober 2016)



PHAGENTHERAPIE

# Virus statt Antibiotikum

von Karin Mölling

Phagen sind Viren, die Bakterien befallen – und das sehr spezifisch. Gegen einen genau passenden Krankheitskeim haben sie eine durchschlagende Wirkung. Vorausgesetzt, die behördlichen Vorschriften lassen sich regeln, könnten sie bei sonst unbehandelbaren Entzündungen zum Mittel der Wahl werden.



**A**nfang 2010 bat mich eine Züricher Kollegin um Rat. Wegen einer Kieferentzündung infolge einer missglückten Zahnbehandlung hatte sie wiederholt Antibiotika einnehmen müssen und litt seitdem unter lebensbedrohlichen Durchfällen. Die Maßnahme hatte ihre Darmflora extrem in Mitleidschaft gezogen und nützliche Keime vernichtet, denn natürlich greifen solche Medikamente auch diese an. An deren Stelle hatte sich das vertrackte Bakterium *Clostridium difficile* durchgesetzt und ließ sich seinerseits nur immer wieder mit Antibiotika zurückdrängen. Ob ich mich wohl auf Kongressen nach neuen Erkenntnissen oder möglichen Therapieansätzen umhören könnte?

Die Teilnehmer einer Veranstaltung in Paris am Institut Pasteur, das seit mehr als 100 Jahren auf Infektionskrankheiten spezialisiert ist, wussten damals, 2010, keinen Rat. Es gäbe bisher keinen »Killer« gegen *C.*

---

**Karin Mölling** ist Physikerin, Molekularbiologin und emeritierte Professorin an der Universität Zürich. Sie forscht dort und am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin über Viren und Krebs.

*difficile*. Aber bald darauf, bei einem Virologentreffen in Korea, erzählte mir ein Journalist der »New York Times« von einem uralten Verfahren und schickte mir die betreffende Publikation: Man verabreicht dem Kranken per Einlauf ein wenig Stuhl-extrakt von einem Gesunden. Die Züricher Mediziner hielten hiervon gar nichts. Doch die Frau ließ sich mit Stuhl ihrer Schwester behandeln – und fühlte sich schon ein paar Tage später wie neugeboren!

Die Prozedur war relativ einfach. Der Darm der Empfängerin wurde vorher mit Antibiotika gegen die krank machenden Keime behandelt, die fremde Stuhlprobe zunächst mit Wasser aufgeschwemmt und für das Klistier dann nur die am Ende überstehende klare Flüssigkeit verwendet. Anschließend haben meine Züricher Mitarbeiter und ich die Darmflora der Patientin über viereinhalb Jahre hinweg regelmäßig untersucht und mit derjenigen der Spenderin verglichen – eine Mammutaufgabe, welche die Großrechner der ETH Zürich stets tagelang beanspruchte. Zwar ähnelte die Zusammensetzung der Bakterien erst nach sieben Monaten der ihrer Schwester, doch empfand sich die Kollegin schon nach einer knappen Woche als geheilt. Die über-

AUF EINEN BLICK

## Erstaunliche Heilungen mit Bakteriophagen

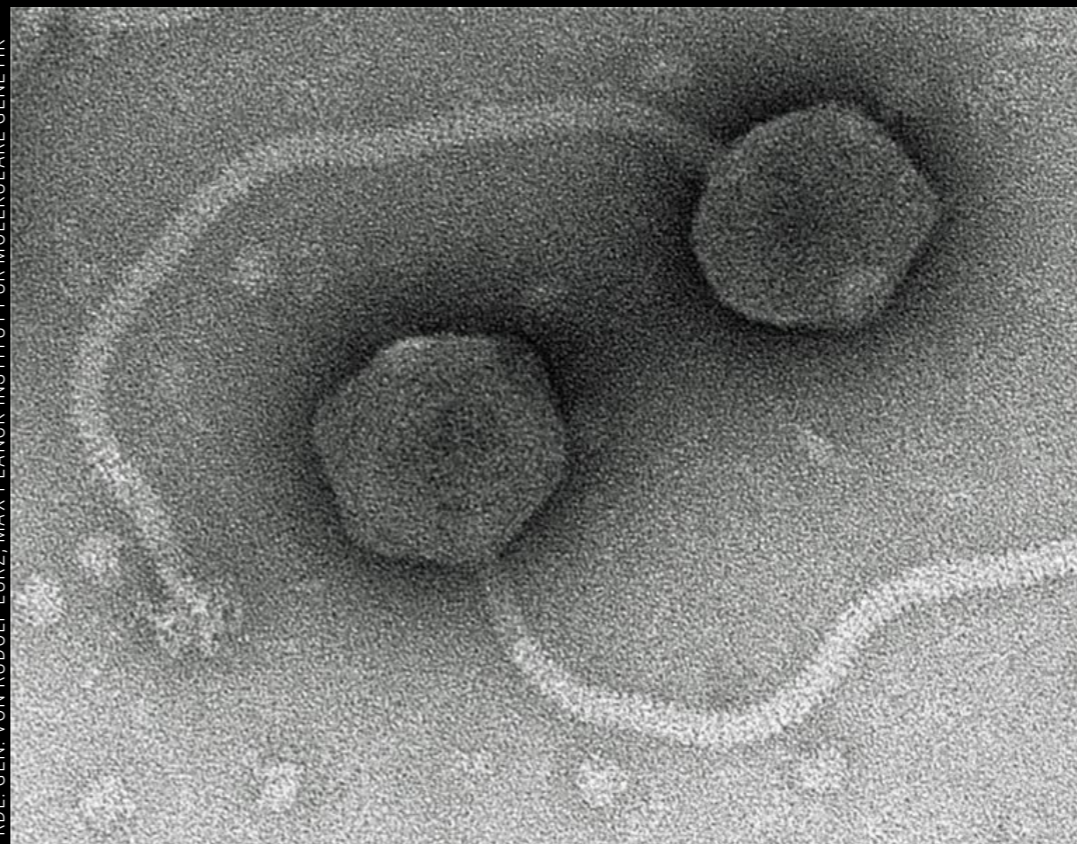
- 1 Bakterien und ihre Viren existieren stets in engster Gemeinschaft. Ihr Zusammenspiel regelt verschiedenste ökologische Prozesse, auch die Darmflora. Primär verursachen Phagen keine Krankheiten.
- 2 Therapien mit Mikroorganismen inklusive Phagen sind zwar uralt, gerieten aber erst vor 100 Jahren in den Blick der westlichen Wissenschaft – und später wieder in Vergessenheit.
- 3 Phagenbehandlungen sind nun wieder im Gespräch, jedoch höchstens in aussichtslosen Krankheitsfällen zugelassen. Die bisherigen Erfolge verlangen aber danach, das Gebiet weiter zu erforschen.

tragenen Mikroben hatten sich sehr rasch auf ein gesundes Maß vermehrt – das beträgt bei Erwachsenen etwa zwei Kilogramm. Sie hatten den gefährlichen Keim einfach verdrängt.

