

Persönliche PDF-Datei für Heidt C, Reuss-Borst M.

Mit den besten Grüßen von Thieme

www.thieme.de

Rheumatoide Arthritis und das intestinale Mikrobiom - Ein potentieller Faktor in der Pathogenese der RA

Aktuelle Rheumatologie

2023

332-338

10.1055/a-2143-1290

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kolleginnen und Kollegen oder zur Verwendung auf der privaten Homepage der Autorin/des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Copyright & Ownership

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Die Zeitschrift *Aktuelle Rheumatologie* ist Eigentum von Thieme.

Georg Thieme Verlag KG,
Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany
ISSN 0341-051X

Rheumatoide Arthritis und das intestinale Mikrobiom – Ein potentieller Faktor in der Pathogenese der RA

Rheumatoid arthritis and the intestinal microbiome – a potential factor involved in the pathogenesis of RA

Autorinnen/Autoren

Christina Heidt¹, Monika Reuss-Borst²

Institute

- 1 Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster, Deutschland
- 2 Schwerpunkt-Praxis für Rheumatologie, Bad Bocklet, Deutschland

Schlüsselwörter

Rheumatoide Arthritis, intestinale Mikrobiota, Dysbiose, Zonulin, Ballaststoffe

Key words

rheumatoid arthritis, intestinal microbiota, dysbiosis, zonulin, fibre

Bibliografie

Akt Rheumatol 2023; 48: 332–338

DOI 10.1055/a-2143-1290

ISSN 0341-051X

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Monika Reuss-Borst
Schwerpunkt-Praxis für Rheumatologie
Frankenstr. 36
97708 Bad Bocklet
info@reuss-borst-medizin.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronische, entzündliche, systemische Autoimmunerkrankung, die chronisch progredient verläuft und zu schweren strukturellen Schäden und Funktionseinschränkungen führen kann. Ihre Pathogenese ist komplex und nicht abschließend verstanden. Neben genetischen, scheinen vor allem Umweltfaktoren eine wichtige Rolle zu spielen. Der Darm bildet die „innere Grenze“ zur Umwelt und

kommt mit vielen Umweltfaktoren in Kontakt. Daher rückt der Darm in den letzten Jahren und mit ihm das Mikrobiom zunehmend (wieder) in den Fokus der Wissenschaft. Immer mehr evidente Befunde zeigen, dass die Mikrobiom-Darm-Gelenk-Achse eine wichtige Rolle bei der RA darstellt. Mikrobielle Dysbiose sowie eine intakte Darmbarriere („leaky gut“) und daraus resultierende bakterielle Translokation stellen potentielle Faktoren in der RA-Pathogenese dar. Hier fassen wir die derzeit bekannte Rolle der intestinalen Mikrobiota für Entstehung und Verlauf der RA zusammen. Wir betrachten dabei die neuesten Erkenntnisse auf dem Gebiet der Mikrobiomforschung und beschreiben den Zusammenhang zwischen intestinaler Dysbiose, intakte Barrierefunktion, bakterielle Translokation, adaptive Immunantwort sowie einen möglichen diätetischen Therapieansatz.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, inflammatory, systemic autoimmune disease that is chronically progressive and can lead to severe structural damage and functional impairment. Its pathogenesis is complex and not conclusively understood. Besides genetic factors, environmental factors seem to play an important role. The intestine forms the “inner boundary” with the environment and comes into contact with many environmental factors. Therefore, in recent years, the intestine, and with it the microbiome, have increasingly become a focus of research. More and more evidence shows that the microbiome-gut-joint axis plays an important role in RA. Microbial dysbiosis as well as an intact gut barrier (“leaky gut“) and resulting bacterial translocation are potential factors in RA pathogenesis. Here, we summarize the currently known role of the intestinal microbiota in the development and progression of RA. We review recent findings in the field of microbiome research and describe the relationship between intestinal dysbiosis, intact barrier function, bacterial translocation, adaptive immune response, and a potential dietary therapeutic approach.

Einleitung

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine autoimmunologisch vermittelte, chronisch entzündliche Systemerkrankung mit einer Prävalenz zwischen 0,8% und 1,2% bei Erwachsenen in Deutschland [1]. Dabei haben Frauen eine 2,5-fach höhere Diagnoseprävalenz als Männer [2, 3]. Die Pathophysiologie ist komplex, im Detail bislang nicht bekannt; auch ist bisher keine Heilung möglich. Neben genetischen Risikofaktoren sind v. a. externe Risikofaktoren wie Rauchen, Adipositas, westliche, ballaststoffarme Ernährungsweise, Menopause sowie Veränderungen in der Zusammensetzung des oralen, pulmonalen, urogenitalen und intestinalen Mikrobioms mit der Entstehung und Progression der RA assoziiert [4–8]. In den letzten Jahren sprechen viele evidente Befunde auch für eine Steuerung systemischer Immunantworten durch die intestinale Mikrobiota, und dafür, dass die Mikrobiom-Darm-Gelenk-Achse eine wichtige Rolle bei der RA-Pathogenese spielen könnte [5, 6, 9–13]. In diesem Übersichtsartikel wird der aktuelle Kenntnisstand zur Rolle des intestinalen Mikrobioms bei RA erläutert (► **Abb. 1**).

