

Starthilfe für die Darmflora

Muttermilch nährt nicht nur den Säugling, sie spielt auch eine wichtige Rolle beim Aufbau der Darmflora. Der Physiologe Thierry Hennet hat bei der Erforschung dieser Rolle Überraschendes entdeckt. Von Theo von Däniken

Der Mensch ist ein wunderbares Zusammenspiel von Millionen spezialisierter Zellen, die alle unsere Lebensmechanismen von der Verdauung bis zu den Sinnen in Schwung halten und steuern. Doch im Gesamtsystem «Mensch» sind diese Millionen körpereigenen Zellen nur eine Minderheit: Rund zehnmal mehr Bakterien als der Körper Zellen besitzt, sorgen im menschlichen Verdauungstrakt dafür, dass die Nahrung in Energie für den Körper umgewandelt wird oder Krankheitserreger neutralisiert werden. Dieses – biologisch nicht ganz korrekt – «Darmflora» genannte Bio-

in den Darm. Innert weniger Wochen bildet sich eine äusserst reichhaltige Population, die bis zu 5000 verschiedene Bakterienarten umfasst.

Muttermilch enthält nicht nur Nährstoffe wie die Zuckerarten Glucose und Lactose oder Fette, die direkt in Energie umgewandelt werden können. Sie versorgt den Säugling auch mit biologisch aktiven Proteinen, die als Antikörper gegen Krankheitserreger wirken, oder mit Cytokinen, welche die Immunabwehr anregen. Daneben finden sich in der Muttermilch auch noch rund 200 verschiedene komplexe Zuckermoleküle, so ge-

Als gesichert gilt die Annahme, dass die Oligosaccharide bei der Ausbildung der Darmflora eine Rolle spielen, indem sie die Zusammensetzung der Bakterien beeinflussen, die den Darm kolonisieren. Auf der einen Seite geschieht diese Auswahl über die Energiezufuhr: Bestimmte Bakterien sind fähig, die komplexen Oligosaccharide aufzuspalten und als Energiequellen zu nutzen. Sie werden also ebenfalls durch die Muttermilch genährt, was ihre Verbreitung im Darm begünstigt. Auf der anderen Seite verhindern die Oligosaccharide, dass bestimmte Bakterien an die Darmwand binden und sich so im Darm ausbreiten. Die Bindung der Bakterien an die Zellen der Darmwand geschieht über molekulare Andockstellen an der äussersten Zellschicht. Oligosaccharide bieten nun genau solche Andockstellen an. Bakterien, die an die frei im Darm schwimmenden Oligosaccharide binden, werden mit diesen wieder aus dem Darm gespült. Die Auswahl der Bakterien erfolgt also sowohl positiv, indem die Oligosaccharide Energie für willkommene Bakterien liefern, als auch negativ, indem sie quasi als Abschleppdienst für unerwünschte Bakterienarten agieren.

Fingerabdruck im Darm

Dieser Selektionsprozess ist höchst individuell und führt bei jedem Menschen zu einer anders zusammengesetzten Darmflora. Diese ist fast so einzigartig wie ein Fingerabdruck, wie eine kürzlich am Kinderspital Zürich durchgeführte Studie des Zentrums für Integrative Humanphysiologie zeigte. Ebenso einzigartig, erklärt Hennet, ist auch die Zusammensetzung der Oligosaccharide in der Muttermilch. Dies deutet darauf hin, dass die Bestandteile der Muttermilch einen Einfluss darauf haben, welche Bakterien sich bei der Kolonisierung des Darmes durchsetzen und welche nicht. Ein weiteres Indiz: Menschen, die nicht gestillt wurden, weisen eine deutlich andere Darmflora auf.

Die Zusammensetzung der Darmflora wiederum spielt nicht nur für die Verdauung eine wichtige Rolle, sondern auch für die Immunabwehr.

Bereits wenige Tage nach der Geburt tummeln sich Milliarden von Bakterien im Darm von Säuglingen.

top aus Tausenden von Bakterienarten ist bei der Geburt noch nicht vorhanden. Wir werden quasi mit leerem Magen geboren.

