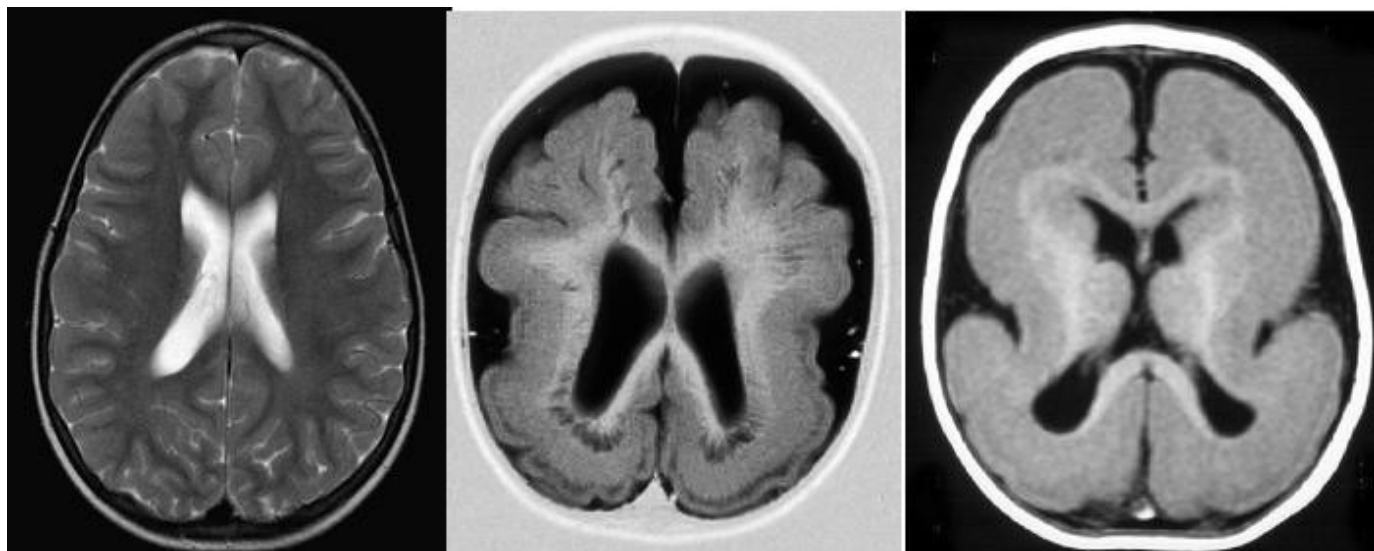


Wenn Neuronen sich verlaufen

Wie fragil ist doch der Mensch. Eine einzige Genmutation reicht aus, und seine Schaltzentrale, das Gehirn, entwickelt sich falsch. Privatdozentin Dr. Deborah Morris-Rosendahl und ihr Team von der Universitätsklinik Freiburg untersuchen unterschiedlich schwere genetisch bedingte Missbildungen des Gehirns, die mit dem Sammelbegriff Lissenzephalie bezeichnet werden. Die Wissenschaftler bieten nicht nur den Service einer klinischen Diagnostik, sondern erforschen auch die Ursachen der Krankheit. Und das hilft in Zukunft vielleicht auch zu verstehen, wie die Milliarden von Nervenzellen im gesunden Gehirn ihren richtigen Platz finden.

Ein glattes Gehirn – das hört sich erst mal nicht so schlecht an. Fehlen die Windungen im Kortex, die die äußerste Hirnschicht so aussehen lassen wie eine Walnuss, läuft jedoch fast nichts mehr richtig glatt, im Gegenteil. Schwere geistige Störungen, motorische Behinderung, erhöhte Epilepsiegefahr und dazu eine stark eingeschränkte Lebenserwartung – Patienten, die unter einem geglätteten Gehirn, der so genannten Lissenzephalie, leiden, sind auf volle Pflege angewiesen. „Die Lissenzephalie ist eine furchtbare Krankheit, die hauptsächlich Kinder betrifft“, sagt die Biologin Deborah Morris-Rosendahl vom Institut für Humangenetik der Universitätsklinik Freiburg. Das Leiden ist nicht heilbar. Trotzdem ist es wichtig, seine Ursachen zu verstehen. Zum einen, weil sie einiges darüber verraten, wie sich das menschliche Gehirn im Normalfall entwickelt. Zum anderen, weil das Wissen den betroffenen Eltern der Patienten helfen kann.

Chaotisches Wanderverhalten



Zwei unterschiedliche Grade der Lissenzephalie: Ein normales Gehirn im MRT (links), ein Gehirn mit einer reduzierten Zahl von Windungen (Mitte), und ein vollständig glattes Gehirn.

