

DAS MIKROBIOM DES MENSCHEN

BEGLEITTEXT ZUM FOLIENSATZ

Nutzungsbedingungen: [cc/by-nc-sa](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Open Science – Lebenswissenschaften im Dialog
Erstellt im Dezember 2017



**OPEN
SCIENCE**
Lebenswissenschaften im Dialog

EINLEITUNG

Die Welt der Mikroorganismen (MO), mit freiem Auge nicht zu erkennen und doch so wichtig und einflussreich, war schon immer faszinierend für die Menschen. Vor allem das Mikrobiom des Menschen – darunter versteht man die Kleinstlebewesen, die mit dem Menschen assoziiert sind – interessiert die Forschung schon seit langem. Im Lauf der letzten Jahre hat die Mikrobiom-Forschung allerdings einen regelrechten Boom erlebt. Weltweit analysieren hunderte Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen die uns umgebenden Mikroben und untersuchen deren Einfluss auf unsere Gesundheit und die Umwelt. Laufend erscheinen Publikationen in renommierten Fachzeitschriften, die neue wichtige Erkenntnisse zu unserem Mikrobiom liefern. Grund für diesen Aufschwung der Mikrobiom-Forschung ist unter anderem die rasante Weiterentwicklung der Sequenzierungsmethoden. Das so genannte Next-Generation-Sequencing (NGS) ermöglicht es heute, Analysen ganzer Genome rasch und kostengünstig durchzuführen. Das erleichtert es, Gemeinschaften von Bakterien und anderen Mikroben zu studieren und bietet laufend neue Einblicke in die vielfältigen Aufgaben und Funktionen der uns umgebenden Kleinstlebewesen.

Seite 2

Diese Präsentation soll als Grundlage für die Unterrichtsgestaltung zum Thema Mikrobiom im der Sekundarstufe II dienen. Folgende Inhalte wurden für den theoretischen Teil (Seite 3 bis 45) aufbereitet: Allgemeine Informationen zu den Mikroorganismen, das menschliche Mikrobiom, Methoden zur Mikrobiom-Analyse, Mikrobiom in Krankheit und Gesundheit und Forschungsprojekte und Initiativen auf dem Gebiet der Mikrobiomforschung.

Seite 3

In der Einleitung werden wichtige Begriffe – wie zum Beispiel Mikrobiom – definiert, und der Aufschwung in der Mikrobiom-Forschung wird erläutert.

Seite 4

In uns, auf uns und um uns herum tummeln sich unzählige Kleinstlebewesen (=Mikroben, =Mikroorganismen), die wir mit freiem Auge nicht wahrnehmen können. Die Gesamtheit der Mikroorganismen, die mit dem Menschen assoziiert sind und diesen besiedeln – d. h. in ihm und auf ihm zu finden sind – bezeichnet man als **humane Mikrobiota** oder als **humanes Mikrobiom**.

Die Begriffsdefinition für das humane Mikrobiom ist allerdings nicht ganz einheitlich und in der Literatur manchmal etwas verwirrend: Teilweise wird auch das gesamte Erbgut (kollektives Genom, Gesamtheit aller Gene) der Mikroorganismen, die uns besiedeln, als Mikrobiom des Menschen bezeichnet.

Übrigens: auch bei den Mikroorganismen von anderen Lebensräumen – wie etwa dem Boden spricht - man von Mikrobiom.

Auf dem Bild sind Escherichia Coli Bakterien (Kolibakterien) zu sehen, die im menschlichen und tierischen Darm zu finden sind.

Seite 5

Mikroorganismen leben in Gemeinschaften und stehen in mehr oder weniger engen Beziehungen zu- und Wechselwirkungen miteinander. Bei einer Gemeinschaft von Organismen verschiedener Arten in einem abgrenzbaren Lebensraum (Biotop) bzw. Standort spricht man von einer so genannten **Biozönose**. Biozönose und Biotop bilden zusammen das **Ökosystem**.

Der Begriff **Metagenom** beschreibt die Gesamtheit der Gene (=kollektives Genom) aller Mikroorganismen einer bestimmten Lebensgemeinschaft oder eines Lebensraums (wie zum Beispiel des Mikrobioms).

Seite 6

Die Mikrobiom-Forschung hat in den letzten Jahren einen regelrechten Boom erlebt. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass die Methoden zur Sequenzierung von DNA und RNA sich unglaublich rasant weiterentwickelt haben. Zu Zeiten des Human Genome Projects (1990-2003) war es noch extrem zeitaufwändig, arbeitsintensiv und teuer, ein ganzes Genom zu sequenzieren. Damals kamen für die Erforschung von Mikroorganismen (MO) die folgenden klassischen mikrobiellen Analyseverfahren zum Einsatz, die aber die Nachteile der langen Dauer und eingeschränkter Möglichkeiten hatten: Kultivieren von Bakterien/Archaeen auf Selektivmedium, phänotypische Charakterisierung (Physiologie, Morphologie etc.) sowie die DNA-Sequenzierung nach Fred Sanger (entwickelt 1977). Nach der Entschlüsselung des gesamten Genoms des Menschen im Jahr 2003 wurden die Sequenzier-Methoden kontinuierlich weiterentwickelt, was zu einem Aufwind für die Mikrobiom-Forschung und einem Boom an Projekten und Studien führte.