Das Mikrobiom

Die gastrointestinale Mikrobiota (früher als Darmflora bezeichnet) ist ein komplexes Ökosystem und fasst die Gesamtheit aller Mikroorganismen zusammen. Der Terminus „Mikrobiom“ beschreibt nur die Gene, das Genom der Mikrobiota. Eine normale, humane Darm-Mikrobiota umfasst Bakterien, Pilze (Hefen), Viren und einigen Archaeen (Urbakterien), wobei die Bakterien mit bis zu 100 Billionen (10^{12} – 10^{14}) den häufigsten Bestandteil (90%) bilden und ca. 1,5–2 kg des Körpergewichts ausmachen. Pilze und Archaeen machen weniger als 10% der gesamten gastrointestinalen Mikrobiota aus [16–18].

99% der Bakterien der normalen, humanen Mikrobiota sind Anaerobier, die hauptsächlich zu den Phyla Firmicutes (60%), Bacteroides (ca. 30%) und Proteobacteria (< 10%) gehören. Einen geringeren Anteil (< 5%) der Phyla stellen Fusobacteria, Tenericutes, Actinobacteria und Verrucomicrobia dar [17].

Aktuellen Studien zufolge scheinen Bacteroides spp. eine Schlüsselrolle bei der Immunmodulation des menschlichen Immunsystems und Pathogenabwehr zu haben [19].

Die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota (individuelle Mikrobiota) kann von genetischen Faktoren und Umweltfaktoren wie Stress, Alter, medikamentöse Therapie, körperliche Aktivität oder Ernährung abhängen und eine sog. Dysbiose zur Folge haben [17, 20].

Der Begriff Dysbiose beschreibt eine veränderte mikrobielle Zusammensetzung, ein Ungleichgewicht zwischen Symbionten (protektiven Bakterien) und Pathobionten (pro-inflammatorischen Bakterien), als Folge verschiedener Einflussfaktoren [21].

Intestinale Mikrobiota und RA

Mikrobielle Dysbiose

In mehreren Humanstudien wurde eine veränderte Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota bei RA im Vergleich zu gesunden Kontrollen nachgewiesen, ► **Tab. 1**. [22–26]. Allerdings sind prospektive Studien sowie Ergebnisse großer Kohorten wie z. B. die Nurses' Health Kohorten-Studie (NHS), die wichtige evidente Erkennt-

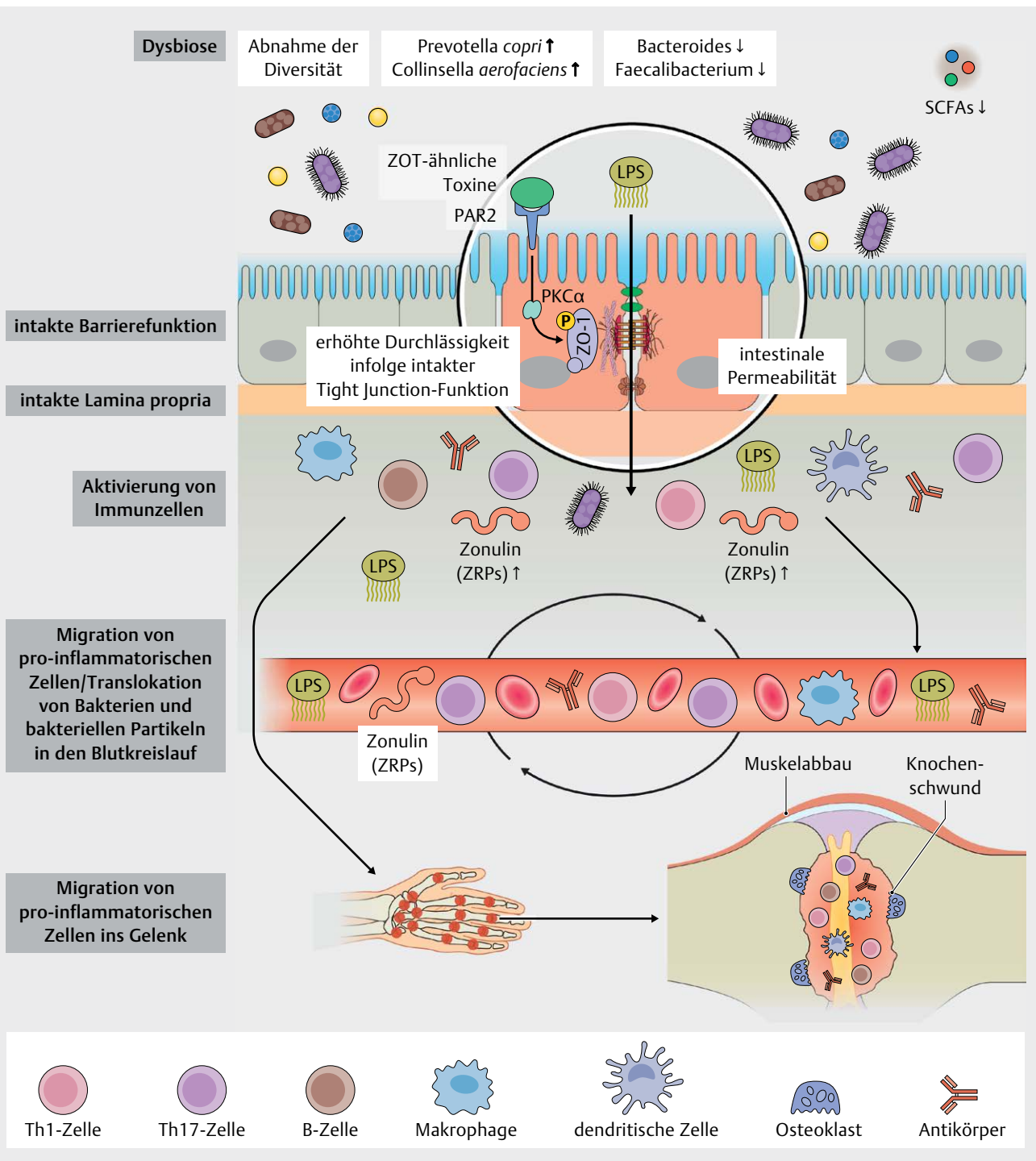
nisse zum Zusammenhang zwischen Ernährung und RA-Entstehung zeigte, bislang nicht vorhanden [27].

