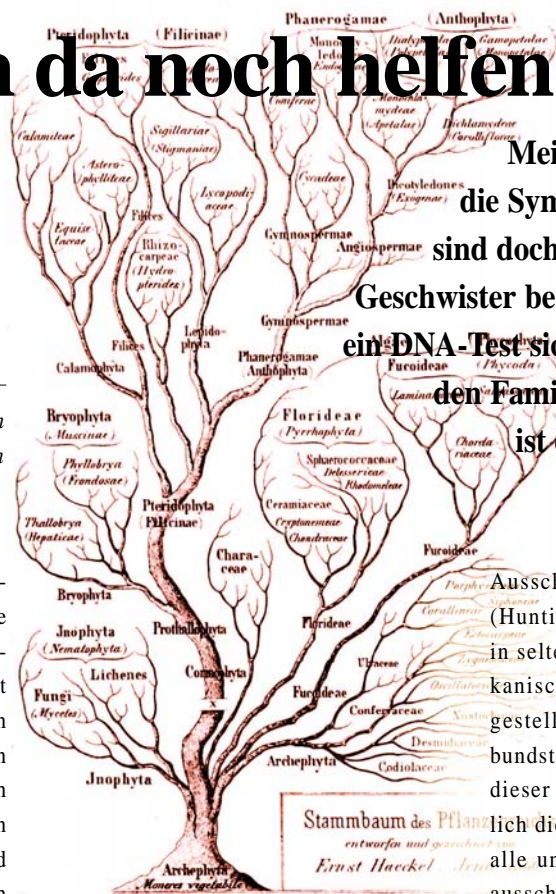


Diagnose Veitstanz

– was kann da noch helfen?



J. Andrich
J. T. Epplen

Mit Ende Dreißig beginnt der Alptraum: Am Computer fällt B. die Konzentration immer schwerer, er vergisst wichtige Termine und gerät mit Arbeitskollegen, der Ehefrau und den Kindern in Streit, manchmal wegen Nichtigkeiten. Als dann auch noch beim Basteln die Werkzeuge zu Boden fallen, er sich schwer verbrennt und auf der Straße stolpert, weiß er noch vor dem Arztbesuch die Diagnose, die er seit seiner Kindheit fürchtet: Chorea Huntington (CH). Seine Schilderung des Krankheitsbeginns ist typisch für Patienten im Huntington-Zentrum (HZ) NRW der Ruhr-Universität Bochum. Die meisten Risikopersonen oder bereits Betroffenen kennen die Symptome der Erbkrankheit von einem Elternteil, Großeltern oder Geschwistern: zunächst leichte Bewegungsstörungen, Ungeschicklichkeit, Unsicherheit beim Greifen und dann zunehmende Überbeweglichkeit. Dazu kommen geistige Leistungseinbußen und psychische Veränderungen.

Im fortgeschrittenen Stadium zeichnet sich die Krankheit durch Bewegungsstörungen, psychische Auffälligkeiten und einen Abbau des Denkvermögens aus. Neben zahlreichen weite-

ren Anzeichen führten abrupt überschießende, teilweise tänzelnde Bewegungen zur Bezeichnung *Chorea* (gr. Tanz). Da diese Bewegungsstörungen zwar bei mehr als 85 Prozent der Patienten vorkommen, aber nur bei 57 Prozent das Hauptsymptom sind, ist die klinische Diagnose nicht immer einfach zu stellen. 21 Prozent der Patienten sind schwer depressiv und haben teilweise Selbstmordgedanken. Wahnvorstellungen (z.B. Eifersucht), erhöhte Aggressivität, besonders gegen nächste Familienangehörige, und schwere Zwangshandlungen belasten das soziale Leben und die betroffenen Familien oftmals aufs Äußerste. Es gibt keine Therapie, die sich gegen die Ursachen der Erkrankung richtet. Jedoch können Medikamente gegen die individuellen Symptome helfen, wenn deren Gabe durch den Spezialisten optimiert wird.