© PD Deborah Morris-Rosendahl

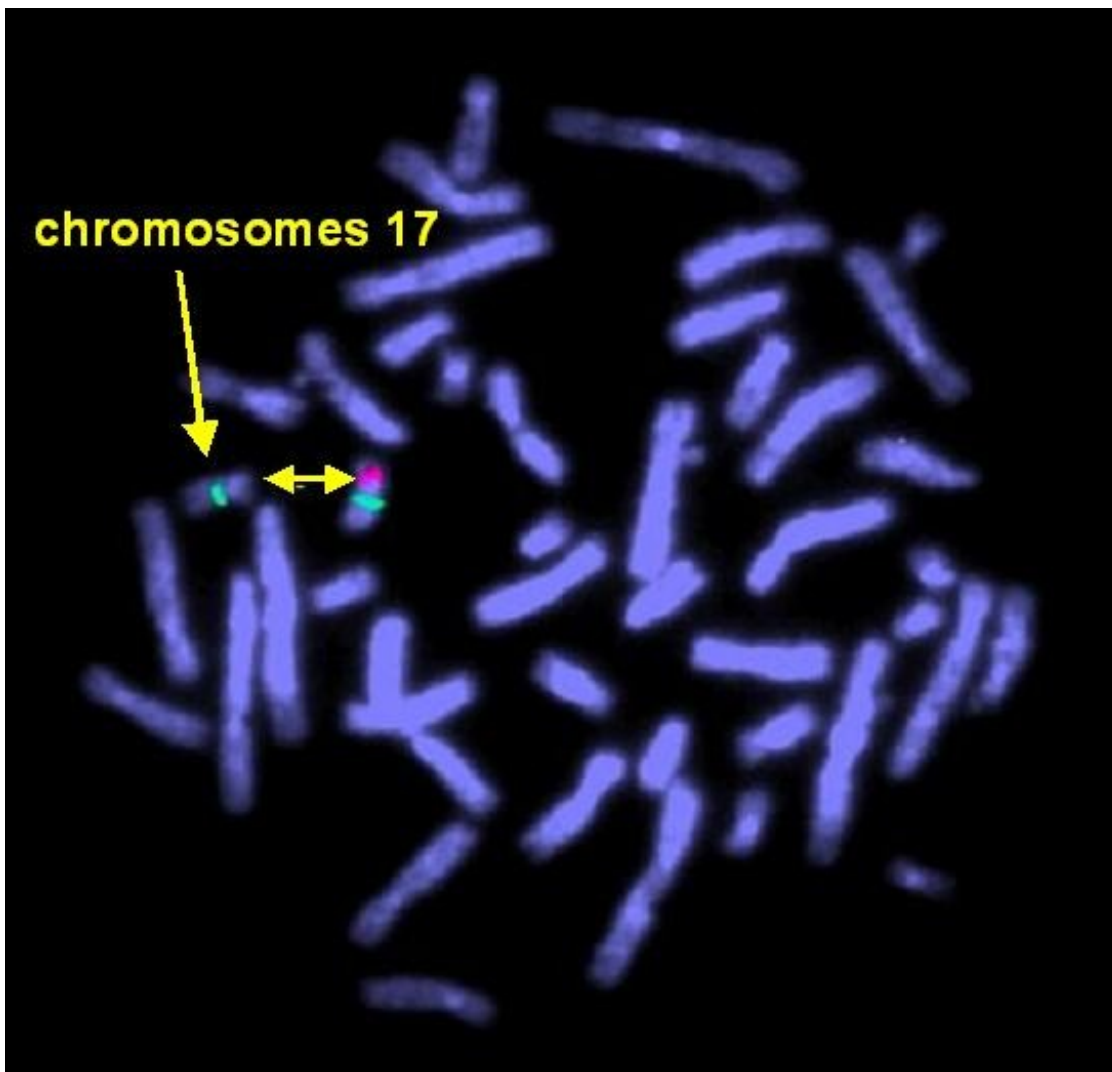
„Kennen wir die genetischen Fehler, die zur Lissenzephalie führen, dann können wir den Eltern eine Pränataldiagnostik anbieten und somit feststellen, ob ihre nächsten Kinder auch gefährdet sein könnten“, sagt Morris-Rosendahl. Mehr als 12 Gene sind heute bekannt, die mit der Lissenzephalie in Verbindung stehen. Unterschiedliche Mutationen in den entsprechenden DNA-Sequenzen führen zu unterschiedlich ausgeprägten Missbildungen des Kortex. Bei einigen Patienten fehlen nur eine oder zwei der Gehirnwindungen, bei anderen fehlen alle. Oft mischen sich die Symptome auch mit anderen, zum Beispiel einem insgesamt zu kleinen Gehirn, mit einem zu kleinen Kleinhirn oder einem falsch ausgebildeten Corpus callosum, der die zwei Gehirnhälften verbindet. „Eine unserer Hauptaufgaben besteht darin, die konkreten Missbildungen auf dem MRT-Bild eines Patienten mit dessen Genotyp in Verbindung zu bringen“, sagt Morris-Rosendahl. „Dadurch können wir bei vielen neuen Patienten aufgrund der MRT-Bilder vorhersagen, welche Gene mutiert sein könnten.“

