



**SPRECHSTUNDE
DELIR
IM ALTER**



Von Prof. Dr. Marija Djukic und Prof. Dr. Roland Nau



Guten Tag, was ich nach Ihrem Bericht noch nicht ganz verstanden habe: Lässt sich ein „Delir“ denn nun ganz eindeutig diagnostizieren?

Die von Ihnen beschriebenen Symptome (wie Herzrasen, Halluzinationen, Aufmerksamkeitsstörungen und so weiter) können doch auch ganz andere Ursachen haben bzw. auf ein anderes Krankheitsbild hindeuten, oder? Und inwieweit lässt sich ein Delir denn zum Beispiel von einer demenziellen Erkrankung abgrenzen?

Ein Delir beginnt rasch, und typischerweise fluktuieren die Symptome stark im Verlauf des Tages sowie an unterschiedlichen Tagen. Es ist charakterisiert durch gleichzeitig bestehende Störungen des Bewusstseins einerseits und zusätzlich mindestens zwei der nachfolgend genannten Störungen: Störungen der Aufmerksamkeit, der Wahrnehmung, des Denkens, des Gedächtnisses, der Psychomotorik, der Emotionalität oder des Schlaf-Wach-Rhythmus. Dauer und Schweregrad sind sehr unterschiedlich. Die Dauer des Delirs liegt typischerweise unter 14 Tagen, meist nur bei wenigen Tagen. Selten kann ein Delir bis zu einem halben Jahr andauern. Demgegenüber ist eine Demenz eine die alltäglichen Verrichtungen beeinträchtigende („alltagsrelevante“) Abnahme des Gedächtnisses und der geistigen Leistungsfähigkeit, die länger als sechs Monate andauert. Der Beginn ist oft schleichend, das Bewusstsein ist zumindest zu Beginn einer Demenz nicht getrübt. Allein aufgrund dieser Definitionen lassen sich beide Erkrankungen klar voneinander abgrenzen. Allerdings können demente Personen zusätzlich ein Delir entwickeln, und Menschen, die ein Delir durchmachen, haben ein erhöhtes Risiko, in der Folge an einer Demenz zu erkranken.



Könnte es sein, dass auch eine Infektion mit dem Corona-Virus Covid-19 die Ursache einer Delir-Störung ist? Ich habe vorher von dem Krankheitsbild „Delir“ noch nichts gehört. Aber seit kurzer Zeit nervt mich eine Mitbewohnerin hier mit verbalen Angriffen. Anfang 2019 haben wir einen Streit miteinander ausgefochten, den ich aber drei Monate später friedlich geschlichtet habe. Die betroffene Person tut jetzt so, als wenn der Streit gestern gewesen wäre, und beschuldigt mich mit Vorwürfen. Als ich ihr sagte, dass die ganze Sache eineinhalb Jahre zurückliegt, hat sie das nicht angenommen. Ich weiß jetzt nicht, wie ich mich weiter verhalten soll. Die betreffende Frau war vor Ostern positiv auf den Corona-Virus getestet worden.

Neben zahlreichen anderen Infektionskrankheiten kann auch die Coronavirus-Krankheit-2019 ein Delir verursachen. Bei Patienten, die wegen der Coronavirus-Krankheit-2019 auf einer Intensivstation behandelt werden müssen, ist ein Delir häufig. Zur frühen Erkennung und Behandlung eines Delirs werden mit Erfolg einfache, rasch durchführbare Fragebogen verwendet. Wie schon erwähnt, liegt die Dauer eines Delirs typischerweise unter 14 Tagen. Im von Ihnen geschilderten Sachverhalt können wir allerdings keine Symptome eines Delirs erkennen. Vielleicht können Sie eine Person beiderseitigen Vertrauens als Vermittler in einem Gespräch zu dritt gewinnen. Wenn der Streit festgefahren ist, ist es sinnvoll, einen ausgebildeten Mediator hinzuzuziehen.

Prof. Dr. Marija Djukic und Prof. Dr. Roland Nau
Geriatrisches Zentrum, Evangelisches Krankenhaus Göttingen-Weende

THEMA HEUTE: HERZREPARATUR MIT HILFE DER GENSCHERE

Ein Herz, das kann man reparieren ...