Die Sequenz-Analyseverfahren von heute ermöglichen es, viele Sequenzen gleichzeitig aus Gemischen zu sequenzieren (bei der Sanger-Methode kann nur eine Sequenz analysiert werden), und das relativ günstig und schnell. Da dadurch riesige Datenmengen entstehen, ist die Bioinformatik für die entsprechenden Analysen mittlerweile zu einem wichtigen Wissenschaftszweig geworden, der aus der Biologie und Medizin nicht mehr wegzudenken wäre.

Seite 7

Bei den modernen Sequenzier-Verfahren kann man mittlerweile zwischen dem so genannten Next Generation Sequencing (NGS), dem Third Generation Sequencing und Fourth Generation Sequencing unterscheiden.

Das **Next Generation Sequencing** hat im Vergleich zu Sanger unheimlich großes Potential: das gesamte menschliche Genom kann an einem einzigen Tag sequenziert werden. Dies erfolgt durch Ultra-Hochdurchsatz-Methoden, bei denen Moleküle an Oberflächen gebunden und hochauflösende Bilder aufgenommen werden. Es ist sowohl das Sequenzieren von DNA als auch von cDNA* (RNA) möglich, und je nach Methode wird durch Synthese, Hybridisieren oder Ligation sequenziert. Als cDNA wird DNA bezeichnet, die mittels des Enzyms Reverse Transkriptase aus RNA synthetisiert wird.

Bei der Nanoporesequenzierung wird die DNA durch eine mikroskopisch kleine Pore einer Membran gefädelt. Um die Basen zu identifizieren, werden ihre Eigenschaften, genutzt, den Ionenstrom von einer Seite der Membran auf die andere Seite beeinflussen zu können. Man spricht von **Third Generation Sequencing**.

Mittlerweile ist sogar schon paralleles Sequenzieren direkt in der Zelle möglich. Dieses wird als **Fourth Generation Sequencing** bezeichnet.

Zwei Publikationen, die einen guten Einblick in die rasante Weiterentwicklung der Sequenziermethoden geben:

Mignardi M. and Nilsson M.: Fourth-generation sequencing in the cell and the clinic (2014). Genome Med.: 6(4): 31.

Heather JM and Chain B.: The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA: Genomics. 2016 Jan; 107(1): 1-8

Seite 8

Die folgenden Folien sollen einen Einblick in die Welt der Mikroorganismen geben – was man unter Mikroorganismen versteht, wo und wie sie leben und welchen großen Anteil unseres Lebens sie ausmachen.

Seite 9

Mikroorganismen (MO) sind mikroskopisch kleine Lebewesen, die einzeln mit dem freien Auge nicht sichtbar sind. Sie werden auch als Kleinstlebewesen oder Mikroben bezeichnet.

Zu den MO zählen Bakterien, Archaeobakterien (Archaeen) und Protozoa (eukaryotische Einzeller, Beispiel: Pantoffeltierchen). Pilze und Algen sind mehrzellige MO.

Viren stellen genau genommen keine Lebensform dar (da sie keinen eigenen Stoffwechsel haben und für ihr Überleben auf einen Wirt angewiesen sind), werden aber auch zu den MO gezählt.

Seite 10

Ende der siebziger Jahre untersuchte der US-Amerikanische Biophysiker Carl Woese mithilfe ribosomaler RNA (rRNA) Verwandtschaftsbeziehungen unter allen Organismen – von den einfachsten Bakterien bis hin zu den komplexesten Tieren – und erstellte den abgebildeten phylogenetischen Stammbaum. Dieser unterteilt die Lebewesen in die drei großen Reiche der Bakterien, Archaeobakterien und Eukaryoten und zeigt ihre Beziehungen untereinander. Die Vollständigkeit und Richtigkeit dieses Stammbaums wird laufend diskutiert, die Einteilung in die drei großen Reiche ist aber nach wie vor aktuell.

Seite 11

Mikroorganismen kommen überall vor, sie sind ubiquitär. Ihre Lebensräume bezeichnet man als **Habitat**. MOs findet man in der Luft, im Wasser, im Boden sowie in und auf anderen Organismen.

Seite 12

Um die große Vielfalt der Bakterien einzuteilen, können verschiedene Kriterien herangezogen werden.

