

## **Möglichkeiten, Grenzen, Gefahren – Zukünftige Entwicklungen in der Bacteriotherapie**

Bakterien werden oftmals ausschließlich als Krankheitserreger wahrgenommen, obwohl die meisten Bakterien, die die Oberflächen des Menschen besiedeln, wichtige physiologische Funktionen ausüben. Insbesondere Bakterien des Gastrointestinaltraktes beeinflussen den Wirt in vielfältiger Weise. Einerseits weist das bakterielle Ökosystem des humanen Darms eine große Stabilität auf, andererseits kann es jedoch durch verschiedenste Auslöser zu Störungen kommen, die sich schließlich als Erkrankungen manifestieren. Beispielsweise kann es in Folge der Behandlung einer Infektion mittels Antibiotika zu *Clostridium difficile*-Infektionen bzw. zu Durchfällen kommen. Der Mensch wird ständig mit Bakterien aus der Umwelt konfrontiert. Im Laufe der Evolution hat sich das Immunsystem jedoch darauf eingestellt und gelernt, sich mit diesen auseinander zu setzen und effektive Abwehrmaßnahmen gegen pathogene Bakterien zu entwickeln. Bestimmte Bakterien werden jedoch nicht nur toleriert sondern sie spielen scheinbar eine wichtige Rolle bei der Reifung des Immunsystems. Im Zusammenhang mit dem vermehrten Auftreten von Allergien wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Auseinandersetzung des Immunsystems mit Bakterien aus der Umwelt auf Grund immer höherer Hygienestandards in den hochentwickelten Ländern zu kurz kommt und dass dies Auswirkungen auf die Immunität hat.

Ausgehend von der Erkenntnis, dass die Darmflora den Wirt auf vielfältige Weise beeinflusst, wurde das probiotische Konzept entwickelt, nach dem es möglich ist, durch orale Zufuhr bestimmter Bakterienstämme gesundheitsförderliche Veränderungen in der Zusammensetzung und Aktivität der Darmflora zu erreichen. Die postulierten Wirkungen reichen von der Verhinderung von gastrointestinalen Infektionen über die Vorbeugung gegen Krebserkrankungen bis hin zur Verbesserung der Lactoseintoleranz. In diesem Bereich beschränkt sich der Einsatz von Bakterien somit hauptsächlich auf die präventive Gesundheitsvorsorge. Die Mehrzahl der auf dem Markt befindlichen Probiotika findet man in fermentierten Milchprodukten wie Joghurt. Da im Lebensmittelbereich gesundheitsbezogene Werbung verboten ist, werden solche Produkte beim Verbraucher mit relativ diffusen Versprechungen wie „stärkt das Immunsystem“ oder ähnlich allgemeinen Aussagen beworben. In den letzten Jahren hat es jedoch eine Vielzahl ernst

zu nehmender Studien gegeben, in denen die Wirksamkeit von Probiotika bezüglich einiger postulierter Wirkungen Unterstützung gefunden hat. Auf Grund vieler unzulänglich durchgeführter Studien hat es jedoch relativ lange gedauert, bis der Einsatz von Bakterien als therapeutische Maßnahme zur Behandlung bestimmter Erkrankungen ins Auge gefasst wurde.

Störungen der Darmflora in Folge einer Antibiotika-Therapie werden bereits seit längerer Zeit mittels oraler Gabe von Mikroorganismen behandelt, bei denen es sich zumeist um Bifidobakterien, Laktobazillen, Escherichia coli Stamm Nissle und um die Hefe Saccharomyces boulardii handelt. Im Gegensatz zu dieser Anwendung ist der Einsatz bei anderen Erkrankungen noch relativ neu. Seit der erfolgreichen Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen durch die orale Gabe von Escherichia coli Stamm Nissle oder gemischter Bakterienpräparate, wird die Bacteriotherapie als alternative Behandlungsmethode durchaus in Betracht gezogen.

Während sich das Spektrum der eingesetzten Bakterien im Lebensmittelbereich im Wesentlichen auf Milchsäurebakterien (Bifidobakterien, Laktobazillen, Lactokokken, Enterokokken) beschränkt, werden im medizinischen Bereich zusätzlich noch der bereits erwähnte E. coli Stamm Nissle sowie die Hefe Saccharomyces boulardii eingesetzt. Diese Beschränkung auf eine relative kleine Anzahl von Organismen beruht auf Sicherheitsüberlegungen. Bei den im Lebensmittelbereich eingesetzten Milchsäurebakterien handelt es sich um Organismen mit GRAS (generally regarded as safe)-Status. Aufgrund ihrer nahen Verwandtschaft zu und ihrer großen Ähnlichkeit mit Arten, die seit jeher in Lebensmitteln eingesetzt werden, werden sie als gesundheitlich unbedenklich eingestuft.

