

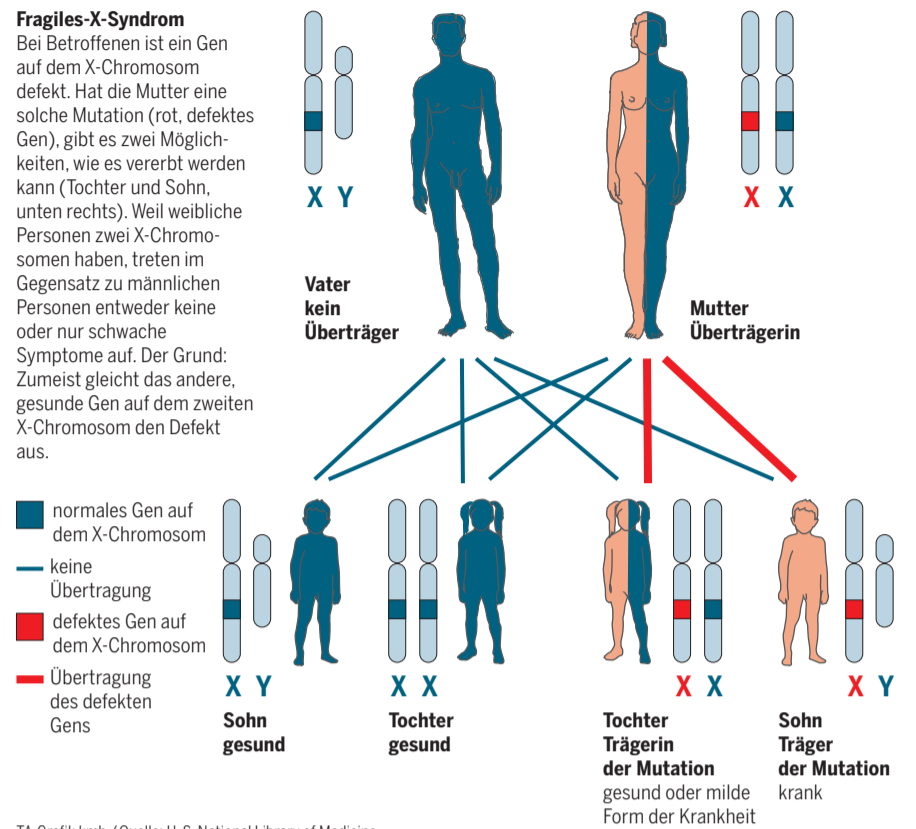
## Wissen



Ein Patient mit dem Fragiles-X-Syndrom nimmt in den USA an einer klinischen Studie teil. Foto: Rich Addicks (AP)

### Fragiles Erbgut

Beispiel, wie eine Mutter die Krankheit auf ihre Kinder übertragen kann



# Gesucht: Pille gegen geistige Behinderung

In ersten klinischen Versuchen testen Forscher einen Wirkstoff, der die Symptome des Fragiles-X-Syndroms lindern soll. Bisher glaubte man, genetisch verursachte Hirnstörungen liessen sich unmöglich rückgängig machen.

#### Von Barbara Rey

«Ich darf meinem Sohn immer noch nicht direkt ins Gesicht schauen», sagt Verena Bosshard\* aus dem Kanton Zürich. Dann würde er seinen Kopf sofort zur Seite drehen. Als sie damals, vor 27 Jahren, ein paar Monate nach seiner Geburt bemerkt habe, dass etwas nicht stimme, habe der Kinderarzt sie gar nicht ernst genommen.

Erst im Alter von 15 Monaten hatte ein Spezialist am Kinderspital bei dem kleinen Bub die Krankheit anhand seines äusseren Aussehens erkannt und zur Sicherheit eine Blutuntersuchung gemacht. Die Diagnose lautete Fragiles-X-Syndrom, eine vererbte geistige Behinderung. «Das war für mich und meinen Mann ein Schock», erinnert sich Verena Bosshard. Sie habe das Gefühl gehabt, jemand habe mit dem Hammer auf ihren Kopf geschlagen.

