Auszug aus „Allergie und Mikrobiota“

Der Mensch - ein Holobiont

„Wer bin „Ich“? - und wenn ja, wie viele“? Muss dieser berühmte Bestsellertitel des Philosophen Richard David Precht nicht unwillkürlich jedem einfallen, dem angesichts des immer größer werdenden Wissens die immense Bedeutung bewusst wird, die die symbiontische Mikrobiota und ihre unzähligen Interaktionen für den menschlichen Organismus hat – bzw. für das, was wir bisher dafür hielten? Nicht nur die Forschungsergebnisse aus der Gnotobiologie machen uns klar, dass ein „normales“ Leben ohne die in engster Symbiose lebenden Mikroorganismen für „den Menschen“ nicht möglich ist. Eine immer größer werdende Menge von Einflussfaktoren aus der Mikrobiota und ihrem Mikrobiom werden bekannt. Die Auswirkungen auf den Menschen als Wirt muten zum Teil beinahe phantastisch an. Ihr zwingendes Vorhandensein wird als Voraussetzung für die physiologische Funktionsfähigkeit sämtlicher Organe und aller Regelkreise immer wahrscheinlicher. Und hier tauchen wir im nächsten Gedanken eigentlich schon ab in philosophisches Hoheitsgebiet: „Wer bin „Ich“- und wenn ja, wie viele?“ Allein eine einzige, geradezu unerhörte Tatsache wirft doch schon eine ganz grundlegende Frage auf: die epitheliale Grenzfläche der Darmmukosa, diese wichtigste, 500-600m² große und nur 5µm dicke, einzellige Epithelschicht, um deren Integrität sich alles dreht, wird nur zu ca. 5% von „uns“, also hämatogen, versorgt. Die restlichen 95% der Energieversorgung werden von den Stoffwechselprodukten bestimmter, unbedingt notwendiger Mikroorganismen im darauf liegenden Biofilm bereitgestellt. Man hört nun förmlich die Grundfesten unseres autarken Selbstverständnisses erzittern: kann man in Kenntnis dieser Information die äußere Zellmembran der Epithelzelle noch als Grenze unseres Organismus ansehen? Wo genau also „endet“ der Mensch? Die Antwort könnte demnach lauten: „hinter dem Biofilm!“ Damit stehen wir also vor der unerhörten Tatsache, dass „der Mensch“ – und zwar genau wie

offenbar alle Lebewesen! - ein *Biologisches System* aus (mindestens....?!) zwei eng zusammengehörenden, artspezifisch zusammengesetzten physiologischen Teilsystemen ist, die einander bedingen. Wir sind also nie allein!

So neu ist dies nicht. Diesen Gedanken zugrunde liegt das Prinzip der "Symbiose", das das Zusammenleben verschiedener Organismen zum gegenseitigen Nutzen (syn: Mutualismus) beschreibt. Der Ausdruck wirkt bescheiden, er hat bereits einen gewissen angestaubten Touch. Wir verbinden ihn mit bereits lange bekannten, fast als Kuriositäten gehandelten biologischen Zusammenhängen, die seine wirkliche Bedeutung nicht erahnen lassen: wie beispielsweise die Symbiose von Pilzmyzel und bestimmten Bäumen, oder bestimmten Knöllchenbakterien und Hülsenfrüchten, die ein Gedeihen der Pflanze auf nährstoffarmen Böden erst möglich machen. Doch seine Bedeutung für die Evolution ist fundamental! Die neuen Sequenziermethoden der Genetik machen nun endgültig klar, dass es nicht nur offenbar kein Lebewesen gibt, das nicht in engster Zusammenarbeit mit einer bestimmten, ihm zugehörigen Mikrobiota existiert, sondern dass bereits der Ursprung der ersten Eukaryotischen Zelle im engen Zusammenleben und schließlich der Fusion (mindestens...) zweier prokaryotischer Zellen zu suchen ist: Eine heute unangefochtene Tatsache, deren Idee bereits lange Zeit immer wieder durch die Wissenschaft geisterte, und 1967 als "Endosymbiontentheorie" von der Amerikanerin Lynn Margulis formuliert wurde – von der Akzeptanz durch die wissenschaftliche Öffentlichkeit war man damals jedoch noch weit entfernt.

