

# Morbus Huntington

Jörg T. Epplen<sup>1</sup> Im Spannungsfeld zwischen Klinik, Gendiagnostik  
Horst Przuntek<sup>2</sup> und ausstehender Gentherapie

**Stichwörter:** Chorea, Trinukleotid-Erkrankung, Gendiagnostik, genetische Beratung, psychische Konflikte, Gentherapie

Aufgrund der Klonierung des Huntingtin-Gens besteht seit 1993 die Möglichkeit, die krankheitsauslösende Genveränderung bei Morbus Huntington direkt nachzuweisen. Doch nur ein Bruchteil der Risikopersonen nimmt Kontakt mit der humangenetischen Beratungsstelle auf. Etwa die Hälfte der Ratsuchenden verzichtet nach intensivem Gespräch auf den Gentest. Eine genaue Differentialdiagnostik durch er-

fahrene Neurologen und Psychologen könnte die frühzeitige symptomatische Therapie der Patienten ermöglichen. **ZUSAMMENFASSUNG** Kausaltherapeutische Optionen, beispielsweise in Form der Gentherapie, zeichnen sich derzeit für einen überschaubaren Zeitraum allerdings nicht ab. Während der genetischen Beratung und der stationären Behandlung im Huntington-Zentrum, das zwölf Betten umfaßt, müssen Ratsuchende und Berater Bewältigungsstrategien für die individuellen Konfliktsituationen finden.

**Key words:** Chorea, trinucleotide repeats, genetic testing, genetic counselling, psychological conflicts, gene therapy  
Since the cloning of the huntingtin gene in 1993, it has been possible to diagnose Huntington's chorea by direct genetic testing. However, presymptomatic DNA testing is at present requested only by a minority of individuals at risk. After entering an extended presymptomatic counselling program, about half of those counselled decline testing, at least initially.

Although reliable diagnosis by experienced neurologists and psychologists can facilitate early symptomatic treatment, no treatment directed at underlying causes is yet available. Genetic counselling, therefore, raises personal conflicts. We discuss the first five years' experience of management of these patients at a specialised Huntington centre in Northrhine-Westphalia, where affected individuals receive treatment in a dedicated twelve-bedded ward. **SUMMARY**

**M**edizinische Diagnostik und Therapie sind durch die Fortschritte der Molekularbiologie und deren technische Vereinfachungen einem nachhaltigen Paradigmenwandel unterworfen. Medizinische (Krankheits-)Diagnosen haben als Wahrscheinlichkeitsaussagen häufig eine relativ breite Spanne an Unsicherheit. Laborbefunde, beispielsweise die Blut-Glukose-Konzentration, stellen zudem quantitative Werte dar, die einen Verlaufsparameter nur momentan charakterisieren. Direkte Gendiagnostik weist im Gegensatz dazu eine unveränderliche Eigenschaft des Individuums nach. Bei Erkrankungen wie Morbus Huntington (MH) entwirft die Gendiagnostik praktisch ein Schwarzweißbild diskreter Zustände, betroffen oder nicht. Daher stellt die Präzision gendiagnostischer Aussagen eine neue Qualität in der medizinischen Diagnostik dar. Zusätzlich wird mittels Gendiagnostik potentiell immer auch Information geschaffen über Blutsverwandte, die nicht um die Untersuchung gebeten haben. Diese Diagnostik ist nicht erst beim Auftreten von Symptomen, sondern präsymptomatisch, vorgeburtlich, sogar

unmittelbar nach der Befruchtung der Eizelle und den ersten Zellteilungen möglich (Techniken der Präimplantationsdiagnostik, die in Deutschland [noch] gesetzlich untersagt sind). Aufgrund dieser Besonderheiten sollten genetische Parameter beim Menschen nicht ohne begleitende Maßnahmen erhoben werden (ausführliche Aufklärung, schriftliche Einverständniserklärung), und sie werden dem Untersuchten auch nicht wie übliche Labor-diagnoseparameter übermittelt.

