*Eine zunehmende Zahl an Forschungsarbeiten im Laufe der letzten zehn Jahre gibt deutliche Hinweise, dass die Zusammensetzung und auch die Funktion der intestinalen Mikrobiota, früher als Darmflora bezeichnet, einen fundamentalen Einfluss auf die Gesundheit des Menschen haben.*

# Gute Mikroben, schlechte Mikroben

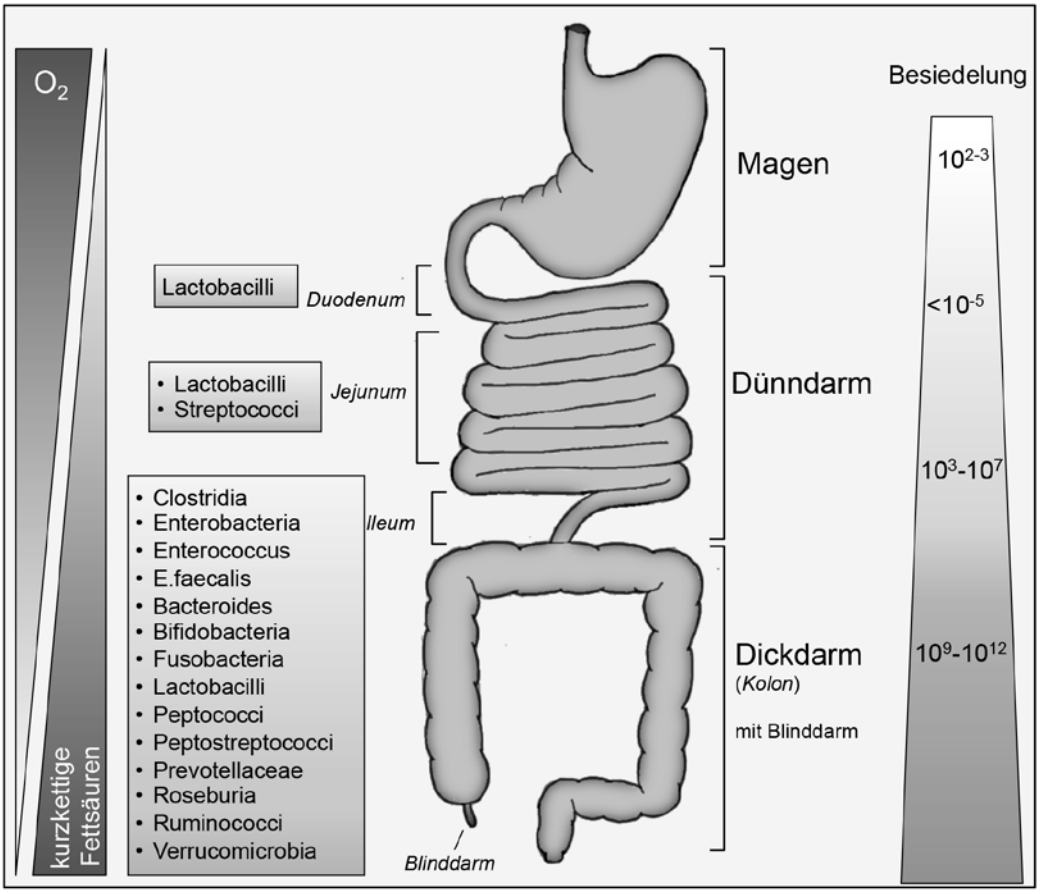
## Ist die Darm-Mikrobiota Teil des Problems oder die Lösung bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen?

Von Alexandra Adamczyk & Astrid M. Westendorf

Der menschliche Darm ist mit einer Vielzahl von Mikroben, wie Bakterien, Viren, Archaeen, Pilzen und anderen Eukaryonten besiedelt. Er stellt ein komplexes und dynamisches Ökosystem dar, das sich innerhalb der ersten Lebensjahre etabliert. Früher als Darmflora bezeichnet, nennt es die Fachwelt heute intestinale Mikrobiota, und die Gesamtheit aller Gene der uns besiedelnden Mikroorganismen bezeichnet man als Mikrobiom. Eine zunehmende Zahl an Forschungsarbeiten im Laufe der letzten zehn Jahre gibt deutliche Hinweise, dass die Zusammensetzung und auch die Funktion dieses komplexen Systems einen fundamentalen Einfluss auf die Gesundheit des Menschen haben. Dabei beschäftigen sich die meisten Forschungsarbeiten zum Darm-Mikrobiom mit Bakterien. Nicht zuletzt, da etwa 99 Prozent aller Gene im Darm bakteriellen Ursprungs sind. Allerdings nimmt die klinische Bedeutung viraler und eukaryotischer Bestandteile der Mikrobiota aktuell zu.[1]

Die bakterielle Mikrobiota von erwachsenen Menschen zeichnet sich durch eine Vielzahl von verschiedenen Bakteriengattungen aus. Bei

Alexandra Adamczyk. Foto: Vladimir Unkovic




(1) **Mikroorganismen entlang des Gastrointestinaltraktes.**
Die Anzahl der im Gastrointestinaltrakt lebenden Mikroorganismen steigt entlang des Traktes von etwa 100 pro Milliliter im Magen auf bis zu $10^{12}$ Bakterien pro Milliliter im Kolon. Die Sauerstoffverfügbarkeit, der pH-Wert und die Nahrungsverfügbarkeit sind wichtige Faktoren, die das Leben der Bakterien im Darm mitbestimmen. Die genaue Verteilung der Bakterien ist nach wie vor noch nicht eindeutig geklärt und vermutlich bei jedem Menschen sehr individuell. Neue Sequenzierungstechniken konnten jedoch bereits viele Bakterienarten für einzelne Abschnitte des Darms identifizieren. Der Magen und der obere Teil des Dünndarms (Duodenum und Jejunum) beherbergen nur einige wenige Bakteriengattungen. Im Kolon steigt die Vielfalt, wobei auch der Blinddarm (der zwischen Dünndarm und Dickdarm liegt) reich an unterschiedlichen Bakterienstämmen ist. Da im Dickdarm die Dichte der Bakterien am größten ist, findet sich dort auch die höchste Konzentration an kurzkettigen Fettsäuren. Kurzkettige Fettsäuren werden von Darmbakterien unterschiedlichster Gattungen produziert und sind wichtige Metaboliten, die das Darm-Immunsystem modulieren.
Quelle: modifiziert nach Mowat AM, Agace WW: Regional specialization within the intestinal immune system.
Nature Reviews Immunology. 14/2014, 667–685

einem gesunden Erwachsenen mittleren Alters besteht dieses Ökosystem aus hauptsächlich anaeroben Bakterien mit einer Gesamtzahl von 10 bis 100 Billionen. Die Zusammensetzung der Darmbakterien hat einen erheblichen Effekt auf unsere Gesundheit und unser Wohlbefinden. Lange Zeit war die Wissenschaft bei der Untersuchung der Darmbewohner darauf angewiesen, die Bakterienkulturen außerhalb des Körpers zu kultivieren. Dies gelingt jedoch nur bei einem sehr kleinen Teil der Mikroben, die den menschlichen Darm besiedeln. Die Verfügbarkeit neuer Sequenziertechnologien (NGS, *Next Generation Sequencing*) und bioinformatischer Methoden erlaubt es mittlerweile, das Mikrobiom des Menschen schnell und erschwinglich auf molekularer Ebene zu analysieren. Diese molekularen Analysen der 16S-ribosomalen RNA haben bisherige kulturabhängige Schätzungen der gesamten Mikrobiota von 200 bis 300 Arten auf bis zu 1800 Gattungen mit bis zu 36.000 Arten ansteigen lassen.[2]

Tatsächlich siedeln im ganzen Verdauungstrakt Mikroorganismen, allerding ist die Dichte der einzelnen Spezies in den verschiedenen Darmabschnitten sehr unterschiedlich (Abb. 1). Die Mikroorganismen besiedeln das Darmlumen, die Muzinschicht und die mukosalen Oberflächen. Im Magen ist die Bakteriendichte normalerweise sehr gering, da das saure Milieu im Magen die meisten Bakterien abtötet. Auch der obere Dünndarm ist mit $10^3$ bis $10^7$ Bakterien pro Milliliter vergleichs-

weise dünn besiedelt. In Richtung Dickdarm nimmt die Bakteriendichte immer weiter zu – dort ist sie mit etwa $10^9$ bis $10^{12}$ Bakterien am höchsten. Die Gesamtmasse der Mikrobiota im Darmtrakt eines erwachsenen Menschen beträgt zwischen 1.000 und 2.000 Gramm. Tatsächlich befinden sich im menschlichen Darm genauso viele Bakterien wie der Mensch Körperzellen besitzt.[2,3]

Die Interaktion der Mikrobiota mit unseren Körperzellen und besonders mit dem Immunsystem steht im Fokus unserer Forschungsarbeiten. Wir wollen verstehen, welche Funktionen einzelne Darmbewohner haben und wie sie unsere Gesundheit beeinflussen. Immer mehr zeichnet sich ab, dass die Darm-Mikrobiota unterschiedliche Aspekte des Stoffwechsels und des Immunsystems beeinflussen kann und damit auch aktiv an der Entstehung verschiedenster Erkrankungen beteiligt sein könnte.

