



CrossMark

J. R. Bedarf^{1,4} · F. Hildebrand² · F. Goeser^{3,5} · P. Bork² · U. Wüllner^{1,4}¹Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland²Europäisches Laboratorium für Molekularbiologie, EMBL, Heidelberg, Deutschland³Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland⁴Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Bonn, Deutschland⁵Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) Standort Bonn-Köln, Bonn, Deutschland

Das Darmmikrobiom bei der Parkinson-Krankheit

Der menschliche Körper als Holobiont beherbergt ein Vielfaches des eigenen Genoms an genetischer Information der mit und in ihm lebenden Mikroorganismen (sog. Mikrobiom). Dabei gewinnt die Charakterisierung des Darmmikrobioms des Menschen auch in der Erforschung neurodegenerativer Erkrankungen eine zunehmende Bedeutung. Das mittlerweile wissenschaftlich wie klinisch etablierte Konzept der Darm-Hirn-Achse spielt nicht nur bei der Aufrechterhaltung der Körperhomöostase, sondern auch in der Pathogenese neurologischer Erkrankungen eine wichtige Rolle.

Hintergrund

Die Parkinson-Krankheit (Morbus Parkinson; „Parkinson's disease“, PD), nach der Alzheimer-Erkrankung die zweithäufigste neurodegenerative Krankheit des Menschen, betrifft etwa 2 % der Bevölkerung über 65 Jahre. Ein fortschreitender Zelluntergang des nigrostriatalen dopaminergen Systems und das Auftreten zyttoplasmatischer Proteinaggregate, der sog. Lewy-Körperchen („Lewy bodies“, LB), sind wesentliche neuropathologische Merkmale [28] der Erkrankung, die klinisch durch Tremor, eine akinetisch-rigide Bewegungsstörung sowie kognitive, affektive und vegetative Symptome gekennzeichnet ist. Die überwiegende Anzahl der PD-Fälle ist sporadisch, und ihre Ätiologie ist trotz umfangreicher wissenschaftli-

cher Untersuchungen nicht geklärt. Die richtungsweisende Identifizierung von Mutationen im α -Synuklein-Gen (SNCA) und der Nachweis von SNCA in den LB des zentralen Nervensystems (ZNS) von Patienten mit sporadischer PD haben die Relevanz einer möglicherweise abweichenden Prozessierung des Proteins bzw. genetisch prädisponierender Faktoren in der Pathogenese hervorgehoben [17, 28, 34]. Andererseits weisen u. a. Zwillingsstudien eindrucksvoll auf den wichtigen Beitrag nichtgenetischer Faktoren hin. Hierzu zählen neben apparenten und nicht-apparenten Infektionen potenziell toxische Umwelteinflüsse, Einflussfaktoren oder Prozesse, die zu epigenetischen Veränderungen [42] führen könnten, Ernährungsfaktoren sowie nach jüngsten Erkenntnissen auch die mikrobielle Zusammensetzung des Gastrointestinaltrakts (GIT; [3, 10, 24]), das sog. Mikrobiom (d. h. die Gesamtheit der mikrobiellen genetischen Information) bzw. die Mikrobiota (die Gesamtheit der vorhandenen Mikroorganismen).

Rolle des Gastrointestinaltrakts in der Pathogenese

Nicht nur gehören GIT Störungen, insbesondere Dysphagie und Obstipation, bei 50–80 % der Patienten zu den häufigsten nicht-motorischen Symptomen bei PD. Die Arbeiten von Braak und Mitarbeitern haben darüber hinaus auch die Präsenz von LB bzw. SNCA-positiven Aggregaten im enterischen Nervensystems (ENS) bestätigt. Braaks Erkenntnisse aus vergleichenden pathoanatomischen Studien des

ZNS und ENS von prä-symptomatischen und symptomatischen PD-Patienten legen sogar eine mögliche Affektion des ENS vor dem ZNS nahe. Diese Annahme steht im Einklang mit der klinischen Beobachtung, dass GIT-Dysfunktionen den motorischen Symptomen mitunter um Jahre vorausgehen.

Die so postulierte Abfolge der SNCA-Aggregation zunächst im Darm, anschließend in den Vaguskerne im Hirnstamm und erst später in Mittelhirn und Neokortex (sog. Propagation) wird durch den Nachweis eines Zell-zu-Zell-Transfers von SNCA in mehreren *In-vitro*-Modellen wie auch *in vivo* (transplantierte PD-Patienten) gestützt [4]. Ähnliche Überlegungen bezüglich der Amyloidpathologie bei der Alzheimer-Erkrankung haben zur Diskussion einer „prion-like“ Pathogenese der PD und weiterer neurodegenerativer Krankheiten geführt. Allerdings ist dieser Ansatz nicht unumstritten [37], da die „prion-like“ Hypothese unabhängig von der Heredität der PD auch einen exogenen Einfluss auf die Krankheitsentstehung impliziert, der ggf. erst unter prädisponierenden Bedingungen pathogen wird. Ob hierbei eine abweichende Funktion der Darmschleimhaut [7], des submukösen Plexus oder des intestinalen humoralen Immunsystems oder aber eine Kombination von allen dreien vorliegen könnte, ist noch nicht abschließend geklärt.

