



Patient Bertrand Might (r.), Familie

# Die Kinder ohne Tränen

**Medizin** Überall auf der Welt leiden Kinder an mysteriösen Krankheiten, die so selten sind, dass kein Arzt die richtige Diagnose stellt. Nun ist es Genforschern gelungen, ein solches Erleiden zu entschlüsseln – weil die Eltern nicht aufgaben.

*„The Genome is a language we are just learning“ (Inscript auf dem Uni-Campus in Stanford).*

**K**inder sind meist keine gern gesehene Gäste auf medizinischen Fachtagungen. Doch beim Symposium für seltene Krankheiten des Sanford-Burnham-Forschungszentrums im kalifornischen La Jolla in diesem Februar saßen sie in der ersten Reihe: Bertrand aus Salt Lake City, Grace aus San Francisco und Tim aus

Deutschland. Bertrands Schwester hatte einen Ball mitgebracht. Tim robbte ihm auf dem Boden vor dem Podium hinterher.

Während die Kinder spielten, hielten die Forscher ihre Vorträge. Es waren Kliniker, Stoffwechselexperten und Genetiker von Weltrang. Statt vom Kinderlärm genervt zu sein, waren viele den Tränen nahe. „Das war ein magischer Moment“, erinnert sich Hudson Freeze, Direktor am Sanford Children’s Health Research Center in La Jolla, „einer der besten in meiner Karriere.“

Was Freeze und seine Kollegen so rührte, war das Zusammentreffen von Kindern, die das gleiche Schicksal teilen. Sie begegneten sich am Ende einer langen Reise „durch die diagnostische Wüste“, wie es Freeze beschreibt.

Bertrand, Grace und Tim leiden an einer sehr seltenen Krankheit, die bis vor Kurzem noch unbekannt war und erst mithilfe moderner molekularbiologischer Methoden entschlüsselt werden konnte. Ihre Geschichte erzählt vom Wandel, der sich ge-

FOTO: STACI CUMMINGS



Etwa 7000 seltene Krankheiten sind gegenwärtig bekannt – Syndrome, von denen weniger als 5 von 10 000 Menschen betroffen sind. Wer darunter leidet, muss oft jahrelang von Arzt zu Arzt pilgern, bis endlich einer die richtige Diagnose stellt. Schlimmer noch sind für die Betroffenen jene rätselhaften Leiden, die bislang kein Arzt der Welt kennt.

Als sich die Eltern von Bertrand Might, dem ältesten der drei Kinder in dieser Geschichte, auf den Weg in die diagnostische Wüste machen, ahnen sie nicht, dass ihr Kind an einer solchen namenlosen Krankheit leidet.

Im Dezember 2007 kommt Bertrand zur Welt, ein Junge mit dunklen Augen und braunem Haar. Er hat Neugeborenen-Gelbsucht, wie viele Babys, ansonsten scheint er gesund. Sein Vater eröffnet ein Sparkonto fürs College.

Doch als Bertrand drei Monate alt ist, erscheint seine Entwicklung plötzlich wie eingefroren. Seinen Eltern Matt und Cristina fallen die seltsamen Bewegungen ihres Sohnes auf; „ruckelig“ nennen sie sie. Er lächelt nie. Ein Kinderarzt vermutet einen Hirnschaden. Es ist die erste von vielen Hiobsbotschaften.

Ein Hirnscan zeigt nichts Auffälliges. Doch der behandelnde Neurologe ist alarmiert. Bertrands Symptome passen zu keiner Krankheit, die der Mediziner kennt. Im Blut des Kindes sind Eiweiße, die die Ärzte eine neurodegenerative Erkrankung vermuten lassen – unaufhaltsam, tödlich. Es gibt einen Gentest für dieses Leiden: Bertrand hat es nicht. Dann finden die Mediziner verdächtige Zuckerketten in seinem Urin: wieder ein Hinweis auf seltene Stoffwechselkrankheiten, eine schlimmer als die andere. Bertrand hat keine davon.