**Welche Bakterien leben im Darm?**

Die Darmflora besteht zu 99 Prozent aus vier bakteriellen Phyla (Stämmen):

- Firmicutes (z.B. *Lactobacillus, Clostridium*)
- Bacteroidetes (z.B. *Prevotella*)
- Actinobakteria (z.B. *Bifidobacterium)*
- Proteobakteria (z.B. *Escherichia*)

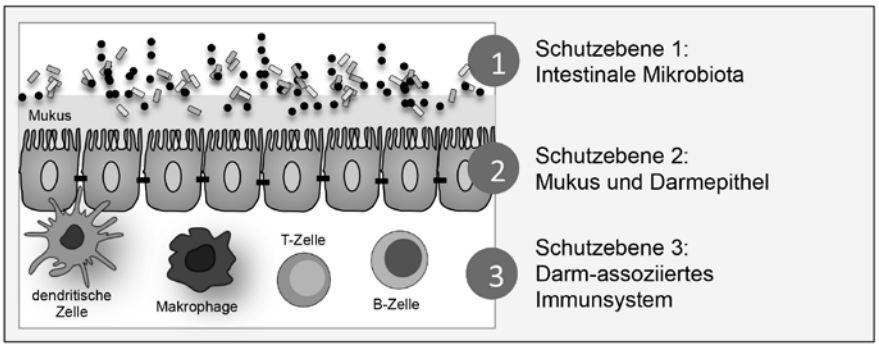
Über 95 Prozent der detektierten Bakterien gehören zu den Phyla Bacteroidetes oder Firmicutes. Die Zuordnung zu einer dieser Gruppen sagt aber nichts über die Eigenschaften der einzelnen Bakterienarten aus. Allerdings wird das Verhältnis der einzelnen Phyla zueinander als Indikator für eine gesunde Mikrobiota gewertet. Es ist mittlerweile wissenschaftlich gesichert, dass ein erniedrigter Firmicutes-/Bacteroidetes-Quotient generell mit einer pathologisch erhöhten Permeabilität der Darmmukosa vergesellschaftet ist.

Auf Speziesebene sind bereits in einem Individuum 200 bis 400 verschiedene Bakterien nachweisbar. Insgesamt wurden im menschlichen Darm bereits über 1.500 verschiedene Spezies identifiziert. Allerdings ist es schwierig, eine definierte Gruppe von Bakterienarten zu finden, die bei allen Menschen gleichermaßen vorhanden ist. Stattdessen hat jeder Mensch eine einzigartige Sammlung von möglichen Bakterien, was zu einem hohen Maß an Individualität führt.[1]

Die meisten dieser Bakterien sind an der Verdauung beteiligt und unterstützen den Menschen bei der intestinalen Immunabwehr. Als sogenannte Kommensale (kommensale Darmbakterien) lösen sie per Definition keine Krankheiten aus. Zu den kommensalen Bakterien zählen beispielsweise Bakterien aus der Familie der *Lactobacillaceae* und *Bifidobacteriaceae*. Andere kommensale Bakterien sind „fakultativ pathogen“ – das bedeutet, dass sie unter bestimmten Bedingungen Krankheiten auslösen können; dazu zählen zum Beispiel Bakterien aus der Familie der *Clostridiaceae* und *Enterobacteriaceae*. Im Allgemeinen gilt eine große Vielfalt (Diversität) an Bakterien im Darm als erstrebenswert. Bei bestimmten Erkrankungen wird beobachtet, dass die Diversität der Mikrobiota sinkt. Eine geringe Bakterienvielfalt wird als Anzeichen einer Dysbiose, also einer Störung in der mikrobiellen Zusammensetzung gewertet.

**Wie entwickelt sich die intestinale Mikrobiota?**

Der Fötus im Mutterleib ist weitgehend steril, abgesehen von einigen wenigen detektierbaren Bakterien, die vermutlich durch das Verschlucken von Fruchtwasser in den Darmtrakt des Fötus gelangen. Doch schon während der Geburt kommt es zur sogenannten „Erstkolonisierung“. Wird ein Kind natürlich entbunden, ähnelt seine Darm-Mikrobiota der vaginalen „Flora“ der Mutter und ist durch einen hohen Anteil an *Bifidobacterium* spezies pluralis (spp.) und *Lactobacillus* spp. gekennzeichnet. Wird ein Kind per Kaiserschnitt auf die Welt geholt, kommt es zu einer verringerten vertikalen Mutter-Kind-Transmission wichtiger intestinaler Bakterien. Daher ähnelt diese Mikrobiota eher der Zusammensetzung der Haut-




(2) **Schutzebenen im Darm.**
Schutzebene 1: Die Darmwand ist mit einer dichten Schicht von Darmbakterien ausgekleidet. Ihre Aufgabe ist es unter anderem, unerwünschte Keime zu verdrängen und unser Immunsystem zu trainieren. Schutzebene 2: Dies ist eine einzellige Schicht aus Epithelzellen, die mit einer Mukusschicht bedeckt ist. Zusammen dienen Epithelzellen und die Mukusschicht als selektiver und effektiver Filter. Schutzebene 3: Im Inneren der Darmwand befindet sich eine Vielzahl von verschiedenen Immunzellen – das Darm-assoziierte Immunsystem. Der Darm ist das größte Immunorgan, in dem sich etwa 80 Prozent aller Immunzellen befinden. Die verschiedenen Immunzellen wirken entweder direkt vor Ort oder gelangen über Blut und Lymphe an ihren Einsatzort.
Quelle: eigene Darstellung

bakterien der Mutter. In den ersten Lebensmonaten wird die Mikrobiota durch Stillen positiv beeinflusst, denn Muttermilch enthält eine sehr komplexe und diverse Zusammensetzung spezifischer *Bifidobacterium* spp. und *Lactobacillus* spp. Erst ab dem zweiten oder dritten Lebensjahr bildet sich eine relativ stabile, individuelle Darmflora aus, die in ihrer Zusammensetzung und Diversität (ab dann) der von Erwachsenen ähnelt. Aber auch im Erwachsenenalter ist die Mikrobiota ein dynamisches Ökosystem. Die Zusammensetzung kann durch verschiedene Faktoren wie Ernährung, Stress und Medikamente beeinflusst werden. Deshalb ist die genaue Komposition der Darm-Mikrobiota bei jedem Menschen so einzigartig wie sein Fingerabdruck.[1]

**Welche Funktion hat die Darm-Mikrobiota?**

Im Wesentlichen dient die Symbiose zwischen dem Menschen und den Darmbakterien der Gewinnung von Nährstoffen und Energie. Allerdings sind die Funktionen dieser Beziehung deutlich vielfältiger und komplexer.

Die Mikrobiota ist die erste unserer drei Schutzebenen im Darm und eng mit dem Darm-assoziierten Immunsystem verknüpft (Abb. 2). Die hier ansässigen Mikroorganismen interagieren ständig mit dem Immunsystem und trainieren es. Dies führt zu einer kontinuierlichen Balance pro- und antiinflammatorischer Immunantworten. Die Präsenz von intestinalen Bakterien ist ausschlaggebend für eine adäquate Entwicklung des gastrointestinalen Immunsystems und der intestinalen morphologischen Strukturen.

