

Kurzschluss im Nervensystem: Ausgewählte Umweltfaktoren und Mikronährstoffe bei Multipler Sklerose

Autor

Uwe Gröber

Schlüsselwörter

Multiple Sklerose, Autoimmunerkrankungen, Umweltfaktoren, Mikronährstoffe, Vitamin-D-Mangel, ω -3-Fettsäuren, Darmbakterien, Mikroglia, Antioxidanzien, Vitamin B₁₂, Hyperhomocysteinämie, Biotin, Vitamin A

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0922-5198>

OM – Zs. f. Orthomol. Med. 2019; 17: 5–15

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 1611-5562

ZUSAMMENFASSUNG

Als Ursachen für die chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung Multiple Sklerose (MS) werden neben einer genetisch bedingten Prädisposition Infektionen und weitere Faktoren wie Rauchen, Übergewicht, Fehlernährung, Stress und Vitamin-D-Mangel diskutiert. Die Ernährung hat über die Darmmikrobiota direkten Einfluss auf die Gesundheit des ZNS. Es zeichnet sich ab, dass eine Ernährung mit ω -3-Fettsäuren und viel Gemüse, Hülsenfrüchten und Vollkornprodukten durch positive Beeinflussung von Darmflora und Darmbarriere bei MS günstig wirkt. Besondere Bedeutung kommt Mikronährstoffen wie Antioxidanzien, Vitamin B₁₂, Biotin und Vitamin A zu.



► **Abb. 1** Grafische Darstellung der Myelinschicht, die bei MS zerstört wird. Foto: ag visuell/Adobe Stock

Multiple Sklerose (Encephalomyelitis disseminata, ED) ist die häufigste chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Die frühe Phase der Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine massive Leukozyteninfiltration mit T-Helferzellen (z.B. CD4+) und Aktivierung von Mikroglia. Letztere führen zur Demyelinisierung von Axonen, neuroaxonaler Degeneration und

Hirnatrophie, die schließlich den entzündlich progredienten Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose (MS) dominieren. Myelin ist eine Biomembran, die Axone von Nervenzellen in mehreren Schichten umhüllt. Die Zerstörung der Myelinschicht ist bei MS das Ergebnis einer komplexen Kette zellulärer und molekularer Interaktionen ausgehend von einer inflammatorischen Infiltration.

Nach aktuellen Schätzungen sind in Deutschland bis zu 220 000 Menschen von Multipler Sklerose betroffen, jährlich kommen bis zu 5000 Neuerkrankungen hinzu. Chronisch entzündliche Prozesse verursachen bei MS eine fortschreitende Schädigung der Myelinhüllen der Nerven mit zunehmenden Störungen der neuronalen Signalübertragung. In Abhängigkeit von der Lokalisation der Entzündungsherde kann ein breites Spektrum an progredienten neurologischen Symptomen auftreten. Dazu zählen v. a. Seh- und Augenbewegungsstörungen, Blasen-/Darmstörungen, Depressionen, Sensibilitätsstörungen, Taubheitsgefühle, neurokognitive Einschränkungen, Störungen der Bewegungskoordination sowie eine zunehmende psychische und physische Erschöpfbarkeit (→ MS-bedingte Fatigue) [1–3].

Autoimmune Pathogenese der MS

Die autoimmune Pathogenese der MS wird durch fehlgeleitete Lymphozyten (T- und B-Zellen) vermittelt, die gegen Hirngewebe aktiv sind. Dabei spielen v. a. T-Helferzellen vom Typ Th1, Th17 sowie regulatorische T-Zellen (Treg) eine zentrale Rolle. Wenn antigenspezifische T-Zellen wie Th17-Zellen ein Antigen im Gewebe erkennen, beginnen diese Chemokine und Zytokine (z. B. TNF- α) zu sezernieren, die Makrophagen an diese Stelle im Hirngewebe rekrutieren und aktivieren. Es kommt zur Bildung eines stark inflammatorisch wirkenden mononukleären Infiltrates. Aus diesem beginnen die Makrophagen in der Folge – angeregt durch Mediatoren von T-Zellen – Sauerstoff-, Stickstoffradikale, Prostaglandine und weitere proinflammatorische Signalmoleküle zu produzieren. Dadurch reduzieren bei Multipler Sklerose und im entsprechenden Tiermodell der sog. Experimentellen Autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) die Oligodendrozyten die Myelinproduktion, was in der Demyelinisierung mündet und sich bei den Betroffenen durch Symptome wie Störungen der Nervenleitfähigkeit und Lähmungen äußert.

Die Makrophagen werden phagozytisch aktiv und attackieren antikörpertragende Strukturen. Die Oligodendrozyten sterben mit der Zeit ab und die mit Autoantikörpern beschichteten Myelinscheiden werden irreparabel geschädigt. Die Axone, die nun nicht mehr geschützt werden von Myelinscheiden, sind in der Folge schutzlos proinflammatorischen Signalmolekülen (z. B. ROS, NOS) ausgesetzt, was in der Degeneration des betreffenden Axons resultiert. Gewebeschäden und chronische Inflammation stimulieren Astrozyten, eine lokale Narbenbildung hervorzurufen. Es treten zunehmend Kurzschlüsse im Nervensystem auf [4].

Einfluss von Umweltfaktoren

Die stetige Zunahme der Diagnoseprävalenz der Multiplen Sklerose in den letzten 30 Jahren wird v. a. in Verbindung

gebracht mit einer Dysregulation des Immunsystems durch anthropogene Umweltveränderungen. Die Ursachen der Autoimmunerkrankung sind bis heute nicht vollständig verstanden. Die Ätiologie der chronisch entzündlichen Erkrankung MS ist multifaktoriell. Bei MS interagieren endogene und exogene Risikofaktoren auf komplexe Weise miteinander. Obwohl bisher etwa 200 MS-Risikogene bekannt sind, dürfte der genetische Anteil am MS-Risiko, wie Zwillingsstudien zeigen, nur einen Anteil von etwa 30% ausmachen. Prägende Einflüsse auf das Immunsystem durch Infektionen oder Umweltfaktoren in früher Jugend und Adoleszenz dürften bis zu 70% ausmachen. Dementsprechend wird zunehmend ein Zusammenspiel zwischen einer genetisch bedingten Prädisposition (z. B. HLA-Risiko-Gene), Infektionen (z. B. Epstein-Barr-Virus) sowie verschiedenen Umweltfaktoren diskutiert.

Diese Umweltfaktoren sind v. a. Lebensstilfaktoren, wie Rauchen, Übergewicht, geringe körperliche Aktivität, Stress und/oder Vitamin-D-Mangel. Die geografische Verteilung der MS sowie zahlreiche klinische Interventionsstudien geben überzeugende Hinweise auf die zentrale pathophysiologische Bedeutung eines Vitamin-D-Mangels (25(OH)D < 20 ng/ml) bei dieser entzündlich-entmarkenden Erkrankung des ZNS. Aber betroffene MS-Patienten profitieren nicht nur von der Kompensation des Vitamin-D-Status. Auch andere Mikronutrienten, wie Vitamin A, Vitamin B₁₂ und EPA/DHA sowie mitotrope Substanzen wie Biotin, Coenzym Q10, Selen und α -Liponsäure, gewinnen zunehmend in der supportiven Therapie der MS an Bedeutung.

