



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (16)

Mikrobiom-Manie mit melancholischen Mikroben

Muss Forschung eigentlich immer durch überflüssige Zyklen aus übertriebenen Erwartungen und nachfolgender Enttäuschung gehen?

In einer Bahnhofsbuchhandlung stand ich kürzlich staunend vor einem hoch spezialisierten Thementisch: Es war der „Darm-Hirn“-Tisch. Die sich darauf stapelnden Bücher versprachen Aufklärung darüber, wie der Darm und insbesondere sein Inhalt uns beeinflussen – ja sogar emotional fernsteuern. Hier eine Auswahl der Titel: „Scheißschlau – Wie eine gesun-

de Darmflora unser Hirn fit hält“, „Darm heilt Hirn heilt Körper“, „Glück beginnt im Darm“, oder „Das zweite Gehirn – Wie der Darm unsere Stimmung, unsere Entscheidungen und unser Wohlbefinden beeinflusst“. Auch Zeitungen, Magazine und das Internet verkünden schon länger solche Botschaften: Die falschen Darmbakterien machen uns depressiv, die richtigen glücklich, Joghurt hilft deshalb gegen Depressionen,...

Woher kommt diese plötzliche Begeisterung für die richtige Darmflora? Hoffähig gemacht hat den Darm samt seinem Inhalt sowie selbst Gespräche am Esstisch darüber ganz sicher auch Giulia Enders. Als Medizinstudentin legte sie 2014 mit „Darm mit Charme“ einen Millionenbestseller auf, der mittlerweile in viele Sprachen übersetzt wurde. Allerdings kam dieser nicht aus dem Nichts, denn letztlich lieferte die Wissenschaft das Fundament für die Mikrobiom-Manie – und bedient diese auch heute noch mit anhaltend „spektakulären“ Erkenntnissen.

Praktischerweise sind diese durchweg bestens geeignet, die Aufmerksamkeit eines breiten Publikums zu erheischen. Studien etwa, in denen gezeigt wird, dass man aus den Windeln eines Einjährigen seine kognitive Entwicklung vorhersagen kann. Oder ängstliche Mäuse, die nach Transplantation der Fäkalien von draufgängerischen Artgenossen plötzlich wagemutig werden. Oder ein Mausmodell, in dem die Tiere nur dann Symptome entwickeln, wenn sie Stuhl von Parkinson-Patienten erhalten. Oder autistische Kinder, die durch Präbiotika-Therapie wieder sozial werden. Und so weiter und so weiter... Erinnert uns das nicht alles irgendwie an den Stammzell-Hype?

Doch eigentlich ist das mit dem Darm ja alles ein alter Hut. Schon Hippokrates wusste etwa: „Alle Krankheiten beginnen im Darm.“ Und der Militärarzt Alfred Nißle kultivierte 1917 einen ganz besonderen Bakterienstamm, den er ganz unbescheiden nach sich selbst benannte: *E. coli Nissle*. Er fand ihn im Stuhl eines Soldaten, der gegen die brutalen Bedingungen

in den Schützengräben des ersten Weltkriegs besonders resistent war. Jahre später war Adolf Hitler davon so beeindruckt, dass er sich selbst und seinem Schäferhund Blondi täglich zwei Kapseln *E. coli Nissle* verordnete.

Die Bakterien aus dem Stuhl des unbekannten Soldaten kann übrigens auch heute noch jeder schlucken, der es unbedingt möchte: Sie werden als Probiotikum in jeder Apotheke unter dem Namen *Mutaflor* verkauft. Der Soldat wird allerdings nicht auf dem Beipackzettel erwähnt.

Wie auch immer, natürlich können weder Hippokrates noch Nißle den kometenhaften

»Kein Fach, das nicht von der Mikrobiom-Manie erfasst wurde.«

aktuellen Aufstieg des Mikrobioms erklären. Dieser gründet vielmehr vornehmlich in den Fortschritten der DNA-Sequenzierung. Diese nämlich haben es ermöglicht, Bakterien in rasantem Hochdurchsatz genetisch zu typisieren – und zwar, ohne sie vorher kultiviert zu haben. Nehmen wir nur etwa die Anaerobier: Denen macht der Sauerstoff schon bei Entnahme und Probenverarbeitung den Garaus – weshalb sie „auf Platte“ nicht detektiert werden. Erst die Sequenzierung solcher und anderer Bakteriengenome förderte daher die große Vielfalt des Mikrobioms in Mensch und Maus zu Tage. Der Rest ist Geschichte.