RA-Patienten weisen einen erhöhten Anteil von Prevotella copri, Clostridium, Actinobacteria und die selteneren Taxa Collinsella aerofaciens und Eggerthella lenta auf [22–26]. Diese Ergebnisse wurden in zwei größeren Humanstudien bestätigt [22, 26]. In einer davon wurde (n = 159) ein signifikanter Unterschied in der α -Diversität (Shannon-Index, $p < 0,01$), der β -Diversität ($p = 0,009$) und eine Zunahme der Mikroorganismen Clostridiales, Akkermansia und Collinsella sowie eine Abnahme der nützlichen Bakterien Faecalibacterium und Bifidobacterium gezeigt [26]. Eine ähnlich große Studie (n = 114) ergab eine signifikante 6-fache Zunahme ($p < 0,01$) von Prevotellaceae bei neu auftretender, unbehandelter RA und eine Abnahme von Bacteroides und anderen nützlichen Mikroorganismen ($p < 0,01$) [22]. Eine erhöhte Abundanz (> 5%) von Prevotella copri wurde insbesondere bei 75% Prä-RA (gegenüber 21,6% bei gesunden Kontrollpersonen) und bei unbehandelter RA beobachtet [22]. Sowohl Prevotella wie auch Collinsella spp. induzieren durch eine Aktivierung autoreaktiver T-Zellen im Darm und damit eine gesteigerte Expression von Interleukin-17, eine für die RA charakteristische Th17 Immunantwort [25, 28]. Als ein möglicher Mechanismus wird die hohe Sequenzhomologie in Epitopen von Bakterien und in der Synovialflüssigkeit vorkommenden Autoantigenen (Filamin A und Acetylglukosamin-6-Sulfatase) diskutiert, die über eine Kreuzreaktion mit Autoantigenen dazu führen, dass Autoantikörperantworten entstehen [29].

Intakte Barrierefunktion und bakterielle Translokation

Neben der Dysbiose wurde bei RA auch eine dysfunktionale Darmbarriere in Tiermodellen und Humanstudien nachgewiesen [30–33].

Mitverantwortlich für die erhöhte Darmpermeabilität ist Zonulin, ein Regulatorprotein, welches die Permeabilität der epithelialen Tight Junctions (TJs) indirekt beeinflusst [30]. TJs, auch Zonulae occludentes (ZO) genannt, gehören zu den Zell-Zell-Verbindungen [34]. Sie bestehen aus dicht aneinander gereihten Proteinen wie Occludin, Claudin und anderen Proteinen wie ZO-1, ZO-2 und ZO-3, die in die Zellmembran integriert sind [34]. Somit können TJs die Epithelzellschichten abdichten und diese vor unkontrollierter parazellulärer Permeabilität schützen [34]. Durch bestimmte Stimuli (Kontakt von Mikroben, Gliadin) wird Zonulin vermehrt von Epithelzellen des Darms gebildet und freigesetzt [35]. Durch die Bindung von Zonulin an spezielle Rezeptoren wie den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) kommt es zu einer Proteinkinase C-vermittelten Umstrukturierung intrazellulärer Aktin-Filamente, welche wiederum die TJ-Konformation beeinflussen und zu einer Öffnung der TJ führen [35]. Somit werden erhöhte Zonulinkonzentrationen mit einer erhöhten Darmdurchlässigkeit in Verbindung gebracht [30]. Sowohl bei Prä-RA (ACPA positiv, aber ohne klinische Symptomatik) wie auch bei RA-Patienten korreliert die klinische Ausprägung der RA mit der Höhe der Zonulinwerte [30]. Prä-RA-Patienten, bei denen hohe Zonulin-Konzentrationen gemessen werden, entwickeln häufiger eine symptomatische RA [30]. Zonulin wird als ein guter und leicht messbarer Biomarker für die intestinale Permeabilität im Stuhl oder Blut bestimmt [35]. Eigene Erfahrungen zeigen, dass RA-Patienten (Prä-RA und therapiert) erhöhte Zonulin-Spiegel im Blut und Stuhl aufweisen. Dabei zeigen unsere Ergebnisse einer Korrelationsanalyse eine signifikante Assoziation zwischen fäkalem Zonulin mit Serum Zonulin ($p = 0,049$;



