

Vitamin D und Omega-3-Fettsäuren bei Autoimmunkrankheiten

Ergänzungen von Vitamin D und Omega-3-Fettsäuren wurden sowohl einzeln als auch kombiniert bei Patienten mit Autoimmunkrankheiten fünf Jahre lang untersucht. Die Kombination der beiden Mikronährstoffe konnte das Risiko für Autoimmunkrankheiten am besten verringern.

Krankheiten, durch entzündliche Autoimmunreaktionen auf das eigene Gewebe gekennzeichnet, sind eine häufige Ursache für die Morbidität und Mortalität und allgemein mit hohen Belastungen verbunden. Autoimmunkrankheiten sind die dritthäufigste Ursache für Morbidität in den Industrieländern, sie treten im höheren Alter sowie bei Frauen häufiger auf und sind bei ihnen eine häufige Todesursache. In den letzten Jahrzehnten stiegen die Autoimmunkrankheiten auf über 80 Formen an. Sie sind chronisch, nicht heilbar und die immunsuppressiven Therapien sind häufig mit Nachteilen verbunden. Präventive und nicht belastende Maßnahmen wären daher sinnvoll. Vitamin D und die langkettigen Omega-3-Fettsäuren aus Fischölen sind zwei Nahrungsergänzungen, die als potenzielle Mittel zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten untersucht wurden. Zwar gibt es einzelne Nachweise dazu, doch noch fehlen Studien, in denen die Aufnahmen von Vitamin D und Omega-3-Fettsäuren in Bezug auf das Risiko von Autoimmunkrankheiten geprüft werden.

Vitamin D reguliert eine Vielzahl von Genen, die an Entzündungen und Immunität beteiligt sind. Dies könnte sich möglicherweise auf ein geringeres Risiko für verschiedene Autoimmunerkrankungen auswirken. In vitro reguliert die lipidlösliche aktive Form von Vitamin D (1,25-Hydroxyvitamin D) Gene, die an Entzündungen und erworbenen und angeborenen Immunreaktionen beteiligt sind. In Tiermodellen für Autoimmunkrankheiten erwies sich Vitamin D als vorteilhaft, da es die Entwicklung oder das Fortschreiten der Krankheit hemmt. In Beobachtungsstudien fand man bisher jedoch nicht einheitliche Ergebnisse. Kleine Studien zur Ergänzung von Vitamin D bei Menschen mit etablierter Autoimmunkrankheit brachten überwiegend enttäuschende Ergebnisse. Ob die Vitamin-D-Ergänzung den Ausbruch von Autoimmunkrankheiten hemmen oder verhindern kann, ist noch nicht geklärt und wurde in klinischen Studien nicht untersucht. Die langkettigen marinen Omega-3-Fettsäuren, die mit der Nahrung aus fettreichen Fischen aufgenommen werden, verringern die systemische Entzündung und lindern die Symptome einiger Autoimmunkrankheiten. Randomisierte, kontrollierte Studien bei Menschen mit prävalenter rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematoses und Psoriasis zeigten verbesserte Ergebnisse durch Omega-3-Fettsäuren. Bisher wurden die Omega-3-Fettsäuren in Bezug auf die Prävention von Autoimmunerkrankungen nur in wenigen Beobachtungsstudien untersucht. Eine dänische Beobachtungsstudie zeigte z. B. ein um 49 % geringeres Risiko für die rheumatoide Arthritis pro 30 g mehr täglichem Verzehr von fettreichem Fisch (≥ 8 g Fett/100 g Fisch).

