

Erfolg in der RLS-Forschung

Am Institut für Humangenetik in München wurden erstmals genetische Risikovarianten für das RLS entdeckt

Artikel von Juliane Winkelmann^{1,2}, Claudia Trenkwalder³ und Thomas Meitinger^{1,2}

Institut für Humangenetik¹, Max Planck Institut für Psychiatrie² und Paracelsus-Elena Klinik, Kassel³

Im folgenden Artikel möchten wir Ihnen von unseren aktuellen Forschungsergebnissen berichten, die wir im Sommer dieses Jahres veröffentlicht haben. Die Arbeitsgruppe „Restless Legs Syndrom“ am Institut für Humangenetik des GSF Forschungszentrums in München hat in Zusammenarbeit mit Kollegen vom Max-Planck-Institut für Psychiatrie erstmals genetische Ursachen für das RLS entdeckt. Insgesamt waren 27 Autoren von 10 Institutionen in Deutschland und Kanada an der Studie beteiligt.

Seit vielen Jahren werden Forschungen zur Ursache und Entstehung der RLS-Erkrankung durchgeführt. Die eigentliche Ursache des RLS war bis jetzt jedoch weitgehend unbekannt. Aufgrund der guten Besserung der RLS-Beschwerden durch eine Behandlung mit L-Dopa, Dopaminagonisten oder Medikamenten, die Opiate enthalten, leiteten die Wissenschaftler ab, dass die RLS-Erkrankung im zentralen Nervensystem, d.h. im Rückenmark oder im Gehirn entsteht. Sie vermuteten, dass der Nervenübertragungstoff Dopamin eine wichtige Rolle spielt.

Schon in den ersten Beschreibungen des RLS wurde auf eine auffällige Häufung in den Familien der Betroffenen hingewiesen. Mehr als die Hälfte aller RLS-Patienten berichteten, dass weitere Familienangehörige an ähnlichen Beschwerden leiden. Zwillingsstudien mit RLS-Patienten zeigten ebenfalls eine hohe Erblichkeit. Daraus konnte man schließen, dass eine genetische Komponente bei der Entstehung des RLS eine erhebliche Rolle zu spielen scheint. Viele internationale Forschergruppen in Deutschland, Italien, Island, Kanada und den USA arbeiten seitdem daran, ein ursächliches „RLS-Gen“ zu finden. Damit sind Sequenzvarianten gemeint, deren Häufigkeit sich bei RLS-Betroffenen und Nicht-Betroffenen unterscheidet und die darüber hinaus ursächlich mit der Erkrankung in Zusammenhang stehen. Trotz intensiver Forschungen konnten solche genetischen Varianten über viele Jahre nicht gefunden werden. Das Wissen über die genetische Ursache und die Grundlagen der Entstehung ist jedoch eine wichtige Voraussetzung für die Entwicklung neuer Medikamente und die Verbesserung der Behandlung.

Die Suche nach ursächlichen Genvarianten umfasst viele einzelne Schritte. Zunächst findet eine sorgfältige Untersuchung der RLS-Betroffenen statt. Der RLS-Patient wird aufgefordert, seine Symptome genau zu beschreiben. Es ist wichtig zu erfahren, ob Schlafstörungen vorliegen, ob die Symptome an beiden oder nur an einem Bein auftreten und ob am Tage Beschwerden vorhanden sind. Der Neurologe dokumentiert alle Medikamente und fragt, ob sich die Symptome nach der Einnahme von RLS-Medikamenten gebessert haben. Oft leiden Patienten mit einem familiären RLS bereits in der Jugend erstmals an den Symptomen. Bei den meisten Patienten sind die Beschwerden dann nur ganz leicht vorhanden und verschwinden oft wieder für viele Jahre. Im späten Erwachsenenalter können sie dann wieder vermehrt auftreten, und es kommen Schlafstörungen dazu. Wir fragen jeden Patienten, wann seine Beschwerden das erste mal aufgetreten sind. Innerhalb einer einzigen Familie kann die Ausprägung der RLS-Beschwerden sehr unterschiedlich sein. Es gibt Familien mit schwer betroffenen Familienmitgliedern, die aufgrund der RLS-Symptome kaum noch schlafen können und andere, die nur an einzelnen Tagen im Jahr an leichten RLS-Symptomen leiden. Diese Beobachtung führte dazu, dass in den letzten Jahren viele große Familien, in denen RLS gehäuft auftrat, untersucht wurden. Durch diese Studien wurde es immer offensichtlicher, dass es sich bei RLS um eine komplex-genetische Erkrankung handelt. Das bedeutet, dass nicht ein einziges Gen, sondern mehrere verschiedene genetische Varianten in ganz unterschiedlichen Genen bei der Entstehung der RLS-Erkrankung beitragen. Ein Zusammenspiel dieser verschiedenen Varianten führt dann zu einem erhöhten Risiko der Betroffenen, an RLS zu erkranken. Das heißt noch lange nicht, dass jeder, der diese genetischen Varianten geerbt hat, an RLS erkrankt. Es müssen weitere Faktoren hinzukommen,

