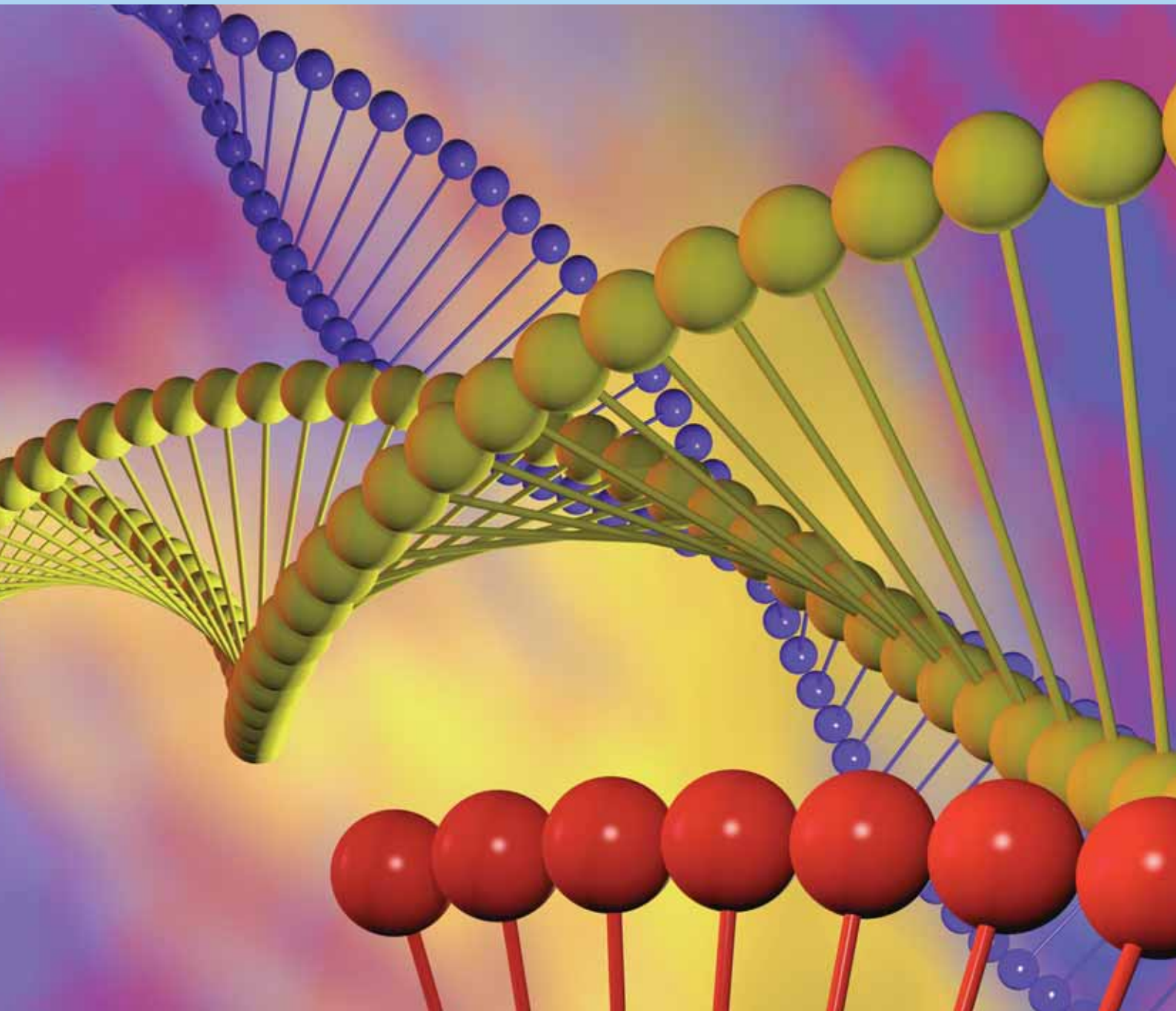


MS *in focus*

Ausgabe 8 • 2006

- Genetik und Vererbungsaspekte von MS



multiple sclerosis
international federation

Redaktion

Multiple Sclerosis International Federation

Der Verband MSIF führt durch die Förderung der Forschung zum besseren Verstehen und einer verbesserten Behandlung von MS sowie durch die Verbesserung der Lebensqualität von MS-Patienten die weltweite MS-Bewegung an. Bei dieser Aufgabe profitiert MSIF von der einzigartigen Zusammenarbeit mit den nationalen MS-Gesellschaften, den medizinischen Fachleuten und dem internationalen Wissenschaftsbetrieb.

Unsere Ziele sind:

1. Unterstützung der Entwicklung effektiver nationaler MS-Gesellschaften
2. Austausch von Wissen, Erfahrung und Informationen über MS
3. Globaler Beistand für die internationale MS-Gemeinschaft
4. Förderung der Forschung für das Verstehen, die Behandlung und die Heilung von MS

Gestaltet und hergestellt von

Cambridge Publishers Ltd
275 Newmarket Road
Cambridge
CB5 8JE
UK

+44 (0)1223 477411
info@cpl.biz
www.cpl.biz

issn1478467x

© MSIF

Chefredakteurin Nancy Holland, EdD, RN, MSCN, Vizepräsidentin, Klinische Programme, National Multiple Sclerosis Society, USA.

Redaktion und Projektleitung Michele Messmer Uccelli, BA, MSCS, Fachbereich für Sozial- und Gesundheitsforschung, Italian Multiple Sclerosis Society, Genua, Italien.

Leitende Redakteurinnen Cecilia Neher, MBA, und Lucy Hurst, BA, MRRP, Informations- und Kommunikationsmanagerinnen, Multiple Sclerosis International Federation.

Redaktionsassistentin Chiara Provasi, MA, Projektkoordinatorin, Fachbereich für Sozial- und Gesundheitsforschung, Italian Multiple Sclerosis Society, Genua, Italien.

Mitglied des MSIF Berichtsvorstands Prof. Dr. Jürg Kesselring, Vorsitzender des Internationalen Medizin- und Wissenschaftsvorstands der MSIF, Vorsitzender des neurologischen Fachbereichs, Rehabilitationszentrum Valens, Schweiz.

Mitglieder der Redaktion

Guy Ganty, Leiter der Abteilung für Sprech- und Sprachtherapie, Fachbereich Pathologie, Nationales Zentrum für Multiple Sklerose, Melsbroek, Belgien.

Katrin Gross-Paju, PhD, Estnisches Zentrum für Multiple Sklerose, Zentralklinik West-Tallinn, Tallinn, Estland.

Marco Heerings, RN, MA, MSCN, Krankenpflegeausbilder, Universitätsklinik Groningen, Groningen, Niederlande.

Kaye Hooper, BA, RN, RM, MPH, MSCN, Krankenpflegeberaterin USA/Australien.

Martha King, Leiterin der Verlagsabteilung, National Multiple Sclerosis Society, USA.

Elizabeth McDonald, MBBS, FAFRM, RACP, Medizinische Leiterin, The Nerve Centre, MS Australia (NSW/VIC).

Chloe Neild, BSc, MSc, Verlagsleiterin, MS Society of Great Britain and Northern Ireland.

Elsa Teilimo, RN, UN-Linguistin, finnische Vertreterin, Internationales Komitee für Personen mit MS.

Brief der Herausgeberin



Letztes Jahr traf die Redaktion von MS in focus die wichtige Entscheidung, eine Ausgabe des Magazins dem Thema Genetik zu widmen. Die Gene und MS sind ein kompliziertes Thema und für viele Menschen mit MS und ihre Familien von Bedeutung.

Zwar ist die vollständige Geschichte der Rolle der Genetik bei MS immer noch nicht ganz entschlüsselt, jedoch hat die Forschung in den letzten Jahren bereits große Fortschritte gemacht. Dieser Fortschritt wird Ihnen hier präsentiert, in einem Format, das eine Antwort auf grundlegende Fragen über MS, Gene und genetische Faktoren bieten soll.

Bei der Zusammenstellung dieser Ausgabe haben wir einige der renommiertesten MS-Wissenschaftler auf der Welt mit einbezogen. Dank ihrer Mitarbeit erhielten wir ein vollständiges Bild der bisher bekannten Erkenntnisse, und konnten erkennen, wohin das Wissen auf diesem Gebiet uns in Zukunft führen wird. In Anbetracht dessen hoffen wir, dass Sie es zu schätzen wissen, dass die Zusammenstellung des Fachwissens der wichtigsten Forschungsgruppen weltweit eine beachtliche Leistung war. In der Tat ist eine solche Kombination von Fachwissen bisher unerreicht!

Professor Alastair Compston von der University of Cambridge unterstütze uns aktiv bei der Zusammenstellung dieser Ausgabe von MS in focus, und wir danken ihm ganz herzlich für seine Unterstützung bei der Klärung von Fragen, auf die wir Antwort suchten, sowie beim Finden der Experten, die wir eingeladen haben, an dieser Ausgabe mitzuwirken. Ohne die Mitarbeit von Professor Compston hätten wir diese komplexe Aufgabe niemals meistern können. Weiterhin möchte ich mich im Namen der Redaktion bei den Mitwirkenden bedanken, die sich trotz ihrer vielen Verpflichtungen bereiterklärten, Teil dieser sehr wichtigen Ausgabe unseres Magazins zu werden.

Schließlich möchte ich noch anmerken, dass wir das Thema Gene und MS als sehr komplex ansehen, und daher ein Glossar auf Seite 27 zusammengestellt haben, um den Leserinnen und Lesern beim Verstehen der Informationen behilflich zu sein. Wir hoffen, dass es Ihnen von Nutzen ist.

Ich freue mich auf Ihre Kommentare.

Michele Messmer Uccelli, Herausgeberin

Inhalt

Einführung in die Genetik und MS	4
Verständnis der Genetik von MS	7
Die Herausforderungen bei der Untersuchung von Genen	10
Fortschritt in der Genetik und MS	11
Gene, MS und Familien	13
Genetische Studien über MS bei Kindern	16
Teilnahme an einer MS-Genetikstudie	17
Geographischer Einfluss: MS-Genetik in Japan	19
Ergebnisse der Online-Umfrage	20
Antworten auf Ihre Fragen	22
Interview mit Professor Maria Giovanna Marrosu	23
Besprechungen	25
Nützliche Begriffe der Genetik	27

Die nächste Ausgabe von *MS in focus* befasst sich mit dem Thema Pflege und MS. Senden Sie Ihre Fragen und Briefe an michele@aism.it oder an c/o Michele Messmer Uccelli, Italian MS Society, Via Operai 40, Genova, Italia 16149.

Erklärung der Redaktion

Der Inhalt von MS in focus stützt sich auf fachliches Wissen und Erfahrung. Die Redaktion und die Autoren sind bestrebt, relevante und aktuelle Informationen zu liefern. Die in MS in focus gelieferten Informationen stellen keinen Ersatz für den Rat, die Verordnung oder die Empfehlung von Ärzten oder anderen Gesundheitsexperten dar. Für spezifische persönliche Informationen konsultieren Sie bitte Ihren Arzt oder Pfleger. Spezielle Produkte oder Leistungen werden von MSIF weder anerkannt, noch gebilligt oder empfohlen, sondern MSIF stellt lediglich Informationen zur Verfügung, um Menschen bei ihrer eigenen Entscheidungsfindung zu unterstützen.

Einführung in die

Alastair Compston, Fachbereich für
Klinische Neurowissenschaften,
Universität Cambridge, UK

Warum gerade ich? Menschen mit MS müssen sich oft fragen, welche unsichtbaren und unhörbaren Faktoren dafür verantwortlich sind, dass die Krankheit eine Person betrifft, eine andere jedoch nicht, eine Gruppe von Menschen, eine andere jedoch nicht, und einen Teil der Welt, die anderen jedoch nicht. Die Antwort liegt im genetischen Aufbau von einzelnen Personen und bestimmten ethnischen Gruppen. Was genau sind diese Gene, wie funktionieren sie, und können sie repariert werden?

Diese und andere Fragen werden in dieser Ausgabe von *MS in focus* behandelt, in der Vertreter der führenden internationalen Forscherteams erklären, warum ein Verständnis der genetischen Grundlage der Anfälligkeit für MS wichtig ist, wie dieses Wissen in verschiedenen Teilen der Welt zusammengetragen wird, welche Fragen noch offen sind, und was dieses Wissen für Menschen mit MS bedeutet.

