

Nervenarzt 2020 · 91:1096–1107

<https://doi.org/10.1007/s00115-020-01012-w>

Angenommen: 8. September 2020

Online publiziert: 12. Oktober 2020

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020



L. A. Gerdes · H. Yoon · A. Peters

Institut für Klinische Neuroimmunologie und Biomedizinisches Zentrum, LMU Klinikum München, Planegg-Martinsried, Deutschland

Mikrobiota und Multiple Sklerose

Bei der Entstehung und Progression einer so komplexen und heterogenen Erkrankung wie der Multiplen Sklerose (MS) ist eine Vielzahl sowohl genetischer als auch verschiedener Umweltfaktoren beteiligt. Besondere Aufmerksamkeit kommt dabei seit Kurzem dem Mikrobiom zu, welches vor allem im Darmgewebe starken Einfluss auf das menschliche Immunsystem hat und dessen Zusammensetzung und Eigenschaften sowohl wiederum durch den menschlichen Wirtsorganismus und vorliegende immunologische Entzündungsprozesse als auch durch viele Umweltfaktoren beeinflusst wird.

Hintergrund

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine häufige Erkrankung des Nervensystems, bei der lokale Entzündungsherde im Gehirn und Rückenmark entstehen, welche langfristig Nervenzellen und Axone schädigen. An den Entzündungsprozessen sind verschiedenste Immunzellen beteiligt, als treibende Kraft werden jedoch seit Jahrzehnten autoreaktive T-Zellen und – aufgrund des Erfolgs B-Zellgerichteter Therapien in den letzten Jahren – auch B-Zellen gehandelt. Dabei ist unklar, welche Autoantigene von T- und B-Zellen erkannt werden. Zwar sind einzelne Autoantigene, wie z. B. das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG), beschrieben und ausführlich in Tiermodellen im Hinblick auf ihre Enzephalitogenität untersucht worden, jedoch lassen sich nur bei einem Bruchteil der MS-Patienten MOG-spezifische T-Zellen und/oder B-Zellen bzw. Antikörper nachweisen. Dies

könnte zum einen daran liegen, dass bei verschiedenen Patienten unterschiedliche Autoantigene erkannt werden. Zum anderen werden durch einen einmal in Gang gesetzten Entzündungsprozess und die damit verbundenen Gewebeschäden neue Antigene freigesetzt, und somit können auch Lymphozyten mit anderen Antigenespezifitäten zum Zeitpunkt der Untersuchung dominieren, wohingegen die Reaktivität gegenüber dem ursprünglichen Antigen eventuell nicht mehr detektierbar ist. Jedenfalls weist die klonale Expansion CD8-positiver und CD4-positiver T-Zellen sowie die Präsenz oligoklonaler Banden (Antikörper) im Liquor darauf hin, dass die Entzündungsprozesse im Zentralnervensystem (ZNS) von antigenspezifischen Lymphozyten vorangetrieben werden [14, 15].

» Über das GALT steht die intestinale Mikrobiota in Kontakt mit dem Immunsystem

Wann, wie und wo aber kommt es überhaupt zu einer Aktivierung autoreaktiver T- und B-Zellen? Autoreaktive Lymphozyten sind auch im Repertoire gesunder Menschen enthalten und werden bei Patienten durch eine Kombination von genetischen und Umweltfaktoren aktiviert. Bei den Umweltfaktoren werden neben den schon länger bekannten Faktoren wie z. B. Rauchen, Vitamin-D-Mangel und EBV (Epstein-Barr Virus)-Infektion in der letzten Zeit auch die Einflüsse der Mikrobiota diskutiert, welche sich aus Millionen verschiedener Spezies aus dem Reich der Bakterien, Archaea und Pilze zusammensetzt. Dabei kommt

der intestinalen Mikrobiota eine besondere Rolle zu, da sie über das darmassoziierte lymphoide Gewebe („gut-associated lymphoid tissue“, GALT) besonders in Kontakt zum Immunsystem steht.

Unter GALT fasst man die Ansammlung von Immunzellen in der Lamina propria, in der Epithelschicht sowie in den Peyer-Plaques des Darms zusammen (Abb. 1). Diese Strukturen sind über Lymphgefäße mit den assoziierten Lymphknoten und von dort aus mit dem gesamten Immunsystem des Körpers verbunden. Das GALT enthält sowohl antigenpräsentierende Zellen (APCs) als auch T-Zellen, B-Zellen und Antikörper und dient der Kontrolle von Pathogenen bei gleichzeitiger Toleranz gegenüber nützlichen Mikroorganismen. Die APCs im GALT prozessieren und präsentieren neben aus Nahrungsmitteln stammenden Proteinen eine Vielzahl mikrobieller Antigene. Basierend auf dieser Vielfalt von Antigenen wurde die Theorie entwickelt, dass aufgrund molekularen Mimikrys Fremdantigene auch zur Aktivierung einer autoreaktiven adaptiven Immunantwort führen können. Zusätzlich stimuliert die Mikrobiota über verschiedenste Signalwege die unspezifische Immunantwort, was wiederum zu einer antigenunabhängigen Basisaktivierung der Lymphozyten führen kann. Außerdem beeinflussen die Stoffwechselprodukte (Metabolite) der Mikrobiota wie z. B. kurzkettige Fettsäuren („short chain fatty acids“, SCFA), die bei der Zersetzung faserreicher Nahrung durch bestimmte mikrobielle Spezies entstehen, ebenfalls das Immunsystem und können – je nach Metabolit – proinflammatorische oder regulatorische Wirkung haben.

Hier steht eine Anzeige.



Insgesamt ist zu beachten, dass sich die Zusammensetzung und Funktion der Mikrobiota in verschiedenen Regionen des gastrointestinalen Systems erheblich verändert. Dies hängt unter anderem mit dem unterschiedlichen pH-Wert, Wasser- und Sauerstoffgehalt und Nährstoffangebot des Darminhaltes sowie mit unterschiedlichen Passagezeiten in den verschiedenen Segmenten zusammen. Grundsätzlich nehmen die Bakterien-dichte sowie der Anteil der anaeroben Bakterien longitudinal bis zum Dickdarm hin immer mehr zu. Zusätzlich ist die Dichte im Darmlumen am höchsten und nimmt radial zu den Darmwänden hin ab.

Die Darmwände sind von einer Schleimschicht (Mucus) bedeckt, die sowohl durch die mechanische Barriere als auch durch darin enthaltenen antimikrobiellen Moleküle unter anderem dazu dient, den menschlichen Organismus vor dem Eindringen der Mikrobiota zu schützen. Auch die Schleimschicht unterscheidet sich in ihrer Dicke und Zähigkeit zwischen den verschiedenen Darmsegmenten. Trotz ihrer Barrierefunktion ist sie dünn mit spezialisierten Spezies besiedelt, welche aufgrund des nahen Kontaktes das Immunsystem besonders beeinflussen (▣ **Abb. 1**).

