

Neue Flammschutzmittel sind oft ebenso giftig wie die alten Seite 57

Dekarbonisierung der Wirtschaft mit pragmatischen Mitteln Seite 57

Wie Falter ihren Nachwuchs mit Pflanzen heilen Seite 59

Laserlicht aus einem kalten Kondensat von Photonen Seite 59

Wenn die Epilepsie vom Herzen ausgeht

Wie die Molekulargenetik das medizinische Verständnis und die Behandlung des Patienten verbessert

Die Genrevolution hat längst die Arztpraxis erreicht. So werden immer mehr Krankheiten auf molekularer Ebene verstanden, was Diagnostik und Therapie verbessert. Bei komplexen Störungen steckt die «neue» Medizin aber noch in den Kinderschuhen.

Alan Niederer

Die ärztliche Tätigkeit ist wie die Arbeit eines Detektivs: Aus ein paar Informationen und Fakten gilt es die richtigen Schlüsse zu ziehen. Im Falle des Arztes haben diese für den Patienten oft weitreichende Folgen. So auch bei Frau Meister (Name geändert), einer 68-jährigen Frau, die seit ihrer Kindheit ein Medikament gegen Epilepsie einnehmen muss. Was aber, wenn die Diagnose falsch ist? – Um die diagnostische und therapeutische Präzision in der Medizin zu erhöhen, kommen immer mehr objektive Testverfahren zur Anwendung. Besonders ins Auge sticht dabei die Molekulargenetik.

Analyse auf Ebene Molekül

Dahinter verbirgt sich eine einfache Idee: Viele Krankheiten fallen dem Patienten nicht vom Himmel zu, sondern haben ihren Ursprung in seinen Genen und den von ihnen abhängigen Eiweissen. Diese Prozesse, die zu mehr oder weniger spezifischen Symptomen und objektivierbaren Befunden führen, werden mit Hilfe der Molekulargenetik Schritt für Schritt entschlüsselt – und zwar nicht, wie früher, auf Ebene der Zellen und Organe, sondern auf jener der Moleküle und Zellbestandteile.

Eine solche Analyse vom Zustand und von der Funktion des Körpers erlaubt nicht nur einen neuartigen Einblick in die Krankheitsentstehung, sondern gibt dem Arzt auch präzisere (molekulare) Instrumente in die Hand. Diese helfen, Störungen frühzeitig zu erkennen, noch bevor Folgeschäden auftreten. Molekulares Wissen ist aber auch nötig, um die Qualität von Therapien zu verbessern, indem etwa das Ansprechen einer Behandlung mit Hilfe sogenannter (molekularer) Biomarker überwacht wird. Und auch die Entwicklung von massgeschneiderten Medikamenten ist nur möglich, wenn molekulare Signalwege identifiziert werden, die für eine bestimmte Krankheit zentral sind.

An einer solchen Medizin wird seit Mitte des 20. Jahrhunderts gearbeitet. Damals begannen Forscher, mit der Beschreibung der Erbsubstanz (DNA) die molekularen Grundlagen des Lebens und von Krankheiten zu entziffern (vgl. Kasten). Vorläufiger Höhepunkt in dieser – auch technisch – beeindruckenden Entwicklung ist die Sequenzierung des menschlichen Genoms im Jahr 2001. Die personalisierte Medizin stand damit vor der Haustür.

Was bedeutet das nun für die erwähnte Frau Meister und ihre Epilepsie? Vor kurzem entwickelte die Rentnerin während einer Operation eine lebensgefährliche Herzrhythmusstörung. Nach diesem Vorfall wird sie von der Spezialistin Dagmar Keller untersucht, die am Universitätsspital Zürich eine Sprechstunde für vererbte Herzrhythmusstörungen führt.