## Gendiagnostik

Gentests für MH werden mit genomischer DNA aus kernhaltigen Zellen des peripheren Bluts (EDTA-Antikoagulation) durchgeführt. Mittels direkter Gendiagnostik wird die

Expansion eines (CAG)<sub>n</sub>-Blocks (Grafik) nach Polymerasekettenreaktion und Gelelektrophorese nachgewiesen (selten zusätzlich mit Southernblot-Hybridisierung). Im Rahmen der indirekten Gendiagnostik bedient man sich sogenannter Marker in der Nähe des Huntingtin-Gens (Grafik). Dies sind eng an das Krankheitsgen gekoppelte Merkmale, deren Informationsgehalt auf der Basis vielgestaltiger Ausprägungsformen (Polymorphismen) Aussagen über die Vererbung des benachbarten Huntingtin-Gens erlaubt. Für indirekte Gendiagnostik ist immer eine informative Familiensituation notwendig sowie die Untersuchung von erkrankten und gesunden Angehörigen. Die Voraussetzungen müssen bei der direkten Gendiagnostik nicht erfüllt sein, so daß sich jede Person mit Risiko für MH allein testen lassen kann, ohne daß Angehörige davon erfahren. Dieser Umstand wird von einigen Risikopersonen als befreiend angesehen, da sie nicht auf eine einheitliche positive Einstellung zur DNA-Diagnostik innerhalb ihrer Familie angewiesen sind. Auf der anderen Seite enthält ein eindeutiges Ergebnis der

Huntington-Zentrum Nordrhein-Westfalen (Leiter: Prof. Dr. med. Jörg T. Epplen und Prof. Dr. med. Horst Przuntek), eine Kooperation von:

<sup>1</sup> Molekulare Humangenetik, Ruhr-Universität, Bochum

<sup>2</sup> Neurologische Universitätsklinik im St. Josef-Hospital, Bochum

direkten Gendiagnostik (MH-Gen-trägerschaft) für Ratsuchende auch Information über einen Elternteil, der diese Gewißheit eventuell selbst gar nicht haben will. Diese Information kann mit spezifischen Verfahren der indirekten DNA-Diagnostik vermieden werden, so daß dann nur ein Ausschluß der Gen-trägerschaft, zum Beispiel im Rahmen pränataler Untersuchungen, vorgenommen wird.

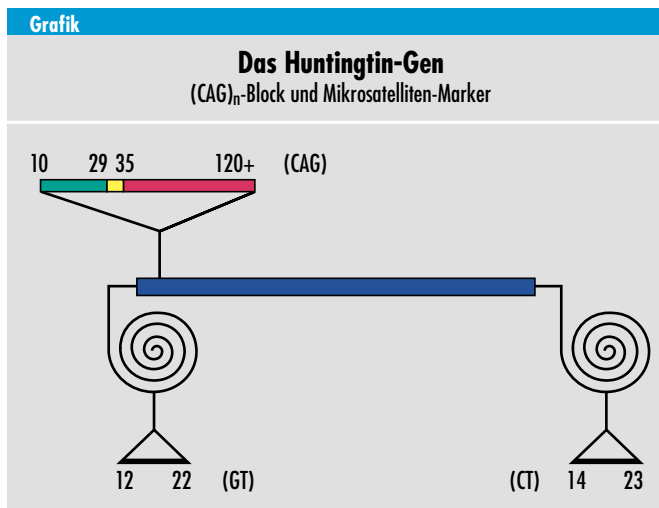
## Pathogenese

Die kausale Pathogenese bei MH hat ihren pathophysiologischen Ausgangspunkt im verlängerten (CAG)<sub>n</sub>-Trakt des Huntingtin-Gens auf Chromosom 4p16.3 (11). Normal-Allele umfassen 10 bis 35 Triplets. Die Allele von Betroffenen reichen von 36 bis über 100 (CAG)-Einheiten (2, 11). Vor der molekularen Kenntnis des Gendefekts war bei MH komplette Penetranz angenommen worden (7). Ausgedehnte Studien haben jedoch gezeigt, daß bei Allelen aus einem Übergangsbereich inkomplette Penetranz zu beobachten ist

