

Darmmikroben beeinflussen Reaktion des Körpers auf Impfungen

Das menschliche Darmmikrobiom könnte mitbestimmen, wie stark das Immunsystem auf Impfungen reagiert

Auf den Punkt gebracht

- **Das Darmmikrobiom könnte die Impfantwort beeinflussen:** Unterschiede in den Darmmikrobiota von Menschen vor einer Impfung beeinflussen, wie stark sie nach der Impfung Fieber entwickelten.
- **Mikrobielles Flagellin:** Personen mit stärkeren Fieberreaktionen produzieren vor der Impfung mehr bakterielle Motilitätsproteine, darunter auch Flagelline. Die Übertragung von Mikrobiomen dieser Personen auf Mäuse führte zu stärkeren Entzündungsreaktionen auf die Impfung, teilweise durch die Erkennung von Flagellin durch den Wirt.
- **Wechselwirkung zwischen Mikrobiom und Immunsystem:** Die Produktion von mikrobiellem Flagellin und damit die Impfreaktionen bei Mäusen konnte durch Ernährung beeinflusst werden.
- **Einblicke in individuelle Unterschiede im Immunsystem:** Das Darmmikrobiom könnte dazu beitragen, den immunologischen Grundzustand eines Menschen festzulegen, und damit möglicherweise nicht nur die Reaktionen auf Impfstoffe, sondern auch auf andere immunologische Herausforderungen beeinflussen.

Impfungen sind eine der wichtigsten und wirksamsten Maßnahmen, um die Gesundheit der gesamten Bevölkerung zu schützen und schwere Infektionskrankheiten einzudämmen. Trotz Verwendung gleicher Impfstoffe reagieren verschiedene Menschen jedoch sehr unterschiedlich auf die Impfung: Während einige nach der Impfung Fieber oder grippeähnliche Symptome entwickeln, bleiben andere völlig unbeeinträchtigt. Das Risiko von Nebenwirkungen wie Fieber kann bei vielen Menschen Zweifel und Angst auslösen, was die Impfbereitschaft beeinträchtigen und die Impfquoten senken und das Risiko für vermeidbare Erkrankungen und Todesfälle erhöhen kann. Fieber ist ein Zeichen einer entzündlichen Immunreaktion. Es war bisher aber unklar, warum nur manche Menschen nach Impfungen Fieber bekommen.

Forschende des Max-Planck-Instituts für Biologie Tübingen, der Georgia State University, des Institut Pasteur in Paris und des French National Institute for Health and Medical Research (Inserm), der University of Manitoba, der University of California San Diego und des Instituts für Tropenmedizin der Universität Tübingen haben nun gezeigt, dass eine Ursache für die Unterschiede in der Immunantwort nach Impfung das Darmmikrobiom sein könnte. Die Billionen von Mikroorganismen, die den menschlichen Darm besiedeln, unterscheiden sich von Mensch zu Mensch und stehen in ständiger Wechselwirkung mit dem Immunsystem. Durch die Interaktion mit unseren Immunzellen tragen sie dazu bei, den Immunstatus einer Person bereits vor der Impfung zu prägen.

Studie mit geimpften Personen

Um die Rolle des Mikrobioms während der Impfung besser zu verstehen, hat ein Team unter der Leitung von Ruth Ley, Direktorin am Max-Planck-Institut für Biologie Tübingen, die μ HEAT-Studie

(Microbial-Human Ecology and Temperature) ins Leben gerufen. Mit Unterstützung von Meral Esen vom Institut für Tropenmedizin in Tübingen wurden für die Studie gesunde junge Erwachsene rekrutiert, die 2021 und 2022 gegen SARS-CoV-2 geimpft wurden. Die Teilnehmenden stellten Stuhlproben für die Mikrobiom-Charakterisierung und Blutproben für Immunmessungen zur Verfügung und dokumentierten in der Woche vor und nach der Impfung regelmäßig ihre Körpertemperatur.