► **Abb. 1** Übersicht über die wichtigsten Veränderungen und die Rolle des intestinalen Mikrobioms bei RA. **Legende:** Eigene Darstellung modifiziert nach [14, 15]. ZRPs: zonulin related proteins (Zonulin-ähnliche-Proteine); SCFAs: short-chain fatty acids (kurzkettige Fettsäuren); Th17-Zelle: Interleukin (IL)-17 produzierende T-Helferzelle; Th1-Zelle: Interferon-γ (IFN-γ) produzierende T-Helferzelle.

$r = 0.2553$) [36]. Zudem fanden sich auch Zusammenhänge zwischen Zonulin mit klinischen RA-Parametern. Fäkales Zonulin korrelierte signifikant negativ mit dem Patientenalter und Serum Zonulin signifikant positiv mit der Krankheitsdauer [36].

Eine gesteigerte Darmpermeabilität, vermittelt über eine intestinale Barriestörung (und intakte Lamina propria), kann zur Trans-

lokation von Bakterien und bakteriellen Bestandteilen wie Lipopolysacchariden (LPS) aus dem Darmlumen in periphere Gewebe führen [37]. LPS, auch als Endotoxine bekannt, sind Bestandteile der Membran gramnegativer Bakterien und werden beim Bakterientod freigesetzt [38]. Somit erlaubt die Messung von LPS im Blut, als Marker

► **Tab. 1** Mikrobielle Dysbiose – Ungleichgewicht zwischen RA assoziierten und protektiven Bakterien.

Humanstudie	Fallzahl (n)	RA-assoziierte Bakterien	Protektive, nicht RA-assoziierte Bakterien
Scher et al., 2013 [22]	114	Prevotella copri ↑	Bacteroides ↓
Zhang et al., 2015 [23]	157	Clostridium ↑ Eggerthella ↑	Haemophilus spp. ↑ Veilonella ↑
Chen et al., 2016 [24]	72	Actinobacteria (e. g., Eggerthella, Actinomyces, Collinsella) ↑	Faecalibacterium ↓ Barnesiellaceae ↓
Maeda et al., 2016 [25]	31	Prevotella copri ↑	–
Chiang et al., 2019 [26]	159	Clostridiales ↑	Faecalibakterium ↓
		Akkermansia ↑	
		Collinsella ↑	Bifidobacterium ↓

für mikrobielle Translokation, einen indirekten Nachweis einer Erhöhung der Darmpermeabilität [38]. Eigene Erfahrungen zeigen hohe LPS-Spiegel und einen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied zwischen Frauen (Median: 0.36 ng/ml; IQR: 0.3–0.5 ng/ml) und Männern (Median: 0.33 ng/ml; IQR: 0–0.4 ng/ml) [36]. Bei allen weiblichen RA-Patienten (67 % bei männlichen RA-Patienten) waren die LPS-Spiegel im Plasma erhöht [36]. Erhöhte LPS-Konzentrationen, die mit gramnegativen Bakterien assoziiert sind, könnten somit einen möglichen Risikofaktor darstellen [36].

Ballaststoffe und kurzkettige Fettsäuren

Einen positiven Einfluss auf die Darm-Permeabilität und mögliche Translokation von Bakterien zeigen kurzkettige Fettsäuren (SCFA), die wahrscheinlich anti-inflammatorisch wirken [30]. Die SCFAs Butyrat (C4), Acetat (C2) und Propionat (C3) entstehen durch eine bakterielle Fermentation von Ballaststoffen (BS) im Darm [39]. Als BS lassen sich vereinfacht Verbindungen von Kohlenhydratpolymeren zusammenfassen [40]. Die BS sind quantitativ und qualitativ unterschiedlich fermentierbar [40]. Lösliche BS und resistente Stärke werden fast vollständig u. a. zu Butyrat, Acetat und Propionat abgebaut, Hemicellulose und Cellulose nur teilweise, während z. B. Lignin gar nicht von Darmbakterien abgebaut wird [40]. Leicht fermentierbare BS steigern die Gasbildung im Dickdarm und schwer fermentierbare BS haben Einfluss auf das Stuhlvolumen und die Stuhlkonsistenz sowie auf die Darmmotilität und Transitzeit [41].

