

Die Wegbereiter der Medizin

Viele Krankheitsprozesse beginnen im Kindesalter. Das Verständnis der «molekularbiologischen Kinderkrankheiten» führt damit zur Neupositionierung der Kinderheilkunde. Diese wird zur «Mutterdisziplin» für schwerste Krankheiten auch im Erwachsenenalter.

VON BEAT STEINMANN

Die klassischen Kinderkrankheiten werden dank Prophylaxe und wirksamer Behandlung zunehmend seltener. Dafür sind die genetischen Krankheiten, relativ gesehen, im Vormarsch: 1 Prozent aller Neugeborenen sind Träger einer vererbten Störung, 10 Prozent der hospitalisierten Kinder leiden an einer solchen, und bei 60 bis 70 Prozent der Erkrankten aller Altersstufen liegt eine genetische Disposition zugrunde. Häufig beendet erst der Nachweis des molekularen Defektes eine diagnostische Odyssee. Die exakte Diagnose ermöglicht neben einer Prognose zudem Prävention oder zeitgerechte Korrektur von krankheitsspezifischen Komplikationen. Und nicht zuletzt erlaubt sie wertvolle Einsicht in die Pathogenese und beleuchtet damit normale biologische Prozesse, die sonst im Dunkeln geblieben wären und deren Verständnis auch für die Behandlung anderer Krankheiten gebraucht werden können.

Zwergwuchs und Plasmozytom

Neugeborene mit einer speziellen Knochenkrankheit sind nicht überlebensfähig und sterben wegen ihres engen Brustkorbes kurz nach der Geburt an Atemnot. Die Ursache ist eine Neumutation des

Gens für den «Fibroblast Growth Factor Receptor 3» (FGFR3). Verschiedene Mutationen können eine Aktivierung dieses Rezeptors bewirken, die die Teilung von Knorpelzellen hemmt. Ist diese Hemmung sehr schwer, kommt es zur tödlichen Krankheit. Andere Mutationen führen zur häufigeren Achondroplasie – den Laien sind die Betroffenen als «Liliputaner» bekannt –, andere überraschenderweise nur zum vorzeitigen Verschluss der Schädelknochen. Dieses Beispiel zeigt, wie verschiedene Mutationen im gleichen Gen zu einer ganzen Familie unterschiedlicher Krankheitsbilder führen können.

Das Plasmozytom, eine Art Leukämie, ist eine Erkrankung des Erwachsenen. Kürzlich wurde gezeigt, dass bei 25 Prozent aller Plasmozytome eine spezifische Chromosomenveränderung vorliegt. Die Bedeutung dieser Beobachtung war nicht klar, bis nachgewiesen wurde, dass diese Veränderung bei den Plasmozytomzellen eine «unstatthafte» Expression des FGFR3-Gens induziert und dass diese Zellen die gleichen Mutationen wie bei der tödlichen Knochenkrankheit aufweisen und deren Rezeptor deshalb in Daueraktivierung erstarrt.

Bei der Knochenkrankheit entsteht die Mutation in der Keimbahn und wirkt als «Teratogen», beim Plasmozytom erfolgt die Erbänderung in der somatischen Zelle und verhält sich als «Onkogen». Erbkrankheiten und Krebs unterliegen denselben Mechanismen – sie unterscheiden sich nur dadurch, zu welchem Zeitpunkt ähnliche Regulationsmechanismen aktiv werden und molekularbiologische Gleichgewichte ins Wanken geraten.

50 Jahre später

Rachitis, Gedeihstörung, Lebervergrösserung und Zuckerausscheidung im Urin beim zwei-

jährigen Claudio führen zu mehreren Hospitalisationen im Kinderspital Zürich – und vielen Funktionstesten. Zwar wird er ohne Behandlung entlassen, doch publizieren Klinikdirektor Guido Fanconi und sein Assistent Horst Bickel eine Erstbeschreibung – «Glykogenose der Leber mit chronischer Aminoazidurie und Glukosurie» – und stecken das somit heute nach ihnen benannte Syndrom ab. Das war im Jahre 1949. Immer noch ohne Behandlung lebt der mittlerweile 55-jährige kleinwüchsige Senn heute zurückgezogen auf einer Alp im Calancatal.

