

## Interview

# Weltweit einzigartige Studie mit Zwillingen liefert Hinweise, dass Darmflora MS auslösen kann



*Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems. Ein Forscherteam aus Deutschland und den USA konnte in einer international einmaligen Zwillingsstudie nun zum ersten Mal nachweisen, dass die Darmflora Einfluss darauf hat, ob ein Mensch an MS erkrankt. Mitglied der Forschungsgruppe ist Dr. Lisa Ann Gerdes (40) vom Institut für Klinische Neuroimmunologie am Klinikum der*

*Ludwig-Maximilians-Universität München, deren Zwillingsstudie von der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung gefördert wird.*

Bei Multipler Sklerose greift das Immunsystem körpereigene Zellen im Gehirn und Rückenmark an. Nervenzellen werden geschädigt, sterben ab und können Nervenreize nicht mehr weiterleiten. Den Grund für die Krankheit vermuten Wissenschaftler in einer Kombination aus Genetik und Umweltfaktoren. Damit es zum Ausbruch kommt, braucht es jedoch einen Auslöser, der seit einigen Jahren in der Darmflora vermutet wird. Da Menschen und ihre Darmflora sehr unterschiedlich sind, verglich man jetzt die Darmflora eineiiger Zwillingspaare, von denen ein Zwilling an MS erkrankt ist, der andere nicht. Im Rahmen des Forschungsprojekts rekrutierte Dr. Lisa Ann Gerdes unter der Leitung von Prof. Reinhard Hohlfeld am Institut für Klinische Neuroimmunologie am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität in München deutschlandweit eine Gruppe von mehr als 60 eineiigen Zwillingspaaren, bei denen jeweils ein Zwilling an Multipler Sklerose erkrankt ist. Da eineiige Zwillingsgeschwister genetisch identisch sind, sollten sich auf diese Weise MS-relevante Unterschiede in der Darmflora aufdecken lassen. In Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Hartmut Wekerle, Inhaber der Hertie-Senior-Professur am Max-Planck-Institut für Neurobiologie, wurden genetisch veränderte Mäuse im Zuge des Forschungsprojekts mit der jeweiligen menschlichen Darmflora besiedelt. Das Ergebnis: Tiere, die Proben der MS-kranken Zwillinge bekamen, erkrankten deutlich häufiger an der MS-ähnlichen Hirnentzündung. Damit gibt es erstmals deutliche Hinweise, dass Bestandteile der Darmflora Auslöser für MS sein können.



**Interview mit Dr. Lisa Ann Gerdes, Institut für Klinische Neuroimmunologie am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München:**



**Wie kommt man von Mäusen auf Zwillinge?**

Um herauszufinden, ob Darmbakterien eine Rolle bei der Entstehung von MS spielen, haben wir bei unserer Forschungsreihe Darmbakterien von eineiigen Zwillingen auf Mäuse übertragen. Und tatsächlich: Mäuse, deren Darm mit der Darmflora von MS-Patienten kolonisiert wurden, erkrankten häufiger als die Mäuse, die die Proben

des gesunden Zwillinges erhalten haben. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass Auslöser für MS in der Darmflora zu finden sind.

**Wie haben Sie die Zwillinge gefunden, die für Ihre Forschungen so wichtig sind?**

Wir hatten gehofft, zehn Zwillingspaare in die Studie einschließen zu können. Durch einen Aufruf der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) auf ihrer Internetseite meldeten sich immer mehr Zwillinge bei uns. Mittlerweile sind wir mit rund 70 Paaren im Kontakt und über 50 davon waren schon hier bei uns in der Klinik in München, viele davon sogar zweimal.

**Ist Ihre Zwillingensgruppe groß genug, um statistisch einwandfrei arbeiten zu können?**

Wir schätzen, dass es rund 400 eineiige Zwillingspaare in Deutschland gibt, von denen einer an MS erkrankt ist, der andere nicht. Unsere mehr als 50 Paare sind also rund zehn Prozent davon, was extrem gut ist. Damit ist unsere Zwillingensgruppe in der Größe, aber auch mit ihren detaillierten Charakterisierungen der Patienten einzigartig auf der Welt. Andere MS-Forscher zeigen sich beeindruckt, dass wir es geschafft haben, so viele Zwillinge zu rekrutieren. Das macht uns schon ein bisschen stolz. Aber das haben wir ausschließlich den Patienten zu verdanken, die so engagiert sind.

**Was sind das für Menschen?**

Zwei Zwillingspaare kommen aus Österreich, alle anderen aus Deutschland. Als sie in die Studie aufgenommen wurden, waren die jüngsten 19, die ältesten Zwillinge 65 Jahre alt. Es sind fast dreimal so viele Frauen wie Männer, was auch der MS-Population in der Bevölkerung entspricht. Uns beeindruckt immer wieder, dass von den Betroffenen alle Hebel in Bewegung gesetzt werden, um mitzumachen: ein Flug von Flensburg zu uns nach München oder im Rollstuhl mit dem Zug vom Ruhrgebiet – unsere Patienten sind extrem motiviert und engagiert. Dank der finanziellen Unterstützung durch die DMSG können wir den Zwillingen glücklicherweise auch alle Kosten erstatten.