In murinen Arthritis-Modellen wurde eine Hemmung der Entwicklung einer Arthritis durch eine ballaststoffreiche Ernährung demonstriert [42, 43]. Dabei konnte gezeigt werden, dass durch eine Trinkwasserbeimengung von SCFAs sowie die Fütterung einer ballaststoffreichen Diät, sich viele RA-Symptome und der Total-Arthritis Score in der Maus verbessern konnten. Es zeigte sich zudem eine Reduktion der Osteoklasten sowie Zunahme der Knochendichte [42]. In einer Machbarkeitsstudie mit RA-Patienten konnten die Autoren bereits nach 28-Tagen Intervention eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität (HAQ und SF 36) zeigen [44]. In dieser Interventionsstudie hatten RA-Patienten einmal täglich einen ballaststoffreichen Riegel (30 g BS) erhalten [44]. Nach 28 Tagen Intervention zeigten sich u. a. zusätzlich zu reduzierten Zonulin-Spiegeln, ein Anstieg der zirkulierenden Treg-Zellen sowie ein günstiges Th1/Th17-Verhältnis [44].

Das intestinale Mikrobiom – ein Spiegelbild der Ernährung

Humane Mikrobiomuntersuchungen von traditionell lebenden Völkern oder auch Kindern aus Afrika (Burkina Faso), die sich noch weitgehend von einer Art Steinzeitdiät ernährten, zeigten gravierende Unterschiede in der Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota sowie deutlich höhere fäkale Konzentrationen von SCFAs [45, 46]. Auch bei Menschen, die permanent zu viel Nahrung aufnehmen, wozu auch eine westliche, zuckerreiche und ballaststoffarme Ernährung gehört, verändert sich das intestinale Mikrobiom (adipogene Dysbiose) [47]. Diese Form der Dysbiose ist gekennzeichnet durch eine reduzierte bakterielle Diversität (Bacteroides ↓, Firmicutes ↑) und kann zur Entwicklung u. a. von Insulinresistenz beitragen [48]. Die enge Verbindung zwischen Ernährung und Mikrobiom erschwert die Mikrobiomforschung, denn die humane Ernährung ist und bleibt heterogen [49].

Wechselwirkungen zwischen intestinalem Mikrobiom und erworbenem Immunsystem

In der zellulären Immunantwort haben die T-Zellen, als zentrale Regulatoren der Immunantwort, eine besondere Bedeutung bei der RA [50, 51]. Diese werden unterteilt in zytotoxische T-Zellen, die zur lokalen Gewebeschädigung im Gelenk beitragen, T-Helferzellen (Th) und regulatorische T-Zellen (Treg) [50]. Die Th-Zellen spalten sich dabei in weitere Subtypen wie unter anderem die Typ 1, Interferon- γ (IFN- γ) produzierende T-Helferzellen (Th1-Zellen), Interleukin (IL)-17 produzierende T-Helferzellen (Th17-Zellen) und die IL-10 und THG-beta bildenden Typ 2 T-Helferzellen (Th2-Zellen) auf [50]. Von den verschiedenen Th-Zellen sind insbesondere Th1- und Th17-Zellen für die Entstehung und dem Krankheitsverlauf der RA von Bedeutung [52, 53]. So sollen die Th1-Zellen die primäre entzündliche Reaktion im Gelenk verursachen und die Th17-Zellen, insbesondere durch die Freisetzung von entzündlichen Zytokinen wie IL-17 als namensgebendes Leitzytokin auch z. B. IL-1, IL-6 und TNF- α , für den chronischen Verlauf verantwortlich sein [54]. Neben dieser Funktion haben die Th17-Zellen auch einen Einfluss auf die Knochendestruktion, indem sie die Differenzierung der Osteoklasten verstärken. Für die Entstehung der RA wird unter anderem auch eine gestörte Dysbalance von Th17-Zellen und regulatorische

T-Zellen (Treg) gesehen [53, 55]. Treg steuern die T-Zell-vermittelte Immunantwort und sind für die Erhaltung der peripheren Immuntoleranz von Bedeutung [50, 56]. Zudem wird ein Schutz vor Knochensubstanzverlust mit vermehrtem Auftreten der Treg-Zellen assoziiert. Bei einer aktiven RA liegt eine Imbalance zwischen Th17 und Treg-Zellen zugunsten einer Th17 Zellantwort vor, während eine RA-Therapie zu einer Verschiebung in Richtung Treg-Zellen führt [55], was mit einer niedrigen Krankheitsaktivität und erfolgreicher Behandlung verknüpft wird [50, 57].

Das intestinale Mikrobiom als Diagnostikum bei RA

Durch fortschreitende Sequenzierungstechnologien stellt die Mikrobiom-Analyse ein realistisches und vielversprechendes Szenario für die nahe Zukunft bei RA dar [58, 59]. Allerdings sollte die Einsetzbarkeit als Diagnostikum erst klinisch bewiesen und validiert werden. Aus jetziger Perspektive kann eine routinemäßige Mikrobiom-Analyse nicht empfohlen werden, da sich daraus (noch) keine therapeutischen Empfehlungen ableiten lassen [60]. Eine derzeit kommerzielle Mikrobiom-Analyse basiert meist auf quantitative PCR-Analysen einiger weniger Bakterienstämme und kann eine Differenzierung auf Stamm- und insbesondere auf Spezies-Ebene nicht ermöglichen [61]. Hierzu wären komplexe und kostenintensive metagenomische Sequenzierungs-Verfahren (mittels 16 S rRNA oder shotgun) notwendig, die von den Krankenkassen nicht übernommen werden und derzeit noch Forschungszwecken vorbehalten sind [60]. Zudem stellen Faktoren wie eine hohe Individualität des Mikrobioms jedes einzelnen RA-Patienten sowie die wechselseitige Beziehung von intestinalem Mikrobiom und medikamentöser RA-Therapie eine Herausforderung für die allgemeine Aussage und Therapiemöglichkeiten dar [62, 63].