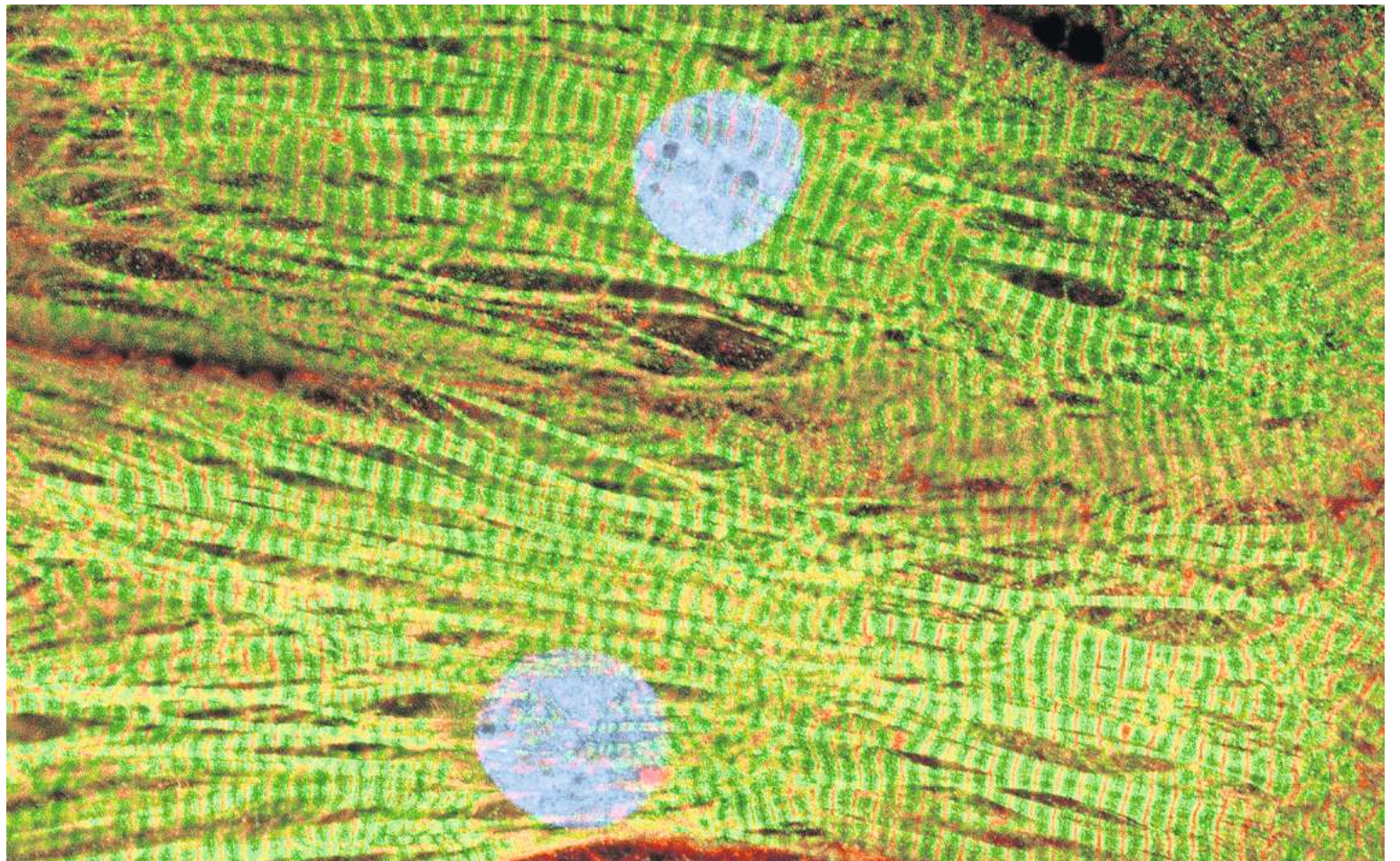
Wissenschaftler der Universitätsmedizin Göttingen entdecken personalisierter Therapieansätze mittels Genschere – zur Behandlung von Herzerkrankungen

Von Dr. Lukas Cyganek, Prof. Dr. Bernd Wollnik und Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann

Göttingen. Erbliche Herzerkrankungen gehören zu den häufigsten Organfehlbildungen. Hierbei können sowohl Entwicklungsfehlbildungen des Herzens auftreten als auch strukturelle Herzerkrankungen, also Veränderungen der Herzmuskulatur, wie es zum Beispiel bei Kardiomyopathien der Fall ist. Durch die Anwendung modernster humangenetischer Methoden zur Entschlüsselung von Krankheitsgenen kennen wir mittlerweile viele Gene und Krankheitsmechanismen, die mit erblichen Herzerkrankungen assoziiert sind. Mittels diagnostischer Gentests gelingt es heutzutage bei vielen Patientinnen und Patienten, die genetischen Ursachen von Herzmuskelschwäche, Herzrhythmusstörungen oder Herzfehlbildungen exakt zu bestimmen. Weitere genetische und molekulare Forschung ist erforderlich, um das gesamte Spektrum erblicher Herzerkrankungen zu verstehen und die zugrundeliegenden Mechanismen aufzuklären, so dass darauf aufbauend neue und effektivere Behandlungsmöglichkeiten entwickelt werden können. Ein aktuelles Beispiel hierfür ist das Noonan-Syndrom, eine angeborene Erkrankung, die mit Entwicklungsverzögerung, Kleinwuchs, besonderen Gesichtszügen und frühzeitig auftretender struktureller Herzerkrankung einhergeht.