Wie schwindelerregend erscheint uns nun die Komplexität der Verhältnisse am Organismus "Mensch" bei Betrachtung unter dieser verstörend anderen, neuen, systemischen Sichtweise! Im Vergleich zu den Knöllchenbakterien handelt es sich hier nicht um einzelne Protagonisten, die sich freundschaftlich symbiontisch zusammenschließen, sondern um Tausende verschiedener Arten von Organismen und Abermillionen Einzelindividuen auf der einen Seite und

auf der anderen um einen Wirtsorganismus mit unzähligen biologischen, chemischen, biochemischen, physikalischen, physiologischen, genetischen und sonstigen Regulativen, die sich gegenseitig beeinflussen. Es handelt sich also um riesige biologische Systeme, die nach genau austarierten Regeln zusammenarbeiten und so erst das optimale "Funktionieren" eines nun völlig neu definierten "Gesamtorganismus" ermöglichen. Des „Holobionten“.

Dieser Ausdruck bezeichnet wohl am Besten das biologische System, den Gesamtorganismus, der sich aus dem aus *Wirtsorganismus* und der jeweiligen artspezifischen *Mikrobiota* zusammensetzt. Die Genome der beteiligten Systeme, also Wirtsorganismus und mikrobielles System, sind damit als Einheit zu betrachten, als Hologenom. (Lit: Knowlton N, Rohwer F: Multispecies Microbioal Mutualism in Coral Reefs: The Host as a Habitat. 2003,. Am.Naturalist 162 Suppl. 51 – 62) Diesen Erkenntnissen folgend, sind alle Lebewesen als „Holobionten“ zu verstehen: Bei genauem Hinsehen entpuppt sich jeder noch so einfache Organismus als ebensolches biologisches System, als Holobiont, der ohne den jeweils anderen Teil und seine genetisch fixierten Überlebensstrategien nicht als solcher existieren kann.

Dieses untrennbare, unbedingt notwendige Miteinander von biologischen Systemen in der Evolution wurde 2007 von Eugene Rosenberg in seiner „Hologenome Theory“ formuliert. Die Thesen (s.u.) basieren auf Untersuchungen an Korallen¹. Schon länger ist bekannt, dass diese Tiere in engster Symbiose mit bestimmten winzigen, photosynthesefähigen Einzellern leben: Symbiodinium, einer Dinoflagellatenart. Sie sind in den Korallen intrazellulär zu finden, haben aber ihr "autarkes" Dasein noch nicht ganz aufgegeben: sie leben und vermehren sich innerhalb der Korallenzellen noch immer selbständig durch Zellteilung und können, "befreit" man sie aus ihren "Behausungen", auch normal kultiviert werden. Die Einzeller versorgen den Korallenpolypen mit Sauerstoff und Energie

1 Rosenberg, E. The role of microorganisms in coral health, disease and evolution. Nature Reviews Microbiology 5, 355-362 (2007);

in Form von Kohlenhydraten aus der Photosynthese und ermöglichen der Koralle so erst die Abscheidung von Kalk - und damit die Entstehung von Korallenriffen bis zu monumentalen Ausmaßen (Literatur: Rohwer, F Coral Reefs in the Microbioal Seas. Plaid Press Brainigsville 2010).