Bakterien unterstützen die Verdauung, indem sie Nahrungsbestandteile abbauen, die der Mensch mit seinen Enzymen nicht aufspalten kann. Dazu zählen vor allem unverdauliche Pflanzenbestandteile – die Ballaststoffe. Bis zu zehn Prozent der täglich aufgenommenen Kalorien werden durch den bakteriellen Abbau von Ballaststoffen durch die Darmbakterien zur Verfügung gestellt. Sie leisten einen Beitrag zur Regulation des Zucker- und Fettstoffwechsels. Beim Abbau von Ballaststoffen produzieren die Darmbakterien sogenannte kurzkettige Fettsäuren (engl. *short chain fatty acids*; SCFA) wie Acetat, Butyrat und Propionat. Diese sind vor allem im Kolon in hohen Konzentrationen zu finden (Abb. 1). Sie werden von den Darmzellen als Energiequelle genutzt und regulieren das Wachstum und die Entwicklung der Darmzellen. Die Wundheilung und die Aufrechthaltung der intestinalen Integrität werden somit durch die Anwesenheit von Produzenten kurzkettiger Fettsäuren nachweislich unterstützt. Neuere wissenschaftliche Ergebnisse zeigen zudem, dass kurzkettige Fettsäuren als Botenstoff zwischen den intestinalen Bakterien und dem Immunsystem fungieren. Die Sekretion kurzkettiger Fettsäuren hat eine entzündungshemmende Wirkung, unter anderem durch die Inhibition von NF-κB Signalwegen.[4]

Unter den kurzkettigen Fettsäuren wird besonders Butyrat aufgrund seiner physiologischen Effekte eine besondere Bedeutung für die Gesundheit unseres Darms zugesprochen. Es wird vermutet, dass das Fehlen beziehungsweise die Reduktion kurzkettiger Fettsäuren einen pathologischen Indikator darstellen könnte. Eigene Daten aus einer Studie in 2017 konnten dies untermauern. Im Rahmen dieser Studie haben wir unter anderem Stuhl- und Blutproben von Patient*innen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) untersucht. Die Analysen zeigten, dass der Stoffwechsel von kurzkettigen Fettsäuren bei diesen Patient*innen deutlich gestört war.[5] Litten die Patient*innen unter einer aktiven Darmentzündung, konnten geringere Butyratwerte im Stuhl nachgewiesen werden. Außerdem konnten wir deutlich machen, dass die Frequenz spezifischer regulatorischer T-Zellen (Tregs) durch die Anwesenheit kurzkettiger Fettsäuren verstärkt wurde. Diese Zellen haben eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung unserer Darmhomöostase und können aufgrund ihrer suppressiven Eigenschaften abnormale Entzündungsreaktionen – wie sie bei CED-Patient*innen vorkommen – abschwächen. Indirekt könnten kurzkettige Fettsäuren daher an wichtigen Darm-immunologischen Prozessen beteiligt sein.

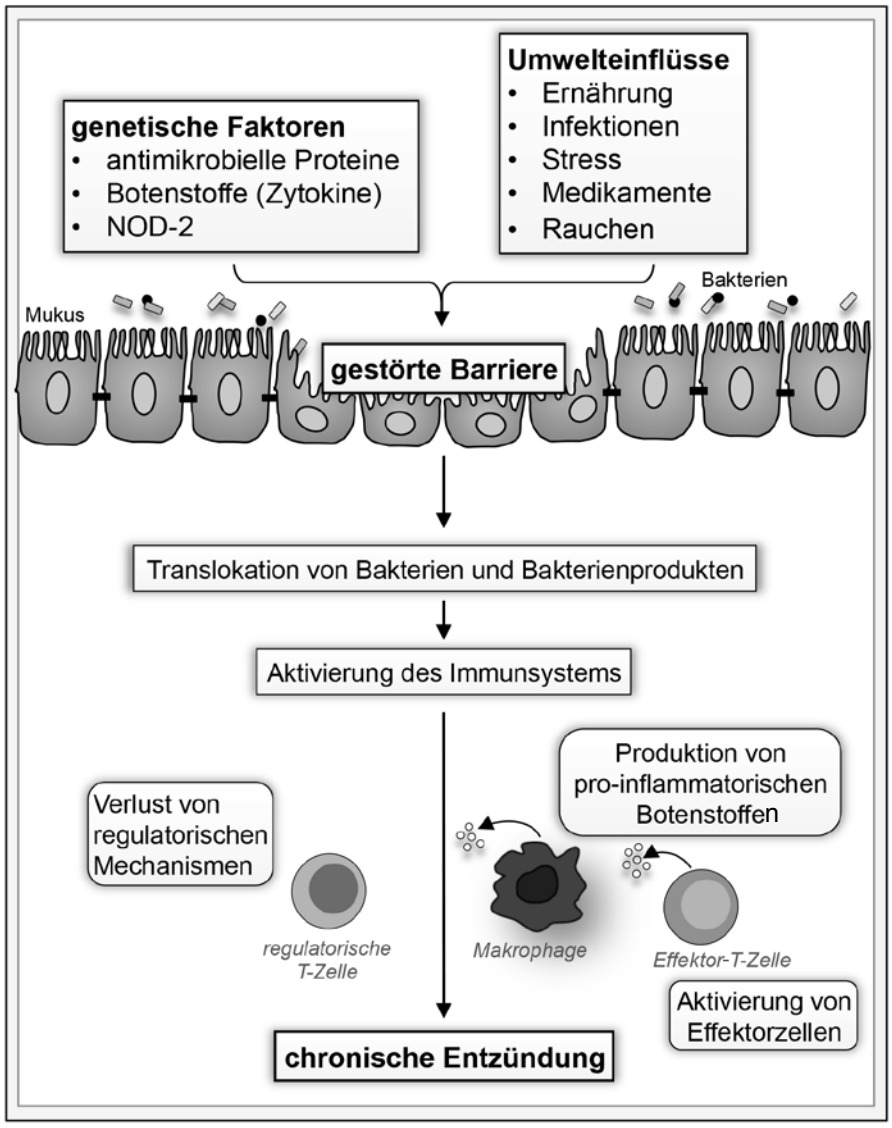
Neben den kurzkettigen Fettsäuren produzieren Darmbakterien auch wichtige Vitamine wie zum Beispiel Vitamin K und B-Vitamine. Darüber hinaus verhindert eine „gesunde“ Mikrobiota, dass potenziell schädliche (fakultativ pathogene) Bakterien, die natürlicherweise im Darm vorkommen, sich unkontrolliert vermehren. Ist der Darm mit „guten“ Bakterien kolonisiert, verdrängen diese die potentiell pathogenen Erreger. Zusätzlich produzieren manche Darmbakterien Abwehrstoffe und hindern die schädlichen Erreger daran, an die Darmwand zu adhärieren. Damit sind Darmbakterien essentiell an der Aufrechterhaltung der Darmbarriere beteiligt. Das ist wichtig, damit keine Erreger oder Schadstoffe durch die Darmwand hindurch ins Blut gelangen.

Die Mikrobiota stimuliert aber auch das darmeigene Immunsystem, und umgekehrt beeinflusst das Immunsystem die Zusammensetzung der Mikrobiota. Das gastrointestinale Immunsystem hat dabei die Aufgabe, eine physiologische Toleranz gegenüber dem eigenen Mikrobiom zu vermitteln und gleichzeitig gegen potenzielle Pathogene eine effektive und protektive Immunantwort zu etablieren. Um für die Unterscheidung zwischen „gut“ und „böse“ gewappnet zu sein, muss das Immunsystem tagtäglich trainiert werden. Wenn die Unterscheidung zwischen schädlichen und nicht-schädlichen Faktoren nicht funktioniert, kann sich zum Beispiel auch eine Autoimmunerkrankung entwickeln. Dann greift das Immunsystem körpereigene Strukturen an.

