Gene reparieren
In einem Berliner Forschungszentrum sucht die Medizinerin Verena Schöwel nach Wegen, in das Erbgut kranker Muskelstammzellen einzugreifen

Die Einzigartigkeit der Hoffnung

Erik Lorenscheit leidet an einer seltenen Form des **Muskelschwunds.** Verena Schöwel forscht an einer Therapie für ihn. Ein Wettlauf gegen die Zeit

TEXT VON **ANDREAS WENDEROTH** FOTOS VON **BENJAMIN ZIBNER**

Eine Weile kann er es gut kaschieren. Erik Lorenscheit läuft etwas stockend, aber auch nicht dramatisch schlecht. Seinen Körper pendelt er immer ein bisschen aus, als müsste er seinen Platz im Raum erst erfühlen. Stehen kann er eine Weile, und Hinsetzen ist kein Problem. Nur das Wiederaufstehen versucht er zu vermeiden, weil er sich seltsam nackt dabei vorkommt. Er möchte nicht, dass andere sehen, wie er sich auf den Fäusten hochstemmt und mit ruckhaften Bewegungen erst Schwung nehmen muss, bevor er aufrecht steht.

Auch als er Isabel kennenlernte, war er zunächst ängstlich. Im Internet haben sie gechattet und dann telefoniert. Stundenlang. Aber das erste Date war ein Albtraum für ihn. Doch dann nahm sie ihm die Angst wie einen zu schweren Mantel. Er hat ihr gesagt, dass er mit dem Rollstuhl kommen wird. Natürlich entschied er sich für den umgebauten Segway, weil der viel schneller ist und sportlicher als das klobige 200-Kilo-Rentner-Teil aus dem Sanitätshaus. Als sie dann selbst

Freude bewahren
Lieber als mit dem klobigen Rollstuhl aus dem Sanitätshaus fährt Erik Lorenscheit mit seinem umgebauten Segway. Er mag es möglichst sportlich

mal damit über die Wiese flitzen wollte, musste er aussteigen. Also tun, was ihm am unangenehmsten war. Aber sie fand es nicht schlimm, denn sie war längst verliebt in diesen eloquenten, lebensmutigen Mann, der so beeindruckende Sätze sagte wie: „Ich bin froh, dass es mich erwischt hat. Weil ich damit viel besser umgehen kann als jemand anders."

Erik Lorenscheit, 30 Jahre, leidet an der Gliedergürteldystrophie LGMD2A, einer Form des Muskelschwunds. Die seltene und bisher nicht heilbare Krankheit trifft in Deutschland einen von 100 000 Menschen. Ursache ist ein Gen-Defekt, der das eiweißspaltende Enzym Calpain-3 in seiner Funktion beeinträchtigt. Deshalb sterben die nervenversorgenden Zellen im Rückenmark ab, die Skelettmuskulatur degeneriert und wandelt sich in Bindegewebe um. Aber Lorenscheit ist keiner, der sich unterkriegen lässt. „Ruck off" steht auf seinem T-Shirt, was frei übersetzt so viel heißt wie: „Runterschlucken, weitermachen!" Er arbeitet Vollzeit als Redakteur bei der Shopping-Plattform Mydealz, an drei Tagen im Home-Office. Noch kann er Auto fahren, ohne dass es behindertengerecht umgebaut werden müsste. Zu Hause oder im Büro bewegt er sich noch immer zu Fuß. „Man darf nicht aufgeben", sagt er.

Eine Aussicht auf Heilung

Dieser Text erzählt von einem Menschen, der seiner fortschreitenden Krankheit zum Trotz nicht verbittert ist, der positiv in die Zukunft schaut, auch wenn ihn viele ärztliche Prognosen bereits in einigen Jahren als Pflegefall sehen. Er erzählt auch von seiner Hoffnung auf die Wissenschaft.

Der Grund seiner Zuversicht liegt in einem dreistöckigen Neubaukomplex in Berlin-Buch: Am Experimental and Clinical Research Center (ECRC), einer gemeinsamen Einrichtung der Charité und des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin, erforscht die Medizinerin Verena Schöwel in einem Team von 20 Kollegen Heilverfahren für erbliche Muskelschwundkrankheiten, auch für die Mutation von Erik Lorenscheit. In wenigen Jahren könnte er von einer Stammzelltherapie profitieren. Weil er bis dahin noch weniger Muskeln haben wird, ist es für ihn und die Forscher ein Wettlauf gegen die Zeit. ▶

Einen Muskel kann man nicht einfach austauschen wie Lunge, Leber oder Niere. Man muss direkt an den Genen ansetzen, die ihn krank machen. 1986 wurde das erste mutierte Gen gefunden, das eine Muskeldystrophie auslöst. Die nächsten Jahrzehnte verbrachte die Forschung damit, weitere Gene zu identifizieren. Bislang gibt es keine Erfolg versprechenden Therapien. Doch jetzt erfährt die Suche dank der Entdeckung der Crispr/Cas9-Methode, der Gen-Schere, eine neue Dynamik. Gene können damit gezielt zerlegt und auch repariert werden. Effektiv und relativ einfach. „Wobei einfach in diesem Zusammenhang natürlich nicht einfach im eigentlichen Sinne bedeutet", sagt Verena Schöwel.

