

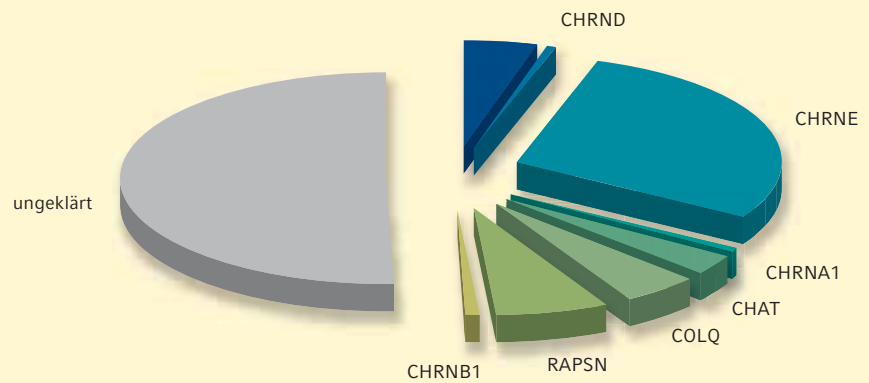
Neuromuskuläre Erkrankungen sind auf Schäden an den Muskeln selbst oder an deren Nervenkontakten zurückzuführen und betreffen alleine in Europa rund 200.000 Patienten. Am Friedrich-Baur-Institut an der Neurologischen Klinik und Poliklinik der LMU werden unter der Leitung von Professor Hanns Lochmüller die verbesserte Versorgung der Patienten, aber auch die Ursachen und möglichen Therapien dieser Leiden erforscht – in einer Vielzahl eigener Projekte sowie im nationalen und europäischen Verbund.

SUSANNE WEDLICH

FORSCHUNG FÜR STARKE PATIENTEN

Wir brauchen eine wirklich lange Leitung, wenn wir uns bewegen wollen. Dieser Befehl geht nämlich vom Gehirn über die Nerven an den betreffenden Muskel. Bei Patienten, die an einer so genannten Myasthenie leiden, ermüden aber die Muskeln bei Belastung, weil die Signalübertragung an der Kontaktstelle zwischen Nerv und Muskel, der Synapse, gestört ist. Doch neben den Myasthenien gibt es noch eine ganze Reihe weiterer neuromuskulärer Erkrankungen, die entweder die Muskeln selbst oder die den Muskel versorgenden Nerven betreffen. Die Folge sind in der Regel chronische motorische Behinderungen, wie eben auch bei den Myasthenien. Wenn die Atem- oder Herzmuskulatur beteiligt ist, können diese Leiden auch tödlich verlaufen. Europaweit sind mehr als 200.000 Menschen, in Deutschland alleine etwa 40.000 Patienten von neuromuskulären Erkrankungen betroffen. Trotzdem stehen lediglich für einige der Leiden effektive, ursächlich wirksame Medikamente zur Verfügung. Denn jede einzelne Erkrankung betrifft jeweils nur eine relativ kleine Gruppe von Patienten – das aber macht die Entwicklung einer Therapie wirtschaftlich unattraktiv für die Pharmaindustrie. „Diese Aufgabe muss dann von anderer Seite übernommen werden, meist in länderübergreifenden Kooperationen“, berichtet Professor Hanns Lochmüller.