Diagnostische Sicherheit bringt der DNA-Test, der immer ein schwarz/weiß-Ergebnis hat: Genträger oder

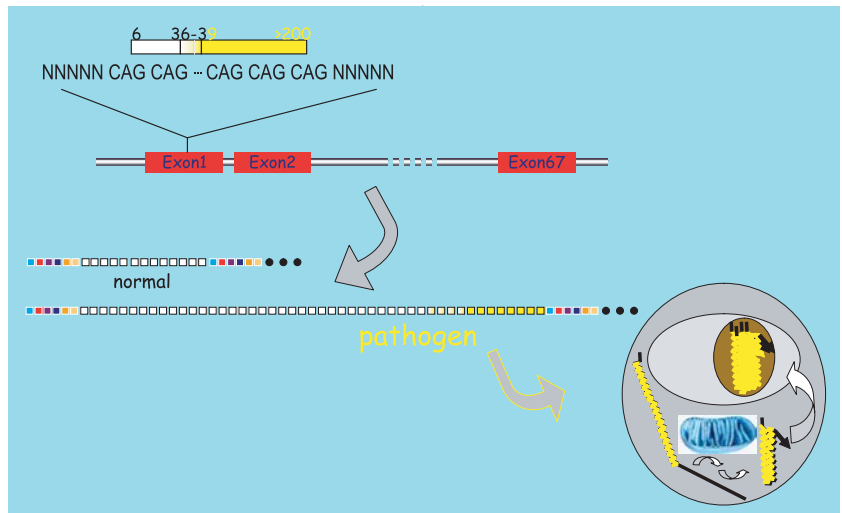
Meist haben Risikopersonen die Symptome schon vor Augen, sind doch Eltern, Großeltern oder Geschwister bereits erkrankt. Doch erst ein DNA-Test sichert die Diagnose, deckt den Familienstammbaum auf und ist der erste Schritt zu einer individuellen Betreuung.

Ausschluss. Verwandte Krankheiten (Huntington disease like) konnten nur in seltenen Fällen bei bestimmten afrikanischen Bevölkerungsgruppen festgestellt werden. In einer großen Verbundstudie bei deutschen Patienten mit dieser Symptomatik konnten wir kürzlich diese afrikanischen Mutationen für alle unsere Huntington-Verdachtsfälle ausschließen.

Der DNA-Test bestätigte auch B.'s Vorahnung: Verlängerung des CAG-Blocks im Huntingtin-Gen (Abb. 1), erblicher Veitstanz – Chorea Huntington. Trotz der bedrückenden Gewissheit blickt B. nach vorn und lässt sich im HZ NRW beraten: „Wir müssen dieses Schicksal mit der Krankheit annehmen. Die Frage ist nun: Was können wir jetzt kurzfristig, und was in der nahen Zukunft und für später tun?“ Das Berater-Team des HZ spricht in mehreren Treffen mit der Familie des Patienten viele Einzelheiten rund um die Erkrankung an, spielt im Vorfeld bereits verschiedene Situationen theoretisch durch. Für blutsverwandte Familienmitglieder können jetzt je nach Verwandtschaftsgrad exakte Risikoziffern benannt werden, 50 Prozent, 25 Prozent Risiko ... Die Familie braucht verschiedene Ansprechpartner, neben den CH-Spezialisten auch andere Betroffene und deren Angehörige, die in Selbsthilfegruppen organisiert sind. Ers-

Dr. Jürgen Andrich, Prof. Dr. Jörg T. Epplen, Huntington-Zentrum NRW

Abb. 1:
 Ein verlängerter CAG-Block im Huntingtin-Gen wird in ein verlängertes Protein mit einem dann ebenfalls verlängerten Glutaminblock überschlrieben. Die veränderte Struktur verhindert einen normalen Abbau. In den Mitochondrien wird die Energieerzeugung gestört. Das Protein lagert sich in Form von zellulären Einschlusskörperchen ab. Dabei sterben Zellen in bestimmten Regionen des Zentralnervensystems ab.
 CAG: Cytosin/Adenin/Guanin
 Exon: einzelner DNA-Bereich



te Informationen bietet völlig anonym das Internet (<http://mhg.uni-bochum.de/mhg/huntington1.htm>).

