

Medikament gegen geistige Behinderung

Die Genetikerin Anita Rauch hat vier defekte Gene entdeckt, die geistige Behinderung verursachen. Der erste wichtige Schritt, um eines Tages wirksame Medikamente entwickeln zu können. Von Katja Rauch

Zwei bis drei von hundert Neugeborenen kommen mit einer geistigen Behinderung zur Welt. Insgesamt handelt es sich dabei um eine der häufigsten Krankheitsgruppen. Vielfach sieht man den Kindern zunächst gar nichts an, weil so typische körperliche Merkmale fehlen wie etwa die abgeflachten Gesichtszüge beim Down-Syndrom. Die Eltern halten oft einfach ein süsses, herziges, normales Baby im Arm, das sich kein bisschen von anderen unterscheidet. Erst mit der Zeit merken sie, dass irgendetwas nicht stimmt: Das Kind lernt nicht so gut gehen wie andere Kinder, oder es fängt nicht zu sprechen an. Damit beginnt die grosse Unsicherheit. Die Eltern versuchen alles, um ihr Kind zu unterstützen und zu fördern. Sie merken, dass es sich trotzdem nicht normal entwickelt. Sie fragen sich, was sie falsch gemacht haben, und geraten darüber möglicherweise in Streit.

Viele Kinder mit unklaren Entwicklungsstörungen kommen schliesslich mit ihren Eltern in die Sprechstunde des Instituts für Medizinische Genetik der Universität Zürich. Dank den enor-

men wissenschaftlichen Fortschritten der Human-genetik in den letzten zehn Jahren kann heute in 40 Prozent der Fälle eine genetische Erkrankung diagnostiziert werden. Eine aus hunderten von bisher bekannten Störungen aufgrund eines defekten Gens oder eines Chromosomenschadens. Es ist anzunehmen, dass auch einem grossen Teil der restlichen 60 Prozent genetische Mutationen zugrunde liegen, bloss sind diese noch nicht erforscht. Denn nur ein bis zwei Prozent der geistigen Behinderungen sind auf Sauerstoffmangel bei der Geburt oder eine Infektion während der Schwangerschaft zurückzuführen.

Entlastende Diagnose

Die betroffenen Familien fühlen sich durch die erhaltene Diagnose in der Regel erleichtert, erklärt die Leiterin des Instituts für Medizinische Genetik Anita Rauch: «Allein schon zu erfahren, was es ist, wo es herkommt, was zu erwarten ist, ob es besser, gleich bleiben oder sich verschlechtern wird – diese Klarheit zu bekommen, bedeu-

tet für die Eltern eine riesige Entlastung.» Ausserdem bergen bestimmte dieser Erkrankungen auch das Risiko, dass das betroffene Kind schlecht hören oder sehen wird, dass seine Nieren geschädigt werden oder Krebs entstehen könnte. Durch eine Genanalyse kann das gezielt beobachtet und so dem Kind frühzeitig geholfen werden.

Leider hince die Entwicklung auf diesem Gebiet in der Schweiz im Vergleich zu anderen europäischen Ländern deutlich hinterher, kritisiert die Professorin für Medizinische Genetik. Sie meint damit nicht die Technik, sondern die Haltung: Viele Ärzte fänden, geistig behinderte Kinder seien einfach so, wie sie sind, da könne man nichts machen. Und auch die Krankenkassen verweigerten aus Spargründen die genetischen Analysen immer öfter. An sich gehören diese zu den Pflichtleistungen, doch die Formulierung des Gesetzes lässt Interpretationsspielraum. Wenn sich die Krankheit nicht mit einem Medikament behandeln lasse, so meinen manche Versicherungsärzte, sei die Genanalyse zur Diagnoseklärung auch nicht wirtschaftlich.

Tatsächlich sind auf dem Markt – noch – keine Medikamente gegen geistige Behinderungen zu finden. Allerdings scheint ein erster Durchbruch kurz bevorzustehen: Am «Clinical Trial Center» der Universität Zürich ist Anita Rauch an einer klinischen Studie über ein Medikament beteiligt, das die geistigen Fähigkeiten beim «Fragilen X-Syndrom» verbessern soll. Das Fragile X-Syndrom ist die häufigste Form geistiger Behinderung bei Buben und Männern. Der Grund ist ein



Erstmals wird ein Medikament getestet, mit dem sich geistige Behinderung therapieren lässt. Pascal (24) nimmt an der klinischen Studie des vielversprechenden Medikaments teil.

defektes Gen, das bei der Übertragung von Signalen in den Synapsen eine Rolle spielt. Die Synapsen werden bei dieser Krankheit viel zu stark befeuert, so dass sie sich quasi «erschreckt» zusammenkrümmen. Das neue Medikament bremst nun die überschüssigen Signale, und die Synapsen können sich erholen.