Er leitet das nach dem Gründer des Baur-Versands benannte Friedrich-Baur-Institut an der Neurologischen Klinik und Poliklinik der LMU. Im Jahre 1956 gegründet, verschrieb sich diese Einrichtung zunächst der wissenschaftlichen Untersuchung und Therapie der Poliomyelitis, also der Kinderlähmung. Nach der erfolgreichen Einführung der Schluckimpfung aber verschob sich der Fokus: Gefördert durch die Friedrich-Baur-Stiftung verfolgt das Institut gemäß dem Willen des Stifters eine optimierte Versorgung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen und die wissenschaftliche Erforschung der Ursachen und Therapiemöglichkeiten dieser Leiden. Die Myasthenien, also die belastungsabhängigen Muskelschwächen, sind nur ein Beispiel dafür. Juliane Müller, Biochemikerin am Friedrich-Baur-Institut, konnte in Zusammenarbeit mit Professor David Beeson aus Oxford letztes Jahr eine der Ursachen für das Kongenitale Myasthenie Syndrom, kurz CMS, identifizieren. Darunter fallen alle angeborenen Myasthenien – denen also ein genetischer Defekt zugrunde liegt. Die in diesen Fällen betroffenen Synapsen heißen auch motorische oder neuromuskuläre Endplatten. Signale aus dem Gehirn werden mit ihrer Hilfe von den Nervenzellen auf die Muskelzelle übertragen. Das Neuron gibt dann den Neurotransmitter Azetylcholin in den synaptischen Spalt ab, über den der Botenstoff auch zur Muskelzelle diffundiert. Dort kann das Azetylcholin an die passenden Rezeptoren andocken und auf diesem Weg eine Muskelkontraktion auslösen. Anschließend wird das Molekül durch das Enzym Azetylcholinesterase abgebaut und unwirksam gemacht. „Bei allen Myasthenien sind nach bisherigem Kenntnisstand



▲ Die Grafik zeigt die von Hanns Lochmüllers Team identifizierte Verteilung der Gendefekte bei mehr als 400 Familien mit der erblichen Form von Myasthenie (kongenitales myasthenes Syndrom). Die neueste Entdeckung, das so genannte DOK7-Gen, ist dunkelblau.

die Nervenzellen und die Muskeln gesund – betroffen ist immer nur die Synapse“, berichtet Hanns Lochmüller. „Die bekannteste und häufigste der belastungsabhängigen Muskelschwächen etwa, die Myasthenia gravis, ist eine Autoimmunerkrankung. Im Patienten blockiert dann der eigene Körper in einer Abwehrreaktion die Azetylcholin-Rezeptoren.“ Dann aber kann der Botenstoff Azetylcholin nicht mehr binden und auch keine Signalübertragung mehr stattfinden. Ähnlich in den Symptomen, aber mit genetischer Ursache verlaufen die Kongenitalen Myasthenen Syndrome. Auch bei diesen Erkrankungen zeigt sich bei den Betroffenen eine schnelle Ermüdbarkeit bei wiederholten Bewegungen. Am Morgen und nach Ruhepausen haben sich die Kräfte meist regeneriert, aber nach wenigen wiederholten Bewegungen sind die Muskeln wieder erschöpft. Weil ein genetischer Defekt zugrunde liegt, treten diese Leiden oft bereits bei der Geburt oder in den ersten Lebensjahren in Erscheinung. Betroffen sind dann meist die Muskeln in den Extremitäten, dem Rumpf, dem Hals, den Augen und im Gesicht – und zwar in einem charakteristischen Muster. Für die Patienten ist eine frühe Diagnose so wichtig, weil fast alle Formen der Erkrankung behandelt werden können, wenn auch nicht gleich gut. Das verabreichte Medikament muss zur molekularen Ursache des Leidens passen, um wirken zu können. Im schlimmsten Fall lösen die Substanzen sonst eine Verschlechterung der Symptome bis hin zur Atemlähmung aus. Neun Gene waren bereits bekannt, die CMS auslösen können. „Wir haben uns über mehrere Jahre rund 300 Familien mit erblicher Myasthenie angesehen“, so Hanns Lochmüller. „Davon hatte etwa die Hälfte Mutationen in den neun bereits bekannten Genen. Bei der anderen Hälfte konnten wir aber viele Patienten mit Mutationen im Gen DOK7 identifizieren, das bis dahin gar nicht als möglicher Kandidat erwogen worden war.“