- Der **Aufbau der Zellwände** dient der Klassifizierung in **gram-positive** und **gram-negative** Bakterien.
- Je nach **Abhängigkeit von Sauerstoff** unterscheidet man zwischen **anaeroben Bakterien**, die für ihren Stoffwechsel keinen molekularen Sauerstoff brauchen, und **aeroben Bakterien**, die diesen schon benötigen.
- Das **Temperaturoptimum fürs Wachstum** macht eine Differenzierung zwischen **Psychrophilen** (lieben die Kälte), **Mesophilen** (wachsen am besten bei mittleren Temperaturen von 20 bis 45 Grad Celsius) und **Thermophilen** (Optimum bei 40 bis 80 Grad Celsius) möglich.

- Nach der **Art der Energiegewinnung** unterscheidet man zwischen **phototrophen** (erlangen Energie aus Sonnenlicht) und **chemotrophen Bakterien** (beziehen ihre Energie aus chemischen Reaktionen).
- Die **Art des Kohlenstoffeinbaus** in die Zelle erlaubt eine Einteilung in **Autotrophe** (fixieren CO₂) und **Heterotrophe** (nehmen organische Verbindungen auf, um körpereigene Stoffe aufbauen zu können).

Seite 13

In uns und um uns herum gibt es überall Mikroorganismen in unglaublich großer Anzahl und Diversität. Einige Beispiele sollen dies veranschaulichen:

- **1 Gramm Boden** enthält mehr als 1 Milliarde Zellen und mehr als 100.000 mikrobielle Arten.
- **1 Gramm menschliche Fäkalien** enthält mehr als 100 Milliarden Zellen und einige 100 mikrobielle Arten.
- **Die Erde** beherbergt ca. 10^{30} Zellen und ca. 10^{12} (1 Billion) 1000.000.000.000 mikrobielle Arten.

Seite 14

Die folgenden Folien liefern detaillierte Information zum Mikrobiom des Menschen,

Seite 15

Der Mensch ist dicht mit Mikroorganismen besiedelt. In uns und auf uns tummeln sich unzählige Kleinstlebewesen, die mit freiem Auge nicht als solche sichtbar, aber doch Teil von uns sind. Mikroorganismen sind im menschlichen Körper auf der Haut und den Schleimhäuten, im Verdauungstrakt, im Urogenital-Trakt sowie im respiratorischen Trakt zu finden.

Die meisten Mikroorganismen, die den Menschen besiedeln (das „humane Mikrobiom“), befinden sich im Darm.

Der Mensch und sein Mikrobiom werden häufig als „Super-Organismus“ bezeichnet.

Öfters taucht in diesem Kontext die sehr philosophische Frage auf, ob man mit diesem Wissen eigentlich als Mensch noch von „ich“ sprechen kann und hier nicht das „wir“ passender wäre.

Seite 16

Die Diversität der Mikroorganismen, die den Menschen besiedeln, ist je nach Körperteil unterschiedlich. So etwa finden sich in der Nase rund 40 verschiedene Mikroben-Arten, im Urogenital-Trakt sind es rund 50 Arten. Auf den Händen tummeln sich rund 200 Arten von Mikroorganismen und im Mund über 500 Arten. Der Verdauungstrakt ist Spitzenreiter bei der Mikroben-Diversität: hier konnten über 1.000 verschiedene Arten nachgewiesen.

In folgender Publikation konnte gezeigt werden, dass bei einem einzigen Kuss rund 80 Millionen Bakterienzellen übertragen werden:

[Kort R. et al.: Shaping the oral microbiota through intimate kissing \(2014\). Microbiome 2014,2:41](#)

Seite 17

Lange Zeit wurde in der Wissenschaft die Ansicht vertreten, dass im menschlichen Körper zehnmal mehr Mikroben-Zellen als menschliche Zellen zu finden sind. Diese Zahlen sind beispielsweise schon in einer Publikation aus dem Jahr 1972 zu finden:

Luckey, TD: Introduction to intestinal microecology (1972). Am. J. Clin. Nutr. 1972 25, 1292-1294

Das Gewicht der MO im Menschen wurde bis vor kurzem meist mit 1 bis 2 Kilogramm angegeben.

Neue Berechnungen haben jedoch ergeben, dass diese Werte nicht stimmen. So wurde für einen Referenzmann (20-30 Jahre; 70 kg; 1,70 m) folgendes Verhältnis errechnet: 30 Billionen menschliche Zellen (3×10^{13}) zu 39 Billionen MO-Zellen ($3,9 \times 10^{13}$), was in etwa einem Verhältnis von 1:1 entspricht:

Sender R. et al.: Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body (2016). PLoS Biol. 2016 Aug 19;14(8).

Die geschätzte Masse der Mos in unserem Körper wurde auf 200 Gramm korrigiert.

Zeitungsartikel zu diesem Thema:

<http://www.spektrum.de/frage/besteht-der-mensch-aus-mehr-bakterien-als-koerperzellen/1392955>

Was auch nicht viele wissen: Mikroben machen 50 % der Biomasse unserer Erde aus!