Doch in den ersten Wochen der Säuglingsentwicklung explodiert die Bakterienpopulation im Darm förmlich. Die Geschwindigkeit, mit der dies geschieht, hat Thierry Hennet, Professor am Physiologischen Institut, überrascht: Bereits nach wenigen Tagen tummeln sich Milliarden von Bakterien im Darm. Kein Wunder leiden Säuglinge so häufig unter starken Bauchschmerzen. Die Muttermilch, so nimmt man an, ist an der Zusammensetzung dieser Darmflora wesentlich beteiligt. Welche Rolle sie genau spielt, will Hennet mit seiner Forschung nun klären.

Zucker ohne Nährwert

Die Bevölkerung des Darms durch Bakterien beginnt bereits bei der Geburt. Im Geburtskanal kommt der Säugling erstmals mit Bakterien in Berührung. Später gelangen weitere Bakterien über den Kontakt mit der Mutter und der Umwelt

nannte Oligosaccharide. Diese sind lange, zum Teil sehr komplexe und verzweigte Moleküle, die nicht als Energielieferanten taugen. Ihre komplizierten Strukturen können vom Darmgewebe gar nicht aufgespalten und in verwertbare Teile zerlegt werden.

Gerade in den ersten Tagen des Stillens ist der Anteil solcher Oligosaccharide in der Muttermilch jedoch sehr hoch. Er verändert sich im Laufe der Zeit, wie sich überhaupt die Zusammensetzung der Muttermilch während des Stillens laufend den sich ändernden Bedürfnissen des Säuglings anpasst. Weshalb aber enthält die Muttermilch gerade zu Beginn so viele Anteile, die gar keinen Nährwert haben? Für Hennet greifen die bisherigen Erklärungsmuster dazu zu kurz. Allgemein nimmt man an, dass die Oligosaccharide das Darmgewebe vor Krankheitserregern schützen, indem sie die Andockstellen für die pathogenen Bakterien am Darmgewebe besetzen. Worauf aber, so fragt sich Hennet, beruht die Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Bakterien?

Bestimmte Darmbakterien könnten bei der Bekämpfung von chronischen Entzündungen, Allergien oder Autoimmunerkrankungen von Bedeutung sein. Bereits heute gibt es erfolgreiche Therapien, bei denen die ganze Darmflora eines Menschen ausgewechselt wird. Dazu werden die Bakterien im Darm zunächst mit Antibiotika abgetötet und danach gezielt mit neuen Bakterien ersetzt.

Zu all diesen Theorien fehlen jedoch bis heute zuverlässige Daten. Hennet hat deshalb den Einfluss einzelner Oligosaccharide auf die Zusammensetzung der Darmflora an Mäusen unter-

fälliger für eine bestimmte Entzündung. Eine genauere Analyse der Darmflora ergab, dass bei den mit normaler Milch gesäugten Mäusen Bakterien der Art Ruminococcaceae vermehrt auftreten. Diese, so Hennets Erklärung, dürften die Entzündungsreaktion begünstigt haben.

Für Hennet zeigen die unerwarteten Ergebnisse, dass das Verständnis über das Zusammenspiel zwischen Muttermilch, Darmflora und Immunsystem noch ganz am Anfang steht. Er nimmt an, dass die Bakterien, welche die Darmentzündung begünstigen, in einem anderen Zusammenhang einen positiven Einfluss haben. Etwa, indem sie

food» Zusatzstoffe, deren Wirkung wissenschaftlich nachgewiesen ist. Oligosaccharide bieten sich unter anderem deshalb an, weil sie als Bestandteil der Muttermilch «natürlich» und nebenwirkungsfrei sind.

Zwar sind Hennets erste Ergebnisse für diese Suche nach Zusatzstoffen nicht direkt hilfreich. Eine Diskussion über die Veröffentlichung der Ergebnisse habe es deswegen aber nicht gegeben, erklärt Hennet. Nestlé habe die Publikation der Studie, die im «Journal of Experimental Medicine» erschien, vorbehaltlos unterstützt.

Die Forschung kann laut Hennet vom wachsenden Interesse der Industrie an den komplexen Zuckern profitieren. Denn im Gegensatz zu Proteinen sind Oligosaccharide wegen ihrer komplizierten Struktur schwierig zu synthetisieren. Ihre Herstellung war daher bis vor wenigen Jahren extrem kostspielig: Ein Gramm kostete bis zu 10 000 Franken. Entsprechend teuer war auch die Forschung mit diesen Stoffen. Durch das Interesse der Industrie wurden die Syntheseverfahren weiterentwickelt, sodass die Stoffe heute für rund 10 Franken pro Gramm erhältlich sind. Dieser Technologieschub hat auch der bisher noch wenig breiten Forschung einen Aufschwung beschert.