Aber nicht nur Patienten mit bereits vorhandenen Krankheitszeichen suchen Rat im HZ. Auch Risikopersonen unterziehen sich dem genetischen Test und erhalten so Gewissheit, ob sie die Genveränderung tragen und damit irgendwann an CH erkranken werden. Das ist ein schwerer Schritt, macht er doch in vielen Fällen quasi über Nacht aus Gesunden Kranke.

Seltene Sonderfälle sind vorgeburtliche Diagnostikanfragen. Auch zehn Jahre nach Einführung des DNA-Tests besteht stetiger Bedarf an molekular-genetischer Diagnostik, insgesamt wurden bisher im HZ NRW mehr als 2300 DNA-Tests durchgeführt. Damit ergeben sich optimale Voraussetzungen für weitere patienten-orientierte Forschung, insbesondere wenn diese engverzahnt und interaktiv angelegt ist

zwischen Grundlagenwissenschaften und klinischer Medizin.

Darüber hinaus bietet das HZ die genetische Beratung. Hier stellen die Experten anhand der Erinnerung der Ratsuchenden einen Familienstammbaum (Abb. 2) auf. „Opa ist damals vor den Zug gelaufen. Der Uropa ist im Alter sehr merkwürdig geworden, und er hatte auch noch ein Kind mit einer anderen Frau und zwei Enkelsöhne. Mit ihnen haben wir keinen Kontakt,“ erzählten zwei Brüder, die bereits 1996 aus eigenem Antrieb zur genetischen Beratungsstelle kamen: Die Mutter war an CH erkrankt; sie wollten die Ungewissheit über die Erbkrankheit für sich selbst beseitigen, auch wegen ihrer weiteren Lebensplanung. Die Brüder, 46 und 40 Jahre alt, leiteten gemeinsam den elterlichen Mittelstandsbetrieb. Beide wurden als Risikopersonen unter intensiver Betreuung genetisch untersucht und stellten sich

als Genträger heraus.

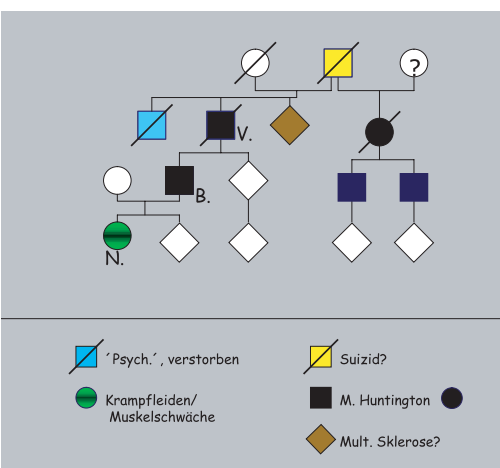
Ein Bruder zeigt nun seit zwei bis drei Jahren Symptome, der andere kommt in wenigen Wochen zur neurologischen Abklärung seines aktuellen Zustands auf die Huntington-Station. Vielleicht hat er ja bereits erste Krankheitsanzeichen, die er selbst gar nicht bemerkt. Warum erkranken Nahverwandte teilweise in sehr unterschiedlichem Lebensalter an CH? Es gilt, den genetischen Hintergrund der Erkrankung, weitere Gene mit Einfluss auf Beginn und Verlauf von CH abzuklären. Entsprechende Studien werden im HZ NRW derzeit anhand des großen Patientenkollektivs durchgeführt. Erste Ergebnisse werden noch in diesem Jahr vorliegen.