Seite 18

Nicht nur das Genom eines Menschen ist einzigartig, auch sein Mikrobiom ist es: Jeder Mensch besitzt eine ganz eigene Zusammensetzung an MO, die ihn besiedeln. Da die Mikroben-Gemeinschaften für jedes Individuum charakteristisch sind, spricht man daher auch vom „mikrobiellen Fingerabdruck“, den wir in unserer Umgebung hinterlassen.

In der Forensik werden teilweise Stimmen laut, die sich anstatt der DNA-Analyse am Tatort in Zukunft die Untersuchung der dort zurückgelassenen Mikroben vorstellen könnten. Wie realistisch und verlässlich diese Methode wäre, ist allerdings noch nicht genau untersucht.

Es gibt mittlerweile auch schon zahlreiche Studien, die sich mit dem mikrobiellen Fingerabdruck des Menschen beschäftigen. So etwa konnten BewohnerInnen einzig und allein aufgrund der Analyse von Mikroben bestimmten Häusern zugeordnet werden. Und die MO kamen auch beim Umzug mit:

Lax S. et al.: Longitudinal analysis of microbial interaction between humans and the indoor environment (2014). Science. Aug 29;345(6200):1048-52.

In einer weiteren Studie konnten Individuen anhand ihrer persönlichen MO identifiziert werden:

Franzosa EA et al.: Identifying personal microbiomes using metagenomic codes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Jun 2; 112(22): E2930–E2938.

Seite 19

Die meisten MO, die den Menschen besiedeln, sind für diesen harmlos bzw. nützen ihm.

Generell kann man bei den Formen des Zusammenlebens von Mikroben mit dem Menschen unterscheiden zwischen:

- **Mutualistische Symbiose:** gegenseitiger Nutzen zweier Symbionten. Beispiele: Schutzhülle der Haut, Darmbakterien für Verdauung. Man spricht auch von „guten Mikroorganismen“. Gelangen gute MO allerdings an falsche Stellen im Körper, können sie „schlecht“ werden (z.B. E. coli im Urogenitaltrakt).
- **Kommensalismus:** Kommensale („Tischgenosse“) profitieren vom Wirt (Mensch); dieser profitiert selbst nicht, wird aber auch nicht geschädigt. Diese Form des Zusammenlebens ist am häufigsten beim Menschen und seinem Mikrobiom. Man spricht auch von „harmlosen Mikroorganismen“.
- **Parasitismus:** Parasiten (z.B. Pathogene) profitieren vom Wirt und schädigen diesen.

Seite 20

Für viele ist der Begriff Mikroorganismen negativ behaftet, und sie assoziieren damit Lebensmittelverderb, Krankheiten oder Infektionen. Tatsache ist jedoch, dass im menschlichen Körper die guten MO überwiegen.

So etwa **sind viele Bakterien für den Menschen gut und haben wichtige Funktionen.**

Beispiele:

- Laktobazillen, Bifidobakterien, Akkermanisa (Verdauung)
- Staphylokokken, Corynebakterien (Schutzmantel der Haut)

Bei den „schlechten“ Bakterien (Pathogenen) gibt es solche, die **gefährlich, aber nicht unbedingt lebensbedrohlich** sind. Beispiele:

- Die meisten pathogenen Kolibakterien (Magen-Darm-Beschwerden)
- Streptokokken (Angina)
- Enterokokken (Harnwegsinfekte)

Einige wenige Bakterien sind lebensbedrohlich.

Beispiele:

- *Bacillus anthracis* (Milzbranderreger)
- *Clostridium perfringens* (Lebensmittelvergiftungen)
- *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium difficile* (Krankenhauskeime)
- Alle multiresistenten Bakterien sind lebensbedrohlich, da herkömmliche Antibiotika hier nicht zur Bekämpfung eingesetzt werden können.

Seite 21

Im Kampf gegen gefährliche bakterielle Infektionen und Erkrankungen stellen heute Antibiotika das wirksamste Mittel dar.

Antibiotika sind ursprünglich Stoffwechselprodukte von Bakterien oder Pilzen, die das Wachstum anderer MO hemmen oder diese töten. Heute wird der Begriff allerdings allgemeiner für Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten verwendet, die synthetisch hergestellt werden.

Antibiotika bringen allerdings Fluch und Segen mit sich:

- Durch ihren überlegten (!!!) Einsatz können bakterielle Infektionsherde im menschlichen Körper eingedämmt und so Menschenleben gerettet werden.
- Da Antibiotika aber nicht nur schlechte sondern auch gute Bakterien im Körper zerstören, wird mit jeder Anwendung das Gleichgewicht der MO im Körper zerstört. Daher sollte der Einsatz von Antibiotika nur wohlüberlegt und in Notfällen erfolgen.
- Der gesteigerte Einsatz von Antibiotika und non-compliance bei der Einnahme kann auch zur Entstehung von Resistenzen führen. Dies ist beispielsweise bei den „Krankenhauskeimen“ ein Problem, da die resistenten Bakterien mit den standardmäßig eingesetzten Antibiotika nicht mehr bekämpft werden können.