Lebensstilfaktoren wie Übergewicht, übermäßiger Kochsalzkonsum und Rauchen haben bei MS nachweislich einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf. Laut einer Metaanalyse aus dem Jahre 2011 steigert Rauchen das Risiko für MS um 50%. Rauchen ist bei MS mit einer zunehmenden Schwere der Erkrankung und schnellerem Fortschreiten des Behinderungsgrades assoziiert. Wahrscheinlich verschlechtert Rauchen den Krankheitsverlauf durch die Aktivierung des sogenannten Innate-Immunsystems. Die Exposition von Aktiv- und Passivrauchen scheint insb. in der Phase der Adoleszenz und im frühen Erwachsenenalter das Risiko zu erhöhen [5–10].

Ernährung: Antiinflammatorische Naturkost

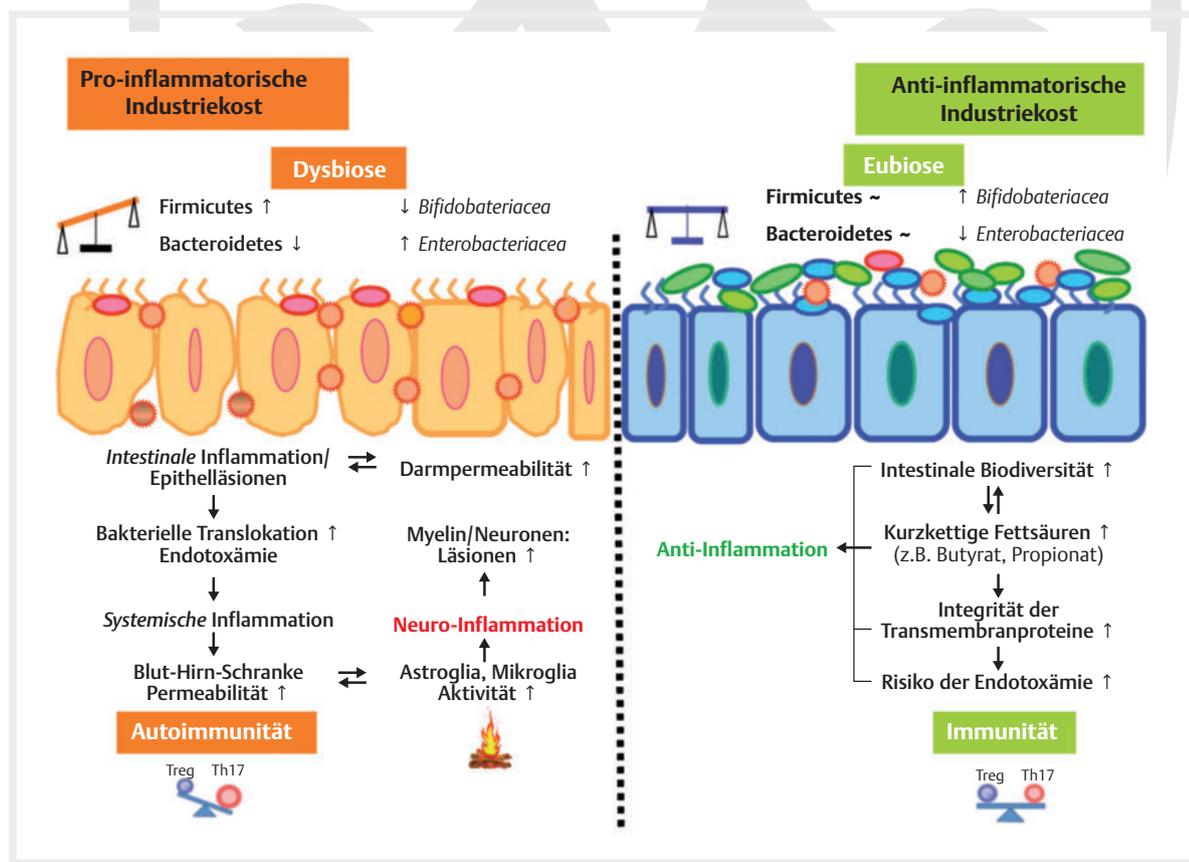
Seit den Ernährungskonzepten von Maximilian Bircher-Benner (Frischkost), Johanna Budwig (antientzündliche Diät) und Joseph Evers (arachidonsäurearme, naturbelassene Vollwertkost) haben ernährungstherapeutische Konzepte in der Therapie von chronisch-entzündlich geprägten Erkrankungen einen hohen Stellenwert. Die typisch westlich orientierte Industriekost – reich an

gesättigte tierischen Fetten (SAFA) und raffinierten Kohlenhydraten – begünstigt eine postprandiale Inflammation, die bekanntlich mit der Entwicklung einer Vielzahl von Erkrankungen (z. B. Arteriosklerose, Diabetes mellitus, Krebs, Multiple Sklerose, Rheuma) assoziiert ist. Ein hoher Fettkonsum, insb. von gesättigtem Fett (SAFA), sowie ein geringer Verzehr von Fisch und frischem Gemüse und Obst korreliert in epidemiologischen Untersuchungen mit der Inzidenz der Multiplen Sklerose. Mit der typisch westlich orientierten Industriekost (z. B. Rind, Schwein) werden zu viele ω -6-Fettsäuren (z. B. Arachidonsäure) verzehrt. Das führt zu einer Dysbalance zwischen ω -6- und ω -3-Fettsäuren. Der hohe Konsum von prozessierten Fertigprodukten führt zu einer Dominanz der ω -6-Fettsäuren und gefährlichen Verschiebung des Fettsäurequotienten (Ratio ω -6: ω -3) in Richtung 15–17:1 (bis zu 50:1). Der hohe Anteil an ω -6-Fettsäuren behindert nicht nur die enzymatische Metabolisierung der ω -3-Fettsäuren, sondern begünstigt auch die Entstehung entzündlich geprägter Zivilisationskrankheiten [11–13].

Bereits Anfang der 1990er-Jahre haben Diätstudien des amerikanischen Neurologen Dr. Roy Swank gezeigt, dass durch eine konsequente Reduktion gesättigter tierischer Fette (SAFA < 15 g/d) und Steigerung der Aufnahme

essenzieller mehrfach ungesättigter Fettsäuren (z. B. EPA, DHA, ALA) die Exazerbationsrate und Schubfrequenz bei MS reduziert werden kann. Die Supplementierung von ω -3-Fettsäuren unterstützt eine physiologische Darmflora und intakte Darmbarriere, indem EPA/DHA die Biodiversität der Darmflora fördern. EPA/DHA sind zudem in der Lage, eine gesunde Firmicutes/Bacteroidetes-Ratio wiederherzustellen und die Rate an Bakterien, die zu einer gesteigerten Bildung antiinflammatorisch wirkender kurzkettiger Fettsäuren (z. B. Butyrat, Propionat) beitragen, zu erhöhen. Die antioxidativen und antiinflammatorischen Effekte von EPA/DHA im Darm werden zusätzlich gesteigert, indem ω -3-Fettsäuren die Verfügbarkeit an N-Carbamylglutamat (NCG) steigern (► **Abb. 2**) [14][15].