#### Defektes Gen

Das Fragiles-X-Syndrom ist eine der häufigsten genetisch bedingten Formen für eine geistige Behinderung. Nach Schätzungen ist im Durchschnitt ungefähr einer von 4000 Buben und eines von 10000 Mädchen betroffen. Ursache dafür ist eine genetische Veränderung auf dem X-Chromosom (siehe Grafik).

Die Behinderung kann in ihrer Schwere sehr unterschiedlich sein und von leichten Lernschwierigkeiten bis zu schwergradiger kognitiver Beeinträchtigung mit einem geringen Intelligenzquotienten reichen. Viele der Patienten mit Fragiles-X-Syndrom haben zudem

Sprachstörungen, Aufmerksamkeitsdefizite, epileptische Anfälle oder Autismus-ähnliche Charakterzüge.

«Ich habe eine gewisse Zeit gebraucht, mich von der Vorstellung eines gesunden Kindes zu verabschieden und ein behindertes Kind anzunehmen», erinnert sich Verena Bosshard. Es sei ein Prozess gewesen, eine Art Trauerarbeit. Doch heute würde sie ihn, so wie er ist,

### Bisher dachte man, dass es nicht möglich ist, eine genetisch verursachte Störung im Gehirn rückgängig zu machen.

mit all seinen Schwächen und Stärken, nicht mehr hergeben wollen. Ihr Sohn könne zwar immer noch nicht richtig lesen und schreiben, verblüffe sie aber stets von neuem über sein grosses Interesse an Themen aus Politik und Sport. Zudem sei er meist gut gelaunt und sehr kontaktfreudig.

Auch sie habe erst lernen müssen, nicht nur von einer Therapie zu anderen zu rasen, sondern auch wieder Mutter zu sein, betont Verena Bosshard. Am Anfang habe sie das Verhalten ihres Sohnes oft nicht verstanden, sei mit der Situation überfordert gewesen und habe dabei auch Fehler gemacht. Inzwischen wisse sie, dass man zum Beispiel spontane Änderungen des sonst üblichen Alltagsablaufs nicht direkt mit ihm bespre-

chen könne. Stattdessen rede sie mit ihrem Mann darüber, sodass ihr Sohn das Gespräch nur mithöre. Dann fühle er sich nicht überrumpelt und könne aus der Distanz sogar Vorschläge machen, wie man es machen könne.

#### Wirkstoff hemmt Rezeptor

Bei Patienten mit dem Fragiles-X-Syndrom ist das FMRI-Gen defekt, wodurch auch das entsprechende Protein an den Enden der Nervenzellen im Gehirn nicht produziert wird. Dies hat zur Folge, dass die Kommunikation zwischen den Nervenzellen gestört ist. Dort, wo das Geschehen im Gehirn aus dem Gleichgewicht geraten ist, soll nun ein Wirkstoff in die chemische Signalverarbeitung eingreifen und spezifisch einen Glutamat-Rezeptor hemmen.

«Bisher dachte man, dass es nicht möglich ist, eine genetisch verursachte Störung im Gehirn rückgängig zu machen», sagt die Genetikerin Anita Rauch von der Universität Zürich. Doch die ersten Resultate seien ermutigend und hätten gezeigt, dass sich zumindest einige Defizite durch die Gabe einer Tablette ausgleichen lassen.

Die beiden Schweizer Pharmafirmen Roche und Novartis haben vor kurzem erste klinische Versuche mit einem Medikament begonnen beziehungsweise bereits abgeschlossen, bei dem die jeweils eingesetzte Substanz den gestörten Glutamatstoffwechsel im Gehirn wieder ins Lot bringen soll. Laut Novartis hat sich bei einigen der paar Dutzend Patienten das Verhalten verbessert. Die

Firma warnt aber vor übertriebenen Hoffnungen.