Obwohl die Autoren die Auflösung des Falles schuldig bleiben mussten, motivierten sie Kliniker zu vielen weiteren Fallbeschreibungen. Klinische Beobachtungen, funktionelle Tests und biochemische Abklärungen rundeten das Fanconi-Bickel-Syndrom ab und führten mit den Jahren zur Hypothese, es liege ein Defekt im Glukosetransporter 2 (GLUT2) vor. Normalerweise erleichtert der in der Zellmembran integrierte GLUT2 die Diffusion von Glukose, je nach Konzentration, in die Zelle hinein oder daraus heraus. Er wird in Leber, Bauchspeicheldrüse, Niere und Dünndarm exprimiert. Ist der GLUT2 defekt, so hat der Betroffene nach einer Mahlzeit eine Hyperglykämie. Dies aus zwei Gründen: Zum einen kann die Leber ohne Transporter die Glukose nur vermindert aufnehmen, zum andern reagieren die β -Zellen auf den verlangsamten Glukoseeinstrom mit einer ungenügenden Insulinfreisetzung. Nach längerem Fasten jedoch kommt es zu Hypoglykämie: Trotz intaktem Glykogenabbau und normaler Glukose Neubildung wird die Leberzelle die freiwerdende Glukose nicht los, und es kommt zu Glykogenspeicherung und Lebervergrösserung. Schlimmer noch, die

Prof. Dr. Beat Steinmann arbeitet an der Abteilung für Stoffwechsellkrankheiten und Molekulare Pädiatrie der Universitäts-Kinderklinik Zürich.

Hypoglykämietendenz wird durch gewaltige Glukoseverluste durch die Niere verstärkt, denn die Glukoserückresorption ist dort ebenfalls GLUT2-abhängig.

Kürzlich gelang bei Claudio endlich der molekularbiologische Nachweis eines Defektes im GLUT2-Gen. Claudio hat zwei abnorme Gene, was zu verstümmelten Transporterproteinen führt – und diese sind natürlich funktionsuntüchtig.

Von Mensch und Maus

Zufällig zur gleichen Zeit berichteten am Diabetes mellitus interessierte Forscher über eine transgene Maus, bei der sie das Gen für den GLUT2 ausgeschaltet hatten. Solche «Knock-out-Mäuse» sind diabetisch und sterben ohne Insulin etwa am 5. Lebenstag. Diesen Forschern war das Syndrom unbekannt. Für einmal wird das unter Forschern verbreitete Diktat «Publish or perish» zur Botschaft «Publish and flourish». Im Vergleich Mensch – Maus sind beide verblüffend ähnlich, aber auch wieder verschieden, und ihr Vergleich wirkt befruchtend. Beim betroffenen Mensch ist die diabetische Stoffwechsellaage zwar vorhanden, aber dank zusätzlichen Transportern der β -Zellen nicht so ausgeprägt wie bei der Maus. Wie immer, wenn das Resultat von der Vorstellung abweicht, wird es spannend – und die Forschung ist um eine biologische Fragestellung reicher. Die Kooperation beider Gruppen beginnt: Es zeigt sich, dass auch die Knock-out-Mäuse den gleichen Nierendefekt aufweisen, der bei Claudio zu Rachitis, Osteoporose und Kleinwuchs führte. Die Pathogenese des Nierenschadens ist noch unklar, doch lässt sich diese Fragestellung jetzt dank dem Tiermodell experimentell angehen. Wie kommt es ferner, dass bei Mensch und Maus die Glukoserückresorption im Darm trotz fehlendem GLUT2 normal erscheint? Ein weiteres Tummelfeld für Physiologen und Gastroenterologen.

Die Erforschung seltener genetischer Modellkrankheiten erlaubt oft Einsicht in häufigere Krankheiten. So können wir nun die Bedeutung des GLUT2 für die Entstehung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Claudios Verwandten direkt durch einen Glukosetoleranztest studieren. Es wird sich zeigen, ob Überträger der Krankheit eine diabetische Stoffwechsellaage aufweisen, ob also, wie behauptet wurde, die auf die Hälfte reduzierte Glukosetransportkapazität bedeutsam ist oder ob erst der nächste biochemische Schritt in der β -Zelle den Ausschlag gibt.

Die schädliche Gesundheit

Dass eine kranke Mutter den Fetus schädigen kann, ist sattsam bekannt. Rötelnembryopathie, fetales Alkoholsyndrom, AIDS, maternale Phenylketonurie sind einige Beispiele dafür. Die umgekehrte Situation hingegen, dass die Mutter ihr Kind schädigt, gerade weil sie gesund ist, ist aussergewöhnlich – und irritierend.