(2). Bei Trägern von Allelen im Bereich von 36 bis 41 (CAG)-Einheiten kommt es in den meisten Fällen im Laufe des Lebens zur Krankheitsmanifestation; einige Personen werden jedoch bis ins Senium als symptomfrei betrachtet (2). Hier ergibt sich die Frage, welche klinischen Kriterien angewandt wurden und ob in diesen Fällen minimale motorische Symptome wie Tics im hohen Alter objektivierbar sind. Ab einer (CAG)-Anzahl von 42 manifestiert sich MH mit 100prozentiger Penetranz innerhalb der normalen Lebensspanne (10). Statistisch gesichert sind Korrelationen zwischen (CAG)<sub>n</sub>-Anzahl und Erkrankungsalter/-Verlauf (8). Gera-

de bei den am häufigsten vorliegenden Allelgrößen von 40 bis 50 Triplets (zirka 90 Prozent) kann das Manifestationsalter aber um mehrere Jahrzehnte schwanken. Wahrscheinlichkeitsangaben für das Manifestationsalter bei gegebenen (CAG)<sub>n</sub>-Längen zwischen 42 und 50 Trinukleotideinheiten wurden errechnet (2). Neben der Länge des (CAG)<sub>n</sub>-Trakts werden weitere Einflußfaktoren auf das Erkrankungsalter vermutet. Die Definition des Erkrankungsalters bei MH muß allerdings kritisch hinterfragt werden: Es ist eine eher vage Festlegung, die zumeist retrospektiv vorgenommen wird. Inzwischen können sehr empfindliche kognitive und motorische Tests angewandt werden, die die Beeinträchtigung des kognitiven

sacht werden (14). Als intermediär werden Allele bezeichnet, die selbst nicht krankheitsauslösend sind, also weniger als 36 (CAG)-Einheiten umfassen, aber aufgrund meiotischer Instabilität durch Expansion in den pathologischen Bereich hinein in der nachfolgenden Generation zur MH-Manifestation führen können (6). Solche Neumutationen liegen etwa drei Prozent aller MH-Fälle zugrunde und treten fast ausschließlich bei paternalen Transmission auf (6). Gegenwärtig ist noch weitgehend unklar, worin die physiologische Funktion des Huntingtin-Genprodukts besteht und auf welche Weise die Verlängerung des (CAG)<sub>n</sub>-Blocks zur Entstehung von Krankheitssymptomen führt. Die Expansion des Polyglutamintrakts scheint veränderte Funktionen des Huntingtin-Proteins zu bewirken. Einerseits wären hierbei völlig neuartige Eigenschaften des Proteins denkbar; andererseits könnten physiologische Funktionen verstärkt werden. Vergleiche mit anderen Trinukleotidblock-Expansionserkrankungen (zum Beispiel spinocerebelläre Ataxien) sprechen dafür, daß die neurodegenerative Wirkung des expandierten Polyglutamintrakts nicht allein durch dessen Länge festgelegt ist, sondern vom Kontext des jeweils betroffenen Proteins abhängt. In den betroffenen Hirnregionen finden sich intranukleäre Einschlusskörperchen, die die verlängerten Polyglutaminblöcke enthalten (10a).



Schematische Darstellung des Huntingtin-Gens, einschließlich des bei Morbus Huntington expandierten (CAG)<sub>n</sub>-Blockes in seiner genomischen Umgebung mit benachbarten Mikrosatellitenmarkern (simple repetitive Dinukleotid-Blöcke).

wie auch des motorischen Systems sehr viel früher anzeigen, häufig viele Jahre vor der eigentlichen Manifestation.

Bei Weitergabe zwischen den Generationen kommen sowohl Expansionen wie Kontraktionen des (CAG)<sub>n</sub>-Blocks vor. Bei Normal-Allelen ist die Mutationshäufigkeit sehr niedrig, bei den expandierten Allelen beträgt sie zirka 70 Prozent (1, 9, 14). Insgesamt sind bei paternalen Transmission Expansionen wesentlich häufiger und ausgeprägter als bei maternalen Weitergabe, übereinstimmend mit der Beobachtung, daß juvenile MH-Fälle praktisch immer von väterlichen expandierten Allelen verur-