Muskelkrankheiten interessieren die Ärztin, auch wenn sie ein „Stiefkind der Erwachsenen-Neurologie" seien. Sie mag es, richtige Diagnosen zu stellen, Dinge zu benennen, die vorher keinen Namen hatten. Doch im Fall von fortschreitenden Muskelerkrankungen beschlich sie oft ein Gefühl der Ohnmacht. Und genau das war für sie der Grund, tiefer und ehrgeiziger in die Wissenschaft einzusteigen, als es viele Ärzte tun würden. Deshalb ist sie heute auch gleich in drei Fachdisziplinen unterwegs: der Neurologie, der Pathologie und der Genetik. Seit mehr als zehn Jahren forscht die 38-Jährige in der von Simone Spuler geleiteten Arbeitsgruppe am ECRC.

Als 2012 die Forscherinnen Emmanuelle Charpentier und Jennifer Doudna die Crispr/Cas9-Methode erstmals publik machten, lag der Fachaufsatz sofort auf Schöwels Schreibtisch. „Auf einmal zeichnete sich eine wirklich effiziente Möglichkeit ab, nicht nur zu therapieren, sondern sogar zu heilen", sagt sie.

Die revolutionäre Methode fand in Deutschland schnell Befürworter wie Gegner und erzeugte ein Schwarz-Weiß-Denken, das Schöwel für falsch hält. Auch wenn ein chinesischer Biophysiker mit der Gen-Schere illegal Embryonen manipuliert: Man könne mit ihr sehr Gutes und Wunderbares tun.

Bei der systemischen Methode werden die Werkzeuge für die Gen-Reparatur angehängt an ein ungefährliches Virus oder auch an Goldpartikel, die über die Blutbahn gezielt zu den Muskeln gelangen und dort in die Zellen eingeschleust werden. Das ist bislang jedoch äußerst riskant, weil nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Zellen auch an nicht muskulären Organen andocken.

Sehr viel weiter ist die Arbeitsgruppe um Schöwel jedoch mit einem lokalen Ansatz. Die Wissenschaftler haben ein weltweit einzigartiges Verfahren entwickelt, bei dem Patienten kranke Muskelstammzellen entnommen werden, die isoliert und in der Gewebekultur mittels Gen-Schere repariert werden können. Im optimalen Fall, so die Idee, lassen sich diese Zellen in den Muskel transferieren.

Unter Betäubung würde eine Art Nadelkissen mit den reparierten Zellen in die betroffenen Muskelpartien eingedrückt – dort würden sie mit den noch vorhandenen Muskeln fusionieren. Diese sogenannte autologe Transplantation hätte den Vorteil, dass es nicht zu Abstoßungsreaktionen des Immunsystems käme. Ein Problem dabei: Weil sich die Muskelzellen nicht unendlich teilen, hat man nur eine begrenzte Anzahl von Zellen zur Verfügung. Man ist also zu einer Abwägung gezwungen: Welche Muskeln versucht man wiederaufzubauen, welche gibt man auf? Eine harte Entscheidung, die auf Erik Lorenscheit zukommen wird. Und dennoch ist es seine vielleicht letzte Chance. „Man könnte den Krankheitsprozess stoppen, ob man ihn umdrehen kann, wage ich noch nicht zu sagen", so Verena Schöwel. Aber auch mit einem Stopp wäre ihren Patienten sehr geholfen.

„Ich bin froh, dass es mich erwischt hat. Weil ich damit viel besser umgehen kann als jemand anders"

Erik Lorenscheit

Ein Enzymwert als Alarmzeichen

Seine Diagnose erhielt Erik Lorenscheit mit 15 – per Zufall. Er wollte ein Jahr in die USA und musste einen Gesundheitstest absolvieren. Dabei wurden erhöhte Leberwerte festgestellt. „Gerade Jugendweihe, vielleicht ein bisschen viel getrunken", dachte er. Aber leider war das nicht der Grund. Ein anderer Laborwert war unmissverständlich. Der Wert für Kreatinkinase wies auf akute oder erbliche Muskelerkrankungen hin. Normalerweise liegt er bei Männern bei maximal 190 Einheiten pro Liter. Erik hatte 16 000.