Bisher existieren trotz intensiver Bemühungen nur unzureichend validierte Biomarker zur Früherkennung der PD, abgesehen von dem Nachweis des do-

paminergen Defizits in der nuklearmedizinschen Bildgebung (z. B. DAT-Scan [Szintigraphie der Dopamintransporterdichte]). Zwar kann die Ablagerung von SNCA innerhalb des ENS dazu beitragen, PD-Patienten von Gesunden zu unterscheiden, ihr diagnostischer Wert ist jedoch ungewiss, da sie ebenfalls in der Kolonmukosa von Gesunden gefunden wurde [1]. Somit müssen zusätzliche, noch nicht identifizierte Faktoren jenseits von SNCA in den vermuteten PD-Krankheitsprozess einbezogen werden. Aktuelle Arbeiten belegen in diesem Zusammenhang eine vielgestaltige und interaktive Kommunikation zwischen ZNS und ENS (Darm-Hirn-Achse), in deren Wechselwirkung Veränderungen der mikrobiellen Zusammensetzung des Darms (Mikrobiom) Einfluss auf Erkrankungen des ZNS nehmen können [5]. Der Aufnahme eines auslösenden bzw. pathogenen Agens in bzw. über den GIT könnte dabei eine besondere Bedeutung zukommen, so wie es beispielsweise für die „Guam-Demenz“ (Parkinson-ALS[amyotrophe Lateralsklerose]-Demenz-Komplex) durch den Konsum von Stärke aus Palmfarnen und damit von β -Methyl-Amino-L-Alanin (BMAA) vermutet oder in murinen Modellen durch die chronische intragastrale Gabe von Rotenon, einem Pestizid und Inhibitor des Komplex 1 der mitochondrialen Atmungskette, gezeigt wurde. Unabhängig von einer direkten Aufnahme eines Toxins sind alternativ auch kompliziertere Wechselwirkungen mit dem intestinalen Mikrobiom oder deren Stoffwechselprodukten in der Krankheitsentstehung vorstellbar.

Taxonomische Struktur des Mikrobioms bei der Parkinson-Krankheit

Die Charakterisierung einer möglichen PD-spezifischen Zusammensetzung vorwiegend des Dickdarm-, aber auch des oralen und nasalen Mikrobioms ist Gegenstand aktueller Kohortenstudien [2, 14, 15, 19, 20, 23, 26, 31, 33, 35, 38], basierend auf vorwiegend 16S-rRNA-Gen-Amplifikation oder qPCR(quantitative Echtzeit-PCR[„polymerase chain reaction“])-Bestimmungen und Ausdruck

der möglichen Relevanz des Mikrobioms in der PD-Pathogenese. Trotz methodischer Unterschiede und variabler Kohortengrößen zeigen die bisher verfügbaren Studien reproduzierbare bzw. konsistente Ergebnisse in Bezug auf die PD-spezifischen Veränderungen. Neuere Verfahren wie die Metagenomik erlauben uns tiefere Einblicke in die taxonomische Struktur des Mikrobioms, indem wir bakterielle Spezies oder sogar Subspezies differenzieren können. Mithilfe dieser Methodik ist es sogar möglich, PD-Fälle bereits in einer sehr frühen Krankheitsphase anhand einzelner veränderter Bakterienspezies von Gesunden zu unterscheiden. V.a. Mikrobiota, die im Zusammenhang mit einer gestörten Darmbarriere oder Immunfunktion stehen, wie beispielsweise *Akkermansia*, *Lactobacillus*, *Facalibacterium* und *Prevotella* zeigen sich dabei signifikant über- oder unterrepräsentiert. Möglicherweise existiert sogar ein prodromales Mikrobiom, da sich eine vergleichbare mikrobielle Verschiebung auch bei Patienten mit einer REM(„rapid eye movement“)-Schlaf-Störung („REM sleep behavior disorder“, RBD), einem Risikofaktor für die spätere Entwicklung einer Synukleinopathie wie z. B. der PD [15], findet.

Ein gegenüber Gesunden erhöhtes Vorkommen von *Akkermansia muciniphila* [2, 19, 23, 35, 38], aber auch von *Lactobacillus* [14, 19, 20, 32, 35] in PD ließ sich in einer Mehrheit der bisher verfügbaren Kohortenstudien nachweisen. *Akkermansia* sind mukusdegradierende Bakterien, deren Eigenschaften sowohl positive als auch negative Effekte für den Wirt nach sich ziehen können. So belegen Untersuchungen an murinen Modellen, dass sich durch hohe Fettzufuhr induzierte schädliche Darmveränderungen durch die Wiederherstellung der Mukusschicht und des darunter liegenden Epithels durch *Akkermansia muciniphila* umkehren lassen und sich somit die natürliche Darmbarriere wiederherstellen lässt [11]. In einem experimentell induzierten Kolitismodell [21] ergaben sich zudem mögliche protektive Effekte durch extrazellulär generierte Vesikel aus *Akkermansia muciniphila*. Auf der anderen Seite wurden entzündliche und regula-

torische Eigenschaften für *Akkermansia* berichtet, die möglicherweise von einer erhöhten Exposition der Immunzellen gegenüber mikrobiellen Antigenen beim Abbau der Mukusschicht herrühren [13]. Somit könnte der Anstieg der *Akkermansia* mit einer noch nicht hinreichend erforschten krankheitsbedingten Auswirkung auf die Schleimhautbarriere verbunden sein.