Im Tierversuch konnte eindeutig gezeigt werden, dass die Zufuhr von kurzkettigen Fettsäuren wie Propionat die Regulation des Immunsystems verbessert (z. B. Anstieg der regulatorischen T-Zellen) und im Tiermodell der MS, der sog. EAE, ihre Entstehung und ihren Krankheitsverlauf abschwächt. Dagegen erhöhen langkettige gesättigte Fettsäuren die Aggressivität von Th17-Zellen und verschlechtern die Ausprägung der EAE. Durch Faecetransfer von mit Propionat gefütterten Mäusen auf naive Mäuse konnte sogar der Schutz vor der EAE passiv



► **Abb. 2** Multiple Sklerose: Einfluss von Industriekost und antiinflammatorischer Naturkost. Grafik: © Uwe Gröber

übertragen werden. Erste Untersuchungen der Universität Bochum an Freiwilligen und MS-Patienten haben bestätigt, dass die Gabe von Propionat den Anteil an regulatorischen T-Zellen im Blut über 30 % steigert. Es ist denkbar, dass solche Veränderungen auch durch Ernährungsumstellungen möglich sind [16–18].

Auch pflanzliche Kost mit viel Gemüse, Hülsenfrüchten und Vollkornprodukten fördert zusätzlich eine breite Biodiversität der Darmflora und die Vermehrung von protektiven Bakterien, die kurzkettige Fettsäuren bilden und die Darmbarriere stärken. Präbiotika wie Inulin, Oligofruktose oder resistente Reisstärke sowie sekundäre Pflanzenstoffe regen das Wachstum nützlicher Bifidobakterien an. Polyphenole wie Anthocyane in Beerenfrüchten oder Flavonoide (z. B. Quercetin) in Äpfeln und Zwiebeln werden im Dünndarm nur zu etwa 10 % resorbiert. Der überwiegende, nicht resorbierte Anteil gelangt in den Dickdarm, wo diese sekundären Pflanzenstoffe die Bildung von protektiven Darmbakterien steigern und die Darmbarriere stabilisieren [18–22].

Bisher gibt es noch keine Ernährungsform, die aufgrund wissenschaftlicher Nachweise pauschal bei MS empfohlen werden kann. Aber es zeichnet sich ab, dass man sich im Bereich der Ernährungsmedizin an einer Kombination aus antientzündlichen, vegan orientierten und an einfachen Kohlenhydraten armen Diät orientiert. Im Rahmen naturheilkundlicher Konzepte wird derzeit v. a. eine (lakto)-vegetabile und arachidonsäurearme Kost (< 50 mg ARA pro Tag) empfohlen, die tierische Fette meidet und dafür hochwertige mehrfach ungesättigte maritime Öle (z. B. Fischöl, Algenöl, Lebertranöl: Vitamin A und D) und Pflanzenöle nutzt. Aktuelle Studien zum Einfluss von maritimen ω -3-Fettsäuren (z. B. 50 mg EPA/DHA pro kg KG/d, p. o.) bei MS unterstreichen die Bedeutung einer derart antientzündlichen Ernährung, die v. a. Entzündungsparameter (z. B. IL-6, TNF- α , LTB4) senkt und durch die Reduktion der Matrix-Metalloproteinase-9 (MMP-9) die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke (\rightarrow „Leaky Brain“) reduziert sowie den Läsionen an Myelinscheiden entgegenwirkt. Exazerbations- und Schubrate können durch eine derartige Kost bei MS reduziert und die Lebensqualität der betroffenen Patienten kann signifikant verbessert werden [23–26].

Ernährung: Darmmikrobiota und Darm-Hirn-Achse

Unsere Ernährung hat über die Mikroorganismen im Darm direkten Einfluss auf die Gesundheit des ZNS, die Integrität der Blut-Hirn-Schranke und das Metabolom. Die Besiedlung des Darms mit Bakterien beeinflusst die Immunzellen des Gehirns und damit auch den Verlauf von Erkrankungen wie MS. Mikroglia, sog. Fresszellen des Gehirns, werden durch Stoffwechselprodukte von

Darmbakterien reguliert. Insbesondere bei der Fermentierung von Ballaststoffen produzieren Darmbakterien kurzkettige Fettsäuren (SCFA), die für die physiologische Funktion der Mikroglia wichtig sind. Mikroglia beseitigen eingedrungene Keime und abgestorbene Nervenzellen und sind an der lebenslangen Formbarkeit des Gehirns beteiligt. Fehlgesteuerte Mikroglia spielen bei verschiedenen Erkrankungen des ZNS eine Rolle. Kurz gesagt: Mikroglia sind gewissermaßen die Gärtner des Gehirns, die wuchernde Sträucher regelmäßig zurückschneiden, bevor diese sich zu einem dysfunktionalen Gestrüpp entwickeln.

Wie Untersuchungen der Stanford Universität an Naturvölkern in Tansania zeigen, verändert sich bei den Hadzabe saisonal die Darmflora. Bis zu 70 % einiger Bakterienstämme verschwinden gegen Ende der Trockenzeit und kehren später wieder zurück. Vergleicht man die Biodiversität der Darmflora der Hadzabe mit dem Mikrobiom von Menschen aus den westlichen Industrienationen, so ist diese vielfältiger. In Abhängigkeit von den Ernährungsgewohnheiten gedeihen bestimmte Darmbakterien besonders gut, während andere Bakterien sich schwer tun. Das humane intestinale Mikrobiom wird bekanntlich entsprechend der dominierenden Bakterien in Enterotypen eingeteilt, die eine Assoziation zwischen den quantitativ dominierenden Leitkeimen und der restlichen Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms darstellen (I: *Bacteroides* spp; II: *Prevotella* spp; III: *Ruminococcus* ssp, z. T. mit *Akkermansia*). Allerdings gibt die Einteilung der Darmflora nach Enterotypen keinen Hinweis darauf, welche Bakterienart eine protektive oder pathologische Wirkung entfaltet. Von wissenschaftlichem Interesse ist v. a. der Einfluss der intestinalen Firmicutes/Bacteroidetes-Ratio auf die Darmschleimhaut und indirekt auf das Metabolom [27–31].

Studien zeigen, dass bei Adipösen v. a. die Darmbakterien vom Stamm Firmicutes gegenüber den Bacteroidetes dominieren. Firmicutes können aus unverdaulichen Nahrungsbestandteilen (z. B. Zellulose) große Mengen an Glukose gewinnen, die dann der Betroffene über die Darmschleimhaut vermehrt resorbiert. Dies kann bei Adipösen etwa 10 % mehr Kalorienaufnahme bedeuten im Vergleich zu Normalgewichtigen. Es gilt als wissenschaftlich gesichert, dass eine hohe Firmicutes/Bacteroidetes-Ratio mit einer pathologisch erhöhten Permeabilität der Darmschleimhaut assoziiert ist (\rightarrow Leaky Gut) und die Integrität der Transmembranproteine (z. B. Tight junctions) stört. Der daraus resultierende parazelluläre Einstrom von Nahrungsmittelantigenen hat zur Folge, dass das lokale Immunsystem von einer immuntoleranten in eine proinflammatorische Stoffwechsellage umschaltet. T-Lymphozyten der Serie Th1 und Th17, die durch solche Nahrungsmittelantigene sensibilisiert wurden, können die intestinale Inflammation im gesamten Körper verbreiten.

Autoreaktive Th17-Zellen spielen eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von MS. Aktuelle Studien zeigen, dass encephalitogene Th17-Zellen aus dem Magen-Darm-Trakt bei MS die Autoimmunität des Gehirns triggern. Ein vermehrtes intestinales Auftreten von Th17-Zellen korreliert demzufolge bei MS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, oxidativer Stoffwechsellage und spezifischer Verschiebung der schleimhautassoziierten Darmmikrobiota: Im Vergleich zu Gesunden und MS-Patienten ohne Krankheitsaktivität ist die Firmicutes/Bacteroidetes-Ratio signifikant erhöht und die Anzahl der Prevotellastämme erniedrigt [32–36].