Eine dauerhafte Störung des Darmökosystems, zum Beispiel durch eine vermehrte Antibiotikaexposition, kann zur Dysbiose und zur Störung einer homöostatischen Mikrobiom-Wirt-Interaktion führen. Dysbiose ist eine pathophysiologisch relevante Veränderung in der Zusammensetzung und Aktivität des Mikrobioms.[1] Es ist naheliegend, dass eine gestörte Mikrobiota zunächst im Darm zu Problemen wie Bauchschmerzen, Durchfall oder Blähungen führt. Darüber hinaus wirkt sich eine gestörte mikrobielle Komposition aber auch negativ auf das Immunsystem aus. Die geschwächte Abwehr hat dann zur Folge, dass Betroffene besonders anfällig für Infektionen sind. Heute weiß man, dass das Darmmikrobiom zum Beispiel auch bei Patient*innen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa oder auch bei Patient*innen mit Darmkrebs gestört ist.

**Was sind chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED)?**

Fast jeder ist im Laufe seines Lebens mindestens einmal von einer Darmerkrankung betroffen. Meist wird sie durch eine Lebensmittelunverträglichkeit, Bakterien oder Viren ausgelöst und verursacht Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Durchfall, die typischerweise nach ein bis zwei Wochen abklingen und keine Folgeerscheinungen hinterlassen. Anders ist dies bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Sie unterscheiden sich von den anderen Darmerkrankungen durch chronisch-rezidivierende, entzündliche Krankheitsschübe, die ohne einen offensichtlichen äußeren Anlass auftreten. Die beiden häufigsten CED sind Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (Box 2). Beide Krankheitsbilder werden erst seit Beginn des 20. Jahrhunderts intensiver beobachtet. Die Zahl der Erkrankungen nimmt kontinuierlich zu; vor allem in




(3) **Konzept zur Entstehung und Entwicklung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED).**
Genetische Prädisposition und Umweltfaktoren können die intestinale Integrität stören, indem sie die Barrierefunktion der Epithelzellen beeinträchtigen. Folglich gelangen Bakterien und bakterielle Bestandteile ins mukosale Gewebe und aktivieren das dortige Immunsystem (vor allem Makrophagen und Effektor-T-Zellen). Es kommt zu Verlusten von regulatorischen Mechanismen. Dies kann schließlich zu einer gestörten Balance zwischen pro- und anti-inflammatorischen Immunantworten führen und sich letztlich in chronischen Entzündungsreaktionen im Darm manifestieren.
Quelle: modifiziert nach Neurath MF: Cytokines in inflammatory bowel disease. Nature Reviews Immunology. 14/ 2014, 329–342

Nordeuropa sind immer mehr Menschen betroffen – in Deutschland derzeit ungefähr 400.000 Menschen. Männer und Frauen erkranken mit etwa gleicher Häufigkeit. Besonders häufig manifestieren sich die Erkrankungen zum ersten Mal im Alter von 15 bis 35 Jahren.[6,7]

Morbus Crohn zeichnet sich durch diskontinuierliche und transmurale, das heißt durch alle Darmgewebsschichten verlaufende Entzündungen im gesamten Gastrointestinaltrakt aus, während die Entzündungspathologie der Colitis ulcerosa auf die Mukosa des Dickdarms beschränkt ist. CED-Patient*innen haben ein erhöhtes Risiko, an Darmkrebs zu erkranken. Ursachen sind vermutlich die anhaltenden Entzündungsprozesse in der Darmschleimhaut, die eine Entartung von Zellen und damit von Krebs begünstigen. Zudem scheint auch die Mikrobiota mitverantwortlich für die Karzinogenese zu sein.

Die Ätiologie beider Erkrankungen ist multifaktoriell und setzt sich zusammen aus einer Störung folgender Faktoren:

- Fehlregulationen des intestinalen Immunsystems
- genetische Prädispositionen
- An- oder Abwesenheit bestimmter bakterieller Stämme
- Umwelteinflüsse, wie zum Beispiel Ernährung und Medikation

All diese Faktoren resultieren in einer komplexen Störung der intestinalen Barriere mit anhaltenden Entzündungsprozessen (Abb. 3).

Die Gewebeschädigung der Darmschleimhaut bei CED wird durch eine unkontrollierte Immunzellaktivierung gegen normale Bestandteile des Darminhaltes ausgelöst. In der Folge einer durchlässigen epithelialen Barriere dringen Antigene in das subepitheliale Gewebe, die Lamina propria, ein und aktivieren dort die zelluläre Immunabwehr. Mit der Präsentation bestimmter Antigene durch Makrophagen oder dendritische Zellen kommt es zur Aktivierung und Differenzierung von T-Lymphozyten. Proinflammatorische Botenstoffe sorgen dabei für die Kommunikation zwischen den Beteiligten der zellulären Immunabwehr. Diese Botenstoffe verursachen auch eine Rekrutierung von Leukozyten aus dem Blut- sowie Lymphsystem in das Entzündungsareal. Hinzu kommt eine genetische Fehlregulierung durch bestimmte Mutationen. Beispielsweise haben etwa 50 Prozent der Morbus Crohn-Patient*innen Mutationen im NOD-2-Gen, das für eine Mustererkennung bakterieller Bestandteile codiert. Dadurch werden Bestandteile des eigenen Mikrobioms fälschlich als fremd erkannt. Diesen Prozess bezeichnet man auch als immunologischen Toleranzverlust. Als Ergebnis einer überaktivierten autoimmunen Entzündung kommt es zur dauerhaften Gewebeschädigung.

Da die Erkrankungen zurzeit noch nicht geheilt werden können, ist eine Verbesserung des subjektiven Wohlbefindens und der Lebensqualität der Betroffenen eines der wichtigsten Ziele der Therapie. Im Vordergrund der medikamentösen Therapie steht zurzeit die Behandlung mit entzündungshemmenden/immunmodulatorischen Medikamenten. Tierexperimentelle Modelle haben gezeigt, dass die Behandlung mit Antibiotika oder die keimfreie Haltung der Tiere zu einer deutlichen Reduktion der Entzündung und der damit assoziierten Karzinogene führt.[1] Diese Beobachtungen stellen Meilensteine für das Verständnis der Rolle des Mikrobioms bei der Entstehung von CED dar. Neuere Studien belegen, dass auch bei Patient*innen mit CED eine Verschiebung in der Zusammensetzung des Mikrobioms zu beobachten ist. Interessanterweise gibt es bakterielle Veränderungen, die jeweils eher Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa zuzuordnen sind; andere dagegen stehen eher allgemein im Zusammenhang mit CED. Die konsequenteste Veränderung, die bei CED auftritt, ist eine Abnahme in der Biodiversität, das heißt in der Artenvielfalt. Dies äußert sich vor allem in der Abnahme an Stämmen im Phylum Firmicutes und der Zunahme im Phylum Bacteroidetes. Die Veränderungen in der Zusammensetzung der Mikrobiota bringen auch funktionelle Konsequenzen mit sich. Mikrobiom und Stoffwechselanalysen im Stuhl von CED-Patient*innen haben gezeigt, dass die Störung des Mikrobioms oft zu einer Anreicherung von Wirtsmetaboliten und einer Abnahme von mikrobiellen Stoffwechselprodukten wie zum Beispiel kurzkettigen Fettsäuren führt. Diese kurzkettigen Fettsäuren werden aber im Darm dringend benötigt, denn sie sind beispielsweise für die Energieversorgung spezieller Darmzellen sowie für die Produktion der schützenden Darmschleimhaut essentiell. Zusammenfassend kann man sagen, dass eine Veränderung der mikrobiellen Darmstruktur zu Stoffwechselstörungen mit erheblichen Beeinträchtigungen führen kann. Daher stellt die Modulation der Darm-Mikrobiota durch Ernährung, Antibiotika und Probiotika, zumindest theoretisch, einen vielversprechenden therapeutischen Ansatz bei der Behandlung von CED dar.[1]

**Beeinflussen Infektionen den Verlauf von CED?**

Patient*innen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen weisen gegenüber der Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko für Infektionen auf. Weil bei CED oft immunsuppressive beziehungsweise immunmodulatorische Medikamente eingesetzt werden, welche die Funktionen der Immunabwehr dämpfen, sind Infektionen häufig auch Folge der Therapie. Je stärker das Ausmaß der medikamentösen Immunsuppression, desto höher das Infektionsrisiko. Beispiele hierfür sind bakterielle Lungenentzündungen, Influenza-Infektionen oder auch bakterielle Harnwegsinfekte. Neben der erhöhten Anfälligkeit bei CED-Patient*innen verlaufen die Infektionen oft auch schwerer und langwieriger als bei Patient*innen mit intaktem Immunsystem.