Seite 22

Die folgenden Folien geben einen Überblick über aktuelle Analysemethoden in der Mikrobiomforschung.

Seite 23

Um MOs zu untersuchen, kann man sich verschiedener Methoden bedienen.

- Die **qualitative Analyse** gibt Aufschluss über die Zusammensetzung einer Probe und über Stoffwechselfvorgänge der enthaltenen MO. Verschiedene Sequenzierungs-Strategien (16S rRNA-Analyse, Shotgun-Metagenomics, Meta-Transcriptomics; genaueres dazu auf der nächsten Folie) kommen hier zum Einsatz.
- Über die **quantitative Analyse** erhält man Informationen zur Anzahl bestimmter MO in einer Probe. Hierfür wird vor allem die Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) mit fluoreszierenden komplementären Nucleinsäure (DNA und RNA)-Sequenzen angewandt.
- Für die **Beschreibung neuer Bakterienarten** werden zunächst durch wiederholtes Ausstreichen auf Agarplatten Reinkulturen angelegt, die nur eine Art von MO enthalten. Manche Bakterienarten können allerdings auch heute noch nicht kultiviert werden.

Seite 24

Für verschiedene Fragestellungen bei der Analyse werden verschiedene Sequenzierungs-Strategien eingesetzt.

- Geht es um das **Diversitäts-Profil (Zusammensetzung) einer Probe**, wird die 16S-rRNA-Amplikon-Analyse angewandt. Dabei wird das konservierte ribosomale 16S-rRNA-Gen, der besteingeführte genetische Marker für die Identifizierung und Klassifizierung von Bakterien, amplifiziert und sequenziert. Keine quantitative Analyse.

- Für das **Diversitäts-Profil und die Genom-Erfassung einer Probe** kommen Shotgun-Meta-Genomics zum Einsatz. Dabei wird die DNA einer Probe ohne Amplifikation fragmentiert, und der gesamte DNA-Gehalt wird sequenziert, man bekommt whole genome Daten. Keine quantitative Analyse.
- Für **Informationen zur Aktivität von MO einer Probe** verwendet man Shotgun-Meta-Transcriptomics. Hierbei wird die RNA einer Probe sequenziert, und aktiv exprimierte Gene werden erfasst. Keine quantitative Analyse.

Bei der Sequenzanalyse von Proben werden riesige Datenmengen generiert, die weiter verarbeitet und analysiert werden müssen. Die phylogenetische Zuordnung von MO aus Proben erfolgt immer über einen Abgleich der erhaltenen Sequenzen mit Datenbanken. Aus diesem Grund ist die Bio-Informatik – wie auch bei anderen Forschungsfeldern – auch bei der Mikrobiom-Analyse heute nicht mehr wegzudenken.

Seite 25

In welchem Zusammenhang das Mikrobiom des Menschen mit Krankheit und Gesundheit steht, zeigen die folgenden Folien.

Seite 26

Im Lauf des Lebens wird das Mikrobiom des Menschen durch unterschiedlichste Faktoren beeinflusst.

- Bereits **bei der Geburt** wird festgelegt, von welchen MO das Neugeborene besiedelt wird. So bekommen Babys bei einer natürlichen Geburt andere initiale Bakterien der Mutter (vaginale MO) mit als Babys, die per Kaiserschnitt entbunden werden (MO der Haut).
- In der **frühen Kindheit** kommt es zur Besiedelung durch neue MO. Die Diversität der Mikroben im Körper steigt schnell. Veränderungen erfolgen vor allem als Reaktion auf Ernährung oder Krankheit oder aufgrund der Lebensumstände.
- Bei **Erwachsenen** sind je nach Individuum unterschiedliche MO und somit eine differenzierte Mikrobiota zu finden. Auch bei Erwachsenen kann sich die Zusammensetzung der MO ändern, dies erfolgt aber generell langsamer als in der Kindheit
- Bei **älteren Menschen** wird der Unterschied zu jungen Menschen hinsichtlich der Zusammensetzung der Darm-MO immer ausgeprägter. Die Diversität der MO wird mit zunehmendem Alter geringer.

Seite 27

Die Mikroorganismen im Menschen haben eine Vielzahl an wichtigen Aufgaben im Körper, die teilweise überlebenswichtig sind.

Im Verdauungstrakt – dem Ort, an dem die meisten Mikroben im menschlichen Körper zu finden sind – werden grundlegende Vorgänge von Mikroorganismen gesteuert. So sind bestimmte Mikroorganismen, für das Zerlegen von Nahrung und das Bereitstellen von essentiellen Vitaminen und Nährstoffen im Magen-Darm-Trakt zuständig. Mikroorganismen bilden hier auch einen Schutz gegen Krankheitserreger und stärken das Immunsystem.