Erst vor kurzem verdichteten sich aber immer mehr Hinweise darauf, dass sich Korallen einer weiteren Form symbiontischer Beziehungen zu Nutze machen: Ihre Stickstoffversorgung zur Aufrechterhaltung ihrer Stoffwechsel- und Lebensvorgänge scheint zu großen Teilen von Cyanobakterien unterstützt zu werden, die zur Fixierung von atomarem Stickstoff fähig sind (Literatur: Lema, K. et al. Corals form Characteristic Associations with Symbiotic Nitrogen-Fixing Bacteria, Appl. Environm. Microbio. 2012,78, 3136-3144). Doch damit nicht genug: Bei Forschungen, der Ursache des weltweit auftretenden „Coral bleaching“, dem Absterben ganzer, großer Korallenriffe auf dem Grund zu gehen, stieß man auf unzählige verschiedener Mikrobenarten, die, wie üblich in artspezifischer Zusammensetzung, in der Schleimschicht des Korallenpolypen leben. Man kann annehmen, dass jede von ihnen eine bestimmte Aufgabe in ihrem symbiontischen Dasein mit ihrem Wirtsorganismus erfüllt. Offenbar handelt es sich bei der Mikrobiota in seiner Gesamtheit um das schlagkräftige, "ausgelagerte Immunsystem" der Koralle, die "pur", als reiner Wirtsorganismus betrachtet, über kein eigenes adaptives Immunsystem verfügt... (weitergedacht sollte man sich an dieser Stelle fragen, ob die Mikrobiota nicht vielleicht eine fundamentale Rolle bei der Ausbildung des adaptiven Immunsystems "höherer Lebewesen" gespielt hat?)

Im Gesamtorganismus "Koralle" bietet sich damit die Möglichkeit, das Zusammenwirken symbiontisch lebender Systeme wohl in seiner Urform zu erleben – und uns werden auch die Folgen im Falle einer Störung vor Augen geführt: Nicht nur die steigende Wassertemperatur und Versauerung der Ozeane macht dem empfindlichen, an enge physikalische Bedingungen geknüpftem Zusammenwirken von Dinoflagellaten, Cyanobakterien und ihrem Wirt zu schaffen. Die

zunehmende Verschmutzung und Verschlechterung der Wasserqualität hat mittlerweile auch zu einer erheblichen Dezimierung der mikrobiellen Artenvielfalt im Falle der gesamten korallen-symbiontischen Mikrobiota geführt. Für den Wirtsorganismus „Koralle“ ist dies gleichbedeutend mit einer „Immundefizienz“: zu ihrem Schutze steht nun nicht mehr die volle Funktionsfähigkeit ihrer assoziierten biologischen „Abwehr“ zur Verfügung, die sich nur aus der dazu notwendigen Gesamtheit ihrer physiologischen Mikrobiota ergibt. Die Koralle ist pathogenen Mikroorganismen somit wehrlos ausgesetzt und ein Erkranken und Absterben an Infektionskrankheiten ist die unweigerliche Folge.

Wie bereits vermutet, stehen wir hier der wohl ältesten Überlebensstrategie aller Lebewesen gegenüber, die sich stets gegen widrige Umstände und gefährliche Einflüsse wappnen mussten. Wir sollten uns stets darüber im Klaren sein, dass Mikroben sich bereits über einen Zeitraum von ca. 3 Milliarden Jahren auf der Erde entwickeln konnten, bevor "endlich", vor ca 700 – 800 Millionen Jahren, die ersten tierischen Lebensformen entstanden. Sie hatten genügend Zeit, herauszufinden, dass ein Zusammenleben in Form mutualistischer Symbiosen ein „Mehr“ an Adaptationsmöglichkeiten im Falle lebensfeindlicher Umstände bedeutet. Das Prinzip „Gemeinsam sind wir stark“ wurde als ausbaufähiges systemisches Grundprinzip entdeckt und in unzähliger, verschiedener Ausführung zur Perfektion gebracht. Es ist naheliegend, dass diese Strategie auch in der weiteren Evolutionsgeschichte nicht wieder verworfen wurde, so dass sich auch das symbiontische Zusammenleben von mehrzelligen Lebensformen mit ihrer spezifischen Mikrobiota über die nächsten Jahrillionen hinweg als evolutionäres Erfolgskonzept bewährt und wohl bei allen Lebewesen durchgesetzt hat.

E. Rosenberg postulierte in seinen Thesen der "Hologenome Theory" unter anderem, dass evolutionäre Entwicklung als Ergebnis von Änderungen entweder im Mikrobiom oder im Genom des Wirtsorganismus anzusehen ist. Die natürliche Selektion betrifft somit

den Holobionten als Ganzen, nämlich sein als funktionelle Einheit zu betrachtendes Holobiom. Aufgrund der schnelleren Anpassungsfähigkeit des mikrobiellen Genoms an Änderungen der Lebensbedingungen im Vergleich zum ungleich trägeren, da zwar langlebigeren, jedoch viel weniger reproduktionsfreudigeren Genom des Wirtes, haben Organismen aus holobiontischen Systemen erhebliche Selektionsvorteile.

