



Foto: Dennis Kunkel/Microscopy / Science Photo Library

Was unterscheidet bösartige von eher harmlosen Krebsvarianten, was beeinflusst den Krankheitsverlauf? Eine zentrale Funktion dürften bestimmte Gene und deren Mutationen haben.

Neuroblastom: Wissen, wie der Krebs tickt

Krebszellen verfügen über erstaunlich vielfältige genetische Ausstattungen. Nur wer diese möglichst genau kennt, kann Krebs erfolgreich behandeln. Nun sind Wiener Krebsforscher den Geheimnissen der Tumorheterogenität auf der Spur.

Kurt de Swaaf

Wien – Die Natur mag's bunt. Ständig bringt sie neue Formen, Farben und Systeme hervor. Man nennt das auch Evolution, und das Ergebnis ihrer nicht enden wollenden Kreativität ist die überwältigende Biodiversität, die in den vergangenen dreieinhalb Milliarden Jahren auf unserem Planeten entstanden ist. Der Entwicklungsprozess selbst läuft de facto immer nach dem gleichen Muster ab: Am Anfang steht die Mutation, eine Veränderung im genetischen Code, die weitere Abweichungen nach sich zieht. Deren Auswirkungen können positiv oder negativ sein. Das Effiziente setzt sich letztlich durch. Selektion eben. Leider hat dieses Prinzip auch seine Tücken. Was der Gesamtheit langfristig nutzt, kann für den Einzelnen katastrophale Folgen haben. Krebs zum Beispiel.

Das Wuchern beginnt

Karzinome und Tumoren entstehen ebenfalls durch Erbgutänderungen. Am Anfang sind nur einzelne Zellen betroffen. In ihrer DNA werden Gene oder Schaltelemente geschädigt, bei Zellteilungen können ganze Chromosomen falsch zugeordnet werden. Die fehlerhafte genetische Ausstattung stört das biologische Programm und lässt die zelluläre Kontrolle entgleisen. Das Wuchern beginnt.

Die Mediziner Peter und Inge Ambros untersuchen seit Jahren die Dynamik von Krebserkrankungen. Die am St.-Anna-Kinderkrebsforschungsinstitut in Wien tätigen Experten sind international für ihre Forschung im Bereich Tumorbiologie anerkannt. Zu ihren wichtigsten Studienobjekten zählen Neuroblastome, aus embryonalen Zellen des Nervensystems entstandene Geschwulste, die vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern auftreten.

Viele der jungen Patienten überleben die Krankheit nicht. „Etwa 60 Prozent der Neuroblastome haben leider ein sehr aggressives Ausbreitungsverhalten“, sagt Peter Ambros. Solche Tumoren bilden schnell Metastasen, die sich schlecht bekämpfen lassen. Manche andere Neuroblastome stellen kaum eine Gefahr dar; sie verbreiten sich nicht und lassen sich chirurgisch gut behandeln.

Was unterscheidet nun die bösartigen Varianten von den eher harmlosen? Eine zentrale Funktion dürfte das Gen MYCN haben. Es spielt eine entscheidende Rolle in der Embryonalentwicklung und steuert Tausende anderer Gene mit wachstumsfördernder Wirkung, vor allem in Nervenzellen. In Neuroblastomen existiert MYCN oft in vielfacher Ausgabe. Das sei ein sehr guter Indikator für Bösartigkeit, so Ambros: Je mehr MYCN-Kopien in den Zellen vorhanden sind, desto stärker neigen sie zu hemmungsloser Teilung und Metastasenbildung. Statt gesundes Nervengewebe wachsen undifferenzierte Gebilde heran.