Heute weiß man, dass Mikroorganismen aus dem Verdauungstrakt bestimmte Botenstoffe aussenden und so über die Blutbahn und das Nervensystem mit dem Gehirn kommunizieren. Man spricht von der so genannten „Darm-Hirn-Achse“, die Verhalten und Stimmung eines Menschen beeinflussen kann und auch bei bestimmten Erkrankungen eine entscheidende Rolle spielt. So konnten beispielsweise bereits Depressionen, pathologisches Essverhalten und Ängste, Hirnentwicklung, Multiple Sklerose bis hin zu Autismus mit bestimmten Anomalien der Darm-Mikrobiota assoziiert werden (gut zusammengefasst in: Spektrum der Wissenschaft kompakt, Ausgabe 27.06.2017, S. 6-30). Übrigens: Der Darm wird oft auch als „zweites Gehirn“ bezeichnet, da er Neuronen enthält, die den Verdauungstrakt wie ein dünnes Netz umspannen.

Auch **in der Haut** haben Mikroorganismen wichtige Funktionen: sie sorgen dafür, dass der Säureschutzmantel der Haut intakt ist, und bieten Schutz gegen Krankheitserreger von außen.

Seite 28

Die Darmbakterien machen den Großteil des menschlichen Mikrobioms aus. Der menschliche Verdauungstrakt stellt ein komplexes und sensibles Ökosystem dar. In ihm befinden sich mehrere Billionen Mikroorganismen, und über 1000 verschiedene Arten sind hier zu finden.

Die häufigsten Taxa (= Gruppen von Organismen, die von anderen Organismengruppen unterscheidbar und die durch bestimmte, verallgemeinernde Aussagen beschreibbar sind) im menschlichen Darm stellen die Bacteroidetes, Firmicutes und die Actinobacteria dar. Die Art der Ernährung beeinflusst die Zusammensetzung des Mikrobioms im Darm, und diese ist bei jedem Menschen anders.

Heute ist bekannt, dass sich bei Erkrankungen die Zusammensetzung der Mikroorganismen im Magen-Darm-Trakt ändern kann. Die wichtige Frage in diesem Zusammenhang, nämlich ob es sich dabei um die Ursache der Erkrankung handelt oder um eine Auswirkung, ist bis dato immer noch nicht eindeutig geklärt und Gegenstand intensiver Untersuchungen.

Seite 29

Bei folgenden Krankheiten konnte bereits eine Korrelation mit Veränderungen der Zusammensetzung von Mikroorganismen gezeigt werden: Entzündliche Darmerkrankungen, Übergewicht, Diabetes, Krebs und Autismus. Es konnte dabei eine veränderte Zusammensetzung der Darm-Mikroorganismen bei Erkrankten nachgewiesen werden. Allerdings bleibt hier eindeutig zu klären – wie schon in der vorigen Folie erwähnt – was die Ursache ist, und was die Wirkung. Da hier enormes vorbeugendes und therapeutisches Potential für die menschliche Gesundheit verborgen ist, wird aktuell intensiv in diese Richtung geforscht.

Seite 30

Die enge Beziehung zwischen dem Mikrobiom in unserem Darm und unserer Gesundheit rückt schön langsam immer mehr in unser Bewusstsein. Somit ist auch die Möglichkeit, die Darm-Mikroorganismen positiv zu beeinflussen, ein hoch aktuelles Thema.

Functional food ist heute vielen ein Begriff. Dabei handelt es sich per definitionem um Lebensmittel, die mit zusätzlichen Inhaltsstoffen angereichert sind und einen positiven Effekt auf die Gesundheit haben sollen.

Probiotika werden aus lebenden Mikroorganismen, wie beispielsweise Milchsäurebakterien und Hefen, zubereitet, die eine gesundheitsfördernde Wirkung haben. Sie können Lebensmitteln beigemischt werden, als Nahrungsergänzungsmittel oder in Form von Arzneimitteln aufgenommen werden. Mikroorganismen in Probiotika sind widerstandsfähig genug, um den Verdauungsprozess im Magen und Dünndarm zu überstehen und in ausreichender Menge den Dickdarm zu erreichen. Beispiel: Laktobazillen, Bifidobakterien (z. B. im probiotischen Joghurt).

Präbiotika bestehen aus unverdaulichen Ballaststoffen, die von den Darmbakterien im Verdauungstrakt fermentiert werden können und ihnen somit als Nahrung dienen. Sie fördern selektiv das Wachstum der positiven Darmbakterien und erzielen dadurch eine positive, gesundheitsfördernde Wirkung. Präbiotische Ballaststoffe kommen beispielsweise in Chicorée, Artischocken, Porree, Zwiebel oder Schwarzwurzeln vor.

Seite 31

Erste Ansätze zur Bakterientherapie gab es schon vor langer Zeit. So verwendeten der Alchemist Ge Hong und der Arzt Li Shizhen aus China schon im 4. bzw. 16. Jahrhundert „gelbe Suppe“ (auch als „goldene Suppe“ bekannt) aus frischem, getrocknetem oder fermentiertem Stuhl, um Bauchbeschwerden zu behandeln. Damals wusste man allerdings noch nicht, dass die Wirkung auf Bakterien zurückzuführen ist.