Dennoch geht es ihm immer schlechter. Seine Leberwerte sind erhöht – die Mediziner tippen auf fortschreitende Zerstörung des Organs. Er hat epileptische Anfälle, sein EKG zeigt Hinweise auf Herzrhythmusstörungen. Es scheint, erinnert sich sein Vater, als hätten Leber, Hirn und Herz seines Sohnes „einen finsternen Wettstreit eröffnet mit dem Ziel, ihn umzubringen“. Besonders auffällig: Der Junge produziert so gut wie keine Tränenflüssigkeit.



Genetiker Snyder

Lange Reise durch die diagnostische Wüste

Seine Augen sind oft entzündet, die Hornhaut ist vernarbt.

Matt Might ist Informatiker an der University of Utah, er glaubt an die Forschung. Von neuen Methoden der Molekularbiologie erhofft er sich zwar keine Heilung, aber doch eine Erklärung für die Leiden seines Sohnes. Er nimmt Kontakt zu Genforschern auf, lässt sich beim Abendessen vorrechnen, was es kosten würde, Bertrands komplettes Erbgut zu untersuchen.

Die Antwort ist deprimierend: Mit allen notwendigen Analysen und Wiederholungen zur Vermeidung von Fehlern, erfährt Matt Might, lägen die Kosten bei rund einer halben Million Dollar. Denn die Forscher könnten nicht gezielt nach einer bereits bekannten Krankheit suchen – das wäre inzwischen bezahlbar –, sie müssten in den Milliarden Basenpaaren in Bertrands Genom nach unbekanntem Veränderungen fahnden.

An der ersten Entschlüsselung des menschlichen Genoms arbeiteten Hunderte Wissenschaftler mehr als zehn Jahre lang. 2003 präsentierten sie der Welt den Bauplan des Lebens. Das Humangenomprojekt hatte bis dahin rund drei Milliarden Dollar verschlungen. Heute kostet das reine Auslesen der DNA noch etwa tausend Dollar. Und Bioinformatiker entwickeln immer klügere Programme, um dem Buchstabenalat seine Geheimnisse zu entreißen.

Die Preise werden also weiter fallen. Aber noch kostet die Suche nach unbekanntem Mutationen viel Geld.

Die Mightes lassen sich davon nicht abschrecken. Sie finden einen Weg, das Erbgut ihres Sohnes untersuchen zu lassen – ebenso wie die Familie Wilsey.

An einem warmen Tag im Mai dieses Jahres trägt die vierjährige Grace Wilsey ein blau kariertes Sommerkleid mit bunten Stoffblumen, das vor Jahrzehnten einmal ihrer Tante gehörte. Mit unsicherem Schritt stakst sie über eine Wiese auf dem Uni-Campus in Stanford. Erst vor einem Jahr fing Grace an zu laufen, seit Kurzem kann sie Treppen steigen, auf Stühle klettern und vom Boden aufstehen, ohne sich hochzuziehen.

Ihr iPad in lila Gummihülle ist vollgepackt mit „Sesamstraße“-Episoden – Grace ist ein Fan vom roten Pelzmonster Elmo –, mit Fotos und Videos von ihrer Familie, von Alltagsdingen wie ihrem Lieblingsspielzeug, ihrem Bett. Grace spricht nur ein paar Worte, aber sie klickt sich mit großer Sicherheit durch die Symbole ihres Sprachprogramms. „I want music“, sagt sie oft. Sie liebt die Songs von Katy Perry.

Die meisten Eltern würden viel tun, um ihrem kranken Kind zu helfen. Bei den Wilseys bekommt diese schlichte Erkenntnis eine neue Dimension.

Seit Grace' Geburt reisen sie mit ihr von Arzt zu Arzt. Knapp zweihundert

genwärtig in der Erforschung solcher mysteriösen Leiden vollzieht.

Die Geschichte erzählt auch von irrwitzigen Zufällen, von Eltern, die das Schicksal ihrer Kinder nicht nur Ärzten überlassen wollen. Und es ist eine Geschichte über jene Hoffnung, so sagt es Bertrands Vater, „die nur die Wissenschaft bieten kann“.