Auch der Pharmakonzern Roche ist mit seinem Präparat - ursprünglich als Angsthemmer getestet - vorangekommen. In einer ersten Studie, durchgeführt von der Firma Neuropharm, wurde nach einmaliger Verabreichung des Medikaments gemäss Angaben von Roche bei einigen Patienten eine gute Verträglichkeit und erste Hinweise auf eine positive Wirkung beobachtet, wie zum Beispiel verbesserten Augenkontakt. Denn die Vermeidung von Blickkontakten ist bei Betroffenen mit dem Fragiles-X-Syndrom stark ausgeprägt. Grössere Studien mit einem verbesserten Wirkstoff haben nun begonnen.

#### Fortschritt in der Diagnostik

«Es ist erstaunlich», sagt Anita Rauch, «dass man jetzt schon so weit ist.» Denn das dafür zuständige Gen sei erst 1991 entdeckt worden. Dies habe auch die Diagnostik sehr erleichtert, da man zuvor lediglich in Zellkulturen bei einem Teil der Patienten anhand einer Lücke im X-Chromosom auf das Syndrom schliessen konnte.

Das FMRI-Gen befindet sich auf dem langen Arm des X-Chromosoms. Am Anfang des Gens liegt eine sich immer wiederholende Sequenz von DNA-Bausteinen, die in ihrer Länge von einer Person zur anderen stark variieren kann. Bei einigen Leuten ist sie viel länger als normal und stellt bereits eine Vorstufe zur Mutation dar. Zumeist wissen die Personen davon nichts, weil sie noch keine

Symptome aufweisen. Erst wenn eine gewisse Länge der sich wiederholenden Sequenz überschritten ist, kommt es zur Mutation. Das heisst, dass das Gen ausgeschaltet wird. Eine Mutation, sowie auch ihre Vorstufe, wird von Generation zu Generation weitergegeben.

Vor allem männliche Patienten, die eine solche Mutation geerbt haben, fallen zum Teil auch äusserlich mit einem schmalen Gesicht, vorspringender Stirn, abstehenden und grossen Ohren sowie einem hervorstehenden Kinn auf. Weil bei Mädchen zumeist nur auf einem X-Chromosom ein krankhaftes Gen liegt, kann das gesunde Gen auf dem zweiten X-Chromosom die Symptome zumeist lindern oder ganz ausgleichen.

«Bei uns in der Familie hatte es vorher niemand gehabt», sagt Verena Bosshard. Doch wie sich durch eine Analyse im Labor nachträglich herausstellte, sei sie die Überträgerin gewesen. Dies sei für sie ein zweiter Schock gewesen. Noch immer könne ihr Sohn es nicht ertragen, wenn man ihn direkt ansehe. Dennoch reagiere er äusserst empfindsam und merke etwa schon von weitem, dass sie gerade Kopfschmerzen habe. Er sei eine Bereicherung für die Familie, so wie er jetzt sei. Dass er durch eine Pille plötzlich anders werden würde, sei im Moment schwer vorstellbar. Es wäre quasi ein anderer Sohn. Dennoch wäre sie prinzipiell für eine solche Arznei, weil sie ihm helfe, sich besser im Leben und der Gesellschaft zurechtzufinden.

\*Name von der Redaktion geändert.

## Medizinisches Kabinett

### Der Fischer, der zu langsam ruderte

Der 28-Jährige hatte als Fischer vor der indischen Küste bei Kerala gearbeitet. Doch dann musste er seinen Job aufgeben. Er konnte nicht mehr richtig rudern, genauer gesagt: Er fiel ständig aus dem Takt.

Vier bis fünf Männer fahren dort jeweils in einem Boot auf die See hinaus und kämpfen dabei gegen starke Strömungen und hohe Wellen an. Der 28-jährige Mann hatte seit fünf Jahren zunehmend Mühe mitzuhalten. Nach der Beugung konnte er seine Arme nicht schnell genug wieder strecken für den nächsten Ruderschlag. Deshalb arbeitete er jetzt in einem Strassenshop.

#### Die Schilddrüse war schuld

Beim Arzt sollte der Patient die Finger des Untersuchenden mehrfach hintereinander kurz drücken. Und siehe da: Er bekam Mühe, sie wieder loszulassen - typisches Zeichen einer Myotonie. Bei diesen meist geerbten Muskelkrankhei-

ten können sich die Skelettmuskeln nach der Anspannung nur langsam wieder entspannen. (Dem Laien fällt es eventuell beim Händeschütteln auf: Die fremde Hand löst sich langsamer als gewohnt.)

