

## Kongenitale Missbildungen

**NAD-Mangel als Grund für kombiniert auftretende Missbildungen identifiziert**

Anhand von Untersuchungen an vier nicht verwandten Familien, in denen einzelne Mitglieder die gleichen kardialen, vertebralen und renalen Missbildungen aufwiesen, konnte gezeigt werden, dass die Ursache dieser kombiniert auftretenden Missbildungen im Funktionsverlust zweier Enzyme liegt. Dies führt schliesslich zu einem Mangel an Nikotinamid-Adenosin-Dinukleotid (NAD). Experimentell wurde nachgewiesen, dass sich durch eine Niacin-Supplementierung das Auftreten der Missbildungen verhindern lässt.

*New England Journal of Medicine*

Schwere kongenitale Missbildungen kommen bei etwa 2% der Geburten vor. Ihre Ursachen liessen sich bisher nur zu einem kleinen Teil identifizieren. Es wird vermutet, dass genetische und Umweltfaktoren, aber womöglich auch Gen-Umwelt-Interaktionen bei der Entstehung der verschiedenen Defekte eine Rolle spielen.

Obwohl Missbildungen häufig isoliert auftreten, können auch Kombinationen vorkommen. Eine bekannte Kombination kongenitaler Defekte unbekannter Ursache stellt VACTERL\* dar. Dieses Akronym umschreibt das gemeinsame Auftreten von vertebralen Defekten, einer analen Atresie, kardialen Defekten, tracheo-ösophagealen Fisteln, renalen Anomalien sowie Anomalien der Gliedmassen. Zeigt eine Person drei dieser Defekte bei fehlender genetischer Ursache, wird davon ausgegangen, dass VACTERL vorliegt.

Dank wachsenden Verständnisses für die genetische Basis kongenitaler Missbildungen konnten für einige isolierte Organdefekte mittlerweile Ursachen identifiziert werden. Treten Missbildungen jedoch kombiniert auf, so scheint die genetische Ursache des einzelnen Defektes (z.B. eines isolierten kardialen oder vertebralen Defektes) von geringer Relevanz zu sein. Das Ziel der kürzlich pu-

blizierten Arbeit von Shi und Kollegen (1) war es, die genetische Basis multipler kongenitaler Missbildungen (kardiale, vertebrale und renale Defekte) bei nicht verwandten Patienten zu identifizieren.

**Enzyme der NAD-Synthese betroffen**

Vier verschiedene, nicht miteinander verwandte Familien (A, B, C und D), in denen jeweils ein Mitglied verschiedene Missbildungen – darunter kardiale, vertebrale und renale – aufwies, wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Um potenziell pathogene Genvarianten zu identifizieren, setzten die Forscher Exom- respektive Genomsequenzierungen ein. Die Funktion der identifizierten Varianten wurde dann mithilfe von Assays untersucht, welche die Enzymaktivität in vitro ermittelten. Zudem quantifizierten sie die Metaboliten im Plasma der Patienten. Mithilfe von Mäusemodellen mit ähnlichen genetischen Varianten wurde schliesslich die Rolle der Mutationen bei der Embryogenese untersucht. Anhand der Untersuchungen konnten die Forscher schliesslich Varianten in zwei Genen identifizieren, welche die Enzyme 3-Hydroxyanthranilat-3,4-Dioxygenase (HAAO) und Kynureninase (KYNU) des Kynurenin-Pfades kodieren. Die Enzyme HAAO und KYNU sind für die Synthese von Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD) verantwortlich.

Ausgangspunkt dieser Synthese ist L-Tryptophan, das über die Nahrung zu-

geführt wird. Daneben existiert jedoch ein Salvage-Pfad, über den NAD unabhängig von HAAO und KYNU aus Niacin (Vitamin B<sub>3</sub>) synthetisiert werden kann, das ebenfalls über die Nahrung zugeführt wird.

Die Untersucher stellten fest, dass die Patienten der Familien A, B und C Träger einer homozygoten Variante waren, die zu einem Funktionsverlust der HAAO oder KYNU führte. Alle anderen Mitglieder dieser drei Familien waren entweder heterozygot für die Mutation oder homozygot für das Referenzallel, was auf einen rezessiven Erbgang hinweist. Der Patient der Familie D trug eine heterozygote KYNU-Variante.

**Erniedrigter NAD-Spiegel als Ursache**

Die Forscher gingen nun davon aus, dass ein Verlust der HAAO- oder KYNU-Aktivität zu erhöhten Plasmaspiegeln der Metaboliten («upstream») dieser Enzyme und zu einem reduzierten Level («downstream») führen würde. Analysen der relevanten Plasmaspiegel bei den Patienten sowie Fütterungsversuche und Plasmauntersuchungen bei Mäusen mit einem «Null-Allel» für die beiden Enzyme («Haa0-null» und «Kynu-null») ergaben schliesslich, dass ein erniedrigter NAD-Spiegel für die Missbildungen verantwortlich ist. Embryos der «Haa0-null»- oder «Kynu-null»-Mäuse entwickelten ähnliche Defekte wie die Patienten.

Es konnte aber auch gezeigt werden, dass sich durch eine Niacin-Supplementierung vor und während der Trächtigkeit das Auftreten entsprechender Defekte bei den Mäusen verhindern liess.