Der deutsche Arzt Christian Franz Paullini veröffentlichte mit seiner „Heilsamen Dreck-Apotheke“ im Jahr 1696 eine Sammlung von Rezepturen für innere und äußere medizinische Anwendung menschlicher und tierischer Ausscheidungen. Unter anderem beschrieb er in seinem Werk die Urintherapie.

Im Jahr 1958 behandelte ein Chirurgen-Team aus Colorado erstmals Infektionen mit *Clostridium difficile* mit einer Fäkaltransplantation und hatte erzielte damit den gewünschten Heilungs-Erfolg:

Ben Eiseman et al. 1958. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. Surgery. 44:854-859.

Seite 32

Die Fäkaltransplantation (microbiota transplant = FMT, auch Stuhltransplantation oder Mikrobiomtransfer genannt) und die mikrobielle Ökosystem-Therapie (microbial ecosystem therapeutics, MET) stellen heute die wichtigsten Ansätze für die medizinische Behandlung mit Mikroorganismen (Microbiota therapeutics) dar.

Bei der Fäkaltransplantation kommen so genannte „Poop pills“ (Kacka-Pillen) zum Einsatz, die von Thomas Louie, Professor für Medizin an der University of Calgary in Alberta, entwickelt wurden. Dabei handelt es sich um dreifach umhüllte Pillen, die Fäkalien enthalten. Es gibt aber auch Alternativen, um die Mikroorganismen in den Magen-Darm-Trakt zu bringen (siehe nächste Folie).

Die MET verwendet definierte, sichere (personalisierte) Mischungen von effektiven intestinalen Kommensalen, um das Gleichgewicht der Darm-Mikrobiota wieder herzustellen.

Publikation zum Thema Mikrobiota-Therapie:

[Petrof EO and Khoruts A.: From stool transplants to next-generation microbiota therapeutics. 2014. Gastroenterology 146:1573–1582](#)

Seite 33

Die so genannte Fäkaltransplantation (fecal microbiota transplant = FMT, auch Stuhltransplantation oder Mikrobiomtransfer genannt) stellt heute einen vielversprechenden Therapieansatz dar, um ein Darm-Mikrobiom bei Dysbiose (Ungleichgewicht) wieder ins Gleichgewicht zu bringen.

Für eine Stuhltransplantation wird der Stuhl (in Suspension) eines gesunden Spenders oder einer gesunden Spenderin mittels Einlauf oder Koloskopie (Darmspiegelung) in den Dickdarm des Patienten/der Patientin eingebracht. Um die Mikroorganismen in den Dickdarm zu bekommen, ist auch die orale Einnahme von Kapseln („poop pills“, siehe Seite 32) möglich. Die Mikroorganismen des Spenders/der Spenderin reparieren in Folge die geschädigte Darmmikrobiota des Patienten/der Patientin.

Die Übertragung fremder Mikroorganismen durch Fäkaltransplantation konnte bei der Behandlung von *Clostridium difficile*-assoziierter Kolitis, einer chronischen Entzündung des Dickdarms, bereits erfolgreich eingesetzt werden.

Publikationen dazu:

[van Nood E. et al.: Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med 2013; 368:407-415](#)

[Drekonja D. et al.: Fecal Microbiota Transplantation for Clostridium difficile Infection: A Systematic Review Ann Intern Med. 2015 May 5; 162\(9\):630-8](#)

youtube-Videos zur Fäkaltransplantation (Fecal microbiota transplantation) bei Infektion mit *Clostridium difficile*.

<http://www.ndr.de/ratgeber/gesundheit/Darmentzuendung-mit-fremdem-Stuhl-behandeln,darmfloratherapie101.html> (deutsch)

<https://www.youtube.com/watch?v=MUhJoTF6ZMc> (englisch)

<https://www.youtube.com/watch?v=-nDPjGAGEak> (englisch)

Seite 34

Die folgenden Folien sollen einen Überblick über einige wichtige Forschungsprojekte und Initiativen in der Mikrobiom-Forschung geben.

Seite 35

Wie schon zuvor erläutert, hat die Mikrobiom-Forschung in den letzten Jahren einen großen Aufschwung erlebt. Weltweit arbeiten heute hunderte Forschungsgruppen am Mikrobiom, und es wird viel Geld in dessen Untersuchung gesteckt – auch deshalb, weil Forschungsergebnisse einen Nutzen für medizinische Zwecke bringen könnten. Weltweit wurden zahlreiche Groß-Initiativen gestartet – bzw. sind teilweise schon wieder abgeschlossen – die sich die Untersuchung und Entschlüsselung des menschlichen Mikrobioms zur Aufgabe gemacht haben – angesichts der Komplexität und des Umfangs eine große Herausforderung.