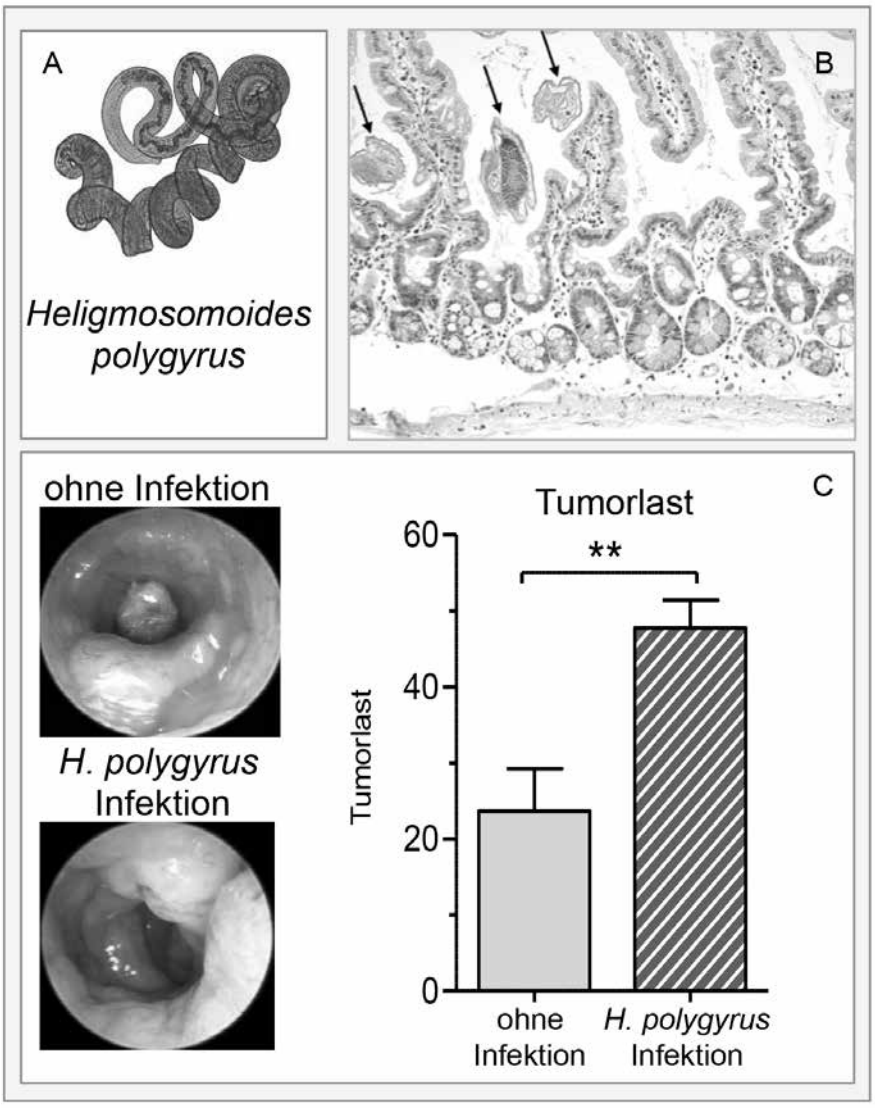
CED-Patient*innen sind zudem für Infektionen mit Erregern, die bei Menschen mit normalem Immunsystem keine oder nur geringe Krankheitserscheinungen hervorrufen, besonders anfällig. Solche Infektionen werden als „opportunistische“ Infektionen bezeichnet. Hierzu zählen beispielsweise die Infektion von Mund und Rachen mit dem Hefepilz Candida. Eine weitere Gefahr von immunsuppressiven Therapien besteht in der möglichen Reaktivierung von im Körper bereits vorhandenen, vor Immunsuppression klinisch aber inapparenten Infektionen. Beispiele für solche Infektionen sind die Reaktivierung des Windpockenvirus in Form der Gürtelrose, wiederkehrende und schwer verlaufende orale oder genitale Herpesinfektionen, die Reaktivierung einer chronischen Hepatitis B und die Aktivierung einer latenten Tuberkulose.[8]

Infektionen mit *Clostridium (C.) difficile* stellen ein sehr anschauliches Beispiel dafür dar, wie die Einnahme bestimmter Medikamente und ein geschwächtes Immunsystem bakterielle Infektionen begünstigen können. *C. difficile* ist ein Gram-positives anaerobes Bakterium, das bei gesunden Menschen große Schwierigkeiten hat, ökologische Nischen im Gastrointestinaltrakt zu finden, denn im Regelfall wird ihr Wachstum durch „gute“ kommensale Bakterien unterdrückt. Die Manipulation der intestinalen mikrobiellen Gemeinschaft durch die Einnahme von Antibiotika oder Protonenpumpen-Inhibitoren in Kombination mit langen Krankenhausaufenthalten begünstigt das Wachstum von *C. difficile*. Das Krankheitsspektrum einer *C. difficile*-Infektion unterscheidet sich nicht sonderlich von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Daher spricht man bei *C. difficile*-Infektion auch von einer bakteriell-vermittelten Colitis. Interessanterweise sind CED-Patient*innen eine große Risikogruppe für *C. difficile*-Infektionen. Die Inzidenz liegt zwischen 5,1 Prozent und 16,7 Prozent.[9] Der genaue Grund für dieses erhöhte Risiko ist noch nicht eindeutig verstanden. Am wahrscheinlichsten aber sind die intestinale Dysbiose und die gestörten Immunantworten von CED-Patient*innen für den Ausbruch dieser Infektionen verantwortlich. Unglücklicherweise verschlimmern die sich überlappenden Symptome beider Erkrankungen zusätzlich die Risiken für Komplikationen und erhöhen in vielen Fällen den therapeutischen Aufwand.

Wie so oft, werden auch bei den *C. difficile*-Infektionen Ursachen mit Ursachen bekämpft. Häufig greift man daher zu einer Kombination aus Antibiotika, die jedoch oftmals zu rezidivierenden Infektionen führt. Eine ungewöhnliche, aber sehr effektive therapeutische Lösung bei rezidivierenden *C. difficile*-Infektionen stellt die Stuhltransplantation (auch fäkaler Mikrobiomtransfer; FMT) dar. Die Idee dahinter ist, Faeces oder fäkale Bestandteile einer*s gesunden Spender*in in den Gastrointestinaltrakt der*s Patient*in einzuführen, um so das bakterielle Gleichgewicht im Darm wiederherzustellen. Der Therapieerfolg von FMT bei wiederkehrenden *C. difficile*-Infektionen liegt bei über 90 Prozent und stellt daher eine scheinbar sehr effektive, schnelle und vergleichsweise kostengünstige Heilungsmethode dar. Fäkale Bakterientherapien scheinen auch bei CED-Patient*innen, die an *C. difficile*-Infektionen erkranken, wirkungsvoll zu sein. Unglücklicherweise berichten diese Patient*innen jedoch nach der Therapie von zunehmenden intestinalen Entzündungsschüben.[9]

Unabhängig davon scheint FMT dennoch eine vielversprechende Therapieform bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen zu sein, auch wenn derzeit nur wenige Daten die tatsächliche Effektivität von FMT bei CED untermauern. In einer vielversprechenden Fallstudie von 2015 beispielsweise konnte gezeigt werden, dass der Transfer von Stuhl einer*s bestimmten Spender*in nach sechs Wochen zur Remission bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa führte.[1] Andere Studien, die an diesen Erfolg anknüpfen wollten, scheiterten hingegen. Diese scheinbar paradoxen Ergebnisse untermauern die Komplexität dieser Therapieform und verhindern derzeit die routinemäßige Anwendung in der Praxis, denn aus wissenschaftlicher Sicht sind die Wirkungsspektren der Bakteriotherapie und mögliche Langzeitfolgen noch völlig unbekannt. Nichtsdestotrotz wird sich in naher Zukunft sicherlich unsere Sichtweise von Bakterien als rein krankheitsbringende Pathogene, hin zu effektiven Helfern, die den Erhalt unserer Gesundheit unterstützen, ändern. Die Forschung in diesem Bereich steckt allerdings noch in ihren Kinderschuhen, und FMT ist vermutlich nur der Anfang. In Zukunft wird sich also zeigen müssen, welche bakteriellen Stämme oder bakteriellen Bestandteile sich als tatsächlich nützlich für die Behandlung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und anderen Erkrankungen erweisen.