damit die Erkrankung ausbricht. Was für Faktoren dies sind, ist noch unklar und derzeit spekulativ. Eine Möglichkeit wären Veränderungen der Hormon-, Nieren- oder auch Eisenwerte.

Erst seit kurzem ist es möglich, mit modernsten technischen Hochdurchsatz-Verfahren eine große Anzahl von häufigen genetischen Varianten zu bestimmen und zu untersuchen. Mit „genetischer Variante“ meint man aller kleinste Unterschiede in unserem Erbmateriale. Diese Varianten haben nicht unbedingt einen Krankheitswert und sind letztendlich einfach eine Ursache dafür, dass wir Menschen alle unterschiedlich sind und alle unterschiedlich aussehen. Durch modernste Chip-Technologie ist es möglich, 500.000 dieser genetischen Varianten, die über das gesamte Genom verteilt sind, in einem einzigen Experiment zu untersuchen. Bei diesen "genomweiten Assoziationsstudien" wird die Anzahl bestimmter Varianten bei vielen RLS-Patienten und gleichzeitig in einer Population aus der Normalbevölkerung ermittelt. Die Häufigkeit der Varianten wird dann in diesen beiden Gruppen mit Hilfe von mathematisch-statistischen Verfahren verglichen. Hierbei ist es notwendig, ein großes RLS-Patientenkollektiv zu untersuchen. Wir haben so eine Studie am Institut für Humangenetik der GSF Forschungszentrum in München in Zusammenarbeit mit dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie, niedergelassenen Neurologen, Spezialambulanzen für RLS an Universitätskliniken in München, Kassel, Marburg, Göttingen, Wien und der Beteiligung von 1.600 RLS-Patienten durchgeführt. Jeder dieser Patienten wurde ganz genau über die Ausprägung der RLS-Beschwerden befragt, anschließend wurde Blut zur Gewinnung des Erbmaterials abgenommen. Manchen Patienten haben wir auch ein Blutröhrchen nach Hause geschickt. Die Blutabnahme wurde dann mit der Hilfe des Hausarztes durchgeführt. Das Blutröhrchen wurde per Post an das Institut für Humangenetik in München geschickt. Dort wurde die Blutprobe unmittelbar verarbeitet und wurden die hochtechnisierten Laboruntersuchungen durchgeführt. Die Kontrollpopulation bestand aus Teilnehmern der KORA-Studie, die von vom Institut für Epidemiologie der GSF koordiniert wird. Es handelt sich um eine repräsentative Bevölkerungsstichprobe in der Nähe von Augsburg.

In unserem Experiment konnten wir erstmals überhaupt drei Regionen auf dem menschlichen Chromosom identifizieren, die bei der Entstehung der RLS-Erkrankung eine Rolle spielen. In diesen Regionen liegen die drei Gene mit den Namen *MEIS1*, *BTBD9* und *LBXCOR1*. Ein Träger einer der Risikovarianten hat eine um 50% erhöhte Wahrscheinlichkeit, an RLS zu erkranken. Wenn man alle Risikovarianten in allen drei Genen, jeweils von Mutter und Vater, geerbt hat, ergibt sich theoretisch sogar ein bis zu zwanzigfach erhöhtes Erkrankungsrisiko. An dieser Stelle ist es wichtig zu verstehen, dass viele Träger von Risikovarianten *nicht* an RLS erkranken. Als Träger hat man eine „Veranlagung“ geerbt und ein erhöhtes Risiko an RLS zu erkranken. Die zusätzlichen Faktoren, die dann letztendlich zum Ausbruch der Erkrankung führen, sind bis jetzt noch nicht bekannt. Gleichzeitig wäre es durchaus denkbar, dass andere Erkrankungen bei RLS-Risikovariantenträgern weniger häufig auftreten, und RLS-Patienten damit sogar einen gewissen Schutz vor anderen Erkrankungen haben.