Heute berichtet jede Apothekenzeitung über moderne Versionen der Stuhlübertragung. Die Züricher Mediziner, die den Ansatz noch vor wenigen Jahren so vehement als unseriös ablehnten, erhalten für Studien dazu mittlerweile Millionen an Forschungsgeldern. In China war »gelbe Suppe« bereits vor 2500 Jahren gebräuchlich. Die Beduinen versuchten sogar, sich mit Kamelkot zu kurieren. Auch Rinderzüchter kannten solche Maßnahmen für kranke Tiere schon vor mindestens 200 Jahren. Erst langsam beginnen wir zu verstehen, was bei dieser Therapie im Darm genau vor sich geht. Fest steht aber schon: Es kommt nicht nur auf die Bakterien an, sondern gleichermaßen auf die sie befallenden Viren, also die Bakteriophagen oder kurz Phagen. Beide existieren in allen ihren Umwelten stets in engster Gemeinschaft. Das gilt auch für die Darmflora. Die Viren und die Bakterien sorgen hier für ein gesundes, in seiner Bedeutung lange unterschätztes Gleichgewicht. Wegen dieser Zusammen-



**T4-PHAGEN**  
So sehen »klassische« T4-Phagen im Elektronenmikroskop aus. Der Kopf, das Kapsid, enthält ihre DNA, die sie durch den kontraktilen »Schwanz« in ein Bakterium injizieren. Die Filamente, mit denen sie sich am Wirt verankern, wirken im Präparat wie abgeknickte Beinchen.



**LAMBDA-PHAGEN**  
Zwei Lambda-Phagen mit langen Schwänzen und kurzen Fibern (»Beinen«). Man teilt die Gruppe nach der Schwanzlänge ein. Abgebildet sind zwei Siphophagen (»Wasserröhren«).



hänge liefern Phagen Medizinern einen Ansatz zur Bekämpfung von Krankheiten.

Das Fachgebiet der Phagentherapie ist zwar eigentlich nicht neu, doch zumindest in den westlichen Ländern seit den 1940er Jahren – der Ära der Antibiotika – praktisch eingeschlafen. Erst jetzt besinnen sich Forscher vermehrt wieder auf mögliche medizinische Nutzen von Viren, genauer gesagt Phagen. Deshalb sind einige der von mir im Folgenden vorgestellten medizinischen Sachverhalte nach streng wissenschaftlichen Kriterien noch wenig abgesichert. Insgesamt halte ich die schon vorliegenden Erkenntnisse aber durchaus für viel versprechend. Wie viele meiner Kollegen bin ich davon überzeugt, dass die laufenden und zukünftigen Forschungen auf diesem Feld wesentliche Beiträge für unsere Gesundheit leisten werden.

### **Eine ungeahnt umfangreiche Mikrobenwelt und deren zahlreiche Spuren in unserem Erbgut**

Großen Anteil hat daran die moderne Genomforschung. Nachdem es bis Anfang dieses Jahrhunderts gelungen war, das menschliche Erbgut komplett zu sequenzieren, wurden bereits 1000 Humangenom-

me Buchstabe für Buchstabe bestimmt. Auch das Erbgut vieler anderer Organismen ist mittlerweile detailliert erfasst. Vergleiche dieser immensen Datenmengen brachten schon manche Überraschung. Dazu zählt die sensationelle Entdeckung, dass unsere DNA zahllose »fremde« Gene aufweist: Sie enthält viele Sequenzen, die ursprünglich von diversen völlig anderen Organismen stammen und in der Evolution dann Bestandteile unserer eigenen genetischen Ausstattung geworden sind. Fast die Hälfte unserer Gene rührt beispielsweise von Viren her.

Nicht weniger staunten die Forscher, als sie dann auch die genetischen Sequenzen der Mikrobenwelt verschiedener Lebensräume erfassten, um die typischen Mikroorganismen etwa im Meer, im Abwasser oder im Erdboden kennen zu lernen – und ebenso die im menschlichen Darm. Wie sich zeigte, beherbergt ein gesunder Mensch im Darm Billionen Bakterien und sogar ungefähr 100-mal mehr Viren. Während man die Artenzahl der Darmbakterienarten auf wenigstens 1000 schätzt, weiß man über die Viren fast nichts.

Unvorstellbar ist auch ihre Menge in beliebigen Umweltproben. Curtis Suttle von

der University of British Columbia in Vancouver (Kanada) etwa hat um 2007 aus 200 Liter Meerwasser die Phagen herausgefiltert und gezählt. Nach seinen Hochrechnungen dürften auf der Erde etwa  $10^{31}$  Bakterien existieren sowie  $10^{33}$  Bakteriophagen, also nochmals das 100-Fache. Aneinandergereiht würden Letztere bis zum Krebsnebel reichen.

Allerdings stoßen die Experten bisher noch auf methodische Grenzen, wenn sie diese Vielfalten ergründen möchten. Die Computer arbeiten vergleichend, das heißt, sie finden nur solche Erbsequenzen, die anderen eingegebenen, schon bekannten Daten ähneln. DNA-Stücke ohne Verwandte im Datenpool fallen unter den Tisch. Als Erkennungshilfe für unbekannte Bakterien – immerhin sind das 80 Prozent – und zur Identifizierung der bekannten nutzen die Mikrobiologen deren charakteristische Ribosomen, genauer gesagt die Untereinheit 16S rRNA. Die Ribosomen bauen die Proteine zusammen. Für Viren – und Phagen – haben wir bisher leider keinen vergleichbaren einfachen Marker. Auch im Labor lassen sie sich nicht anzüchten. Deswegen wissen wir nie genau, wie viele Phagen und was für Typen eine Probe wirklich enthält.

