

Aus dem Gleichgewicht: Bei chronischen Darmentzündungen ist Stoffwechsel massiv gestört

Forschungsteam des Exzellenzclusters „Precision Medicine in Chronic Inflammation“ (PMI) zeigt, wie bei Darmentzündungen die Stoffwechselaktivität und damit die Kommunikation zwischen Darmgewebe und Mikrobiom zusammenbricht. / Publikation in Nature Communications.

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa führen zu dauerhaft wiederkehrendem Durchfall, Fieber und Schmerzen sowie schwerwiegenden psychischen Belastungen. Trotz großer Fortschritte und moderner Medikamente bleibt die Behandlung schwierig. Nur ein Teil der Patientinnen und Patienten spricht auf einzelne Medikamente an.

Ein zentrales Problem bei der Therapie von CED ist, dass der zugrundeliegende Stoffwechsel zwischen Körper und Mikrobiom, also der Gesamtheit der im Darm lebenden Mikroben, tiefgreifend gestört ist. Dies wurde nun erstmals im Detail anhand umfassender Datenanalysen von einem Kieler Forschungsteam gezeigt. Ihre Ergebnisse haben die Forschenden der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU) und des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, diese Woche im Fachmagazin Nature Communications veröffentlicht.

„Die etablierten CED-Therapien zielen meist auf Prozesse im Immunsystem ab, da diesen Erkrankungen eine fehlgeleitete Immunreaktion zugrunde liegt. Aber weil viele Patientinnen und Patienten auf diese Therapien nicht ausreichend ansprechen, ist es wichtig, auch Krankheitsmechanismen zu verstehen, die über das Immunsystem hinausgehen – etwa auf Ebene des Stoffwechsels“, erklärt Professor Christoph Kaleta vom Institut für experimentelle Medizin (IEM) der CAU und des UKSH, Leiter der Studie und Mitglied im Exzellenzcluster PMI.

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler untersuchten Stuhl- und Blutproben von CED-Patientinnen und -Patienten vor und nach dem Therapiebeginn. Dazu kombinierten sie verschiedene molekulare Analyseebenen – darunter Metagenomik, Transkriptomik und Metabolomik – sowie detaillierte Netzwerkanalysen am Computer, um ein umfassendes Bild der biochemischen Abläufe im Stoffwechsel der Patienten und Patientinnen zu erhalten. Ihr zentrales Ergebnis: Die Stoffwechselaktivität sowohl im Darmgewebe der Betroffenen als auch im Darmmikrobiom ist dramatisch reduziert und dabei eng miteinander verknüpft.

Energieversorgung und Kommunikation zwischen Wirt und Mikrobiom brechen zusammen

„Wir konnten zeigen, dass es bei CED zu einem Zusammenbruch der metabolischen Wechselwirkungen zwischen Wirt und Mikrobiom kommt“, erklärt Kaleta. „Diese gestörte Kommunikation trägt dazu bei, dass wichtige Schutzmechanismen versagen und Entzündungen weiter verstärkt werden.“

Das Team beobachtete unter anderem, dass bestimmte Stoffwechselprodukte – etwa Tryptophan und Cholin – im Blut der Patientinnen und Patienten deutlich vermindert waren. Diese Substanzen sind notwendig für die Produktion wichtiger Energieträger der Zellen: NAD und ATP. Gleichzeitig veränderte sich auch die bakterielle Verwertung von Aminosäuren und Ballaststoffen, deren

Abbauprodukte als Energielieferanten für die Darmzellen dienen.

„Unsere Ergebnisse zeigen, dass das Mikrobiom durch die verringerte Stoffwechselleistung weniger essentielle Nährstoffe produziert, was dazu führt, dass die menschlichen Darm- und Immunzellen ihren eigenen Stoffwechsel umstellen müssen. Somit geraten sowohl der Stoffwechsel als auch das Immunsystem aus dem Gleichgewicht. Das macht eine Therapie dieser Erkrankungen besonders komplex“, erklärt Dr. Jan Taubenheim, Erstautor der Studie und Postdoc am IEM.