Tatsächlich findet die Ärztin bei der Patientin im Elektrokardiogramm (EKG) typische Veränderungen, die an eine hereditäre Herzrhythmusstörung denken lassen: das sogenannte Lange-QT-Syndrom (LQTS). Dabei handelt es sich um eine genetische Störung, die am Herzen zu einer veränderten Rückbildung der elektrischen Erregung führt. Ein weiteres Detail fällt der Ärztin auf: Die Patientin sagt, dass die epileptischen Anfälle jeweils beim Läuten des Telefons auftreten. Das bringt Keller auf



A, C, G, T – vier Buchstaben bzw. Basen genügen der Natur, um genetische Information zu codieren.

PASIEKA / SPL

eine Idee, die sich als richtig herausstellen sollte: Das Klingeln des Telefons ist ein akustischer Stimulus, der bei der Frau das Herz «stolpern» lässt und so zu einer vorübergehenden Minderdurchblutung im Gehirn führt. Der damit einhergehende Bewusstseinsverlust ist somit nicht Folge eines epileptischen Anfalls, sondern vom Herzen verursacht.

Die Fehldiagnose sei verständlich, sagt Keller. Denn vor 60 Jahren sei das Lange-QT-Syndrom noch nicht bekannt gewesen. Die erste klinische Beschreibung erfolgte 1957, und erst 1991 gelang es, das Krankheitsbild mit einer Störung auf Chromosom 11 in Verbindung zu bringen. Bis zum Nachweis der ersten Krankheitsgene dauerte es nochmals 4 Jahre. Inzwischen gibt es 13 Formen des LQTS, die durch eine Vielzahl von Genmutationen bedingt sind. Bei den Varianten 1 bis 3 wird die Herzrhythmusstörung meist durch einen Trigger ausgelöst – je nach Variante kann das Sport, ein Geräusch oder Stress sein.

Suche nach Bekanntem

Mit diesem Wissen im Hinterkopf war es für Keller naheliegend, bei ihrer Patientin nach dem Lange-QT-Syndrom Typ 2 zu fahnden. Dazu verwendete sie einen sogenannten Kandidaten-Gen-Ansatz, bei dem nur das in diesem Zusammenhang bekannte Gen auf Mutationen überprüft wird. Dazu wird im Labor die DNA aus Blutzellen extrahiert. Diese wird anschliessend in einzelne Teilstücke geschnitten und mit der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) millionenfach kopiert. Danach wird das gewünschte Gen direkt sequenziert – das heisst, seine genetische Information wird Baustein für Baustein abgelesen.

Der Vergleich mit einer Referenzsequenz enthüllte bei Frau Meister die gesuchte Genmutation. Bei neuen Mutationen kann das Gen in einer Modellzelle exprimiert werden. So kann untersucht werden, ob der gefundene Gendefekt zu den – im EKG nachgewiesenen – Veränderungen im elektrischen Potenzial der Zelle führt. Sogar der biochemische Grund für die zelluläre Funktionsstörung lässt sich inzwischen nachweisen – etwa fehlerhafte Eiweisse, die als Ionenkanäle oder Transportproteine wichtige Zellfunktionen steuern.

Der genetische Nachweis gelinge bei höchstens 70 Prozent der Patienten mit klinisch eindeutigem LQTS, sagt Keller. Bei den anderen sei das Gen noch nicht

bekannt. In diesen Fällen muss die Ärztin ihre diagnostischen Waffen strecken. Denn bei einer seltenen Krankheit neue Mutationen zu finden, sei in der ärztlichen Routine unmöglich. Dies könne nur gelingen, wenn man die genetische Information vieler betroffener Familienmitglieder analysieren könne, was in Forschungsprojekten gemacht werde.

Onkologie und Infektiologie

Am stärksten eingeschlagen habe die Molekulargenetik bisher in der Onkologie und der Infektiologie, sagt die Internistin Barbara Biedermann, die vor ihrer Praxistätigkeit in Adetswil (Zürich) am Kantonsspital Bruderholz in Basel tätig war. Das sei nicht erstaunlich, handle es sich doch bei Infekten um «erworbene genetische Krankheiten», sagt die Professorin provokativ. Mit den neuen Labormethoden könnten die Krankheitserreger rascher und präziser als bisher nachgewiesen werden, wie die letztjährige Schweinegrippe-Pandemie eindrücklich gezeigt habe.