Ungefähr eine Person von fünf (20 Prozent) mit MS hat jemanden in der Familie, der ebenso betroffen ist. Da nur ungefähr einer von fünfhundert Menschen in der Bevölkerung an MS erkrankt, ist diese Rate höher, als dass sie zufällig sein könnte. Alles deutet darauf hin, dass ein erhöhtes Risiko von der Verwandtschaft abhängt, und nicht von einem engem Kontakt während der Kindheit. Zum Glück ist das tatsächliche Risiko für den einzelnen Verwandten ziemlich gering. Warum soll man sich also die Mühe machen, die genetische Geschichte zu entwirren?

Die Erkenntnis, warum manche Menschen ein höheres Erkrankungsrisiko haben als andere, trägt nicht unmittelbar etwas zur Lösung des Problems bei, sondern der Hauptnutzen dürfte in den



Teströhrchen mit dem gesamten menschlichen Genom. Insgesamt enthalten diese Röhrchen die gesamte DNA, die in einer menschlichen Zelle vorkommt, und können daher als menschliche Genbank bezeichnet werden. Genbanken wurden im Allgemeinen für Informationen an das Humangenomprojekt verwendet.

Anhaltspunkten liegen, die wir durch das Verständnis dessen erlangen, was mit dem Gehirn und dem Rückenmark von MS-Patienten passiert. Bis vor kurzem war der Versuch, Anfälligkeitsgene zu bestimmen, außerordentlich schwierig. Heute kann

Genetik und MS



das Problem dank der sich entwickelnden Technologie systematisch angegangen werden, wobei die Chancen für eine Lösung des Problems gut stehen.

Die Gene sind Codes oder Nachrichten, die sämtliche Merkmale bestimmen, durch die eine Person sich von einer anderen unterscheidet. Sie arbeiten allein oder in Gruppen. Durch eine komplexe Abfolge von Ereignissen werden diese genetischen Codes in die Proteine umgewandelt, aus denen sämtliche Zellen und Gewebe bestehen. Die meisten dieser Gene weisen personenbezogene Abweichungen auf. Einige

Gene sind defekt und ergeben defekte Proteine, dies ist jedoch bei MS wahrscheinlich nicht der Fall: es wird eher vermutet, dass betroffenen Personen leichte Abweichungen aufweisen, die Polymorphismen genannt werden, die völlig gesunde Gene sind, welche jedoch – zufälligerweise – schlecht zusammenpassen, so dass die normalen Abläufe der Zellen, besonders die, die das Immunsystem des Körpers sowie das Gehirn und das Rückenmark bilden, fast unmerklich verändert werden.

Sobald diese Zusammenstellung schlecht zueinanderpassender Gene zufällig im Genom (ein vollständiger Satz DNA) einer Person aufeinander trifft, liegt es nahe, dass einige oder alle dieser Faktoren in einer Familie durch die normalen Mechanismen der Vererbung geteilt werden. Anders gesagt, wenn ein bestimmtes Gen zu MS beiträgt, und zwei Personen in einer Familie an dieser Krankheit leiden, dann ist es wahrscheinlich, dass diese beiden Personen dieselben risikobehafteten Teile des Genoms geerbt haben. Die genetischen Folgen können auch durch Vergleiche zwischen Personen mit MS und Menschen, die nicht an MS leiden, aufgedeckt werden.

Diese Ausgabe von *MS in focus* beschreibt, wie medizinische Wissenschaftler mit MS-Patienten zusammenarbeiten, besonders mit denen, bei denen MS in der Familie liegt, um zu versuchen, die Gene zu finden und zu entschlüsseln, welche die Anfälligkeit erhöhen. Aus verschiedenen Gründen können nur langsam Fortschritte erzielt werden, und viele Fragen sind noch offen. Worauf soll die Suche gerichtet werden, und wie soll sie organisiert werden? Vor dem Humangenomprojekt war es sinnvoll, vernünftige Kandidaten aus der zunehmenden Liste bereits identifizierter Gene herauszusuchen. Das Rätselraten war nicht besonders erfolgreich, obgleich mit Hilfe dieses Ansatzes herausgefunden werden konnte, dass HLA (auch als „Haupthistokompatibilitätskomplex“

oder MHC bezeichnet) ein (wahrscheinlich das wichtigste) Gen für die Anfälligkeit für MS enthält. HLA-Proteine kommen an der Oberfläche sämtlicher Körperzellen vor. Sie agieren als Bestätigungssignal an das Immunsystem, dass die Zelle Teil des Körpers ist und nicht angegriffen werden sollte.

Das Humangenomprojekt bietet nun eine stark verbesserte Möglichkeit für Fortschritte. Das Projekt hat jedes einzelne der 30.000 Gene ermittelt und entschlüsselt, die wir alle besitzen, und hat damit begonnen, die Unterschiede zu beschreiben, die zwischen einzelnen Personen auftreten, so dass eine systematische Suche durchgeführt werden kann. Wir sind vielleicht von der Fülle von Informationen überwältigt, die uns die modernen Datenanalysetechniken bieten, jedoch werden derzeit auch Methoden zur Analyse dieser Daten zu einer umfassenderen Sicht auf die Erkrankung entwickelt.

Wer kann am meisten zu diesen Forschungen beitragen? Es mussten Entscheidungen darüber getroffen werden, ob die Antworten schneller kommen, wenn man mit Familien arbeitet, in denen mehrere MS-Fälle auftreten, oder wenn man sich auf Menschen konzentriert, die an der Krankheit leiden, egal ob sie in deren Familie vorkommt oder nicht. Beides kann hilfreich sein, aber auf verschiedene Arten.

Kann man die Gene nach ihrer Entschlüsselung auch reparieren? Es gibt keine Möglichkeit einer Gentherapie, die darauf abzielt, ein völlig neuen Satz "besserer" Polymorphismen einzusetzen. Es handelt sich dabei auf jeden Fall um gesunde Gene, die vermutlich in vielerlei anderer Hinsicht ausgezeichnete Arbeit leisten.

Sind es nur die risikobehaftete Gene, welche die Krankheit auslösen? Eindeutig nein: dies sind völlig gesunde Strukturen, und die Anfälligkeit, oder das Risiko, ist einfach nur was es ist; es muss noch etwas anderes passieren, das die Auswirkungen dieser Gene auslöst. Es sind die Auslöser, wahrscheinlich aus der Umwelt wie z. B. ein Virus, die den eigentlichen Krankheitsprozess auslösen.



James D. Watson und Francis Crick, die in den 1950er Jahren die Struktur der DNA entdeckten, wofür sie 1962 den Nobelpreis erhielten. Diese Arbeit bildete die Grundlage für das Humangenomprojekt.

Manchmal unterstellt der Gedanke eines genetischen Risikos eine Schuld. Woher kommen diese Gene? Die Anfänge von MS liegen im Dunkeln, die Krankheit scheint jedoch bei Nordeuropäern verbreiteter zu sein als bei anderen Völkern, besonders bei den Skandinaviern. Die Schuld für die Verbreitung der Gene, die das Risiko erhöhen, wurde den Wikingern gegeben. Vielleicht haben diese wirklich dazu beigetragen, vermutlich gehörten diese Gene jedoch zu ihren Vorfahren und tauchten nicht einfach so aus dem Nördlichen Nebel auf.

Dies ist also ein Rätsel, das reif für seine Lösung ist. In den nächsten Jahren sollen mehrere internationale Forschungsgruppen erneut das menschliche Genom überprüfen, wobei es sehr wahrscheinlich ist, dass einige, wenn nicht sogar alle der Gene gefunden werden, die zu einer Anfälligkeit für MS beitragen. Die neuen Erkenntnisse werden wahrscheinlich noch mehr über die Krankheitsmechanismen enthüllen, und uns vielleicht dabei helfen, spezielle Behandlungen auf die Personen abzustimmen, die am besten darauf ansprechen. Die Erkenntnisse werden das Puzzle vervollständigen und es ermöglichen, das Gesamtbild von MS noch leichter zu lesen, zu verstehen und zu lösen.

Verständnis der Genetik von MS

Graeme Stewart, Westmead Hospital, Sydney, und Trevor Kilpatrick, Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Australien

Multiple Sklerose ist eine komplexe Erkrankung, die nicht nur durch eine einzige Ursache begründet wird, sondern von vielen Faktoren beeinflusst wird. Genetische oder erbliche Faktoren sind wichtig, jedoch spielt auch die Umweltbelastung eine Rolle. Dies unterscheidet MS von sogenannten „einfachen“ genetischen Erkrankungen, bei denen die Krankheit durch ein Defizit in einem einzigen Gen verursacht wird. Am vererbten Risiko für MS sind wahrscheinlich mehrere Gene beteiligt (vielleicht 5-10), die miteinander sowie mit Umweltfaktoren interagieren. Die Forschung zur Genetik von MS umfasst daher die Suche nach Genen, die zur Anfälligkeit und/oder zur Schwere und anderen Aspekten der Erkrankung beitragen. In der jüngeren Vergangenheit hat sich die Genetikforschung auch auf die Untersuchung vererbter Abweichungen bei der Reaktion auf Behandlungen ausgedehnt (Pharmakogenetik).

Woher weiß man, dass Gene bei MS eine wichtige Rolle spielen?

Seit vielen Jahre ist klar, dass nahe Verwandte einer Person mit MS ein höheres Krankheitsrisiko haben, und je näher sie genetisch verwandt sind, desto höher ist das Risiko. Nicht blutsverwandte Familienmitglieder (wie Ehemann oder Ehefrau) weisen kein erhöhtes Risiko auf, die Kinder aus Ehen, bei denen beide Elternteile MS haben, sind jedoch einem besonders hohen Risiko ausgesetzt. Eine große Studie mit MS-Patienten, die im Alter von weniger als einem Jahr adoptiert wurde, zeigte eindeutig, dass das Risiko zum



Foto: mit freundlicher Genehmigung vom Institut für Immunologie & Allergie-Forschung, Westmead Millennium Institute.

größten Teil auf genetische Faktoren zurückzuführen ist und nicht auf die Umwelt.

In den 1970er Jahren gab es einen Durchbruch mit der Entdeckung eines starken Zusammenhangs zwischen MS und Genen, welche die Immunzellfunktion steuern, bekannt als HLA-Gene. Bei Menschen nordeuropäischer Herkunft besitzen ungefähr 60 Prozent mit MS dieselbe Art des HLA-Gens, eine Art, die nur bei 20 Prozent der Gesamtbevölkerung vorkommt. Diese Beziehung zwischen MS und einem genetischen Marker sowie andere Verbindungen bilden einen wichtigen Teil davon, was wir mit "Genetik der MS" bezeichnen. Mit dem Humangenomprojekt, das zu einer vollständigen Entschlüsselung der menschlichen Chromosomen führt, und mit den Technologiefortschritten für eine zügige Typisierung vieler Gene befassen sich viele Forschungsgruppen weltweit an der Genetikforschung.

Wie erfolgt der genetische Einfluss?

Gene enthalten Informationen, die wir von unseren Eltern erben, und diese Informationen werden zu Bildung von Proteinen verwendet. Proteine sind Bausteine aller lebenden Zellen: manche liefern grundlegende Baumaterialien, andere steuern die Aufschlüsselung von Energiequellen und Abfallprodukten; manche agieren als wichtige Botenstoffe, manche erkennen und zerstören Bakterien und Viren, und andere sind Hauptregulatoren, welche die Aktivität der Gene und deren Fähigkeit zur Produktion anderer Proteine steuern.

Eine Anfälligkeit für bestimmte Erkrankungen, insbesondere diejenigen, die direkt von den Eltern auf das Kind übertragen werden können, tritt auf, wenn abnormale Gene entweder im Spermium oder in den

Eiern kopiert werden und daher zur Beibehaltung der Expression abnormal funktionierender Proteine und damit zu Erbkrankheiten führen. Im Falle von MS und anderen komplexen Erkrankungen ist es wahrscheinlicher, dass kaum merkliche Veränderungen in der Struktur und Funktion einer Verbindung von Proteinen maßgeblich sind, und nicht eine verheerende Mutation bei einem einzigen Protein. Diese Verbindungen erhöhen das Risiko einer Erkrankung, stellen jedoch nicht die einzige Ursache dar. Umweltfaktoren spielen ebenso eine Rolle.

Viele der durch Gene produzierten Proteine üben ihren Einfluss nicht isoliert aus, sondern als Teil von Bahnen, ähnlich wie Zahnräder in einem Fließband. Wie in der Industrie ist es möglich, ein einzelnes, kleines Problem auszugleichen; wenn an einer Bahn jedoch mehrere aufeinander folgende Defizite auftreten, oder alternativ Defizite sowohl in den Primär- als auch Sekundärbahnen, dann kommen die offenkundigeren Anfälligkeiten zum Vorschein; im Wesentlichen kommt es zu einem Vervielfältigungseffekt. Wenn des Weiteren Defizite bei den regulierenden Proteinen bestehen, so üben diese aller Wahrscheinlichkeit nach entweder Einfluss auf mehrere Punkte in einer einzigen Bahn oder in mehreren Bahnen aus.