„Es war eine Herausforderung, mitten in der Pandemie eine neue Studie mit Menschen auf die Beine zu stellen“, sagt Hauptautorin Kelsey Huus, die μ HEAT im Rahmen ihrer Postdoc-Arbeit leitete und mittlerweile Assistenzprofessorin an der Universität von Ottawa in Kanada ist. „Wir wollten die Teilnehmenden nicht mit zu vielen Messungen oder Terminen belasten. Gleichzeitig war es auch ein Wettlauf gegen die Zeit, die Studie zu organisieren, bevor alle geimpft waren. Aber der Aufwand hat sich gelohnt, die Studie liefert einige sehr spannende Ergebnisse.“

Eine mikrobielle Signatur vor der Impfung

Wie erwartet zeigten die Teilnehmenden erhebliche Temperaturunterschiede als Reaktion auf die Impfung. Einige entwickelten hohes Fieber. Interessanterweise ließen sich mehrere Faktoren identifizieren, die Personen mit stärkeren Fieberreaktionen bereits vor der Impfung von den anderen unterschieden. Besonders auffällig war, dass die Darmmikrobiome dieser Personen bereits vor der Impfung eine erhöhte Aktivität von Genen für bakterielle Beweglichkeit zeigten. Diese Erhöhung war besonders bei Genen sichtbar, die für die Herstellung der peitschenartigen Flagellen verantwortlich sind, mit denen viele Bakterien sich fortbewegen.

Flagellen sind Strukturen, die es Bakterien ermöglichen, sich durch Flüssigkeiten zu bewegen, und bestehen aus kleinen Proteinen, den sogenannten Flagellinen. Da Flagelline auch von schädlichen Erregern wie Salmonella produziert werden, erkennt das menschliche Immunsystem sie als potenziell gefährliche Signale und löst daraufhin eine Entzündungsreaktion aus.

Wichtig ist, dass diese Unterschiede im Mikrobiom bereits vor der Impfung bestanden. Personen, die später stärkeres Fieber entwickelten, zeigten zudem Hinweise auf einen bereits vorab entzündlich aktivierten Grundzustand, z.B. durch unterschiedliche Entzündungsmarker im Blut und in Stuhlproben. Zusammen deuten diese Beobachtungen darauf hin, dass die Produktion von mikrobiellen Flagellinen zum bereits bestehenden Immunstatus einer Person beitragen und dadurch die Reaktion auf die Impfung beeinflussen könnte.

Steuert das Mikrobiom die Immunreaktion?

Um zu prüfen, ob das Mikrobiom tatsächlich die Immunreaktion beeinflusst, führten die Forscher*innen ein klassisches Mikrobiom-Experiment durch: Sie übertrugen Stuhlmikrobiome von Studienteilnehmenden auf Mäuse, die selbst kein eigenes Darmmikrobiom besaßen. Diese Mäuse wurden anschließend geimpft, um zu testen, ob diese unterschiedlichen Mikrobiota allein ausreichen, um unterschiedliche starke Impfreaktionen hervorzurufen.

Tatsächlich entwickelten Mäuse, die Mikrobiome von Personen mit starker Fieberreaktion erhalten hatten, nach der Impfung eine deutlich stärkere Entzündung im Vergleich zu Mäusen, die Mikrobiome von Personen mit milder Reaktion erhalten hatten. Zudem war dieser Effekt teilweise davon abhängig, ob die Tiere in der Lage waren, bakterielle Flagelline zu erkennen. Dies ist ein klares Indiz dafür, dass Flagellin einen entscheidenden Beitrag zur entzündlichen Impfreaktion leistet.

Insgesamt deuten die experimentellen Ergebnisse darauf hin, dass das Darmmikrobiom dazu

beitragen kann, den Entzündungszustand des Wirts vor der Impfung zu beeinflussen. Mikrobielle Flagelline spielen dabei eine zentrale Rolle bei der Bestimmung der Stärke der entzündlichen Reaktion auf Impfstoffe.

Kann die Ernährung den Immuntonus beeinflussen?