## Genetische Beratung

Genetische Beratung bei Morbus Huntington ist ein ärztliches Angebot an alle, die an genetisch bedingten Krankheiten/Behinderungen leiden und/oder ein Erkrankungsrisiko für sich oder ihre Angehörigen befürchten (13). Der Berater kann keine allgemeingültigen Lösungen für ethische Konfliktsituationen anbieten. Die Gesprächsführung durch den Berater ist nichtdirektiv und erfahrungsorientiert. Bildlich könnte das Vorgehen in der Beratung vielleicht mit einem Spiegel verglichen werden, in den Ratsuchende hineinschauen können, mit allen notwendigen Informationen versorgt werden und vor

dem Hintergrund ihrer individuellen Situation selbst mögliche Handlungsalternativen erkennen. Letztlich wird angestrebt, daß Ratsuchende in ihren jeweiligen persönlichen Lebensumständen die nach ihrer eigenen Bewertung optimale Entscheidung selbstverantwortlich treffen. Das Beratungskonzept zur prädiktiven Diagnostik bei Risikopersonen für MH soll einen Eindruck von der Vorgehensweise in der genetischen Familienberatung vermitteln. Ein internationales Gremium aus Fachleuten (Ärzte, Psychotherapeuten, Psychologen, Sozialpädagogen/-arbeiter), betroffenen Patienten sowie deren Angehörigen (Selbsthilfegruppen) hat Richtlinien erarbeitet, nach denen die präsymptomatische Diagnostik in einem Zeitplan mit Mindestfristen für jeden Beratungsabschnitt durchzuführen ist. Dieser Zeitplan sah zunächst vor, daß zwischen Erstberatung und Ergebnismitteilung mindestens ein halbes Jahr vergehen sollte. In der Praxis hat sich allmählich erwiesen, daß diese Halbjahresfrist für einige Risikopersonen zu hoch angesetzt war, so daß man sich auf minimal drei Monate Beratungsablauf verständigt hat. Meistens wird diese Frist je nach den Bedürfnissen und der selbst gewählten Zeiteinteilung der Klienten erheblich überschritten. Auch die Nachbetreuung, nachdem das Testergebnis mitgeteilt wurde, gestaltet sich individuell sehr unterschiedlich.

In der Erstberatung werden im wesentlichen Informationen über Krankheitsverlauf, Genetik, Möglichkeiten der Frühdiagnostik und Therapie gegeben. Es wird auch erörtert, ob die Ratsuchenden Hinweise auf Krankheitssymptome beobachtet haben, so daß eher eine Differentialdiagnose angezeigt erscheint als die präsymptomatische Beratung. Auf der Grundlage von frühen, sehr differenzierten neurologischen wie auch psychologischen Untersuchungen ist es möglich, eine symptomatische Therapie zu verordnen, sei es auf medikamentöser Basis oder aber auch in Form von Trainingsverhalten. Die Gendiagnostik ermöglicht es, Patienten in frühen Stadien eine zweifelsfreie Diagnose zukommen zu lassen. Es werden aber besonders auch die

weitreichenden persönlichen und familiären Konsequenzen des Gentests angesprochen und die individuelle Motivation für den Test erörtert. Bei einem guten Drittel der Ratsuchenden steht hierbei der Wunsch im Vordergrund, die quälende Ungewißheit über den Genträgerstatus zu beenden. Daneben spielen Entscheidungen zur Familienplanung oder sonstigen persönlichen Lebensplanung (unter anderem Berufswahl, -wechsel, finanzielle Gesichtspunkte wie Hauskauf oder Firmengründung) die vorherrschende Rolle. Ist ein genetischer Test tatsächlich die beste Entscheidung in der individuellen Situation und für die überschaubare Zukunft? Neben den möglichen Konfliktsituationen wird besonders auch die Unwi-