Unterschiedliche Anfälligkeit für komplexe Erkrankungen bei Individuen ist eine Folge genetischer Vielfalt, die von zwei Hauptfaktoren abhängt. Erstens ist der genetische Aufbau eines Kindes eine Mischung dessen, was jedes seiner Elternteile zur Verfügung stellt. Zweitens können Teile der DNA, die von einem der Elternteile stammen, vertauscht werden oder zu dem Zeitpunkt, an dem sich Spermata oder Eier bilden, neu kombiniert werden, was potentiell zu noch größerer Vielfalt führt. Mehr als eine geringfügige Abweichung bei einer Genkodierung für ein bestimmtes Protein kann zu einer erhöhten Anfälligkeit führen. Zusätzlich könnten verschiedene Kombinationen geringfügiger Abweichungen in verschiedenen Genen entweder in einer einzigen Bahn oder in sich gegenseitig beeinflussenden Bahnen die Anfälligkeit erhöhen. Diese Einflüsse können auch bei einem bestimmten Zelltyp oder zwischen sich gegenseitig beeinflussenden Zellen ausgeübt werden. Es können zum Beispiel Abweichungen am Werk sein,



Wissenschaftler sind der Meinung, dass geringe Sonneneinstrahlung in der Kindheit Einfluss auf die Anfälligkeit für MS haben könnte.

entweder in den Immunzellen oder in den Zellen innerhalb des Gehirns oder des Rückenmarks, die sie bekämpfen. Dies würde erklären, warum keine genetische 'Unterschrift' die Anfälligkeit für MS überträgt. Dies erklärt ebenfalls, warum komplexe Erkrankungen wie MS normalerweise nicht direkt von den Eltern auf das Kind übertragen werden, sondern statt dessen durch die einzigartige genetische 'Mischung' gesteuert werden, die jeder beliebige Mensch hat.

Warum wird so viel Forschung zur Genetik von MS betrieben?

Die Suche nach den MS-Genen ist wichtig, weil ihre Entdeckung entscheidende Informationen darüber bringen wird, welche biologischen Mechanismen die Erkrankung beeinflussen. Dies wird zu einem besseren Verständnis über die Ursachen von MS führen, sowie zur Entwicklung neuer Ansätze für Behandlung und Prävention. Es besteht die echte Hoffnung, dass in Zukunft Gentests die Wahrscheinlichkeit eines Nutzens (oder Nebenwirkungen) einer bestimmten Behandlung vorhersagen können und dadurch eine besser auf jede



Person abgestimmte Behandlungswahl unterstützen. Bei anderen Erkrankungen wird dies bereits durchgeführt, auch wenn diese Verfahren noch in den Kinderschuhen stecken.

Welche Gene eignen sich für eine Untersuchung bei MS am besten?

Mit vielleicht 5-10 Genen unter den 30.000 bekannten Genen des menschlichen Genoms scheint die Suche vielleicht unmöglich. Das derzeitige Wissen über MS hilft jedoch den Forschern, sich auf bestimmte Gengruppen zu konzentrieren.

Es wird vermutet, dass MS ein Beispiel für eine Autoimmunerkrankung ist, eine Gruppe von Erkrankungen, die auftreten, wenn das Immunsystem – das für den Schutz gegen Bakterien und Viren von außerordentlicher Bedeutung ist – fälschlicherweise die körpereigenen Gewebe angreift. Bei MS richtet sich dieser Angriff auf das Gehirn und das Rückenmark. Es ist daher wahrscheinlich, dass Gene, welche die Anfälligkeit für MS verändern, Gene zur Steuerung der Immunzellen enthalten, die diesen Angriff auslösen. Gene, die den Schädigungsgrad am Nervensystem und dessen Reparaturleistungsfähigkeit beeinflussen, sind wahrscheinlich ebenso beteiligt.

Gibt es Beispiele dafür, wie Gene und die Umwelt sich gegenseitig beeinflussen können?

Eine aktuelle Hypothese besagt, dass geringe Sonnenbestrahlung in der Kindheit bei Personen eine Veranlagung für MS schaffen könnte. Diese Veranlagung kann durch herabgesetztes Vitamin D erfolgen, das normalerweise in der Haut durch UV-Strahlung gebildet wird. Vitamin D dämpft bekanntermaßen die Immunreaktionen. Es ist denkbar, dass der genetische Einfluss in diesem Fall durch Varianten des Rezeptorproteins für Vitamin D oder anderer Proteine entstehen könnte, die bei der Bindung von Vitamin D an diesen Rezeptor aktiviert werden. Dies würde zu einer individuellen Abweichung beim Grad der Anpassung des Immunsystems führen, die durch ein bestimmtes Maß an Sonnenbestrahlung und Produktion von Vitamin D erfolgt. Dadurch könnten Unterschiede im genetischen Aufbau dazu beitragen, bei einer einigermaßen gleichen Belastung durch einen Umweltauslöser, wie zum Beispiel geringe Sonnenbestrahlung, bei einer größeren Bevölkerungsgruppe die individuelle Anfälligkeit festzustellen.

Künftige Ausrichtungen für die Genetik der MS

Die Genetik der MS ist kein einfaches Phänomen, das durch die Analyse einiger weniger Personen erklärt werden kann. Angesichts der Wahrscheinlichkeit, dass mehrere Gene beteiligt sind, von denen jedes eine kleine Wirkung bringt und keines kausal bei allen betroffenen Personen beteiligt ist, ist klar, dass Studien mit vielen Tausenden MS-Patienten sowie abgestimmte Kontrollen mit einem ähnlichen ethnischen Hintergrund erforderlich sind, um die Gene für die Anfälligkeit für MS zu entdecken. Die Durchführung solcher Studien erfordert einen enormen Aufwand, der die Anwerbung von Teilnehmern umfasst, die Beurteilung der genetischen Zusammensetzung jedes der vielen Tausenden neu kombinierten Segmente oder Haplotypen, die in jeder Person vorkommen, gefolgt von einer detaillierten statistischen Analyse. Trotz dieser Herausforderungen müssen wir weiterhin versuchen, dieses genetische Puzzle zu lösen, um grundlegende Fortschritte bei unserem Verständnis von MS zu erzielen. Forschungsgruppen in vielen Ländern auf der ganzen Welt arbeiten zu diesem Zweck zusammen.

Die Herausforderungen bei der Untersuchung von Genen

Jorge R. Oksenberg, PhD und Stephen L Hauser, MD, Fachbereich für Neurologie, University of California, San Francisco, USA

Foto: Stacy J. Caillier, UCSF MS-Genetikgruppe



Das Verständnis der genetischen Wurzeln von MS hat das Potential, die grundlegenden Mechanismen der Erkrankung aufzudecken, und diese Erkenntnisse werden ohne Zweifel zu neuen und effektiveren Möglichkeiten für die

Behandlung und vielleicht auch Vorbeugung der Erkrankung führen.

Forschungsstudien lassen stark vermuten, dass Gene nicht nur einen Einfluss darauf haben, wer ein Risiko für die Erkrankung an MS trägt, sondern sich auch auf Faktoren wie das Alter beim Einsetzen der Symptome, den Schweregrad, das Fortschreiten und die Reaktion auf Medikamente auswirkt. Für diese Art von Untersuchungen sehen wir wichtige Folgerungen voraus. Zum Beispiel kann die künftige genetische Profilierung die Neurologen dabei unterstützen, einzelnen Personen genau auf sie zugeschnittene Therapien und Disease-Management-Strategien anzupassen.

Der genetische Aspekt von MS wurde bereits vor Ende des neunzehnten Jahrhunderts erkannt, jedoch war das Fortschreiten der Erkenntnisse über die Rolle der Gene für die Erkrankung langsam und scheint sich außerhalb der Reichweite eines einzigen Forschungsteams zu befinden. Angesichts der Vielschichtigkeit der biologischen Mechanismen, die zu MS führen, erfordert die Lösung dieses Problems auf eine sinnvolle und maßgebliche Weise die Entwicklung enger

Partnerschaften zwischen Forschungsgruppen, um eine kritische Masse multidisziplinären Fachwissens auf verschiedenen Gebieten zu erhalten, einschließlich Neuropathologie, Genetik, Statistik, Mathematik, Genealogie, Epidemiologie und Molekularbiologie. Auch wenn es eine enorme Aufgabe ist, herauszufinden, welche Gene beteiligt sind und was sie bewirken, dürften die neusten methodologischen Fortschritte und ein verbessertes Verständnis sowohl der Pathologie von MS als auch der zugrunde liegenden Struktur des menschlichen Genoms in nächster Zukunft wahrscheinlich zu Antworten führen.

Die Übertragung genetischer Informationen aus dem Labor in die klinische Umgebung kann ebenfalls Probleme bereithalten. Wenn zum Beispiel das Gen, das laut Forschung am Krankheitsprozess beteiligt ist, mehrere und unterschiedliche wichtige Funktionen im Organismus hat, ist es vielleicht schwierig zu manipulieren oder zu bekämpfen, da dies eventuell mehr Schaden als Nutzen bringt. Wenn das Gen jedoch weniger wichtig für die normale physiologische Funktion ist, dann könnte man nach Chemikalien oder natürlichen Molekülen suchen, die es blockieren oder neutralisieren. Man könnte auch therapeutische Antikörper entwickeln, zum Beispiel solche, die das unerwünschte Produkt neutralisieren würden.

Das kurz-, mittel- und langfristige Ziel der gesamten genetischen Forschung ist es, die Auswirkungen von MS zu reduzieren und das grundlegende Wissen, das wir uns aneignen, zur Verbesserung unserer Fähigkeiten zur Prävention, Diagnose, Behandlung und Heilung von MS anzuwenden.

Fortschritt in der Genetik und MS

Stephen Sawcer, Universität Cambridge, Fachbereich für Klinische Neurowissenschaften, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK, und Mark Daly, Massachusetts General Hospital, Boston, und The Broad Institute of Harvard und MIT, Cambridge, Massachusetts, USA

Die Beobachtung, dass genetische Faktoren die Anfälligkeit für MS beeinflussen, hat berechtigterweise zu enormen Anstrengungen zur Entschlüsselung der verantwortlichen Gene geführt, da die Erkennung dieser Gene fast sicher zu den Mechanismen führt, die für die Erkrankung verantwortlich sind. Logischerweise wird erwartet, dass diese Erkenntnisse tiefgreifende und vorteilhafte Auswirkungen haben, die es uns letztendlich ermöglichen, MS zu verlangsamen, zu heilen oder sogar vorzubeugen.

Die bisher wichtigste Entdeckung aufgrund dieser Bemühungen ist die Identifizierung der Verbindung zwischen MS und den „Humanen Leukozyten-Antigenen“ (HLA). Diese Antigene sind Proteine, die an der Oberfläche von Zellen vorkommen und eine wichtige Rolle bei dem Prozess spielen, der es dem Immunsystem ermöglicht, gesunde Zellen von denen zu unterscheiden, die entfernt werden müssen, weil sie zum Beispiel aus einem fremden Organismus stammen, mit Viren infiziert sind oder Krebs entwickeln.

Die sechs wichtigsten Antigene sind bekannt als HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQA1 und -DQB1. Wie alle Proteine sind diese Antigene durch ein spezielles Gen kodiert, und interessanterweise liegen die Gene für diese sechs Proteine alle sehr nah beieinander auf dem Chromosom Nummer 6. Jedes dieser Antigene kann viele verschiedene Formen haben, die leicht unterschiedlichen zugrunde liegenden DNA-Sequenzen entsprechen. Es gibt zum Beispiel mehr als 500 verschiedene Formen von HLA-B (das variabelste bekannte Gen). Wissenschaftler bezeichnen verschiedene Versionen desselben Gens als „Allele“, und würden daher sagen, dass es mehr als 500

verschiedene bekannte Allele für das HLA-B Gen gibt, wobei jedes eine etwas andere Form des HLA-B Proteins kodiert.