Im Herzzentrum der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) konnten nun erstmals die Zusammenhänge zwischen den ursächlichen Mutationen in einem neu entdeckten Gen, dem LZTR1-Gen, und der Entstehung einer Herzmuskelverdickung beim Noonan-Syndrom aufgeklärt werden. Mithilfe modernster Sequenziertechnologien (Bestimmung der DNA-Bausteine) wurden Mutationen im sogenannten LZTR1-Gen als die Ursache für die Entstehung der Symptome bei Kindern mit Noonan-Syndrom gefunden. Hierzu analysierten die Wissenschaftler des Instituts für Humangenetik alle etwa 19.000 menschlichen Gene. Das LZTR1-Gen reguliert wesentliche Signalwege für die Differenzierung und das Wachstum von Zellen. Um die Erkrankung genauer zu untersuchen, wandelten die Forscherinnen und Forscher Hautzellen zweier betroffener Brüder in der Zellkulturschale zu induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen, siehe Infokasten) um und programmierten sie dann zielgerichtet zu Herzmuskelzellen. Diese Zellen tragen die identischen genetischen Informationen der Spender und somit auch etwaige genetische Veränderungen oder Defekte. Anhand der so gewonnenen, in der Kulturschale schlagenden Herzmuskelzellen ließen sich die molekularen und funktionellen Besonderheiten des Noonan-Syndroms entschlüsseln. Die patientenspezifischen iPS-Zellen und daraus abgeleitete Herzmuskelzellen waren auch der Schlüssel, um einen auf den jeweiligen Patienten (beziehungsweise dessen genetischen Defekt) zugeschnittenen neuartigen Therapieansatz mittels CRISPR/Cas9, der sogenannten Genschere, im Labor auszutesten. Die CRISPR/Cas9-Genschere erlaubt es Wissenschaftlern erstmals, die DNA in Zellen effizient und präzise zu schneiden, um somit Gen-Defekte zu reparieren (siehe Infokasten).

Auf die erfolgreiche Genkorrektur mithilfe der Genschere reagierte die patientenspezifischen Herzmuskelzellen sofort:



Die in der Zellkulturschale gezüchteten und mit der Genschere behandelten Herzmuskelzellen eines Patienten zeigen eine wiederhergestellte Funktion und normalisierte Muskelkontraktion. Man erkennt einen regelmäßigen Aufbau der kleinsten funktionellen Einheit der Herzmuskelzelle, den sogenannten Sarkomeren, welche sich in Längsrichtung zu Muskelfibrillen und Muskelfasern anordnen.

CRISPR/Cas9-Genschere

CRISPR/Cas9 ist eine molekularbiologische Methode, um DNA gezielt zu schneiden und anschließend zu verändern. Auf diese Weise können einzelne Gene umgeschrieben oder „ediert“ werden. Ursprünglich stammt das CRISPR/Cas-System aus Bakterien, für die es eine Art Immunsystem darstellt, mit dem sie feindliche Viren erkennen und abwehren können. Nachdem der Mechanismus verstanden war, entwickelte sich schnell die Idee, daraus ein molekularbiologisches Werkzeug zu entwickeln.



Dieses funktioniert nicht nur in Bakterien, sondern in allen lebenden Zellen – in pflanzlichen, tierischen und auch in menschlichen. Die „Genschere“ besteht aus einer molekularen „Sonde“ (Guide RNA), die präzise die Zielstelle im Genom findet, und einer „Schere“ (Cas9-Protein), die den DNA-Doppelstrang zer-

trennt. Bei der Reparatur gehen an der Bruchstelle einzelne DNA-Bausteine verloren oder sie werden fehlerhaft zusammengesetzt, sodass das betreffende Gen nicht mehr richtig gelesen werden kann und dadurch blockiert wird. Auch der Austausch einzelner DNA-Bausteine ist bei der Reparatur nach

einer Vorlage möglich. Mit dieser Methode können die zugrundeliegenden genetischen Defekte bei Herzerkrankungen im Labor korrigiert und damit die Herzfunktion wiederhergestellt werden. Im Gegensatz zu klassischen Arzneistoffen verspricht der Einsatz der Genschere eine endgültige Reparatur des Defekts.

