linked with immune senescence“ in der Fachzeitschrift *Microbiome* veröffentlichen. In dieser Studie transferierten wir aufbereitete Darmmikrobiota von Probanden nach Kalorienrestriktion mittels oraler Gavage in keimfreie Mäuse. So konnten wir zeigen, dass eine kalorienreduzierte Ernährung bei Adipositas nicht nur die metabolische Gesundheit verbessert, sondern auch die Immunalterung verzögert. Dabei wurde die Immunzellzusammensetzung in Darm, Leber und viszeralem Fettgewebe direkt durch die Darmmikrobiota beeinflusst. Das Zusammenspiel zwischen Mikrobiota und Immunzellen spielt eine zentrale Rolle für die Aufrechterhaltung der metabolischen Homöostase.

Adipositas und die daraus entstehenden Folgeerkrankungen wie Insulinresistenz, Diabetes mellitus und MASLD haben aufgrund der demographischen Entwicklung eine zunehmende klinische Bedeutung. In einer kürzlich in *BioRxiv* veröffentlichten Studie konnten wir zeigen, dass innate lymphoide Zellen der Gruppe 2 (ILC2s) eine protektive Rolle bei der Regulation von Leberfibrose spielen, indem sie die Aktivität von pro-fibrotischen Immunzellen wie Typ-3-Lymphozyten in gemeinsamen stromalen Nischen einschränken. In der MASLD tragen ILC2s zur Begrenzung der Leberfibrose bei, indem sie das Gleichgewicht zwischen entzündlichen und reparativen Immunantworten aufrechterhalten. Eine Dysfunktion oder Reduktion von ILC2s kann die Progression der Fibrose fördern, was auf ihre zentrale Rolle im Schutz der Leber hinweist.

In einem nächsten Schritt planen wir, auch die Rolle des Mikrobioms für die Topografie der gewebsständigen ILCs in der Leber und deren Funktion bei der Entstehung von MASLD und Leberfibrose besser zu verstehen. Hierfür werden wir aufbereitete Darmmikrobiota von Patienten mit MASLD in keimfreie Mäuse transferieren, welche im Anschluss mit einer fettreichen Diät gefüttert werden. Aus den neuen Erkenntnissen erhoffen wir uns, im weiteren Verlauf maßgeschneiderte therapeutische Strategien zu entwickeln, die eine frühzeitige und individuell angepasste Behandlung der MASLD bei Adipositas ermöglichen.

Im Januar 2023 konnte ich mich erfolgreich für eine Nachwuchsgruppenleiterstelle der Medizinischen Fakultät Tübingen bewerben und wechselte daher an die Medizinische Klinik IV am Universitätsklinikum Tübingen, an der ich aktuell als Funktionsoberärztin arbeite. Meine Arbeitsgruppe ist im neu gegründeten M3 (Malignom-, Metabolom- und Mikrobiomforschung) Forschungszentrum lokalisiert. Ein zentraler Fokus liegt hier auf der Untersuchung der Wechselwirkungen zwischen Mikrobiota, Metaboliten und Immunantworten, insbesondere im Kontext von Lebererkrankungen wie der MASLD. Das M3 Forschungszentrum, in dem Clinician Scientists und Naturwissenschaftler eng zusammenarbeiten, um translationale Lösungsansätze für klinische Fragestellungen zu finden, bietet ein ideales Umfeld, das es mir ermöglicht, Klinik und Forschung eng zu verbinden.

Was wurde eigentlich aus … ?

Sarah Ohrndorf

Im Rahmen des Advanced Clinician Scientist Programms (ACSP) hat sich PD Dr. med. Sarah Ohrndorf an der Charité – Universitätsmedizin Berlin auf die Spur entzündlich-rheumatischer Gelenkerkrankungen begeben. In ihrem Projekt „Was sind die klinisch-anamnestischen, bildgebenden und serologischen Charakteristika der präklinischen Rheumatoiden Arthritis und Psoriasis Arthritis?“ untersuchte sie Parameter, mit denen sich die Entwicklung dieser beiden Erkrankungen besser vorhersagen und beide Erkrankungen voneinander unterscheiden lassen könnten. Nach dem Abschluss des Stipendiums im Juli 2024 nahm die Karriere der jungen Wissenschaftlerin noch einmal Fahrt auf.