Die meisten Menschen denken bei Viren an Krankheitserreger, denn in dem Zusammenhang wurden sie Ende des 19. Jahrhunderts zuerst gefunden. Doch im Jahr 1917 fand der Frankokanadier Félix d'Hérelle (1873–1949) am Institut Pasteur Viren, die Bakterien zerstörten. Sie fraßen Löcher in gezüchtete Bakterienrasen hinein. D'Hérelle war von Anfang an von der Bedeutung seiner Entdeckung für medizinische Therapien überzeugt. Er erprobte nun in verschiedenen Ländern den Einsatz von Bakteriophagen bei bakteriellen Epidemien, etwa gegen Cholera in Indien. Todkranke erhielten abends einen speziellen Phagentrunk – und waren am nächsten Morgen geheilt! Leider trat das Wunder nicht immer ein, weswegen diese Therapie seinerzeit viele Mediziner nicht überzeugte. Phagen sind nämlich hoch spezialisiert, passen also jeweils nur auf ganz bestimmte Bakterien und müssen für den Einzelfall extra angezüchtet werden. Um die Heilungschancen zu erhöhen, kam d'Hérelle darauf, den Kranken einen »Cocktail« mit verschiedenen Phagen zu verabreichen, in der Hoffnung, dass genau passende Viren darunter sein würden. Vor allem auch bei entzündeten Wunden ging er so erfolg-

reich zu Werke, denn diese sind oft mit etlichen Bakterientypen infiziert, die sich zudem je nach Gewebe unterscheiden.

### **Warum Antibiotika, die neuen Wunderwaffen, die erprobten Phagentherapien vergessen ließen**

Im Westen erfuhr d'Hérelle wenig Unterstützung. Doch in Tiflis (Georgien) gründete er 1936 zusammen mit seinem Kollegen Georgi Eliava (1892–1937) das noch heute existierende Georgi-Eliava-Institut für Phagenforschung. Im sowjetisch-finnischen Winterkrieg 1939/1940, noch vor der Zeit der Antibiotika, ersparten Phagenlösungen vielen Verwundeten das Amputieren von Gliedmaßen, wenn sie sich im Lazarett eine Infektion mit dem Milzbranderreger zugezogen hatten, die nicht selten tödlich verlief.

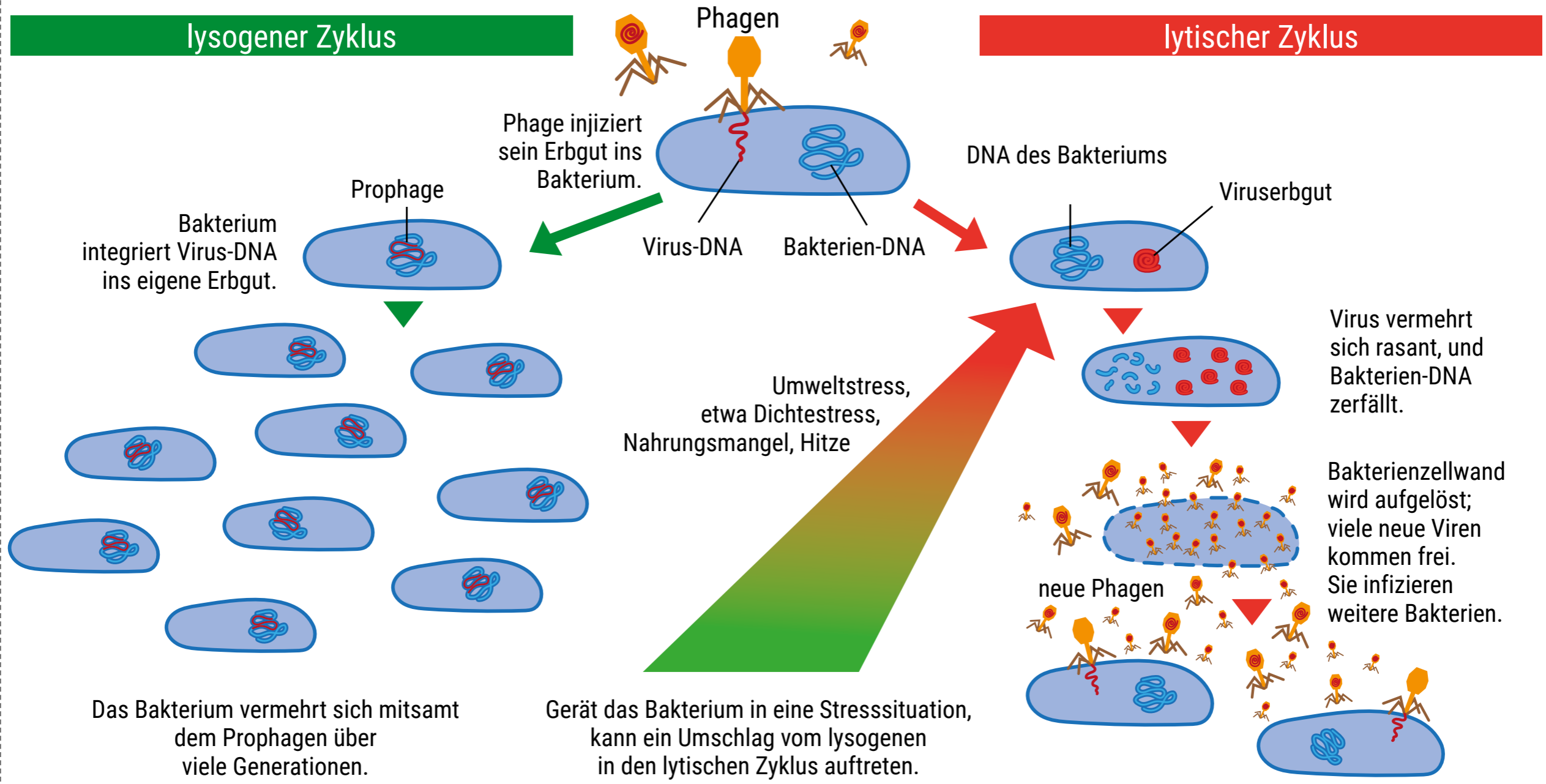
Der Siegeszug der Antibiotika während und nach dem Zweiten Weltkrieg ließ die Phagentherapie im Westen vergessen. Die neuen Wunderwaffen töteten eine Bandbreite von Bakterien auch ohne passgenaue Abstimmung. Doch hinter dem Eisernen Vorhang waren Antibiotika jahrelang nicht verfügbar. Daher betrieben Ärzte und Forscher dort den älteren Ansatz weiter. Neben Georgien halten be-