Eine Gruppe von US-amerikanischen Forschern untersuchte daher Vitamin D und die marinen Omega-3-Fettsäuren in Bezug auf die Prävention von Autoimmunkrankheiten im Rahmen der groß angelegten, landesweit durchgeführten (randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten) VITAL-Studie (VITamin D and Omega-3 Trial). Sie wurde im November 2011 begonnen, um Vitamin D und marine Omega-3-Fettsäuren bei Krebs und kardiovaskulären Krankheiten zu untersuchen. Allerdings erfüllten sich die Hoffnungen auf präventive Wirkungen hier nicht. Begleitend dazu wurden in weiteren Studienabschnitten andere Krankheiten untersucht, darunter auch Autoimmunkrankheiten, deren Ergebnisse jetzt veröffentlicht wurden. Einbezogen waren vor allem die rheumatoide Arthritis, Polymyalgia rheumatica, autoimmune Schilddrüsenkrankheiten und Psoriasis etc. Beteiligt waren 25.871 Personen, 12.786 Männer ab 50 Jahren und 13.085 Frauen ab 55 Jahren (Durchschnittsalter 67 Jahre). Sie machten zu Beginn Angaben zu Alter, ethnischer Zugehörigkeit, Wohnort, Einkommen, Bildung, Lebensstil, Gewicht, Krankengeschichte, Ernährung und Einnahme von Nahrungsergänzungen. Bei allen Teilnehmern wurden die Blutspiegel von Vitamin D und Omega-3-Fettsäuren gemessen. Sie wurden in verschiedene Gruppen eingeteilt: sie erhielten entweder täglich 2.000 I.E. Vitamin D oder ein Placebo, andere erhielten entweder 1.000 mg Omega-3-Fettsäuren (davon 460 mg EPA, 380 mg DHA) oder Placebo. Untersucht wurde auch die Kombination von Vitamin D und Omega-3-Fettsäuren.

Die Teilnehmer berichteten im Lauf der Studie über Autoimmunkrankheiten, die von der Erstuntersuchung bis zu der mittleren Nachbeobachtungszeit von 5,3 Jahren auftraten. Dies wurde, wo immer möglich, durch Überprüfung der Krankenakten bestätigt. In der Vitamin D-Gruppe wurden bei 123 Teilnehmern eine Autoimmunkrankheit diagnostiziert. In der Placebogruppe traten 155 Fälle auf. Mit Vitamin D zeigte sich eine signifikante Senkung um 22 %. In der Gruppe mit Omega-3-Fettsäuren aus Fischölen wurde bei 130 Teilnehmern eine Autoimmunkrankheit diagnostiziert. In der Placebogruppe traten 148 Fälle auf. Die Autoimmunkrankheiten wurden hier um 15 % verringert und verfehlten knapp die Signifikanz. Wurden jedoch in die Auswertung die Fälle von Autoimmunkrankheiten einbezogen, deren Diagnose nicht durch die Studienärzte bestätigt werden konnte, verringerten sich die Autoimmunkrankheiten um signifikante 18 %. Die besten Wirkungen zeigten sich bei der Kombination von Vitamin D und Omega-3-Fettsäuren. Hier verringerte sich der Anteil neuer Autoimmunkrankheiten um 32 %. Die Forscher halten die Kombination

von Vitamin D und Omega-3-Fettsäuren für sinnvoll, weil die beiden Mikronährstoffe an verschiedenen Stellen der entzündlichen Reaktionen eingreifen. Autoimmunkrankheiten entwickeln sich allgemein über längere Zeiträume, die präventiven Wirkungen von Vitamin D und Omega-3-Fettsäuren könnten bei längeren Einnahme-Zeiträumen ansteigen. Ein Effekt in dieser Richtung war erkennbar: In der Vitamin-D-Gruppe sanken die Neuerkrankungen um 39 %, wenn die ersten zwei Jahre der Therapie unberücksichtigt blieben, bei den Omega-3-Fettsäuren war dies nicht sicher nachzuweisen. Die Studie soll nun zwei weitere Jahre fortgeführt werden, um weitere Wirkungen zu beobachten.