Individuelle Ernährung als Teil der Therapie

In einem explorativen Teil der Studie simulierten die Forschenden mithilfe von Computermodellen, ob sich gezielte Veränderungen in der Ernährung wie etwa die Reduktion von bestimmten Kohlenhydraten oder Aminosäuren positiv auf das gestörte Stoffwechsel-Gleichgewicht auswirken könnten. „Unsere Modellierungen deuten darauf hin, dass eine gezielte Umstellung der Ernährung das Mikrobiom verändern und dadurch entzündungsfördernde Stoffwechselprozesse bremsen könnte“, so Dr. Samer Kadib Alban, weiterer Erstautor der Studie. „Unsere Ergebnisse zeigen aber auch: Es gibt nicht die eine Diät, die die Entzündung wirksam vermindern kann. Die Ernährung müsste individuell an den Stoffwechsel der jeweiligen Patientin bzw. des jeweiligen Patienten angepasst werden.“

„Mit dieser Studie haben wir einen Grundstein gelegt, um die Veränderungen im Stoffwechsel von CED-Patientinnen und -Patienten besser zu verstehen“, führt Taubenheim weiter aus. Im nächsten Schritt sollen die Erkenntnisse im Labor getestet und darauf basierend spezifische Therapien entwickelt werden, um den Veränderungen im Stoffwechsel entgegenzuwirken.

Die Studie ist Teil des DFG-Exzellenzclusters Precision Medicine in Chronic Inflammation (PMI), der DFG-geförderten klinischen Forschungsgruppe miTarget (FOR 5042: Das Mikrobiom als therapeutisches Target bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen) der BMBF geförderten Initiative iTREAT (Entwicklung individualisierter Behandlungspfade bei Psoriasis und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen durch systemmedizinische Ansätze) sowie Try-IBD (Multi-dimensionale Auflösung des Tryptophan-abhängigen Immunmetabolismus als neues pathophysiologisches Prinzip bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen).

Text: Claudia Taubenheim und Frederike Buhse

Der Exzellenzcluster „Präzisionsmedizin für chronische Entzündungserkrankungen/Precision Medicine in Chronic Inflammation“ (PMI) wird von 2019 bis 2025 durch die Exzellenzstrategie des Bundes und der Länder gefördert (ExStra). Er folgt auf den Cluster Entzündungsforschung „Inflammation at Interfaces“, der bereits in zwei Förderperioden der Exzellenzinitiative (2007-2018) erfolgreich war. An dem Verbund sind rund 400 Mitglieder in acht Trägereinrichtungen an vier Standorten beteiligt: Kiel (Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Muthesius Kunsthochschule, Institut für Weltwirtschaft und Leibniz-Institut für die Pädagogik der Naturwissenschaften und Mathematik), Lübeck (Universität zu Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein), Plön (Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie) und Borstel (Forschungszentrum Borstel – Leibniz Lungenzentrum).

Ziel ist es, die vielfältigen Forschungsansätze zu chronisch entzündlichen Erkrankungen von Barriereorganen in ihrer Interdisziplinarität verstärkt in die Krankenversorgung zu übertragen und die Erfüllung bisher unbefriedigter Bedürfnisse von Erkrankten voranzutreiben. Drei Punkte sind im Zusammenhang mit einer erfolgreichen Behandlung wichtig und stehen daher im Zentrum der Forschung von PMI: die Früherkennung von chronisch entzündlichen Krankheiten, die Vorhersage von Krankheitsverlauf und Komplikationen und die Vorhersage des individuellen

Therapieansprechens.

Originalpublikation:

Taubenheim, J*, Kadibalban, A.S.* et al. Metabolic modeling reveals a multi-level deregulation of host-microbiome metabolic networks in IBD. Nat Commun 16, 5120 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41467-025-60233-2>.

*Diese Autoren trugen in gleichem Maße zur Arbeit bei.