Die longitudinalen und radialen Unterschiede im Mikrobiom sind verknüpft mit immunologischen Unterschieden im GALT. Dies zeigt sich beispielsweise an der Differenzierung der T-Helferzellen in Untergruppen. So beherbergt die Schleimschicht im Ileum eine besonders hohe Konzentration an kommensalen Bakterien, welche im Tiermodell die Differenzierung von T-Helferzellen in Th17-Zellen fördern (in der Maus vor allem SFB [„segmented filamentous bacteria“]). Dies hat zur Folge, dass der Anteil an Th17-Zellen im GALT des Ileums höher ist als im GALT der anderen Darmsegmente. Im GALT des Dickdarms hingegen ist der Anteil an regulatorischen T-Helferzellen höher als in anderen Darmsegmenten.

Zusätzlich variiert die Zusammensetzung des Mikrobioms natürlich auch stark interindividuell. Zum einen beeinflussen genetische Faktoren vor allem über das Immunsystem auch die

Nervenarzt 2020 · 91:1096–1107 <https://doi.org/10.1007/s00115-020-01012-w>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

L. A. Gerdes · H. Yoon · A. Peters

Mikrobiota und Multiple Sklerose

Zusammenfassung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, die maßgeblich von autoreaktiven Lymphozyten geprägt ist. Ein Faktor, der zur Aktivierung dieser autoreaktiven Lymphozyten beitragen könnte, ist der Einfluss der intestinalen Mikrobiota oder ihrer metabolischen Produkte auf die Immunzellen im Darmgewebe. Hier fassen wir den aktuellen Stand der Forschung zusammen und beleuchten einerseits Studien, welche anhand humanen Materials das Mikrobiom von MS-Patienten untersuchen und charakterisieren. Andererseits stellen wir

Studien vor, die klassische oder humanisierte Tiermodelle nutzen, um den Einfluss bestimmter Mikrobiotaspezies oder Mikrobiotazusammensetzungen auf das Immunsystem und den Krankheitsverlauf zu definieren und eventuelle Kausalzusammenhänge aufzudecken.

Schlüsselwörter

Autoreaktive Lymphozyten · Darmassoziiertes lymphoides Gewebe · Experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis · Stuhltransplantation · Metabolite

Microbiota and multiple sclerosis

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory disease of the central nervous system driven by autoreactive lymphocytes. Due to its close contact with the gut-associated lymphoid tissue, the intestinal microbiota and/or their metabolites may be one of the factors that influence the activation of autoreactive lymphocytes. This article summarizes and discusses the current research efforts to characterize the microbiome of MS patients using human material. In addition, we present research studies that utilized classical or

humanized animal models to determine the influence of certain microbiota species or compositions of microbiota on the immune system and disease progression and to define possible causal associations.

Keywords

Autoreactive lymphocytes · Gut-associated lymphoid tissue · Experimental autoimmune encephalomyelitis · Fecal transplantation · Metabolites

Mikrobiota. Zum anderen wirken sich Umweltfaktoren wie z. B. der Einsatz verschiedener Antibiotika und Probiotika, Ernährung (Fett-, Salz-, Ballaststoffgehalt) und orale Medikamente stark auf die Zusammensetzung der Mikrobiota aus.

Die Hypothese eines kausalen Zusammenhanges der Interaktion des Immunsystems mit einem dysbiotischen Mikrobiom in der Entstehung von Autoimmunerkrankungen wird u. a. durch die Beobachtung einer weltweit steigenden Prävalenz von MS und entzündlichen Darmerkrankungen gestärkt, insbesondere aber in Ländern mit einem veränderten Lebensstil und einhergehender Veränderung der Ernährung, wie z. B. in Japan. Außerdem verändern wahrscheinlich akute und chronische Entzündungsprozesse, die sich bei der

MS, aber auch bei anderen Erkrankungen über lange Zeiträume entwickeln, über das veränderte Immunsystem auch die Zusammensetzung der Mikrobiota. Daraus resultieren Bemühungen, bestimmte Zusammensetzungen oder einzelne Spezies zu identifizieren, die mit dem Krankheitsbild assoziiert sind, in der Hoffnung die Eigenschaften der Mikrobiota zum Wohle des Patienten relativ einfach und nichtinvasiv manipulieren zu können. Hier fassen wir den aktuellen Stand der Forschung sowohl an MS-Betroffenen als auch in Tiermodellen zusammen, die darauf zielt den Einfluss der Mikrobiota auf Entwicklung und Progression der MS zu verstehen (▣ **Tab. 1**).

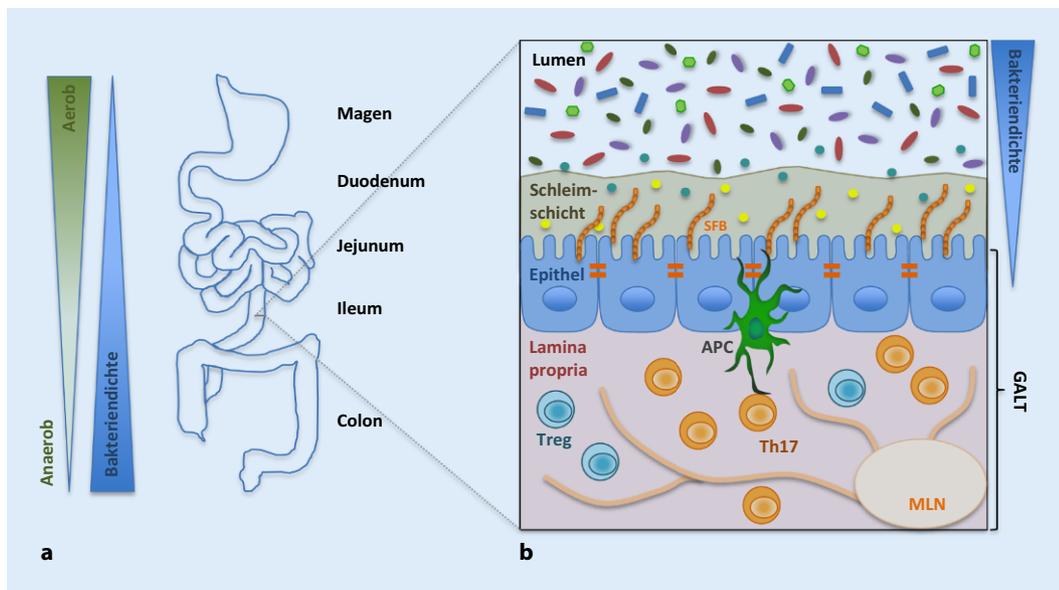


Abb. 1 ▲ Mikrobiom in verschiedenen Darmregionen. **a** Zusammensetzung und Dichte der Mikrobiota verändern sich über die gesamte Länge des Darms. **b** Ein Querschnitt aus dem Ileum zeigt die unterschiedliche Zusammensetzung und Dichte in Lumen und Schleimschicht sowie den engen Kontakt zwischen Mikrobiota und GALT in der Lamina propria. APCs antigenpräsentierende Zellen, GALT „gut-associated lymphoid tissue“, MLN mesenteriale Lymphknoten, SFB „segmented filamentous bacteria“, Th T-Helferzellen, Tregs regulatorische T-Zellen