Vielen im Krieg  
Verwundeten ersparten  
Phagenlösungen das  
Amputieren von  
Gliedmaßen



# Die Tricks der Phagen ...

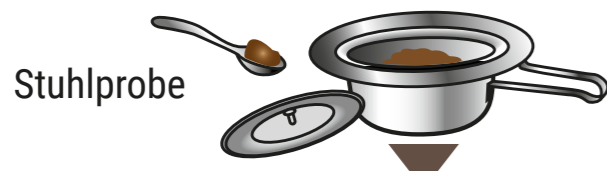
Phagen vermehren sich auf zwei Weisen, lysogen (links) oder lytisch (rechts). Im ersten Fall baut das infizierte Bakterium das Viruserbgut in sein eigenes als »Prophage« ein. Es vervielfältigt dieses nun bei jeder eigenen Teilung mit. Im zweiten Fall vermehrt sich das Virus selbst massenhaft.



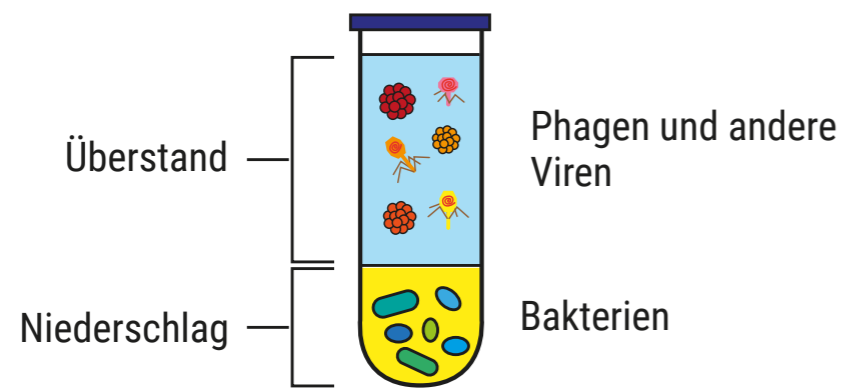
# ... und wie man ihnen auf die Schliche kommt

Phagen sind mühsam zu gewinnen und noch aufwändiger zu spezifizieren. Aber es gelingt bereits, zumindest das Virom in Stuhlproben zu bestimmen (links). Um Phagen zur Therapie einer bakteriellen Infektion zu finden, fischt man potenzielle Kandidaten meist aus Tümpeln oder Abwässern (rechts).

## BESTIMMEN DES VIROMS IM STUHL



Probe wird aufgeschwemmt und zentrifugiert.



Die Viren werden konzentriert und ihr Erbgut extrahiert.



Die DNA des Viroms wird sequenziert, und die darin enthaltenen Phagen werden typisiert.



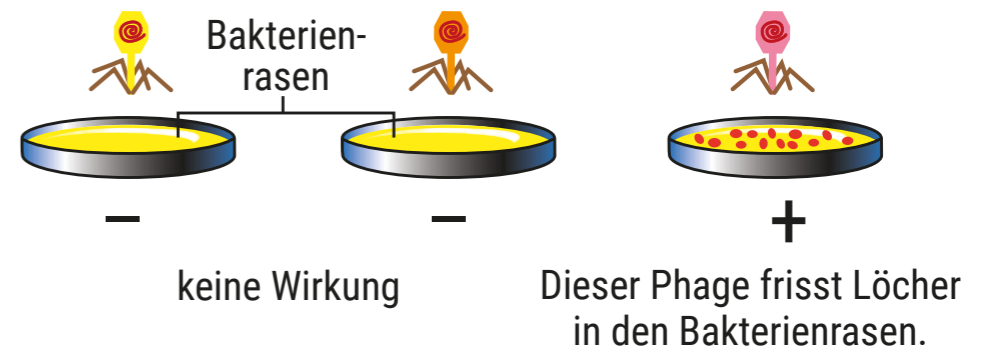
## VIREN FÜR PHAGENTHERAPIE GEWINNEN



Phagen werden extrahiert und bestimmt (spezifiziert), siehe links.

Potenziell geeignete Phagen werden auf Kulturen der/des Krankheitserreger/s aufgebracht.

Phagen werden an Bakterien getestet, die bekämpft werden sollen.



Der spezifische Phage wird vermehrt.

Patient wird damit behandelt.



sonders Russland und Polen ihn bis heute hoch.

Phagen dienten in den westlichen Ländern allerdings bis in die späten 1960er Jahre als Modelle, um daran grundlegende genetische Mechanismen zu erforschen, insbesondere die Genregulation. Später gerieten sie als Studienobjekte jedoch völlig in den Hintergrund, wie ich Mitte der 1970er Jahre am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin selbst miterlebte. Meine Studien zu Retroviren – auch zu Krebs und später zu HIV – waren gewissermaßen eine Fortsetzung der dort früher betriebenen Phagenforschung. Die beiden Virensorten weisen eine Menge Gemeinsamkeiten auf, nur dass Retroviren nicht Bakterien befallen, sondern beispielsweise Säugerzellen.