Die Forscher ziehen das Fazit: Diese Studie an älteren Erwachsenen aus sehr diversen Bevölkerungsgruppen ergab erstmals, dass eine fünfjährige Ergänzung mit Vitamin D und Omega-3-Fettsäuren das Auftreten von Autoimmunkrankheiten im Vergleich zu keiner Supplementierung reduzierte. Weiter geprüft werden sollte künftig, ob sich diese Wirkungen auch bei jüngeren Menschen bzw. bei Menschen mit einem hohen Risiko für Autoimmunkrankheiten erzielen lassen

und ob auch andere Dosierungen wirksam sind. Generell schätzen die Forscher die klinische Bedeutung dieser Studie als hoch ein, da es sich um gut verträgliche Nahrungsergänzungen handelt und andere wirksame Therapien zur Verringerung von Autoimmunkrankheiten fehlen. „Es ist aufregend, diese neuen und positiven Ergebnisse für nicht toxische Vitamine und Nahrungsergänzungsmittel zur Vorbeugung potenziell hochgradig morbider Krankheiten zu haben“, sagte die Hauptautorin Dr. Karen Costenbader von der Abteilung für Rheumatologie, Entzündungen und Immunität des Brigham and Women's Hospital in Boston. „Wir freuen uns darauf, unsere Ergebnisse zu verfeinern und zu erweitern, und ermutigen die Fachgesellschaften, diese Ergebnisse und neue Daten bei der Entwicklung künftiger Leitlinien für die Prävention von Autoimmunerkrankungen bei Menschen in der Lebensmitte und bei älteren Erwachsenen zu berücksichtigen“.

Quelle

Jill Hahn et al., Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. In: BMJ, online 26.01.2022, doi: 10.1136/nmj-2021-066452.

Das Darm-Mykobiom bei Multipler Sklerose

Das Mykobiom ist die Pilzkomponente des Mikrobioms im Darm. Es wird mit mehreren Autoimmunkrankheiten in Verbindung gebracht. Seine Rolle bei der Multiplen Sklerose wurde nun erstmals untersucht.

In vielen Studien wurde berichtet, dass das bakterielle Mikrobiom des Darms eine wichtige Rolle bei der Multiplen Sklerose spielt und sich im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen unterscheidet. Das betraf z.B. die häufigere Dysbiose und die Verarmung an Bakterienarten. Die vielfältige Pilzpopulation im Gastrointestinaltrakt wird als Darm-Mykobiom bezeichnet, es macht etwa 0 bis 1 % der Darm-Mikrobiota aus. Bisherige Untersuchungen zeigten z.B., dass *Saccharomyces*, *Malassezia* und *Candida* die drei wichtigsten Pilzgattungen im menschlichen Darm sind. Die Interaktionen zwischen dem Mykobiom und den Darmbakterien sind bisher nicht ausreichend untersucht. Das Mykobiom produziert z.B. Alkohol, antimikrobielle Peptide und andere Metaboliten, die die Besiedelung der Darmbakterien beeinflussen können. Die Bakterien erzeugen wiederum Fettsäuren, die die Keimung und das Hyphenwachstum (verzweigte, einreihige Fäden) der Pilze regulieren können. Das Profil des Mykobioms variiert je nach Alter, Geschlecht, Ernährung, Medikamenten und Krankheitsstatus. Eine Dysbiose des Darm-Mykobioms wurde bei verschiedenen Stoffwechsel- und Autoimmunkrankheiten festgestellt. Es gibt auch mehrere Hinweise, dass Pilze als Infektionserreger möglicherweise an der Pathogenese der Multiplen Sklerose beteiligt sein könnten. Das Mykobiom wurde in seinen Eigenschaften, z. B. Zusammensetzung, Häufigkeit und Interaktion mit dem Immunsystem, bei Patienten mit Multipler Sklerose bisher nicht untersucht. Bislang fehlt auch eine umfassende Charakterisierung des Mykobioms bei Menschen mit Multipler Sklerose. Weiter ist unklar, ob das Mykobiom durch die Ernährung oder klinische MS-Merkmale beeinflusst wird und wie es mit dem bakteriellen Mikrobiom des Darms und der Immunantwort des Wirts interagiert. Eine Gruppe US-amerikanischer Forscher führte daher in einer kleinen Fall-Kontroll-Beobachtungsstudie eine mole-

kularbiologische Identifizierung von Pilzen mittels ITS-Sequenzierung (Internal Transcribed Spacer) durch.

