

Die unbekannte Welt der Mikrobiome.

Einführung in das Rundgespräch

Johann Bauer

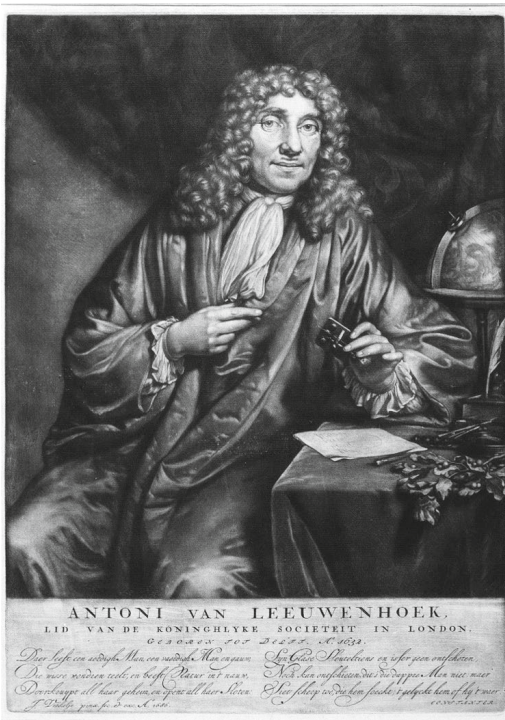
Meine sehr geehrten Damen und Herren,
auch von meiner Seite ein herzliches Grüß Gott
an diesem sonnigen Tag in München.

Es war im Jahr 1675, als das Unsichtbare durch Antoni van Leeuwenhoek (1632–1723; Abb. 1a) sichtbar gemacht worden ist. Er, der Sohn eines Korbmachers und einer Bierbrauertochter, der eigentlich studieren sollte, dann aber Tuchhändler geworden ist, hatte die göttliche Gabe, ausgezeichnete optische Linsen herzustellen. Mit einem aus diesen perfekten Linsen konstruierten Mikroskop konnte er im Regenwasser, im geschmolzenen Schnee oder in einer Suspension aus Pfeffer und Wasser, die er ein paar Tage hat stehen lassen, erstmals »Animacula« sehen, »lebende Tierchen«. Van Leeuwenhoeks Zeichnungen (Abb. 1b) gaben schon damals die fast komplette Formenvielfalt der Bakterien wieder: Stäbchen, Schrauben und Kugeln – bis heute immer noch die drei wichtigsten bakteriellen Grundstrukturen. Es dauerte etwa zwei Jahre, bis er seine Beobachtungen in den *Philosophical Transactions of the Royal Society* (London) veröffentlichte (van Leeuwenhoek 1677). Dabei stießen seine neuen Erkenntnisse nicht unbedingt auf offene Ohren, und er musste sich viel Gespött anhören. Eigentlich bewies van Leeuwenhoek mit dieser Schrift großen Mut: Zu seiner Zeit hätte einer, der »Unsichtbares« sehen kann, leicht als Hexer verbrannt werden können. Nichtsdestotrotz hat man nach fünf Jahren erkannt, welch großer Einblick van Leeuwenhoek in eine ganz neue, bislang unbekannte Welt gelungen ist, und ihn 1680 in die Royal Society aufgenommen.

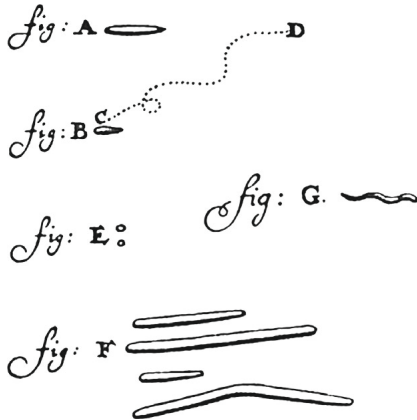
Eigenartigerweise passierte danach etwa 200 Jahre lang nur wenig Bemerkenswertes. Erst als die Begründer der modernen Bakteriologie, Louis Pasteur (1822–1895) und Robert Koch (1843–1910), auf die wissenschaftliche Bühne traten, erfuhr die Mikrobiologie, speziell die Bakteriologie, einen enormen Aufschwung. Robert Koch war ein Wissenschaftler, der sehr Ursache-Wirkungs-orientiert forschte: Er suchte *einen* Erreger für *eine* Krankheit, was ihm bei Milzbrand und Tuberkulose in hervorragender Weise gelang. Ein spezifischer Krankheitserreger, so forderten Koch und sein Lehrer Jakob Henle, muss (1) immer bei einer bestimmten Krankheit mikroskopisch nachweisbar sein. Er muss (2) isolierbar und in Reinkultur züchtbar sein und es muss (3) mit diesem Isolat die Krankheit bei einer experimentellen Infektion reproduziert werden können. Später kam noch hinzu, dass (4) der Erreger auch im experimentell infizierten Organismus mikroskopisch und/oder kulturell nachweisbar sein muss. Diese sogenannten Henle-Koch-Postulate weisen, wie wir heute wissen, Grenzen auf; wir tun uns schwer, fakultativ pathogene oder opportunistische Erreger von Infektionskrankheiten nach diesen Kriterien als deren Ursache einzustufen. Dennoch haben die Henle-Koch-Postulate im infektionsmedizinischen Bereich nach wie vor eine außerordentlich große Bedeutung.