© simoarts.com/Simone Kessler

▲ Prof. Dr. Sarah Ohrndorf

Entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankungen möglichst frühzeitig zu diagnostizieren, um so den Patientinnen und Patienten schnell zu einer Therapie zu verhelfen, um ihnen das bestmögliche Outcome zu sichern – das ist das Ziel von Professor Dr. med. Sarah Ohrndorf. Nicht erst seit der vierjährigen Förderung ihres Projekts „Was sind die klinisch-anamnestischen, bildgebenden und serologischen Charakteristika der präklinischen Rheumatoiden Arthritis und Psoriasis Arthritis?“: Als sie im August 2020 ihr Stipendium im Advanced Clinician Scientist Programm (ACSP) erhielt, war die damals 39-jährige Internistin und Rheumatologin schon seit vielen Jahren an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie der Berliner Charité tätig. Dort leitete sie nicht nur die Arbeitsgruppe „Imaging in der Rheumatologie“, sondern war Leiterin der „Sektion Bildgebung in der Rheumatologie“ und anteilig im Interdisziplinären Ultraschallzentrum der Charité beschäftigt.

Auch international konnte die Ärztin in diesem Gebiet bereits auf viel Erfahrung zurückblicken. „Ich war unter anderem als Fellow der Ultraschallgruppe der OMERACT (Outcome Measure in Rheumatology Clinical Trial) sowie der EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) tätig. Außerdem bin ich seit 2015 EULAR-zertifizierte Gelenkultraschall-Lehrerin“, erklärt Sarah Ohrndorf. In der Zeit von 2017–2018 forschte sie mit einem Stipendium in der Universitätsstadt Leiden (Niederlande). Während der Arbeit an ihrem ACSP-Forschungsprojekt intensivierte sie ihre Aktivitäten für die EULAR nochmals und wirkte dort als Mitglied des „Education Committee“, zusätzlich war sie Co-Leiterin des „EULAR Network of Imaging Centres“ an der Charité.

Mittlerweile ist die Karriere der engagierten Rheumatologin und zweifachen Mutter weiter vorangeschritten. Nur wenige Monate nach Abschluss ihres Stipendiums übernahm sie als Oberärztin die Leitung des Arbeitsbereichs Rheumatologie am Klinikum Ernst von Bergmann in Potsdam. Zudem wurde sie zur W2-Professorin für Innere Medizin und Rheumatologie an der HMU – Health and Medical University in Potsdam berufen. Zusätzlich erhielt sie eine APL-Professur an der Charité und ist dort weiterhin als Gastwissenschaftlerin tätig. Auf ihrer neuen Position kann sie auf den Erkenntnissen sowie Erfahrungen aus ihrem ACSP-Projekt direkt aufbauen und diese weiter ausbauen. „Einen besonderen Schwerpunkt werde ich weiterhin auf die Frühdiagnostik mittels Bildgebung von entzündlichen Gelenkerkrankungen, wie Rheumatoide Arthritis und Psoriasis-Arthritis, legen", so Prof. Ohrndorf. Eine wichtige zusätzliche Methode – neben der Sonographie – ist die fluoreszenzoptische Bildgebung, welche die junge Forscherin während des ACSP-Stipendiums als wertvolles zusätzliches Diagnostik-Tool identifizieren konnte.

Weitere Infos

Die wesentlichen Informationen zum Hintergrund und zu den Ergebnissen ihres ACSP-Projekts fasst Professorin Dr. med. Sarah Ohrndorf hier noch einmal zusammen:

Was hat sie zu dem Projekt motiviert?

Rheumatoide Arthritis (RA) und Psoriasis-Arthritis (PsA) sind chronisch verlaufende inflammatorische Erkrankungen, die sich schleichend entwickeln. Oft werden sie erst richtig erkannt, wenn Entzündungen und Schäden an den betroffenen Gelenkstrukturen schon vorangeschritten sind. Die RA beispielsweise beginnt mit Gelenkschmerzen (Arthralgien) ohne sichtbare Gelenkentzündung (= Schwellung) – mit der Zeit nimmt aber das Inflammationslevel zu und es kommt zunächst zu einer undifferenzierten Arthritis, bevor sich die RA manifestiert. Gerade in den präklinischen Stadien lassen sich RA und PsA oft nur schwer oder gar nicht unterscheiden. Die Idee hinter meinem Projekt war, Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risiko für RA oder PsA schon frühzeitig korrekt zu identifizieren – auch, um perspektivisch der zunehmenden Gelenkzerstörung rechtzeitig und adäquat entgegenwirken zu können.