Die Studie untersuchte auch, warum die Mikrobiome einiger Studienteilnehmenden von vornherein mehr Flagelline produzieren. Dabei identifizierten sie Ernährung als einen möglichen Einflussfaktor. Teilnehmende, die eine pflanzliche Ernährung bevorzugten, zeigten nach der Impfung tendenziell schwächere Fieberreaktionen. Die Forschenden testeten daher, ob Ernährungsfaktoren die mikrobielle Flagellinproduktion beeinflussen könnten. „Wir konnten beobachten, dass bestimmte Lebensmittelzusatzstoffe die Produktion von Flagellinen durch Darmbakterien in vitro erhöhen“, erklärt Benoit Chassaing, Inserm Direktor am Institut Pasteur. „Interessanterweise deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass Bestandteile einer industrialisierten Ernährung das Wachstum von flagellierten Darmbakterien fördern und damit die Flagellinproduktion insgesamt erhöhen können.“

Hirohito Abo, Co-Autor von der Georgia State University in Atlanta, betont die weitreichenden Auswirkungen der Ernährung auf die Immunantwort nach einer Impfung: „Wir haben festgestellt, dass eine fettreiche eher typisch westliche Ernährung die entzündlichen Impfreaktionen bei Mäusen verstärkt hat.“ „Obwohl wir nicht nachweisen konnten, dass bei Menschen die Ernährung direkt die Impfreaktion bestimmt, zeigen unsere Ergebnisse, dass die Ernährung ein Faktor ist, der ein proinflammatorisches Mikrobiom begünstigen kann“, fasst Kelsey Huus zusammen. „Nur Interventionsstudien werden zeigen können, ob Ernährungsumstellungen die Flagellinproduktion durch Darmbakterien beeinflussen und damit auch die Impfreaktionen wie Fieber verändern können.“

Das Mikrobiom prägt den Immunstatus

„Die Impfung bietet eine kontrollierte Möglichkeit, zu verstehen, warum Menschen so unterschiedlich auf denselben Immunreiz reagieren“, fasst Ruth Ley, Direktorin der Abteilung für Mikrobiomforschung, zusammen. „Unsere Ergebnisse zeigen, dass mikrobielle Flagelline einen Beitrag zu diesem Grundimmunzustand leisten und damit einen möglichen Zusammenhang zwischen Unterschieden im Darmmikrobiom und Unterschieden bei den Immunreaktionen herstellt.“

In Zukunft könnten Interventionen, die auf das Mikrobiom abzielen, getestet werden, um zu versuchen, starke Fieberreaktionen nach einer Impfung zu reduzieren. Die könnte dazu beitragen, Bedenken auszuräumen, die zur Impfskepsis führen. Zudem deutet die μ HEAT-Studie darauf hin, dass das Darmmikrobiom nicht nur die Reaktion auf Impfstoffe beeinflusst, sondern möglicherweise generell den individuellen Immuntonus prägt mit Auswirkungen auf die Reaktion auf eine Vielzahl von Immunreizen jenseits der Impfung.

„Letztendlich ergänzt diese Arbeit die wachsenden Belege dafür, dass das Darmmikrobiom eine zentrale Rolle für die Gesundheit des menschlichen Immunsystems spielt“, fügt Kelsey Huus hinzu. „Das Verständnis dieser Wechselwirkungen könnte nun neue Möglichkeiten eröffnen, um individuelle Unterschiede bei Immunreaktionen besser vorherzusagen, zu verhindern und zu bewältigen.“

Originalveröffentlichung

Kelsey E. Huus, Hirohito Abo, Yi Han Tan, Ezgi Atay, Héloïse Rytter, Ronald Keller, Silke Dauser, Dai Long Vu, Meghan B. Azad, Rob Knight, Alfred Ke, Larisa Lotoski, Marc-André Langlois, Rong Liu, Alexander V. Tyakht, Nicholas Youngblut, Sang-Moo Kang, Julie Parsonnet, Lisa Maier, Benoit

Chassaing, Peter G. Kremsner, Andrew T. Gewirtz, Meral Esen, Ruth E. LeyThe human gut microbiome primes fever after vaccination.
Science (2026)