Seite 36

Das **Earth Microbiome Project** wurde im Jahr 2011 ins Leben gerufen und hatte die „Vermessung der Mikroorganismen“ als Ziel. Das Projekt wurde von der University of Chicago koordiniert. ForscherInnen aus aller Welt sammelten und analysierten Proben verschiedenster Habitats an Land (Boden, Gebäude, menschlicher Körper,.....).

Um die Mikroorganismen zu katalogisieren, wurde eine einheitliche Methode angewandt. Ziel des Projekts war es, eine Analyse der mikrobiellen Gemeinschaften auf dem gesamten Globus durchzuführen. Insgesamt wurden 200.000 Mikrobiom-Proben analysiert, die finale Publikation mit Ergebnissen des Großprojekts erschien im November 2017:

[Thompson LR et al.: A communal catalogue reveals Earth's multiscale microbial diversity. Nature. 2017 Nov](#)

Seite 37

Im Rahmen des **Earth Microbiome Projects** wurden die Gensequenzen von insgesamt mehreren Millionen Organismen ausgewertet (da die Proben aus Mischungen unterschiedlicher MO bestanden). Die Proben stammten von mehr als 35.000 verschiedenen Probenstellen. Was deutlich zu erkennen war: Die Proben aus der Erde wiesen eine besonders hohe Anzahl an Mikroorganismen auf: schon 1 Gramm Erde enthielt im Durchschnitt eine Milliarde Mikroorganismen.

Heute wird die Anzahl an Spezies auf der Erde auf rund eine Billion geschätzt, der Großteil davon sind MO:

[Locey KJ and Lennon JT: Scaling laws predict global microbial diversity. PNAS 2016. May 24.](#)

Seite 38

Das **Human Microbiome Project**, eine Initiative des US-amerikanischen National Institute of Health, wurde in zwei Teile/Phasen gegliedert. Die erste Phase startete 2008 und ging 2013 zu Ende. Ziel des Projekts war und ist die Identifizierung und Charakterisierung des menschlichen Mikrobioms. Dadurch erhofft man sich ein besseres Verständnis, wie sich MO auf Krankheit und Gesundheit auswirken.

Das Fazit im Jahr 2012, nach Untersuchung von rund 5.000 Proben von 240 Erwachsenen, war folgendes:

- Der geschätzte Genpool des menschlichen Mikrobioms umfasst 8 Millionen Protein-codierende Gene (rund 360 Mal mehr als im menschlichen Erbgut - ca. 22.000).
- MO produzieren auch Enzyme, die essentiell für menschliches Überleben sind.
- Die geschätzte Anzahl der Mikrobenarten im menschlichen Mikrobiom eines gesunden Erwachsenen beträgt rund 10.000.

Publikation dazu:

[The Human Microbiome Consortium: Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature 2012, 486, 207–214 \(14 June\).](#)

Seite 39

Das Projekt wird seit 2014 in der zweiten Phase fortgeführt. Das Ziel dieses Teils ist es nun, das menschliche Mikrobiom unter folgenden Konditionen zu charakterisieren:

- Schwangerschaft
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
- Typ II Diabetes

Seite 40

Die ersten „Tara Expeditionen“ wurden von 2009 bis 2013 durchgeführt. Bei diesem Projekt arbeiteten internationale WissenschaftlerInnen zusammen, um Proben aus allen Ozeanen der Welt zu sammeln. So sollte eine Analyse der weltweiten Plankton-Ökosysteme ermöglicht werden. Bis 2013 gelangten so insgesamt 35.000 Proben aus 3 verschiedenen Tiefen von 210 Stationen zur Analyse. Im Jahr 2016 starteten neue Expeditionen, die noch bis 2018 fortgeführt werden sollen

Seite 41

Auch in Österreich wird von mehreren Instituten und Forschungsgruppen Mikrobiom-Forschung auf Top-Niveau betrieben. Im Jahr 2016 wurde die so genannte Austrian Microbiome Initiative (AMICI), ein Forschungsnetzwerk für Mikrobiomforschung in Österreich, ins Leben gerufen (www.microbiome.at).

AMICI hat es zum Ziel, die Zusammenarbeit von nationalen MedizinerInnen und WissenschaftlerInnen aus unterschiedlichen Disziplinen zu stärken, und soll einem besseren Verständnis der Rolle der Mikroorganismen für die Gesundheit ihres Wirtes dienen.

Seite 42

Wir wünschen einen spannenden Unterricht zum Thema Mikrobiom!

Wir bedanken uns recht herzlich bei Univ.-Prof. Dr. Alexander Loy vom Department of Microbiology and Ecosystem Science (DOME), Universität Wien für die Unterstützung beim Erstellen dieser Unterlagen!

Das Erstellen der Unterlagen erfolgte im Rahmen eines durch das Bundesministerium für Wissenschaft, Forschung und Wirtschaft finanzierten Projekts.

Nutzungsbedingungen für den Foliensatz „Das Mikrobiom des Menschen“: cc/: by-nc-sa