Die neugeborene Debora hat einen weichen Kopf, weiche Schädelknochen, krumme, kurze Arme und Beine. Die Röntgenbilder zeigen eine Osteoporose und intrauterin entstandene Frakturen, suggestiv für eine «Glas-knochenkrankheit» (Osteogenesis imperfecta) – einzig die diskreten Ablagerungen auf der Knochenhaut weisen auf eine Überfunktion der Epithelkörperchen hin. Die Abklärung bei Debora bringt eine spezielle Konstellation zu Tage: abnorm hohes Blutkalzium bei hochnormalen Spiegeln an Epithelkörperchen-Hormon und eine viel zu geringe Kalziumausscheidung durch die Nieren. Die richtige Diagnose lautet somit «neonataler Hyperparathyreoidismus», bedingt durch einen abnormen Kalzium-Sensor in Epithelkörperchen und Nieren. Es erfolgt die teilweise Entfernung der Drüsen. Innert Wochen pendeln sich die Hormonspiegel auf normale Werte ein, der Knochen wird innert Monaten dicht, die



Foto: Keystone

Eine kleinwüchsige Frau, bekannt als «Lilliputaner», mit ihren zwei Söhnen.

Beine werden nach 2 Jahren gerade, das Kind gedeiht prächtig, von Zeichen der Kalziumvergiftung keine Spur, obwohl das Blutkalzium unverändert hoch bleibt. Es zeigt sich im Verlauf, dass zwar die gewohnte inverse Beziehung von Blutkalzium zum Hormon besteht, dass diese Regulation jedoch auf einem abnorm hohen Kalziumspiegel stattfindet. Der Thermostat ist gleichsam auf einem höheren Niveau eingestellt.

Dem grösseren Teil der entfernten Drüsen bleibt der Formilintod erspart. Stattdessen werden die Zellen mit Enzymen aus dem Organverband gelöst und in Nährlösung mit verschiedenen Kalziumkonzentrationen kultiviert. Es bestätigt sich in vitro, dass die Epithelkörperchen ihre Hormonsekretion erst bei drastisch erhöhtem Blutkalzium unterdrücken, einer Konzentration, bei der Debora nun seit 4 Jahren gedeiht. Tatsächlich weist das Gen, das für den Kalziumsensor

kodiert, bei Debora eine Punktmutation auf, die die Affinität des Sensors zum Kalzium vermindert. Die Pathogenese lautet somit: das normale mütterliche Blut erzeugt im Fetus einen normalen Kalziumblutspiegel. Dieser reicht jedoch nicht aus, um bei den Epithelkörperchen des Fetus mit der erhöhten Kalziumschwelle die Hormonsekretion zu hemmen. Mit den exzessiven Hormonspiegeln löst der Fetus nun seine eigenen Knochen auf. Ist das Kind von der Mutter abgenabelt, stellt sich sein Kalziumgleichgewicht auf höherem Niveau ein, und es erholt sich allmählich von der intrauterin zugezogenen Schädigung. Hätte die Mutter den gleichen harmlosen genetischen Defekt wie ihr Kind, wäre bei ihr das Kalzium ebenfalls erhöht, Debora wäre in utero adäquat versorgt worden und klinisch gesund zur Welt gekommen.

Die genetische Beratung ist dank den gewonnenen Daten einfach: Die Eltern sind ja gesund, das Wiederholungsrisiko für ein weiteres krankes Kind ist also gering. Wird Debora einmal schwanger, wird sie ihre Mutation mit 50 Prozent Wahrscheinlichkeit weitergeben, und ein solcherart «ausgestatteter» Fetus wird dank dem mütterlichen hohen Blutkalzium in Harmonie heranreifen. Bekommt das Kind von der Mutter aber das gesunde Gen, so entsteht die inverse Situation, wie das die Mutter selbst erlebt hat: Beim Fetus werden die Epithelkörperchen mit der normalen Kalziumschwelle durch die hohen Blutkalziumspiegel lahmgelegt – nach der Geburt ist mit einer mehrwöchigen anhaltenden Unterfunktion, also mit gefährlich niedrigen Blutkalziumspiegeln, zu rechnen, die jedoch bis zur Normalisierung des Regelkreises mittels Kalziuminfusion überbrückt werden kann.