Hennet will sich deshalb Puzzleteil für Puzzleteil an das Gesamtbild herantasten und möglichst viele verschiedene Oligosaccharide auf ihre Bedeutung für die Darmflora hin untersuchen. Dabei ist schon die Fokussierung auf Oligosaccharide für Hennet ein Schritt zur Reduktion der Komplexität. Denn eigentlich hat er viel Komplexeres im Blick: Ihn interessiert nämlich die bisher wenig erforschte Rolle der Kohlenhydrate im Allgemeinen auf die Entwicklung des Menschen und ihre Bedeutung für die Immunabwehr. Oder vereinfacht gefragt: Wie wird aus Zuckermolekülen ein Mensch?

Bakterien können Darmentzündungen begünstigen, aber auch die Umwandlung von Zuckermolekülen in Nährstoffe unterstützen.

sucht. Deren Milch weist – wie die der meisten Säugetiere – deutlich weniger komplexe Oligosaccharide auf als die menschliche Muttermilch. Deshalb lässt sich am Mausmodell der Einfluss eines einzelnen Oligosaccharides auf die Zusammensetzung der Darmflora besser untersuchen als beim Menschen.

Im vergangenen Jahr konnte Hennet mit seiner Gruppe nun erstmals nachweisen, dass das Fehlen eines bestimmten Oligosaccharides tatsächlich die Zusammensetzung der Darmbakterien beeinflusst. Und dass diese Bakterien wiederum die Anfälligkeit der Mäuse für eine Darmentzündung beeinflussen. Hennet verglich dazu zwei Gruppen von Mäusen: Die einen wurden mit Milch von normalen Mäusen ernährt, die anderen mit Milch von Mäusen, in denen ein bestimmtes Oligosaccharid fehlte. Bei beiden Gruppen wurde danach untersucht, wie sie auf eine Darmentzündung reagieren.

Unerwartete Resultate

Zwar zeigten die Untersuchungen den erwarteten Zusammenhang zwischen Oligosacchariden und Zusammensetzung der Darmflora. Das Resultat überraschte Hennet aber dennoch: Denn entgegen den Erwartungen waren diejenigen Mäuse resistenter gegen die Darmentzündung, in deren Muttermilch das Oligosaccharid fehlte. Im Klartext: Statt sie zu schützen, machte die Zusammensetzung der Muttermilch die Mäuse an-

für die Abwehr von anderen Bakterien von Bedeutung sind oder die Umwandlung von Oligosacchariden in verwertbare Nährstoffe unterstützen.

Er hütet sich auch, aufgrund eines einzelnen Ergebnisses voreilige Schlüsse zu ziehen. Dazu sei das Gesamtsystem zu komplex. Für ihn ist jedenfalls klar, dass die Vielfalt der Bakterien im Darm übers Ganze gesehen einen positiven Effekt haben muss. Die Darmbakterien und mit ihnen die Oligosaccharide dürften nämlich auch bei der Herausbildung des Immunsystems im Säugling eine wichtige Rolle spielen. So etwa könnten sie bei der Unterscheidung zwischen körpereigenen und körperfremden Zellen behilflich sein. Zu verstehen, wie diese Unterscheidung im Immunsystem funktioniert, ist für die Behandlung etwa von Allergien oder Autoimmunerkrankungen wie Diabetes oder chronischen Entzündungen von Bedeutung.

Milchersatz und «functional food»

Die Oligosaccharide sind aber nicht nur für die Medizin interessant, auch bei der Nahrungsmittelindustrie steigt der Appetit auf die komplexen Zuckermoleküle. So ist an Hennets Untersuchung auch der Nahrungsmittelkonzern Nestlé beteiligt. Einerseits sind die Oligosaccharide als mögliche Bestandteile von Ersatzprodukten für Muttermilch interessant, andererseits sucht die Industrie im boomenden Markt des «functional

Kontakt: Prof. Thierry Hennet, thennet@access.uzh.ch