Er wusste nun, dass mit seinen Muskeln etwas nicht stimmte. Welche Krankheit er genau hatte, ließ sich damals trotz zweimaliger Biopsie nicht bestimmen. Aber er hatte nun eine Erklärung dafür, wieso es mit dem Hoch- und Weitsprung nicht klappte. Warum er beim Fußball einfach den Ball wegschlug, weil er Angst vor ihm hatte. Und er sich in seiner ersten Judo-Stunde sofort das Schlüsselbein brach. Mit dem Schwimmen ging es besser, aber irgendwann hörte er auch damit auf. Er müsse aufpassen, sagten die Ärzte. Und rieten ihm generell von Sport ab. Vielleicht hätte es ihm gutgetan, sich noch ein bisschen länger zu bewegen, denkt er heute. Vielleicht hätte es den Verlauf seiner Krankheit aber auch beschleunigt. So genau kann das niemand sagen.

Versuche mit Bodybuildung

Als er 18 wurde, konnten die Ärzte schließlich per Blutprobe seine Mutation bestimmen. Die Eltern verzweifelten, als sie davon hörten. Sie wussten nicht, dass sie beide Träger des Defekts waren. Jeder hatte eine gesunde und eine kranke Kopie des Gens. Hätte nur einer von ihnen seine kranke Kopie weitergegeben, wäre Lorenscheit gesund geblieben.

Er selbst nahm es relativ gelassen. Man kann sich auf alles einstellen, sagte er sich. Weil er von den Ärzten nach einer falschen Operationsempfehlung enttäuscht war, wandte er sich von ihnen ab und versuchte es auf seine Art. Mit einem Kumpel ging er fünfmal die Woche zum Bodybuilding: „Hab mir alles reingehauen." Er kaufte Testosteron aus dem Kofferraum und Wachstumshormone, die allein 400 Euro im Monat kosteten. Anfangs hatte er Erfolg. Die noch vorhandenen Muskeln wuchsen. Auf der Beinpresse drückte er 120 Kilogramm nach vorn, bei der Trizeps-Übung 80 nach unten. Doch irgendwann hatte er sein Leistungsmaximum erreicht. Und bald ging es dramatisch abwärts. Bis er frustriert aufhörte.

Vom Abbau betroffen sind bei Lorenscheit vor allem die Rücken-, Gesäß- und Brustmuskulatur, aber auch der Bizeps. Jedes Schulkind könnte ihn umstoßen, sagt er. Auch bei seinem Hund, der auf den Namen „Monsieur" hört und ein äußerst lebendiges Wesen ist, muss er aufpassen, dass der ihn nicht umrennt. Wenn Lorenscheit etwas runterfällt, hat er in der Wohnung zwei Greifarme. Der Toilettensitz ist erhöht, für die Badewan-

ne hatte er anfangs noch einen Lift, aber inzwischen fehlt ihm die Kraft, wieder rauszukommen. Also duscht er lieber. Was auch nicht unproblematisch ist.

Für das Abtrocknen der Haare hat er eine eigene Technik entwickelt, die zwar nicht zuverlässig funktioniert, aber doch eine recht hohe Trefferquote hat. Er muss dazu das Handtuch mit beiden Händen halten und dann mit einem gewaltigen Ruck nach oben schleudern – in der Hoffnung, dass es direkt auf dem Kopf landet. Neulich hat er dabei das Gleichgewicht verloren und fiel auf die Toilette, wobei der Deckel in mehrere Teile zerbrach. Zum Glück fügte er sich dabei nur ein paar Schnittwunden zu.

Es ist so eine Sache mit dem Fallen. Es passiert ihm so schnell. Wobei das Fallen selbst ja recht lange dauert. „Ich falle immer ganz lustig, wie in Zeitlupe", sagt Erik Lorenscheit. Vor einem Jahr will er den Staubsaugerroboter mit dem Fuß an die Ladestation schieben – und fällt. Weil die Muskeln im Hüftbereich praktisch nicht mehr vorhanden sind, ist der Knochen so gut wie ungeschützt. Noch nie haben sie im Krankenhaus einen 29-Jährigen mit Oberschenkelhalsbruch gesehen.

Im Leben von Erik Lorenscheit ist der Schmerz wie ein grelles Hintergrundgeräusch, das er nie ausblenden kann. Die Beine so hart, als hätte er einen Marathon ohne jede Vorbereitung gelaufen. Schmerzen in den Oberschenkeln, im Lendenwirbelbereich um die Nieren herum. Sie ziehen sich an der Wirbelsäule hoch bis zu den Schulterblättern hinauf. Wenn es ganz schlimm wird, legt er sich in Embryonalstellung auf die Couch: „Es fühlt sich dann an, als ob ich in einem Vogelkäfig sitze und mich nicht strecken kann."