Insofern spielt die Darmflora eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von psychischen und neurodegenerativen Erkrankungen. Via Darm kann das ZNS direkt mit dem autonomen Nervensystem (ANS), v. a. über den Nervus vagus interferieren. Das ANS wird unterteilt in das

- enteritische,
- sympathische und
- parasympathische Nervensystem.

Das enteritische Nervensystem (ENS) ist bekanntlich ein Netzwerk aus Neuronen, das den gesamten Magen-Darm-Trakt in seiner ganzen Länge umspannt. Das ENS ist wesentlich an der autonomen Regulation elementarer gastrointestinaler Funktionen beteiligt (z. B. lokale Mikrozirkulation, Motilität, Sekretion, Verdauung). Unter strukturellen und funktionellen Aspekten ähnelt das ENS stark dem Gehirn. Beide haben den gleichen embryonalen Ursprung, benutzen das gleiche neuronale Netzwerk und kommunizieren über letzteres.

Über den Nervus vagus kommuniziert das ENS permanent mit dem Gehirn. Auch die Darmflora tauscht Informationen mit dem Gehirn aus. Insofern kann das Darmmikrobiom entweder direkt, über die vom ENS gebildeten Stoffwechselprodukte (z. B. SCFA) oder indirekt, über eine Modifizierung des mikrobiellen Milieus (z. B. gastrointestinale Motilität, Permeabilität, pH-Wert) beeinflussen. Diese Regulation wird hauptsächlich vermittelt durch die Sekretion von Acetylcholin oder Katecholaminen seitens des ANS, was die Kreisläufe des ENS beeinflusst. Die Freisetzung von Acetylcholin durch den Nervus vagus supprimiert die Sekretion proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α oder Interleukin 6 (IL-6). Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien mit vagotomisierten Mäusen verdeutlichen die kritische Rolle des Nervus vagus beim Crosstalk zwischen dem Gastrointestinaltrakt und dem ZNS. Die Behandlung der Mäuse mit *Lactobacillus rhamnosus* führte zu einer veränderten Expression von GABA_A- und GABA_B-Rezeptoren im Gehirn (z. B. Hippokampus, präfrontaler Cortex), was einen anxiolytischen und antidepressiven Effekt zur Folge hatte. Eine operative Durchtrennung der Äste des Nervus vagus hob bei den Tieren diesen Effekt komplett auf.

► **Tab. 1** Selen- und Antioxidanzienstatus bei Patienten mit MS. Quelle: [42]

	Selen (µg/l)		GSH-Px (U/l)		TAS (mmol/l)	
	Kontrollgruppe Mittelwert ± SD (n)	MS-Patienten Mittelwert ± SD (n)	Kontrollgruppe Mittelwert ± SD (n)	MS-Patienten Mittelwert ± SD (n)	Kontrollgruppe Mittelwert ± SD (n)	MS-Patienten Mittelwert ± SD (n)
Alle	79,2 ± 20,6 (63)	55,2** ± 16,2 (101)	8029,9 ± 2650,1 (63)	6676,1* ± 2386,4 (101)	1,48 ± 0,41 (63)	1,03** ± 0,37 (101)
A) Raucher	87,6 ± 24,4 (26)	54,9 ± 16,2 (45)	8548,4 ± 2221,5 (26)	6649,6 ± 2421,0 (45)	1,38 ± 0,31 (26)	0,95* ^{A/B} ± 0,39 (45)
B) Nichtraucher	79,4 ± 17,52 (37)	55,6 ± 13,5 (56)	8536,1 ± 2919,6 (37)	6609,2 ± 1948,4 (56)	1,31 ± 0,41 (37)	1,14 ± 0,33 (56)
C) Einnahme von Immunmodulatoren	-	55,4 ± 17,8 (52)		6911,9 ± 2480,9 (52)		0,92** ^{C/D} ± 0,34 (52)
D) keine Einnahme von Immunmodulatoren	-	58,6 ± 14,8 (49)		6684,5 ± 2433,1 (49)		1,31 ± 0,31 (49)

SD – standard deviation; n – number of subjects; p-Wert – *p < 0,05, **p < 0,01

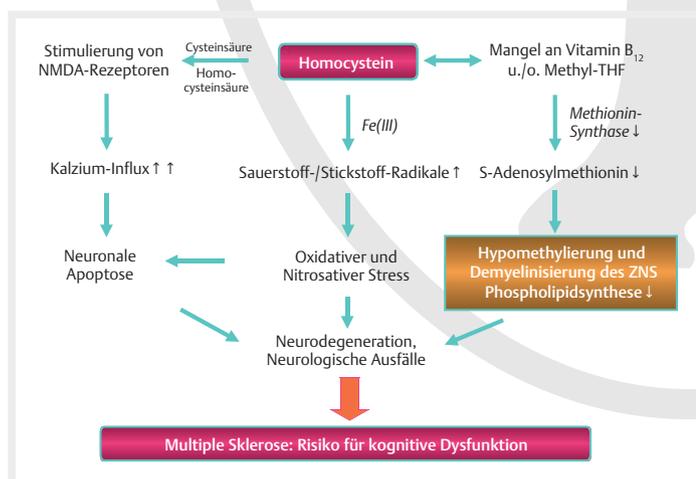
► **Tab. 2** Antioxidanzien bei Multiple Sklerose (Auswahl).

Antioxidans	Dosierung pro Tag	Laborparameter
Selen (Na-Selenit)	3–5 µg/kg KG	130–150 µg/l
Vitamin C	10–20 mg Vitamin C/kg KG	> 90 µmol/l
Coenzym Q10	4–6 mg Ubiquinol/kg KG	> 2,5 µg/ml
α-Liponsäure	30–50 mg/kg KG	–
N-Acetylcystein	10–20 mg/kg KG	–
Taurin	30–60 mg/kg KG	–

Eine intestinale Dysbiose ist assoziiert mit einer Endotoxämie, intestinalen und/oder systemischen Entzündungen, die eine Neuroinflammation begünstigen. Am Max-Planck-Institut für Neurobiologie wurde erstmals im Tiermodell beschrieben, wie Darmbakterien die Autoimmunerkrankung Multiple Sklerose auslösen. Die von Darmbakterien gebildeten Stoffwechselprodukte aus Ballaststoffen (z. B. kurzkettige Fettsäuren, SCFA) beeinflussen das Immunsystem. Kurzkettige Fettsäuren dienen u. a. als Signalmoleküle zwischen Darmflora und bestimmten Immunzellen (z. B. Makrophagen). Diese beseitigen fremde Eindringlinge, abgestorbene Zellen und bekämpfen Entzündungsreaktionen. Deshalb spielen sie auch bei MS eine Rolle [37–39].

Oxidativer Stress und Antioxidanzien

Im Vergleich zu gesunden Kontrollen sind die Blutspiegel an exogenen Antioxidanzien (z. B. Selen, Vitamin E) bei MS-Patienten signifikant reduziert und die Aktivität endogener antioxidativ wirkender Enzyme (z. B. GSH-Px, SOD) verringert (► **Tab. 1**) [40–42]. Die chronische Inflammation im ZNS ist mit der Generierung von NO und Superoxidradikalen durch immunkompetente Zellen assoziiert. Histochemische Untersuchungen geben zudem Hinweise darauf, dass neurotoxische Verbindungen wie Peroxynitrit an den pathogenen Vorgängen bei MS maßgeblich beteiligt sind. In der Zerebrospinalflüssigkeit von MS-Patienten ist als Zeichen der Lipidperoxidation die 8-epi-PGF2α-Konzentration erhöht.



