

Forschungsreihe der FH Münster

RESEARCH

Stephan Dittrich

# Das intestinale Mikrobiom bei Multipler Sklerose

Zusammensetzung, Pathophysiologie  
und therapeutisches Potential



FH MÜNSTER



Springer Spektrum

---

# **Forschungsreihe der FH Münster**

Die Fachhochschule Münster zeichnet jährlich hervorragende Abschlussarbeiten aus allen Fachbereichen der Hochschule aus. Unter dem Dach der vier Säulen Ingenieurwesen, Soziales, Gestaltung und Wirtschaft bietet die Fachhochschule Münster eine enorme Breite an fachspezifischen Arbeitsgebieten. Die in der Reihe publizierten Masterarbeiten bilden dabei die umfassende, thematische Vielfalt sowie die Expertise der Nachwuchswissenschaftler dieses Hochschulstandortes ab.

---

Stephan Dittrich

# Das intestinale Mikrobiom bei Multipler Sklerose

Zusammensetzung,  
Pathophysiologie und  
therapeutisches Potential

 Springer Spektrum

Stephan Dittrich  
Kulmbach, Deutschland

Masterarbeit Münster, 2022

ISSN 2570-3307

ISSN 2570-3315 (electronic)

Forschungsreihe der FH Münster

ISBN 978-3-658-42498-5

ISBN 978-3-658-42499-2 (eBook)

<https://doi.org/10.1007/978-3-658-42499-2>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© Der/die Herausgeber bzw. der/die Autor(en), exklusiv lizenziert an Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH, ein Teil von Springer Nature 2023

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jedermann benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des jeweiligen Zeicheninhabers sind zu beachten.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geographische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Planung/Lektorat: Marija Kojic

Springer Spektrum ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH und ist ein Teil von Springer Nature.

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Abraham-Lincoln-Str. 46, 65189 Wiesbaden, Germany

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	1
<b>2</b>	<b>Hintergrundinformationen</b>	3
2.1	Multiple Sklerose	3
2.1.1	Epidemiologie	3
2.1.2	Verlaufsformen und Symptomatik	4
2.1.3	Ätiologie	5
2.1.4	Pathogenese	7
2.1.5	Diagnostik	10
2.1.6	Therapie	11
2.2	Intestinales Mikrobiom	13
2.2.1	Charakterisierung	13
2.2.2	Analytik	14
2.2.3	Einflussfaktoren	16
2.2.4	Funktionen	17
<b>3</b>	<b>Methoden</b>	21
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	23
4.1	Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota bei MS-Patienten	23
4.1.1	Diversität	23
4.1.2	Taxonomische Unterschiede	25

---

4.2	Pathophysiologische und protektive Mechanismen .....	33
4.2.1	Immunmodulation durch mikrobielle Strukturelemente .....	34
4.2.1.1	Beeinflussung der T-Zell-Balance .....	35
4.2.1.2	B-Zell-vermittelte Immunantwort .....	39
4.2.1.3	Interaktion mit dem angeborenen Immunsystem .....	40
4.2.2	Mikrobielle Metaboliten .....	43
4.2.2.1	Kurzkettige Fettsäuren .....	43
4.2.2.2	Gallensäuren .....	47
4.2.2.3	Tryptophan-Derivate .....	49
4.2.3	Körperbarrieren .....	51
4.2.3.1	Intestinale Barriere .....	51
4.2.3.2	Blut-Hirn-Schranke .....	53
4.2.4	Neuronale und neuroendokrine Signalwege .....	56
4.3	Mikrobiom-assoziierte präventive und therapeutische Möglichkeiten .....	60
4.3.1	Antibiotika .....	60
4.3.2	Probiotika .....	64
4.3.3	Postbiotika .....	70
4.3.4	Diätetische Interventionen .....	74
4.3.5	Fäkale Mikrobiota-Transplantation .....	78
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	83
5.1	Zusammensetzung der Darmmikrobiota bei MS-Patienten .....	83
5.2	Mechanistische Zusammenhänge zwischen Mikrobiom und MS .....	91
5.3	Klinisches Potential Mikrobiom-assoziiierter Interventionen .....	96
<b>6</b>	<b>Fazit</b> .....	103
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	105
	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	109

---

# Abkürzungsverzeichnis

3-HAA	3-Hydroxyanthranilsäure
5-HT	5-Hydroxytryptamin
6-ECDCA	6-Ethyl-Chenodesoxycholsäure
AA	Afro-Amerikaner
AAS	Aromatische Aminosäuren
ACE	Abundance-based coverage estimator
ADEM	Akute disseminierte Enzephalomyelitis
Adj.	Adjustiert
AhR	Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor
AMS	Atypische Multiple Sklerose
AP	Aktive Phase
APC	Antigen-presenting cell
APRIL	A proliferation inducing ligand
Arg1	Arginase 1
AT	Azathioprin
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the curve
Auto-AK	Autoantikörper
<i>B.</i>	<i>Bifidobacterium</i>
<i>B. fragilis</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>
BAFF	B cell activating factor
BCR	B cell receptor
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BMI	Body-Mass-Index