In der Onkologie ist die Molekulargenetik allgegenwärtig, weil es bei Tumorerkrankungen immer spezifisches und für Untersuchungen leicht zugängliches Gewebe gibt (Biopsie-Material). Der Tumor kann dabei längst nicht mehr nur auf Genmutationen untersucht werden. Immer häufiger wird auch gemessen, welche Gene wie stark in den Zellen abgelesen werden. Mit solchen Gen-Expressions-Profilen wird etwa beim Brustkrebs die Aggressivität

des Krebses abgeschätzt, was Konsequenzen für die Behandlung hat.

Bei jeder zehnten Frau mit Brustkrebs können inzwischen Mutationen in den beiden wichtigsten Risikogenen (BRCA1 und BRCA2) gefunden werden. Diese Gene enthalten die Bauleitung für Eiweisse, die Wachstum und Ausdifferenzierung der Brustdrüse steuern. Zudem helfen sie bei der Reparatur von defekter DNA, wie sie ständig anfällt. Ohne diesen Schutzmechanismus haben Frauen (selten sind auch Männer betroffen) ein stark erhöhtes Risiko, an Brustkrebs zu erkranken.

Solches genetisches Wissen kann bei der Beratung von Frauen mit familiärer Belastung für Brustkrebs helfen. Doch ganz so einfach ist die Sache nicht. Denn inzwischen sind auf den Genen BRCA1 und BRCA2 mehrere hundert Mutationen bekannt, die das Erkrankungsrisiko verschieden stark erhöhen. Neben dieser genetischen Heterogenität kommt noch ein weiteres Phänomen dazu, das die Beurteilung des Erkrankungsrisikos bei Erbleiden erschwert: die unterschiedliche Penetranz von Genmutationen.

Das bedeutet, dass die gleiche Genmutation nicht bei allen Trägern «aktiv» ist. Das könne damit zusammenhängen, sagt die Kardiologin Keller, dass andere Genveränderungen die Penetranz einer Mutation beeinflussen könnten. Dies lasse sich beim einzelnen Patienten aber nicht nachweisen. Deshalb sollten Gentests nur nach ausführlicher Beratung des Patienten durchgeführt werden –

und möglichst nur, wenn verdächtige Symptome vorliegen und das genetische Wissen Konsequenzen hat. Ein «Fischen im Trüben» lehnen Fachleute ab.

Anders sieht es aus, wenn wie bei Frau Meister eine schwerwiegende Erbkrankheit identifiziert ist. In diesem Fall kann es sinnvoll sein, gesunde Familienangehörige auf den vererbten Gendefekt zu untersuchen. Denn man dürfe eines nicht vergessen, sagt Biedermann: Mit einem gezielten Gentest könne in vielen Fällen die gefürchtete Mutation ausgeschlossen werden, was beim Einzelnen Ängste abbaue und für seine Lebensplanung wichtig sein könne.

Komplexe Wechselwirkungen

Genetische Heterogenität und unterschiedliche Penetranz von Mutationen weisen darauf hin, dass auch vermeintlich einfache, ein Gen betreffende Erbkrankheiten auf molekularer Ebene komplex sind. Dies gilt erst recht für die häufigeren polygenetischen Störungen wie Arteriosklerose, Bluthochdruck oder Diabetes. Bei solchen, alle Organsysteme befallenden Krankheiten ist nicht nur die genetische Basis komplizierter; es gilt auch mehr modellierende Wechselwirkungen zwischen Mutationen, natürlichen Genvarianten und Umweltfaktoren zu berücksichtigen.

Bei diesen Erkrankungen stecke die Molekulargenetik noch in den Kinderschuhen, sagt Biedermann. Sie warnt deshalb vor kommerziellen Angeboten, die Gesunden ein genetisches Risikoprofil versprechen. Es seien zwar auch bei komplexen Erkrankungen einzelne Risikogene bekannt, sagt die Ärztin. Noch könne aber niemand daraus Aussagen über das Erkrankungsrisiko und sinnvolle Gegenstrategien ableiten.