► **Abb. 3** Multiple Sklerose und Homocystein. Grafik: © Uwe Gröber

Das essenzielle Spurenelement Selen hat eine Vielzahl von Aufgaben im Immunsystem, bei der Entwicklung des ZNS, im Rahmen des Hormonsystem (z. B. Dejodase) und der Zellregulation. Eine adäquate Versorgung mit Selen ist v. a. für die gesunde Entwicklung des ZNS (z. B. Gedächtnis, Koordination, Kognition, Signaltransformation) entscheidend. Selen wirkt neuroprotektiv und verbessert die Neurotransmission. Weltweit leiden über 1 Mrd. Menschen an Selenmangel. Aufgrund der oxidativ geprägten Stoffwechsellage wird Patienten mit MS die regelmäßige Supplementierung antioxidativer, antiinflammatorischer und neuroprotektiver Mikronährstoffe wie Selen, Vitamin E, Coenzym Q10 (z. B. Ubiquinol) und Taurin empfohlen (► **Tab. 2**) [43–47].

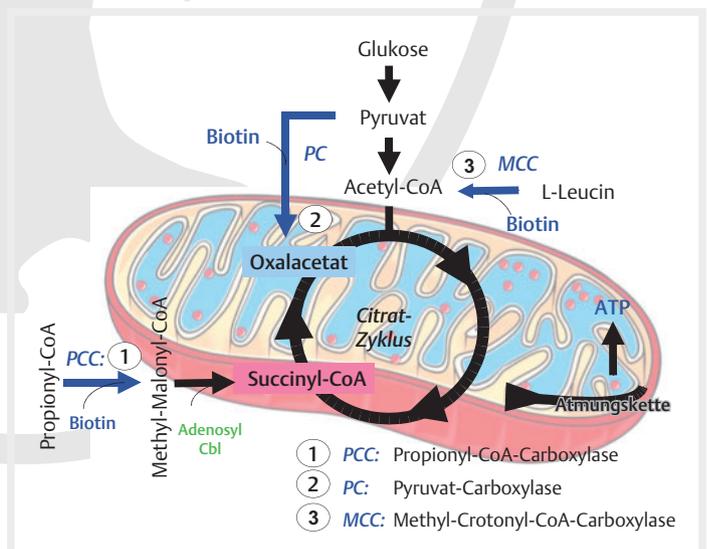
Homocystein, B₁₂ und andere B-Vitamine

Die neurologischen Symptome bei MS ähneln bekanntlich in vielen Aspekten einem Mangel an Vitamin B₁₂. Im Vordergrund der neurologischen Symptome bei einem Mangel an Vitamin B₁₂ stehen Parästhesien oder Taubheitsgefühl der Haut, eingeschlafene Hände oder Füße, Gangunsicherheit und Koordinationsstörungen bis hin zu Lähmungen. Diese Symptome sind Ausdruck einer funikulären Myelose (funikuläre Spinalerkrankung, subakute kombinierte Degeneration (SCD) des Rückenmarks). Sie entsteht auf dem Boden einer kombinierten Degeneration der Seiten- und Hinterstränge des Rückenmarks durch einen Defekt der Myelinscheiden und gehört zu den Entmarkungskrankheiten. Betroffen sind die Hinterstrangbahnen (die taktile Wahrnehmung und Propriozeption vermitteln), die Kleinhirnseitenstrangbahnen (die ebenfalls der propriozeptiven Wahrnehmung dienen) und die Pyramidenbahn des Rückenmarks (die der Bewegungssteuerung dient). Die daraus resultierende Neuropathie ist symmetrisch und befällt die Beine stärker als die Arme. Die Neuropathie ist in der Mehrzahl der Fälle eine sensomotorische periphere Polyneuropathie, es sind aber auch Mononeuropathien (optische oder olfaktorische), autonome Neuropathien (z. B. Impotenz, Inkontinenz) und kombinierte Formen (z. B. Myelopathie und Neuropathie) möglich.

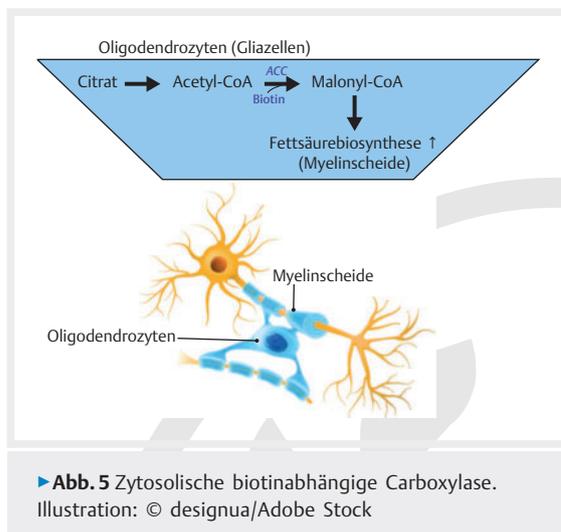
Im Intermediärstoffwechsel spielen Vitamin-B₁₂-abhängige Methylierungsreaktionen eine zentrale Rolle. Vitamin B₁₂ reguliert zusammen mit 5-Methyl-Tetrahydrofolsäure die Remethylierung von Homocystein zu L-Methionin und die darauf folgende ATP-abhängige Bildung von S-Adenosylmethionin (SAM). SAM ist für die meisten biologischen Methylierungsreaktionen essenziell, u. a. die Methylierung von Myelin, Neurotransmittern und Phospholipiden (z. B. Phosphatidylcholin). Ein diätetischer Mangel an Vitamin B₁₂ und/oder Folsäure ist eine der

häufigsten Ursachen für eine Hyperhomocysteinämie (► **Abb. 3**). Ein Anstieg des Homocysteinplasmaspiegels (>9 µmol) ist ein Hinweis für eine Störung des Methylgruppenstoffwechsels, der mit einem erhöhten Risiko für neuronale Schäden, Beeinträchtigung der Zellproliferation und erhöhter Neigung zu Chromosomenstrangbrüchen einhergeht.

Studien zufolge ist im fortgeschrittenen Lebensalter eine latente Unterversorgung mit Vitamin B₁₂ sowie ein erhöhter Homocysteinplasmaspiegel mit einer Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit verbunden. Die Varianz in kognitiven Leistungstests wird bei älteren Personen, unabhängig vom Intelligenzquotienten, zu etwa 11% auf die Homocysteinwerte zurückgeführt. Auch das Auftreten von Depressionen ist im Alter häufig mit einem niedrigen Vitamin-B₁₂-Status und erhöhten Homocysteinwerten assoziiert. Bei Patienten mit MS sind im Vergleich zu gesunden Kontrollen aktuellen Metaanalysen zufolge die Homocysteinplasmaspiegel um etwa 30% erhöht. Eine Hyperhomocysteinämie und die damit assoziierte Hypomethylierung gilt als unabhängiger Risikofaktor für chronisch degenerative Erkrankungen des ZNS. Erhöhte Homocysteinspiegel sind bspw. bei älteren Personen mit einem kleineren Hippokampus und einer erhöhten Atrophierate des medialen Temporallappens und der weißen Substanz assoziiert. Oft wird der Vitamin-B₁₂-Mangel in der Praxis zu spät erkannt. Daher sollte beim Auftreten derartiger neurologischer Störungen stets auch an die Möglichkeit eines Vitamin-B₁₂- Mangels gedacht werden. Durch die Therapie mit Vitamin B₁₂ (z. B. Methylcobalamin) und Folsäure kann in vielen Fällen eine Besserung der Beschwerden erreicht werden [48–50].