Schon mit fünf Jahren erkrankt

Im Fall von B.'s Tochter N. (Abb.2) konnte und wollte niemand glauben - auch die betreuenden Kinderärzte nicht - dass die Kleine bereits mit fünf Jahren erste Krankheitszeichen von Chorea Huntington haben sollte: das Anfallsleiden, die Muskelschwäche und ihre kaum nachweisbaren Bewegungsstörungen wurden auf andere Ursachen zurückgeführt. Der DNA-Test belehrte schließlich nach sechs Jahren Krankheitsverlauf eines Anderen: Frühkindliche CH auf der Grundlage eines extrem verlängerten Huntingtin-Gens (s. Abb. 3).

Chorea Huntington kann als Modell (Abb. 4) für andere neurodegenerative, d.h. durch Nervenzelluntergang mit Hirngewebsverlust verbundene Erkrankungen dienen. Dazu gehören die viel häufigeren sog. Volksleiden des höhe-

Abb. 2:
 Typischer Familienstammbaum bei Chorea Huntington. Erst der DNA-Test bei V. sicherte letztlich die Diagnose in dieser Familie.



als Genträger heraus. Ein Bruder zeigt nun seit zwei bis drei Jahren Symptome, der andere kommt in wenigen Wochen zur neurologischen Abklärung seines aktuellen Zustands auf die Huntington-Station. Vielleicht hat er ja bereits erste Krankheitsanzei-

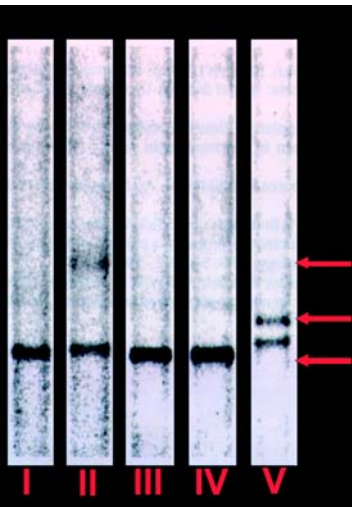
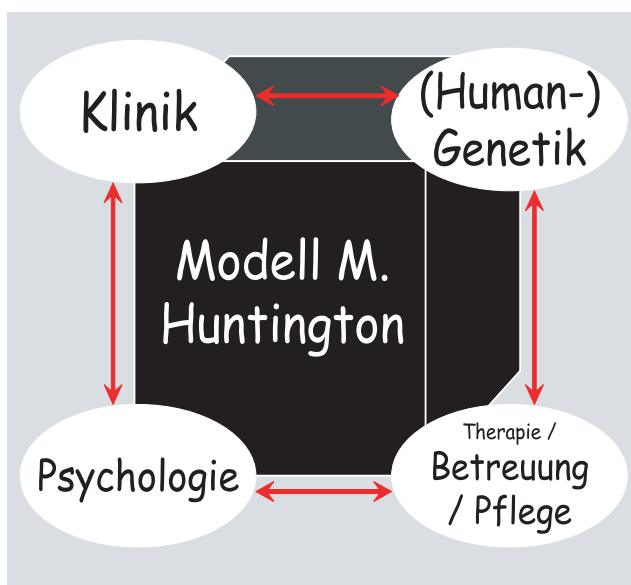


Abb. 3: Die Gelelektrophorese offenbart die Genveränderung: Spur II zeigt das verlängerte Gen (pathogen) und Spur V das extrem verlängerte Gen (pathogen, Kind) im Vergleich zu gesunden Menschen (Kontrollen: I, III und IV).

ren Lebensalters wie die Alzheimer- und Parkinson-Krankheit. Die Forschungsergebnisse der letzten zehn Jahre haben den Erbdefekt bei CH und dessen unmittelbare Folgen für das Gehirn weitgehend geklärt: Das Protein Huntingtin tötet letztlich Nervenzellen in bestimmten Gehirnteilen, die für wesentliche Funktionen wie die Bewegungskontrolle, aber auch die psychische Gesundheit notwendig sind.