Studien an MS-Patienten

In verschiedenen Studien (überwiegend kleinere Fallserien mit Kontrollgruppen, einfache Analyse der Zusammensetzung des Mikrobioms in Stuhlproben anhand 16S RNA-Sequenzierung) konnte gezeigt werden, dass MS mit Veränderungen in der Zusammensetzung des Mikrobioms einhergehen kann (eine gute Übersicht liefert der Review von Pröbstel und Baranzini [25]). Jedoch zeigten sich die beschriebenen Assoziationen unterschiedlicher Bakterien mit MS sehr heterogen und nicht immer reproduzierbar. Limitierenden Einfluss hat hierbei sicherlich die niedrige Anzahl der untersuchten Proben in genetisch heterogenen Ethnizitäten mit unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten sowie die vielen offenen Fragen, wie unterschiedliche Faktoren wie z. B. MS-Therapien oder auch eine Vitamin-D-Supplementation das Mikrobiom beeinflussen. Eine MS-definierende „Dysbiose“ konnte daher bislang nicht charakterisiert werden.

In zwei voneinander unabhängigen Studien wurde versucht, die Einflussfaktoren durch den Vergleich von unbehandelten MS-Patienten mit gesunden Kontrollen aus dem gleichen Haushalt oder

dem gesunden Zwilling eines für MS diskordanten monozygoten Zwillingspaars bestmöglich zu kontrollieren, und hier konnte jeweils ein höherer Anteil von *Akkermansia muciniphila* bei den MS-Patienten detektiert werden [1, 6]. Eine Zunahme von *Akkermansia* hatte sich bereits auch in zwei kleinen Fallserien abgezeichnet [5, 16]. *Akkermansia* wird zu den mukusdegradierenden Spezies gezählt, die Funktion ist jedoch nur unvollständig verstanden. Möglicherweise kommt es durch den Abbau der Mukusschicht in der Darmwand zur Exposition mikrobieller Antigene, die dadurch in Kontakt mit dem Immunsystem treten [6, 8, 10].

Allerdings liefern die bislang bei MS-Betroffenen beschriebenen Veränderungen des Mikrobioms aktuell keine Erklärungen der Entstehungsmechanismen und führen auch keinen Kausalitätsbeweis. Zudem ist unklar, ob die beobachteten Veränderungen evtl. auch sekundäre Folgen der Erkrankung sein könnten. Beispielhaft hierfür sind die teilweise kontroversen Ergebnisse und damit assoziierten Hypothesen bezüglich der Rolle von *Akkermansia muciniphila*: Einerseits könnte die in mehreren Studien beschriebene Zunahme von *Akkermansia*

muciniphila bei MS-Patienten mit einer Verstärkung der proinflammatorischen Th1-Zellantwort assoziiert sein [6]. Andere Daten weisen hingegen auf einen gegenregulatorischen protektiven Mechanismus hin: So konnte eine Anreicherung einer bestimmten microRNA (miR-30d) im Stuhl unbehandelter MS-Patienten und MS-Patienten im Schub nachgewiesen werden. Anschließende Kolonisationsexperimente sowie orale Applikation von miR-30d führten sowohl zu einer Anreicherung von *Akkermansia muciniphila* als auch zu einer Aktivierung regulatorischer T-Zellen und dadurch zu einem milderen Verlauf der EAE (experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis; [20]).

» MS Patienten zeigen eine Zunahme von *Akkermansia muciniphila* im Mikrobiom

Des Weiteren stellt sich die Frage inwiefern das Mikrobiom unabhängig von initialen Triggermechanismen im Verlauf der MS variiert und Krankheitsverlauf/-aktivität modifizieren könnte. In einer kürzlich publizierten Studie wurde ein Zusammenhang des Mikrobioms

Tab. 1 Wichtige Studien zum Zusammenhang zwischen Mikrobiota und Multipler Sklerose

Untersuchte Spezies	Referenz	Methode und Beobachtung	Hauptaussage
Mausmodell	Ochoa-Repáraz et al. [23]	Orale Therapie mit verschiedenen Antibiotika im EAE-Modell	Antibiotikatherapie moduliert die periphere Immuntoleranz und reduziert die EAE-Inzidenz
Mausmodell	Berer et al. [3]	Reduktion der spontanen EAE-Inzidenz in der GF-RR-Maus, Anstieg nach bakterieller Rekolonisation	Intestinales Mikrobiom triggert EAE über Aktivierung autoreaktiver T-Zellen im Darm
Mausmodell	Lee et al. [19]	Kolonisation von GF-Mäusen mit kommensalen SFB verschlimmert aktive EAE durch Induktion proinflammatorischer Zytokine (IL-17A und IFN- γ) und Aktivierung von Th17-Zellen	Kolonisation mit kommensalen Bakterien verschlimmert EAE
Mausmodell	Mangalam et al. [21]	Transfer spezifischer humaner Darmbakterien (<i>Prevotella histicola</i>) führt zu einer Suppression der aktiven EAE durch Reduktion von Th1-Zellen und Anstieg der antiinflammatorischen regulatorischen T-Zellen	Spezifische humane Darmbakterien supprimieren EAE
Humane Proben/ humanisierte Mäuse	Berer et al. [1]	Mikrobiomanalyse von 34 monozygoten Zwillingspaaren mit Diskordanz für MS zeigt einen Anstieg von <i>Akkermansia muciniphila</i> bei unbehandelten MS-Patienten, Transfer des humanen Mikrobioms in GF-RR-Maus triggert EAE in Abhängigkeit des Erkrankungsstatus des Donors	Ein humanes „MS-Mikrobiom“ kann die Erstmanifestation der EAE triggern
Humane Proben/ humanisierte Mäuse	Cekana-viciute et al. [6]	MS-Patienten ($n = 71$) weisen im Stuhl eine Vermehrung von <i>Akkermansia muciniphila</i> und <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> auf; im Transfermodell induziert <i>A. muciniphila</i> die Differenzierung von Th1-Zellen und <i>A. calcoaceticus</i> supprimiert die regulatorischen T-Zellen	Humanes „MS-Mikrobiom“ führt zu einer Dysregulation von T-Zell-Antworten
Humane Proben/ Mausmodell	Duscha et al. [9]	Serum und Stuhlproben von MS-Patienten zeigen Reduktion von Propionsäure sowie eine Reduktion SCFA-produzierender Bakterien (<i>Butyricimonas</i>); Supplementation mit Propionsäure induziert regulatorische T-Zellen	Supplementation mit Propionsäure zeigt positive Effekte auf den Krankheitsverlauf von RRMS-Patienten
Humane Proben/ Mausmodell	Liu et al. [20]	Anstieg von microRNA miR-30d im Stuhl von MS-Patienten und EAE-Mäusen bei hoher Krankheitsaktivität; Kolonisation von Mäusen mit zum Zeitpunkt hoher Krankheitsaktivität entnommenem fäkalem Material mildert den EAE-Verlauf ab; oral verabreichte synthetische microRNA führt zu einem Anstieg von <i>Akkermansia muciniphila</i> und regulatorischen T-Zellen und mildert den EAE-Verlauf	Komposition des Mikrobioms kann über microRNA reguliert werden; Mikrobiomveränderungen können gegenregulatorische Funktionen darstellen und protektive Mechanismen aufweisen
Humane Proben	Kadowaki et al. [17]	Im Blut von SPMS-Patienten ($n = 34$, RRMS $n = 33$) zeigt sich eine Reduktion von durch das GALT und Mikrobiom veränderten CCR9 ⁺ CD4 ⁺ -T-Zellen	Identifikation einer gestörten Immunregulation von aus dem GALT stammenden proinflammatorischen T-Zellen bei SPMS-Patienten
Humane Proben	Reynders et al. [26]	Analyse von Stuhlproben von MS-Patienten ($n = 98$) und gesunden Kontrollen ($n = 120$), Vergleich in 5 Subgruppen; Reduktion des „dysbiotischen“ Enterotyps <i>Bacteroides2</i> bei IFN-behandelten und unbehandelten MS-Patienten im Schub, Assoziation einer Reduktion von <i>Butyricoccus</i> mit Schweregrad der Erkrankung	Unterschiede im Mikrobiom von MS-Patienten in Abhängigkeit von Therapie, Krankheitsverlauf und Schweregrad

