

Zwillingsstudie spürt im Dünndarm Bakterien auf, die eine Rolle bei der Entstehung von Multipler Sklerose spielen

- **MS ist eine entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems. Mikroorganismen des Darms stehen im Verdacht, die Krankheit mitauszulösen.**
- **Für aussagekräftige Ergebnisse untersuchten Forschende* Stuhlproben und zudem Mikroorganismen direkt aus dem Dünndarm von eineiigen Zwillingen, bei denen nur ein Zwilling an MS erkrankt ist.**
- **Mit einem Mausmodells identifizierten die Forschenden erstmals Lachnoclostridium und Eisenbergiella tayi als potenzielle krankheitsauslösende Bakterien in den Darmproben der an MS erkrankten Zwillinge.**
- **Die Studie zeigt, wie sich krankmachende Bakterien identifizieren lassen und könnte langfristig den Weg zu neuen Therapieansätzen im Menschen aufzeigen**

Mehr als 280.000 Menschen in Deutschland sind von Multipler Sklerose (MS) betroffen und jedes Jahr kommen circa 15.000 hinzu. Damit ist MS die häufigste entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems. Dort greifen körpereigene Immunzellen die isolierende Schicht von Nervenfasern an und schädigen sie in ihrer Funktion. Je nach Angriffsort kann es zu einer Vielzahl von Symptomen kommen, weshalb MS auch Krankheit der 1000 Gesichter genannt wird. Sehstörungen, Missempfindungen oder Lähmungen sind nur einige der Symptome, mit denen Patient*innen zu kämpfen haben.

Zusammenspiel mehrerer Faktoren

Wie es zu der Fehlsteuerung der Immunzellen kommt, ist noch weitgehend ungeklärt. MS ist eine multifaktorielle Erkrankung – den Auslöser gibt es nicht, sondern mehrere Faktoren müssen zusammentreffen, damit es zum Ausbruch der Krankheit kommt. Genetische Komponenten spielen dabei genauso eine Rolle, wie verschiedene Umweltfaktoren: Neben Rauchen, Vitamin-D-Mangel oder bestimmten Infektionskrankheiten stehen besonders auch Mikroorganismen im Darm seit längerem unter Verdacht, die Krankheit auszulösen.

Bisherige Studien konnten zahlreiche Bakterienstämme identifizieren, durch die sich die Darmflora von MS-Patienten und gesunden Personen unterscheidet. Die Bedeutung dieser Unterschiede für das Krankheitsgeschehen blieb jedoch unklar. Zudem war eine eindeutige Interpretation der Ergebnisse oft schwierig, da die genetischen Unterschiede oder die abweichenden Essensgewohnheiten der Probanden großen Einfluss haben können.

Zwillingsstudie reduziert Störfaktoren

Um unerwünschte Einflüsse zu minimieren, etablierte ein Team mehrerer Forschungseinrichtungen* ein großes Kooperationsprojekt – mithilfe von Zwillingen. Denn obwohl eineiige Zwillinge genetisch nahezu identisch sind, gibt es sogenannte diskordante Paare, bei denen ein Zwilling an MS erkrankt ist, während der andere keine Symptome aufweist.

Etwa 100 solcher Zwillingspaare nehmen momentan an der MS TWIN STUDY am Institut für Klinische Neuroimmunologie des LMU Klinikums teil und ermöglichen, die Krankheit unter

vergleichbareren Bedingungen zu untersuchen: Neben den geringen genetischen Unterschieden haben die Zwillinge bis ins frühe Erwachsenenalter zusammengelebt und waren somit ähnlichen Umweltfaktoren ausgesetzt.

Vergleich der Darmflora

Die Forschenden untersuchten nun die Stuhlproben von 81 Zwillingspaaren aus der MS TWIN STUDY und verglichen deren Zusammensetzung unter den Geschwistern. Dabei identifizierten sie 51 Taxa (Mikroorganismen einer bestimmten Gruppe), die in gesunden und erkrankten Zwillingen unterschiedlich oft zu finden waren.