Um besser zu verstehen, wie verschiedene mikrobielle Gemeinschaften die Anfälligkeit des Wirts gegenüber Infektionen beeinflussen, greifen Forscher*innen gerne auf Mausmodelle zurück. Das *Citrobacter (C.) rodentium*-Infektionsmodell ist zum Beispiel eine gut etablierte Methode, um Mechanismen einer bakteriell-induzierten Colitis im Mausmodell zu studieren.[10] *C. rodentium* ist eng verwandt mit *Escherichia coli* und gehört somit zu den Enterobacteriacae. Die Kolonisierung des Darms wird durch das Bakterium mittels eines sogenannten „attaching/effacing“ (A/E)-Läsionsmechanismus durchgeführt. Dieser Mechanismus wird vom Bakterium verwendet, um sich an der apikalen Oberfläche der Enterozyten festzusetzen. Die Infektion, die durch *C. rodentium* verursacht wird, ist nicht-invasiv und betrifft vornehmlich die epitheliale Oberfläche im




(4) **Die Infektion mit Heligmosomoides (H.) polygyrus verändert den Verlauf von Darmkrebs.**
Mäuse wurden mit dem Parasiten H. polygyrus (A) infiziert und einem Protokoll zur Induktion von Darmkrebs unterzogen. (B) Histologische Aufnahmen des Dünndarms. Die Pfeile kennzeichnen die Parasiten im Darmgewebe. (C) 10 Wochen nach der Tumorinduktion wurden koloskopische Untersuchungen durchgeführt und die Tumorlast im Darm bestimmt. Die statistische Signifikanz zwischen den Gruppen wurde mit Hilfe des students T-test analysiert. ** $p < 0{,}01$
Quelle: modifiziert nach Pastille E et al.: Intestinal helminth infection drives carcinogenesis in colitis-associated colon cancer. PLoS Pathog. 2017, 13(9):e1006649.

Kolon. Nach einer Infektion mit *C. rodentium* entwickeln die Mäuse eine Colitis, die durch eine starke Dysbiose gekennzeichnet ist. Mit diesem Modell kann man intestinale Entzündungsreaktionen während einer Colitis im Detail studieren, insbesondere die Interaktionen zwischen dem intestinalen Immunsystem, der Mikrobiota und den pathogenen Erregern. Wir konnten mithilfe dieses Mausmodells zeigen, dass die Infektion mit einem enteropathogenen Erreger zu einer einer massiven Ausschüttung des antiinflammatorischen Botenstoffs Interleukin-10 im Kolon führt, was für die Kontrolle der Immunantwort wichtig ist.[11] Infiziert man dagegen Mäuse, die kein Interleukin-10 produzieren können, führt dies zu einer massiven Kolonisierung des Darms mit *C. rodentium* und einer unkontrollierbaren bakteriellen Infektion. Inwieweit die durch die Infektion veränderte Darm-Mikrobiota für dieses Phänomen mitverantwortlich ist, ist Gegenstand unserer aktuellen Forschung.

Damit Infektionen mit krankmachenden Mikroorganismen erst gar nicht entstehen, sollten CED-Betroffene insgesamt gewisse Hygieneregeln einhalten. Doch, wie so oft, gibt es vermutlich auch bei der Hygiene eine Kehrseite der Medaille. In den industrialisierten Ländern kommt es zu einer massiven Zunahme von Allergien, Autoimmunerkrankungen und chronisch-entzündlichen Erkrankungen. Als eine mögliche Ursache dieses Phänomens wurde die „Hygiene-Hypothese“ formuliert.[12] Die tiefgreifenden Veränderungen im Gesundheitswesen und in unserer Umwelt haben in den zivilisierten Ländern zu einer Art Sterilisierung der Lebensräume geführt. Unser Immunsystem wird deshalb während der Kindheit mit immer weniger Antigenen von bakteriellen, parasitären und viralen Erregern konfrontiert. Diese zunehmende Sauberkeit übt gemäß der Hygiene-Hypothese einen negativen Einfluss auf die Entwicklung

eines ausgewogenen Immunsystems aus und führt dazu, dass sich das Immunsystem gegen unser eigenes Gewebe oder andere, eigentlich harmlose Stoffe, wie Pollen und Nahrungsmittel, richtet. Der Rückgang der Infektionskrankheiten in einer Gesellschaft führt demnach gleichzeitig zu einer Zunahme der immunologischen Erkrankungen. Die Hygiene-Hypothese wird unter anderem von epidemiologischen Daten gestützt. Es wurde beobachtet, dass Stadtkinder durch den fehlenden Kontakt mit alltäglichen Krankheitserregern ein erhöhtes Risiko aufweisen, allergische Erkrankungen zu entwickeln. Vor allem das Aufwachsen auf einem Bauernhof scheint sich positiv auf die Entwicklung eines gesunden Immunsystems auszuwirken. Auch bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wurde dem Landleben eine „protektive Eigenschaft" zugewiesen, denn in ländlichen Regionen kommen weniger CED vor als in Städten. Übereinstimmend treten chronisch-entzündliche Darmerkrankungen weltweit größtenteils in den entwickelten Industriestaaten mit hohen Hygienestandards auf. In den Entwicklungsländern Afrikas und Südamerikas hingegen, in denen es eine hohe Durchseuchung der Bevölkerung mit Parasiten wie zum Beispiel mit Helminthen (Würmer) des Magen-Darm-Traktes gibt, stellen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa seltene Erkrankungen dar. Die Idee, dass umgekehrt eine gezielte Infektion mit Helminthen als Therapie bei CED eingesetzt und Krankheitssymptome lindern könnte, beschäftigt daher seit vielen Jahren immer mehr Mediziner*innen und Biolog*innen. In den letzten Jahren sind somit eine Reihe von Helminthen-Mausmodellen etabliert worden, um die durch die Parasiten hervorgerufene Immunantwort zu charakterisieren. Es wurde gezeigt, dass Helminthen das Immunsystem und die Mikrobiota ihrer Wirte modulieren. Im Gegensatz zu Infektionen mit Bakterien, Viren oder Pilzen, induzieren Helminthen eine Th2-Immunantwort, die durch Eosinophile, erhöhte IgE-Werte und die Produktion von Th2-assoziierten Botenstoffen wie Interleukin-4, Interleukin-5 und Interleukin-13 gekennzeichnet ist. Diese Immunreaktion ist nicht nur eine Abwehrreaktion gegen den Wurmbefall, sondern wirkt auch hemmend auf die Th1-Immunantworten, die wiederum Entzündungsreaktionen begünstigen. Zusätzlich etabliert der Parasit durch die Sekretion von Botenstoffen ein immunsuppressives Milieu aus regulatorischen T-Zellen, alternativ aktivierten Makrophagen und den antiinflammatorischen Botenstoffen wie Interleukin-10 und *transforming growth factor beta* (TGF-β).[13] Inwieweit die Veränderung der Mikrobiota durch die Wurminfektion an der Modulation des Immunsystems beteiligt ist, ist Gegenstand derzeitiger Forschung. Nichtdestotrotz entsteht durch die Helminthen-Wirt-Interaktion ein Gleichgewicht zwischen proentzündlichen und antientzündlichen Faktoren. Eine Wurminfektion könnte daher das Zünglein an der Waage sein, um das Gleichgewicht zwischen Th1 und Th2 im Normbereich zu halten.