Fazit

Bereits vor mehr als 100 Jahren wurde ein Zusammenhang zwischen dem Darm und rheumatischen Erkrankungen vermutet [64, 65]. Es wurde beobachtet, dass entzündliche Enteriden und chronisch-entzündliche Erkrankungen zu Arthritiden führen können [66]. Bei Patienten mit Spondylarthritiden wurden bereits in den 80/90er Jahren des letzten Jahrhunderts subklinische Entzündungen der Darmschleimhaut in 2/3 Patienten nachgewiesen [67].

In den letzten Jahren rückt nunmehr das Mikrobiom und eine gestörte Darmbarriere zunehmend als möglicher pathophysiologischer Link in den Fokus des Interesses. Wie an präliminären Studien v. a. am Tiermodell, aber auch einigen Humanstudien gezeigt werden konnte, kann zwischenzeitlich ein Zusammenhang zwischen "Darm- und Gelenkgesundheit" nicht nur bei der RA als gesichert gelten [68]. Ohne Zweifel lassen sich Ergebnisse vom Tiermodell nicht eins-zu-eins auf den Menschen übertragen und bleiben noch viele Fragen unbeantwortet. Dennoch spielt der Darm als größtes immunologisches Organ mit einer riesigen Kontaktfläche (40m²) zur Außenwelt, die mit vielen Umweltfaktoren/-toxinen in Kontakt steht, vermutlich eine sehr wichtige Rolle bei der Induktion von autoimmunologischen Prozessen. Damit könnte, die seit Jahrhunderten bekannten Wirksamkeit etablierter supportiver Therapieansätze wie Heilfasten etc. zukünftig auch pathophysiologisch besser erklärt werden. Und vermutlich werden auch supportive Therapieansätze wie eine Ernährungsmodifikation (ballaststoffreiche Ernährung etc.) durch Beein-

flussung der Mikrobiota und Darmbarriere pathophysiologisch zunehmend besser verstanden.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenskonflikt besteht.

Literatur

- [1] Albrecht K, Callhoff J, Strangfeld A. [Is the prevalence of rheumatoid arthritis truly on the rise?]. *Z Rheumatol* 2022; 81: 323–327. DOI: 10.1007/s00393-022-01192-7
- [2] Smolen JS, Aletaha D, Barton A et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18001. DOI: 10.1038/nrdp.2018.1
- [3] Steffen A, Holstiege J, Goffrier B et al. Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis in Deutschland – eine Analyse anhand bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten. Berlin: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi); 2017
- [4] Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 388: 2023–2038. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)30173-8
- [5] Rasouli-Saravani A, Jahankhani K, Moradi S et al. Role of microbiota short-chain fatty acids in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Biomed Pharmacother* 2023; 162: 114620. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114620
- [6] Zaiss MM, Joyce Wu HJ, Mauro D et al. The gut-joint axis in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2021; 17: 224–237. DOI: 10.1038/s41584-021-00585-3
- [7] Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB et al. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017; 31: 3–18. DOI: 10.1016/j.berh.2017.08.003
- [8] Jin J, Li J, Hou M et al. A Shifted Urinary Microbiota Associated with Disease Activity and Immune Responses in Rheumatoid Arthritis. *Microbiol Spectr* 2023; 11: e0366222. DOI: 10.1128/spectrum.03662-22
- [9] Attur M, Scher JU, Abramson SB et al. Role of Intestinal Dysbiosis and Nutrition in Rheumatoid Arthritis. *Cells* 2022; 11. DOI: 10.3390/cells11152436
- [10] Clemente JC, Manasson J, Scher JU. The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease. *Bmj* 2018; 360: j5145. DOI: 10.1136/bmj.j5145
- [11] D'Amelio P, Sassi F. Gut Microbiota, Immune System, and Bone. *Calcif Tissue Int* 2018; 102: 415–425. DOI: 10.1007/s00223-017-0331-y
- [12] Wu X, He B, Liu J et al. Molecular Insight into Gut Microbiota and Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 431. DOI: 10.3390/ijms17030431
- [13] Tanoue T, Atarashi K, Honda K. Development and maintenance of intestinal regulatory T cells. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 295–309. DOI: 10.1038/nri.2016.36
- [14] Matei DE, Menon M, Alber DG et al. Intestinal barrier dysfunction plays an integral role in arthritis pathology and can be targeted to ameliorate disease. *Med* 2021; 2: 864–883.e869. DOI: 10.1016/j.medj.2021.04.013
- [15] Ding Q, Hu W, Wang R et al. Signaling pathways in rheumatoid arthritis: Implications for targeted therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2023; 8: 68
- [16] Shapira M. Gut Microbiotas and Host Evolution: Scaling Up Symbiosis. *Trends Ecol Evol* 2016; 31: 539–549. DOI: 10.1016/j.tree.2016.03.006