Zur Zeit von Pasteur und Koch lebte auch der Kinderarzt Theodor Escherich (1857–1911), der 1886 eine Schrift über »Die Darmbakterien des Säuglings und ihre Beziehungen zur Physiologie der Verdauung« verfasste (Escherich 1886).

✉ Prof. i.R. Dr. med. vet. Dr. h.c. Johann Bauer, Technische Universität München, Lehrstuhl für Tierhygiene, Weihenstephaner Berg 3, 85354 Freising; johann.bauer@wzw.tum.de



a



b

Abb. 1. Antoni van Leeuwenhoek (1632–1723): **a**, Porträt von Jan Verkolje, 1686; **b**, Bakterien aus Leeuwenhoeks Mund. – a, <https://commons.wikimedia.org>, gemeinfrei; b, Lane 2015, © The Royal Society.

Auffallend ist, dass er im Titel der Arbeit nicht nur von einer Bakterienart spricht, sondern den »Plural« verwendet und somit eine Vielzahl von Bakterientypen in seine wissenschaftlichen Überlegungen einbezieht. Es ist sicherlich nicht verkehrt, wenn man daraus folgert, dass Theodor

Escherich als einer der Ersten das »Mikrobiom« – den Begriff gab es damals noch nicht – des Darms von Säuglingen zu erfassen versuchte.

Zu etwa der gleichen Zeit, 1898, wurde von dem Botaniker Carl Mez der Terminus »Darmflora« verwendet (Mez 1898). Etwas später, um 1930, taucht in der Literatur der Begriff »Mikrobiota« auf (Anonymus 1927); darunter versteht man mikrobielle Lebensgemeinschaften in bestimmten Habitaten.

Der Begriff »Mikrobiom« wurde etwa 50 Jahre später geprägt. Er wurde nicht, wie fälschlicherweise häufig zitiert wird, von dem Nobelpreisträger Joshua Lederberg 2001 definiert, sondern schon 1988 von Whipps, Lewis und Cooke, und zwar als eine charakteristische mikrobielle Gemeinschaft, die ein gut definiertes Habitat mit bestimmten physikalisch-chemischen Eigenschaften besiedelt. Die Autoren ordneten diesen Terminus nicht nur den Mikroorganismen zu, sondern er umfasst auch »die Arena« (orig.: »the theatre«), in der letztendlich diese Mikroorganismen ihre Aktivität entfalten (Whipps et al. 1988).¹ Der bereits erwähnte Joshua Lederberg drückte dem Begriff »Mikrobiom« einen mehr anthropozentrischen Stempel auf. Er definierte Mikrobiom als ökologische Gemeinschaft von kommensalischen, symbiontischen und pathogenen Mikroorganismen, die unseren Körper im wahrsten Sinn des Wortes bevölkern und deren entscheidende Wirkung auf Gesundheit und Krankheit bisher nicht erkannt worden ist (Lederberg & McCray 2001). Der Vollständigkeit halber sei angeführt, dass auch die Summe aller mikrobiellen Gene in einem definierten Habitat als Mikrobiom bezeichnet wird, während man unter Mikrobiota die Summe aller Mikroorganismen versteht; darüber hinaus werden die Begriffe »Mikrobiom« und »Mikrobiota« gelegentlich synonym verwendet.

Es ist nicht verwunderlich, wenn die Vielfalt der Definitionen und der unterschiedlichen Verwendungen des Begriffs »Mikrobiom« für Verwirrung sorgt. Zu Beginn des Rundgesprächs ist deshalb klarzustellen, was unter »Mikrobiom« zu verstehen ist. Meines Erachtens ist der ursprünglichen

¹ Originalzitate vgl. S. 18, Beitrag Wagner (2019) in diesem Band.