Im HZ NRW erlaubt die spezifische Klinikstation (für CH-Kranke und Risikopersonen) inklusive psychologischer Betreuung die optimale medika-

Abb. 4: Modellkrankheit Chorea Huntington – eine black box der individuellen Versorgung der Patienten.



mentöse Einstellung sowie intensive Pflege und fachkundige krankenschwägerische Betreuung. Die Humangenetik informiert zum Gentest und zur Vererbung der Erkrankung und erläutert vorhersagende Diagnosemöglichkeiten für Risikopersonen. Insgesamt sind beste Voraussetzungen für individuelle und ganzheitliche Betreuung gegeben.

Seit der Eröffnung der klinischen Einheit des HZ NRW mit zwölf Betten in der Neurologischen Universitäts-

klinik des St. Josef Hospitals Bochum 1996 wurden rund 1.200 CH-Patienten stationär behandelt. Dazu kommen mehr als 1.000 ambulant untersuchte und behandelte Betroffene. Zum Konzept der klinischen Betreuung gehört vorrangig die medizinische Versorgung der häufig von verschiedenen Krankheitssymptomen betroffenen Patienten mit Optimierung der Medikamententherapie. Für Genträger, die noch keine Symptome zeigen oder bei denen sich die Krankheit noch im Frühstadium befindet, wird eine standardisierte Status-Quo-Erhebung durchgeführt. Dazu gehören ausführliche klinisch-neurologische Untersuchungen mit besonderer Berücksichtigung von Augen- und Zungenbeweglichkeit sowie bildgebende Verfahren (CCT, MRT),

Neuropsychologie und technisierte feinmotorische Testung (Motorische Leistungsserie, MLS). Daneben ist ein umfassendes medizinisches und soziales Beratungs- und Unterstützungsprogramm für Betroffene und Angehörige im Angebot, um den spezifischen Problemen dieser Familienerkrankung gerecht zu werden (s. Abb. 5).

HZ NRW: Patientenversorgung, Gen- und Therapieforschung

Über diese klinischen Maßnahmen hinaus bemüht sich das HZ NRW um die Erforschung der genetischen und biochemischen Grundlagen der Erkrankung und – in Kooperation mit weiteren deutschen und europäischen Zentren – um die Entwicklung moderner Medikamente zur zukünftigen sog. neuroprotektiven Therapie. Seit der Identifikation des Huntingtin-Gens und seines Produkts, des Proteins Huntingtin, wurden neue und wichtige Erkenntnisse zum Pathomechanismus der CH gewonnen. Das verlängerte Huntingtin-Protein ist ein sog. stotterndes Genprodukt mit einem verlängerten Glutaminblock und dadurch neuen und pathologischen Eigenschaften. Es kann im Verlauf des Stoffwechsels nicht effizient abgebaut werden und verklumpt im Zellkern von spezifischen Neuronen, die daraufhin absterben. Weiterhin

Huntington-Zentrum (HZ) NRW

St. Josef Hospital Bochum (Prof. Dr. H. Przuntek)

Huntington-Station: Dr. J. Andrich, OA Dr. P.H. Kraus
 Psychologie: Dr. M. Finger, cand. psych. C. Prehn
 Sozialarbeit: Sozialpädagogin J. Blumenschein
 Klinische Forschung: Dr. J. Andrich, Dr. C. Saft

Campus Ruhr-Universität Bochum (Prof. Dr. J.T. Epplen)

Gen-Diagnostik: S. Wiczorek (AIP), I. Alheite, Y. Pischel
 Genetische Beratung: Dr. A. Syska, Dr. C. Hammans, Dr. W. Klein, Dr. E. Kunstmann, Dr. B. Mitterski, Dr. S. Stemmler
 Forschung: Dipl. biol. L. Arning, S. Wiczorek, cand. med. S. Valentin

Städt. Kinderklinik Dortmund (Neuropädiatrie, Dr. Strehl)

für kindliche und jugendliche Fälle

INFO



*Abb. 5:
Im HZ NRW erlaubt die spezifische Klinikstation für CH-Kranke und Risikopersonen eine individuelle und ganzheitliche Versorgung – von der psychologischen Betreuung über die optimale medikamentöse Einstellung bis zur intensiven Pflege.*



Huntingtin-Protein aktiviert evtl. direkt zelltod-induzierende Enzyme.