Diesen wegweisenden immunologischen Studien folgte eine Vielzahl von Versuchen, in denen Mäuse mit Würmern infiziert oder mit Wurmkomponenten behandelt wurden. Dabei wurde festgestellt, dass sowohl der Kontakt mit lebenden Parasiten als auch mit Parasitenmaterial verschiedenste Entzündungsreaktionen modulieren kann. Behandelte Mäuse hatten unter anderem schwächere Allergien oder eine weniger starke Colitis als entsprechende Kontrolltiere. In vielen Fällen war die schwächere Entzündungsreaktion auf den Botenstoff Interleukin-10 zurückführbar. Auch regulatorische T-Zellen und immunmodulierende dendritische Zellen sowie regulatorische Makrophagen wurden als Wirkprinzipien identifiziert. Es ist aber wichtig zu betonen,

**Terminologie**

*Mikrobiota*: Gesamtheit der uns besiedelnden Mikroorganismen (Bakterien, Viren, Pilze, Eukaryoten und Archaeen)

*Mikrobiom*: Gesamtheit aller Gene der uns besiedelnden Mikroorganismen

*kommensale Darmbakterien*: Organismen, die sich von unserer Nahrung ernähren, ohne uns dabei zu schaden

*spp.*: Abkürzung für species pluralis. *Bifidobacterium* spp. bedeutet, dass mindestens zwei verschiedene, nicht bestimmte Arten der Gattung Bifidobacterium vorhanden sind.

*Dysbiose*: Gestörtes Gleichgewicht zwischen Bakterienarten im Darm

*Probiotika*: Lebendige Mikroorganismen, die nach Verabreichung eine positive Wirkung auf unsere Gesundheit haben.

**Fakten zu Morbus Crohn und Colitis ulcerosa[6]**

*Gemeinsame Symptome*: Durchfall, Krämpfe, Fieber, Gewichtsverlust

**Morbus Crohn**

*Inzidenz*: 3,1 bis 20,2 Fälle pro 100.000 Individuen pro Jahr

*Lokalisation*: Gesamter Gastrointestinaltrakt, hauptsächlich aber distales Ileum und Kolon

*Pathologie*: Diskontinuierlich mit unregelmäßigen Entzündungsherden

*Histologie*: Transmural (alle Schichten des Darms)

*Mögl. Folgen*: Verengung von Blutgefäßen, Abszesse, Fisteln, selten Darmkrebs

**Colitis ulcerosa**

*Inzidenz:* 2,2 bis 19,2 Fälle pro 100.000 Individuen pro Jahr

*Lokalisation*: Kolon

*Pathologie*: Durchgehende Entzündung ausgehend vom Rektum

*Histologie*: Oberflächliche Entzündung (Mukosa)

*Mögl. Folgen*: Starkes Bluten, toxisches Megacolon, Darmdurchbruch, Darmkrebs

Astrid M. Westendorf. Foto: Vladimir Unkovic

dass nicht in allen Maus-Studien zur Wurmtherapie ein positiver Effekt auf den Krankheitsverlauf festgestellt werden konnte. *Heligmosomoides polygyrus* ist ein natürlicher Maus-Magen-Darm-Wurm, der große Homologien mit den vorherrschenden menschlichen Wurmparasiten aufweist. Wir können in einer aktuellen Studie zeigen, dass die immunmodulierende Wirkung der Parasiten den Verlauf von entzündungsvermitteltem Darmkrebs im Mausmodell verschlechtern kann (Abb. 4).[13] Detaillierte Untersuchungen dazu haben ergeben, dass die Infektion mit dem Parasiten nicht nur zu einer Anreicherung von regulatorischen T-Zellen führt, sondern auch zur Ausschüttung entzündungsfördernder Botenstoffe im Kolon, die die Karzinogenese fördern.

Die Daten aus den Mausmodellen haben dennoch motiviert, die Übertragbarkeit auf den Menschen zu überprüfen. Wissenschaftler*innen aus den USA haben dazu Anfang 2000 Pionierarbeit geleistet. Sie verabreichten Patient*innen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, die auf die konventionelle Therapie nicht ansprachen, mehrere tausend Eier des Schweinepeitschenwurms (*Trichuris suis*). Diese schlüpfen im menschlichen Körper und sterben nach zwei Tagen wieder ab, da ihnen die Voraussetzungen fehlen, länger im Menschen zu überleben. Dabei werden Botenstoffe und Parasitenbestandteile freigesetzt, die das Immunsystem des Wirtes modulieren können. Interessanterweise zeigten diese Studien ein überraschend gutes Ergebnis. Sowohl bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa wie auch bei Morbus Crohn-Patient*innen verbesserte sich die Erkrankung im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Allerdings wurden zwei größere, Placebo-kontrollierte klinische Studien zur Wirkung von *Trichuris suis*-Eiern auf Morbus Crohn in Europa beziehungsweise den USA wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen. Sie umfassten 252 beziehungsweise 212 Patient*innen mit milder bis moderater Ausprägung der Krankheit. Die Therapie verbesserte das Krankheitsbild, allerdings trat auch in den Placebo-Gruppen bei über 40 Prozent der Patient*innen ein positiver Effekt auf. Aufgrund dieser außergewöhnlich hohen Placebo-Wirkung waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Wurm- und Placebo-Gruppe festzustellen.[14,15] Die Gründe hierfür können vielfältig sein und sind nicht abschließend geklärt. Die Praxis zeigt, dass die Wurmtherapie sicherlich nicht jedem Menschen gleichermaßen helfen kann, da nicht jede Person in gleicher Weise auf die von Wurmlarven ausgesendeten Signale zur Immunsuppression anspricht. Auch ist nicht von vornherein zu erwarten, dass sich das Immunsystem durch die Würmer dauerhaft modulieren lässt, vielmehr könnte es sich um einen vorübergehenden Effekt handeln. Voraussetzung für den therapeutischen Einsatz von Würmern oder Wurmeiern ist allerdings ein detailliertes Verständnis des Infektionswegs und der Wechselwirkung mit dem intestinalen Immunsystem. Ein sehr interessanter Aspekt ist zudem, welche Rolle die intestinale Mikrobiota bei diesem Wechselspiel einnimmt. Davon abgesehen wurden mittlerweile molekular definierte Wirkstoffe aus parasitischen Würmern in Mausmodellen identifiziert. In aufwendigen Experimenten wurden die Wirkmechanismen und die Zielstrukturen dieser Wirkstoffe im Immunsystem der Mäuse bestimmt. Dabei sind hoch potente Moleküle beschrieben worden, die zurzeit für den Einsatz an Patient*innen geprüft werden. Wenn es gelänge, mit diesen Wirkstoffen ganz spezifisch bestimmte unerwünschte Immunantworten zu modulieren, könnte man den Ansatz der Infektion umgehen und einen genau definierten und eleganten Weg der Therapie von Autoimmunerkrankungen wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa erschließen.

**Fazit**

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die intestinale Mikrobiota einen entscheidenden Einfluss auf unser Wohlbefinden hat – sowohl positiv als auch negativ. Ob die Mikrobiota nun Teil des Problems oder die Lösung bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ist, lässt sich nicht pauschal beantworten; vermutlich trifft beides zu. Obwohl die Vielzahl an wissenschaftlichen Veröffentlichungen suggeriert, dass sich unser Wissen auf diesem Gebiet in den letzten zehn Jahren exponentiell erweitert hat, steht die Forschung nach wie vor am Anfang. Intensive, fortlaufende Untersuchungen in der Zukunft werden zeigen, in wie weit wir die intestinale Mikrobiota und andere Mikroben zu unseren Gunsten nutzen werden.