Prevotella spp. zeigen sich in der Mehrheit der PD-Kohorten vermindert [2, 14, 32, 35, 38] und sind sogar bei Patienten mit RBD frühzeitig verringert [15]. Auch in Mukosaproben von PD-Patienten ließ sich ein entsprechender Trend erkennen [23]. Jedoch ist die Spezifität dieses Befunds im alleinigen PD-Kontext in Frage zu stellen, da *Prevotella* nach jetzigem Kenntnisstand mit vielen Faktoren korreliert. Unter anderem war der Anteil an *Prevotella spp.* auch in einer japanischen Kohorte von Multiple-Sklerose-Patienten und bei autistischen Kindern reduziert. Ein Mikrobiom mit *Prevotella*-Dominanz (sog. Enterotyp P [6]) ist unter Menschen am wenigsten verbreitet und wird unter anderem mit der Nahrungsaufnahme assoziiert. Eine möglicherweise gutartige „Anreicherung“ von *Prevotella spp.* wäre beispielsweise durch eine faserreiche Ernährung möglich und könnte über eine verbesserte Darmbarrierefunktion intestinalen Entzündungen auch bei PD-Patienten vorbeugen [22, 23]. Die große Bedeutung der faserreichen Nahrung liegt in der Verstoffwechslung resistenter Polysaccharide, die z. B. in Bohnen, Vollkorn und unreifen Bananen enthalten sind, durch die entsprechende Mikrobiota. Die für den Dünndarm unverdauliche resistente Stärke wird erst im Dickdarm mikrobiell verarbeitet und in kurzkettige Fettsäuren („short-chain fatty acids“, SCFA, v. a. Butyrat) metabolisiert, die als primärer (für die Schleimhautzellen) und sekundärer (für andere, darmferne Organe) Energieträger, aber auch als Botenstoffe für das Immunsystem fungieren können [29].

Einige Darmbakterien, denen in einzelnen Studien eine Assoziation mit der PD zugeschrieben wurde, sind jedoch in anderen Kohorten nicht reproduzierbar. Womöglich sind jedoch nicht immer me-

thodische Unterschiede ursächlich. Einer aktuellen Arbeit zufolge [19] scheint das Vorkommen von *Ruminococcus spp.* Ausdruck der Krankheitsdauer und erst nach einer Latenz von mehr als 10 Jahren signifikant überrepräsentiert zu sein. Möglicherweise erklären sich auch weitere taxonomische Unterschiede somit durch die in den einzelnen Kohorten unterschiedlichen Progressionsgrade der PD. Beachtet werden muss jedoch auch, dass die Studien, die *Ruminococcus spp.* mit PD assoziiert haben, einheitlich 16S-rRNA-Gen-Amplifikation zur Bestimmung der Mikrobiotaabundanz nutzen – eine Methode, die unter anderem durch die Wahl der Primer zu einem verfälschten Ergebnis der mikrobiellen Zusammensetzung führen kann [18]. Hervorzuheben ist ferner, dass sowohl *Akkermansia spp.* als auch *Prevotella spp.* mit gastrointestinalen Symptomen (Stuhltransitzeit und Stuhlkonsistenz) assoziiert sind [39]: Offensichtlich scheint der *Prevotella*-dominante Enterotyp eher in Individuen mit schneller Darmassage und weicheren Stühlen vorzuherrschen, passend zu einem durch hohe Faserlast bedingten erhöhten Wassergehalt des Stuhls. Für *Akkermansia spp.* hingegen ergab sich eine positive Korrelation für härtere Stühle bzw. langsamere Darmassage. Somit scheinen die Befunde eines reduzierten *Prevotella*-Gehalts bei erhöhten *Akkermansia spp.* möglicherweise auch durch die PD-assozierte Obstipationsneigung erklärt. Eine Kausalzuordnung der oben genannten taxonomischen Ergebnisse als Ursache oder aber Konsequenz der PD-Erkrankung lässt sich somit allerdings nicht erreichen.

Einfluss der Begleitmedikation auf das Mikrobiom

Angesichts des mittlerweile bekannten Einflusses von Arzneimitteln auf die mikrobielle Zusammensetzung des Darms sind auch die Auswirkungen der PD-spezifischen Begleitmedikation auf die mikrobielle Zusammensetzung von großer Bedeutung. In mehreren Arbeiten ließen sich (unabhängige) Effekte durch COMT(Catechol-O-Methyltransferase)-Hemmer [19, 35] und Anticholinergi-

Nervenarzt 2019 · 90:160–166 <https://doi.org/10.1007/s00115-018-0601-6>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

J. R. Bedarf · F. Hildebrand · F. Goeser · P. Bork · U. Wüllner

Das Darmmikrobiom bei der Parkinson-Krankheit

Zusammenfassung

Die überwiegende Anzahl der Parkinson(PD)-Fälle ist sporadisch und ihre Ätiologie ist trotz umfangreicher wissenschaftlicher Untersuchungen nicht geklärt. Die Charakterisierung einer etwaigen PD-spezifischen Zusammensetzung des Mikrobioms ist Gegenstand aktueller Kohortenstudien und Ausdruck der möglichen Relevanz der Mikrobiota in der PD-Pathogenese. Trotz methodischer Unterschiede und variabler Kohortengrößen zeigen die bisher verfügbaren Studien reproduzierbare bzw. konsistente Ergebnisse in Bezug auf die PD-spezifischen Veränderungen der Darmbakterien. Durch Anwendung metagenomischer Sequenzierungsverfahren ist es sogar möglich, PD-Fälle bereits in einer sehr frühen Krankheitsphase anhand der veränderten Verhältnisse einzelner Mikrobiota von

Gesunden zu unterscheiden. Unter anderem Mikroben, die im Zusammenhang mit einer gestörten Darmbarriere oder Immundefizienz stehen, wie beispielsweise die Genera *Akkermansia*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium* und *Prevotella* zeigen sich dabei signifikant über- oder unterrepräsentiert. Möglicherweise existiert sogar ein prodromales Mikrobiom, da sich eine vergleichbare mikrobielle Verschiebung auch bei Patienten mit einer REM-Schlafstörung („REM sleep behavior disorder“, RBD), einem Risikofaktor für die spätere Entwicklung einer Synukleinopathie wie z. B. der PD, findet.