EAE experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis, GF „germfree“, Th T-Helferzellen, IFN Interferon, IL Interleukin, RR „relapsing-remitting“, RRMS „relapsing remitting multiple sclerosis“, SCFA „short chain fatty acids“, SFB „segmented filamentous bacteria“, SPMS sekundär progrediente Multiple Sklerose

mit verschiedenen „MS-Phänotypen“ beschrieben [26]. 98 MS-Patienten wurden in 5 Untergruppen eingeteilt (unbehandelte RRMS [„relapsing remitting multiple sclerosis“], unbehandelte RRMS während eines Schubes, unbehandelte milde MS, Interferon(IFN)-behandelte RRMS und PPMS [primär progrediente Multiple Sklerose]) und mit 120 gesunden Kontrollen verglichen. In der Gruppe der IFN-behandelten und der unbehandelten MS-Patienten im Schub zeigte sich insgesamt eine Reduktion der Dichte und Variabilität des Mikrobioms („microbial richness“). Außerdem

erfolgte eine Beurteilung der verschiedenen Enterotypen mit einer höheren Prävalenz des als „dysbiotisch“ einzuordnenden Enterotyps *Bacteroides2* in der Gruppe der IFN-behandelten Patienten. Eine inverse Korrelation von *Butyricoccus* mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie eine Reduktion bei Patienten mit PPMS implizieren *Butyricoccus* hingegen als potenziellen Kandidaten für ein Probiotikum.

Auch für SPMS (sekundär progrediente Multiple Sklerose) gibt es Hinweise auf eine gestörte Immunregulation durch GALT-assoziierte Lymphozyten: Im Blut

von SPMS-Betroffenen konnte eine Reduktion einer Subgruppe von CD4⁺-Memory-T-Zellen identifiziert werden, die sowohl den Chemokinrezeptor CCR9 als auch das Adhäsionsmolekül $\alpha 4\beta 7$ mit hoher Affinität zum GALT exprimieren, sowie einen (durch Signale des intestinalen Mikrobioms) veränderten funktionalen Phänotyp aufweisen mit Verlust regulatorischer Funktionen zugunsten proinflammatorischer Eigenschaften [17, 29].

In einer internationalen multizentrischen Studie (international MS microbiome study, www.imsms.org) erfolgt aktuell die Analyse des MS-Mikrobioms in einer

Hier steht eine Anzeige.



großen MS-Population (Ziel >1000 Patienten) und jeweils einer gesunden Kontrolle aus dem gleichen Haushalt, um das „MS-Mikrobiom“ und den Einfluss von MS-Therapeutika genauer zu charakterisieren [28].

» SCFAs könnten den positiven Effekt eines eubiotischen Mikrobioms „imitieren“

Anstelle der Modifikation des Mikrobioms durch Ernährung, Antibiotika oder Probiotika gibt es weiterhin Ideen, die positiven Effekte eines eubiotischen Mikrobioms zu „imitieren“, und im Fokus stehen diesbezüglich die kurzkettigen Fettsäuren (SCFAs). Diese Metabolite entstehen bei Abbau/Verdauung/Prozessierung unverdaulicher faserreicher Ballaststoffe durch bestimmte Darmbakterien und haben immunmodulatorische Effekte, wie z. B. einen Anstieg der regulatorischen T-Zellen (Tregs) und eine Reduktion der Th1- und Th17-Zellen. Eine Reduktion verschiedener SCFAs (Acetat, Propionat und Butyrat) wurde kürzlich in Stuhlproben von RRMS- und auch SPMS-Patienten detektiert [9, 27]. Für Propionat konnte zudem auch eine Reduktion im Serum von MS-Patienten detektiert werden einhergehend mit einer Reduktion der SCFA-produzierenden Bakterien *Butyricimonas* [9]. In einer interventionellen Studie mit oraler Supplementation von Propionat über einen Zeitraum von 3 Jahren konnte bei therapienaiven MS-Patienten oder behandelten MS-Patienten als „Add-on“-Therapie ($n=91$) eine Verbesserung des Krankheitsverlaufes (Schubrate, Hirnatrophie) erzielt werden. Funktionelle Analysen des Mikrobioms detektierten eine vermehrte Expression von Genen, welche die Differenzierung regulatorischer T-Zellen beeinflussen, was zu einer Wiederherstellung des Gleichgewichts zwischen Tregs und Th17-Zellen führte.

Eine weitere kurzkettige Fettsäure ist das Butyrat, welches im Dickdarm die Entstehung regulatorischer T-Zellen fördert und z. B. bei chronischer Darmentzündung („inflammatory bowel disease“, IBD) antiinflammatorische Effekte zeigt.

Butyrat wird unter anderem von Clostridien produziert und interessanterweise konnte eine japanische Studie eine Reduktion mehrerer Clostridienstämme bei MS-Patienten feststellen [22]. Wie genau sich Butyrat in der MS auf immunologische Vorgänge auswirkt, muss noch untersucht werden, allerdings weist eine neuere Studie darauf hin, dass Butyrat auch direkte Effekte auf Oligodendrozyten haben kann und der Demyelinisierung entgegenwirkt [7].

Verschiedene Assoziations- und Interventionsstudien verfolgen das Ziel, den Einfluss der Ernährung auf die MS zu untersuchen, hierbei zeichnen sich zusammenfassend positive Effekte einer ausgewogenen mediterranen Diät mit einem höheren Anteil mehrfach ungesättigter Fettsäure als eher günstig ab. Die genauen Mechanismen, insbesondere auch die Effekte auf das Mikrobiom, sind aber nur unzureichend geklärt (eine gute Übersicht bietet der Artikel von Linker et al. [13]).