► **Abb. 4** Mitochondriale biotinabhängige Carboxylasen. Grafik: © Uwe Gröber



► **Abb. 5** Zytosolische biotinabhängige Carboxylase.
Illustration: © designua/Adobe Stock

Biotin

Biotin (alte Bezeichnung Vitamin H) ist ein heterozyklisches Harnstoffderivat mit einem Thiophanring, an das Valeriansäure gebunden ist. Von den 8 möglichen Stereoisomeren ist nur D(+)-Biotin biologisch aktiv. Im menschlichen Organismus fungiert proteingebundenes Biotin in Form von Biocytin (N-Biotinyl-L-Lysin) als prosthetische Gruppe von 5 Carboxylasen und ist folglich an der Fixierung und Übertragung von Kohlendioxid auf Substrate im Intermediärstoffwechsel beteiligt. Als Coenzym von 3 mitochondrialen und einer zytosolischen Carboxylase beeinflusst Biotin zentrale Stoffwechselschritte im Glukose-, Fettsäure- und/oder Aminosäurehaushalt: Glukoneogenese (Pyruvat-Carboxylase, PC), Fettsäurebiosynthese (Acetyl-CoA-Carboxylase, ACC, Isoformen 1 und 2) sowie Abbau verzweigtkettiger Aminosäuren L-Leucin (Methyl-CoA-Carboxylase, MCC), L-Isoleucin und L-Valin (Propionyl-CoA-Carboxylase, PCC).

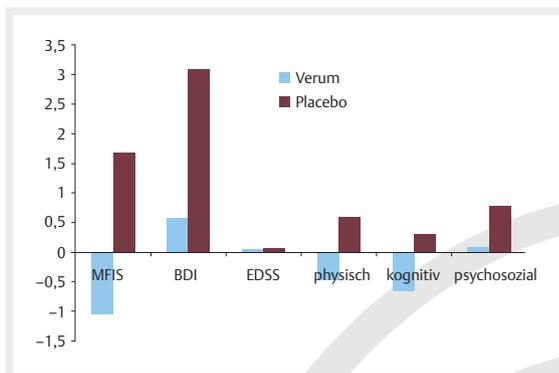
In der Therapie der biotinabhängigen Basalganglien-Erkrankung (BBGD) hat sich v. a. die hoch dosierte Gabe von Biotin als therapeutische Option bewährt. Die BBGD ist definiert als hereditäre neurometabolische Erkrankung mit autosomal-rezessiv vererbten Mutationen im SLC19A3-Gen. Mutationen in SLC19A3 sind neben der BBGD auch mit Mitochondriopathien, wie der Wernicke-ähnlichen Enzephalopathie (WLE), den Atypischen Infantilen Spasmen (AIS) und dem Leigh-Syndrom assoziiert. Die BBGD gehört zur Gruppe der progredienten Enzephalopathien. Eine frühzeitige Behandlung mit den B-Vitaminen Biotin (z. B. 5–10 mg Biotin/kg KG/d) und Thiamin (z. B. 100–300 mg Thiamin/kg KG/d) inhibiert die Progredienz der Erkrankung und kann bestehende neurologische Symptome bessern [51][52].

Darüber hinaus konnte bereits 2011 eine französische Forschergruppe vom Hospital Salpêtrière in Paris und

Hospital Pasteur in Nizza bei 5 Patienten mit optischer Neuropathie und Leukodystrophie beobachten, dass die hoch dosierte Gabe von Biotin die Krankheitssymptomatik klinisch verbesserte. Im Rahmen einer Kontrolle stellte sich jedoch heraus, dass einer dieser 5 Patienten in Wirklichkeit eine sekundär chronisch progrediente Multiple Sklerose hatte [53]. Als Wirkmechanismus wird vermutet, dass die hoch dosierte Therapie mit Biotin zum einen den bei MS gestörten mitochondrialen Energiestoffwechsel der Neuronen verbessert und zum anderen über das zytosolische Enzym Acetyl-CoA-Carboxylase (ACC) die Myelinsynthese in den Oligodendrozyten anregt (► **Abb. 4**, ► **Abb. 5**). Die gleiche französische Forschergruppe entschloss sich nach dieser ersten Beobachtung, eine kleine Pilotstudie mit 23 MS-Patienten mit primär oder sekundär chronisch progredienter MS durchzuführen. Von den 23 MS-Patienten (Alter: 26–75) zeigten 21 nach einer mittleren Behandlungsdauer von 9,2 Monaten mit hoch dosiertem Biotin (100–600 mg/d, durchschnittlich 300 mg/d) eine Verbesserung ihrer MS-Symptomatik, z. B. Gehfähigkeit, EDSS-Score (Grad der Behinderung bei MS), Dysarthrie, Gangataxie, Schluck- und Sehstörungen, Para-/Tetraparese, Dysfunktion der Blase, Uthoff-Phänomen und Fatigue [53][54].

Aufgrund der positiven Ergebnisse dieser Pilotstudie wurde 2016 eine randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Studie (MS-SPI-Studie) mit hoch dosiertem Biotin (100 mg/d) 3-mal täglich im Vergleich zu Placebo über einen Zeitraum von 12 Monaten bei Patienten (n = 154) mit primär oder sekundär progredienter MS (Alter: 18–75) durchgeführt. Von den insgesamt 154 Probanden erhielten 103 MS-Kranke 3-mal täglich 100 mg Biotin (MD1003) und 51 Patienten 3-mal täglich Placebo. Die betroffenen MS-Patienten sollten einen basalen Grad in der EDSS-Leistungsskala zwischen 4,5 und 7 haben, was anhand der Einteilung der Skala nach Schweregrad einer zunehmenden Einschränkung der Gehfähigkeit entspricht. Von den 103 innerhalb der MS-SPI-Studie mit Biotin behandelten MS-Patienten wiesen 13 (= 12,6%) nach 9 Monaten eine Verbesserung ihres Grades in der EDSS-Leistungsskala oder des TW25 (fastest Time to Walk 25 feet bzw. 7,6 m) auf, die nach 12 Monaten ebenfalls noch nachweisbar war, was demnach einer Besserung der Gehfähigkeit entsprach. Im Vergleich dazu war im Placeboarm keine Verbesserung nachweisbar (p = 0,005). 81 Patienten aus der Verumgruppe (= 78,6%) blieben stabil im Vergleich zu 38 Patienten in der Placebogruppe (= 74,5%). Eine Verschlechterung des Grades in der EDSS-Leistungsskala konnte nach 9 Monaten bei 4 MS-Patienten der Verumgruppe (= 4,2%) und 6 MS-Patienten in der Placebogruppe (= 13,6%) beobachtet werden.