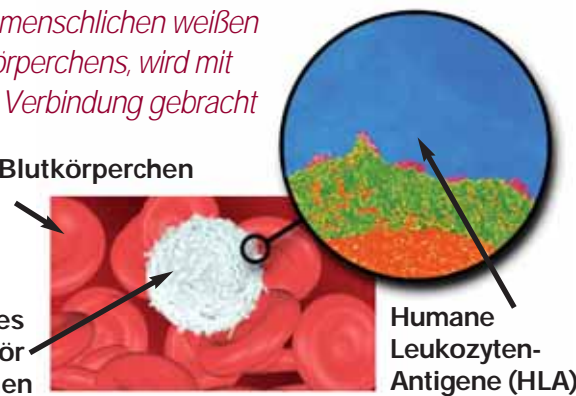
Bei jedem dieser sechs Gene hat ein Individuum jeweils ein Allel von seiner Mutter und seinem Vater geerbt. Der spezielle Satz mit 12 Allelen (zwei für jedes Gen), der zu einem Individuum gehört, stimmt höchstwahrscheinlich nicht mit dem eines zweiten Individuums überein, es sei denn, sie sind verwandt. Ärzte bezeichnen diesen speziellen Satz Antigene, der durch die geerbten Allele bestimmt wird, als „Gewebetyp“ einer Person. Wenn jemand ein Transplantat benötigt, so sagen die Ärzte, dass sie „den Gewebetyp abstimmen“ müssen, was bedeutet, einen Spender mit demselben Satz Antigene zu finden. Wenn das Gewebe nicht passt, so erkennt das Immunsystem des Empfängers den unterschiedlichen Satz Antigene, weist das Organ als fremd zurück und stößt es ab.

Es hat sich herausgestellt, dass manche dieser Antigene bei Menschen mit MS häufiger vorkommen als in der allgemeinen Bevölkerung. Die stärkste

HLA, hier an der Oberfläche eines menschlichen weißen Blutkörperchens, wird mit MS in Verbindung gebracht

Rote Blutkörperchen

Weißes Blutkörperchen



Humane Leukozyten-Antigene (HLA)

Verbindung wird mit Allel 15 des HLA-DRB1 Gens gesehen, einem sehr häufigen Allel, das bei 1 von 4 Personen in Großbritannien vorkommt (25 Prozent der Bevölkerung). Daher besitzen in Großbritannien, das eine Bevölkerung von ungefähr 60 Millionen hat, ungefähr 15 Millionen Menschen dieses HLA-Allel. Unter den 60.000 Menschen in Großbritannien, die an MS leiden, besitzen jedoch ungefähr 60 Prozent das 15 Allel. Dies verdeutlicht einige wichtige Eigenschaften der Art genetischer Auswirkungen, die bei MS wahrscheinlich relevant sind. Erstens wird die große Mehrzahl der Menschen, die das Risiko-Allel besitzen, niemals erkranken – 15 Millionen Menschen besitzen das 15 Allel des HLA-DRB1, jedoch nur ca. 0,3 Prozent davon erkranken. Mit anderen Worten: auch wenn das Vorhandensein des 15 Allels das Erkrankungsrisiko einer Person erhöht, ist die Wirkung doch gering, und mehr als 99 Prozent der Träger des 15 Allels erkranken nicht an MS. Zweitens ist das Allel für eine Erkrankung nicht unbedingt notwendig, da ungefähr 40 Prozent der Patienten mit MS dieses spezielle Risiko-Allel nicht besitzen.

Die Verbindung zwischen MS und HLA wurde zwar bereits vor mehr als 30 Jahren entdeckt, doch ist dieser Bereich des Genoms so komplex, dass es den Wissenschaftlern bisher noch nicht gelungen ist, herauszufinden, wie es möglich ist, dass durch die Vererbung bestimmter HLA-Allele das Risiko einer Erkrankung an MS beeinflusst wird. Was bereits fest steht ist, dass die HLA-Gene nur einen kleinen Teil der genetischen Anfälligkeit für MS ausmachen. Seit langem trachtet die Wissenschaft danach, den Rest des Genoms nach ähnlichen Auswirkungen zu durchsuchen. Leider ist das menschliche Genom so groß und so variabel, dass es buchstäblich Millionen möglicher genetischer Faktoren gibt, die von Bedeutung sein könnten. Da die Auswirkungen der relevanten Gene einzeln gesehen eher bescheiden sind, muss darüber hinaus jeder potentiell relevante Faktor bei Hunderten, möglicherweise Tausenden von Menschen mit MS untersucht werden, damit er unwiderlegbar identifiziert werden kann. Das Testen von Tausenden, wenn nicht Millionen Faktoren in vielen Hunderten, wenn nicht gar Tausenden von Personen ist bisher technisch unmöglich. Bisher konnten Wissenschaftler, die nach



den genetischen Faktoren für die Anfälligkeit für MS suchen, nur eine Handvoll Faktoren aus einigen sorgfältig ausgewählten Genen berücksichtigen. Leider haben diese Bemühungen, abgesehen von HLA, zu keinen beständigen Ergebnissen geführt, sie haben uns jedoch viel über Methoden und Probleme gelehrt, die bei der Entschlüsselung der genetischen Ursachen von MS gemeistert werden müssen.

Es ist inzwischen klar, dass die genetische Analyse von MS bereit ist, die Vorteile mehrerer Jahrzehnte akademischer Anstrengungen für sich zu nutzen, von denen viele durch Menschen mit MS und MS-Gesellschaften unterstützt wurden. Die Anforderungen für antriebsstarke systematische Durchsuchungen der DNA-Schwankungen im menschlichen Genom sind endlich etabliert: große und sorgfältig ausgewertete Gruppen von Menschen mit MS wurden an genetischen Forschungsprojekten beteiligt; das Humangenomprojekt und nachfolgende Projekte haben detaillierte Erkenntnisse über Millionen von Varianten der DNA-Sequenzen im menschlichen Genom gebracht, die eine Rolle bei der Erkrankung spielen könnten; und eine kosteneffektive Technologie für den Zugang zu diesen DNA-Varianten steht seit kurzer Zeit zur Verfügung. Die Erfolgsaussichten sind so gut, dass inzwischen auch gewinnorientierte Unternehmen auf den Plan gerufen werden.

Die Begeisterung darüber wächst, dass die Entschlüsselung der Gene, welche die Anfälligkeit für MS bestimmen, in Reichweite liegt. Mit der Entschlüsselung der Gene aufgrund dieser Studien ist es von entscheidender Wichtigkeit, ihre Bedeutung durch die Untersuchung weiterer MS-Patienten zu belegen. Daher sollte auch die Unterstützung für eine weitere Anwerbung von Teilnehmern nicht vergessen werden.



Gene, MS und Familien

George C. Ebers, The Wellcome Trust Centre for Human Genetics und Fachbereich für Klinische Neurologie, Universität Oxford, UK, und A. Dessa Sadovnick, Fachbereich für Medizinische Genetik und Medizinische Fakultät, Abteilung Neurologie, Universität von British Columbia, Vancouver, Kanada, und Krankenhaus Notre Dame, Montreal, Kanada

Viele Menschen kennen das Konzept einer Einzelgenerkrankung, bei der das Vorhandensein oder der Mangel einer Form des Gens größtenteils

vorgibt, ob die Erkrankung ausbricht oder nicht, zum Beispiel bei Morbus Huntington, Muskeldystrophie, und der Sichelzellerkrankung. Erst seit relativ kurzer Zeit hat sich gezeigt, dass die meisten Erkrankungen bei Erwachsenen, darunter auch MS, aufgrund komplexer Wechselwirkungen zwischen Genen und der Umwelt entstehen.

Dieses Konzept hat sich in den letzten beiden Jahrzehnten hauptsächlich durch Familien-Langzeitstudien entwickelt (genetische Epidemiologie genannt), besonders in Kanada. Diese Studien mit Zwillingen, Adoptierten, Halbgeschwister, Stiefgeschwistern und dem Nachwuchs aus Ehen von Cousin und Cousine haben ein einheitliches Bild ergeben. Das Risiko einer Anfälligkeit für MS ist ganz klar nicht auf eine gemeinsame familiäre Mikroumgebung zurückzuführen. Die

Umweltauswirkungen scheinen ihren Einfluss auf breiter Ebene auszuüben, was nahe legt, dass das Klima und/oder die Ernährung wichtige ursächliche Faktoren sind. Das bloße Zusammenleben in einem Haushalt mit einer Person, die an MS erkrankt ist oder daran erkranken wird, erhöht das Risiko einer Erkrankung nicht. Diese Deutung wurde zum Zeitpunkt der ursprünglichen kanadischen Zwillingsstudie vor 20 Jahren gemacht.

Was wissen wir über die Risiken einer Vererbung von MS?

Menschen mit MS machen sich vielleicht Sorgen, die Erkrankung an ihre Kinder weiterzugeben. Das Rekurrenzzisiko (die Möglichkeit, dass ein weiteres Familienmitglied an MS erkrankt, wenn ein anderes bereits an der Krankheit leidet) für Verwandte ersten Grades (Eltern, Kinder, Geschwister) von Personen mit MS wurde durch Beobachtung im Laufe vieler Jahre festgelegt. Zwar kann das Risiko unter besonderen Umständen schwanken, wenn ein Elternteil jedoch MS hat, so liegt das Erkrankungsrisiko für den Nachwuchs bei ungefähr 3-5 Prozent, je nach Geschlecht von Elternteil und Kind. Das Risiko ist dem für die Geschwister des betroffenen Elternteils sehr ähnlich. Das Risiko sinkt mit der Verminderung des Anteils an Genen, der bei Personen gleich ist. Während zum Beispiel bei Kindern die Hälfte ihrer Gene denen jedes Elternteils gleicht, ist bei Cousins nur ein Achtel ihrer Gene gleich, und damit liegt ihr Risiko einer Erkrankung an MS vielleicht etwas über einem halben Prozent.

Die Gesamt-Rekurrenzzrisiken scheinen mit 3-5 Prozent niedrig zu sein, dies stellt jedoch im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung immer noch ein 50-fach erhöhtes Risiko dar. Zur Veranschaulichung: eine Person mit MS, die fünf Kinder hat, hätte ein Risiko von eins zu fünf, dass eines der Kinder im Laufe seines Lebens an MS erkrankt.

Die genetischen epidemiologischen Studien haben klar gezeigt, dass das erhöhte Risiko bei biologischen Verwandten im Vergleich mit der allgemeinen Bevölkerung genetisch vorbestimmt ist. Einen wichtigen Einfluss übt der Haupthistokompatibilitätskomplex aus, ein Bereich,



der sich auf Chromosom 6 befindet und bekanntermaßen eine große Rolle für die Immunfunktion spielt. Vor kurzem konnten wir beweisen, dass das Allel (Form des Gens), welches das Kind von jedem Elternteil vererbt bekommt, aufgrund von Wechselwirkungen das Gesamtrisiko für MS beeinflusst. Ausgehend von dieser Arbeit ist es möglich, dass in naher Zukunft Personen genauere Informationen über das Risiko für ihren Nachwuchs, an MS zu erkranken, erhalten können, da es möglich ist, bestimmte Allele zu identifizieren, welche die Erkrankung anscheinend unterdrücken. Über diesen Bereich der Untersuchungen dürfte in naher Zukunft noch mehr zu hören sein.

Daten aus kanadischen Studien mit Halbgeschwistern, zweieiigen Zwillingen und ihren Nicht-Zwillingsgeschwistern sowie der Zeitpunkt der Geburt legen nahe, dass das Risiko einer Erkrankung an MS bei einer Mutter mit MS erheblich größer ist als bei einem Vater mit MS. Es ist sogar möglich, dass das MS-Risiko während der Schwangerschaft oder kurz nach der Geburt durch Umwelteinflüsse bestimmt wird. Dies könnte wichtige



Schlussfolgerungen mit sich bringen, nicht allein für eine Ermittlung der Ursache für das MS-Risiko, sondern auch für die Festlegung des „kritischen Zeitraums“ zur Prävention. Es gibt sowohl genetische als auch Umweltmechanismen, die diese Beobachtungen zum „ursprünglichen Elternteil“ erklären können, und auch eine Wechselwirkung zwischen Genen und Umwelt ist möglich.

Zusatzrisiken bei Ausbruch, Schub und Folgen
Es ist wichtig, zwischen Faktoren zu unterscheiden, welche die Anfälligkeit für MS bestimmen, und solchen, die den Ausbruch, die Auslösung von Schüben und die langfristigen Folgen beeinflussen. Die kanadische Zwillinge-Langzeitstudie zeigte, dass das Alter beim Ausbruch der Erkrankung sowie die langfristigen Folgen wahrscheinlich genetisch festgelegt sind. Bei ungefähr 20-26 Prozent eineiiger Zwillinge (bei denen 100 Prozent ihres genetischen Materials gleich sind), erkrankt nur eine Person an MS, wenn bei eineiigen Zwillingen jedoch beide an MS leiden, so sind das Alter beim Einsetzen der Erkrankung sowie die langfristigen Folgen normalerweise ähnlich.