- [17] Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2020; 113: 2019–2040. DOI: 10.1007/s10482-020-01474-7
- [18] Qin J, Li R, Raes J et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59–65. DOI: 10.1038/nature08821
- [19] Zafar H, Saier MH Jr. Gut *Bacteroides* species in health and disease. *Gut Microbes* 2021; 13: 1–20. DOI: 10.1080/19490976.2020.1848158
- [20] Quigley EMM. Gut microbiome as a clinical tool in gastrointestinal disease management: are we there yet? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 315–320. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.29
- [21] Weiss GA, Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci* 2017; 74: 2959–2977. DOI: 10.1007/s00018-017-2509-x
- [22] Scher JU, Sczesnak A, Longman RS et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife* 2013; 2: e01202. DOI: 10.7554/eLife.01202
- [23] Zhang X, Zhang D, Jia H et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med* 2015; 21: 895–905. DOI: 10.1038/nm.3914
- [24] Chen J, Wright K, Davis JM et al. An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis. *Genome Med* 2016; 8: 43. DOI: 10.1186/s13073-016-0299-7
- [25] Maeda Y, Kurakawa T, Umemoto E et al. Dysbiosis Contributes to Arthritis Development via Activation of Autoreactive T Cells in the Intestine. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 2646–2661. DOI: 10.1002/art.39783
- [26] Chiang HI, Li JR, Liu CC et al. An Association of Gut Microbiota with Different Phenotypes in Chinese Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med* 2019; 8. DOI: 10.3390/jcm8111770
- [27] Zhang J, Fang XY, Leng R et al. Metabolic Signature of Healthy Lifestyle and Risk of Rheumatoid Arthritis: Observational and Mendelian Randomization Study. *Am J Clin Nutr* 2023; 118: 183–193. DOI: 10.1016/j.ajcnut.2023.04.034
- [28] Horta-Baas G, Romero-Figueroa MDS, Montiel-Jarquín AJ et al. Intestinal Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis: A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res* 2017; 2017: 4835189. DOI: 10.1155/2017/4835189
- [29] Pianta A, Arvikar SL, Strle K et al. Two rheumatoid arthritis-specific autoantigens correlate microbial immunity with autoimmune responses in joints. *J Clin Invest* 2017; 127: 2946–2956. DOI: 10.1172/jci93450
- [30] Tajik N, Frech M, Schulz O et al. Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis. *Nat Commun* 2020; 11: 1995. DOI: 10.1038/s41467-020-15831-7
- [31] Brandl C, Bucci L, Schett G et al. Crossing the barriers: Revisiting the gut feeling in rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol* 2021; 51: 798–810. DOI: 10.1002/eji.202048876
- [32] Audo R, Sanchez P, Rivière B et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased gut permeability and bacterial translocation which are reversed by inflammation control. *Rheumatology (Oxford)* 2022. DOI: 10.1093/rheumatology/keac454. 10.1093/rheumatology/keac454
- [33] Ruff WE, Greiling TM, Kriegel MA. Host-microbiota interactions in immune-mediated diseases. *Nat Rev Microbiol* 2020; 18: 521–538. DOI: 10.1038/s41579-020-0367-2
- [34] Zihni C, Mills C, Matter K et al. Tight junctions: from simple barriers to multifunctional molecular gates. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016; 17: 564–580. DOI: 10.1038/nrm.2016.80
- [35] Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers* 2016; 4: e1251384. DOI: 10.1080/21688370.2016.1251384
- [36] Heidt C, Kämmerer U, Fobker M et al. Assessment of Intestinal Permeability and Inflammation Bio-Markers in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Nutrients* 2023; 15. DOI: 10.3390/nu15102386
- [37] Smyth MC. Intestinal permeability and autoimmune diseases. *Bioscience Horizons: The International Journal of Student Research* 2017; 10:
- [38] Tulkens J, Vergauwen G, Van Deun J et al. Increased levels of systemic LPS-positive bacterial extracellular vesicles in patients with intestinal barrier dysfunction. *Gut* 2020; 69: 191–193. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317726
- [39] Yoon JH, Do JS, Velankanni P et al. Gut Microbial Metabolites on Host Immune Responses in Health and Disease. *Immune Netw* 2023; 23: e6. DOI: 10.4110/in.2023.23.e6
- [40] Gentile CL, Weir TL. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science* 2018; 362: 776–780. DOI: 10.1126/science.aau5812
- [41] Cummings JH, Macfarlane GT, Englyst HN. Prebiotic digestion and fermentation. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 415s–420s. DOI: 10.1093/ajcn/73.2.415s
- [42] Hui W, Yu D, Cao Z et al. Butyrate inhibit collagen-induced arthritis via Treg/IL-10/Th17 axis. *Int Immunopharmacol* 2019; 68: 226–233. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.01.018
- [43] Lucas S, Omata Y, Hofmann J et al. Short-chain fatty acids regulate systemic bone mass and protect from pathological bone loss. *Nat Commun* 2018; 9: 55. DOI: 10.1038/s41467-017-02490-4
- [44] Häger J, Bang H, Hagen M et al. The Role of Dietary Fiber in Rheumatoid Arthritis Patients: A Feasibility Study. *Nutrients* 2019; 11:. DOI: 10.3390/nu11102392
- [45] Makki K, Deehan EC, Walter J et al. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host Microbe* 2018; 23: 705–715. DOI: 10.1016/j.chom.2018.05.012
- [46] De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 14691–14696. DOI: 10.1073/pnas.1005963107
- [47] Walker AW, Parkhill J. Microbiology. Fighting obesity with bacteria. *Science* 2013; 341: 1069–1070. DOI: 10.1126/science.1243787
- [48] Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012; 489: 242–249. DOI: 10.1038/nature11552
- [49] Goodrich JK, Davenport ER, Waters JL et al. Cross-species comparisons of host genetic associations with the microbiome. *Science* 2016; 352: 532–535. DOI: 10.1126/science.aad9379
- [50] Neumann E, Frommer K, Diller M et al. Rheumatoide Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2018; 77: 769–775. DOI: 10.1007/s00393-018-0500-z
- [51] Fournier C. Where do T cells stand in rheumatoid arthritis? *Joint Bone Spine* 2005; 72: 527–532. DOI: 10.1016/j.jbspin.2004.12.012
- [52] Glatigny S, Blaton MA, Mencher SK et al. Treatment of collagen-induced arthritis by Natura-alpha via regulation of Th-1/Th-17 responses. *Eur J Immunol* 2010; 40: 460–469. DOI: 10.1002/eji.200939566
- [53] Leung S, Liu X, Fang L et al. The cytokine milieu in the interplay of pathogenic Th1/Th17 cells and regulatory T cells in autoimmune disease. *Cell Mol Immunol* 2010; 7: 182–189. DOI: 10.1038/cmi.2010.22
- [54] Tuncel J, Haag S, Holmdahl R. MHC class II alleles associated with Th1 rather than Th17 type immunity drive the onset of early arthritis in a rat model of rheumatoid arthritis. *European journal of immunology* 2017; 47: 563–574
- [55] Wang L, Wang Y, Liu C et al. Treg-targeted efficient-inducible platform for collagen-induced arthritis treatment. *Mater Today Bio* 2023; 19: 100557. DOI: 10.1016/j.mtbio.2023.100557