1991 wurde der Gendefekt als Ursache für diese Krankheit ausgemacht. Sobald das richtige Gen einmal entdeckt war, konnte die Forschung auch die molekularen Abläufe untersuchen, die von diesem Gen bestimmt werden. Weltweit haben in den letzten zwanzig Jahren viele Gruppen daran gearbeitet, ein Baustein kam zum nächsten, und so scheint es nun mit dem gegenwärtig getesteten Glutamatrezeptor-Antagonisten zum ersten Mal möglich, ein vielversprechendes Medikament gegen eine geistige Behinderung einsetzen zu können.

Gene für mentale Retardierung

Inmitten der weltweit auf Hochtouren laufenden Genforschung hat die Gruppe von Anita Rauch vor kurzem zudem vier weitere Gene für schwere mentale Retardierungen identifiziert und den damit verbundenen Krankheitsmechanismus ein Stück weit aufgeklärt. Das eine dieser mutierten Gene ist dominante Ursache für das Pitt-Hopkins-Syndrom. Pitt-Hopkins-Patientinnen und -Patienten sind in ihrer psychomotorischen Entwicklung schwer beeinträchtigt, meist lernen sie gar nie sprechen. Auch massive körperliche Symptome gehören dazu, charakteristisch ist zum

Beispiel eine anfallartig auftretende heftige Atemnot.

Zwei weitere der von Anita Rauch gefundenen Gene sind Ursache für rezessive Formen einer ähnlichen schweren geistigen Behinderung. Für diese beiden Gene konnte in der Taufliege als Modellorganismus gezeigt werden, dass beide die Organisation von Synapsen und das synaptische Protein «Bruchpilot» beeinflussen (der Name kommt daher, dass die Taufliegen nicht mehr richtig fliegen und kaum mehr laufen können, wenn das Protein im Nervensystem fehlt).

Wenig interessierte Pharmaindustrie

Die menschliche Genetik ist ein weites Feld. Etwa 22 000 Gene besitzt der Mensch, so die aktuelle Schätzung. Rund 6000 genetische Erkrankungen wurden bisher katalogisiert, von Taubheit und Blindheit bis zur Veranlagung zu hohem Blutdruck. Und bei zirka 3000 Erkrankungen sind die verursachenden Gene bereits aufgeklärt. Der genaue Mechanismus, der auf molekularer Ebene zur Krankheit führt, ist aber oft noch unbekannt.

Die meisten dieser Erbkrankheiten sind für sich genommen sehr selten, doch in der Summe, so Anita Rauch, seien wahrscheinlich mehrere Prozent der Bevölkerung betroffen. Und dieses Ausmass könnte es für die bisher wenig interessierte Pharmaindustrie doch noch interessant machen, in Zukunft mehr Geld in die genetische Forschung zu investieren. «Wenn wir herausfinden, dass eine Gruppe von Erkrankungen im

selben Mechanismus ansetzt, können vielleicht einmal zehn oder zwanzig verschiedene Krankheiten auf die gleiche Art behandelt werden», erklärt die Leiterin des Instituts für Medizinische Genetik. «Dadurch würde eine Therapie auf einmal auch finanziell machbar.»

Auch methodisch ist in die Genforschung aktuell viel neuer Schwung gekommen. Bisher sei es schwierig gewesen, eine neue Mutation zu finden, erklärt Anita Rauch. «Man musste eine konkrete Idee haben und dann die Erbanlage Baustein für Baustein anschauen.» Doch jetzt gibt es die neue Methode der parallelen Sequenzierung. Mit diesem automatisierten Verfahren können parallel hunderte Millionen DNA-Abschnitte untersucht werden. Das heisst, innerhalb von zwei Wochen liegen die Rohdaten für sämtliche Gene eines Menschen auf dem Tisch. «Dann allerdings beginnt die grosse Herausforderung des Interpretierens», sagt Rauch. Pro Mensch liegen nämlich bis zu 20 000 Normvarianten innerhalb der Gene vor – all diese normalen kleinen Abweichungen, die die Unterschiede zwischen den Individuen ausmachen. In dieser riesigen Menge nun jene auffälligen Mutationen mit Krankheitswert zu erkennen, das ist die wissenschaftliche Kunst.

Kontakt: Prof. Anita Rauch, anita.rauch@medgen.uzh.ch
Finanzierung: SNF, ZIHP, UZH