Bakterienviren in einer Probe zu bestimmen, ist nicht leicht, zumal ihr Erbgut oft im Wirt versteckt bleibt, ohne dass sie sich massenhaft vermehren. Virologen unterscheiden zwei Zustände: So genannte lytische Phagen entstehen in einem Bakterium zu Hunderten, lösen die Bakterienwand auf, schwirren aus und infizieren weitere Bakterien. Doch Phagen können auch in den Wirt eindringen, ohne ihn zu

lytisieren. Manche Bakterien bauen deren Erbgut sogar – als Prophagen – in ihr eigenes ein und vermehren es dann mit, wenn sie sich teilen. Dieser Zustand hält häufig viele Generationen lang an. Auf ähnliche Weise gelangen Viren übrigens in das Erbgut vieler Lebewesen. Der Waffenstillstand zwischen Phagen und Bakterien kann allerdings bei Umweltstress kippen, beispielsweise bei Nahrungs- oder Platzmangel sowie bei veränderten Temperaturen.

Das lässt sich gut am Beispiel von Algenblüten in Gewässern verdeutlichen. Infolge von Überdüngung vermehren sich Bakterien in längeren warmen Phasen oftmals stark, doch plötzlich hört der Spuk wieder auf. Warum? Der Dichtestress hat die in den Bakterien vorhandenen Phagen aktiviert, diese haben sich daraufhin stark vervielfacht, ihre Wirtsbakterien zerstört, weitere befallen und vernichtet. Normalerweise sind im Meer etwa 80 Prozent der Bakterien von ihren Viren infiziert und beide so aufeinander eingespielt, dass Phagen täglich etwa ein Drittel der vorhandenen Bakterien auflösen, wodurch deren Bestandteile wieder in die Nahrungskette gelangen. In einer der Veröffentlichungen zur Tara-Oceans-Expedition der EMBO (der

Über die Zusammensetzung der Darmflora, besonders in der Dritten Welt, weiß man noch zu wenig

European Molecular Biology Organization), die Virome und Mikrobiome der Weltmeere erfasst und analysiert, vergleichen die Forscher die Verhältnisse in den Ozeanen sogar mit denen im Darm.

Dass im Innern eines gesunden Menschen Viren und Bakterien sozusagen friedlich koexistieren und dass ein ausgewogenes Gleichgewicht von ihnen zum Gesundheitsein und zur Verdauung sogar notwendig ist, hatte noch vor wenigen Jahren niemand vermutet. Zu unserem Erstaunen konnten wir im Stuhl der eingangs erwähnten Patientin sieben Monate nach der Behandlung lediglich 20 bekannte Phagentypen nachweisen. Erwartet hatten wir wegen der riesigen Zahl an Bakterien eher hunderte. Die Darmflora der Frau glich nun fast völlig der ihrer Schwester. Auch andere Studien zeigten: Ein gesundes Darmmikrobiom enthält wenig Phagen, ein krankes dagegen viele. Letzteres deuten wir als Anzeichen dafür, dass sich diese Viren gerade stark vermehren und dabei viele Bakterien vernichten – während gesunde Bakterien, die nicht unter Stress stehen, wenig Phagen freisetzen. Aus dem Grund erfassen wir anscheinend bei einem Menschen mit gesunder Verdauung nur

das »core virome«, den harten Kern, also lediglich die häufigsten Phagen.

### **Comeback der medizinischen Phagenforschung – eine Auswirkung zunehmender Antibiotikaresistenzen**

Nach 50 Jahren erlebt die Phagenforschung nun ein Comeback, jetzt aber nicht in der Grundlagen-genetik, sondern in der Medizin. Nicht zuletzt die zunehmenden Antibiotikaresistenzen besonders von Krankenhauskeimen tragen hierzu bei. Bemerkenswerter- und erfreulicherweise widmete 2014 das Wissenschaftsmagazin »Nature« der Rückbesinnung auf die Phagentherapie einen Beitrag mit der Überschrift: »Phage therapy gets revitalized«.

Vom Eliava-Institut in Georgien kommen immer wieder Berichte über einzelne Heilungserfolge. Gut ist mir ein EMBO-Kongress vor ein paar Jahren in Brüssel in einer Militärkaserne in Erinnerung: Ein Mann erzählte, wegen einer nicht heilenden Wunde habe er das Institut aufgesucht und später noch zweimal Postsendungen mit Phagen erhalten, um sich damit zu behandeln. Die Wunde war dann verheilt. Das Publikum nahm den Bericht nicht ernst, schon gar nicht die Vertreter der amerikanischen

Gesundheitsbehörde. Schließlich unterliegt die Therapie offener Wunden strengsten Sicherheitsauflagen, und das Institut in Tiflis macht keine systematischen Studien und oft auch keine Kontrollversuche. Zudem sind die Fallzahlen gering.

Beim 100-jährigen Jubiläum der Phagenentdeckung im Frühjahr 2017 in Paris stellte ein Redner aus den USA den Fall Tom Petterson vor. Der Patient hatte sich in Ägypten eine bakterielle Infektion geholt und in einer kalifornischen Klinik zwei Monate lang im Koma gelegen. Seine Frau, selbst Ärztin, setzte alle Hebel in Bewegung, bis man sie schließlich ans Militär verwies. Dessen Experten gingen »Phagenfischen«: Aus schmutzigen Abwässern isolierten sie 20 Proben, filterten die darin enthaltenen Phagen heraus, vermehrten sie und testeten im Labor, ob einige davon die betreffenden Bakterien auflösten. Es handelte sich um den Bakterienstamm *Acinetobacter baumannii*, der auch als gefährlicher Krankenhauskeim auftritt, so 2015 in Kiel, und nun Kieler Keim heißt. Im Fall Petterson züchtete man die vier wirksamsten Phagentypen in größeren Mengen und verabreichte sie dem Kranken mehrmals direkt in eine Vene! Nach einer Woche öff-