Neben der Diagnostik interessiert die Biologin und ihre Mitarbeiter, wie die Lissenzephalie entsteht. Die Entwicklung des Gehirns lässt sich grob in drei Phasen unterteilen: Zunächst müssen sich die Vorläuferzellen der Neuronen vermehren, um ausreichend Gewebe zu produzieren. Dann wandern die Nervenzellen von ihren Entstehungsorten im Inneren des Gehirns nach außen, wo sie die äußerste Schicht, den Kortex, bilden sollen. Schließlich müssen sie sich in den richtigen Unterschichten einfinden und mit anderen Zellen in Verbindung treten. Lange nahm man an, dass bei der Lissenzephalie ausschließlich das zweite Stadium, also die neuronale Wanderung, gestört sei. Vier bekannte Lissenzephalie-Gene codieren für Proteine, die für das Zellskelett wichtig sind. Fallen sie aus oder funktionieren sie nicht mehr richtig, dann kann sich dieses Stützgerüst aus Proteinrohren, den so genannten Mikrotubuli, nicht mehr korrekt ausbilden und dynamisch verändern. Dadurch verlieren Neuronen ihre Beweglichkeit und bleiben im wahrsten Sinne des Wortes auf der Strecke.

Unerforschte Gendefekte

„Heute wissen wir, dass einige der bekannten Gene auch für die erste Entwicklungsphase des Gehirns wichtig sind“, sagt Morris-Rosendahl. „Außerdem sind auch die Endfortsätze der Nervenzellen betroffen. Wahrscheinlich gibt es also auch Störungen bei der Kontaktaufnahme zwischen Neuronen während des dritten Entwicklungsstadiums.“ Ein Beispiel für die gestörte erste Phase liefern Mutationen im Gen PFAH1B1 (auch LIS1 genannt). Dieses Gen codiert für ein mikrotubuliassoziiertes Protein, das die Funktionsweise der Microtubuli beeinflusst. Das kommt nicht nur beim Wanderverhalten der Zellen zum Tragen, sondern auch, wenn sich das Zellskelett während der Zellteilung der neuronalen Vorläuferzellen zur sogenannten Mitosespindel umbildet. Die Mitosespindel hilft, die verdoppelten Chromosomen sauber auf die zwei Tochterzellen aufzuteilen und die Kernteilung zu organisieren. Ist dieser Vorgang gestört, teilen sich die neuronalen Vorläufer in der falschen Ebene. Es gibt dann insgesamt nicht genug Neuronen und ein etwas kleineres Gehirn.

„Je mehr wir verstehen, was die für die Lissenzephalie wichtigen Gene eigentlich machen, desto besser verstehen wir auch, wie das Gehirn sich im Normalfall entwickelt“, sagt Morris-Rosendahl. „Diese Grundlagen zu erforschen ist uns genauso wichtig, wie die klinische Diagnostik zu



Auf einem Chromosom des Chromosomenpaares Nummer 17 fehlt das Gen Liss1, das rosa markiert ist. Die grüne Markierung dient zur Kontrolle der Färbung an sich.

© PD Dr. Deborah Morris-Rosendahl

verbessern.“ Die Freiburger Wissenschaftler werden deshalb besonders hellhörig, wenn sie Proben von Patienten bekommen, die keine Mutation in den bisher bekannten Genen aufweisen. Dann suchen sie im Genom nach anderen Erbfaktoren, die mutiert sein könnten. Vier interessante Chromosomenabschnitte haben sie in jüngster Zeit entdeckt, in denen relevante Gene liegen könnten. Werden sie in diesen Regionen fündig, dann möchten sie die Funktion der entsprechenden Gene im gesunden Gehirn aufklären. Ein solcher Fund könnte aber auch den Eltern der Lissenzephalie-Patienten zugute kommen, denn dann werden die differentielle und die Pränataldiagnostik noch genauer.

Fachbeitrag

10.03.2009

mn

BioRegion Freiburg

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

PD Dr. rer. nat. Deborah Morris-Rosendahl
Institut für Humangenetik
Universitätsklinik Freiburg
Breisacher Str. 33
D-79106 Freiburg i. Br.
Tel.: +49-(0)761/270-7027 (-7028)
Fax: +49-(0)761/270-7041
E-Mail: [deborah.morris-rosendahl\(at\)uniklinik-freiburg.de](mailto:deborah.morris-rosendahl(at)uniklinik-freiburg.de)

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Neurowissenschaften