Schlüsselwörter

Morbus Parkinson · Mikrobiom · Kurzkettenige Fettsäuren · Mikrobiota · Tremor

The gut microbiome in Parkinson's disease

Abstract

The vast majority of Parkinson's disease (PD) cases are of sporadic origin and despite extensive research in recent years, the etiology still remains unclear. Several current case control studies are aiming to characterize a putative PD-specific composition of the gut microbiome, reflecting the potential relevance of microbiota in the pathogenesis of PD. Although methodologies and cohort sizes differed, the currently available studies showed reproducible or consistent results in terms of PD-specific alterations to the intestinal bacteria. By applying metagenomic sequencing procedures, it is even possible to distinguish PD cases from healthy individuals at a very early disease stage by means of

individually modified microbiota. Among others, microbiota that are associated with an altered intestinal barrier or immune function, such as *Akkermansia*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium* and *Prevotella* were significantly over-represented or under-represented. There may even be a prodromal microbiome, as a comparable microbial shift is also found in patients with rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder (RBD), a risk factor for the later development of synucleinopathies, such as PD.

Keywords

Parkinson's disease · Microbiome · Short chain fatty acids · Microbiota · Tremor

ka sowie möglicherweise auch durch Levodopa/Carbidopa [19] auf das Dickdarmmikrobiom nachweisen. Interessanterweise zeigte die mit einer Kombination aus MAO(Monoaminoxidase)-Inhibitoren und Amantadin behandelte Subgruppe in [2] eine signifikant erhöhte Vielfalt an Bakterien, die die Gesamtvielfalt der entsprechenden PD-Kohorte jedoch nicht beeinflusste. Einen maßgeblichen Einfluss auf die Zusammensetzung des Mikrobioms scheinen Statine zu haben [2]. Die dadurch bedingten

Veränderungen trugen jedoch nicht zu den zwischen PD und Kontrollpersonen beobachteten Unterschieden in dieser Kohorte bei. Hingegen ergaben sich bei der Untersuchung des nasalen Mikrobioms von PD-Patienten signifikante Unterschiede für *Bacillaceae*, bedingt durch eine Therapie mit Levodopa [15]. Ein direkter Vergleich mit den Ergebnissen aus den Untersuchungen zum Dickdarmmikrobiom erscheint nicht zuletzt aufgrund der unterschiedlichen Kompartimente erschwert.

Funktionelle Aspekte

Über die reinen taxonomischen Unterschiede der Mikrobiota hinaus sind die funktionellen Veränderungen bzw. deren unmittelbare Konsequenzen im Sinne möglicherweise veränderter mikrobieller Stoffwechselfunktionen und die hierdurch beeinflussten oder gesteuerten Interaktionen nur schwer abschätzbar. So übernehmen die Mikrobiota nicht nur essenzielle (Stoffwechsel-)Funktionen, wie Vitaminsynthese und Metabolisierung ansonsten unverdaulicher Nahrungsbestandteile oder helfen bei der Abwehr von Pathogenen. Sie sind auch bedeutsam in der Verstoffwechslung verschiedener Xenobiotika, bei der Aufrechterhaltung der intestinalen Barrierefunktion und in der Regulation immunologischer Prozesse.

Aktuelle Untersuchungsansätze erlauben zwar eine sich stetig verbessernde Exploration mikrobieller Funktionen, nicht zuletzt durch moderne sog. Omics-Verfahren (wie Metagenomik, „[meta] metabolomics“, „metaproteomics“ oder „metatranscriptomics“), dennoch bleibt die zu Gesundheit bzw. Krankheit beitragende oder die diese erhaltende funktionelle Kapazität der Mikrobiota bis dato in weiten Teilen unerforscht. Hinzu kommt, dass bisher nur wenige Studien zur PD entsprechende funktionelle Charakterisierungen, beispielsweise durch die Anwendung metagenomischer Sequenzierungsmethoden [2, 15] oder metabolomischer Ansätze [14, 27, 38], ermöglichen.

Die metagenomische Analyse einer Kohortenstudie ergab unter anderem Hinweise auf einen veränderten Tryptophan- und β -Glucuronat-Metabolismus [2]: In beiden Fällen schienen Eubakterien maßgeblich zu diesen Veränderungen beizutragen. Eine Assoziation von *Eubacterium rectale*, einer Schlüsselspezies in der Produktion von SCFA (siehe unten), mit der klinischen Krankheitsschwere, gemessen am UPDRS III (Unified Parkinson Disease Rating Scale, motorischer Teil III; Fremdbeurteilungsskala zur Abschätzung der Symptomausprägung), zeichnete sich zusätzlich ab. Eine eindeutige bzw. spezifische Zuordnung von Eubakterien zu den genannten

Stoffwechselwegen lässt sich alleinig mit metagenomischen Methoden jedoch nicht erreichen. Es liegt zwar nahe, dass eine signifikante Verschiebung entscheidender Schlüsselspezies auch Folgen für die daraus resultierenden funktionellen Vorgänge haben kann. Allerdings müssen rein taxonomische Unterschiede in der Zusammensetzung des Mikrobioms nicht zwingend eine Veränderung der funktionellen Aspekte (mikrobielle Syntheseleistung, Degradationsvorgänge) nach sich ziehen, da beispielsweise durch die „Erschließung“ dieser entstandenen Nischen eine andere Spezies analoge Aufgaben übernehmen kann (funktionelle Redundanz).

In einer weiteren Arbeit [15] konnte aus ausgewählten Proben eine Rekonstruktion von bakteriellen Genomen erreicht werden, die auf einen möglichen Verlust protektiver funktioneller Aspekte schließen lässt. So zeigte sich beispielsweise eine bisher nicht beschriebene α -Synuklein-ähnliche Domäne in einem für eine Endoglucanase kodierenden Gen (mit Zuordnung zu α -Proteobakterien) bei Parkinson-Patienten vermindert.