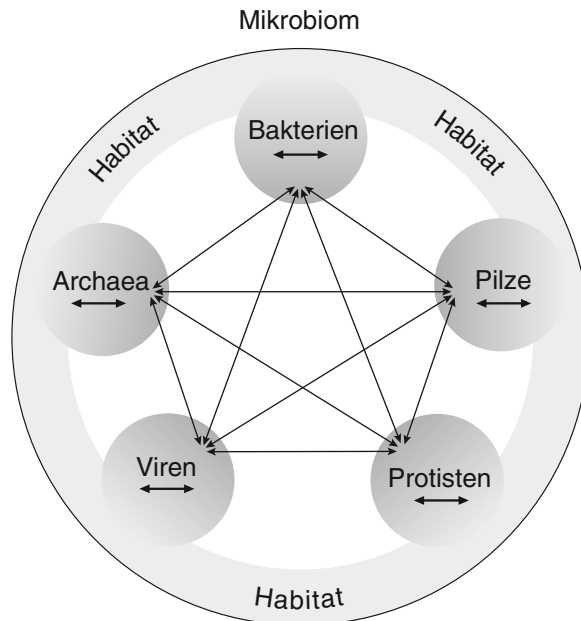


Abb. 2. Schematische Darstellung des Begriffs Mikrobiom. Erläuterungen s. Text.

Fassung von Whipps et al. (1988) der Vorzug zu geben.

Die Komplexität dieser Definition – des Zusammenwirkens zwischen Mikroorganismen und dem Habitat – soll in Abbildung 2 verdeutlicht werden. Habitate können z.B. Wasser, Böden, Pflanzen, Tiere oder Menschen sein – im Grunde alle Ökosysteme, die wir auf der Erde vorfinden. Die Mikroorganismen umfassen nicht nur, wie häufig angenommen, die Domäne der Bakterien, sondern auch die der Archaeen und bestimmte Gruppen der Eukaryoten (Pilze, ein- und wenig-zellige Lebewesen); auch Viren und das von ihnen gebildete Virom gehören zum Mikrobiom. Dies bedeutet, wenn wir Mikrobiomforschung betreiben, dürfen wir uns nicht ausschließlich mit Bakterien beschäftigen, sondern müssen auch die anderen Gruppen von Mikroorganismen im Blick haben. Daraus wird ersichtlich, welch großer Kooperation von Wissenschaftlern es bedarf, um tatsächlich das gesamte Mikrobiom eines Habitats zu erfassen.

Nun bleibt noch die Frage nach den Methoden, mit denen Mikrobiome analysiert werden können. Hier komme ich nochmals auf Theodor Escherich zurück, der in seiner Broschüre über die Darmbakterien des Säuglings geschrieben hat:

»Der größte Teil der mikroskopisch sichtbaren Bakterien ist nicht anzüchtbar« (Escherich 1886). Das gilt auch heute noch: Wir können nur einen Bruchteil der Bakterien kulturell darstellen. Im Vergleich zu den bekannten Isolaten gibt es ein Vielfaches mehr an Gensequenzen, von denen wir keine Isolate kennen (z. B. Schmidt 2006).

Mit der Einführung der Sequenzierung, vor allem der der 2. und teilweise auch der 3. Generation, hat sich die Mikrobiomforschung wesentlich verändert und einen enormen Aufschwung erfahren. Zu den heute verwendeten Methoden gehören z.B. die Analyse der ribosomalen 16S-rRNA-Gene, die Shotgun-Metagenomics (Analyse des gesamten Genoms in einer Probe auf DNA-Ebene; Sharpton 2014) und die Meta-Transkriptomics (Analyse aller produzierten RNA-Moleküle, die Hinweise auf die wichtigsten metabolischen Aktivitäten einer Gemeinschaft geben kann; Mutz et al. 2013). Diese Methoden funktionieren jedoch nur in Kombination mit einer ausgereiften Bioinformatik – und genau das ist der Flaschenhals: Mit den modernen Sequenzierungsmethoden lassen sich viele Daten sammeln, aber diese entsprechend auszuwerten, sozusagen das Gen-Puzzle sinnvoll zusammenzufügen, ist die große Kunst.