Rund drei Prozent aller Kinder kommen mit einer genetischen Schädigung zur Welt, schätzt der Genetiker Mike Snyder von der kalifornischen Stanford University. „Bei etwa der Hälfte wissen wir ziemlich schnell, was los ist“, sagt er, „bei der anderen nicht.“

Viele Eltern erfahren nie, was genau ihren Kindern fehlt. Kaum ein Kinderneurologe, den nicht seine ungeklärten Fälle quälen. In Deutschland stranden diese vor allem in den Sozialpädiatrischen Zentren und in Epilepsiekliniken, denn viele mysteriöse Leiden gehen mit Anfällen einher.

Mediziner und Wissenschaftler haben das Kind inzwischen untersucht, schätzt Mutter Kristen. Die meisten haben die Wilseys selbst aufgetan, durch Empfehlungen von Freunden und Bekannten und jenen Experten, bei denen sie schon waren. Sie wollen nur die besten im jeweiligen Fachgebiet.

Einmal stellten sie Grace den Fachleuten der US-amerikanischen National Institutes of Health vor, wo es ein Spezialprogramm für seltene Krankheiten gibt. „Der Direktor des Programms sagte, wir hätten schon unser eigenes Seltene-Krankheiten-Programm absolviert“, sagt ihr Vater Matt, „mehr könnten sie auch nicht machen.“

In seinem früheren Leben war Matt Wilsey Politikberater und Unternehmer. Jetzt ist seine Tochter sein Job, mehr noch: seine Mission. Auf seinen Visitenkarten nennt er sich „Rare Disease Advocate“, Anwalt für seltene Krankheiten. „Ich habe immer daran geglaubt, dass wir eine Diagnose finden werden“, sagt Wilsey. „Und jetzt bin ich überzeugt, dass wir eine Therapie entwickeln können.“

Für manche der Forschungsprojekte hat die Familie selbst Geld zur Verfügung gestellt – ebenso wie die Mights, die aus eigener Tasche einen Teil der Forschung von Hudson Freeze finanzieren. Durch Stiftungen soll es nun noch mehr werden.

Auf Matt Wilseys Visitenkarte stehen seine Telefonnummer, E-Mail-Adresse und die Symptome der mysteriösen Krankheit, darunter globale Entwicklungsverzögerung, Hypotonie, erhöhte Leber-Transaminasen, Bewegungsstörung, Krampfanfälle, Schielen – und der auffällige Mangel an Tränenflüssigkeit.

Auch bei Grace tippten viele Ärzte anfangs auf bereits bekannte Stoffwechselkrankheiten, darunter solche, bei denen die Mitochondrien – die Kraftwerke der Zellen – nicht richtig funktionieren. „Bei diesen Krankheiten ist die Lebenserwartung gering“, sagt Kristen Wilsey, „wir haben jeden Tag mit der Trauer um unser Kind gelebt und mit der Angst, dass es Grace bald schlechter gehen könnte.“

Die Wilseys lassen ihr eigenes Erbgut und das ihrer Tochter sequenzieren, im Labor des Genetikers Mike Snyder in Stanford. „Wir sind weit davon entfernt, die Funktion jedes Gens zu kennen“, sagt der Wissenschaftler, „das macht es kompliziert.“

Snyder und seine Mitarbeiter suchen nach Veränderungen in Grace' Erbgut im Vergleich zu dem ihrer Eltern und anderer gesunder Testpersonen. Nach und nach schließen die Forscher jene Unterschiede aus, die offenkundig nichts mit der rätselhaften Erbkrankheit zu tun haben. Am Ende stehen acht verdächtige Mutationen auf der Liste, darunter Veränderungen in einem Gen namens „NGLY1“.