- [56] Savage PA, Klavon DEJ, Miller CH. Regulatory T Cell Development. *Annu Rev Immunol* 2020; 38: 421–453. DOI: 10.1146/annurev-immunol-100219-020937
- [57] Samson M, Audia S, Janikashvili N et al. Brief report: inhibition of interleukin-6 function corrects Th17/Treg cell imbalance in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2499–2503. DOI: 10.1002/art.34477
- [58] Gao B, Chi L, Zhu Y et al. An Introduction to Next Generation Sequencing Bioinformatic Analysis in Gut Microbiome Studies. *Biomolecules* 2021; 11. DOI: 10.3390/biom11040530
- [59] Kageyama T, Matsuo T, Kurakake R et al. Relationship between T cells and microbiota in health and disease. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2020; 171: 95–129. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2020.03.007
- [60] Keyßer G, Michalsen A, Reuß-Borst M et al. Empfehlungen der Kommission Komplementäre Heilverfahren und Ernährung zu ayurvedischer Medizin, Homöopathie, Ernährung und mediterraner Kost. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2023; 1–14
- [61] Schriefer AE, Cliften PF, Hibberd MC et al. A multi-amplicon 16S rRNA sequencing and analysis method for improved taxonomic profiling of bacterial communities. *J Microbiol Methods* 2018; 154: 6–13. DOI: 10.1016/j.mimet.2018.09.019
- [62] Scher JU, Nayak RR, Ubeda C et al. Pharmacomicrobiomics in inflammatory arthritis: gut microbiome as modulator of therapeutic response. *Nat Rev Rheumatol* 2020; 16: 282–292. DOI: 10.1038/s41584-020-0395-3
- [63] Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut* 2020; 69: 1510–1519. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320204
- [64] Osler W. *The principles and practice of medicine: designed for the use of practitioners and students of medicine*: D. Appleton 1910
- [65] Warden CC. *The Toxicemic Factor In Rheumatoid Arthritis*. *Cal State J Med* 1909; 7: 299–301
- [66] BARGEN JA. Complications and sequelae of chronic ulcerative colitis. *Annals of Internal Medicine* 1929; 3: 335–352
- [67] Mielants H, Veys EM, Cuvelier C et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. III. Relation between gut and joint. *J Rheumatol* 1995; 22: 2279–2284
- [68] Blenkinsopp HC, Seidler K, Barrow M. Microbial Imbalance and Intestinal Permeability in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: A Mechanism Review with a Focus on Bacterial Translocation, Citrullination, and Probiotic Intervention. *J Am Nutr Assoc* 2023. DOI: 10.1080/27697061.2023.2211129: 1-18. 10.1080/27697061.2023.2211129