Es ist gut möglich, dass die Gene, welche die Anfälligkeit für MS beeinflussen, sich stark von denen unterscheiden, welche die Folgen vorschreiben oder welche Auswirkungen MS auf eine Person hat. Es wäre vernünftig, anzunehmen, dass zwei Blutsverwandte (zum Beispiel Elternteil und Kind, oder Bruder und Schwester) mit MS die gleichen Anfälligkeits-Gene haben. Jedoch fanden wir bei der Untersuchung von Familien mit zwei oder mehr blutsverwandten Personen mit MS durchweg bemerkenswerte Schwankungen bei den Folgen. Ein wichtiges Ergebnis aus diesen Familienstudien ist die Beobachtung, dass Familien das gesamte Spektrum an Folgen von MS aufweisen. Dies kann zumindest etwas beruhigend sein, da trotz eines schweren Falls bei einem Elternteil das Kind eine weitaus schwächere Form der Erkrankung haben kann.

Ein wichtiges Ziel der kanadischen Langzeitstudie war es, zu ermitteln, auf welche Weise Gene und die Umwelt sich gegenseitig beeinflussen, um wirksame Behandlungsmethoden zu entwickeln und Erkenntnisse zu bringen, wie der Erkrankung vielleicht vorgebeugt werden kann.



Genetische Studien über MS bei Kindern

Brenda L. Banwell, MD, FRCPC, Pädiatrische Klinik für Multiple Sklerose, Forschungsinstitut, The Hospital for Sick Children, Universität Toronto, Kanada

Ogleich die meisten Menschen bei der Diagnose von MS zwischen 20 und 50 Jahre alt sind, können auch Kinder an MS erkranken. Dies ist sehr selten, und die Wissenschaft versucht immer noch, die Ursachen und Besonderheiten von MS bei Kindern zu verstehen.

Wenn der Ausbruch von MS in der Kindheit ein erhöhtes Risiko für MS widerspiegelt, so folgt daraus, dass diese Kinder und ihre Familien eventuell eine größere genetische Anfälligkeit für die Erkrankung haben. Bei unserer kürzlich durchgeführten internationalen Studie zu MS bei Kindern kam jedoch nur bei 11 Prozent der betroffenen Kinder MS in der Familie vor. Dies kann daran liegen, dass die Familienmitglieder von Kindern mit MS eventuell erst später erkranken werden. Daher sind langfristige Familienstudien nötig, bevor wir das Risiko eines Auftretens von MS bei Verwandten von Kindern mit MS vollständig bewerten können.

Es ist wenig bekannt über die Häufigkeit von MS im Kindesalter in Familien, in denen auch ein Elternteil an MS leidet. Gleichmaßen gibt es nur wenige Studien speziell über die genetischen Aspekte von MS bei Kindern. In einer russischen Studie wiesen Kinder mit MS im Vergleich mit ihren Geschwistern, Eltern und

gesunden Gleichaltrigen eine erhöhte Häufigkeit eines speziellen Genmerkmals auf (den HLA-DR2 (15) Phänotyp). Andere genetische Studien wurden durchgeführt, um zu versuchen, einen spezifischen Gendefekt für MS bei Kindern zu finden, bei diesen Studien konnten jedoch keinerlei Abnormalitäten gefunden werden. Eine Studie, die nach Mutationen bei den Genen für die Lebersche hereditäre Optikusneuropathie bei Kindern mit MS suchte, welche die Sehnerven beeinträchtigt, fand mehrere übliche Abweichungen, jedoch keine wirklichen krankheitsverursachenden genetischen Fehler.

Bei Studien mit Gruppen von mehr als 20.000 erwachsenen MS-Patienten wurde bisher durchweg nur HLA als Marker für eine Krankheitsanfälligkeit ermittelt. Angesichts der verhältnismäßigen Seltenheit von MS bei Kindern ist es unwahrscheinlich, dass sogar bei Gemeinschaftsstudien eine ausreichende Anzahl an Teilnehmern für ähnliche Studien zu MS bei Kindern zusammenkommen. Eine detailliertere genetische Analyse von MS bei Kindern bedarf der Entschlüsselung bestimmter Gene für MS bei Erwachsenen, die dann auf genetische Studien über eine im Kindesalter ausbrechende Erkrankung ausgeweitet werden können.

Teilnahme an einer MS-Genetikstudie

Robin Lincoln, BS, The Multiple Sclerosis Genetics Group, University of California, San Francisco, USA

Eine humangenetische Forschungsstudie ist eine gemeinschaftliche Anstrengung der wissenschaftlichen Forschungsgruppen und der Menschen, die freiwillig daran teilnehmen. Beide Seiten investieren eine beträchtliche Menge an Zeit in das Projekt, mit dem ultimativen Ziel, MS vorzubeugen oder zu heilen.

Vorbereitung

Lange bevor ein potentieller Freiwilliger von einer Genetikstudie erfährt, hat die Forschungsgruppe bereits einen Plan erstellt, in dem die Ziele des Projekts festgelegt werden, wie die Studie durchgeführt wird, sowie eine "Einverständniserklärung der Teilnehmer", die alle durch den internen Prüfungsausschuss der Organisation geprüft und genehmigt werden müssen. Ziel ist es, den Schutz der Freiwilligen zu gewährleisten. Ohne diese Genehmigung kann die Forschungsarbeit nicht beginnen, und sie muss mindestens einmal im Jahr überprüft werden.

Wie erfahren Leute von der Studie?

Menschen mit MS erfahren oft im Internet, in ihrem MS-Zentrum oder von ihrem Neurologen über Studien. Prospekte mit Erklärungen über die Studie und Kontaktmöglichkeiten der Forschungsgruppe liegen oft in Warteräumen in Kliniken aus. Veröffentlichungen der MS-Gesellschaft können Informationen bereitstellen, oder die Forscher werden eingeladen, Vorträge vor MS-Selbsthilfegruppen oder bei den Treffen der MS-Gesellschaft zu halten. Andere Methoden zur Werbung für

Forschungsstudien sind zum Beispiel Anzeigen in Zeitungen und im Radio.

Anwerbung von Freiwilligen

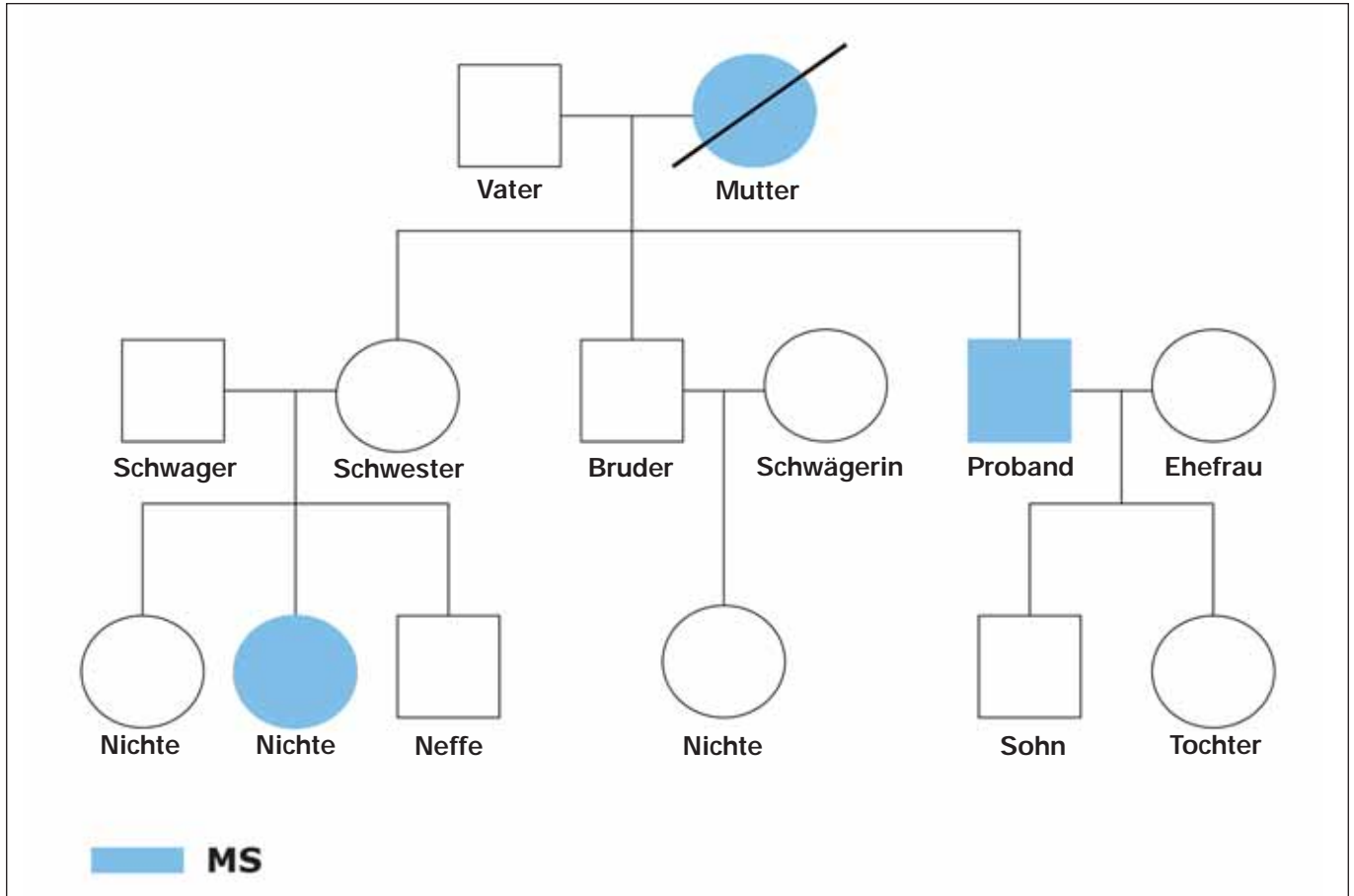
Es kann viele, viele Monate dauern, Personen anzuwerben, zu registrieren und mit der Analyse im Labor zu beginnen.

Die Anwerbung beginnt normalerweise mit einem Telefonanruf. Da die Wissenschaftler vielleicht Tausende von Kilometern entfernt sind, kann ein anfängliches Telefongespräch zwischen dem potentiellen Teilnehmer und einem Studienkoordinator dazu dienen, die Studie zu erläutern, und gibt dem Koordinator die Möglichkeit, den Freiwilligen besser kennen zu lernen.

Die Freiwilligen werden gebeten, ein Formular zur Familienanamnese auszufüllen, das Informationen über sie selbst und die Familienmitglieder, Ehepartner und Freunde liefert, die einer Teilnahme zugestimmt haben. Zu Personen, die nicht teilnehmen wollen, wird keinerlei Kontakt aufgenommen.

Auf Grundlage der Informationen im Formular zur Familienanamnese wird für jede Familie in der Genetikstudie ein „Stammbaum“ erstellt (siehe Abbildung). Dieser kann als schematische Referenz und auch in Verbindung mit genetischen Daten verwendet werden, um nach Vererbungsmustern zu suchen.

Menschen, bei denen MS festgestellt wurde, werden gebeten, Vollmachten zur Herausgabe medizinischer Befunde auszufüllen, da der Erhalt der Befunde von größter Wichtigkeit ist. Das Ausfindigmachen der Befunde ist zeitaufwändig, besonders bei Patienten, die bei mehreren Ärzten waren.



Stammbaum für eine Familie bei einer MS-Studie

Der Proband ist eine einzelne Person oder Mitglied einer in einer genetischen Untersuchung untersuchten Familie, und ist der Bezugspunkt für die Festlegung der anderen Familienmitglieder. Sämtliche anderen Mitglieder werden gemäß ihrer Beziehung zum Probanden benannt. Ein blauer Kreis oder ein blaues Viereck kennzeichnet eine Person mit MS. Ein durchgestrichener Kreis steht für ein verstorbenes Familienmitglied.

Sobald ausreichend medizinische Befunde zur Verfügung stehen, werden sie durch den Studienkoordinator und einen Neurologen ausgewertet, um festzustellen, ob die Aufnahmekriterien erfüllt werden. An dieser Stelle stehen die Freiwilligen, welche die Studienkriterien erfüllen, vor dem letzten Aufnahmeschritt: der Abgabe einer Blutprobe.

Wie wird eine Blutprobe genommen, und was passiert damit?

Um Blutproben für unsere Forschungsarbeit zu erhalten, werden Blutabnahme-Sets an die Personen nach Hause geschickt, die diese zu ihrem Arzt oder ins örtliche Krankenhaus mitnehmen. Manchmal gibt es Absprachen, dass jemand zu einem Teilnehmer nach Hause kommt und dort die

Probe nimmt. Auf jeden Fall wird die Probe danach sofort versendet, um im Labor bearbeitet zu werden.