Grace hat von ihren Eltern je eine beschädigte Kopie geerbt, sodass das Gen bei ihr gleichsam ausgeschaltet ist. Doch die anderen sieben Mutationen können ebenso gut der Auslöser der Krankheit sein. Die Forscher müssen nun die Fachliteratur nach Informationen über jedes einzelne ihrer verdächtigen Gene durchforsten. Außerdem versuchen sie im Labor in Zellkulturen zu enträtseln, was Veränderungen in diesen Genen anrichten können.

Die Wilseys lassen Grace' Erbgut auch am Baylor College of Medicine im texanischen Houston auslesen. Dort setzt später Genforscher Matthew Bainbridge NGLY1 auf seine Liste der möglichen Verursacher. In einer Fachzeitschrift stößt er auf einen erst kürzlich erschienenen Artikel. Kollegen beschreiben darin den Fall eines Kindes mit verschiedenen Symptomen, die sie auf Mutationen im NGLY1-Gen zurückführen.

Wenn der Junge weint, fließen keine Tränen.

Es ist Bertrand Might. Bainbridge schreibt eine E-Mail an Grace' Mutter: „Produziert Grace Tränen?“ Fast gar nicht, antwortet Kristen Wilsey. Nach ein paar Tagen meldet sich Genetiker Bainbridge bei den Wilseys: „Ich glaube, ich habe es.“

Der Aufsatz, der Bainbridge auf die richtige Fährte bringt, stammt von David Goldstein, einem Genetiker an der Duke University in Durham im Bundesstaat North Carolina. Bei ihm waren die Mights gelandet, um das Erbgut ihres Sohnes untersuchen zu lassen. Weil Bertrand in eine Studie über seltene Krankheiten aufgenommen worden war, konnte das Experiment am Ende doch gemacht werden.

Goldstein hatte nicht das gesamte Genom ins Visier genommen, sondern nur jene DNA-Abschnitte, die tatsächlich den Aufbau von Eiweißen vorgeben, die sogenannten Exons. Sie machen nur ein bis zwei Prozent der Erbsubstanz aus, das Verfahren

## Lesen lernen

Der Preissturz der Genomanalysen\*

**95,3 Mio. Dollar**

kostete die Entschlüsselung eines Humangenoms 2001.

Sept. 2001 100 Mio. logarithmische Darstellung

10 Mio.

1 Mio.

100 000

10 000

1 000

100

**1000 Dollar\*\*** 2014

Jede Körperzelle enthält die gesamte Erbinformation eines Individuums, festgeschrieben in der DNA mit **mehr als 6 Milliarden Basenpaaren** und **21 000 Genen**, die Bauanleitungen für Proteine sind.

**1–2 Prozent**

des Genoms enthalten Informationen für den Aufbau von Proteinen. Darin kann gezielt nach Mutationen gesucht werden.

\* bezogen auf den einfachen Chromosomensatz  
\*\* laut US-Firma Illumina  
Quellen: NHGRI, Ensembl

Neueste Verfahren haben die Kosten für eine Genomanalyse auf

**1000 Dollar\*\*** sinken lassen.

ist schneller und billiger als die bisherigen.

Auch Goldstein war dabei der Fehler bei NGLY1 aufgefallen, aber er hatte nur diesen einen Patienten. „Eine Diagnose auf eine solche Basis zu stellen ist ziemlich ungewöhnlich und auch ein bisschen riskant“, gibt Goldstein zu. Er entschied sich trotzdem für die Veröffentlichung.

Bainbridge stößt auf Goldsteins Aufsatz – und nun gibt es, Anfang 2013, plötzlich zwei Patienten.

Bertrand und Grace haben dieselbe Krankheit, die Mediziner nennen sie „NGLY1 Deficiency“. In den Zellen der Kinder fehlt ein wichtiges molekulares Werkzeug. Bei gesunden Menschen sorgt das NGLY1-Gen dafür, dass die Zellen ein bestimmtes Enzym bilden. Wie eine winzige Schere schneidet es Zuckermoleküle von jenen Eiweißen ab, die die Zelle entsorgen muss, weil sie fehlerhaft aufgebaut sind. Bei Bertrand und Grace, vermuten die Wissenschaftler, sammeln sich diese Schrotteiweiße an, in der Leber etwa oder im Gehirn, und schädigen die Organe.