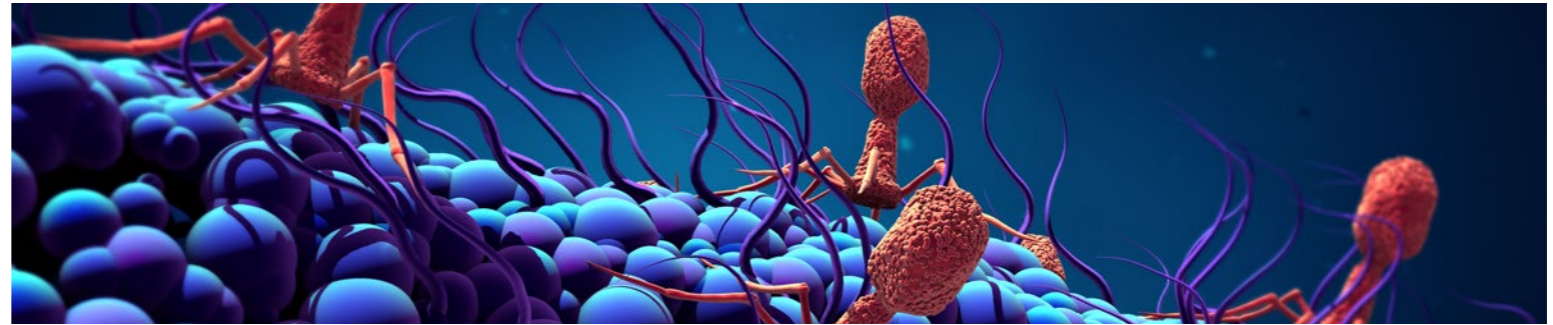


nete der Mann wieder die Augen. Einige Zeit später nahm er sogar an einer Demonstration für die Forschung in den USA teil. Nach meinen Beobachtungen zeigen Militärmediziner besonderes Interesse an Phagenbehandlungen. Zumindest sieht man auf Kongressen zum Thema immer einige von ihnen.

Für Phagentherapien nach den hier zu Lande gebotenen Sicherheitskriterien bestehen einige nicht leicht überbrückbare Hindernisse. Denn im Gegensatz zu chemisch definierten Medikamenten handelt es sich dabei um jeweils extra herzustellen- de und schwer charakterisierbare biologische Präparate. Diese Viren können sich außerdem verändern, und nur die lytische Form, die Bakterien zerstört, kommt für eine Behandlung in Frage. Letzteres ließe sich zwar heute gut kontrollieren, doch können Bakterien gegen Phagen resistent werden. Die Vorschriften für Medikamentenprüfungen in der EU und den USA fordern genau definiertes, identisches Ausgangsmaterial, was hier nicht möglich ist, weil man die Phagen spezifisch auf die Keime jedes einzelnen Patienten abstimmen muss.

Kleine Lichtblicke gibt es dennoch, auch wenn die Hürden bisher überwiegen. In der

## Plädoyer für neue Vorgaben zur Virenbehandlung



Phagentherapien sind in Deutschland bisher nicht zugelassen. Noch fehlen hierfür die vorgeschriebenen klinischen Studien. Nur in einer Notsituation darf man im Einzelfall solch eine Maßnahme unter bestimmten Bedingungen anwenden, wie es mitunter auch geschieht.

Eine hohe Hürde für phagenhaltige Medikamente bildet die Richtlinie zur Qualitätssicherung im Sinne »guter Herstellungspraxis« (Good Manufacturing Practice, GMP) für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate. Unter anderem ist für Medikamente eine gleich bleibende, reproduzierbare Produktqualität gefordert. Dieses Kriterium lässt sich bei Phagenpräparaten schwer erfüllen, die in der Regel angepasst an die Erreger des Patienten und sogar an deren aktuelle Eigenschaften frisch gewonnen werden müssen.

Auch sollte laut Richtlinie möglichst nur ein definierter (!) Wirkstoff auf einmal exklusiv geprüft werden. Das macht den Test von Phagen an Patienten oft obsolet; zum einen, weil Wunden in der Regel mehr als einen bakteriellen Keim aufweisen und jeder Phage nur »sein« spezifischen Wirt anfällt; zum anderen, weil sowohl Bakterien wie Phagen sich verändern können. So sinnvoll und notwendig die Vorschriften für viele der gängigen medizinischen Wirkstoffe sind, also für chemisch klar definierte Substanzen, so wenig helfen sie, Phagentherapien zu etablieren. Für biologische Medizinpräparate müssten daher gesonderte Vorschriften entwickelt werden, die ihren besonderen Wechselwirkungen mit anderen Organismen gerecht werden.

EU wurde 2013 das Projekt »Phagoburn« ins Leben gerufen, an dem neben mehreren französischen Firmen auch elf Forschungsinstitute und Kliniken in Frankreich, Belgien und der Schweiz teilnehmen. Es geht darum, großflächige Brandwunden zu behandeln. Die Forscher wählten zwei in solchen Fällen gefährliche, hartnäckige Keime aus: *Pseudomonas aeruginosa* und *Escherichia coli*. In Abwässern eines Pariser Spitals suchten sie nach passenden Phagen, denn darin befinden sich außer Bakterien stets auch viele ihrer Viren. Jeweils etwa ein Dutzend Typen testeten sie dann im Labor. Doch die Behandlungen der ersten Patienten schlugen fehl, weil andere vorhandene Bakterienarten ungehindert weiterwucherten. Trotzdem verlangen die Vorschriften, jeden Phagen möglichst einzeln zu prüfen und genau zu definieren. Es erweist sich als schwierig, genügend Patienten zu finden, die nur die beiden genannten Keime aufweisen. Immerhin wurde die Laufzeit des Projekts um drei Jahre verlängert.

Der Virologe Harald Brüssow von der Firma Nestlé in Lausanne leitete eine Studie, in der durchfallkranke Kinder in Bangladesch mit dem Phagen T4 behandelt wurden. Oft ist der Erreger *Escherichia coli* die

Ursache von Durchfall, und bei Schweizer Kindern hatte die Maßnahme Erfolg gehabt. Nicht so jedoch in Bangladesch. Vermutlich tragen die Kinder dort mehr und andere Keime. Dies zeigt, wie wenig wir bisher über die Darmflora besonders von Menschen in Ländern der Dritten Welt wissen. Eine Reihe von Forschungsinstituten befasst sich nun mit der Frage.