Jede Probe wird bearbeitet und zu laufenden Experimenten im Labor hinzugefügt. Es ist üblich, Proben mit Mitarbeitern zu teilen. Einige Gruppen sind auch bekannt dafür, dass sie Proben mit anderen Wissenschaftlern teilen, die diese wichtigen Materialien anfordern und sie für stichhaltige wissenschaftliche Zwecke benötigen.

Normalerweise bitten wir die Person mit MS, ihre Eltern und vielleicht ihre Geschwister, eine Blutprobe abzugeben. Zusätzlich werden routinemäßig Proben von Freunden oder Ehepartnern / wichtigen anderen Personen zur Kontrolle genommen

Geographischer Einfluss: MS-Genetik in Japan

Jun-ichi Kira, MD, PhD, Fachbereich Neurologie, Neurologisches Institut, Hochschule für Medizinaufbaustudien, Universität Kyushu, Fukuoka, Japan

MS bei Asiaten zeichnet sich oft durch gezielte und schwerwiegende Mitleidenschaft des Sehnervs und des Rückenmarks aus. Fünfzehn bis vierzig Prozent der Japaner mit MS haben diesen optikospinalen Typ, während andere ähnliche Symptome wie Kaukasier mit MS aufweisen (konventioneller Typ).

Optikospinale MS wird gekennzeichnet durch häufige Rückfälle, schwere Behinderung, wobei nur geringe Hirnläsionen im MRT und lange, umfangreiche Läsionen beim Rückenmarks-MRT sichtbar sind. Des Weiteren finden sich bei ungefähr 90 Prozent der MS-Patienten eine Reihe ausgeprägter Banden im Immunglobulin der Rückenmarksflüssigkeit, bekannt als oligoklonale IgG Banden. Beim unkonventionellen Typ von MS fehlen diese Banden. Darüber hinaus ist bei Kaukasierern ein familiäres Clustering von MS bekannt, in Japan ist jedoch das familiäre Auftreten von MS selten. Bei einer landesweiten Untersuchung über MS in Japan, die 2004 statt fand, wurde festgestellt, dass familiäre Fälle von MS weniger als ein Prozent ausmachen. Der zugrundeliegende Mechanismus, der diese Unterschiede hervorruft, ist unbekannt, scheint jedoch teilweise in den Unterschieden beim immungenetischen Hintergrund begründet zu liegen.



Bei Leuten europäischer Abstammung wird die Anfälligkeit für MS mit einem bestimmten Haplotyp, oder einem Satz eng verbundener Allele (Gene oder DNA-Polymorphismen) in Verbindung gebracht, die als Einheit vererbt werden (HLA-DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602). Bei einem Allel dieses Haplotyps (HLA-DRB1*1501) wurde vor kurzem auch bei Afro-Amerikanern entdeckt, dass es mit einer Anfälligkeit für MS in Verbindung steht. In Gruppen, in denen höhere Anteile an optikospinaler MS vorkommen – wie z. B. Japaner, Chinesen, Südasiaten und Golfaraber – steht derselbe Haplotyp nicht mit einer Anfälligkeit für MS in Verbindung. Wenn MS jedoch klinisch in konventionelle MS und optikospinale MS unterteilt wird, so steht konventionelle MS bei Japanern mit demselben Allel im Zusammenhang, das bei den Afro-Amerikanern gefunden wurde, wohingegen optikospinale MS mit einem anderen Allel im Zusammenhang steht (HLA-DPB1*0501).

Auch bei konventioneller MS steht die oligoklonale IgG Banden-positive MS in Verbindung mit der bei Afro-Amerikanern, während oligoklonale IgG Banden-negative MS mit einem Allel im Zusammenhang steht, das bei Personen mit MS auf der Insel Sardinien, Italien, und in der Türkei gefunden wurde (HLA-DRB1*04). Diese Beobachtungen lassen vermuten, dass Unterschiede bei klinischen Merkmalen und den Immunreaktionen bei MS teilweise mit Polymorphismen zusammenhängen, oder einer verbreiteten Abweichung oder Mutation der DNA, der HLA Klasse II Gene, einem Gentypp, der ein Protein kodiert.

Genomweite Studien zu Anfälligkeitsgenen für MS wurden bei Asiaten bisher nicht durchgeführt. Solche Studien könnten jedoch hilfreich für die Entschlüsselung neuer Gene sein, die an bestimmten Formen der Erkrankung beteiligt sind, darunter die bei Japanern häufig vorkommende optikospinale MS.

Ergebnisse der Online-Umfrage über Genetik und MS

Antworten zu einer Online-Umfrage auf der MSIF-Website (www.msif.org) haben gezeigt, was einige unserer Leserinnen und Leser beim Aneignen von Wissen über Genetik und MS erlebt haben, und wie sich diese Informationen seit der Diagnose auf sie ausgewirkt haben. Wir wollten auch wissen, wohin sie sich für Informationen über Genetik und MS wenden, und wie ihre Meinung über die Finanzierung von Forschungen auf diesem Gebiet ist. Zweihundertvierundsiebzig Menschen mit MS haben sich an der Umfrage beteiligt.

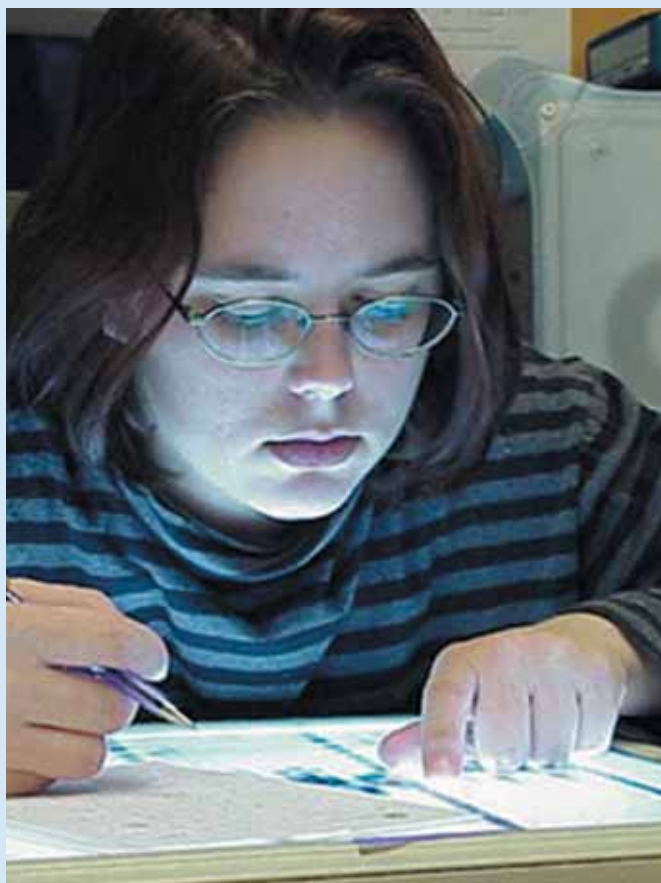


Foto: Stacy J. Caillier, UCSF MS Genetics Group

Diagnose von MS und Informationen über genetische Anfälligkeit

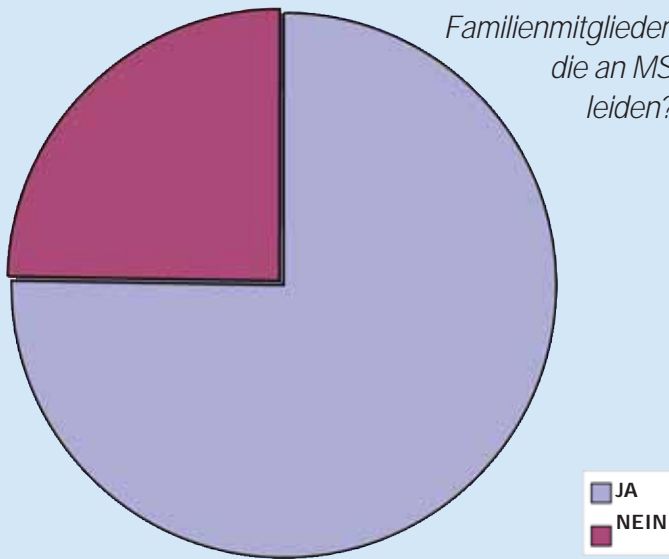
Die große Mehrzahl der Teilnehmer (82 Prozent) haben zum Zeitpunkt ihrer Diagnose mit MS keinerlei Informationen über genetische Anfälligkeit erhalten. Bei denen, die solche Informationen erhielten, war ein Drittel (27 Prozent) der Meinung, dass diese unvollständig und unklar waren. Von den 48 Teilnehmern, die zum Zeitpunkt der Diagnose genetische Informationen erhalten hatten, berichtete ein Drittel, dass diese Informationen Einfluss auf ihre Entscheidung hatten, Kinder zu bekommen oder nicht.

Familiäre MS

Achtundsechzig von 274 Teilnehmern (25 Prozent) berichteten, dass mehr als ein Mitglied ihrer Familie an MS leidet. Tabelle 1 zeigt Einzelheiten dazu.

Bei der Minderheit der Fälle war das Vorhandensein mehrerer Familienmitglieder mit MS ein entscheidender Faktor bei der Entscheidung, Kinder

Haben Sie Familienmitglieder, die an MS leiden?

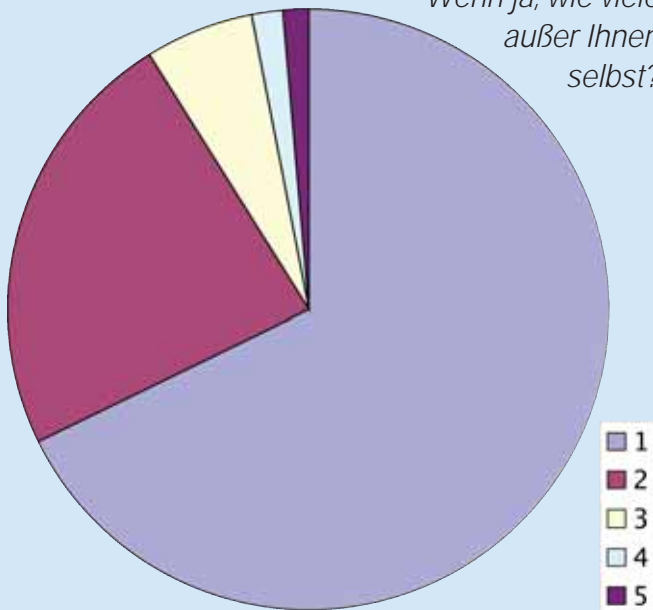


zu bekommen oder nicht (10 der 68 Teilnehmer mit einem Familienmitglied mit MS – 15 Prozent).

Aneignung von Wissen über Genetik und MS

Die große Mehrheit der Teilnehmer war der Meinung, dass sie nicht ausreichend über den Fortschritt bei der genetischen Forschung über MS informiert wurden (68 Prozent). Das Internet war die am häufigsten genutzte Ressource für die Aneignung von Wissen über Genetik und MS sowie für die neusten Informationen zu damit zusammenhängenden Themen (70 Prozent). Andere Quellen waren zum Beispiel die Zeitschriften von MS-Gesellschaften, Neurologen und medizinische und wissenschaftliche Zeitschriften.

Wenn ja, wie viele außer Ihnen selbst?



Unterstützung von Forschungsaktivitäten

Einige Teilnehmer waren der Ansicht, dass MS-Gesellschaften und andere Finanzierungsquellen nicht genügend Geld für genetische Studien zur Verfügung stellen (24 Prozent), im Gegensatz zu 46 Teilnehmern (17 Prozent), die der Meinung waren, dass diesen Studien derzeit genug Geld gewidmet wird. Die Umfrage ergab, dass eine große Anzahl an Personen mit MS anscheinend nicht ausreichend über die Summe informiert ist, die ihre MS-Gesellschaft für die Genetikforschung zur Verfügung stellt (ungefähr 60 Prozent).

Schlussfolgerung

Die Umfrage legt nahe, dass das Thema genetische Anfälligkeit zum Zeitpunkt der Diagnose oft nicht angesprochen wird. Dieses Ergebnis kann jedoch verzerrt sein, je nachdem, wann die Diagnose gestellt wurde. Wir hoffen, dass die Anfälligkeit für MS inzwischen häufiger ein Gesprächsthema bei der Mitteilung einer MS-Diagnose ist, seit das Verständnis für die Genetik sich in den letzten Jahren verstärkt hat.