Nicht nur in einem direkt metabolomischen Ansatz [38] zeichnen sich im funktionellen Zusammenhang hinsichtlich einer putativ verminderten Produktion von SCFA insbesondere Konsequenzen für die Pathogenese intestinaler, aber auch zentralnervöser Entzündungsvorgänge – und somit möglicherweise für die PD – ab.

Die in einer Vielzahl von Kohortenstudien verwendeten 16S-rRNA-Gen-Amplifikationen oder qPCR-basierte Techniken mögen zwar in einigen Fällen eine Prädiktion funktioneller Aspekte erlauben, sie sind jedoch in der Gesamtschau weniger belastbar als metagenomische Bestimmungen bzw. Omics-Verfahren. Es sei hier jedoch herausgestellt, dass schlussendlich zur bestmöglichen Charakterisierung der mikrobiellen Funktionen und in Anbetracht der Limitationen der jeweiligen Untersuchungsmethoden ein Multi-Omics-Ansatz zu wählen wäre [16] – insbesondere mit Blick auf beispielsweise Gene unbekannter Funktion, die in gängigen, in der Metagenomik verwendeten Gen-Annotationen/Referenz-

Gen-Datenbanken nicht oder unterrepräsentiert sind, oder aufgrund kompartment-spezifischer Aspekte (Überrepräsentation von Metatranskripten von kolonständigen Mikrobiota in fäkalen Proben gegenüber Metatranskripten weiter oral lokalisierter Mikrobiota) sowie der erschwerten eindeutigen Zuordnung von mikrobiellen Metaboliten zu einzelnen Bakterien(-stämmen).

Rolle kurzkettiger Fettsäuren

SCFA sind direkte mikrobielle Stoffwechselprodukte, zu deren Hauptvertretern im menschlichen Dickdarm Propionat, Butyrat und Acetat gehören. Sie scheinen bei PD eine relevante Rolle zu spielen. Stuhlproben von PD-Patienten weisen scheinbar nicht nur ein vermindertes Vorkommen butyratproduzierender Bakterien [23], sondern auch messbare Unterschiede im SCFA-Gehalt auf [38], in deren Folge eine gestörte Darmpermeabilität sowie ein Ungleichgewicht zuungunsten potenziell anti-entzündlicher Darmbakterien angenommen werden kann [36]. Interessanterweise zeigten auch bereits länger zurückliegende Untersuchungen, dass PD-Patienten eine gegenüber Gesunden erhöhte intestinale Permeabilität aufweisen, die mit einer intensiven immunhistochemischen Anfärbung der Darmschleimhaut für *E. coli* und weitere gramnegative Bakterien sowie SNCA korreliert war [12].

In diesem Zusammenhang ist jedoch anzumerken, dass eine verminderte Konzentration an SCFA in fäkalen Proben keine kausalen Rückschlüsse auf die Menge der tatsächlich systemisch wirksamen/vorliegenden SCFA-Konzentration ermöglicht.

Eine direkte Beteiligung von systemisch applizierten SCFA an der Entwicklung motorischer Symptome und von Inflammation wird nach ersten Untersuchungen in einem transgenen Mausmodell postuliert [33]. Ob SCFA in murinen Organismen ggf. divergente Funktionen ausüben oder ob insbesondere zu hohe Acetatkonzentrationen über neurotoxische Effekte diese Unterschiede bedingen, bleibt abzuwarten. Entsprechend belastbare Daten zur Wirkungsweise sys-

temisch applizierter SCFA oder anderweitig experimenteller Anreicherung von mit der SCFA-Generation assoziierten Mikrobiota bei Parkinson-Patienten fehlen bis dato.

Da SCFA Fermentationsprodukte mit der Nahrung aufgenommener Fasern, Ballaststoffe oder auch resistenter Stärke sind, könnte eine diätetische Beeinflussung der mit den SCFA assoziierten Stoffwechselwege durch die lokal veränderte Mikrobiotazusammensetzung und die konsekutiv beeinflusste SCFA-Produktion über die verschiedenen Kommunikationswege der Darm-Hirn-Achse theoretisch auch eine symptomatische Wirkung bei PD-Patienten entfalten. Schon kurzfristige Ernährungsumstellungen können sich bereits moderat auf den SCFA-Gehalt sowie die Immunfunktion des Dickdarms gesunder Probanden auswirken [40].

Tryptophan – Modulator von ENS- und ZNS-Inflammation

Der Trend zu einer verstärkten Tryptophanmetabolisierung [2] ist von besonderem Interesse, da L-Tryptophan – welches unter anderem zu Serotonin verstoffwechselt wird – im Gehirn von PD-Patienten verringert ist. Serotonin wird im Hauptstoffwechselweg zu Kynureninen metabolisiert, wobei die entstehenden Metabolite eine regulatorische Immunfunktion aufweisen, die sich im Falle der PD in bisherigen Studien sowohl schädlich als auch nützlich zeigte. Mittels Urinmetabolom-Profilung, d.h. der Untersuchung mikrobiell abgeleiteter Urinmetabolite, ließen sich mit den Veränderungen im intestinalen Mikrobiom vergleichbare und signifikante Verschiebungen einschließlich eines bei PD erhöhten Tryptophanmetabolismus nachweisen [27]. Ein verminderter mikrobieller Tryptophanmetabolismus führt neuesten murinen Untersuchungen zufolge zur vermehrten Entstehung intestinaler, aber auch zentralnervöser Entzündungsreaktionen. Vermittelt durch sog. Aryl-Hydrocarbon-Rezeptoren (AhR), erfolgt eine vermehrte Ausschüttung von IL(Interleukin)-22, einem proinflammatorischen Botenstoff mit Wirkung unter anderem auf T-Zel-

len. Gleichzeitig wird IL-22 mittlerweile eine grundlegende Bedeutung in der Regulation und Aufrechterhaltung einer intakten Darmbarriere zugewiesen [30]. Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen weisen einen entsprechend reduzierten fäkalen Tryptophangehalt auf, verbunden mit einer geringeren AHR-Aktivität, die darüber hinaus mit Polymorphismen im CARD9(„caspase recruitment domain family member 9“-Gen (einem krankheitsbegünstigenden Gen) assoziiert ist [25].