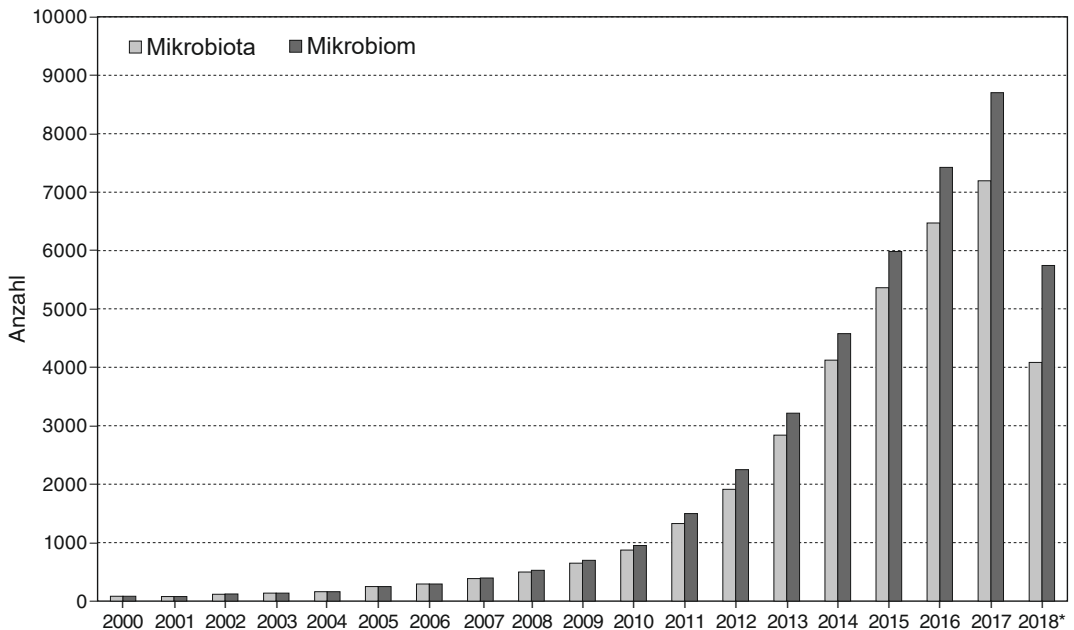


Abb. 3. Publikationen (Anzahl pro Jahr) zu den Begriffen Mikrobiota bzw. Mikrobiom im medizinischen Bereich (2000–2018; *Stand: 05.07.18). – NCBI (2018).

Zu allen diesen Daten kommen noch die Informationen vom Habitat dazu. Wie nimmt z.B. die Diversität der Mikroben Einfluss auf die Abbaupfade beim Kreislauf der Stoffe oder, wenn wir Mensch oder Tier betrachten, welchen Einfluss hat sie auf das Vorkommen von Krankheiten oder den Gesundheitsstatus?

Zum Begriff Darmflora erschienen im medizinischen Bereich in der Zeit von 1910 bis 1990 etwa 60 bis 80 Publikationen pro Jahr, zum Begriff Mikrobiota bzw. Mikrobiom war es zunächst eine vergleichbare Zahl. Mit der Entwicklung der neuen Analysetechniken, speziell des Next Generation Sequencing (NGS), stieg die Zahl der Publikationen rapide an auf heute über 6000 (Mikrobiota) bzw. über 8000 (Mikrobiom) jährlich (Abb. 3, NCBI 2018).

Welche Bedeutung haben nun Mikrobiome? Betrachten wir allein die Mikrobiome des Menschen, so gibt es z.B. die der Haut, der Nasen-, Mund- und Rachenhöhle, des Magens, des Darm- und des Urogenitaltrakts. Bei einer Literatursuche nach Zusammenhängen zwischen dem Mikrobiom des Darms und verschiedenen physiologischen oder pathologischen Organfunktionen

wird man mit einer Vielzahl von Publikationen konfrontiert (vgl. Beitrag Haller [2019] in diesem Band). Unter anderem wird über einen Einfluss des Darmmikrobioms auf das Gehirn, auf das Immunsystem, auf entzündliche Darmerkrankungen, auf Adipositas und auf Tumore des Kolons berichtet. Was mich dabei besonders beeindruckt hat, war der Einfluss auf das Gehirn (Mayer et al. 2015). Wir haben im Darm grob geschätzt 10^{14} Keime. Inwieweit beeinflussen uns diese 10^{14} Keime? Bin ich eigentlich noch ich? Regieren uns Politiker oder deren Mikrobiom? Wird das sogenannte »Bauchgefühl« vom Mikrobiom des Gastrointestinaltrakts hervorgerufen oder zumindest beeinflusst? Solche Fragen muss man sich stellen, wenn man beispielsweise weiß, dass Zusammenhänge zwischen dem Mikrobiom des Darms und der Stimmungslage des Menschen (Depression) bestehen sollen (Sherwin et al. 2018). Hier ist noch viel zu tun, und hier ist noch Einiges kritisch zu hinterfragen. Es war 1965, als Austin Bradford Hill Kriterien aufstellte, die man bei der Interpretation statistischer Signifikanzen überprüfen sollte (Hill 1965). Meines Erachtens sollte man sich dieser Prüfkriterien auch im Zeitalter von »Big Data« bewusst sein.