WICHTIGE EINBLICKE IN DEN PROZESS DER SYNAPSENBILDUNG

Es gibt bereits Hinweise, dass das wichtigste der bisher zur Verfügung stehenden Medikamente auch den Patienten mit Defekten in DOK7 hilft. „Der Effekt hält aber leider meist nicht sehr lange an“, sagt Hanns Lochmüller. „Wir können den betroffenen Patienten jetzt aber wenigstens eine exakte Diagnose und entsprechende Beratung anbieten – und zwar bevor Symptome auftreten. Es gibt auch schon Medikamente für Myasthenie-Patienten, die gezielter ausgewählt werden können, wenn die Krankheitsursache bekannt ist.“ Die neuen Ergebnisse sind aber nicht nur medizinisch, sondern auch wissenschaftlich außerordentlich interessant. Sie liefern nämlich wichtige Einblicke in den Prozess der Synapsenbildung. Denn von Patienten mit Defekten in DOK7 ist bekannt, dass bei ihnen nicht die eigentliche Signalübertragung durch Azetylcholin gestört ist. Vielmehr sind die Synapsen der Betroffenen weniger differenziert ausgebildet und kleiner als normal. „Es gibt Hinweise, dass Dok7 mit anderen Proteinen interagiert und auf diesem Weg mit der Synapsenbildung zu tun hat“, meint Hanns Lochmüller. „Dafür aber scheint es essentiell zu sein. Denn Mäuse ohne Dok7 überleben nicht. Wahrscheinlich verfügen die Patienten über ein verkürztes Protein



◀ In den Labors des Friedrich-Baur-Instituts wird die menschliche Erbsubstanz von Patienten mit Muskelerkrankungen untersucht.

mit Restfunktion, das die anfängliche Synapsenbildung nicht verhindert. Möglicherweise beeinflusst es nur deren Reifung oder Aufrechterhaltung – was zumindest erklären würde, warum die Erkrankung in der Regel nicht schon vor der Geburt, sondern irgendwann zwischen den ersten Tagen und dem dritten Lebensjahrzehnt ausbrechen kann.“ Aber nicht nur der Zeitpunkt des Krankheitsbeginns ist flexibel: Obwohl die meisten Patienten einen typisch schwerfälligen Gang und eine Muskelschwäche in den Augenlidern zeigen, können die sonstigen Symptome stark variieren. In einer weiteren internationalen Kooperation untersuchte Hanns Lochmüller deshalb die klinischen und molekulargenetischen Daten von 14 Patienten mit insgesamt 13 verschiedenen Defekten in DOK7. „Es hat sich gezeigt, dass diese Veränderungen zu den wichtigsten genetischen Ursachen der Kongentialen Myasthenen Syndrome gehören“, so der Mediziner. „Darüber hinaus unterscheiden sich die klinischen Daten dieser Leiden auch deutlich von jenen mit anderen zugrunde liegenden genetischen Defekten.“

UNTERSCHIEDLICHE VARIANTEN NEUROMUSKULÄRER ERKRANKUNGEN

Doch nicht bei allen neuromuskulären Erkrankungen sind – wie bei den Myasthenien – die Synapsen zwischen den Nervenzellen und den Muskeln betroffen. Als Myopathien etwa bezeichnet man eine Reihe ganz unterschiedlicher Leiden, denen eine primäre Erkrankung des Muskels zugrunde liegt. Ein Beispiel dafür sind die Muskeldystrophien, eine Gruppe von genetisch bedingten, fortschreitenden Leiden des Muskels, die in jedem Lebensalter auftreten können. Auch wenn verschiedene Ursachen vorliegen können, ist allen Muskeldystrophien eine sich verschlimmernde Schwäche des Muskels und dessen zunehmender Abbau gemein, wenn auch mit stark unterschiedlichem Verteilungsmuster und Schweregrad. Seit etwa 20 Jahren ist das wichtigste Gen bekannt, das in defektem Zustand eine Muskeldystrophie auslösen kann. In diesem Fall wird nämlich das Produkt des Dystrophin-Gens nicht oder in nicht ausreichender Menge produziert: Dieses Dystrophin-Protein ist aber nötig, um die Membran zu stabilisieren, welche die Muskelfasern umgibt. Ohne das Protein reißt die schützende Hülle, der Muskel wird abgebaut und in Fett- oder Bindegewebe umgewandelt. Diese wichtigste Variante der Muskeldystrophien ist die Duchenne-Muskeldystrophie. Dabei ist das Dystrophin-Gen, das manchmal auch Duchenne-Gen genannt wird, defekt. Von Duchenne betroffen sind fast ausschließlich Jungen. Das lässt sich damit erklären, dass das Dystrophin-Gen auf dem X-Chromosom liegt. Dieser Teil der menschlichen Erbsubstanz liegt bei Frauen zweifach vor, bei Männern aber nur in einfacher Kopie. Ist also ein Gen auf dem X-Chromosom bei einem Jungen defekt, kann dieses Defizit nicht ausgeglichen werden: Die Erkrankung bricht aus. Bei Mädchen dagegen wird dies in den meisten Fällen verhindert, weil sie auf dem zweiten X-Chromosom in der Regel eine gesunde Kopie des betreffenden Gens tragen, das den Ausfall des defekten Gegenstücks kompensieren kann. Das Leiden zeigt sich zumeist schon im Kleinkindalter mit einer Schwäche und dem Schwund der Muskeln des Beckens und der Oberschenkel sowie einer Verkürzung der Achillessehne. Der Muskel-