Für ein weiterführendes Verständnis der komplexen Interaktion von Mikrobiom und Immunsystem in Krankheit und Gesundheit sind Studien an größeren und besser kontrollierten humanen Kohorten notwendig, die über die deskriptive 16S RNA-Untersuchungen hinausgehende Analysen des gesamten mikrobiellen Metagenoms („whole genome shotgun metagenomic sequencing“) verfolgen. Dadurch kann das Verständnis der funktionellen Mechanismen der Interaktion von Mikrobiom und Immunsystem erweitert und eine Detektion potenzieller Homologien zu humanen Sequenzen (die molekulares Mimikry triggern können) ermöglicht werden.

Studien an Mäusen

Um mechanistische Einblicke zu erhalten, wie die Mikrobiota die Entstehung einer autoreaktiven enzephalitogenen Immunantwort beeinflusst, wenden wir uns dem Tiermodell zu. Die aktive experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis (EAE) wird traditionell in Mäusen durch subkutane Immunisierung z. B. mit MOG zusammen mit Adjuvans ausgelöst. Mithilfe des Adjuvans kommt es dabei zur Aktivierung vor allem MOG-spezifischer

CD4-T-Zellen, welche dann ins ZNS einwandern und einen Prozess initiieren, der zu Entzündungsherden und zunehmenden Lähmungen im Tier führt (Abb. 2). Je nach Mausstamm eignen sich auch andere Myelinproteine wie z. B. Proteolipidprotein (PLP) oder „myelin basic protein“ (MBP) für die aktive Immunisierung. Obwohl die Aktivierung der autoreaktiven T-Zellen primär in den Lymphknoten stattfindet, die den Immunisierungsort drainieren, führt erstaunlicherweise bereits in diesem Modell eine Behandlung mit einem Breitbandantibiotikum zu einer Abschwächung des Krankheitsverlaufes [23]. Dies weist darauf hin, dass sogar bei gezielter Einbringung des Autoantigens Bestandteile und/oder Stoffwechselprodukte der Mikrobiota einen wichtigen Beitrag zur (Re-)Aktivierung autoreaktiver T-Zellen leisten.

» V. a. bei der initialen Aktivierung autoreaktiver Lymphozyten spielt die Mikrobiota eine Rolle

Um das künstliche Einbringen von Autoantigenen und Adjuvans zu vermeiden und so einer natürlichen Pathogenese näher zu kommen, wurden vor einiger Zeit auch genetische Mausmodelle generiert, welche transgene autoantigen-spezifische T-Zell- (und manchmal auch B-Zell-) Rezeptoren tragen und daraufhin spontan eine EAE entwickeln. Hier ist beispielsweise das optikospinale EAE(OSE)-Modell zu erwähnen, in dem sowohl CD4-T-Zellen als auch B-Zellen einen MOG-spezifischen Rezeptor tragen und die Tiere durch die Kooperation beider Zelltypen bereits im Alter von 4 bis 5 Wochen spontan EAE entwickeln [4, 18]. Auch in diesem Modell sowie in einem weiteren spontanen EAE-Modell zeigt die Behandlung mit Antibiotikum einen protektiven Effekt, wenn vor Krankheitsbeginn behandelt wird [11, 31]. Ist die Krankheit allerdings einmal ausgebrochen, bewirkt eine antibiotische Behandlung keine Abschwächung, was darauf schließen lässt, dass die Mikrobiota vor allem bei der initialen Aktivierung der

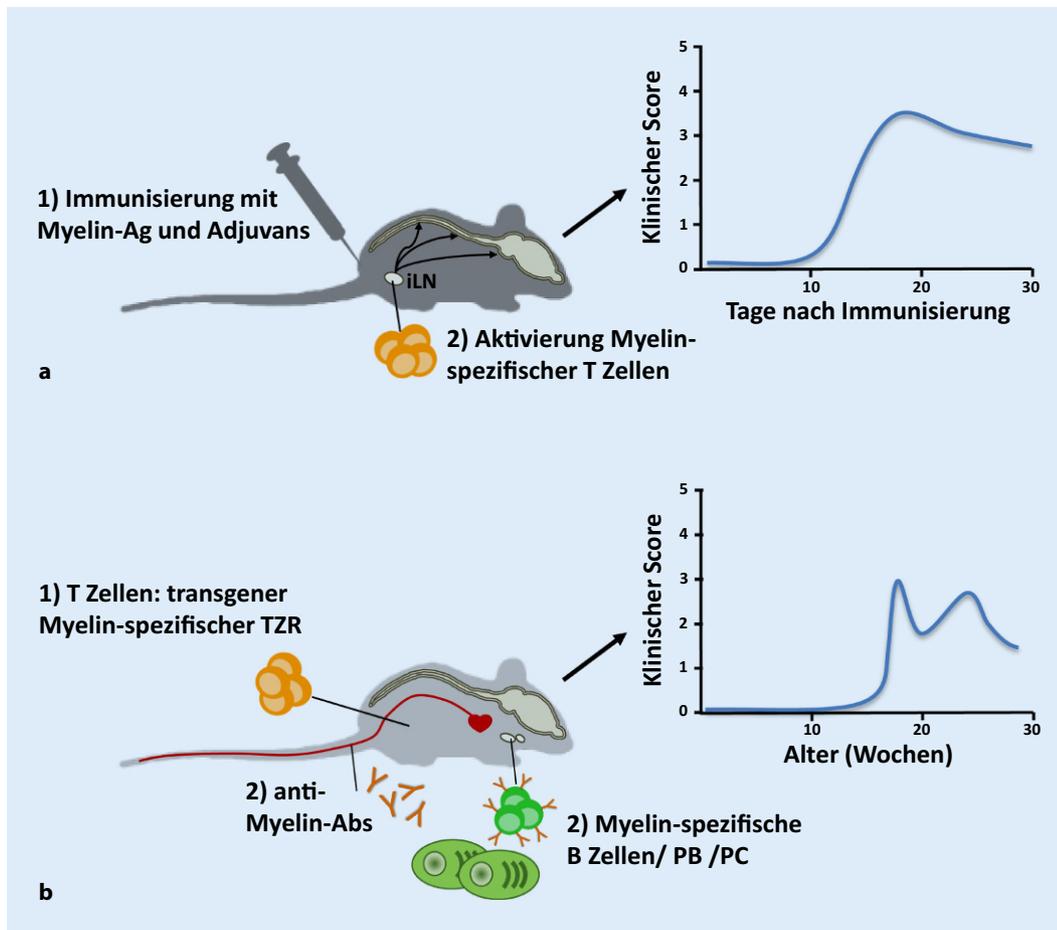


Abb. 2 ◀ Multiple-Sklerose-Mausmodelle: **a** aktiv induzierte vs. **b** spontane experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis. TZR T-Zell-Rezeptor, iLN inguinale Lymphknoten, Abs Antikörper, PB Plasmablasten, PC Plasmazellen

autoreaktiven Lymphozyten in der Peripherie eine Rolle spielen.