Diese Studie wurde nach einem Jahr um weitere 12 Monate verlängert. Dabei erhielten alle MS-Patienten, sowohl Placebo als auch Verum, die hoch dosierte Therapie mit Biotin. Von den ursprünglichen 154 MS-Patienten nahmen 133 an



► **Abb. 6** Hoch dosierte Therapie mit Vitamin A bei schubförmig verlaufender Multiple Sklerose. Quelle: [59]

der Verlängerungsstudie teil (Placebo: 42, Biotin: 91). 14 von 91 MS-Patienten (= 15,4%), die von Anfang an Biotin supplementierten, hatten nach 2 Jahren eine Verbesserung der MS-bedingten Behinderung. Von den 42 MS-Patienten, die in den ersten 12 Monaten zunächst Placebo bekamen, war nach weiteren 12 Monaten mit Biotin bei 5 (= 11,9%) eine Verbesserung nachweisbar. In beiden Gruppen stieg aber auch der Anteil der MS-Patienten an, die sich verschlechterten. Dies waren in der 1. Gruppe (24 Monate: 300 mg Biotin/d) jetzt 9,9% und in der 2. Gruppe (erst 12 Monate: Placebo; dann 12 Monate: 300 mg Biotin/d) 31,7% ($p=0.005$). Darüber hinaus wurde der mittlere EDSS-Wert der beiden Behandlungsgruppen bestimmt, der zwischen dem Studienbeginn und Ende des 1. Jahres in der Biotin-Gruppe langsamer anstieg als in der Placebogruppe, aber im 2. Behandlungsjahr, in dem jetzt alle Biotin bekamen, in etwa konstant blieb. Parameter zu Verbesserungen der MS-Symptomatik, wie Gangataxie, Parästhesien oder Sehstörungen wurden in dieser Studie nicht erfasst. In den ersten 12 Monaten hatten 5 MS-Patienten aus der Biotin-Gruppe (= 4,9%) und 4 (= 7,8%) aus der Placebogruppe Rückfälle. In den folgenden 12 Monaten hatten 7 von 91 (= 7,7%) und 2 von 42 (= 4,8%) Rückfälle. Auch MS-typische T1- und T2-Läsionen ($p=0.99$) nahmen in beiden Gruppen an Zahl oder Umfang zu [55][56].

Die Therapie mit hoch dosiertem Biotin wurde im Allgemeinen gut vertragen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren milder und moderater Art. Sechs Fälle von Hyperthyreose wurden beobachtet. Seit Mai 2019 liegt ein roter Handbrief für biotinhaltige Produkte vor. In Abhängigkeit vom jeweiligen Testprinzip können Laborwerte durch die Einnahme von Biotin falsch erhöht/positiv (kompetitives Testprinzip) oder falsch erniedrigt/negativ (Sandwichprinzip) ausfallen. Besondere Aufmerksamkeit ist v. a. bei einer Hochdosis-Biotin-Therapie, bei Patienten mit Niereninsuffizienz, Neugeborenen, Kindern und schwangeren Frauen geboten. Neben Biotin hat auch α -Liponsäure (z. B. 1200 mg/d, p. o.) in klinischen Studien gezeigt, dass es den Krankheitsverlauf bei sekundär progredienter MS günstig beeinflusst, die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke stabilisiert und die Schubrate verringert [57][58].

Vitamin A

Aufgrund der physiologischen und biochemischen Effekte von Vitamin A bei der Neurogenese im ZNS und der Differenzierung der T-Helferzellen könnte die Supplementierung des Vitamins zukünftig eine Rolle in der MS-Therapie spielen, was klinische Studien in den nächsten Jahren zeigen müssen. Tatsächlich wirkt Vitamin A bei vielen Stoffwechselschritten synergistisch mit Vitamin D. Eine Vielzahl von Studien zeigt, dass Retinsäure (RA) in pharmakologischen Dosierungen die Th17-Zell-Antwort hemmt und die Bildung von regulatorischen T-Zellen (Treg) fördert. Zudem beeinträchtigt RA zusätzlich die Differenzierung von humanen Th17-Zellen in Th1-Zellen. Dabei ist bemerkenswert, dass RA in einer dosisabhängigen Wirkung die TH17-Zell-differenzierung hemmt. In einer aktuellen randomisierten, placebokontrollierten Studie an 101 Patienten mit schubförmig verlaufender MS wurde der Einfluss von 25 000 I. E. Vitamin A/d über einen Zeitraum von 6 Monaten und 10 000 I. E. Vitamin A/d im Anschluss für weitere 6 Monate auf psychiatrische Symptome wie Depressionen (BDI) oder Fatigue (MFIS) untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Supplementierung von hoch dosiertem Vitamin A durch seine antiinflammatorische Wirkung die MS-bedingte Fatigue und Depression signifikant verbessert (►Abb. 6) [59][60].

Autor



Uwe Gröber ist Apotheker und Leiter der Akademie für Mikronährstoffmedizin in Essen und Autor zahlreicher Publikationen, Fachbücher und Buchbeiträge. Zu seinen Spezialgebieten zählen die Pharmakologie, Mikronährstoffmedizin, Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Mikronährstoffen, Metabolic Tuning, Ernährungs-, Sport- und Präventivmedizin sowie komplementäre Verfahren in der Diabetologie und Onkologie (z. B. Tumoranamie). Er ist aktives Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie (PRIO) der deutschen Krebsgesellschaft (DKG).

Korrespondenzadresse

Uwe Gröber

Akademie und Zentrum für Mikronährstoffmedizin
Zweigertstr 55
45130 Essen
E-Mail: uwegroeber@gmx.net
www.vitaminspur.de

Literatur

- [1] Holstiege J, Steffen A, Goffrier B, Bätzing J. Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland. Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/09, 2017. doi: 10.20364/VA-17.09
- [2] Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to a causal cascade. *Handb Clin Neurol* 2016; 138: 173–206
- [3] Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2018; 378(2): 169–180
- [4] Lehmann PV, Rottlaender A, Kuerten S. The autoimmune pathogenesis of multiple sclerosis. *Pharmazie* 2015; 70(1): 5–11
- [5] Amato MP, Derfuss T, Hemmer B et al. Environmental modifiable risk factors for multiple sclerosis: Report from the 2016ECTRIMS focused workshop. *Mult Scler* 2017 Jan 6; 1352458516686847. doi: 10.1177/1352458516686847
- [6] Guan Y, Jakimovski D, Ramanathan M et al. The role of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: from molecular pathophysiology to in vivo imaging. *Neural Regen Res* 2019; 14(3):373–386
- [7] Kleinewietfeld M, Manzel A, Titz J et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature* 2013; 496(7446): 518–522
- [8] Handel AE, Williamson AJ, Disanto G et al. Smoking and multiple sclerosis: An updated meta-analysis. *PLoS One* 2011; 6(1):16149. doi: 10.1371/journal.pone.0016149
- [9] Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 14: 35–45
- [10] Ascherio A, Munger KL, White R et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol* 2014; 71(3): 306–314
- [11] Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr* 2002; 21(6): 495–505
- [12] Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008; 233(6): 674–688
- [13] La Rosa F, Clerici M, Ratto D et al. The Gut-Brain Axis in Alzheimer's Disease and Omega-3. A Critical Overview of Clinical Trials. *Nutrients* 2018; 10(9). pii: E1267. doi: 10.3390/nu10091267
- [14] Menni C, Zierer J, Pallister T et al. Omega-3 fatty acids correlate with gut microbiome diversity and production of N-carbamylglutamate in middle aged and elderly women. *Sci Rep* 2017; 7(1): 1079
- [15] Swank RL, Dugan BB. Effect of low saturated fat diet in early and late cases of multiple sclerosis. *Lancet* 1990; 336(8706): 37–39
- [16] Herieka M, Erridge C. High-fat meal induced postprandial inflammation. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58(1): 136–146
- [17] Teeman CS, Kurti SP, Cull BJ et al. Postprandial lipemic and inflammatory responses to high-fat meals: a review of the roles of acute and chronic exercise. *Nutr Metab (Lond)* 2016; 13: 80. eCollection 2016.
- [18] Haghikia A, Jörg S, Duscha A et al. Dietary Fatty Acids Directly Impact Central Nervous System Autoimmunity via the Small Intestine. *Immunity* 2015; 43(4): 817–829
- [19] Gold R. Multiple Sclerosis – Role of environmental Factors and Nutrition. *Akt Neurol* 2015; 42: 501–502
- [20] Esposito S, Bonavita S, Sparaco M et al. The role of diet in multiple sclerosis: A review. *Nutr Neurosci* 2018; 21(6): 377–390
- [21] Bagur MJ, Murcia MA, Jiménez-Monreal AM et al. Influence of Diet in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Adv Nutr* 2017; 8(3): 463–472
- [22] Vitagione P, Mennella I, Ferracane R et al. Whole-grain wheat consumption reduces inflammation in a randomized controlled trial on overweight and obese subjects with unhealthy dietary and lifestyle behaviors: role of polyphenols bound to cereal dietary fiber. *Am J Clin Nutr* 2015; 101(2): 251–261
- [23] Shinto L, Marracci G, Baldauf-Wagner S et al. Omega-3-fatty acid supplementation decreases matrix metalloproteinase-9 production in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009; 80(2-3): 131–136