Ausblick

Die Assoziation von Eubakterien mit den oben genannten Stoffwechselwegen deutet eine tiefere Einbindung dieser Mikrobiota in der PD-Pathogenese an. In der Tat waren Eubakterienspezies (*Eubacterium bifforme*) in dieser PD-Kohorte [2] verringert, während andere Eubakterienarten (*E. hallii*, *E. rectale*, *E. eligens*) einen Trend zur Korrelation mit der Schwere der Erkrankung (n.s.) zeigten. Diese Diversifizierung weist der Eubakteriumgruppe eine besondere Bedeutung zu. So ist es durchaus vorstellbar, dass entsprechende Mikrobiota bei PD-Patienten spezifische Anteile ihres Tryptophanmetabolismus verloren haben, wie es beispielsweise für andere Stoffwechselwege in *Pseudomonas spp.* bei zystischer Fibrose bekannt ist [8].

Insbesondere *Eubacterium rectale* könnte durch die direkte Besiedlung der Mukusschicht unmittelbar an Prozessen der Darmbarriere beteiligt sein. Hierzu konnte in einem experimentellen dynamischen *In-vitro*-Darmmodell (M-SHIME® [„mucosal simulator of the human intestinal microbial ecosystem“]; [41]), das die Langzeitkolonisation der Mukusschicht untersucht, eine reduzierte Diversität von *Eubacterium rectale* gezeigt werden, wenn die Mikrobiota von Patienten mit Colitis ulcerosa stammten. *Eubacterium hallii* hingegen erfüllt aufgrund seiner Kapazität, gleich mehrere SCFA zu produzieren, eine Schlüsselrolle im mikrobiellen Gleichgewicht [9]. Im Umkehrschluss könnte eine Reduktion von verschiedenen Eubakterienarten über metabolische, aber auch direkt die

Mukusschicht bedingende Wege zur PD-Pathogenese beitragen. In der Tat konnte ein vermindertes Vorkommen von Eubakterien (Familie *Erysipelotrichaceae*) sowohl in Mukosabiopsien als auch in Stuhlproben von PD-Patienten bestätigt werden [23], eine Korrelation mit der Schwere der Erkrankung hingegen war nicht beweisbar.

Fazit für die Praxis

- Zusammengefasst deuten die aktuell verfügbaren Daten auf bisher unzureichend erforschte Mechanismen einer gestörten Darmbarriere und Immunfunktion in der PD-Pathogenese hin.
- Hier sei nochmals herausgestellt, dass Kolonbiopsien von PD-Patienten in der Tat verstärkte proinflammatorische Zytokine und Gliamarker zeigen, die auch mit der Krankheitsprogression korrelieren.
- Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass SNCA zur Neuroinflammation beitragen können, indem sie die Aktivierung von Mikroglia oder Astroglia verstärken. Jüngste Arbeiten haben insbesondere die Rolle der Mikrobiota bei der Reifung und Aktivität von Mikroglia, deren (pathologische) Aktivierung als eines der frühesten Merkmale von Neurodegeneration gilt, hervorgehoben.
- Angesichts dieser Erkenntnisse wächst nicht nur die Bedeutung mikrobiell abgeleiteter Mediatoren (z. B. Darmpeptide, Chemokine, SCFA) für die Immunregulation und die ZNS-Funktion. Es wird zunehmend deutlich, dass die künftige experimentelle wie klinische systematische Charakterisierung des intestinalen Mikrobioms für ein besseres Verständnis neurodegenerativer Erkrankungen wie der PD notwendig ist.

