

Überraschende Erkenntnis zur Ursache des Wasserkopfs

Auslöser ist oft eine gestörte Hirnentwicklung, zeigt eine Studie der Universitäten Yale, Harvard und Bonn

Der sogenannte Wasserkopf hat bei Kindern oft ganz andere Ursachen als bislang angenommen. Zu diesem Schluss kommt eine internationale Studie unter maßgeblicher Beteiligung der Universität Bonn. Die Forschenden identifizierten eine Reihe von Mutationen, die zu einer Störung der frühen Hirnentwicklung führen. Die charakteristischen Erweiterungen der flüssigkeitsgefüllten Hohlräume im Gehirn sind eine Folge davon. Die Studie stand unter Federführung der Universitäten Yale, Harvard und Bonn; ihre Ergebnisse werden auch Konsequenzen für die Diagnose und Therapie der schweren Erkrankung haben. Sie sind in der Fachzeitschrift *Nature Neuroscience* erschienen.

Eines von 1.000 Kindern kommt mit einem Wasserkopf (fachsprachlich: Hydrocephalus) zur Welt. Die schwere Erkrankung ist der häufigste Grund für eine Hirnoperation im Kindesalter. Dennoch leiden die Betroffenen oft lebenslang unter geistigen und motorischen Einschränkungen.

Beim Hydrocephalus sind die flüssigkeitsgefüllten Hohlräume im Gehirn – die Ventrikel – deutlich vergrößert. Dadurch ist der Schädel-Innendruck erheblich erhöht. Als Ursache vermutet man Störungen des Hirnwasser-Haushalts. Dieser sogenannte Liquor durchspült das Gehirn und entfernt dabei unter anderem Schadstoffe. Außerdem schützt er wie ein Polster das Denkkorgan vor Stößen. „Bislang dachte man, dass bei einem Wasserkopf zu viel Liquor gebildet oder zu wenig abgeführt wird oder, dass einfach sein Weitertransport gestört ist“, erklärt Prof. Dr. Waldemar Kolanus vom LIMES-Institut der Universität Bonn. „Unsere Ergebnisse weisen nun jedoch in eine andere Richtung.“

93 Risiko-Gene identifiziert

Das Leiden ist bei Kindern meist genetisch bedingt; welche Erbanlagen dafür verantwortlich sind, ist aber nur zum Teil bekannt. Die Forschenden aus Harvard und Yale sequenzierten daher das Genom von fast 500 Patientinnen und Patienten und verglichen es mit dem Erbgut gesunder Personen. Dabei stießen sie auf 93 Gene, in denen Veränderungen zu einem Hydrocephalus führen. „Erstaunlicherweise ist keines dieser Gene in irgendeiner Form an Liquor-Produktion oder -Transport beteiligt“, betont Kolanus' Mitarbeiter Dr. Stefan Weise, einer der beiden Erstautoren der Studie. „Stattdessen scheinen sie vor allem mit der Hirnentwicklung zu tun zu haben.“

Eine Erbanlage, die bei Betroffenen besonders oft verändert war, ist das Gen TRIM71. „Wir untersuchen dieses Gen hier in Bonn bereits seit einigen Jahren“, sagt Kolanus. „Das ist auch der Grund, warum sich unsere US-Kolleginnen und -Kollegen an uns gewandt haben.“ Das internationale Team führte die gefundenen Mutationen auch in das TRIM71-Gen von Mäusen ein. Die Tiere entwickelten darauf ebenfalls einen Hydrocephalus.

„Wir haben dann hier in Bonn mithilfe von Stammzellen ganz frühe Ereignisse der Gehirnentwicklung in Zellkultur nachvollzogen, und konnten ebenfalls zeigen, dass sich die Hydrocephalus-Mutationen von TRIM71 spezifisch auf diese Funktionen auswirken“, erklärt Kolanus. In Zukunft werden wir dies mit Hilfe von Organoiden, also Zellverbänden, die grob einem sehr einfachen Gehirn ähneln, noch besser entschlüsseln.“

Mutationen machen Gehirn vermutlich mechanisch instabiler

„Wir vermuten, dass das Neuroepithel durch diese Änderungen dünner und mechanisch flexibler wird und dass sich die Hohlräume dadurch vergrößern“, glaubt Stefan Weise. „Dadurch kann es dann zu verstärkten Liquor-Ansammlungen kommen und damit auch zu einem erhöhten Hirn-Innendruck.“ Der Wasserkopf ist also in diesem Fall eine Folge frühkindlicher Neuroentwicklungsstörungen, die wiederum für die kognitiven Einbußen der jungen Patientinnen und Patienten verantwortlich sind.

Üblicherweise wird bei einer Hydrocephalus-Operation ein sogenanntes Shunt-System eingesetzt, durch das das überschüssige Hirnwasser abgeleitet werden kann. Dadurch vermindert sich der Druck im Schädel, und Begleitsymptome wie Kopfschmerz oder Sehstörungen verschwinden. Die geistigen Einschränkungen bestehen jedoch meist fort. „Unsere Ergebnisse erklären, warum das beim angeborenen Hydrocephalus so ist“, sagt Kolanus. „Der Schaden entsteht nicht durch den erhöhten Druck, sondern schon viel früher, bei der Entwicklung des Gehirns im Mutterleib.“

Diese Erkenntnis könnte auch therapeutische Konsequenzen haben. So ist das Einsetzen des Shunt-Systems nicht ohne Risiken. Dennoch raten viele Medizinerinnen und Mediziner dazu, weil sie fürchten, dass die Hirnstörungen sonst zunehmen. „Vermutlich ist der Eingriff bei Kindern aber nicht in allen Fällen sinnvoll“, sagt Kolanus.

In Zukunft könnte es zudem möglich sein, den Wasserkopf schon vor der Geburt durch einen Gentest zu diagnostizieren. Mit einem frühzeitigen gezielten Training ließen sich dann eventuell manche Schäden noch verhindern. Heilen lässt sich das Leiden aber auf absehbare Zeit wohl nicht. „Dazu müsste man im Mutterleib eine Gentherapie des Embryos durchführen. Momentan wäre das noch viel zu riskant“, sagt Kolanus.

Der Wissenschaftler ist einer der Sprecher des Exzellenzclusters ImmunoSensation2 und des Transdisziplinären Forschungsbereichs (TRA) „Leben und Gesundheit“ der Universität Bonn. „Für dieses Projekt, welches wie so oft auf der Kooperation vieler Gruppen beruht, konnte ich auf die ausgezeichneten Netzwerke im Exzellenzcluster und der TRA zurückgreifen“, betont er.

Beteiligte Institutionen und Förderung:

An der Studie waren neben den Universitäten Yale, Harvard und Bonn sowie dem Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) in Bonn und der Humboldt-Universität Berlin diverse Universitäten und Kliniken in Großbritannien und den USA beteiligt. Die Arbeiten wurden unter anderem durch die National Institutes of Health (USA) und die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) finanziell gefördert.

Publikation: Phan Q. Duy, Stefan C. Weise et al.: Impaired neurogenesis alters brain biomechanics in a neuroprogenitor-based genetic subtype of congenital hydrocephalus; Nature Neuroscience; <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01043-3>