Der Laborwert eines Enzyms, das Muskelschäden anzeigt, war bei dem 28-Jährigen ebenfalls deutlich erhöht. Was der Arzt auch untersuchte - es deutete alles auf eine Myotonie hin. Wäre da nicht die Flüssigkeitsansammlung im Herzbeutel gewesen, die bei der Ultraschalluntersuchung zutage kam. Das

#### Scurrile Fälle

Immer am Samstag auf der «Wissen»-Seite



passte nicht zu einer reinen Muskel-erkrankung. Aber zu einem kleinen Organ im Hals: Die Schilddrüse hatte den ehemaligen Fischer seinen Job gekostet, wie sich herausstellte. Die Werte der Schilddrüsenhormone im Blut waren viel zu niedrig. Diese lebenswichtigen Hormone spielen in allen Geweben eine Rolle. Sie erhöhen die Muskelkraft, verbessern die Reaktionsfähigkeit der Nerven und steigern den Grundumsatz. Fehlen sie, schläft der Mensch ab. Er denkt langsamer, und sein Gedächtnis lässt ihn immer öfter im Stich. Die Haare werden spröde, die Haut wird teigig, das Herz schlägt langsamer. Die Körperfunktionen werden «runtergefahren».

#### Symptome fehlen häufig

Oft klagten Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion über Verstopfung und darüber, dass sie zugenommen hätten. Und sie frieren schnell. Manche haben auch - vermeintlich - rheumatische Be-

schwerden. Zur Flüssigkeitsansammlung im Herzbeutel kann es kommen, weil die feinen Kapillaren mehr Eiweiss aus dem Blut ins Gewebe übertreten lassen. Dieses Eiweiss wiederum zieht Wasser nach. Schwierig kann die Diagnose sein, weil manche, häufig ältere Patienten nicht dem typischen Bild entsprechen. Sie haben nur wenige Symptome und werden deshalb fälschlicherweise als depressiv oder dement abgestempelt oder wegen «rheumatischer» Beschwerden behandelt.

Bei dem 28-Jährigen waren zum Beispiel die Muskelreflexe normal, die sonst meist verlangsamt sind. Trotzdem war der Kranke seine Beschwerden bald nach dem Arztbesuch los. Er bekam Schilddrüsenhormone zum Einnehmen. Und fand schliesslich wieder Arbeit als Fischer im Ruderboot. Martina Frei

Quellen unter: [www.medizinischeskabinett.tages-anzeiger.ch](http://www.medizinischeskabinett.tages-anzeiger.ch)

## Die Hausaufgabe (31)

Herr Raser hat von der 120 Kilometer langen Strecke nach Bern bereits die Hälfte hinter sich. Weil er mehrmals im Stau stecken blieb, hat er dies nur mit einer durchschnittlichen Geschwindigkeit von 40 Kilometer pro Stunde geschafft. Nun hat er freie Fahrt und kann das Gaspedal durchdrücken. **Welche Durchschnittsgeschwindigkeit muss er auf der zweiten Hälfte der Fahrt einhalten, damit er auf einen Durchschnitt von 80 Kilometer pro Stunde für die ganze Fahrt kommt?**

**Lösung am nächsten Samstag!**  
Lösung von letzter Woche: Arbeitsweg = x [km], 5 min = 1/12 [h]; x [km]/60 [km/h] - x [km]/75 [km/h] = 1/12 [h]. Die Gleichung mit dem kleinsten gemeinsamen Vielfachen (kgV) der drei Nenner multiplizieren: 5x - 4x = 25; x = 25 [km]

Die Hausaufgabe (31) wurde uns freundlicherweise eingesandt von Werner Gubser, wohnhaft in Fehraltorf. Herzlichen Dank!

[diehausaufgabe@tages-anzeiger.ch](mailto:diehausaufgabe@tages-anzeiger.ch)