2. Die Bindung von Genregulatoren führt im Zellkern zur Fehlsteuerung der genetischen Aktivität (durch Histon-Deacetylierung, HDAC).

3. Die reduzierte Bindung eines der mit Huntingtin interagierenden Proteine (Huntingtin-interacting Protein 1) führt zur Fehlaktivierung von Enzymen und zu mitochondrialen Störungen (Mitochondrien = Zellkraftwerke; s. Abb. 1, unten rechts).

4. Fehlerhafte Interaktion mit Membranenzymen führt zur Fehlsteuerung der Moleküle für die Erregungsübertragung in Nervenzellen (erhöhte Toxizität durch Stimulation).

Aus diesen neuen Erkenntnissen könnten sich in Zukunft



bindet Huntingtin eine Reihe anderer Eiweiße, die für die Zelle essentiell sind. Diese Proteine greifen u.a. auch empfindlich in die Regulation der normalen Genexpression der Zelle ein. Möglicherweise verändern sich dadurch ganze Proteinauf- und abbaue Wege der Nervenzelle und das natürliche Zusammenspiel der Proteine bzw. ihre Funktion als Transport- oder Rezeptorproteine:

1. Der veränderte Bereich des Huntingtin-Proteins interagiert z. B. mit diversen Eiweißkörpern; verlängertes

Therapieoptionen mit Medikamenten ergeben, die sich zum Teil heute schon in der klinischen Erprobung befinden:

Ergebnisse einer europaweiten klinischen Studie mit dem Glutamatantagonisten Rilutek, an der das HZ NRW beteiligt ist, erwarten wir Mitte des Jahres 2004 (s. Punkt 4). Untersucht werden weiterhin Enzyminhibitoren (Studienschwerpunkt Boston), Aggregationshemmer (vorklinische Studien z.B. mit Kongorot und anderen Stoffen im Massenscreening-Verfahren, Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik,

Berlin) und HDAC-Inhibitoren (teilweise schon in der Prüfung für Phase 1-Studien, s. Punkt 2).

Auch die in Deutschland kontrovers diskutierte Stammzelltherapie wird bereits in einigen vorwiegend Einzelfall-Studien in England, Frankreich und den USA erprobt. Die ersten Ergebnisse lassen erkennen, dass sich die eingebrachten fetalen Zellen tatsächlich in den betroffenen sog. Stammganglien entwickeln und möglicherweise in diesen für die Bewegungskoordination so außerordentlich wichtigen Nervenzellansammlungen (Kernen) den Verlauf der Erkrankung beeinflussen können. Allerdings scheint diese Methode sehr nebenwirkungsreich (Hirn-Blutungen) und insgesamt unsicher (z.B. Zystenbildung) zu sein. Der bisherige Beobachtungszeitraum ist jedoch noch zu kurz, um ein abschließendes Urteil über die Transplantation fällen zu können. Dennoch lassen die Studien hoffen – auf bessere Behandlungsmöglichkeiten und zukünftig vielleicht auch auf Heilung für B., seine Familie und alle anderen Betroffenen.

Chorea Huntington – how to help, still?

The neurological and psychiatric symptoms of Chorea Huntington range from slight to extremely severe disturbances of movement, at times to overt psychosis. This model hereditary disease usually commences in the fifth decade and leads to death finally within some 20 years. Since 1993 the diagnosis can be assured by a DNA test. The Huntington center (HZ NRW) supplies, in addition to mandatory genetic counselling, also complete clinical and social care. Novel insights from research on the pathogenesis trigger new hope on rational therapeutic strategies and options.