Cristina und Matt Might schreiben Internetblogs über ihren Sohn. Seit Bertrand erste Symptome zeigt, führen sie die Online-Tagebücher über die Ängste der Familie, über diagnostische Fehlschläge und kleine Erfolge. Ein rührendes Video auf den Seiten von Vater Matt zeigt Bertrands erstes Lachen. Aufgeschwemmt von Medikamenten sitzt der Junge mit den dunklen Locken in seinem Krankenhausbett und schaut sich Trickfilme an. Wenn Gelächter eingespielt wird, juchzt er mit.

**R**und 12 000 Kilometer entfernt, im indischen Neu-Delhi, stößt eine deutsche Mutter auf Cristina Mights Blog. An einem Sonntagabend im vergangenen Sommer sitzt Carola Baumann\* auf dem Sofa und

\* Name von der Redaktion geändert.



**Patientin Grace Wilsey, Mutter Kristen:** „Wir haben mit der Trauer um unser Kind gelebt“

sucht im Internet nach Ernährungstipps für ihren Sohn Tim. Er hat Krampfanfälle, gegen die kein Medikament hilft. Jetzt will seine Mutter eine spezielle Diät ausprobieren.

„In dem Blog stand genau das, was wir gerade erlebt“, erinnert sich Baumann. „Bertrand und Tim sehen sich sogar ein bisschen ähnlich.“

Carola Baumann und ihr Mann arbeiten bei deutschen Organisationen in Indien, doch die Ärzte dort können ihnen nicht helfen. Alle paar Monate fliegt die Familie nach Deutschland, zuletzt waren sie zwei Wochen lang in einem großen Epilepsiezentrum. Was Tim hat, kann ihnen auch dort niemand sagen. Doch jetzt ist Carola Baumann sicher: Sie hat Tims Krankheit gefunden.

Mithilfe der Mights nehmen die Deutschen Kontakt zu den US-Forschern auf, die daraufhin Tims Hautzellen molekularbiologisch untersuchen. „Wir haben es!“, erfährt die Familie kurz darauf per Mail. Das ist der Durchbruch.

Nun geht es schnell. Mediziner aus aller Welt melden weitere Fälle, Kinder aus den USA, aus der Türkei, aus Israel, aus Italien. Die älteste Patientin ist 20 Jahre alt.

Im März beschreibt ein Team von mehr als 30 Wissenschaftlern die neue Krankheit erstmals im Fachblatt „Genetics in Medicine“. So wegweisend erscheint der Fall den Herausgebern, dass sie einen Aufsatz zweier Väter dazustellen. „Wie Sequenzanalysen der neuesten Generation und die Mitarbeit der Familien die Weise verändern, auf die seltene Krankheiten entdeckt, untersucht und behandelt werden“, heißt der Beitrag von Matt Might und Matt Wilsey.

Ohne die Bereitschaft der Wissenschaftler, sich frühzeitig über ihre Erkenntnisse auszutauschen, wäre die Krankheit nicht so schnell entdeckt worden, glauben die beiden Väter. „Dieser Fall zeigt einen Paradigmenwechsel“, sagt auch Genetiker Snyder. Meist halten Forscher ihre Entdeckungen möglichst lange zurück, damit sie bloß keiner vor ihnen publiziert. „Gerade in der Genomforschung werden wir aber nur weiterkommen, wenn wir möglichst früh Informationen teilen“, glaubt er. Gegenwärtig entwickeln Verlage neue Fachzeitschriften, in denen auch vorläufige Ergebnisse veröffentlicht werden können.

Dieser Weg ist auch deshalb kaum aufzuhalten, weil immer mehr Eltern sich auf die Suche nach Antworten machen – und wie Bertrands Eltern die Krankengeschichten ihrer Kinder selbst ins Netz stellen.