- [24] Ramirez-Ramirez V, Macias-Isalas MA, Ortiz G et al. Efficacy of fish oil on serum of TNF- α , IL-1 β , and IL-6 oxidative stress markers in multiple sclerosis treated with interferon beta-1b. *Oxid Med Cell Longev* 2013; 2013: 709493. doi: 10.1155/2013/709493
- [25] Beckett JM, Bird ML, Pittaway JK, Ahuja KD. Diet and Multiple Sclerosis: Scoping Review of Web-Based Recommendations. *Interact J Med Res* 2019; 8(1): e10050
- [26] Allison DB, Bassaganya-Riera J, Burlingame B et al. Goals in Nutrition Science 2015-2020. *Front Nutr* 2015; 2: 26
- [27] Fleck AK, Schuppan D, Wiendl H, Klotz L. Gut-CNS-Axis as Possibility to Modulate Inflammatory Disease Activity-Implications for Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci* 2017; 18(7). pii: E1526. doi: 10.3390/ijms18071526
- [28] Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest* 2015; 125(3): 926–938
- [29] David LA, Maurice CF, Carmody RN et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505(7484): 559–563
- [30] Smits SA, Leach J, Sonnenburg ED et al. Seasonal cycling in the gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers of Tanzania. *Science* 2017; 357(6353): 802–806
- [31] Calvo-Barreiro L, Eixarch H, Montalban X, Espejo C. Combined therapies to treat complex diseases: The role of the gut microbiota in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev* 2018; 17(2): 165–174
- [32] Bravo JA, Forsythe P, Chew MV et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(38): 16050–16055
- [33] Tilg H, Moschen AR, Kaser A. Obesity and the microbiota. *Gastroenterology* 2009; 136(5): 1476–1483
- [34] Wu GD, Chen J, Hoffmann C et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334(6052): 105–108
- [35] Cosorich I, Dalla-Costa G, Sorini C et al. High frequency of intestinal TH17 cells correlates with microbiota alterations and disease activity in multiple sclerosis. *Sci Adv* 2017; 3(7): e1700492. doi: 10.1126/sciadv.1700492
- [36] Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* 2015; 18(7): 965–977
- [37] Weinstein LI, Revuelta A, Pando RH. Catecholamines and acetylcholine are key regulators of the interaction between microbes and the immune system. *Ann N Y Acad Sci* 2015; 1351: 39–51
- [38] Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E et al. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114(40): 10719–10724
- [39] Christ A, Günther P, Lauterbach MAR et al. Western Diet Triggers NLRP3-Dependent Innate Immune Reprogramming. *Cell* 2018; 172(1-2): 162–175
- [40] Tasset I, Agüera E, Sánchez-López F et al. Peripheral oxidative stress in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Biochem* 2012; 45(6): 440–444
- [41] Wang P, Xie K, Wang C, Bi J. Oxidative stress induced by lipid peroxidation is related with inflammation of demyelination and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2014; 72(3-4): 249–254
- [42] Socha K, Kochanowicz J, Karpioška E et al. Dietary habits and selenium, glutathione peroxidase and total antioxidant status in the serum of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Nutr J* 2014; 13: 62. doi: 10.1186/1475-2891-13-62
- [43] Siotto M, Filippi MM, Simonelli I et al. Oxidative Stress Related to Iron Metabolism in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients With Low Disability. *Front Neurosci* 2019; 13: 86
- [44] Moccia M, Capacchione A, Lanzillo R et al. Coenzyme Q10 supplementation reduces peripheral oxidative stress and inflammation in interferon- β 1a-treated multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12: 1756286418819074. doi: 10.1177/1756286418819074
- [45] Solovyev ND. Importance of selenium and selenoprotein for brain function: From antioxidant protection to neuronal signalling. *J Inorg Biochem* 2015; 153: 1–12
- [46] Zhai J, Bo Y, Lu Y et al. Effects of Coenzyme Q10 on Markers of Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2017; 12(1): e0170172. doi: 10.1371/journal.pone.0170172
- [47] Sanoobar M, Eghtesadi S, Azimi A et al. Coenzyme Q10 supplementation ameliorates inflammatory markers in patients with multiple sclerosis: a double blind, placebo, controlled randomized clinical trial. *Nutr Neurosci* 2015; 18(4): 169–176
- [48] Gröber U, Kisters K, Schmidt J. Neuroenhancement with Vitamin B₁₂: Underestimated neurological significance. *Nutrients* 2013; 5(12): 5031–5045
- [49] Dardiotis E, Arseniou S, Sokratous M et al. Vitamin B₁₂, folate, and homocysteine levels and multiple sclerosis: A Meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 17: 190–197
- [50] Fahmy EM, Elfayoumy NM, Abdelalim AM et al. Relation of serum levels of homocysteine, vitamin B₁₂ and folate to cognitive functions in multiple sclerosis patients. *Int J Neurosci* 2018. doi: 10.1080/00207454.2018.1435538
- [51] Gröber U. Mikronährstoffe. Metabolic Tuning – Prävention – Therapie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2011
- [52] Alfarhel M, Tabarki B. SLC19A3 Gene Defects Sorting the Phenotype and Acronyms: Review. *Neuropediatrics* 2018; 49(2): 83–92
- [53] Sedel F, Challe G, Vignal C et al. A novel biotin sensitive leukodystrophy. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: S267
- [54] Sedel F, Papeix C, Bellanger A et al. High doses of biotin in chronic progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4(2): 159–169
- [55] Tourbah A, Lebrun-Frenay C, Edan G et al. MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mult Scler* 2016; 22(13): 1719–1731
- [56] Mock DM. Biotin: From Nutrition to Therapeutics. *J Nutr* 2017; 147(8): 1487–1492
- [57] Spain R, Powers K, Murchison C et al. Lipoic acid in secondary progressive MS: A randomized controlled pilot trial. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017; 4(5): e374
- [58] Bittner F, Murchison C, Koop D et al. Lipoic Acid Pharmacokinetics at Baseline and 1 year in Secondary Progressive MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017; 4(5): e380
- [59] Bitarafan S, Saboor-Yaraghi A, Sahraian MA et al. Effect of Vitamin A Supplementation on fatigue and depression in Multiple Sclerosis patients: A Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2016; 15(1): 13–19
- [60] Fragoso YD, Stoney PN, McCaffery PJ. The evidence for a beneficial role of vitamin A in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2014; 28(4): 291–299