Auch der Mensch, bzw. das, was wir bisher dafür hielten – und damit sein Genom – ist nur ein Teil des Holobionten, sein Genom nur ein Teil des Hologenoms, das aus der Summe (und damit dem Zusammenwirken!) seiner eigenen Gene und der Gene seiner Mikrobiota, also seinem Mikrobiom, besteht. Auch hier ist davon auszugehen, dass beide Elemente einander bedingen.

Denken wir hier hypothetisch weiter in Richtung der heutigen Situation des Holobionten "Mensch", dessen Gesamtorganismus zivilisationsbedingt mit Sicherheit nicht mehr über sein gesamtes, ursprünglich vorhandenes Holobiom verfügt. Eine daraus ableitbare Folgerung könnte heißen, dass „Krankheit“ bereits als eine Form evolutionärer Entwicklung zu verstehen ist: es ist der Versuch des Organismus, einen nicht anders zu behebenden Missetand auszugleichen oder eine Störung zu kompensieren. Das geschieht immer dann, wenn der Organismus nicht auf die volle Funktionalität und Adaptationsfähigkeit seines Holobioms zurückgreifen und somit nicht mehr souverän auf Probleme reagieren kann - oder aber wenn aufgrund von Änderungen in der Zusammen-setzung der Mikrobiota spezifische, regulatorische Faktoren für bestimmte Reaktionsmuster fehlen. Im Falle der allergischen Reaktion würde das dann bedeuten, dass die bekannten Symptome den Versuch darstellen, größeren Schaden vom menschlichen Organismus abzuwehren, solange die eigentlichen Ursachen nicht identifiziert und beseitigt worden sind, oder aber dass die Möglichkeiten fehlen, auf geänderte Umweltbedingungen adäquat, gerichtet und zeitgerecht limitiert zu reagieren. Entsprechend muss auch bei anderen

Krankheitsbildern an eine solche reaktive Ausgleichsgenese oder fehlende Kompensationsmöglichkeit gedacht werden. Das gilt insbesondere in Anbetracht der steigenden Häufigkeit für viele "Zivilisationskrankheiten", insbesondere beispielsweise chronisch entzündlichen Krankheitsbildern wie Morbus Crohn oder Multipler Sklerose, aber auch für Diabetes mellitus, rheumatische Beschwerdebilder und arterieller Hypertonie, bei denen die humane Mikrobiota ebenso eine große Rolle spielt. Für diese Gedanken sprechen auch die Forschungsergebnisse von Jeff D. Leach², der die Lebensweise der Hadza, einer Volksgruppe in Tansania, untersucht hat^{3,4}. Dieser Volksstamm lebt immer noch entsprechend seiner ursprünglichen Lebensweise, die mit der nun üblichen, westlich geprägten Lebens- und insbesondere Ernährungsweise keinerlei Vergleiche zulässt. Zivilisationskrankheiten wie Diabetes mellitus, Adipositas, allergische Reaktionen u.a. sind bei diesen Menschen nicht bekannt! Stuhluntersuchungen der Hadza zeigen, dass dieser Volksstamm über eine Mikrobiota und ein Mikrobiom verfügt, das dem der Menschen westlicher Zivilisationen weit überlegen ist.

All diese Überlegungen und machen deutlich, dass unser Weltbild tatsächlich erschüttert ist. Dass viele traditionell als grundlegend betrachteten Begrifflichkeiten, Sichtweisen und Denkweisen an sich neu, nämlich nochmals ganz von vorn, gedacht werden müssen. Was ist ein Lebewesen? Was ist ein Organismus? Wer sind "WIR"?

2 GEO Ausgabe 2 -2015 „Auf Mikrobenjagd mit Dr. Shit“;

3 Leach, J. D. Gut instinct. [www. Sciencemag.org](http://www.Sciencemag.org) SCIENCEVOL 343 17. January 2014;

¹¹⁷ Leach, J. D. rewild. Paperback-August 4, 2015;