#### Problemfaktoren bei der Gendiagnostik für Morbus Huntington

- ▶ praktisch absolute Diagnose-sicherheit durch Gentest
- ▶ „unbeabsichtigte“ Mituntersuchung von Eltern und Verwandten
- ▶ Manifestationsalter und Verlauf?
- ▶ keine kausale Therapie

derrufflichkeit des Wissens um das Testergebnis erörtert. Versicherungsfragen (zum Beispiel Lebensversicherungen, Erwerbsunfähigkeit) sollten geregelt werden, bevor die Risikoperson sich für den Gentest entscheidet. Eine Vertrauensperson (Partner/in, Freund/in) des/der Ratsuchenden wird nach Möglichkeit mit in die Gespräche einbezogen. Während des gesamten Beratungsablaufs stehen eine Psychologin und ein Sozialpädagoge als Ansprechpartner zur Verfügung. Damit kann rechtzeitig eine langfristige Weiterbetreuung in die Wege geleitet werden, beispielsweise durch einen Psychotherapeuten oder entsprechend ausgebildeten Hausarzt, sofern später Bedarf besteht. Eine besondere Problematik ergibt sich, wenn neben dem Ratsuchenden weitere Personen vom Gentest sekundär betroffen werden: Dies gilt zum Beispiel für Klienten mit 25prozentigem Risiko, deren direkte Vorfahren die präsymptomatische Diagnostik ablehnen, oder in besonderem Maße für die selten durchgeführte Pränataldia-

gnostik, bei der die – eventuell selbst noch nicht getesteten – Eltern eine Entscheidung für ihr ungeborenes Kind fällen.

### Das Huntington-Zentrum in Nordrhein-Westfalen

In der Konzeption des Huntington-Zentrums (HZ) NRW ist DNA-Diagnostik und Grundlagenwissenschaft mit klinisch-praktischer Tätigkeit eng verbunden. Das HZ-NRW besteht derzeit aus Bereichen der Abteilung für Molekulare Humangenetik und Teilen der Neurologischen Universitätsklinik im St. Josef-Hospital Bochum. Im Rahmen der klinischen Versorgung und klinischen Forschung wurde in der Neurologischen Universitätsklinik eine Station mit zwölf Betten für MH-Patienten zur Verfügung gestellt. In der spezifisch für MH organisierten Zusammensetzung kann geschultes Personal motorische und kognitive Defizite zu einem frühen Zeitpunkt diagnostizieren. Zusätzlich gibt es eine MH-Ambulanz und ein Notfalltelefon, über das Patienten und Angehörige jederzeit Spezialisten zur Behandlung der Krankheit erreichen können.

Die Abteilung für Humangenetik führt die DNA-Diagnostik bei Patienten und Risikopersonen durch (5). Gleichzeitig werden mehrere Fragestellungen in der Forschung bearbeitet (auf DNA- und Proteinebene). Kernstück des humangenetischen Ansatzes ist die klientenorientierte Beratung (bei präsymptomatischer Diagnostik in mehreren zeitlich getrennten Sitzungen), inklusive der psychologischen und sozialpädagogischen Betreuung durch eine Psychologin aus der Neuropsychologischen Abteilung sowie einem einschlägig erfahrenen Sozialpädagogen des St. Josef-Hospitals. Von 1993 bis Mitte 1997 wurden im HZ-NRW knapp 300 Risikopersonen/Patienten, meist zusammen mit weiteren Familienangehörigen, genetisch beraten. Häufigstes Anliegen der Ratsuchenden ist die Frage nach Durchführung des prädiktiven Gentests. Da der direkte Gentest erst seit 1993 möglich ist, fehlen aussagekräftige Langzeitstudien zu psychologischen und sozialen Folgen

prädiktiver DNA-Diagnostik. Die langfristige Nachbetreuung der Ratsuchenden im HZ-NRW (teilweise in Kooperation mit der MH-Selbsthilfegruppe) wird zu neuen Erkenntnissen hierüber beitragen. Die Differentialdiagnostik bei klinisch manifester Symptomatik spielt nur bei 13 Prozent der Ratsuchenden eine Rolle. Differentialdiagnostische Erwägungen sind naturgemäß vermehrt bei ambulanten Untersuchungen und Beratungen in der Neurologischen Universitätsklinik angesiedelt. Im HZ-NRW wurden aber bereits mehr als 1000 MH-Gentests mit differentialdiagnostischer Indikation für Kliniken und niedergelassene Ärzte durchgeführt.