Die Aktivität des untersuchten Signalweges der Zelle normalisierte sich, die Verdickung der Herzmuskelzellen ging zurück, und die Herzfunktion wurde wiederhergestellt. Wenn die Übertragung in den Patienten gelingt, könnte der Einsatz der Genschere eine endgültige Reparatur des zugrundeliegenden Defekts in Patienten bewirken. Ob der Therapieansatz mit der Genschere in der Klinik einsetzbar sein könnte, soll nun weiter erforscht werden. Auch andere Herzerkrankungen, bei denen ein solcher Ansatz realisierbar erscheint, werden an der UMG erforscht.

Nach vielen Jahren der Forschung werden aktuell erste Genschere-Ansätze für die Behandlung der Leberschen kongenitalen Amaurose, einer zu Erblindung führenden erblichen Sehstörung, erprobt. Das gesamte Herz beziehungsweise eine

ausreichend große Anzahl an Zellen des Herzens gleichzeitig mittels Genschere zu korrigieren, ist jedoch erheblich schwieriger. Um den personalisierten Ansatz zur Behandlung von Herzerkrankungen auch in der Klinik anwenden zu können, wurde auf dem Göttingen Campus eine Technologie-Pipeline aufgebaut, die neben der Entwicklung neuer Genschere-Ansätze vor allem auch die Prüfung ihrer Sicherheit und Wirksamkeit im Menschen ermöglicht. Das innovative Forschungsnetzwerk – bestehend aus Grundlagen-, Translations- und klinischen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern der Stammzellforschung, Kardiologie, Pharmakologie und Human-genetik – bündelt Expertisen aus den Bereichen der Identifizierung und Beurteilung erblicher Mutationen, der präklinischen Testung von Genschere-Ansätzen

an im Labor gezüchtetem menschlichen Herzgewebe und der Planung klinischer Studien. Für die Überführung dieser neuartigen Therapieform in die klinische Anwendung wird es zudem von entscheidender Bedeutung sein, dass im engen Kontakt mit den zuständigen Aufsichtsbehörden in Deutschland, Europa und den USA ein ethisch vertretbarer und sicherer Weg für eine wirksame Genkorrektur bei Herzer-

krankungen entwickelt wird. Um die klinische Translation zu beschleunigen, koordiniert die UMG ein durch die Fondation LeDucq finanziell unterstütztes transatlantisches Exzellenznetzwerk für die „Genomeditierung des Herzens“.

Das langfristige Ziel an der Universitätsmedizin Göttingen ist es, ein fächerübergreifendes Referenzzentrum für die individualisierte Behandlung bisher unheilbarer Erkrankungen über Genomeditierung aufzubauen.

Die Autoren

Dr. Lukas Cyganek, Leiter der Stem Cell Unit der Universitätsmedizin Göttingen (UMG)

Prof. Dr. Bernd Wollnik, Direktor des Instituts für Humangenetik der UMG

Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann, Direktor des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie der UMG

Induzierte pluripotente Stammzellen

Im Jahr 2006 berichtete erstmals die japanische Arbeitsgruppe um Shinya Yamanaka, dass aus ausgereiften Zellen des Körpers durch Einschleusen bestimmter Transkriptionsfaktoren pluripotente Stammzellen (kurz iPS-Zellen) hergestellt werden können, welche die Fähigkeit besitzen, sich wieder in alle Zellen des Körpers zu entwickeln. Yamanaka erhielt für diese Entdeckung 2012 den No-

belpreis für Medizin. Für die Herstellung können verschiedene Zellen des Menschen entnommen und verwendet werden, wie Blut-, Haut oder Haarzellen. Durch die Nachahmung von im menschlichen Körper ablaufenden Entwicklungsprozessen können die iPS-Zellen in der Kulturschale zielgerichtet zu verschiedenen krankheitsrelevanten Zellarten entwickelt werden, wie Leber-,

Nerven-, oder Herzmuskelzellen. Dadurch lassen sich Erkrankungen im direkten Kontext von Patientinnen und Patienten und nicht mehr nur in Tiermodellen erforschen. So können zum Beispiel neue Medikamente getestet, Krankheitsursachen ergründet oder die Wirksamkeit und Effizienz von möglichen Therapieansätzen mittels CRISPR/Cas9-Genschere untersucht werden.

LESER FRAGEN

Liebe Leser, stellen Sie Ihre Frage zum Thema „Genschere“ bitte bis Montag, 10. August, 10 Uhr. Hierfür gibt es eine eigene E-Mail-Adresse. Sie lautet

sprechstunde@goeettinger-tageblatt.de

Ihre Fragen werden dann von den Experten der UMG beantwortet. Die Antworten finden Sie am kommenden Sonnabend in Ihrem Tageblatt – wiederum auf der Seite „Gesund in Göttingen“.