Einbezogen in die Studie waren 25 Patienten mit Multipler Sklerose (ohne Rückfall in der Zeit der Studien-Rekrutierung, ohne DMT- oder Steroid-Therapie in den vorherigen drei Monaten). Zum Vergleich dienten 22 gesunde Kontrollpersonen. Bei allen Teilnehmern wurde das Darm-Mykobiom zu Beginn der Studie und nach sechs Monaten charakterisiert und verglichen. Dabei zeigte sich eine relative Stabilität des Mykobioms, die Strukturen unterschieden sich, abgesehen von einigen individuellen Unterschieden, nicht signifikant über die sechs Monate der Studienzeit. Auf der Stammebene wurden 92,5 % der Phyla identifiziert. Ascomycota und Basidiomycota waren die beiden vorherrschenden Phyla bei MS-Patienten und Kontrollpersonen, sie machten zusammen über 80 % der gesamten Mykobiom-Population aus. Es wurden 59 Gattungen identifiziert, davon kamen 25 (ohne nicht klassifizierte Pilze, die in beiden Gruppen vorkamen) auf 48 % der gesamten relativen Häufigkeit. Von den nicht klassifizierten Gattungen gehörten 61,7 % zum Stamm der Ascomycota und 36,2 % zu den Basidiomycota. *Saccharomyces*, *Xylaria*, *Penicillium*, *Agaricus* und *Aspergillus* waren in beiden Gruppen die fünf am häufigsten vorkommenden klassifizierten Pilze im Darm. Das Mykobiom wies bei den MS-Patienten eine signifikant höhere Alpha-Diversität (Maß für Artenvielfalt) und Variation auf im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Die kommensalen Pilzgattungen *Saccharomyces* und *Aspergillus* waren bei Multipler Sklerose häufiger vorhanden. *Saccharomyces* wird aufgrund seiner Rolle bei der Lebensmittelfermentation als Bäcker- und Bierhefe bezeichnet und häufig als Darm-Probiotikum verwendet. Die biologische Rolle von *Saccharomyces* bei Gesundheit

und Krankheit ist jedoch in verschiedenen Studien uneinheitlich. Im Durchschnitt machten *Saccharomyces* 23 % des Mykobioms in der Kontrollgruppe aus im Vergleich zu 42 % in der MS-Gruppe. Das könnte einen pathogenen Zusammenhang zwischen *Saccharomyces* und Multipler Sklerose unterstützen. Darüber hinaus wies *Saccharomyces* eine positive Korrelation mit dem Verzehr von Butter und Milch sowie eine höhere relative Häufigkeit bei adipösen Teilnehmern auf. Interessanterweise bestand eine positive Korrelation zwischen *Saccharomyces* und Basophilen und eine negative Korrelation mit regulatorischen B-Zellen im Blut von MS-Patienten. Die Aktivierung der Basophilen durch *Saccharomyces* wurde bisher nur bei Bierallergien untersucht. *Aspergillus* ist eine Gattung, die aus mehreren Schimmelpilzarten besteht. Er gehört zum Mykobiom der Atemwege und des Darms, produziert Aflatoxine und kann opportunistische Infektionen verursachen. Abgesehen von einer direkten Infektion des ZNS ist es möglich, dass *Aspergillus* im Darm eine Immunreaktion auslösen könnte, die sich indirekt auf systemische oder ZNS-Entzündungen auswirken kann.