### Konflikte bei präsymptomatischer Gendiagnostik und ausstehender (Gen-)Therapie

Am Beispiel von MH können Konfliktfelder (3, 4, 5, 12) in der Gendiagnostik exemplarisch beleuchtet werden. Nicht alle Risikopersonen stellen sich bewußt die Frage: Gentest – ja oder nein? In einigen Risikofamilien wird a priori aus Verantwortungsgefühl auf Kinder verzichtet, eine mögliche Ursache für Partnerschaftskonflikte. Viele Risikopersonen beobachten sich sehr intensiv in bezug auf geringste Anzeichen der möglicherweise bevorstehenden Erkrankung. Neurologische und/oder psychiatrische Symptome werden bei MH überwiegend im mittleren Lebensalter offensichtlich. Bei differenzierter Untersuchung lassen sich aber motorische und psychologische Defizite schon Jahre vor der auffälligen klinischen Manifestation nachweisen. Blande MH-Prodromi können sich bereits in diesem Stadium äußern: Gestalten die einzelnen Betroffenen noch im vollen Umfang ihr Leben? Wann also ist der richtige Zeitpunkt für die individuelle Gendiagnostik ohne kausale Therapiemöglichkeiten? Beinahe die Hälfte der Ratsuchenden verzichtet nach einem intensiven zwei- bis dreistündigen Eingangsgespräch zunächst auf weitere Kontakte mit der Beratungsstelle und

auf die Diagnostik oder entscheidet sich nach der Konfliktverarbeitung erst zu einem späteren Zeitpunkt für die Fortsetzung der Gespräche. Besonders eindrücklich sind die Erfahrungen mit den zahlreichen Risikopersonen, die den Gentest initial auf jeden Fall wahrnehmen wollen, und zwar möglichst sofort, dann aber nach der ersten Unterredung mit dem Berater nachdenklicher werden.

Kinder wurden bisher grundsätzlich nicht präsymptomatisch untersucht, da sie noch nicht juristisch autonom über ihr Recht auf (Nicht-) Wissen entscheiden können. Es ist allerdings zu hinterfragen, ob dies auf die Dauer richtig ist, wenn man bedenkt, daß eine symptomatische Therapie auch im Jugendalter helfen könnte. Die Indikation zur Differentialdiagnose ist im Kindes- und Jugendalter eine Ausnahme. Nur sehr vereinzelt entstehen Diagnosewünsche im HZ-NRW während einer bestehenden Schwangerschaft. Die vorgeburtliche Diagnostik wird nur dann angeboten, wenn die Mutter oder Eltern eine Beendigung der Schwangerschaft bei Genträgerschaft des Kindes ernsthaft in Erwägung ziehen. Auch bei Genträgerschaft lägen vor dem Kind im Mittel mindestens drei bis vier symptomfreie Jahrzehnte. Meist wird in der Frühschwangerschaft zunächst die elterliche Risikoperson mit dem direkten Testverfahren untersucht. Danach besteht nach unseren Erfahrungen kaum mehr Interesse am Gentest des ungeborenen Kindes.

Die nahezu absolute Sicherheit der Gendiagnostik bei MH stellt einen großen medizinischen Fortschritt dar, ist andererseits aber auch ein Problemfaktor für Risikopersonen. Als schwerstwiegend psychische Belastungsphase während des präsymptomatischen Tests werden von den Ratsuchenden die letzten Wochen nach der Blutabnahme vor der Ergebnismitteilung empfunden. Bei Genträgerschaft besteht dann Gewißheit, daß die Erkrankung eintreten wird. Der Zeitpunkt der Manifestation der ersten Symptome bleibt jedoch weitgehend offen. Die primäre psychische Verarbeitung des Testergebnisses dauert erfahrungsgemäß mindestens einen bis mehrere Monate. Dabei ist es erstaunlicherweise nahezu gleich-

gültig, ob Genträgerschaft oder sichere Entlastung von der Krankheitsprädisposition mitgeteilt wurde. Von außen zunächst schwer nachvollziehbare Schuldgefühle, zum Beispiel im Hinblick auf betroffene Geschwister, sind für Nichtgenträger manchmal nicht einfach zu verarbeiten. Die Lebensgestaltung des Nichtgenträgers hätte sich in manchen Fällen im Vorfeld ganz anders entwickeln können: Sie hätten ohne das Damoklesschwert des MH-Gens vielleicht andere Berufe und andere persönliche Lebensformen gewählt. Bei einzelnen Ratsuchenden besteht für eine gewisse Zeit das Bedürfnis nach täglichem Kontakt mit den (psychologischen) Beratern. In der Nachsorge wurden uns bisher in keinem Fall Reuegefühle wegen der durchgeführten Diagnostik mitgeteilt. Auch nach der Ergebnismitteilung ist das Gespräch mit Mitgliedern der MH-Selbsthilfegruppe für viele Ratsuchende wertvoll.