Dennoch ist ein Neuroblastom keine homogene Masse. Seine Zellen sind erstaunlich unterschiedlich genetisch ausgestattet. Denn bei der unkontrollierten Vermehrung treten ständig weitere Mutationen auf. Im Prinzip findet dadurch eine Evolution in Miniatur statt: Aus einem bestimmten Typus gehen in der nächsten Generation neue Formen hervor. „Tumorzellen unterliegen auch einem Selektionsdruck“, erläutert Ambros. Das Immunsystem attackiert die Hasardeure, Chemotherapie sowie Bestrahlung fordern ebenfalls ihren Tribut. Auf Dauer überleben nur die Zähnen. Nur sie können sich ausbreiten.

Die Metastasierung geht immer von den wenigen, aus dem Primärtumor abgewanderten Zellen aus. Für solche, die einem Neuroblastom entstammen, ist das Knochen-

mark das erste Ziel. Es bietet die ideale Umgebung für weitere Proliferation. Bis zu 80 Prozent des Knochenmarks können irgendwann aus abgesiedelten Krebszellen bestehen, sagt Ambros. Aus dieser Masse gehen leicht neue Vagabunden hervor. Sie siedeln sich anderswo im Körper an und bilden zusätzliche Karzinome.

Das Ehepaar Ambros und seine Kollegen wollen dem ursprünglichen Übeltäter auf die Spur kommen: „Wir sind auf der Suche nach dem aggressiven Klon.“ Denn dessen Nachkommen bringen den Patienten um.

Den Feind kennen

Einer aktuellen Studie zufolge dürfte nicht nur das MYCN-Gen für einen tödlichen Krankheitsverlauf entscheidend sein. Ein Forscherteam unter Ambros' Führung analysierte die DNA von abgewanderten Neuroblastomzellen und fand weitere, offensichtlich gefährliche Mutationen. Zum einen sind dies Lücken in einem Gen namens ATRX: „Wenn ATRX nicht mehr funktionsfähig ist, werden eine Reihe von Zellfunktionen gestört, die ein sehr aggressives Tumorstadium zur Folge haben“, so Ambros. Die Krebskeime altern praktisch nicht mehr. Zusätzliche Probleme bereite das Abbrechen eines ganzen Arms des Chromosoms 19. Auch diese Störung tritt bei metastasierenden Neuroblastomzellen gehäuft auf.

Für die Ärzte ist es sehr wichtig, einen Krebs möglichst genau zu verstehen; seine genetische Ausstattung ist der Schlüssel für eine erfolgreiche Behandlung. Bisher werden für solche Untersuchungen standardmäßig Gewebeprobe entnommen. Dabei bekommt man jedoch nur einen winzigen Teil des Tumors zu Gesicht, die Vielfalt der Mutationen lässt sich so nicht erfassen.

Eine vielversprechende Lösung ist die Analyse von zellfreier DNA, etwa aus Blutplasma. Sie bietet einen besseren Überblick über die Tumorheterogenität. Über solche „flüssigen Biopsien“ kann man womöglich metastasenfördernde Genveränderungen früh erkennen und die Wirksamkeit einer Therapie beobachten, hoffen Inge und Peter Ambros.

Nächtliches Schnarchen mit fatalen Folgen

Obstruktive Schlafapnoe ist lästig und nicht harmlos – Ein neuer Schlafpositionstrainer zeigt vielversprechende Resultate

Doris Griesser

Wien – Wer schnarcht, stört zwar häufig den Bettnachbarn, er riskiert aber nicht zwangsläufig negative Folgen für sich selbst. Es sei denn, die Ursache des Schnarchens ist das sogenannte Obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSA): Dabei handelt es sich um eine Erkrankung mit wiederholten, bis zu zwei Minuten dauernden Atemstillständen während des Schlafens.

„Das führt zu einem Abfall der Sauerstoffkonzentration, zu einem Anstieg des Kohlendioxidgehalts im Blut und dadurch zu einer Fragmentierung des Schlafs“, sagt Elis Godaj, Biomedizinische Analytikerin an der Fachhochschule Campus Wien und Mitarbeiterin in einem Schlaflabor. Die Folgen einer OSA reichen von chronischer Tagesmüdigkeit über Depressionen und Bluthochdruck bis hin zu Schlaganfall und Herzinfarkt.