Die Mechanismen, die ihren gesundheitsrelevanten Wirkungen zu Grunde liegen, sind weitgehend unbekannt. Unter anderem wird spekuliert, dass die aufgenommenen Bakterien schädliche Bakterien in ihrem Wachstum inhibieren und somit aus dem Ökosystem verdrängen können. In der Tat ist für eine Reihe von probiotischen Bakterien berichtet worden, dass sie in der Lage sind, Bacteriocine zu bilden, die das Wachstum pathogener Bakterien verhindern. Des Weiteren können probiotische Bakterien den bakteriellen Stoffwechsel im Darm beeinflussen, so dass sich der pH ändert oder das Spektrum gebildeter Fermentationprodukte verschiebt. Es ist auch gezeigt worden, dass bestimmte Milchsäurebakterien sowohl eine Abnahme kanzerogener Verbindungen im

Stuhl bewirken können als auch eine Verringerung der Aktivität von Enzymen, die zur Bildung mutagener Verbindungen beitragen können. Einige der berichteten Wirkungen von Probiotika stehen vermutlich mit der Fähigkeit dieser Bakterien im Zusammenhang, das Immunsystem zu modulieren, doch auch hier sind genaue Mechanismen nach wie vor unbekannt.

Neue Möglichkeiten in der Bacteriotherapie könnten sich daraus ergeben, dass man Bakterien gezielt auf der Grundlage bekannter Eigenschaften einsetzt. So ist es denkbar, an Stelle von Milchsäurebakterien Bakterien einzusetzen, die in der Lage sind, Buttersäure zu bilden. Der Buttersäure wird als Hauptenergiesubstrat der Colon-Epithelzellen, als Regulator des Zellzyklus und der Gentranskription eine wichtige Rolle zuerkannt. In diesem Fall kann der GRAS-Status aber nicht als erfüllt angesehen werden, weil es keine traditionelle Nutzung von Buttersäurebildnern gibt und weil es darüber hinaus unter den bekannten Buttersäurebildnern eine Vielzahl von pathogenen Spezies gibt. Auf der anderen Seite wissen wir durch unsere Arbeit, dass es im humanen Darm Buttersäurebildner gibt, die nach allem, was wir wissen, keine pathogenen Eigenschaften besitzen. Bevor man solche Organismen einsetzt, müsste aber durch sorgfältige Prüfung ausgeschlossen werden, dass sie bei Verabreichung keine Störungen oder Erkrankungen auslösen. Obwohl dies angenommen werden kann, wenn es sich um ein Isolat eines gesunden Menschen handelt, ist dies durch entsprechende Experimente sicher zu stellen.

Ein neuartiger Ansatz in der Bacteriotherapie könnte in der Verwendung von gentechnisch veränderten Bakterien liegen, die über bestimmte erwünschte Eigenschaften verfügen. Dass ein solcher Ansatz durchaus therapeutisch wirksam sein kann, wurde im Tierexperiment bereits gezeigt. So klonierten Steidler et al. das Gen für das entzündungshemmende Interleukin 10 (IL-10) in das Milchsäurebakterium *Lactococcus lactis*, bei dem es sich um einen GRAS-Organismus handelt. Anschließend verabreichten sie den rekombinanten Stamm Mäusen, bei denen mit Dextransulfat eine Colitis ausgelöst wurde, oder Mäusen, die auf Grund eines genetischen Defektes kein IL-10 bilden können. Die per Magen-Schlund-Sonde verabreichten IL-10 bildenden Bakterien führten zu einer erheblichen Reduktion des Entzündungsgeschehens.

In ähnlicher Weise wird daran gearbeitet, rekombinante Milchsäurebakterien zur Bildung bestimmter Antigene in-situ zu nutzen, die zu einer effektiven oralen Immunisierung führen. Bei der Herstellung und Nutzung von rekombinanten Bakterienstämmen ist

allerdings sicher zu stellen, dass die häufig für die Selektion verwendeten Antibiotika-Resistenzgene wieder entfernt werden. Weiterhin ist es wünschenswert, dass die Genexpression steuerbar ist, z.B. durch Zugabe von Induktoren. Die benötigten Gene sollten bei den zu solchen Zwecken eingesetzten Bakterien nicht auf mobilen Elementen liegen, sondern auf dem Bakterienchromosom integriert sein, um die Gefahr des Gentransfers auf andere Darmbakterien zu minimieren.

Es bleibt abzuwarten, ob rekombinante Bakterien in der Bacteriotherapie Akzeptanz finden werden.