### Symptomatische versus Genterapie

Ist überhaupt zu vertreten, daß ein sehr erheblicher Aufwand getrieben wird, um molekulargenetische Diagnostik und experimentelle Therapie für sehr seltene Krankheitsbilder zu entwickeln und diese dann nur gezielt in Einzelfällen anzuwenden? Für die Bereitstellung von gendiagnostischen Verfahren sprechen einige Argumente. In der Arzt/Patient-Beziehung ist das Anliegen des individuellen Ratsuchenden ausschlaggebend. Darüber hinaus kann die Kenntnis eines spezifischen Gendefekts meist als erster Ausgangspunkt für die weitere Analyse der molekularen Ursachen dieser Erkrankung und das tiefere Verständnis der kausalpathogenetischen Zusammenhänge verwandter Krankheitsbilder herangezogen werden. Hier ist einzuschränken, daß die Wege zu einer erfolgreichen Behandlungsstrategie, auch unter Berücksichtigung der neuen Möglichkeiten der Genterapie, weit sind. Es darf aber nicht außer Acht gelassen werden, daß eine konventionelle symptomatische Therapie bei frühzeitigem Einsatz wesentlich bessere Erfolge zeigt, als wenn sie später begonnen

wird. Somit kann eine frühe Gendiagnostik sehr sinnvoll sein. Für den Patienten beziehungsweise die betroffene Familie bleibt insgesamt konkreter Anlaß zur Hoffnung auf die Entwicklung einer kausalen Therapie. Auch eine noch zu entwickelnde gezielte Prophylaxe zu einem sehr frühen Zeitpunkt sollte den Verlauf der Erkrankung (und ihre Verarbeitung) sicherlich positiv beeinflussen. Vor einer möglichen Gentherapie könnten neuroprotektive Behandlungsmöglichkeiten in Erwägung gezogen werden, die eine Entwicklung der Erkrankung zumindest verzögern, bis gentherapeutische Maßnahmen letztlich möglich sind.

Gentherapie soll hier in einem weiten Sinn gefaßt werden und jede Form von ärztlichen Maßnahmen umfassen, die mit gentechnologischen Werkzeugen vorgenommen werden. Gegenwärtig entsprechen weniger als ein Fünftel der Gentherapie-Studien einem „Genersatz“ im engeren Sinn (Austausch des mutierten Genabschnitts gegen eine normale Kopie), wie etwa bei der versuchten Korrektur von DNA-Mutationen bei klassischen Erbkrankheiten. Offensichtlich sind noch intensivere Anstrengungen in der Grundlagenforschung nötig, um die ersten gentherapeutischen Ziele und ihre klinische Anwendbarkeit in erreichbare Nähe rücken zu lassen. Ansätze für Gentherapie bei MH können mehrere Strategien verfolgen: spezifische Ausschaltung des MH-Gens mit dem verlängerten (CAG)<sub>n</sub>-Block oder des Genprodukts mit expandiertem Polyglutamin-Trakt; Unterbrechung der noch kaum verstandenen pathophysiologischen Kausalkette bei MH; zeitliche Verzögerung der pathologischen Auswirkungen der Erkrankung (zum Beispiel reduzierte Apoptose).