---

BMS	Benigne Multiple Sklerose
B <sub>Regs</sub>	Regulatorische B-Zellen
<i>C.</i>	<i>Clostridium</i>
C57BL/6	C57 black 6
CA	Cholsäure
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate
CAMs	Cell adhesion molecules
CC	Corpus Callosum
CCL2	CC-Chemokin-Ligand-2
CD	Cluster of differentiation, Control diet
CDCA	Chenodesoxycholsäure
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
CR	Cellulose-rich
CRH	Corticotropin-releasing hormone
CRP	C-reaktives Protein
CXCR3	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 3
DC	Dendritic cell
DCA	Desoxycholsäure
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DMF	Dimethylfumarat
DMT	Disease modifying treatment
DNA	Deoxyribonucleic acid
<i>E.</i>	<i>Escherichia</i>
EAE	Experimental autoimmune encephalomyelitis
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECN	Escherichia coli Nissle
EDSS	Expanded disability status scale
eNOS	Endothelial nitric oxide synthase
ENS	Enterisches Nervensystem
ERK	Extracellular-signal regulated kinases
Exp.	Experiment
Expr.	Expression
<i>F.</i>	<i>Faecalibacterium</i>
F/B-Ratio	Firmicutes-Bacteroidetes-Ratio
FDR	False discovery rate
FFAR	Free fatty acid receptor
Fig.	Figure
FITC-BSA	Fluorescein isothiocyanate labelled bovine serum albumin
FMT	Fäkale Mikrobiota-Transplantation

---

Foxp3	Forkhead-Box-Protein P3
FS	Fettsäure
FS-Scores	Functional systems scores
FTY	Fingolimod
FXR	Farnesoid X receptor
GA	Glatirameracetat
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GALT	Gut associated lymphoid tissue
GCA	Glycocholsäure
Gd <sup>+</sup> T1-Läsionen	Gadolinium-enhancing T1-Läsionen
GHQ	General health questionnaire
GIT	Gastrointestinaltrakt
GKS	Glukokortikosteroide
GLP-1	Glucagon-like Peptid 1
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
GPBAR1	G Protein-Coupled Bile Acid Receptor 1
GPR109A	G protein-coupled receptor 109 A
GTA	Glycerintriacetat
HC	Healthy controls
HDAC	Histon-Deacetylasen
HFD	High-fiber diet
HKP	Heat-killed preventive
HKT	Heat-killed therapeutic
HLA	Human leukocyte antigen
HP	Hispanics
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HV/LP	High vegetable/low protein
i.p.	Intraperitoneal
I3S	3-Indoxylsulfat
IAA	Indol-3-Essigsäure
IAld	Indol-3-aldehyd
IDO	Indolamin-2,3-Dioxygenase
IF	Isoflavonfrei
IFN	Interferon
IG	Interventionsgruppe
IgA	Immunglobulin A
IL	Interleukin
ILA	Indol-3-Laktat
ILC3	Type 3 innate lymphoid cell

---

IMF	Intermittierendes Fasten
iMSMS	International multiple sclerosis microbiome study
iNOS	Inducible nitric oxide synthase
IPA	Indol-3-Propionsäure
IR	Isoflavon-reich
JNK	c-Jun-N-terminale Kinasen
k.A.	keine Angabe
KG	Kontrollgruppe
KH	Krankheit
KIS	Klinisch isoliertes Syndrom
KK	Kaukasier
KP	Kombinationspräparat
KPS	Kapsuläre Polysaccharide
KRK	Kolorektales Karzinom
<i>L.</i>	<i>Lactobacillus</i>
<i>L. reuteri</i>	<i>Lactobacillus reuteri</i>
LA	Lauric acid
LBP	Lipopolysaccharide-binding protein
LCA	Lithocholsäure
LFD	Low-fiber diet
LLb	Live <i>lactobacilli</i>
LP	Lamina propria
LPS	Lipopolysaccharide
LRP-1	Low Density Lipoprotein Receptor-related Protein 1
MAMPs	Microbe-associated molecular patterns
MB	Mikrobiom
MFD	Medium-fiber diet
MG	Mikroglia
MHC	Major histocompatibility complex
MLK	Mesenteriallymphknoten
MMP	Matrix-Metalloproteinasen
MOG	Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein
Mph	Makrophage
MPS	Methylprednisolon
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple sclerosis functional composite
MSWS-12	Twelve item MS walking scale
MX	Mitoxantron