Zu meinen eindrucksvollsten Kongresserlebnissen zählt ein amerikanischer Vortrag über Phagenheilungen von Gangränen, also Nekrosen der Füße und Beine. Werden die Zehen oder ganzen unteren Gliedmaßen etwa bei Übergewicht und Diabetes nicht mehr richtig durchblutet, können tief entzündete Wunden auftreten, die unter Umständen bis zum Knochen reichen und nicht heilen. Wegen der Mangeldurchblutung gelangen Antibiotika nicht dorthin – oft bleibt nur die Amputation. Mit Sondererlaubnissen wurden in den USA Betroffene im Rahmen einer systematischen Studie namens »PhagoPied« mit Phagencocktails gegen *Staphylococcus aureus* behandelt. Bei dem Vortrag sahen wir gruselige Bilder der brandigen Zehen von einem Dutzend Patienten – und dann Fotos derselben Ze-

hen zwei Monate später: Bei allen waren die Wunden zugeheilt. Amputationen erübrigten sich.

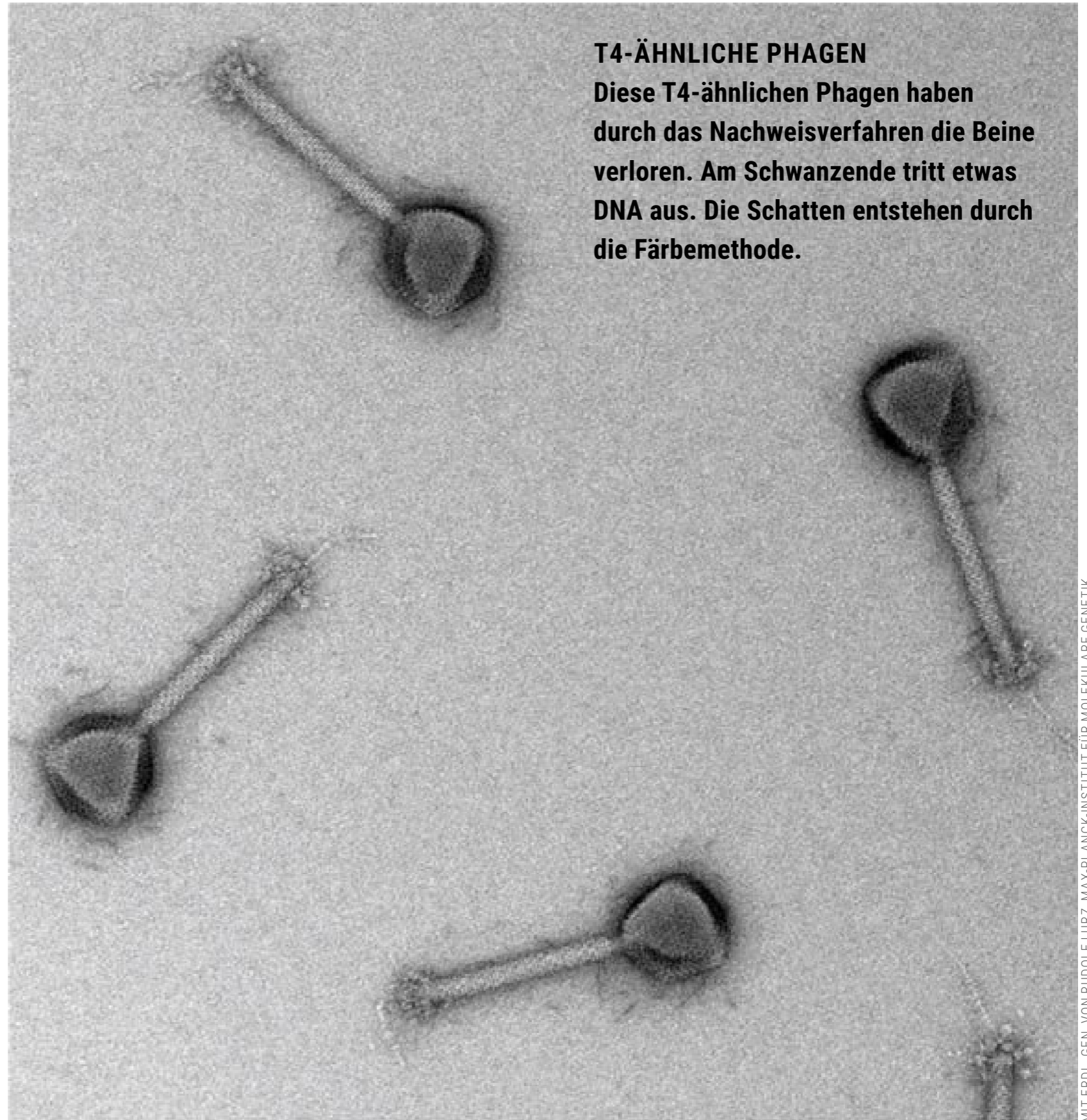
Ein zentrales Ergebnis unserer gründlichen Untersuchungen zur eingangs geschilderten Stuhlübertragung ist: Gesunde Darmbakterien schützen vor krank machenden. Bei der Patientin konnten wir danach keine *Clostridium-difficile*-Keime mehr finden. Die anderen hatten sie offensichtlich verdrängt. Ein Kennzeichen eines gesunden Mikrobioms im Darm ist seine Vielfalt. Deren Verlust steht für krankhafte Verhältnisse. Das gilt allem Anschein nach sogar für Übergewicht. Ähnlich wie bei einer Algenblüte Bakterien bei einem hohen Nährstoffangebot zu stark wachsen und schließlich der Dichtestress ihre Viren auf den Plan ruft, so reagieren auch die Bakterien und ihre Phagen im Darm auf allzu lukullische Bedingungen: Die Phagen reduzieren dann nicht nur kräftig die Zahl der Bakterien, sondern leider ebenfalls die der Arten, somit ihre Komplexität. Lediglich etwa ein Fünftel der gesunden Vielfalt bleibt übrig, und normale Verhältnisse bauen sich von allein nicht so leicht wieder auf. Da ist es kein Wunder, dass Übergewichtige, denen es mühsam gelungen ist,



abzunehmen, danach schnell wieder an Gewicht zulegen: der bekannte Jo-Jo-Effekt. In Tierstudien wurden dicke Mäuse dünner, wenn sie den Käfig mit schlanken Artgenossen teilten, aber nicht umgekehrt. Denn Nager fressen Kot und nehmen damit Bakterien auf. Stuhlübertragungen wegen Übergewichts sind beim Menschen aber bisher nicht erlaubt.