Zudem gingen die Forschenden in dieser Studie erstmals noch einen Schritt weiter: Vier der Zwillingspaare erklärten sich dazu bereit, dass ihnen endoskopisch Proben aus dem Dünndarm entnommen werden – dem Ort, an dem die krankmachenden Interaktionen zwischen den Mikroorganismen und den körpereigenen Immunzellen vermutet werden. Vorherige Studien untersuchten dagegen fast ausschließlich Stuhlproben, welche nur bedingt Auskunft über die vorherrschenden Mikroorganismen im Dünndarm liefern.

Übertragung von Proben aus dem Dünndarm auf ein Mausmodell

Um zu testen, ob die Dünndarm-Proben krankmachende Organismen enthalten, nutzen die Forschenden spezielle transgene Mäuse. Diese bleiben unter keimfreier Haltung lebenslang gesund. Nach einer Besiedlung mit Darmbakterien können sie jedoch eine MS-ähnliche Krankheit entwickeln.

Im Rahmen der Studie erhielten die Mäuse Darmproben entweder von einem gesunden oder einem erkrankten Zwilling. Symptome zeigten daraufhin hauptsächlich die Mäuse, die mit Proben der MS-Patienten besiedelt worden waren. Ein starker Hinweis darauf, dass sich im Dünndarm von Personen mit MS krankheitsauslösende Mikroorganismen befinden.

Krankmachende Bakterien

Die Forschenden untersuchten anschließend den Stuhl der erkrankten Mäuse und konnten bisher zwei Mitglieder der Familie der Lachnospiraceen (*Lachnoclostridium* sp. und *Eisenbergiella tayi*) als potenzielle krankheitsauslösende Faktoren identifizieren. Als zahlenmäßig unbedeutende Komponenten der Darmflora waren diese Organismen bisher nur in sehr großen und gut kontrollierten Studien mit MS in Verbindung gebracht worden. Mit ihrer innovativen experimentellen Strategie konnten die Forschenden diese Bakterien jetzt jedoch erstmals nicht nur auf ihr Vorkommen bei MS-Patienten, sondern auch hinsichtlich ihrer Rolle für das Entstehen der Krankheit untersuchen.

Die Wissenschaftler*innen betonen, dass es natürlich noch mehr Organismen mit diesem Potenzial geben kann. Weitere Studien sind nötig, um ein umfassenderes Bild zu erhalten und die Pathogenität der beiden Kandidaten im Detail zu überprüfen – zunächst im Mausmodell der Krankheit und später auch bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen. Sollte es sich jedoch herausstellen, dass nur eine kleine Anzahl von Mikroorganismen die Krankheit auslöst, könnte dies neue Therapiemöglichkeiten eröffnen. Damit zeigt die Studie nicht nur eindrucksvoll, welche Rolle die Lebensgewohnheiten bei der Entstehung von MS haben, sondern liefert auch neue Versuchsstrategien, um deren Auswirkungen weiter auf den Grund zu gehen.

*Die Studie entstand in Kooperation mit Wissenschaftler*innen des Max-Planck-Instituts für biologische Intelligenz, dem Biomedizinischen Centrum der LMU München, dem LMU Klinikum, des

Weill Institute for Neuroscience (University of California San Francisco), dem Institut für Neuropathologie (Universitätsklinikum Münster) und dem Zentralinstitut für Ernährungs- und Lebensmittelforschung (Technische Universität München).

Originalpublikation:

Multiple sclerosis and gut microbiota: Lachnospiraceae from the ileum of MS twins trigger MS-like disease in germfree transgenic mice—An unbiased functional study

Hongsup Yoon\$, Lisa Ann Gerdes\$, Florian Beigel\$, Yihui Sun, Janine Kövilein, Jiancheng Wang, Tanja Kuhlmann, Andrea Flierl-Hecht, Dirk Haller, Reinhard Hohlfeld, Sergio E. Baranzini*, Hartmut Wekerle*, and Anneli Peters*

\$\$,* these authors contributed equally

PNAS, online 21. April 2025

DOI-Link: <https://doi.org/10.1073/pnas.2419689122>