

Morbus Crohn: Zusammenspiel von Darm-Mikroben löst entzündliche Erkrankungen aus

Nur zu einem kleinen Teil hat man bislang die zugrunde liegenden Ursachen von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa aufgedeckt. Das ist ein wesentliches Hindernis für die Entwicklung besserer diagnostischer und therapeutischer Ansätze. Aktuelle Forschungsergebnisse, präsentiert von Prof. Dirk Haller (Technische Universität München) beim Gut Microbiota for Health World Summit, der in Barcelona vom 14. bis 15. März 2015 stattfand, lassen hoffen, dass diese Situation in naher Zukunft überwunden wird. Ein Schlüssel zur Lösung ist die Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota.

Während der vergangenen Jahrzehnte sind entzündliche Darmerkrankungen in vielen Ländern der Welt zu einer enormen Belastung geworden. In Europa leiden von 100.000 Menschen 500 an Colitis ulcerosa und 320 an Morbus Crohn. In Nordamerika haben pro hunderttausend Personen 250 Colitis ulcerosa und 320 Morbus Crohn.

Entzündliche Darmerkrankungen entstehen aus einem komplexen Zusammenspiel von Genetik, Darm-Mikroben und Umweltfaktoren. Mittlerweile hat man 163 genetische Regionen identifiziert, die an der Entstehung entzündlicher Darmerkrankungen beteiligt sind und das Erkrankungsrisiko erhöhen. Doch genetische Faktoren allein verursachen diese Krankheiten nicht. Ein weiterer wichtiger „Mitspieler“ ist die Darm-Mikrobiota, wie Prof. Dirk Haller (Technische Universität München) deutlich machte. Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn weisen Veränderungen im Ökosystem ihrer Darm-Mikrobiota auf, wobei unklar ist, ob es sich dabei um eine Ursache oder eine Folge der Krankheit handelt. Um Einblick in die Abläufe zu erhalten, die der Entstehung von Morbus Crohn zugrunde liegen, verwendete Prof. Haller keimfreie Mäuse, deren Immunabwehr in Teilen genetisch so verändert war, dass sich die Anfälligkeit für entzündliche Erkrankungen erhöhte. Doch trotz dieser genetischen Empfänglichkeit erkrankten die Mäuse nicht, solange sie keimfrei blieben. Das änderte sich, nachdem mehrere Darmbakterien-Stämme in ihre Därme eingeführt worden waren.

Bakterielle Zusammenarbeit verursacht Krankheit

Eine der Kernfragen ist, ob sich einzelne mikrobielle Arten oder Stämme als krankheitsauslösende „Übeltäter“ dingfest machen lassen, oder ob wir es hier mit einem Zusammenwirken unterschiedlicher Bakterienarten zu tun haben, das von der spezifischen Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota abhängt. Prof. Hallers Ergebnisse legen nahe, dass letzteres zutrifft: „Wir haben festgestellt, dass die Übertragung eines dysbiotischen mikrobiellen Ökosystems –also einer Mikrobiota mit unausgewogener Zusammensetzung – Morbus Crohn verursachte, während die Übertragung unverbundener mikrobieller Kollektive und einzelner bakterieller Stämme – obwohl im Allgemeinen mit Morbus Crohn assoziiert – diese Wirkung nicht hatten. Alle unsere Ergebnisse legen nahe, dass es sich eher um einen Gemeinschaftseffekt der komplexen Mikrobiota und eine Zunahme aggressiver oder einen Verlust schützender Mechanismen handelt als um eine Auswahl aggressiver Phylotypen, die als einzelne Akteure Morbus Crohn verursachen“, sagte Prof. Haller.

Für künftige klinische Anwendungen ist es außerordentlich wichtig, schädliche mikrobielle Profile eindeutig zu bestimmen: „Um das Rückfallrisiko von Patienten mit entzündlichen

Darmerkrankungen zu beurteilen, dürfte die Kenntnis darüber, wie eine dysbiotische und krankheitsverursachende Mikrobiota tatsächlich beschaffen ist, eine entscheidende Rolle spielen.“ Dasselbe gilt für die fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT). Diese Therapie hat sich als recht erfolgreich bei der Behandlung von Antibiotika-assoziiertem Durchfall (AAD) erwiesen, aber bislang nicht bei der Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen. „Die Mikrobiota-Vielfalt von AAD-Patienten ist so stark reduziert, dass die Übertragung nahezu jeder Mikrobiota mit normaler Vielfalt die Darmgesundheit des Patienten mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit verbessert. Bei entzündlichen Darmerkrankungen ist es aber offenbar komplizierter. Voraussetzung für den erfolgreichen Einsatz von FMT bei Morbus-Crohn-Patienten wird sein, passende Spender zu finden, deren Mikrobiota den Anforderungen an die Art der Zusammensetzung genau entspricht. Zur Zeit laufen Untersuchungen, um diese Wissenslücken zu füllen und sie werden hoffentlich in naher Zukunft die Lage der Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen verbessern“, erklärte Prof. Haller.