Um die Atemwege beim Schlafen freizuhalten, hat sich als Stan-

dardtherapie die positive Druckbeatmung durchgesetzt, kurz CPAP (Continuous Positive Airway Pressure). Dabei wird über eine Nasen-Mund-Maske während des Schlafens ein leicht erhöhter Druck in den Atemwegen erzeugt. Viele Patienten verweigern allerdings den regelmäßigen Einsatz der Gesichtsmaske in der Nacht.

Schlafen mit Haltung

Besonders Schlafen in Rückenlage begünstigt das Schnarchen: In dieser Position kann die erschlaffte Zunge nämlich in den Rachen zurückfallen. Atempausen treten so häufiger auf. Deshalb wird vielen Schlafapnoepatienten ein Training empfohlen, das die Rückenlage verhindern soll. „Im Schlaflabor setzen wir dafür beispielsweise T-Shirts ein, an deren Rückseite Tennisbälle oder Styroporrollen eingenäht sind“, sagt Godaj. Verglichen mit der Gesichtsmaske sei diese Nachtgewandlung nicht einmal besonders unangenehm.

Allerdings hat sich gezeigt, dass sie dem Durchschlafen nicht gerade zuträglich ist und von Patienten mit Wirbelsäulenproblemen schlecht vertragen wird. Auf der Suche nach neuen Rezepten gegen das Schnarchen hat die Technische Universität Delft einen elektronischen Schlafpositionstrainer namens NightBalance entwickelt, der so klein ist wie ein USB-Stick und mittels Brustgurt am Körper befestigt wird. Kommt der Träger auf dem Rücken zu liegen, beginnt der Minisensor leicht zu vibrieren. Der Schläfer soll dann ohne zu erwachen seine Position wechseln.

Ob das gegen das Schnarchen hilft, haben Elis Godaj und Martina Fondi, Lehrgangleiterin der Biomedizinischen Analytik an der FH Campus Wien, nun in einer Pilotstudie überprüft. Die Ergebnisse der Untersuchung mit 18 Patienten stimmen optimistisch: „Bei Menschen mit einer leichten lageabhängigen OSA konnte die Rückenlage im Schnitt zu 60 Prozent verhindert werden“, berichtet Godaj. „In diesen Fällen kann diese Methode als alleinige Therapie eingesetzt werden.“ Bei mittel- und höhergradiger OSA ist sie zumindest eine gute Ergänzung zu den etablierten Methoden.

„Der Vorteil der CPAP-Therapie ist, dass man das Druckniveau des Beatmungsgeräts niedriger halten kann, wenn man zusätzlich den elektronischen Positionstrainer verwendet.“ Da er sehr klein und ergonomisch geformt ist, akzeptieren ihn die Patienten. Das Gerät speichert auch physiologische Daten, damit man den Schlafverlauf jeder Nacht verfolgen kann.

Gurt statt Tennisbälle

Einziger Nachteil: Patienten müssen das 700 Euro teure Gerät selbst bezahlen. „Da die Wirksamkeit im Rahmen einer unabhängigen Pilotstudie nachgewiesen wurde, geht es nun um Verträge mit den Kostenträgern“, so Godaj. Die Krankenkassen müssten für das Gerät allerdings nur eine Leihgebühr an die Firma zahlen. „Das ist beträchtlich günstiger als ein Beatmungsgerät und erst recht als die Folgekosten der Obstruktiven Schlafapnoe.“ Und es ist definitiv angenehmer, mit einem Gurt um die Brust zu schlafen als mit Tennisbällen am Rücken.



Lieber ein Gurt um die Brust als Tennisbälle am Rücken: Ein neues Gerät gegen Schlafapnoe zeigt in der Pilotstudie gute Ergebnisse.

Foto: NightBalance