„Am Anfang dachten wir, die Ärzte wissen alles“, sagt Carola Baumann. „Wir haben gelernt, dass man vieles selbst herausfinden muss.“ Sie hat Elternzeit genommen, weil sie diesen Sommer mit Tim in Deutschland verbringen will. Er soll hier zu verschiedenen Therapeuten gehen, vielleicht lernt er sprechen.

Tim ist vor Kurzem drei Jahre alt geworden, an der Wand in der Mietwohnung in Süddeutschland hängt noch die bunte Geburtstagsgirlande. Er ist ein freundliches Kind mit hellbraunen Augen und weinroter Brille, das Bälle liebt und die Bücher vom Gruffelo und der Heule Eule. Sein Entwicklungsstand, das haben jüngste Tests ergeben, entspricht etwa dem eines neun Monate alten Kindes. Tim hat keine Anfälle mehr.

„Wir hatten unseren Frieden damit gemacht, dass wir vielleicht nie erfahren wer-

den, was Tim hat“, sagt seine Mutter. Dennoch mache die Diagnose manches leichter. Besonders quälend sei die Ungewissheit darüber gewesen, wie es wohl mit ihm weitergeht; und die Sorge, vielleicht eine wichtige Therapie zu verpassen.

Inzwischen haben die Baumanns die Wilseys in Kalifornien besucht, die Mights trafen sie beim Symposium in La Jolla. Als Matt Might im Juni auf einer Konferenz in Deutschland war, holten sie ihn vom Flughafen ab. Kurz danach musste Bertrand auf die Intensivstation – Lungenentzündung, künstliche Beatmung. Die kleine NGLY1-Gemeinde nahm Anteil. „Wir sind nicht mehr allein“, sagt Tims Mutter.

„Für die Eltern ist es ganz wichtig, dass ihre Suche ein Ende hat“, bestätigt Greg Enns, Kinderarzt und Biochemiker in Stanford. Auf dem Campus ist der Arzt bekannt für seine mit Kinderzeichnungen bedruckten Krawatten; er kennt Grace, seit sie fünf Monate alt ist.

Die Wilseys sehen die Diagnose als Startschuss für eine weitere Expertenrunde – diesmal auf der Jagd nach Heilung.

Am Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie in Heidelberg experimentiert jetzt etwa der deutsche Genforscher Lars Steinmetz mit Substanzen, die in den Zellstoffwechsel eingreifen und dafür sorgen könnten, dass das fehlende Enzym wieder vom Körper produziert wird. Steinmetz und Wilsey treffen sich regelmäßig und besprechen die Fortschritte, die Wilseys finanzieren die Forschung. „Für mich ist es toll, dass meine Arbeit einen Bezug zum realen Leben hat“, sagt Steinmetz.

Stanford-Forscher Enns koordiniert gegenwärtig eine erste Medikamentenstudie mit NGLY1-Patienten. Davon, glaubt er, könnten langfristig auch Nichtbetroffene profitieren: „Einige der Mechanismen dieser Krankheit spielen auch bei Prozessen wie der Zell-Alterung eine Rolle“, sagt er, „wenn wir sie besser verstehen, kann das vielen Menschen helfen.“

Bertrand, Grace und Tim sind jeweils das erste Kind ihrer Eltern. Das Risiko, dass weitere Kinder die Krankheit haben, liegt bei 25 Prozent. Bertrands Schwester Victoria wurde 2011 geboren – bevor ihre Eltern die Diagnose kannten. Die Mights hatten Glück: Victoria hat zwei intakte Kopien des NGLY1-Gens geerbt.

Am 19. Juni kam Winston John Might zur Welt, ein Junge mit dunklen Augen und braunem Haar. Zu Beginn der Schwangerschaft hatten Cristina und Matt Might sein Erbgut testen lassen.

Winston ist gesund.

Julia Koch

Dieser Artikel wurde nachträglich bearbeitet.

**Video: Im „National Institute of Health“**



spiegel.de/app322014krankheiten  
oder in der App DER SPIEGEL