Ist die Punktmutation wirklich pathogen und für die abnorme Homöostase bei Debora verantwortlich, oder handelt es sich um einen banalen Polymorphis-

mus? Die molekulargenetischen Befunde müssen immer auf ihre biologische Relevanz geprüft werden. Kochs Postulat (Isolieren, Kultivieren, Infizieren und Reisolieren des gleichen Keimes) kann auf die Molekulargenetik übertragen werden. Es ist bei Debora lückenlos erfüllt: Nachweis der Mutation im Kalziumsensor-Gen, Nachweis ihrer Auswirkung in den mit dem abnormen Gen ausgerüsteten, transfizierten Zellen, Nachweis der abnormen Kalziumschwelle bei den isolierten Drüsenzellen in Kultur und letztlich der Nachweis der gleichen Reaktionsweise bei Debora.

Es besteht nun kein Anlass, sich jetzt bequem zurückzulehnen. Schon drängen sich neue Fragen auf: Wie kommt es, dass die für das hohe Blutkalzium üblichen Vergiftungserscheinungen wie Verstopfung, vermehrter Urinfluss und Durst, Müdigkeit, Depression, bei Debora fehlen? Ist der gleiche Kalziumsensor, abgesehen von Epithelkörperchen und Nieren, auch in anderen Organen exprimiert, und welche Bedeutung hat er dort? Wenn die relativ zu niedrige Kalziumkonzentration der Mutter die fetalen Epithelkörperchen derart stimuliert, warum konnte bei Debora überhaupt ein ganz passables Skelett entstehen? Ab wann wird in der fetalen Entwicklung der funktionelle Regelkreis Kalzium-Epithelkörperchen-Hormon operativ? Wie übt das mutante Gen eine dominante Wirkung auf das normale Gen aus?

Hinsehen lohnt sich

1876 richtet Johann Friedrich Horner, der erste Zürcher Ordinarius für Ophthalmologie, folgenden Appell an die Ärzte: «Wenn die Hausärzte, die zuweilen ja selbst in aufeinanderfolgenden Generationen Familien aufs genaueste durch viele Decennien kennen lernen, solchen Fragen der Vererbung Aufmerksamkeit schenken wollten, es würde sich manches Steinchen von hohem Werthe finden.» Auch heute

hat die klinische Beobachtung und Beschreibung, selbst einer seltenen Kasuistik wie diejenige aus dem Jahr 1949, des späteren Fanconi-Bickel-Syndroms, an Bedeutung nichts eingebüsst. Gewiss, den beiden Klinikern blieb gar nichts anderes übrig, als «nur» zu beschreiben. Doch legten sie damit die Basis für die klinische Entität, stimulierten die Erforschung des Syndroms und ermöglichten eine 50-jährige Kattamnese. Dies ist nicht unwichtig in einer Zeit, in der die Molekulargenetiker wöchentlich mehrere Gendefekte aufdecken, wobei die Forscher vom weiteren Schicksal der Betroffenen und von der klinischen Signifikanz des Befundes oft keine Ahnung haben.

Mutationsanalyse, quo vadis?

Laut Plan der «Human Genome Organization» (HUGO) soll bis zum 30. September 2005 das ganze menschliche Genom aufgeschlüsselt sein, falls ihr nicht schon vorher private Institutionen dank gigantischer Automatisierung und Datenverarbeitung den Rang ablaufen. Die Molekulargenetiker werden dadurch zwar nicht brotlos werden, doch wird die heute so prestigeträchtige Mutationsanalyse in der Medizin einen angemessenen Platz in der gehobenen Routinediagnostik einnehmen. Dank der raschen molekularen Charakterisierung erlaubt sie der Biologie, der Paradedisziplin der Zukunft, funktionelle Studien an definierten Systemen, an Zellen oder am intakten Organismus, an Patienten oder transgenen Tieren vorzunehmen. Dank der Molekulargenetik wird aber die klinische Beobachtung erneuten Aufschwung erleben, und zwar bei der Erarbeitung von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen: Weicht die Beobachtung von der Erwartung ab, wird die Molekulargenetik in der Zukunft wichtige Hinweise auf genetische Heterogenität, digene und multifaktorielle Vererbung, genetische Disposition und Umweltfaktoren liefern können und müssen.