Außerdem konnte der aktivierende Einfluss der Mikrobiota eindrucksvoll im Relapsing-remitting (RR)-Modell demonstriert werden: In dieser Linie haben die T-Zellen ebenfalls einen MOG-spezifischen T-Zell-Rezeptor (TZR) auf einem anderen genetischen Hintergrund sowie endogene MOG-spezifische B-Zellen. Im Alter von ca. 3 bis 6 Monaten entwickeln die Tiere spontane EAE oft mit einem schubförmigen Verlauf [24]. Wachsen die RR-Mäuse jedoch in keimfreier Haltung auf, sind sie fast vollständig geschützt, wohingegen eine Kolonisierung keimfreier RR-Tiere mit fäkalem Material normal gehaltener Tiere innerhalb weniger Wochen zur Entwicklung von EAE führt [3]. Parallel konnte auch nach aktiver Immunisierung gezeigt werden, dass keimfreie Mäuse einen milderen Verlauf haben und dass eine Kolonisierung mit Bakterien, welche die Th17/Th1-Antwort fördern wie z. B. SFB, eine deutliche Ver-

schärfung des Krankheitsverlaufes zur Folge haben [19].

Zusätzlich zu grundsätzlichen Studien zur Kausalität erlauben die Tiermodelle auch mechanistische Einblicke. So können beispielsweise über 16s-Sequenzierung Veränderungen in der Zusammensetzung der bakteriellen Mikrobiota durch Manipulationen bei gleichzeitiger Analyse der Immunantwort durchgeführt werden. So konnte z. B. gezeigt werden, dass eine ballaststoffreiche Diät im OSE-Modell einen protektiven Effekt hat [2]. Dies geht mit vielen Veränderungen in der Zusammensetzung der Mikrobiota, vor allem aber mit einer Veränderung von Metaboliten wie einer Zunahme langkettiger Fettsäuren einher. Diese Veränderungen sind mit einer Verschiebung der Immunantwort zu Th2 assoziiert, die in der EAE die pathogene Th1-Antwort hemmt. Andere Studien im aktiven EAE-Modell hingegen assoziieren langkettige Fettsäuren mit einer verstärkten Th17-Antwort im

GALT und verschlechtertem Krankheitsverlauf, wohingegen kurzkettige Fettsäuren wie z. B. Propionat die Differenzierung regulatorischer T-Zellen im GALT und dadurch einen milderen Krankheitsverlauf fördern [12]. Diese Unterschiede sind wahrscheinlich auf unterschiedliche pathogenetische Mechanismen von aktiver vs. spontaner EAE zurückzuführen.

Des Weiteren hat auch der Salzgehalt der Nahrung einen Einfluss auf die Zusammensetzung der Mikrobiota und damit auch auf das Immunsystem: In Mäusen reduziert eine Hochsalzdiät unter anderem *Lactobacillus murinus* [30]. Da diese Bakterien normalerweise Tryptophan zersetzen, führt dies auch zu einer Reduktion von Tryptophanstoffwechselprodukten, welche die Differenzierung von Th17-Zellen hemmen. Daher könnte die verstärkte Th17-Antwort und die damit verbundene Verschlimmerung des Krankheitsverlaufes nach aktiver Immunisierung auf die Reduktion von *Lactobacillus murinus* zurückzuführen sein. Ei-

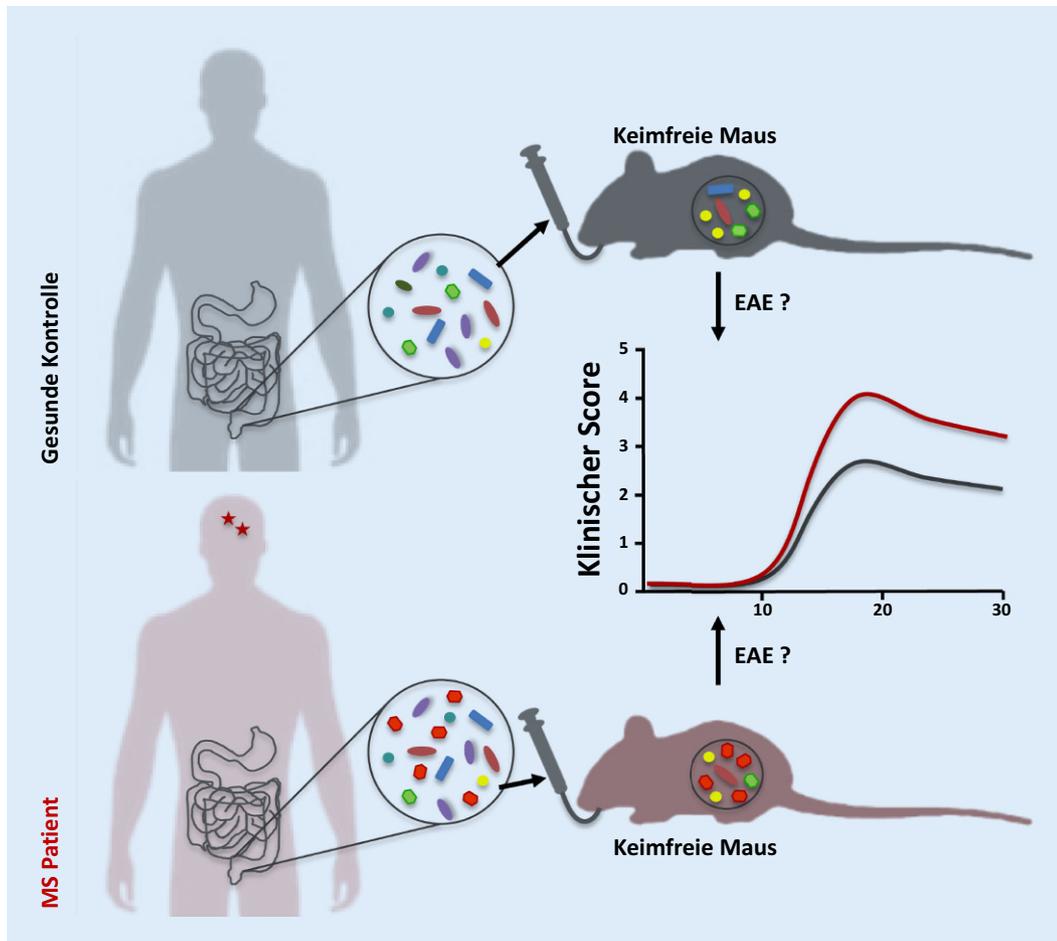


Abb. 3 ◀ Generation humanisierter Mäuse. EAE experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis

ne Bestätigung in anderen (spontanen) EAE-Modellen steht allerdings noch aus.

Insgesamt zeigen die hier genannten Beispiele, dass die Zusammenhänge zwischen der Zusammensetzung der Mikrobiota, den metabolischen Profilen und Veränderungen im Immunsystem des Wirts sehr komplex sind. Selbst wenn es gelingt, einzelne Mechanismen und kausale Verknüpfungen herauszuarbeiten, ist es dennoch möglich, dass diese sich in einem anderen Modell oder auf einem anderen genetischen Hintergrund nicht bestätigen. Daher stellt die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Mausstudien auf menschliche Patienten mit ihrer genetischen Diversität und einer völlig anderen Ernährungsweise und Mikrobiotazusammensetzung eine große Herausforderung dar. Um sich der Lösung dieser Probleme anzunähern, wurden in den letzten Jahren vermehrt Studien mit humanisierten gnotobiotischen Mäusen durchgeführt.