Beim heutigen Stand der Gentherapie sind die aufzeigbaren Präventions- Behandlungsoptionen für MH-Risikopersonen zwar noch unzureichend. Im Rahmen der Gendiagnostik und der klinischen Frühdiagnose könnten sich aber für symptomatische Therapie und vielleicht auch für präventive Therapie neue Gesichtspunkte in der MH-Behandlung ergeben. Nach wie vor bleibt die Frage, ob man bereits heute Hoffnungen

auf zukünftige Behandlungsmöglichkeiten machen kann, zumal man nicht weiß, wann gentherapeutische Maßnahmen greifen, und auch noch unsicher ist, inwieweit präventive Therapie über Jahre wirksam ist. Derzeit können leider keine konkreten Zeiträume für die Entwicklung von Gentherapieverfahren benannt werden, wobei aber in dieser Prognose höchstens ein Zeitraum von etwa fünf Jahren zu überschauen ist. In den regelmäßigen Team-Besprechungen der Berater, in die auch die Psychologin, der Sozialpädagoge sowie die klinisch tätigen Neurologen einbezogen sind, wird immer wieder diskutiert, ob man bei den Risikopersonen oder Genträgern Hoffnung auf Therapieoptionen wecken beziehungsweise bestärken darf. Hierdurch sollten keinesfalls unrealistische Erwartungen entstehen; viele Klienten finden aber in dieser Form der Zuversicht eine sinnvolle Perspektive.

Für Gendiagnostik und -therapie wurden bisher verschwindend geringe Anteile der ausufernden Gesundheitskosten aufgewandt. Wenn aber diese neuen Möglichkeiten auf breiterer Basis Anwendung finden, könnten insbesondere die Therapieverfahren extrem aufwendig und kostenintensiv sein. Hierbei muß allerdings bedacht werden, daß die Unterbringung in Heimen und die jahrelange symptomatische Therapie wesentlich teurer sein können als Gentherapie. Die Auswertung molekulargenetischer

Befunde eröffnet neue Felder der molekularen Krankheitsforschung und liefert wichtige Erkenntnisse, zum Beispiel im Hinblick auf die Beschreibung von Genotyp/Phänotyp-Beziehungen und die Erfassung des kompletten klinischen Spektrums bei MH. Gentherapeutische Durchbrüche in der Klinik werden den diagnostischen Errungenschaften aller Voraussicht nach um mehr als ein Jahrzehnt nachhinken. Augenblicklich gehört es demnach zu den wichtigsten Aufgaben des humangenetisch tätigen Arztes, die Ratsuchenden darin zu unterstützen, dieses Auseinanderklaffen der diagnostischen und der kausaltherapeutischen Optionen vor dem Hintergrund einer ständig besseren symptomatischen Therapie für sich zu bewerten.

---

Zitierweise dieses Beitrags:  
Dt Ärztebl 1998; 95: A-32-36  
[Heft 1-2]

---

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das über den Sonderdruck beim Verfasser und über die Internetseiten (unter <http://www.aerzteblatt.de>) erhältlich ist.

#### **Anschrift für die Verfasser**

Prof. Dr. med. Jörg T. Epplen  
Molekulare Humangenetik  
Ruhr-Universität Bochum  
44780 Bochum

---

## **Magenkarzinom-Diagnose immer noch zu spät**

Auch in Großbritannien erfolgt die Diagnose des Ösophagus- beziehungsweise Magenkarzinoms nach wie vor zu spät. Die Autoren untersuchten in einer chirurgischen Universitätsklinik bei 27 Patienten mit Speiseröhrenkrebs und 88 Patienten mit Magenkarzinom das Intervall vom Auftreten der ersten klinischen Symptome bis zur histologischen Diagnose.

Dieses Intervall betrug im Durchschnitt 17 Wochen, bei 25 Prozent aller Patienten sogar mehr als 28 Wochen. Dabei verteilt sich die Latenzperiode zu einem Drittel zu La-

sten des Patienten, der verzögert den Arzt aufsucht, zu einem Drittel bis zur Einweisung ins Krankenhaus und zu einem Drittel im Krankenhaus, bis die Diagnose histologisch gesichert ist. Da die Prognose des Patienten entscheidend von einer frühzeitigen Diagnose abhängt, muß dieses lange Intervall dringend verkürzt werden. w

Martin IG, Young S, Sue-Ling H, Johnston D: Delays in the diagnosis of oesophagogastric cancer: a consecutive case series. *Br Med J* 1997; 314: 467-471.

Department of Surgery, Centre for Digestive Diseases, General Infirmary at Leeds, Leeds LS1 3EX, Großbritannien.