---

MyD88	Myeloid differentiation primary response 88
MZ	Monozyt
n. s.	nicht signifikant
n. u.	nicht untersucht
NAD	Nicotinamidadenindinukleotid
Na-F	Natrium-Fluorescein
NaV1.6	Voltage-gated sodium channel 1.6
NCX	Na <sup>+</sup> /Ca <sup>2+</sup> exchanger
NF-κB	Nuclear factor kappa B
NLR	NOD-like receptor
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen
NO	Stickstoffmonoxid
NOD	Non obese diabetic
NOS2	Nitric Oxide Synthase 2
NOX	NADPH-Oxidase
NZ	Natalizumab
ODZ	Oligodendrozyt
Olfir558	Olfactory receptor 558
OPC	Oligodendrocyte progenitor cell
OSE	Opticospinale Enzephalomyelitis
OTUs	Operational taxonomic units
<i>P.</i>	<i>Prevotella</i>
p. o.	Per os
PA	Propionic acid
PAP	Propionic acid preventive
PAT	Propionic acid therapeutic
PB	Plasmablast
PBMCs	Peripheral blood mononuclear cells
PC	Plasma cell
PCR	Polymerase chain reaction
PD	Phylogenetic diversity
PG	Placebogruppe
PGN	Peptidoglycan
PI	Permanente Intervention
PL	Proliferation
PPMS	Primary progressive multiple sclerosis
PRI	Pain rating index
prod.	produzierend
PSA	Polysaccharid A

---

PSL	Prednisolon
PXR	Pregnan-X-Rezeptor
PYY	Peptid YY
RALDH1	Retinaldehyd-Dehydrogenase 1
RAR	Retinoic acid receptor
RHOA	Ras homolog family member A
RLE	Relative evenness
RM	Rückenmark
RNA	Ribonucleic acid
RNS	Reactive nitrogen species
ROS	Reactive oxygen species
RP	Remissionsphase
RR	Relatives Risiko
RRMS	Relapsing remitting multiple sclerosis
rRNA	Ribosomal ribonucleic acid
S.	<i>Streptococcus</i>
SAA	Serumamyloid A
SCFA	Short-chain fatty acid
Sek.	Sekunden
SFB	Segmentierte filamentöse Bakterien
sig.	signifikant
siLP	Small intestine lamina propria
SJL/J	Swiss Jim Lambert/J
Slc5a8	Solute Carrier Family 5 Member 8
Smad7	Mothers against decapentaplegic homolog 7
SOCS2	Suppressor of cytokine signaling 2
SPMS	Secondary progressive multiple sclerosis
Suppl.	Supplementary
TCA	Taurocholsäure
Tc-Zelle	Cytotoxic T cell
TDCA	Taurodesoxycholsäure
TF	Teriflunomid
TFD	Tryptophan-free diet
TGF	Transforming growth factor
TH	T-Helferzelle
Therap.	Therapeutisch
TI	Therapeutische Intervention
TJP	Tight-Junction-Proteine
TLR	Toll-like receptor

---

TMEV	Theiler's murine encephalomyelitis virus
TNF	Tumornekrosefaktor
T <sub>Regs</sub>	Regulatorische T-Zellen
Trp	Tryptophan
TUDCA	Tauroursodeoxycholsäure
UDCA	Ursodeoxycholsäure
unc.	unclassified
UniFrac	Unique fraction metric
UT	Untreated
uw	unweighted
VEGF	Vascular endothelial growth factor
w	weighted
WD	Western diet
WHO	World Health Organization
ZLK	Zervikaler Lymphknoten
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZO-1	Zonula occludens-1
ZSF	Zerebrospinalflüssigkeit

---

# Abbildungsverzeichnis

Abb. 2.1	Immunvermittelte Pathogenese der Multiplen Sklerose .....	9
Abb. 4.1	Mikrobiota-assoziierte Modulation der T-Zell-Differenzierung .....	38
Abb. 4.2	Mikrobiota-vermittelte neuropathogene und immunregulierende Effekte von B-Lymphozyten und angeborenen Immunzellen .....	42
Abb. 4.3	Immunmodulierende und neuroprotektive Funktionen von kurzkettigen Fettsäuren .....	46
Abb. 4.4	Immunmodulierende und antiinflammatorische Effekte von Gallensäuren und AhR-Liganden .....	50
Abb. 4.5	Einfluss des Mikrobioms auf die Permeabilität der intestinalen Barriere und Blut-Hirn-Schranke .....	55
Abb. 4.6	Mikrobiom-assoziierte neuronale und endokrine Pathomechanismen bei MS .....	59