Korrespondenzadresse

Dr. J. R. Bedarf
Klinik und Poliklinik für Neurologie,
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25, 53127 Bonn,
Deutschland
janis.bedarf@ukbonn.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J.R. Bedarf, F. Hildebrand, F. Goesser, P. Bork und U. Wüllner geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Antunes L, Frاسquilho S, Ostaszewski M, Weber J, Longhino L, Antony P et al (2016) Similar alpha-Synuclein staining in the colon mucosa in patients with Parkinson's disease and controls. *Mov Disord* 31(10):1567–1570
- Bedarf JR, Hildebrand F, Coelho LP, Sunagawa S, Bahram M, Goesser F, Bork P, Wüllner U (2017) Functional implications of microbial and viral gut metagenome changes in early stage L-DOPA-naïve Parkinson's disease patients. *Genome Med* 9(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13073-017-0428-y>
- Borre YE, O'Keefe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF (2014) Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med* 20(9):509–518
- Braak H, Del Tredici K (2016) Potential pathways of abnormal tau and α -Synuclein dissemination in sporadic Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 8(11):a23630–1. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a023630>
- Collins SM, Surette M, Bercik P (2012) The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol* 10(11):735–742
- Costea PI et al (2018) Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nat Microbiol* 3(1):8–16. <https://doi.org/10.1038/s41564-017-0072-8>
- Devos D, Lebouvier T, Lardeux B, Biraud M, Rouaud T, Pouclet H et al (2013) Colonic inflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 50:42–48
- Dingemans J et al (2014) The deletion of tonB-dependent receptor genes is part of the genome reduction process that occurs during adaptation of *Pseudomonas Aeruginosa* to the cystic fibrosis lung. *Pathog Dis* 71(1):26–38
- Engels C, Ruscheweyh HJ, Beerenwinkel N, Lacroix C, Schwab C (2016) The common gut microbe *Eubacterium hallii* also contributes to intestinal propionate formation. *Front Microbiol* 7:713. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00713>
- Erny D, Hrahe de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E et al (2015) Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* 18(7):965–977
- Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB et al (2013) Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 110(22):9066–9071
- Forsyth CB, Shannon KM, Kordower JH, Voigt RM, Shaikh M, Jaglin JA et al (2011) Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PLoS ONE* 6(12):e28032
- Ganesh BP, Klopffleisch R, Loh G, Blaut M (2013) Commensal *Akkermansia muciniphila* exacerbates gut inflammation in salmonella Typhimurium-infected gnotobiotic mice. *PLoS ONE* 8(9):e74963. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074963>
- Hasegawa S, Goto S, Tsuji H, Okuno T, Asahara T, Nomoto K, Shibata A, Fujisawa Y, Minato T, Okamoto A, Ohno K, Hirayama M (2015) Intestinal Dysbiosis and lowered serum Lipopolysaccharide-binding protein in Parkinson's disease. *PLoS ONE* 10(11):e142164. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142164>
- Heintz-Buschart A, Pandey U, Wicke T, Sixel-Döring F, Janzen A, Sittig-Wiegand E, Trenkwalder C, Oertel WH, Mollenhauer B, Wilmes P (2018) The nasal and gut microbiome in Parkinson's disease and idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord* 33(1):88–98. <https://doi.org/10.1002/mds.27105>
- Heintz-Buschart A, Wilmes P (2018) Human gut Microbiome: function matters. *Trends Microbiol* 26(7):563–574. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.11.002>
- Hernandez DG, Reed X, Singleton AB (2016) Genetics in Parkinson disease: Mendelian versus non-Mendelian inheritance. *J Neurochem* 139(Suppl 1):59–74. <https://doi.org/10.1111/jnc.13593>
- Hildebrand F et al (2014) LotuS: an efficient and user-friendly OTU processing pipeline. *Microbiome* 2(1):30. <https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-30>
- Hill-Burns EM, Debelius JW, Morton JT, Wissemann WT, Lewis MR, Wallen ZD, Peddada SD, Factor SA, Molho E, Zabetian CP, Knight R, Payami H (2017) Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome. *Mov Disord* 32(5):739–749. <https://doi.org/10.1002/mds.26942>
- Hopfner F, Künstner A, Müller SH, Künzel S, Zeuner KE, Margraf NG, Deuschl G, Baines JF, Kuhlensäuber G (2017) Gut microbiota in Parkinson disease in a northern German cohort. *Brain Res* 1667:41–45. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.04.019>
- Kang CS, Ban M, Choi EJ, Moon HG, Jeon JS, Kim DK et al (2013) Extracellular vesicles derived from gut microbiota, especially *Akkermansia muciniphila*, protect the progression of dextran sulfate sodium-induced colitis. *PLoS ONE* 8(10):e76520
- Kelly CJ, Zheng L, Campbell EL, Saeedi B, Scholz CC, Bayless AJ et al (2015) Crosstalk between microbiota-derived short-chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function. *Cell Host Microbe* 17(5):662–671
- Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, Voigt RM, Naqib A, Forsyth CB et al (2015) Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 30(10):1351–1360
- Klingelhoefer L, Reichmann H (2015) Pathogenesis of Parkinson disease – the gut-brain axis and environmental factors. *Nat Rev Neurol* 11(11):625–636. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.197>
- Lamas B, Richard ML, Leducq V, Pham HP, Michel ML, Da Costa G et al (2016) CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nat Med* 22(6):598–605. <https://doi.org/10.1038/nm.4102>
- Li W, Wu X, Hu X, Wang T, Liang S, Duan Y, Jin F, Qin B (2017) Structural changes of gut microbiota in Parkinson's disease and its correlation with clinical features. *Sci China Life Sci* 60(11):1223–1233. <https://doi.org/10.1007/s11427-016-9001-4>
- Luan H, Liu LF, Tang Z, Zhang M, Chua KK, Song JX et al (2015) Comprehensive urinary metabolomic profiling and identification of potential noninvasive marker for idiopathic Parkinson's disease. *Sci Rep* 5(1):13888. <https://doi.org/10.1038/srep13888>
- Luna E, Luk KC (2015) Bent out of shape: alpha-Synuclein misfolding and the convergence of pathogenic pathways in Parkinson's disease. *Febs Lett* 589(24 Pt A):3749–3759
- Meijer K, de Vos P, Priebe MG (2010) Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 13(6):715–721
- Parks OB, Pociask DA, Hodzic Z, Kolls JK, Good M (2015) Interleukin-22 signaling in the regulation of intestinal health and disease. *Front Cell Dev Biol* 3:85–13. <https://doi.org/10.3389/fcell.2015.00085>
- Pereira PAB, Aho VTE, Paulin L, Pekkonen E, Auvinen P, Scheperjans F (2017) Oral and nasal microbiota in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 38:61–67. <https://doi.org/10.1016/j.parkrelid.2017.02.026>
- Petrov VA, Salytkova IV, Zhukova IA, Alifirova VM, Zhukova NG, Dorofeeva YB, Tyakht AV, Kovarsky BA, Alekseev DG, Kostryukova ES, Mironova YS, Izhboldina OP, Nikitina MA, Perevozchikova TV, Fait EA, Babenko VV, Vakhitova MT, Govorun VM, Sazonov AE (2017) Analysis of gut Microbiota in patients with Parkinson's disease. *Bull Exp Biol Med* 162(6):734–737. <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3700-7>
- Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE et al (2016) Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell* 167(6):1469–1480. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018.e12>
- Sanchez-Guajardo V, Tenthillier N, Romero-Ramos M (2015) The relation between alpha-synuclein and microglia in Parkinson's disease: Recent developments. *Neuroscience* 302:47–58
- Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E et al (2015) Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord* 30(3):350–358
- Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, Brady E, Padia R, Shi H et al (2014) Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity* 40(1):128–139. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.12.007>
- Surmeier DJ, Obeso JA, Halliday GM (2017) Parkinson's disease is not simply a Prion disorder. *J Neurosci* 37(41):9799–9807. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1787-16.2017>
- Unger MM, Spiegel J, Dillmann KU, Grundmann D, Philippeit H, Burmann J et al (2016) Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism Relat Disord* 32:66–72
- Vandeputte D, Falony G, Vieira-Silva S, Tito RY, Joossens M, Raes J (2016) Stool consistency is strongly associated with gut microbiota richness and composition, enterotypes and bacterial growth rates. *Gut* 65(1):57–62. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309618>
- Vanegas SM, Meydani M, Barnett JB, Goldin B, Kane A, Rasmussen H, Brown C, Vangay P, Knights D, Jonnalagadda S, Koehler K, Karl JP, Thomas M, Dolnikowski G, Li L, Saltzman E, Wu D, Meydani SN (2017) Substituting whole grains for refined grains in a 6-wk randomized trial has a modest effect on gut microbiota and immune and inflammatory markers of healthy adults. *Am J Clin Nutr* 105(3):635–650. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.146928>
- Vermeiren J, Van den Abbeele P, Laukens D, Vignsnaes LK, De Vos M, Boon N et al (2012) Decreased colonization of fecal *Clostridium coccoides*/*Eubacterium rectale* species from ulcerative colitis patients in an in vitro dynamic gut