Dass dies in Zukunft auch bei Krankheiten wie der Arteriosklerose möglich wird, daran zweifeln Fachleute nicht. Für Biedermann liegt der Weg zu diesem Ziel aber nicht in den sogenannten Genom-weiten Assoziationsstudien, die seit 2001 wie Pilze aus dem Boden schießen. Dabei wird bei einer Gruppe von Patienten, die alle dieselbe Krankheit haben – etwa ein Herzinfarkt –, das Genom sequenziert. Im Vergleich zur DNA-Information einer Gruppe Gesunder sollten sich so krankheitsspezifische Genvarianten herauslesen lassen.

Was plausibel klingt, hat bisher noch kaum relevante Krankheits- und Risikogene zutage gefördert. Für Biedermann liegt der Grund darin, dass solche Studien nur der genetischen Heterogenität von Krankheiten Rechnung tragen. Vergessen würde, dass sich die Krankheiten auch klinisch heterogen – also mit unterschiedlichen Symptomen und Befunden – präsentierten. Erst wenn beide Datenebenen vorlägen und miteinander in Verbindung gebracht würden, seien Informationen möglich, die bei der Abklärung, Beratung und Therapie von Patienten nützlich seien.

Eine solche Datenbank, die auf den klinischen Informationen von Patienten aus der Region basiert, hat Biedermann für die Arteriosklerose aufgebaut. Daran sollen sich Referenzwerte ermitteln lassen, die beim einzelnen Patienten etwa Auskunft über die Krankheitsaktivität geben – noch bevor es zum Herzinfarkt oder Hirnschlag gekommen ist.

Dass dieser Ansatz klinisches «Profiling» heisst, macht deutlich, dass der Arzt auch künftig seine detektivischen Fähigkeiten brauchen wird. Denn bei allen klinischen und genetischen Daten wird die ärztliche Kunst immer darin bestehen, mit dem Patienten zusammen nach der besten Lösung zu suchen. Und diese kann stets auch im Verzicht auf ein Angebot liegen. So hat Frau Meister mit der Herzrhythmusstörung auf die «beste» Therapiemöglichkeit, die Implantation eines Defibrillators, verzichtet. Statt des Epilepsie-Medikaments schluckte sie jetzt aber einen Betablocker.

VON GREGOR MENDEL ZUR DNA-SEQUENZIERUNG

ni. · Der Begriff Molekulargenetik verweist auf die Genetik und die Molekularbiologie. Ihre Geschichte beginnt somit mit dem Augustinermönch Gregor Mendel, der Mitte des 19. Jahrhunderts die nach ihm benannten Vererbungsregeln entdeckte. 50 Jahre später werden die Chromosomen als Träger der Erbinformation erkannt. Damit können Krankheiten, die auf einer Abweichung von der normalen Chromosomenzahl oder -form beruhen (z. B. Trisomie 21), in den Zellen des Patienten mikroskopisch nachgewiesen werden.

Dass die Gene die Bauleitung für die Herstellung von Eiweissen enthalten, weiss man ab Mitte des 20. Jahrhunderts. Zu dieser Zeit (1953) postulieren James Watson und Francis Crick die Doppelhelixstruktur der Erbsubstanz (DNA). Damit kennt man die molekulare Grundlage für Genmutationen und Rekombinationen. 1969 gelingt die Isolierung eines einzelnen Gens. Im selben Jahr werden in Bakterien die Restriktionsenzyme entdeckt. Diese Eiweisse können die DNA an bestimmten Stellen schneiden, was sie zu idealen Werkzeugen der Molekularbiologen macht.

Sechs Jahre später gelingt die Sequenzierung von DNA. 1983 wird die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) entwickelt, ein weiterer technischer Meilenstein. Mit dieser Methode können geringste Mengen von Genmaterial milliardenfach kopiert und damit mess- und sichtbar gemacht werden. Im Jahr 2001 schliesslich wird die vollständige Sequenzierung des menschlichen Genoms gefeiert.