Was genau wollten Sie herausfinden und wie sind Sie dabei vorgegangen?

Unser Ziel war es, sehr frühe Stadien der RA und PsA anhand von klinischen und Bildgebungsparametern zu charakterisieren. Dazu haben wir in unserer Studie Erwachsene mit entzündlichen Arthralgien und dem Verdacht auf RA oder PsA (letztere mit dermatologisch bestätigter Psoriasis) eingeschlossen und über drei Jahre hinsichtlich der Entwicklung einer Arthritis- (bei Verdacht auf RA) bzw. Arthritis, Daktylitis oder Enthesitis (bei Verdacht auf PsA) beobachtet. Zudem haben wir bei den Probandinnen und Probanden eine Vielzahl klinischer Parameter, Laborparameter und Bildgebungsparameter erhoben und diese in Bezug auf ihren Vorhersagewert für eine RA- bzw. PsA-Manifestation analysiert.

Was waren die wesentlichen Erkenntnisse?

Als erstes fiel auf, dass Individuen mit präklinischer RA im Vergleich zur präklinischen PsA zwar niedrigere klinische Krankheitsaktivitäts-Scores aufwiesen, jedoch höhere Scores in der Bildgebung (insbesondere Power Doppler und fluoreszenzoptische Bildgebung in Phase 1) hatten.

Von den bisher insgesamt 58 eingeschlossenen Probandinnen und Probanden (32 präRA, 26 präPsA) haben neun (28 %) bzw. drei (7,8 %) im Laufe des Beobachtungszeitraums eine klinisch manifeste RA bzw. PsA entwickelt. Für die Prädiktion einer RA scheinen der SDAI (Simplified Disease Activity Index; AUC 0,7), der Gelenkultraschall zur Detektion von Synovitis und Tenosynovitis im B-Bild und Power-Doppler sowie die fluoreszenzoptische Bildgebung beider Hände durch die Xiralite®-Methode im PrimaVista-Modus und in der vordefinierten Phase 2 (jeweils AUC 0,62) einen gewissen Vorhersagewert zu haben. Für die Prädiktion einer PsA traf dies auf die Visuellen Analogskalen für allgemeine Krankheitsaktivität Patient/Arzt (AUC 0,73/0,74) und Schmerz (AUC 0,68) sowie für den Gelenkultraschall zur Detektion einer Tenosynovitis im B-Bild (AUC 0,77) und Power-Doppler (AUC 0,83) sowie für die fluoreszenzoptische Bildgebung in Phase 3 (AUC 0,60) zu.

Wie könnten Patientinnen und Patienten in Zukunft davon profitieren?

Die EULAR definiert bereits 7 Charakteristika, die Arthralgien mit dem Risiko für eine RA beschreiben und die sich über die Anamnese und körperliche Untersuchung abfragen lassen. Zur Diagnostik der Entzündungen kommt zudem dem MRT ein hoher Stellenwert zu – was jedoch zeit- und kostenaufwendig ist. Der Gelenkultraschall und die fluoreszenzoptische Bildgebung der Hände haben das Potenzial, wichtige Informationen in der Bildgebung schon bei der frühen RA beizutragen.

Wie geht es nun weiter?

Natürlich sind weitere Untersuchungen notwendig, um die Ergebnisse zu untermauern und um beide Erkrankungen zukünftig frühzeitig zu diagnostizieren und voneinander zu differenzieren. Das gilt im Übrigen auch für die Unterscheidung weiterer entzündlich-rheumatischer als auch degenerativer Erkrankungen, wie Arthrose oder Kollagenosen. In diesem Zusammenhang kommt auch der mögliche Nutzen der künstlichen Intelligenz und des maschinellen Lernens ins Spiel. Forschungen dazu laufen bereits, um pathologische Veränderungen bei rheumatischen Erkrankungen von der „normalen" Variabilität bestimmter Parameter abgrenzen zu können.