Seine Schmerztoleranz ging verloren

Kürzlich hat er den Kühlschrank komplett geleert, ausgemistet und gewischt, alles picobello, aber er war zwei Tage später noch völlig fertig. Es sind nicht die schwachen Muskelgruppen, die schmerzen. Sondern diejenigen, die die Arbeit der schwachen übernehmen müssen und dadurch besonders belastet sind. Dreimal in der Woche geht Lorenscheit zur Physiotherapie. „Viermal zu wenig", sagt er. Früher hat er, wenn überhaupt, nur die Standardmittel genommen: Novaminsulfon oder mal Ibuprofen. Aber als er den Oberschenkelhalsbruch hatte, haben sie ihm Tilidin gegeben, ein starkes, auch euphorisierendes Opioid, von dem er inzwischen abhängig ist. Weil er erstmals erfahren hat, wie es ist, keine Schmerzen zu haben, kann er selbst leichteren Schmerz nun nicht mehr ertragen, hat seine Schmerztoleranz verloren. Seine Freundin sagt, er müsse nach Alternativen suchen.

Fünf Monate sind Erik Lorenscheit und seine Freundin jetzt zusammen. Sie ist schwanger von ihm, und sie freuen sich auf das Kind. Auch wenn die Arbeit, realistisch betrachtet, natürlich mehr bei ihr liegen wird. Und unklar ist, wie viel das Kind von seinem Vater haben wird. Seine Krankheit immerhin nicht, das haben sie per Bluttest ausgeschlossen.

Zukunftspläne Seit fünf Monaten sind Erik Lorenscheit und seine Freundin Isabel Haus ein Paar. Sie erwarten ein Kind

Noch befindet sich die Entwicklungsarbeit am ECRC in der präklinischen Phase. Wenn alles gut läuft, könnte eine Therapie Anfang der zwanziger Jahre etabliert sein. „Wir sind ehrgeizig, und wir wollen das voranbringen, gleichzeitig aber nach bester wissenschaftlicher Praxis arbeiten. Also auch keineswegs zu schnell in die Anwendung gehen", sagt Verena Schöwel. Im Prinzip gelten die gleichen strengen Zulassungsmaßstäbe wie bei der Entwicklung eines neuen Medikaments – wobei Gen-Therapeutika unter die seit Ende 2008 bestehende Extraklasse der sogenannten Arzneimittel für neuartige Therapien fallen. Und davon sind seitdem in der EU bisher gerade mal zwölf zugelassen worden. Verena Schöwel und ihre Kollegen sind Pioniere.

Der Werkzeugkasten steht bereit

Ein wichtiger Schritt bestand darin, eine individuell auf die Mutation zugeschnittene „Toolbox" zu schaffen. Also Werkzeuge, die mit großer Präzision nur an der gewünschten Stelle andocken, um dort einen Eingriff in die Gene zu ermöglichen. Erst wenn alle präklinischen Gegebenheiten erfüllt sind – Herstellung gemäß Arzneimittelgesetz, Risikoausschluss und Nachweis der Wirksamkeit –, kann eine klinische Studie am Menschen beginnen. Dazu wiederum brauchen sie die Genehmigung der zuständigen nationalen Behörde, des Langener Paul-Ehrlich-Instituts sowie der Ethikkommission.

In der ersten Phase einer solchen Studie behandelt man normalerweise gesunde Probanden mit einer sehr geringen Dosis. Bei seltenen Erkrankungen wie der von Erik Lorenscheit, die dadurch definiert sind, dass nicht mehr als fünf von 10 000 Menschen daran leiden, nehmen aber bereits betroffene Patienten teil.

Anfangs kam Lorenscheit nur einmal im Jahr zu Routineuntersuchungen in die Hochschulambulanz. Dabei sollte er versuchen, den Arm zu beugen, die Gesichtsmuskeln hochzuziehen oder mit der Hand möglichst kräftig zuzudrücken. Inzwischen kommt er öfter, auch weil er mit den Forschern über den Stand ihrer Entwicklung reden will.

Bis die klinischen Studien beginnen, will er aber nicht nur die Rolle des Beobachters spielen. Nein, er will die Forschung auch selbst vorantreiben. Deshalb gründet er gerade einen Verein, der Spenden für die Entwicklung von Therapien für Muskelschwund-Krankheiten sammeln möchte. Hilfmirmal.de heißt seine Website. Lorenscheit denkt dabei nicht nur an sich: „Es ist sehr wichtig, dass die nachfolgenden Generationen gar nicht erst diesen Verfall erleiden. Ihre Krankheit wird festgestellt werden; sie werden behandelt und geheilt von etwas, das sie noch gar nicht richtig beeinträchtigt hat." Das, so sagt er, sei sein großer Wunsch. ■