Mittlerweile spuckt PubMed pro Tag dreißig neue Mikrobiom-Artikel aus. Kein Fach, das nicht von der Mikrobiom-Manie erfasst wurde. Die Neurologie und Psychiatrie bilden da nur die Spitze des Eisbergs – Kardiologie, Endokrinologie und Nephrologie sind dicht dran. Kein Wunder, ist aus den DFG-Fachkollegien zu hören, dass mittlerweile ein substantieller Anteil der Anträge einen „Mikrobiom-Teil“ enthält. Und diese seien in der Regel von Wissenschaftlern geschrieben, die weder Erfahrung in Mikrobiologie oder mit Prokaryoten,



Foto: BIH/Thomas Rafałzyk

Ulrich Dirnagl

leitet die Experimentelle Neurologie an der Berliner Charité und ist Gründungsdirektor des QUEST Center for Transforming Biomedical Research am Berlin Institute of Health. Für seine Kolumne schlüpft er in die Rolle eines „Wissenschaftsnarren“ – um mit Lust und Laune dem Forschungsbetrieb so manche Nase zu drehen.

LOOKING AT CELLS

www.looking-at-cells.com

NEW in the Cellometer Family

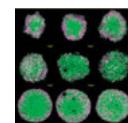
Cellometer Spectrum



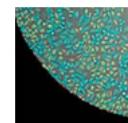
Cell Counting and Imaging Cytometry in small sample volumes, precision with ease and speed



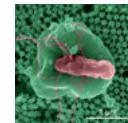
More Advanced Image based Cell Analytics manufactured by Technology Leaders from the US, Japan and Germany:



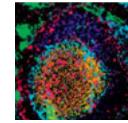
CQ1 Confocal Imaging Cytometer – 3D imaging benchmark for your benchtop
by Yokogawa Electric Corporation



Celigo Imaging Cytometer
Every cell, every well
by Nexcelom Biosciences LLC



Ionovation PicoTweezers
Just grabbing one cell, or two...
by Ionovation GmbH



Chip Cytometry
Unlimited biomarker multiplexing
by Zellkraftwerk GmbH

CENIBRA
life science solutions

Cenbra GmbH
Große Straße 17
D-49565 Bramsche

Tel: +49 5461 7089089
info@cenbra.de
www.cenbra.de

noch mit Bioinformatik von bakteriellen Genomen haben. Und spätestens hier fängt es an problematisch zu werden.

Dazu kommt, dass viele der Mikrobiom-Tierstudien die gleichen Mängel haben, die wir von der Präklinik kennen: Häufig nicht randomisiert, meist unverblindet, ohne vordefinierte Ein- und Ausschlusskriterien, zu geringe Fallzahlen, keine *a priori* formulierte und präregistrierte Hypothesen, und so weiter und so fort... Damit ist der selektiven Nutzung von Daten, dem kompletten Weglassen von unbequemen Befunden oder der Veränderung der Hypothese im Verlauf des Experiments Tür und Tor geöffnet.

Befördert wird all dies noch dadurch, dass viele Wissenschaftsjournale derzeit ganz scharf darauf sind, Mikrobiom-Studien zu publizieren. Allerdings nur solche, die Positives bieten. Nicht solche, die Vorbefunden widersprechen oder schlicht keinen Effekt des Mikrobioms ausmachen können.

Und bei den klinischen Mikrobiom-Studien sieht es leider nicht viel besser aus. Diese haben in der Regel sehr geringe Fallzahlen, sind schlecht kontrolliert, häufig nicht prä registriert, schließen oft sehr heterogene Probanden oder Patientengruppen ein – und analysieren die Daten mehrheitlich auf fragwürdige Weise, insbesondere was Bioinformatik und Statistik betrifft.