Ich hoffe, Ihnen mit diesen Ausführungen einen kleinen Einblick in unser heutiges Thema gegeben und vielleicht Ihren Appetit auf die folgenden Vorträge angeregt zu haben. Ich freue mich schon darauf, wenn wir nun von Wasser- und Bodenmikrobiomen über Mikrobiome bei Pflanzen und Tieren bis zum menschlichen Mikrobiom geführt werden, und ich wünsche uns allen eine spannende Veranstaltung und angeregte Diskussionen. Darüber hinaus hoffe ich, dass Sie nach unserer Tagung nicht mit dem Gedanken nach Hause gehen: »I'm still confused, but now on a higher level«.

Literatur

- Anonymus. 1927. The unseen life of the soil. – *Science*, 65 (1695).
- Escherich, T. 1886. Die Darmbakterien des Säuglings und ihre Beziehungen zur Physiologie der Verdauung. – Ferdinand Enke, Stuttgart, 180 S. und 2 Tafeln.
- Haller, D. 2019. Mikrobiom-Signaturen und ihre funktionale Bedeutung in der Medizin. – In: Bayer. Akademie der Wissenschaften (Hrsg.): Die unbekannte Welt der Mikrobiome. Pfeil, München: 101–108.
- Hill, A. B. 1965. The environment and disease: association or causation? – *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 58(5): 295–300.
- Lane, N. 2015. Review article: The unseen world: reflections on Leeuwenhoek (1677) 'Concerning little animals'. – *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 370: 20140344; doi: 10.1098/rstb.2014.0344.
- Lederberg, J. & A. McCray. 2001. 'Ome sweet 'Omics – a genealogical treasury of words. – *The Scientist*, 15(7): 8.
- Mayer, E. A., K. Tillisch & A. Gupta. 2015. Gut/brain axis and the microbiota. – *The Journal of Clinical Investigation*, 125(3): 926–938.
- Mez, C. 1898: Die mikroskopische Wasseranalyse. – In: Mez, C. (Hrsg.): Mikroskopische Wasseranalyse. Anleitung zur Untersuchung des Wassers mit besonderer Berücksichtigung von Trink- und Abwasser. Springer, Berlin, Heidelberg: 300–310.
- Mutz, K. O., A. Heilkenbrinker, M. Lönne, J. G. Walter & F. Stahl. 2013. Transcriptome analysis using next-generation sequencing. – *Current Opinion in Biotechnology*, 24(1): 22–30.
- NCBI (National Center for Biotechnology Information). 2018. PubMed. – Datenbankabfrage nach den Suchbegriffen »microbiome« und »microbiota«, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> [zuletzt abgerufen am 05.07.18].
- Schmidt, T. M. 2006. The maturing of microbial ecology. – *International Microbiology*, 9(3): 217–223.
- Sharpton, T. J. 2014. An introduction to the analysis of shotgun metagenomic data. – *Frontiers in Plant Science*, 5: 209, doi: 10.3389/fpls.2014.00209.
- Sherwin, E., T. G. Dinan & J. F. Cryan. 2018. Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease. – *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1420(1): 5–25.
- van Leeuwenhoeck, A. 1677. Observations, communicated to the publisher by Mr. Antony van Leewenhoeck, in a dutch letter of the 9th Octob. 1676. here English'd: concerning little animals by him observed in rain-well-sea- and snow water; as also in water wherein pepper had lain infused. – *Philosophical Transactions*, 12(133): 821–831; doi: 10.1098/rstl.1677.0003.
- Wagner, M. 2019. Mikrobiome – Wissensstand und Perspektiven. – In: Bayer. Akademie der Wissenschaften (Hrsg.): Die unbekannte Welt der Mikrobiome. Pfeil, München: 17–27.
- Whipps, J. M., K. Lewis & R. C. Cooke. 1988. Mycoparasitism and plant disease control. – In: Burge, N. M. (ed.): *Fungi in Biological Control Systems*. Manchester University Press: 161–187.