**Niacin-Supplementierung wird postuliert**

Die Studienleiter konnten mithilfe ihrer Untersuchungen Genvarianten identifizieren, welche zu einer ungenügenden De-novo-NAD-Synthese und zu multiplen kongenitalen Missbildungen führen, einschliesslich derer, die mit VACTERL assoziiert werden. Die Entdeckung, dass

\* VACTERL= Vertebral defects, anal atresia, cardiac defects, tracheoesophageal fistula, renal anomalies, and limb abnormalities.

genetisch bedingte Veränderungen der NAD-Synthese zu kongenitalen Missbildungen führen, spricht nach Meinung der Forscher auch dafür, dass unterschiedliche Genmutationen einen ähnlichen Effekt haben könnten. Sie nennen in diesem Zusammenhang Gene, welche für die De-novo-Synthese von NAD verantwortlich sind und zum Beispiel Tryptophan-Transporter kodieren. Aber auch Gene, welche Enzyme des NAD-Salvage-Pfades kodieren (NAMPT and NMNAT1-3), sowie Gene, die für den Nikotinsäuretransport (SLC5A8 und SLC22A13) oder für die Aufnahme des über die Nahrung zugeführten Niacins notwendig sind, stellen mögliche Auslöser kongenitaler Missbildungen dar.

Die Wissenschaftler weisen in ihrer Publikation auch darauf hin, dass NAD ein Ko-Faktor mit breiten zellulären Effekten ist. Aufgrund der verschiedenen Rollen von NAD ist daher anzunehmen, dass ein NAD-Mangel die Embryogenese in vielerlei Art und Weise zu stören vermag. Bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten zeigte sich eine Konsistenz hinsichtlich der betroffenen Gewebe, jedoch zeigten sich variable Phänotypen. Die Untersucher kommen zum Schluss, dass es aufgrund der essenziellen Rolle von NAD durchaus möglich ist, dass noch weitere Phänotypen entdeckt werden. Sie spekulieren, dass bei den untersuchten Familien eine Supplementierung mit 140 mg Niacin pro Tag vor und

während einer weiteren Schwangerschaft das Auftreten der Erkrankungen verhindern könnte. Zudem sei es möglich, dass eine Niacin-Supplementierung bei den überlebenden Patienten einen günstigen Einfluss auf bestehende Sprachstörungen und Entwicklungsverzögerungen haben könnte. Sie schlagen vor, dass alle Fälle kongenitaler Missbildungen aufgrund eines NAD-Mangels als kongenitale NAD-Mangel-Störungen bezeichnet werden sollten. ■

**Therese Schwender**

Quelle:

1. Shi H et al.: NAD Deficiency, Congenital Malformations, and Niacin Supplementation. *N Engl J Med.* 2017; 377(6): 544–552.

## Schokolade scheint das Risiko für Vorhofflimmern zu verringern

Der regelmässige, aber mässige Verzehr von Schokolade könnte das Risiko für Vorhofflimmern reduzieren. Dies zeigen die Resultate einer grossen dänischen Kohortenstudie mit rund 55 500 Teilnehmern zwischen 50 und 64 Jahren.

*British Medical Journal*

Die prospektive «Danish Diet, Cancer, and Health Study» untersuchte unter anderem den Einfluss von Schokoladenkonsum auf die Häufigkeit von Vorhofflimmern und Vorhofflattern. Die kürzlich publizierte Studie erfasste die Daten von 55 502 Patienten, darunter 29 102 Frauen. Während der Beobachtungsdauer von 13,5 Jahren traten insgesamt 3346 Fällen von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern auf.

### Ein paarmal Schokolade in der Woche darf's sein

Die Autoren der Studie fanden einen Zusammenhang zwischen dem Schokoladenkonsum und dem Auftreten von Vorhofflimmern. Dieser Zusammenhang

war unabhängig von möglichen Kovarianten wie BMI, Blutdruck, Cholesterinspiegel, Alkoholkonsum, Rauchgewohnheiten oder Kaffeekonsum zu beobachten. Personen, die weniger als einmal pro Monat Schokolade konsumierten, galten als Kontrollgruppe mit dem Risiko 1. Im Vergleich zu dieser Gruppe reduzierte der Konsum von ein- bis dreimal Schokolade pro Monat das Risiko auf 0,9 (Hazard Ratio [HR] = 0,90; 95%-KI: 0,82–0,98). Für Personen mit einem Schokoladenkonsum von einer Portion pro Woche betrug die HR für Vorhofflimmern sogar nur 0,83 (95%-KI: 0,74–0,92). Bei denjenigen, die 2 bis 6 Portionen pro Woche Schokolade assen, sank die HR noch weiter auf 0,80 (95%-KI: 0,71–0,91). Frauen und Männer,

die täglich Schokolade genossen, wiesen eine HR von 0,84 auf (95%-KI: 0,65–1,09). Es zeigte sich dabei kein Unterschied zwischen Frauen und Männern.

Kritik an der Studie: Die Studie erfasste nur die Häufigkeit, nicht aber die absolute Menge der konsumierten Schokolade. Zudem wurde in der Studie nicht zwischen weisser, brauner und schwarzer Schokolade differenziert.

Die Resultate lassen, so die Folgerung der Autoren, einen Zusammenhang zwischen moderatem Schokoladenkonsum und einem reduzierten Risiko für Vorhofflimmern vermuten. Der Zusammenhang bleibt robust nach Bereinigung der Daten mit verschiedenen möglichen Kovarianten. Trotzdem ist der Einfluss von versteckten, unbekanntem Einflussfaktoren nicht auszuschliessen. ■

*fgr/hir*

Quelle: Mostofsky E et al.: Chocolate intake and risk of clinically apparent atrial fibrillation: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Brit Med J Heart* 2017; 103: 1163–1167.