Immerhin konnte aufgrund der Vielzahl der publizierten Studien mittlerweile eine Reihe von Metaanalysen durchgeführt werden. Diese schlussfolgern in aller Regel, dass man eigentlich gar nichts sagen kann, da die vorliegenden Studien gewisse Qualitäts-Mindestanforderungen nicht erreichen. Und dort, wo solide und gut gemachte Studien vorliegen, liefern diese entweder neutrale oder sogar negative Resultate. So geschehen etwa kürzlich in einer relativ großen Studie an Patienten mit Reizdarm: Den Probanden in der Stuhltransplantations-Gruppe ging es am Ende schlechter als denjenigen, die mit Placebo behandelt wurden.

Das größte Problem der klinischen Mikrobiom-Literatur ist jedoch, dass viele Beobachtungsstudien Korrelation und Kausalursache verwechseln. Etwa nach dem Motto: Depressive Patienten haben ein anderes Mikrobiom als glückliche Probanden – ergo muss es das Mikrobiom sein, das depressiv macht. Dass man mit einer Depression andere Essgewohnheiten und einen anderen Lebensstil hat, was selbstredend auch auf das Mikrobiom durchschlägt, wird dabei geflissentlich übersehen. „Depression“ kann man hier übrigens problemlos mit „Autismus“, „Parkinson“ oder Ähnlichem ersetzen.

Wir erleben also, wie bereits zuvor im Stammzell-Feld, einen klassischen sogenann-

ten Gartner-Hype-Zyklus: Nach Einführung einer neuen Technologie und einsetzender Euphorie steigen die Erwartungen immer höher – und alle Studien finden, wozu sie angetreten waren. Dieser Aufschwung wird erst gebremst, wenn sehr viele ihre Forschung dem Phänomen widmen und deren Ergebnisse nichts mehr aufregend Neues bieten. Dann schwächt der „Noise“ so an und die Datenlage wird mangels Qualität so instabil, dass die Hoffnungen einer allgemeinen Enttäuschung weichen.

In dieser Phase ist die Mikrobiom-Manie wohl noch nicht, obwohl sich erste Anzeichen dafür mehren. Einige davon sind oben erwähnt.

Am Tiefpunkt der Enttäuschung trennt sich dann die Spreu vom Weizen. Die soliden Ergebnisse verdichten sich zu einem zunehmenden Verständnis der Mechanismen; es wird ein stabiles Niveau erreicht – das „Plateau der Produktivität“. Davon sind die Mikrobiom-Forscher aber leider noch weit entfernt.

Muss Forschung notwendigerweise durch solche Zyklen aus übertriebenen Erwartungen und nachfolgender Enttäuschung gehen? Gegen Enthusiasmus und Hoffnung auf neue Erkenntnis alleine wäre ja wirklich nichts einzuwenden – schließlich sind dies wesentliche Triebfedern erfolgreicher Forschung. Das Plateau der Produktivität könnte man allerdings viel schneller und Ressourcenschonender erreichen. Man müsste dazu nur aus den bisher durchgelaufenen Zyklen lernen. Forscher, Journale, Fördergeber und die Medien sollten sich einfach an einige Grundregeln der guten Wissenschaft erinnern.

Welche das sind? Verminderung von Verzerrungen („Bias“) durch Maßnahmen wie Randomisierung, Verblindung und Präregistrierung. Reduktion der Rate falsch-positiver Resultate durch höhere Fallzahlen – und damit mehr statistischer Power. Ergebnisse, die unseren Hypothesen widersprechen, sollten publiziert werden. Und wichtige Befunde sind unabhängig zu reproduzieren.

Bislang aber klingeln jedes Mal des Narren Glöcklein, wenn er etwa liest, dass Stammzellen querschnittsgelähmte Mäuse heilen oder Lactobazillen Depressive fröhlich machen. Und zugleich erinnert er sich an das Diktum Carl Sagans, das da lautet: Außergewöhnliche Behauptungen erfordern außergewöhnliche Evidenz!

(Die zitierten Artikel sowie weiterführende Literatur und Links finden sich wie immer unter: <http://dirnagl.com/lj>.)