Humanisierte Mäuse

Um humanisierte Mäuse zu generieren, werden Tiere aus keimfreier Haltung oder Tiere, die mit Antibiotikum behandelt wurden, gezielt mit humanem fäkalem Material kolonisiert und können danach das experimentelle Krankheitsmodell durchlaufen (Abb. 3). Dabei ist zu beachten, dass aufgrund des unterschiedlichen Wirts nur ein Teil der mikrobiellen Spezies langfristig von Mensch zu Maus übertragbar sind und das „humanisierte“ Mikrobiom in der Maus daher nicht 1:1 dem Mikrobiom des menschlichen Spenders entspricht. Trotzdem bietet dieser Ansatz die Möglichkeit, den Einfluss der erfolgreich übertragenen Spezies auf den Krankheitsverlauf zu untersuchen und durch den Vergleich von gesunden und erkrankten Spendern pathogene oder protektive Spezies zu identifizieren.

So konnte kürzlich in zwei unabhängigen Studien gezeigt werden, dass eine

Kolonisierung mit fäkalem Material von MS-Patienten im Vergleich zu gesunden Spendern sowohl in der durch Immunisierung hervorgerufenen EAE einen verschärften Krankheitsverlauf als auch in der spontanen EAE einen signifikanten Anstieg der Inzidenz zur Folge hat [1, 6].

Ein Nachteil von Kolonisierungsexperimenten mit fäkalem Material ist, dass darin aufgrund der höheren Bakterien-dichte die luminalen Dickdarmbakterien dominieren. Da aber gerade die mukosaassoziierten Bakterien im Dünndarm einen großen Einfluss auf das Immunsystem zu haben scheinen, wären Kolonisierungsexperimente mit segmentspezifischen Spezies wünschenswert, stellen aber eine technische Herausforderung dar, da diese nur invasiv „geerntet“ werden können und viele Spezies nur schwierig zu kultivieren sind. Kürzlich konnte allerdings der immunregulatorische Effekt des humanen Dünndarmbakteriums *Prevotella histicola* in einem EAE-Modell gezeigt werden: Die Be-

Hier steht eine Anzeige.



handlung von PLP-immunisierten Mäusen mit *P. histicola* reduzierte die Zahl der erkrankten Tiere stark, förderte die Differenzierung regulatorischer T-Zellen und verhinderte teilweise eine Änderung der Mikrobiotazusammensetzung, wie sie in den kranken Kontrolltieren zu beobachten war [21]. So unterstreichen diese Ergebnisse auch, dass es wichtig ist, die Effekte einzelner Mikrobiotaspezies nicht nur isoliert zu betrachten, sondern die Auswirkungen auf die Gesamtkomposition der Mikrobiota mit einzubeziehen. So können Monokolonisierungsexperimente zwar wichtige mechanistische Hinweise liefern, sollten aber idealerweise mit Experimenten kombiniert werden, welche die Interaktion einzelner Spezies mit der Gesamtmikrobiota so genau wie möglich widerspiegeln.

Fazit für die Praxis

- **Innovative Forschungsmethoden liefern immer neue Erkenntnisse bez. des intestinalen Mikrobioms und dessen Interaktion mit dem Immunsystem. Viele Pilotstudien deuten darauf hin, dass Veränderungen des Mikrobioms sowohl die Entstehung als auch den Verlauf der Multiplen Sklerose (MS) beeinflussen.**
- **Bislang konnte kein eindeutig mit MS assoziierter Mikrobiomphänotyp identifiziert werden, aber es gibt interessante Kandidaten und spannende Hypothesen.**
- **In Zukunft haben folgende weiterführende Mikrobiomstudien hohe Relevanz und Priorität:**
 - **Charakterisierung einer möglichen „MS-Dysbiose“ in gut kontrollierten großen humanen Kohorten,**
 - **Einfluss verschiedener MS-Therapeutika auf das Mikrobiom bzw. Einfluss des Mikrobioms auf den jeweiligen Therapieerfolg,**
 - **Untersuchung immunologisch relevanter Darmsegmente (terminales Ileum) und transversaler Darmregionen (luminales vs. mukosales Mikrobiom) zum Verständnis der Interaktion von Mikrobiom und Immunsystem,**

- **Transfer- und Interventionsstudien in sorgfältig ausgewählten Modellen der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis, um Kausalzusammenhänge aufzudecken.**

Korrespondenzadresse

Dr. A. Peters

Institut für Klinische Neuroimmunologie und Biomedizinisches Zentrum, LMU Klinikum München
Großhaderner Str. 9, 82152 Planegg-Martinsried, Deutschland
Anneli.Peters@med.uni-muenchen.de

Danksagung. Die Autoren bedanken sich bei Prof. R. Hohlfeld und Prof. H. Wekerle für das kritische Lesen des Manuskripts.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. L.A. Gerdes, H. Yoon und A. Peters geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E et al (2017) Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 114:10719–10724
2. Berer K, Martinez I, Walker A et al (2018) Dietary non-fermentable fiber prevents autoimmune neurological disease by changing gut metabolic and immune status. *Sci Rep* 8:10431
3. Berer K, Mues M, Koutrolos M et al (2011) Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature* 479:538–541
4. Bettelli E, Baeten D, Jager A et al (2006) Myelin oligodendrocyte glycoprotein-specific T and B cells cooperate to induce a Devic-like disease in mice. *J Clin Invest* 116:2393–2402
5. Cantarel BL, Waubant E, Chehoud C et al (2015) Gut microbiota in multiple sclerosis: possible influence of immunomodulators. *J Investig Med* 63:729–734
6. Cekanaviciute E, Yoo BB, Runia TF et al (2017) Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc Natl Acad Sci USA* 114:10713–10718
7. Chen T, Noto D, Hoshino Y et al (2019) Butyrate suppresses demyelination and enhances remyelination. *J Neuroinflammation* 16:165
8. Derrien M, Van Baaren P, Hooiveld G et al (2011) Modulation of mucosal immune response, tolerance, and proliferation in mice colonized by the mucin-degrader *Akkermansia muciniphila*. *Front Microbiol* 2:166