Anzahl der Familienmitglieder die an MS leiden (incl. des Befragten)	Anzahl der Befragten
2	46
3	16
4	4
5	1
6	1
mehr als 6	0

Glücklicherweise haben Menschen, die sich für Informationen und die neusten Fortschritte bei der Genetikforschung über MS interessieren, viele Möglichkeiten, auf diese Informationen zuzugreifen. Die nationalen MS-Gesellschaften können die Leute oft dabei unterstützen, die oft komplizierten und manchmal unrichtigen Informationen im Internet durchzusehen.



Antworten auf Ihre Fragen

Leserinnen und Leser von *MS in focus* stellen Fragen an die Herausgeberin, Michele Messmer Uccelli

F. Mein Partner und ich denken daran, eine Familie zu gründen, ich leide jedoch an MS und habe Angst, die Krankheit an unsere Kinder weiterzugeben. Was sollten wir beachten?

A. Die Möglichkeit, dass das Kind einer Person mit MS ebenfalls erkrankt, wird auf rund 3-5 Prozent geschätzt, in Abhängigkeit vom Geschlecht des Elternteil und des Kindes. Bitte lesen Sie den Artikel „Gene, MS und Familien“ auf den Seiten 13-15, in dem die Risikofaktoren ausführlich diskutiert werden.

Weitere wichtige Punkte, die beim Planen einer Schwangerschaft zu berücksichtigen sind, sind zum Beispiel die möglichen Folgen beim Absetzen von Medikamenten (wie zum Beispiel einer erkrankungsmodifizierenden Behandlung) während der Schwangerschaft und/oder Stillzeit, das erhöhte Risiko eines Rückfalls innerhalb der ersten drei Monate nach der Geburt, die Vorbereitung auf eine mögliche Verschlimmerung einiger Symptome wie Blasen- und Darmprobleme während der Schwangerschaft, und die Organisation zusätzlicher Hilfe zu Hause, falls nötig. Für weitere Ratschläge lesen Sie bitte auch *MS in focus*, Ausgabe 3 über Familien, Seite 17.

F. Was ist das Humangenomprojekt, und wie unterstützt es die MS-Forschung?

A. Das Humangenomprojekt ist ein internationaler Versuch, der im Oktober 1990 gestartet wurde. Hauptziel des Projekts war die Entschlüsselung aller Gene in der menschlichen DNA und die Bestimmung der Sequenzen der drei Milliarden chemischen Basenpaare, aus denen die menschliche DNA

besteht. Deutlich gesagt sollte der Zweck, mehr über die Auswirkungen von Unterschieden bei der DNA von Menschen dazu führen, neue Wege zur Diagnose, Behandlung und hoffentlich eines Tages zur Prävention vieler Erkrankungen und Funktionsstörungen zu finden. Mehr Informationen dazu finden sich auf einer Reihe von Webseiten, die das Projekt beschreiben, indem man „Humangenomprojekt“ in eine Internet-Suchmaschine eingibt.

F. Ich leide an chronischem Gelenkrheumatismus und MS. Mein Arzt sagte mir, dass beides Immunerkrankungen sind. Haben sie genetisch etwas gemeinsam? Kommt es bei Menschen mit MS oft vor, dass sie auch andere Immunerkrankungen haben?

A. Autoimmunerkrankungen umfassen ungefähr 50 verschiedene Erkrankungen mit unterschiedlichen Symptomen. Auch wenn jede Erkrankung anders ist, zeichnen sich alle durch eine Fehlfunktion des Immunsystems aus. Eine Person mit einer Autoimmunerkrankung ist anfälliger für eine weitere. Auch in Familien, in denen ein Mitglied an einer Autoimmunerkrankung leidet, ist es wahrscheinlicher, dass auch bei anderen Mitglieder eine andere Autoimmunerkrankung festgestellt wird. Eine Person mit MS kann also zum Beispiel ein Familienmitglied mit chronischem Gelenkrheumatismus haben, und ein weiteres mit Diabetes Mellitus. Die in dieser Ausgabe von *MS in focus* besprochenen genetischen Studien zu MS beschäftigen sich auch mit dem Vorhandensein weiterer Autoimmunerkrankungen in den teilnehmenden Familien, in der Hoffnung, eine Antwort auf die Frage zu finden, wie und warum diese auftreten.



MS in focus im Gespräch mit Professor Maria Giovanna Marrosu

Professor Maria Giovanna Marrosu ist MS-Wissenschaftlerin in Cagliari auf der Insel Sardinien in Italien. In ihrem Gespräch mit *MS in focus* geht es um MS-Cluster.

Professor Marrosu, können Sie unseren Leserinnen und Lesern erklären, was ein MS-Cluster ist?

Der Begriff „Cluster“ (Gruppe) steht für verschiedene Dinge. Einmal für die familiären MS-Gruppe, die eine Ansammlung von Menschen mit MS innerhalb einer Familie repräsentiert. Diese Art von Cluster kann aus Geschwistern, einem Elternteil oder Kind, und anderen weitläufigeren Verwandten bestehen, die an MS leiden. Eine weitere Art von MS-Cluster ist das spatio-temporale Cluster. In diesem Fall beobachten wir eine große Anzahl von Leuten mit MS in einem festgelegten Zeitraum oder einem festgelegten geographischen Gebiet.

Wie genau wird ein MS-Cluster festgelegt oder überprüft?

Ein MS-Cluster kann durch epidemiologische Studien überprüft werden. Forscher, die eine Studie über einen familiären Cluster durchführen wollen, beschaffen sich zum Beispiel Informationen aus einer großen Population von Menschen mit MS (normalerweise aus einer Population von Menschen, die in einer oder mehreren MS-Kliniken behandelt werden), und erstellen Stammbäume für die gesamte Familie ihrer Patienten. Wenn es weitere Menschen mit festgestellter MS in der Familie der Person gibt, werden sie im Stammbaum der Familie als „betroffen“ eingetragen. Die Gesamtanzahl der Betroffenen wird mit der Gesamtanzahl an Individuen in dieser Kategorie verglichen (Gesamtanzahl an Geschwistern, oder Müttern, oder Vätern...), um so Daten über die Verbreitung der Erkrankung in diesen Familien zu erhalten. Diese Anzahl, die den Prozentsatz von Menschen mit MS in den Familien darstellt, wird mit dem Prozentsatz an Menschen mit MS in der allgemeinen Bevölkerung verglichen.

Im Falle einer Studie zu Zeitclustern sammeln die Forscher Informationen über alle Menschen mit MS in einem festgelegten Land, die in einem bestimmten Zeitraum registriert werden (im Allgemeinen 20 Jahre oder mehr). In diesem Fall besteht das Ziel der Studie in der Beobachtung, ob in einem festgelegten Zeitraum Schwankungen bei der Anzahl von Menschen mit MS auftreten.

Wie können Cluster dazu beitragen, die Erkenntnisse der Forscher über MS zu verbessern?

Studien über Familien-Cluster sind sehr hilfreich für das Verständnis der genetischen Grundlage der Erkrankung. Die Forschung hat eindeutig festgestellt, dass ein Familien-Cluster für MS durch genetische Faktoren und nicht durch Umweltfaktoren bestimmt wird. Daher ist es wichtig, zu verstehen, wie und wie viele Gene bei einer Veranlagung für MS beteiligt sind.

Spatio-temporale Cluster helfen uns dabei, zu verstehen, ob Schwankungen in der Umwelt für die Erkrankung verantwortlich sind, und unterstützen daher Studien über die Rolle externer Faktoren bei MS.

Warum ist die Veranlagung für MS auf der Insel Sardinien so hoch, und weiß die Forschung, warum sie so viel höher ist als im übrigen Italien?

Die Veranlagung für MS ist in Sardinien ungefähr dreimal höher als im übrigen Italien. Wir haben keine eindeutige Erklärung für dieses Phänomen, wir glauben jedoch, dass die Bevölkerung Sardiniens aufgrund ihres genetischen Aufbaus für MS besonders anfällig ist. Sardinische Leute besitzen genetische Abweichungen, die sie vom übrigen Italien



Prof Marrosu (hintere Reihe, 5. von links) und ihr Forschungsteam in Sardinien

Es gibt keine gemeinsamen Aspekte zwischen Sardinien und Orten anderer Cluster, wie zum Beispiel den Faröer Inseln. Bei seinem Bericht über die Faröer Inseln war Kurtzke jedoch davon überzeugt, dass virale Erreger, die von den englischen Soldaten eingeschleppt wurden (ein exogener Faktor) am epidemischen Cluster von MS beteiligt waren.

Hypothesen über ähnliche Ereignisse können auch

und Europa unterscheiden und die wahrscheinlich für die starke Veranlagung für MS und andere Autoimmunkrankheiten verantwortlich sind (wie zum Beispiel autoimmuner Diabetes). Darüber hinaus zeigen Studien, dass die Erkrankung auf der Insel nach und nach zunimmt. Zusammen mit unserem Nachweis, dass der Ausbruch der Erkrankung im letzten Jahrzehnt immer früher einsetzte, lässt darauf schließen, dass andere nichtgenetische Faktoren für diese drastische Anzahl an Menschen mit MS in Sardinien verantwortlich sein könnten.

Folgen Cluster einem geographischen Muster?

MS kommt bei Bevölkerungsgruppen mit skandinavischer Abstammung häufiger vor, eine Tatsache, die eventuell auf genetisches Material schließen lässt, das die Anfälligkeitsgene in dieser Bevölkerungsgruppe enthält. Im Allgemeinen folgt die Veranlagung für die Erkrankung in Europa einem Nord-Süd-Gefälle, wobei sie in den nördlichen Ländern höher ist. Trotz der Tatsache, dass diese Studien schon recht alt sind, wird das allgemeine Konzept immer noch als gültig angesehen. Räumliche Cluster von MS wurden vor vielen Jahren von Kurtzke auf den Faröer Inseln beschrieben.

Hat Sardinien bestimmte Gesichtspunkte mit anderen Orten bekannter Cluster in unterschiedlichen Teilen der Welt gemeinsam? Befinden sich alle Cluster auf Inseln?

aufgestellt werden, um die temporäre Zunahme sowie die Verringerung des Ausbruchsalters der Erkrankung zu erklären, die in Sardinien beobachtet wurde. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass am Sardinischen Cluster bestimmte virale Erreger beteiligt sind, sondern wohl eher eine komplexe Veränderung der Umwelt, die in den letzten 30-40 Jahren auf der Insel statt gefunden hat.

Kommt eine bestimmte Art von MS bei diesen Clustern häufiger vor?

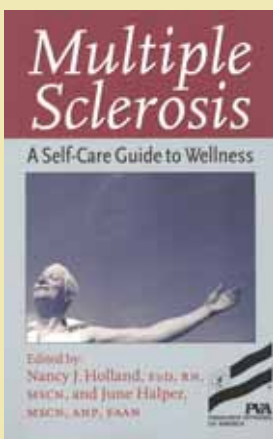
Nein, es gibt keine bestimmten Arten von MS in diesen Clustern. Die einzige eindeutige Art, die mit einem Cluster im Zusammenhang steht, ist die sogenannte MS „asiatischen Typs“, eine spezielle Form der Erkrankung, die das Rückenmark und den Sehnerv betrifft und in Japan häufig auftritt (siehe Seite 19).

Was haben Sie aus den Studien über die besondere Situation auf Sardinien gelernt?

Ich bin der Ansicht, dass das Wesen der MS immer noch im Dunkeln liegt und schwer fassbar ist, und dass wir während meiner Lebenszeit nicht vollständig dahinter kommen werden. Trotzdem könnte Sardinien ein sehr interessantes natürliches Experiment darstellen, und einen Rahmen dafür bieten, die Rolle familiärer, insbesondere genetischer bestimmender Faktoren sowie Umweltfaktoren bei MS zu verstehen.



Besprechungen



Multiple Sclerosis – a Self-Care Guide to Wellness

2. Ausgabe 2005.
Herausgegeben von
Nancy J. Holland und
June Halper
Besprochen von Elsa
Teillimo, Finnische MS-
Gesellschaft

Beim Lesen dieses Buch stellte ich mir die Frage: 'Warum wurde dieses Buch nicht bereits vor zwanzig Jahren veröffentlicht, als ich noch jünger war', weil das Buch so hervorragend ist. Es liefert Erklärungen zu allem, was man über MS und ihre Behandlung wissen muss. Seine Sprache ist einfach, die Abbildungen sind deutlich, und sogar eine Person mit beschränkten Englischkenntnissen könnte dem Text vollständig folgen.