### **Ist es für die Betroffenen aufgrund der Nähe, die Zwillingspaare in der Regel zueinander haben, besonders schwer, wenn einer an MS erkrankt ist und der andere nicht?**

Der erste Kontakt zu uns erfolgt häufig durch die Gesunden, die sich oft belastet fühlen, weil ihr Zwilling krank ist und sie selbst nicht. Daher wollen die meisten etwas dazu beitragen, dass die Forschung vorankommt. Alle Paare sind sehr offen für die vielen Untersuchungen, interessiert und dankbar, dass man sich des Themas annimmt. Das ist wirklich beeindruckend.

### **Was ist das Besondere in der Zusammenarbeit mit den Zwillingen?**



Die Zwillinge sind für uns so wichtig, dass sie mich jederzeit kontaktieren können. Wir wollen ja langfristig in Kontakt bleiben und die Menschen begleiten. Für mich als Ärztin ist das aber auch eine ungewöhnliche Situation: Die Patienten kommen ja nicht primär mit einem Anliegen zu mir, sondern folgen einer Einladung zu vielen, auch anstrengenden Untersuchungen. Daher

habe ich das große Bedürfnis, so viel wie möglich zurückzugeben. Ich bin mit allen, die das möchten, per E-Mail in Kontakt und informiere über neue relevante Ergebnisse. Viele melden sich regelmäßig, mal mit guten Nachrichten, aber auch mit Sorgen oder konkreten Fragen, bei denen ich dann beratend weiterhelfe. Unsere Patienten sind mir auch deswegen so nah, weil es viele Frauen in meinem Alter sind, die vielleicht gerade eine Familie gegründet haben, und dann kommt so eine hintertückische, schicksalhafte Krankheit über sie. Und es gibt so viele Rätsel, da sind so viele Fragen offen, das motiviert natürlich, weiter zu forschen.

### **Gibt es auch schwierige Momente?**

Es ist schon schmerzlich zu sehen, welche Unterschiede die Krankheit machen kann: Manchmal sitzt einer im Rollstuhl, hat möglicherweise keine Familie, vielleicht keine Arbeit und muss viele Medikamente nehmen. Wir sind ja sehr nah dran an den Zwillingen und erfahren sehr viel darüber, was die Patienten belastet. Wir merken immer wieder, dass es unzählige Fragestellungen gibt, die man mithilfe dieser Gruppe diskutieren könnte. So zum Beispiel wie der Effekt einer chronischen Erkrankung auf das Sozialleben und zum Beispiel auf die Psyche ist.

### **Die Wahrscheinlichkeit, dass auch der bisher gesunde Zwilling an MS erkrankt, liegt ungefähr bei einem Drittel. Ist das bei Ihren Patienten schon vorgekommen?**

In seltenen Fällen haben wir bei den scheinbar gesunden Zwillingen im MRT leichte Veränderungen festgestellt, die möglicherweise auf ein Risiko, auch an MS zu erkranken, hindeuten. Bei ihrem jeweiligen Zwillingsgeschwister ist die Krankheit aber schon voll



ausgebrochen und fortgeschritten. Wir haben hier also genetisch identische Patienten mit der gleichen Krankheit in verschiedenen Stadien. Interessant ist, wie es die äußerlich Gesunden, die zwar ein erhöhtes MS-Risiko in sich tragen, schaffen, die Krankheit so zu kontrollieren, dass sie nicht ausbricht. Ganz viele spannende Fragen schließen sich da an.

### **Wie geht es weiter?**

Bisher haben wir Stuhlproben untersucht und somit die Bakterienflora des Enddarms. Immunologisch mindestens so bedeutsam ist aber der Dünndarm. Daher versuchen wir in einem weiteren Projekt bei Magen- und Darmspiegelungen Material zu sammeln und zu sehen, ob nicht vielleicht hier der Bösewicht sitzt. Diese Studie läuft jetzt bei unseren Zwillingen an. Darüber hinaus untersuchen wir zahlreiche andere Fragestellungen, wie zum Beispiel, ob sich bekannte MS-Risikofaktoren wie Rauchen und Vitamin-D-Mangel in unserer Gruppe wiederfinden. Zudem erfolgen umfassende immunologische, genetische und epigenetische Untersuchungen. Die Zwillingstudie wird mich noch Jahrzehnte beschäftigen und ich betrachte die Möglichkeit, auf diesem Gebiet zu forschen, als ein großes Geschenk, mit dem ich verantwortungsvoll umgehen will. Ich hoffe, mit dieser spannenden Gruppe noch viele Fragen zur Entstehung von MS beantworten zu können. Anders ausgedrückt: Die Zwillingstudie hat mich gefunden, ich habe die Zwillingstudie gefunden.

Für die Studie werden nach wie vor eineiige Zwillingspaare gesucht, von denen einer an MS erkrankt ist, einer nicht. Wenn Sie betroffen sind und Sie an der Studie teilnehmen möchten, kontaktieren Sie Dr. Lisa Ann Gerdes via E-Mail: [lgerdes@med.lmu.de](mailto:lgerdes@med.lmu.de).