9. Duscha A, Gisevius B, Hirschberg S et al (2020) Propionic acid shapes the multiple sclerosis disease course by an immunomodulatory mechanism. *Cell* 180:1067–1080.e16
10. Ganesh BP, Klopffleisch R, Loh G et al (2013) Commensal *Akkermansia muciniphila* exacerbates gut inflammation in salmonella typhimurium-infected gnotobiotic mice. *PLoS One* 8:e74963
11. Godel C, Kunkel B, Kashani A et al (2020) Perturbation of gut microbiota decreases susceptibility but does not modulate ongoing autoimmune neurological disease. *J Neuroinflammation* 17:79
12. Haghikia A, Jorg S, Duscha A et al (2015) Dietary fatty acids directly impact central nervous system autoimmunity via the small intestine. *Immunity* 43:817–829
13. Haghikia A, Linker RA (2018) Nutrition, microbiome and multiple sclerosis: current knowledge from basic research and clinical practice. *Nervenarzt* 89:463–471
14. Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E et al (2016) The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 1: autoreactive CD4+ T lymphocytes as pathogenic effectors and therapeutic targets. *Lancet Neurol* 15:198–209
15. Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E et al (2016) The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 2: CD8+ T cells, B cells, and antibodies in the focus of reverse-translational research. *Lancet Neurol* 15:317–331
16. Jangi S, Gandhi R, Cox LM et al (2016) Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun* 7:12015
17. Kadowaki A, Saga R, Lin Y et al (2019) Gut microbiota-dependent CCR9+CD4+ T cells are altered in secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 142:916–931
18. Krishnamoorthy G, Lassmann H, Wekerle H et al (2006) Spontaneous opticospinal encephalomyelitis in a double-transgenic mouse model of autoimmune T cell/B cell cooperation. *J Clin Invest* 116:2385–2392
19. Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y et al (2011) Pro-inflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 108(1):4615–4622
20. Liu S, Rezende RM, Moreira TG et al (2019) Oral administration of miR-30d from feces of MS patients suppresses MS-like symptoms in mice by expanding *Akkermansia muciniphila*. *Cell Host Microbe* 26:779–794.e8
21. Mangalam A, Shahi SK, Luckey D et al (2017) Human gut-derived commensal bacteria suppress CNS inflammatory and demyelinating disease. *Cell Rep* 20:1269–1277
22. Miyake S, Kim S, Suda W et al (2015) Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to clostridia XIva and IV clusters. *PLoS ONE* 10:e137429
23. Ochoa-Reparaz J, Mielcarz DW, Ditiro LE et al (2009) Role of gut commensal microflora in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 183:6041–6050
24. Pöllinger B, Krishnamoorthy G, Berer K et al (2009) Spontaneous relapsing-remitting EAE in the SJL/J mouse: MOG-reactive transgenic T cells recruit endogenous MOG-specific B cells. *J Exp Med* 206:1303–1316
25. Probstel AK, Baranzini SE (2018) The role of the gut microbiome in multiple sclerosis risk and progression: towards characterization of the “MS microbiome”. *Neurotherapeutics* 15:126–134

26. Reynders T, Devolder L, Valles-Colomer M et al (2020) Gut microbiome variation is associated to multiple sclerosis phenotypic subtypes. *Ann Clin Transl Neurol* 7:406–419
27. Takewaki D, Suda W, Sato W et al (2020) Alterations of the gut ecological and functional microenvironment in different stages of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. <https://doi.org/10.1073/pnas.2011703117>
28. The iMSMS Consortium, Singh S, Baumann R et al (2020) Household paired design reduces variance and increases power in multi-city gut microbiome study in multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. <https://doi.org/10.1177/1352458520924594>
29. Wekerle H (2019) Secondary progressive multiple sclerosis and the gut-brain axis. *Brain* 142:838–840
30. Wilck N, Matus MG, Kearney SM et al (2017) Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. *Nature* 551:585–589
31. Yadav SK, Boppana S, Ito N et al (2017) Gut dysbiosis breaks immunological tolerance toward the central nervous system during young adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA* 114:E9318–E9327

Ausschreibung Heredo-Ataxie-Preis 2020

Die Deutsche Heredo-Ataxie-Gesellschaft e. V. (DHAG) lobt einen Förderpreis mit dem Ziel, die Lebensbedingungen von Heredo-Ataxie-Betroffenen und ihren Angehörigen zu verbessern, aus.

Mit diesem Preis sollen Leistungen aus allen wissenschaftlichen Gebieten und der Praxis ausgezeichnet werden, die dazu beitragen, das Wissen über Ataxie-Erkrankungen und ihre Behandlung zu mehren. Insbesondere können

- neue medizinische Grundlagenkenntnisse dargestellt werden,
- neue Ansätze in der Diagnostik und Therapie behandelt werden,
- Ansätze zur Lebenserleichterung im psycho-sozialen Bereich aufgezeigt werden,
- Persönlichkeiten ausgezeichnet werden, die sich auf dem Gebiet der Heredo-Ataxien besonders verdient gemacht haben.

Der Preis besteht aus einer **Urkunde** und ist mit einem **Preisgeld von 3.000 Euro** dotiert. Er wird alle fünf Jahre verliehen. Die Verleihung erfolgt auf der DHAG-Mitgliederversammlung 2021, auf der der Preisträger seine Arbeit in einem Vortrag auch vorstellen muss.

Der Preis wird mindestens drei Monate vor Ende des Jahres, das dem Preisjahr vorangeht, öffentlich ausgeschrieben. Mögliche Preisträger können sich selbst um den Preis bewerben; daneben ist aber auch Fremdnennung möglich.

Werden mehrere preiswürdige Arbeiten vorgelegt, kann der Preis ausnahmsweise auch geteilt werden. Wird keine Arbeit vorgelegt oder als preiswürdig anerkannt, behält sich der Vorstand vor, eine Persönlichkeit, die sich auf dem Gebiet der Heredo-Ataxien besonders verdient gemacht hat, auszuzeichnen.

Die eingereichte Arbeit kann als Publikation, als Master-, Diplom-, Dissertations- oder Habilitationsschrift, als Buch oder Manuskript vorgelegt werden. Die Arbeit soll in Ländern des deutschen Sprachraumes entstanden sein, die Arbeit selbst kann sowohl in deutscher als auch in englischer Sprache verfasst sein. In letzterem Fall muss jedoch auch eine Kurzform in deutscher Sprache eingereicht werden. Es können sowohl bereits veröffentlichte als auch noch nicht veröffentlichte Arbeiten eingereicht werden. Mit dem Einreichen der Arbeit erwirbt die DHAG die Rechte an einer Publikation der bisher nicht veröffentlichten Zusammenfassung der eingereichten Arbeit in ihrer Vereinszeitschrift "Herax-Fundus" oder in einer Beilage dazu.

Vom Vorstand der DHAG wird auf Empfehlung einer Gutachterkommission entschieden, wer Preisträger*in wird. Diese Kommission wird eigens für diesen Zweck vom Vorstand nach der geltenden Richtlinie einberufen.

Die Preisverleihung erfolgt unter Ausschluss des Rechtsweges. Die Entscheidung über die Preisverleihung ist unanfechtbar.

Der/die Bewerber*in muss folgende Unterlagen **bis zum 31. Jan. 2021** an den Vorsitzenden des Preisrichterkollegiums, Herrn Dr. med. Friedmar Kreuz, Praxis für Humangenetik, Paul-Ehrlich-Straße 23, 72076 Tübingen senden:

- Bewerbungsschreiben
- Lebenslauf
- vier Exemplare der Arbeit/Schrift
- Zusammenfassung der wesentlichen Inhalte der Arbeit in deutscher Sprache (max. 4 DIN A4-Seiten)

Marion Nadke, Vorsitzende der DHAG