model with mucin environment. *Fems Microbiol Ecol* 79(3):685–696. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2011.01252.x>

42. Wüllner U, Kaut O, deBoni L, Piston D, Schmitt I (2016) DNA methylation in Parkinson's disease. *J Neurochem* 139(Suppl 1):108–120. <https://doi.org/10.1111/jnc.13646>

Nach Schlaganfall: Mehr neue Nervenzellen, aber gestörte Funktion im Hippocampus

Die Reifung von Nervenzellen im Hippocampus, die sich nach einem Schlaganfall verstärkt aus Vorläuferzellen bilden, läuft beschleunigt ab und ihre Verknüpfung ist fehlerhaft. Das ist das Ergebnis einer jetzt im Journal of Neuroscience veröffentlichten Studie von Neurologen des Universitätsklinikums Jena. Das könnte eine Erklärung für eine beeinträchtigte Gedächtnisfunktion und die Neigung von epileptischen Anfällen bei Schlaganfallpatienten sein, auch wenn diese Gehirnregion nicht unmittelbar von der Durchblutungsstörung betroffen ist.

Die Entdeckung versprach völlig neue Möglichkeiten für die Behandlung von Schlaganfallpatienten: Auch im erwachsenen Gehirn werden aus Vorläuferzellen kontinuierlich neue Nervenzellen gebildet, und in experimentellen Studien konnte nach einem Schlaganfall sogar eine Verstärkung dieser Zellreifung nachgewiesen werden. Die neuen Nervenzellen, so die Hoffnung, könnten bei der Regeneration der vom Sauerstoffmangel geschädigten Region und deren Funktion eine wesentliche Rolle spielen. Diese Hoffnung wurde jedoch durch die Erkenntnis getrübt, dass die Neuronenbildung nur im Hippocampus stattfindet, einer tief sitzenden und evolutionär sehr alten Hirnregion mit zentralen Funktionen für Gedächtnis und Emotion. In der Großhirnrinde jedoch, die zumeist von Schlaganfällen betroffen ist und in der alle höheren Funktionen des Gehirns wie Sprechen oder Verstehen angelegt sind, sind keine neuen Nervenzellen nachweisbar, auch nicht nach einer Schädigung.

Verhaltensstudien nach einem Schlaganfall eine Beeinträchtigung des Hippocampusabhängigen Gedächtnisses beobachtet wird, auch wenn die Schädigung in der Hirnrinde lokalisiert ist und der Hippocampus vom Sauerstoffmangel gar nicht unmittelbar betroffen ist. Die bei Schlaganfallpatienten erhöhte Anfälligkeit für epileptische Anfälle passt ebenfalls zu dem Ergebnis. Für Schlaganfallpatienten in der Rehabilitation könnte demzufolge ein gezieltes Training hilfreich sein, das die Vernetzung im Hippocampus unterstützt. Hier besteht jedoch noch weiterer Forschungsbedarf.

Literatur: Mihai Ceanga, et al. Stroke accelerates and uncouples intrinsic and synaptic excitability maturation of mouse hippocampal DCX+ adult-born granule cells, *Journal of Neuroscience*, 2018, doi/10.1523/JNEUROSCI.3303-17.2018

Quelle: idw-online.de

Neue Neuronen eher störend

Neurologen des Universitätsklinikums Jena müssen das Reparaturpotential der neuen Neuronen nach einem Schlaganfall weiter relativieren. In einer aufwändigen tierexperimentellen Studie untersuchten sie, wie die Neuronen nach einem induzierten Schlaganfall im Hippocampus heranreifen. Mithilfe elektrophysiologischer Messungen konnte gezeigt werden, dass Entwicklung und Funktion der neuen Nervenzellen gestört ist, wohingegen ihre Zellgestalt unbeeinträchtigt bleibt. Sie werden beschleunigt in das neuronale Netzwerk eingebaut, während sie noch ‚unerfahren und übererregbar‘ sind. In der Folge gibt es nach einem Schlaganfall vermehrt übererregbare unreife Neuronen im Hippocampus, die dessen Funktion stören können.

Dieser Befund könnte erklären, warum in