► Das Bild zeigt Behälter (Cups), in denen sich Erbmateriale (DNA) in wässriger Lösung befindet, das aus Zellen von Patienten mit Muskelerkrankungen gewonnen wurde. Dieses wird dann für genetische Untersuchungen herangezogen.



abbau schreitet rasch voran und endet mit dem Tod, wenn die Atem- und Herzmuskulatur ebenfalls degenerieren. Die Lebenserwartung von Männern mit Duchenne beträgt selten mehr als 40 Jahre, häufig liegt sie deutlich darunter. Denn eine ursächliche Therapie gibt es noch nicht. „Dabei ist in Deutschland etwa einer von 3.500 Jungen betroffen“, berichtet Hanns Lochmüller. „Das macht Duchenne zur häufigsten Variante der Muskeldystrophien, zur häufigsten muskulären Erkrankung im Kindesalter – und zur häufigsten tödlichen X-chromosomalen Erkrankung des Menschen überhaupt.“ Nicht zuletzt deshalb rief er als einer von zwei Initiatoren und Koordinatoren das Muskeldystrophie-Netzwerk, kurz MD-NET, ins Leben. Das ist eines der vom Bundesministerium für Bildung und Forschung seit 2003 geförderten Netzwerke für seltene Erkrankungen. In MD-NET haben sich Ärzte und Wissenschaftler aus ganz Deutschland zusammengeschlossen, deren spezielles Interesse der Erforschung von Muskeldystrophien gilt. „Ziel des Netzwerkes ist, besser zu verstehen, wie Muskeldystrophien entstehen, die Diagnosemöglichkeiten zu verbessern und effektive Therapien zu entwickeln“, erläutert Hanns Lochmüller. „Am Friedrich-Baur-Institut beherbergen wir dafür die Koordinationszentrale des MD-NET. Daneben führen wir unter anderem auch ein Forschungsprojekt zu bestimmten Myopathien, eine Untersuchung zur molekularen Therapie von Muskeldystrophien sowie eine klinische Studie zur Duchenne-Muskeldystrophie durch.“ Seit Anfang dieses Jahres nun ist MD-NET als deutscher Partner in ein neu gegründetes europäisches Netzwerk eingebunden. TREAT-NMD schließt 21 Partner aus elf europäischen Ländern zusammen, um die Versorgung und Behandlung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen zu verbessern. Das Projekt wird von der Europäischen Gemeinschaft mit zehn Millionen Euro gefördert. „Am Friedrich-Baur-Institut werden wir für dieses Projekt eigene Strukturen schaffen“, so Hanns Lochmüller. „Sie sollen dazu beitragen, standardisierte Biomaterialien von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen für Forschungszwecke zur Verfügung zu stellen.“ Denn nur so können neue Therapieansätze, die sich in der Zellkultur bewährt haben, auf ihre Wirksamkeit hin getestet werden.

Prof. Dr. Hanns Lochmüller ist seit 2003 Professor für Neurologie und Molekulare Neurogenetik. Er leitet das Friedrich-Baur-Institut an der Neurologischen Klinik und Poliklinik der LMU.
hanns.lochmueller@med.uni-muenchen.de
<http://www.baur-institut.de>