Kapitel wie „Ein Überblick über Multiple Sklerose“ oder besonders „Hoffnung durch Forschung“ treffen ins Schwarze, indem sie nicht nur informativ sind, sondern auch Mut machen. Dies ist es, was Menschen mit MS am dringendsten benötigen: Informationen und Ermutigung. Einer der Verfasser sagt: „Nie zuvor in der Geschichte der MS gab es so

spannende Zeiten, und niemals waren die Aussichten so gut, ein Heilmittel zu finden.“

Der Abschnitt „Bei MS häufig verwendete Medikamente“ bietet sehr gründliche und detaillierte Informationen. Ich fand, dass das Kapitel mit seiner Beschreibung der richtigen Anwendung, Vorsorgemaßnahmen und möglichen Nebenwirkungen sämtlicher zur Verfügung stehender Medikamente für MS das Beste seiner Art ist, die ich bisher gesehen habe.

Dieses großartige Buch wurde von amerikanischen Fachleuten geschrieben, und natürlich enthält es Tipps für das US-Publikum zu manchen Fragen. Im Allgemeinen ist das Buch aber uneingeschränkt für all diejenigen geeignet, die sich für die Pflege zu Hause interessieren, egal ob sie selbst an MS leiden oder ob sie ein Freund oder Familienmitglied einer Person mit MS sind.

Anmerkung der Herausgeberin: Auf der Rückseite des Buches steht: „Das Buch konzentriert sich auf die Bedürfnisse der Leserinnen und Leser, die seit einiger Zeit mit der Erkrankung leben und daher eventuell neurologische Defizite entwickelt haben“.

Demos Medical Publishing
386 Park Avenue South, Suite 201
New York, N.Y. 10016
www.demosmedpub.com
Price \$19.95
ISBN 1-932603-07-7



"But You Look So Well"

*Video, hergestellt durch das
Michigan Chapter der National MS
Society, USA
Besprochen von Brian Lee, Sydney,
Australien*

Das Zielpublikum sind Menschen mit MS und ihre Familien. Ziel ist es, sie dabei zu unterstützen, sich klarzumachen, was sie nach einer MS-Diagnose zu erwarten haben.

Die ausgewählten Familien sind Leute, mit denen sich jeder Zuschauer in einer ähnlichen Lage identifizieren kann. Die persönlichen Geschichten, besonders die der Kinder, werden sehr gut erzählt und spiegeln einen guten Querschnitt der Sorgen und Gedanken, Gefühle und Reaktionen von MS-Patienten und deren Familien wider.

Der Film beschäftigt sich mit dem Thema Depression und Angst auf eine sehr vorsichtige und sachliche Weise, die sehr angenehm ist. Es ist sehr leicht, dieses Problem auszuklammern, und insofern war es positiv zu sehen, wie es von diesem Familien angesprochen wird, und ihre Reaktionen zu hören.

Ich fand die positiven Gesichtspunkte eines Vaters mit MS, die von einem der Kinder beschrieben werden, besonders gut, speziell für jemanden, bei dem die Krankheit erst vor kurzem festgestellt wurde.

Das Einfügen von Filmmaterial über diese Familien, wie sie zu Hause miteinander umgehen, sowie beim Besuchen von sportlichen Ereignissen und anderen Familienausflügen ist meiner Meinung nach besonders gelungen.

Leider ist der Film zu lang. Ich denke, es wäre besser, wenn er in drei halbstündige Abschnitte geteilt wäre, so dass die Zuschauer sie entweder hintereinander oder einzeln anschauen können. Auch fand ich die Übergänge zwischen den Szenen wirklich störend – die Verwendung so vieler davon ist ablenkend.

Auch wenn das Thema Müdigkeit im Film mehrere Male erwähnt wurde, hätte dieses Thema meiner Meinung nach mehr Gewicht erhalten sollen und detaillierter beschrieben werden können, insbesondere das typische Gefühl der alles ausfüllenden Müdigkeit, das bei MS häufig vorkommt.

Der Film ließ das Thema Harnprobleme völlig außen vor, was meiner Erfahrung nach ein Problem ist, das fast jede Person mit MS betrifft. Wie bei Depressionen können Harnprobleme feinfühlig behandelt werden, müssen jedoch ohne Umschweife diskutiert werden. Ich bin der Meinung, dass dies eine wesentliche Auslassung ist.

Insgesamt ist der Film ein sehr lohnendes Mittel für Menschen mit MS und ihre Familien, besonders am Anfang ihrer Erkrankung. Mit Ausnahme der Harnprobleme deckt er die meisten Probleme ab, denen die Menschen sich wahrscheinlich gegenüber sehen werden. Bravo an diese mutigen Familien, die ihre Häuser und ihre Herzen geöffnet haben, um ihre Erfahrungen mit uns zu teilen.

Um ein Exemplar zu bestellen, senden Sie bitte eine E-Mail an AudreyGeyer@aol.com oder an Infolindenmuth@aol.com, gehen Sie zu www.geyerlindenmuth.com oder rufen Sie an unter (+1) 810 225 7796

Spielzeit: 84 Minuten

Die International Organization of Multiple Sclerosis Nurses hat eine Broschüre heraus gegeben, die sich *Genetics in Multiple Sclerosis – A Guide for Nurses* nennt. Dieser klare und informative illustrierte Leitfaden ist kostenlos erhältlich (außer Porto) bei:

International Organization of MS Nurses
PO Box 450, Teaneck, NJ 07666, USA
or email info@iomsn.org



Glossar der verwendeten Begriffe

Allel – ist eine der möglichen Kodierungen der DNA desselben Gens, das eine bestimmte Position auf einem Chromosom einnimmt. Ein einziges Gen kann zum Beispiel die Haarfarbe steuern, die Abweichungen dieses Gens – Allele – sind es jedoch, die manchen Menschen helles Haar und anderen dunkles Haar verleihen.

Autoimmunerkrankung – eine Gruppe von Erkrankungen, die vorkommen, wenn das Immunsystem fälschlicherweise das eigenen Körpergewebe angreift.

Chromosom – eine der fadenähnlichen Strukturen, die im Zellkern vorkommen und die genetischen Informationen in Form von Genen enthalten.

DNA – die Nukleinsäure, die das Material bildet, aus dem sich die Chromosomen und Gene fast aller lebenden Organismen zusammensetzen. DNA enthält kodierte Anweisungen zur Übertragung genetischer Informationen von einer Generation zur nächsten, und zur Herstellung sämtlicher Proteine, die für das Wachstum und die Entwicklung eines vollständigen neuen Organismus benötigt werden.

Epidemiologische Studie – eine statistische Studie an menschlichen Bevölkerungsgruppen, die versucht, menschliche Gesundheitserscheinungen mit einer bestimmten Ursache in Zusammenhang zu bringen.

Familiäres Cluster – eine Ansammlung von Menschen mit einer Erkrankung oder einem Leiden innerhalb derselben Familie.

Gene – Merkmale, die von den Eltern an den Nachwuchs weitergeben werden. Gene sind im genetischen Material kodiert und steuern die physische Entwicklung und das Verhalten.

Genom – ein vollständiger Satz DNA. Er enthält alle genetischen Anweisungen zur Zusammensetzung und Aufrechterhaltung eines Organismus.

Familiäre Ansammlung – Bündelung von Merkmalen einer Familie oder ihrer Mitglieder.

Haplotyp – ein Satz eng miteinander verbundener Allele, die als Einheit vererbt werden.

HLA - Humane Leukozyten-Antigene. Proteine, die an der Zelloberfläche vorkommen und es dem Immunsystem ermöglichen, gesunde Zellen von den Zellen zu unterscheiden, die entfernt werden müssen. Auch als Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) bezeichnet.

Humangenomprojekt – eine Karte zur Entschlüsselung sämtlicher Gene, die im menschlichen Genom vorhanden sind.

Immunzellen – Zellen, die den Körper vor Infektionen schützen.

Immunogenetik – Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Immunität gegenüber einer Erkrankung und dem genetischen Aufbau.

Immunglobulin – eines von einer Gruppe von Proteinen, die im Blutplasma vorkommen und als Antikörper agieren.

Inzidenz (einer Erkrankung) – die Anzahl an neuen Fällen einer Erkrankung, die während eines bestimmten Zeitintervalls in einer Bevölkerungsgruppe auftreten. Die Anzahl ist für Epidemiologen hilfreich, da sie ein Maß für das Erkrankungsrisiko ist.

Langzeitstudie – eine Forschungsstudie, bei der dieselben Testpersonen über lange Zeiträume hinweg beobachtet werden, oft über viele Jahrzehnte hinweg.

Phenotyp – Merkmal eines Organismus, das durch die Wechselwirkung zwischen seinem Genotyp und Umweltfaktoren bestimmt wird.

Polymorphismus – das Vorkommen mehrerer Allele eines Gens innerhalb einer Bevölkerungsgruppe.

Spatio-temporales Cluster – eine große Anzahl an Personen mit einer Erkrankung oder einem Leiden innerhalb eines festgelegten Zeitrahmens oder eines festgelegten geographischen Gebiets.

Anfälligkeit – die Wahrscheinlichkeit einer Person, an einer Erkrankung oder einem Leiden zu erkranken.

MS in focus



multiple sclerosis
international federation

Skyline House
200 Union Street
London
SE1 0LX
UK

Tel: +44 (0)207 620 1911
Fax: +44 (0)207 620 1922
Email: info@msif.org

MSIF ist eine Wohltätigkeitsorganisation und eine gemeinnützige Körperschaft, eingetragen in England und Wales. Firmennummer: 5088553. Eingetragene Wohlfahrtsnummer: 1105321.

Abonnements

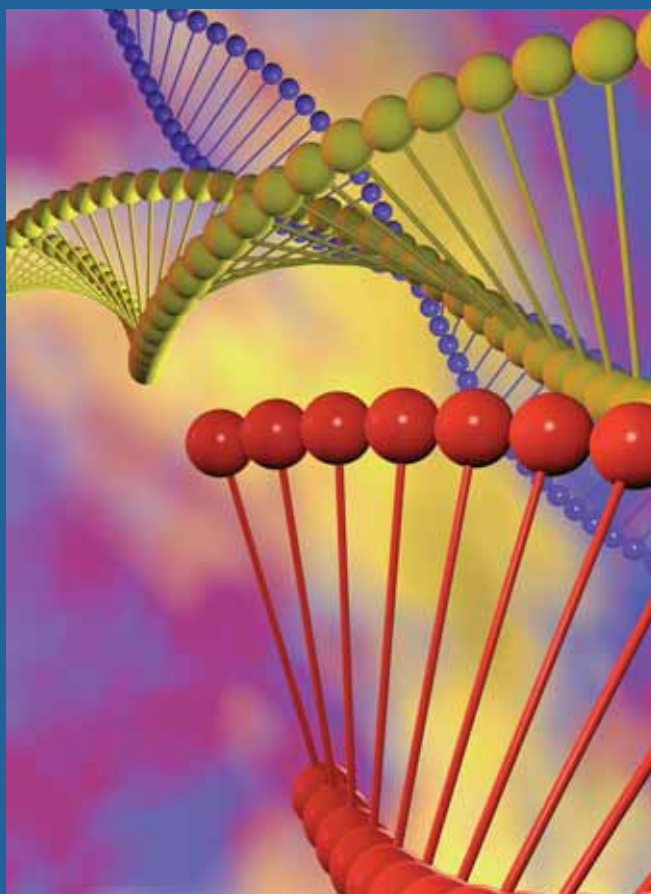
Die Multiple Sclerosis International Federation gibt **MS in focus** zweimal jährlich heraus. Mit einem internationalen und kulturübergreifenden Redaktionsstab, leicht verständlicher Sprache und kostenlosem Abonnement ist **MS in focus** für alle verfügbar, die weltweit von MS betroffen sind. Für ein Abonnement können Sie sich unter www.msif.org anmelden

Die bisherigen Ausgaben können von unserer Website heruntergeladen werden:

- Ausgabe 1 Müdigkeit
- Ausgabe 2 Blasenerkrankungen
- Ausgabe 3 Familie
- Ausgabe 4 Emotionen und Kognition
- Ausgabe 5 Gesund leben
- Ausgabe 6 Intimität und Sexualität
- Ausgabe 7 Rehabilitation

Danksagung

MSIF möchte Serono für die ihre großzügige unbeschränkte Förderung danken, welche die Produktion von **MS in focus** ermöglicht.



Serono ist das drittgrößte Biotechnologieunternehmen weltweit. Unsere Produkte werden in mehr als 90 Ländern auf der ganzen Welt verkauft. Wir sind seit fast einem Jahrzehnt im Kampf gegen MS aktiv. Mit Pharmakogenomik forschen wir aktiv, um die

genetischen Grundlagen von MS besser zu verstehen. Serono hat sich der ständigen Forschung und Untersuchung für Menschen mit MS verschrieben, um immer bessere Therapien und hoffentlich eines Tages eine Heilungsmöglichkeit zu finden.