Zu unserer Überraschung waren die von uns entdeckten Gene in einem anderen Bereich der Medizin und Biologie bereits erforscht. Die Funktion der Gene ist im Zusammenhang mit einem anderen Mechanismus bekannt. Sie spielen eine Rolle bei der embryonalen Entwicklung. In dieser frühen Phase sind sie an der Ausbildung der Extremitäten und des Nervensystems beteiligt. Welche Funktion diese Gene beim Erwachsenen und insbesondere in Zusammenhang mit der RLS-Erkrankung haben, ist bisher nicht bekannt. Es ist möglich, dass die Funktion beim Erwachsenen und in Zusammenhang mit der RLS-Erkrankung völlig unterschiedlich ist. Interessant ist, dass eines dieser Gene in einer Hirnregion eine Rolle spielt, in der Zellen den Botenstoff Dopamin produzieren. So könnte ein Zusammenhang mit der Wirkung der medikamentösen Behandlung des RLS vermutet werden.

Gleichzeitig hat unabhängig ein Forscherteam aus Island eine der Varianten im *BTBD9*-Gen identifiziert. Die isländischen Kollegen konnten zeigen, dass die Assoziation in diesem Gen möglicherweise bei den nächtlichen Zuckungen der Beine den sog. periodischen Beinbewegungen in der Nacht, die bei RLS Patienten häufig auftreten, eine Rolle spielt.

Zusammenfassend kann man sagen, dass durch unsere Untersuchung erstmals überhaupt genetische Risikofaktoren für das RLS gefunden werden konnten. Eine unmittelbare Auswirkung auf die

Behandlung ergibt sich derzeit noch nicht. Durch unsere Forschungsergebnisse wurde jedoch die Voraussetzung geschaffen, endlich die Entstehung der Erkrankung und auch die bisherigen therapeutischen Ansätze zu verstehen. Dieses Wissen wird in Zukunft dazu beitragen, eine individualisierte Therapie der Erkrankung zu entwickeln. Wir denken aber auch, dass unmittelbar den vielen Patienten geholfen ist, die bis jetzt mit Ihren Beschwerden nicht ernst genommen wurden.

Unsere Entdeckung hat die RLS-Forschung einen großen Schritt vorwärts gebracht. Sicherlich gibt es noch weitere genetische Risikovarianten und die Forschung geht weiter. Am Institut für Humangenetik gibt es einen eigenen Forschungsschwerpunkt Restless Legs Syndrom. An den neuen Erkenntnissen waren viele Wissenschaftler beteiligt. An diese Stelle möchten wir uns aber ganz besonders bei den vielen RLS-Patienten bedanken, die an der Studie teilgenommen haben. Ohne Ihren Beitrag hätte dieses Projekt nicht durchgeführt werden können. Neben den Patienten wurden wir von der Deutschen RLS-Vereinigung gefördert. Ohne diese Unterstützung wären wir nie so weit gekommen. Persönlicher Dank der Autoren an Frau Habersack, Herrn Rhese und Herrn Schmidt-Evers. Wir freuen uns aber auch, wenn Patienten, die wir jetzt noch nicht untersuchen konnten, sich in den RLS-Zentren melden, um damit die Forschung auch weiterhin zu unterstützen. Für neue Ergebnisse benötigen wir viele weitere Teilnehmer. Für weitere Informationen können Sie uns unter der Telefonnummer 089-3187-4096 am Institut für Humangenetik in München erreichen.

Gen-Chip:



Mit so einem Gen-Chip wurde das Erbmateriale der RLS-Patienten untersucht. Durch ein einziges Experiment lassen sich bei einem Menschen 500 000 häufige genetische Varianten untersuchen.

Originalpublikation:

Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. [Winkelmann J](#), [Schormair B](#), [Lichtner P](#), [Ripke S](#), [Xiong L](#), [Jalilzadeh S](#), [Fulda S](#), [Pütz B](#), [Eckstein G](#), [Hauk S](#), [Trenkwalder C](#), [Zimprich A](#), [Stiasny-Kolster K](#), [Oertel W](#), [Bachmann CG](#), [Paulus W](#), [Peglau I](#), [Eisensehr I](#), [Montplaisir J](#), [Turecki G](#), [Rouleau G](#), [Gieger C](#), [Illig T](#), [Wichmann HE](#), [Holsboer F](#), [Müller-Myhsok B](#), [Meitinger T](#). Nat Genet. 2007 Aug;39(8):1000-6. Epub 2007 Jul 18.