**Summary**

The human intestine is colonized by a multitude of microbes such as bacteria, viruses, archaea, fungi and other eukaryotes. It is a complex and dynamic ecosystem established during the first years of life. The availability of new sequencing technologies and bioinformatic methods has made it possible to analyze the human microbiome quickly and affordably at the molecular level. These molecular analyses of the 16S-ribosomal RNA have increased previous culture-dependent estimates of the total microbiota from 200 to 300 species to up to 1800 genera with up to 36,000 species. Importantly, the microbial composition can be influenced by various factors such as nutrition, stress and medication. Therefore, the exact composition of intestinal microbiota is as unique as the fingerprint. Inflammatory bowel diseases (IBD), including ulcerative colitis and Crohn's disease, are chronic and relapsing inflammatory disorders

of the intestine. Although their incidence is increasing globally, the precise etiology remains unclear, and a cure for IBD has yet to be discovered. The most accepted hypothesis of IBD pathogenesis is that complex interactions between genetics, environmental factors, the microbiota, and the host immune system lead to aberrant immune responses and chronic intestinal inflammation. Recent studies have shown that a shift in the composition of the microbiome can also be observed in patients with chronic inflammatory bowel diseases. In addition, the incidence of intestinal infections has increased over the past 15 years among hospitalized IBD patients, primarily driven by Clostridium difficile infections. Thus, fecal microbial transplantation (FMT) is currently emerging as one of the more promising microbiome-modulating IBD therapies. It cannot be answered in general terms whether the microbiota is friend or foe of IBD; presumably both is true. Prospective studies that are focusing on the gut microbial composition, the epithelial integrity and the mucosal immune system in IBD are therefore warranted to shed light on this question in more detail. Although the large number of scientific publications suggests that our knowledge in this field has exponentially expanded over the past 10 years, research is still in its infancy. Intensive ongoing research in the future will show to what extent we will use the modulation of the intestinal microbiota for human health.

---

*Anmerkungen/Literatur*

1) Ishiguro E, Haskey N, Campbell K: Gut microbiota – Interactive Effects on Nutrition and Health. Academic Press. Elsevier Inc. United Kingdom, 2018, 208
2) Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C: The healthy human microbiome. Genome Medicine. 8/ 2016, doi: 10.1186/s13073-016-0307-y
3) Mowat AM, Agace WW: Regional specialization within the intestinal immune system. Nature Reviews Immunology. 14/2014, 667–685
4) Thorburn AN, Macia L, Mackay CR: Diet, Metabolites, and "Western-Lifestyle" Inflammatory Diseases. Immunity, 6/2014, 833–842
5) Adamczyk A, Gageik D, Frede A, Pastille E, Hansen W, Rueffer A, Buer J, Büning J, Langhorst J, Westendorf AM: Differential expression of GPR15 on T cells during ulcerative colitis. JCI Insight. 2/2017, e90585
6) Marsal J, Agace WW: Targeting T-cell migration in inflammatory bowel disease. Journal of Internal Medicine. 2012, doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02588.x.
7) Neurath MF: Cytokines in inflammatory bowel disease. Nature Reviews Immunology. 14/ 2014, 329–342
8) Epple HJ: Infektionen bei CED. Bauchredner, BR1/ 2011, 46–49
9) D'Aoust J, Battat R, Bessissow T: Management of inflammatory bowel disease with Clostridium difficile infection. World Journal of Gastroenterology. 23/ 2017, 4986–5003
10) Meiners J, Palmieri V, Klopfleisch R, Ebel JF, Japtok L, Schumacher F, Yusuf AM, Becker KA, Zöller J, Hose M, Kleuser B, Hermann DM, Kolesnick RN, Buer J, Hansen W, Westendorf AM: Intestinal Acid Sphingomyelinase Protects From Severe Pathogen-Driven Colitis. Frontiers in Immunology. 2019, 10:1386
11) Seiffart V, Zoeller J, Klopfleisch R, Wadwa M, Hansen W, Buer J, Riedel C, Westendorf AM: IL10-Deficiency in CD4+ T Cells Exacerbates the IFN-γ and IL17 Response During Bacteria Induced Colitis. Cellular Physiology and Biochemistry. 36/ 2015, 1259–1273
12) Strachan DP: Hay fever, hygiene, and household size. British Medical Journal. 1989;299: 1259-60
13) Pastille E, Frede A, McSorley HJ, Gräb J, Adamczyk A, Kollenda S, Hansen W, Epple M, Buer J, Maizels RM, Klopfleisch R, Westendorf AM: Intestinal helminth infection drives carcinogenesis in colitis-associated colon cancer. PLoS Pathog. 2017, 13(9):e1006649
14) Summers RW, Elliott DE, Urban JF Jr, Thompson RA, Weinstock JV: Trichuris suis therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. Gastroenterology. 2005 Apr;128(4):825–32
15) Summers RW, Elliott DE, Urban JF Jr, Thompson R, Weinstock JV. Trichuris suis therapy in Crohn's disease. Gut. 2005 Jan;54(1):87–90

*Die Autorinnen*

**Alexandra Adamczyk** studierte von 2008 bis 2013 Medizinische Biologie an der Universität Duisburg-Essen. 2013 forschte sie im Rahmen ihrer Masterarbeit am National Institute for Medical Research in London und beendete 2013 ihr Masterstudium mit Auszeichnung. Von 2013 bis 2017 verfasste sie ihre Doktorarbeit am Institut für Medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums in Essen, die sie mit summa cum laude abschloss. Während ihres Promotionsstudiums war sie Mitglied des DFG-geförderten Graduiertenkollegs 1949 (Immunantwort in Infektionskrankheiten – Regulation zwischen angeborener und erworbener Immunität). Für ihre außerordentlichen Leistungen im Rahmen ihrer Doktorarbeit erhielt sie 2017 den Scientific Excellence Award des GRK 1949. Außerdem wurde sie 2016 mit dem Nachwuchsförderpreis der Deutschen Gesellschaft für Mukosale Immunologie und Mikrobiom (DGMIM) e.V. ausgezeichnet. Im Anschluss an ihre Promotion bewarb sich Alexandra Adamczyk 2017 erfolgreich um ein Stipendium des Nachwuchsförderungsprogramm (BIOME Postdoctoral Excellence Programm; BIOME-PEP) der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen. Seither arbeitet sie als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Medizinische Mikrobiologie der Medizinischen Fakultät an der Universität Duisburg-Essen. Sie ist assoziiertes Mitglied des GRK 1949 und forscht aktiv im Bereich der mukosalen Immunologie und Infektionsimmunologie.

**Astrid M. Westendorf** ist Professorin für Infektionsimmunologie an der Universität Duisburg-Essen. Nach ihrer Promotion in Biologie am Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung/Technische Universität Braunschweig im Jahr 2004, ging sie 2006 als Postdoc an das National Institute for Medical Research in London. 2008 nahm sie die Position als Juniorprofessorin für Mukosale Immunologie an der Universität Duisburg-Essen an, wo sie im Jahr 2012 als Professorin auf den Lehrstuhl für Infektionsimmunologie berufen wurde. Seit 2014 ist sie Sprecherin des DFG-geförderten Graduiertenkollegs „Immune Response in Infectious Diseases – Regulation between Innate and Adaptive Immunity" und gewähltes Mitglied der Forschungskommission der Universität Duisburg-Essen. Wissenschaftlich beschäftigt sie sich mit den Mechanismen, die für die Induktion und Kontrolle von mukosalen Immunantworten verantwortlich sind. Sie entwickelt Nanopartikel-basierte Ansätze zur Modulation des mukosalen Immunsystems und untersucht, inwieweit eine Darmentzündung die Entstehung von Darmkrebs beeinflusst. Für ihre wissenschaftlichen Arbeiten wurde sie 2008 mit dem Robert-Koch-Postdoktorandenpreis ausgezeichnet; 2017 erhielt sie den Preis für „Medizin und Wissenschaft" der Stadt Essen für ihren Beitrag zur interdisziplinären Entwicklung von Nanopartikeln zur Behandlung chronischer Entzündungen.

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT DUISBURG ESSEN

Offen im Denken

ub universitäts bibliothek

Dieser Text wird über DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt. Die hier veröffentlichte Version der E-Publikation kann von einer eventuell ebenfalls veröffentlichten Verlagsversion abweichen.

**DOI:** 10.17185/duepublico/71647
**URN:** urn:nbn:de:hbz:464-20200421-081948-9

Alle Rechte vorbehalten.