Pilze können sich direkt auf die Immunantwort auswirken oder auch indirekt durch ihre Interaktionen mit Bakterien. Die Studie ergab ein gestörtes Korrelationsmuster zwischen Pilzen und dem peripheren Immunprofil bei MS. Die bei MS identifizierten Korrelationen zwischen Mykobiom und Immunprofilen sind um das 1- bis 7-fache geringer als bei den Kontrollpersonen. Der Mangel an Korrelation kann auf eine höhere Variation des Mykobioms zwischen den MS-Probanden oder auf einen Verlust der Mykobiom-Immun-Homöostase im Krankheitszustand zurückzuführen sein. Es zeigte sich eine negative Korrelation zwischen *Saccharomyces* und *Lachnospiraceae incertae sedis* bei MS, was die Möglichkeit aufwirft, dass das Mykobiom die Autoimmunerkrankung durch die Regulierung von Bakterien beeinflussen könnte.

Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die MS-Patienten eine höhere Mykobiom-Diversität und eine größere Variation zwischen den Probanden aufwiesen als die gesunden Kontrollpersonen.

Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den meisten Studien über das bakterielle Mikrobiom, in denen die bakterielle Vielfalt zwischen MS-Patienten und gesunden Kontrollpersonen ähnlich war. Allgemein wird die höhere bakterielle Vielfalt mit einem gesünderen Darm-Ökosystem in Verbindung gebracht. Eine Infektion oder Krankheit, fettreiche Ernährung oder eine entzündliche Immunreaktion im Darm verringern die mikrobielle Vielfalt. Die hier gewonnenen Daten deuten darauf hin, dass die Vielfalt des Mykobioms auch ein wichtiger Indikator für die Vielfalt des Darm-Mikrobioms bei MS-Patienten ist. Es reagiert möglicherweise empfindlicher als die bakterielle Vielfalt auf MS-bedingte Veränderungen des Darm-Mikrobioms. Das Mykobiom macht jedoch weniger als ein Prozent des gesamten Mikrobioms aus, weshalb es im Vergleich nur einen kleinen Anteil hat. Doch auch seltene Biosphären können unverhältnismäßige Auswirkungen auf die Gesundheit und Krankheiten haben.

Die Forscher ziehen das Fazit: Dies ist die erste Studie, die das Darm-Mykobiom von Patienten mit Multipler Sklerose und gesunden Kontrollpersonen im Lauf von sechs Monaten umfassend charakterisierte. Es zeigte sich eine potenziell wichtige Rolle des Mykobioms und seiner Wechselwirkungen mit dem Mikrobiom, dem Immunsystem des Wirts und Ernährungsfaktoren. Bei MS-Patienten war die Zusammensetzung der Pilze und ihre Vielfalt verändert, wobei deren Stabilität über die relativ kurze Studienzeit relativ konstant (trotz einiger individueller Unterschiede) blieb. Trotz der relativ geringen Teilnehmerzahl eröffnen die Ergebnisse eine neue Perspektive für die Untersuchung des gesamten Mikrobioms bei der Multiplen Sklerose. Zukünftige Studien sind erforderlich, um den Mechanismus zu bestimmen, der die Beziehungen zwischen Bakterien-Mikrobiom, Mykobiom und Autoimmunität bestimmt und verschiedene Krankheitsphasen von Patienten mit Multipler Sklerose einbezieht.

Quelle

Saumya Shah et al., *Alterations of the gut mycobiome in patients with MS*. In: *eBioMedicine (Lancet Discovery Science)*, online 25.8.2021, doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103557.

... und ein Hinweis von PreventNetwork:

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene gut verträgliche umfassende Kombinationsprodukte zur Ergänzung des Mikronährstoffstatus, sowie Monoprodukte zur gezielten Gabe an (z.B. Vitamin D Liquid und Vitamin D-1000, Super EPA und Super EPA Pro, Flora Mend Prime Probiotic und Flora Sport 20B u.a. von Thorne Research).