### **Auch die Durchschlagskraft eines Antibiotikums muss man heute oft erst spezifisch austesten**

Antibiotika sind längst keine Wunderwaffe mehr gegen krankheitserregende Bakterien. Inzwischen muss man vor einer Verabreichung oft erst prüfen, ob das Mittel bei einer Infektion überhaupt noch wirkt oder ob der Keim schon dagegen resistent ist, was den Beginn einer Behandlung hinauszögern kann. Gerade bei problematischen Erregern könnten gezielt angezüchtete Phagen eine Alternative darstellen. Wenn sie anschlagen, vernichten sie die Bakterien – und zwar nur die unerwünschten – und verschwinden dann, ohne dass sie Nebenwirkungen hervorrufen wie oft Antibiotika. Doch sie dürfen bei uns bisher nur im Ausnahmefall und mit spezieller



### **T4-ÄHNLICHE PHAGEN**

**Diese T4-ähnlichen Phagen haben durch das Nachweisverfahren die Beine verloren. Am Schwanzende tritt etwas DNA aus. Die Schatten entstehen durch die Färbemethode.**

Genehmigung wie bei Tom Petterson eingesetzt werden.

Leider haben mich Gespräche zu den Aussichten von Phagentherapien hier zu Lande bisher eher entmutigt. Interessierte Firmengründer beklagen, dass fehlende Patentabsicherungen für solche sich ändernden »Naturprodukte« und die zu lange bekannten Phagen potenzielle Investoren abhalten; Maximilian Pichlmaier, der an der Universitätsklinik Hannover Phagenbehandlungen durchführte und heute an der LMU München arbeitet, gab vor allem wegen der erforderlichen Versicherungen bald wieder auf. Beim Paul-Ehrlich-Institut im hessischen Langen (dem Deutschen Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, das auch die deutsche Zulassungsbehörde ist) sagte man mir, dass die üblichen strengen Vorschriften bis auf Weiteres gelten. Allerdings hofft die Behörde dringend auf mutige Vorstöße und systematische Studien von Forschern auf diesem Gebiet. Wohl nur stichhaltige Ergebnisse könnten die Vorgaben für die Zulassung von Arzneimitteln auf lange Sicht auch auf Phagentherapien ausdehnen.

Der Anwendungsbereich wäre riesig: Die Cholera grassiert in einigen Ländern.

Infizierte Bäuche und vor allem offene Wunden ließen sich behandeln. Mein erstes Ziel wären Druckwunden von bettlägerigen Patienten. Doch der bürokratische Aufwand dafür wäre enorm, angefangen bei den einzureichenden Anträgen über die Ausgangsmaterialien, die im Einzelfall akribisch gewonnen werden müssen, bis zu den klinischen Protokollen vor, während und nach einer Behandlung. Vielleicht sollte man daher zunächst sozusagen klein anfangen mit aus Phagen gewonnenen, klar definierten Reinigungsprodukten, die Bakterien etwa in Operationsälen oder auf Kathetern abtöten.

Die niederländische Firma Microos in Wageningen versucht in Zusammenarbeit mit der ETH Zürich, aus Phagen Extrakte – Lysine – zu isolieren, die Bakterien auflösen würden. Sie vertreibt bereits ein Produkt gegen Hautirritationen, das den Keim *Staphylococcus aureus* vernichtet. Das ist immerhin ein Anfang.

Eigentlich darf man sich über die Vorherrschaft der Mikroben, also inklusive der Viren, in der Welt und in unserem Körper, ja selbst über ihre vielen Spuren in unserem Genom nicht wundern. Mikroorganismen waren seit Anbeginn des Lebens und

während der gesamten Evolution immer dabei, seit 3,8 Milliarden Jahren. Die ersten Vielzeller traten vor nicht einmal einer Milliarde Jahren auf. Frühe Menschenarten erschienen erst vor gut zwei Millionen Jahren. All unsere Vorfahren mussten sich mit den Winzlingen auseinandersetzen und sich an sie anpassen – wer das nicht vermochte, ging zu Grunde. ↪

(Spektrum der Wissenschaft, Oktober 2017)

Fish, R. et al.: Bacteriophage Treatment of Intransigent Diabetic Toe Ulcers: A Case Series. In: Journal of Wound Care 25, S. 27–33, 2016

D'Hérelle, F.: Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques. Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences 165, S. 373–375, 1917; On an Invisible Microbe Antagonistic Toward Dysenteric Bacilli. In: Research in Microbiology 58, S. 553–554, 2007

Moelling, K., Broecker, F.: Fecal Microbiota Transplantation to Fight Clostridium difficile Infections and other Intestinal Diseases. In: Bacteriophage 6, e1251380, 2016

Sarker, S. A. et al.: Oral Application of Escherichia coli Bacteriophage: Safety Tests in Healthy and Diarrheal Children from Bangladesh. In: Environmental Microbiology 19, S. 237–250, 2017



Spektrum  
der Wissenschaft  
**DIE WOCHE**

NR

**01**

03.01.  
2019

- > Ultima Thule – ein roter Schneemann im All
- > Wie lässt Sport Fettpolster schmelzen?
- > Geben verliert nie seinen Reiz

TITELTHEMA: LUNAR GATEWAY

## Die USA und ihre Mondpläne – flexibel bis beliebig

Die NASA arbeitet unter Hochdruck an einer Raumstation für den Mond. Vieles an diesem Konzept ist bis heute unausgegrenzt.



FLYNN-EFFEKT

Warum die Intelligenz nicht weiter steigt



KLIMAWANDEL

Getreide für alle Bedingungen



TEILCHENPHYSIK

Meuterei der Mesonen

Mit ausgewählten Inhalten aus **nature**

Im Abo nur  
**0,92 €**  
pro Ausgabe

Jetzt bestellen!  
**Das wöchentliche  
Wissenschaftsmagazin**  
als Kombipaket im Abo:  
Als App und PDF

**HIER ABONNIEREN!**

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 €.