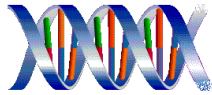


## **Inhaltsverzeichnis**

<b>I. Einleitung</b>	<b>3</b>
<b>II. Geschichte</b>	<b>5</b>
1. Name der Krankheit „Chorea Huntington“	5
2. Geschichte der Krankheit	7
<b>III. Naturwissenschaftliche Sicht</b>	<b>10</b>
1. Epidemiologie	10
2. Klinik	11
2.1 Symptome	11
2.2 Krankheitsverlauf	13
3. Genetik	15
3.1 Vererbung	15
3.2 Huntington – Gen	16
4. Diagnostik	18
4.1 Klinische Diagnostik	18
4.1.1 Psychologische Untersuchungsverfahren	18
4.1.2 Neurophysiologische Untersuchungen	19
4.1.3 Bildgebende Verfahren	19
4.2 DNA – Diagnostik	21
4.2.1 Labortechnischer Ablauf	21
4.2.1.1 Polymerasekettenreaktion (PCR) (vgl. Abb.13)	21
4.2.1.2 Analyse der Amplifikationsprodukte	24
4.2.2 Voraussetzungen für die DNA – Diagnostik	25
4.2.3 Pränatale Diagnostik	27
5. Pathogenese	28
5.1 Huntington – Gen – Produkt	28
5.2 Veränderungen im Gehirn	29
5.3 Hypothese der Neurodegeneration	31
6. Therapie	32
6.1 Präventive Behandlungsmöglichkeiten	32
6.1.1 Memantine	32
6.1.2 Remacemid und Coenzym Q 10	33
6.1.3 Vitamine	34
6.2 Symptomatische Therapie	36



---

6.2.1 Medikamentöse Therapie	36
6.2.1.1 Behandlung der Hyperkinesen und choreatischen Bewegungsstörungen	36
6.2.1.2 Behandlung von Unruhe, Angst und Schlafstörungen	37
6.2.1.3 Behandlung der Depressionen	38
6.2.1.4 Behandlung von Aggressivität, Affektlabilität und Wahnvorstellungen	39
6.2.1.5 Beeinflussung des Gehirnstoffwechsels	39
6.2.2 Nichtmedikamentöse Behandlungsmöglichkeiten	40
6.2.2.1 Physiotherapie	40
6.2.2.2 Logopädie	40
6.2.2.3 Ergotherapie	41
6.2.2.4 Psychotherapie	41
6.2.2.5 Weitere bewährte Therapiemöglichkeiten	42
6.2.3 Erstellung eines Therapieplans	42
<b>IV. Schlußbetrachtung</b>	<b>43</b>

## I. EINLEITUNG

Während man im Mittelalter Menschen mit körperlichen Abnormitäten oder abnormen Verhaltensweisen als vom Teufel besessen ansah, sie folterte und auf dem Scheiterhaufen verbrannte, bediente man sich ihrer später als Schauobjekte zur Volksbelustigung in Wanderzirkussen.

Bereits während des Mittelalters haben Wissenschaftler versucht, diesen Mißbildungen auf die Spur zu kommen. Auf ihre Erkenntnisse aufbauend konnten auch in den folgenden Jahrhunderten bedeutende wissenschaftliche Erfolge erzielt werden. Durch intensive Beobachtungen an auffälligen Personen, erlangte man die Erkenntnis, daß ein Großteil dieser "Phänomene" durch Vererbung zustande kommt



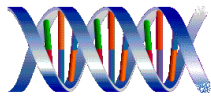
**Abbildung 1** Gemälde aus dem 16. Jahrhundert, das eine Frau zeigt, die als Hexe verbrannt wird

und die davon betroffenen Menschen an Erbkrankheiten leiden.

Einen Meilenstein in der Wissenschaft setzte dann im 19. Jahrhundert der Augustinermönch Gregor Mendel (1822-1884) mit seiner Vererbungslehre. Sie bildete die Grundlage für die Forschung über die Weitergabe der Erbanlagen von Eltern an ihre Nachkommen.

Garrod zeigte bereits 1902 die Gültigkeit der Mendelschen Gesetze beim Menschen, und mit seinem Werk von den "Inborn Errors of Metabolism" 1907 beginnt das Zeitalter der klinischen Genetik.

Trotz dieser wissenschaftlichen Erfolge konnte der in weiten Teilen der Bevölkerung verbreitete und durch die Kirche gestützte Aberglaube, daß diese Menschen vom Teufel besessen oder von Gott gestraft seien über lange Zeit



fortbestehen. Dieser Irrglaube begünstigte nicht zuletzt auch die Durchsetzung der Rassengesetze des 3. Reiches.

Um das Erbgut der "arischen Rasse" zu "säubern", erließ Hitler am 14. 7.

**Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses**  
 Vom 14. Juli 1933  
 (Reichsgesetzblatt I S. 529)

Die Reichsregierung hat das folgende Gesetz beschlossen, das hiermit verkündet wird:

§ 1

(1) Wer erbkrank ist, kann durch chirurgischen Eingriff unfruchtbar gemacht (sterilisiert) werden, wenn nach den Erfahrungen der ärztlichen Wissenschaft mit großer Wahrscheinlichkeit zu erwarten ist, daß seine Nachkommen an schweren körperlichen oder geistigen Erbchäden leiden werden.

(2) Erbkrank im Sinne dieses Gesetzes ist, wer an einer der folgenden Krankheiten leidet:

1. angeborenem Schwachsinn,
2. Schizophrenie,
3. zirkulärem (manisch-depressivem) Stressein,
4. erblicher Fallsucht,
5. erblichem Weitschritt (Huntingtonsche Chorea),
6. erblicher Blindheit,
7. erblicher Taubheit,
8. schwerer erblicher körperlicher Mißbildung.

(3) Ferner kann unfruchtbar gemacht werden, wer an schwerem Alkoholismus leidet.

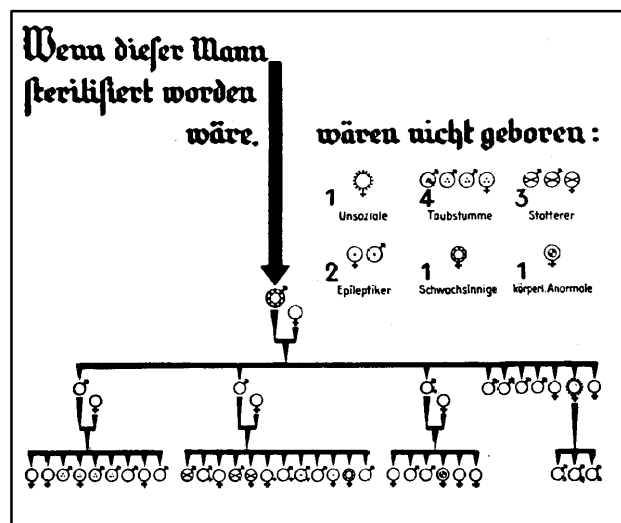
1933 das "Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses". (siehe Abb.2) Aufgrund dieses Gesetzes wurden in den folgenden Jahren Hunderttausende betroffener Menschen zwangssterilisiert. Wieviele durch "Euthanasie" zu Tode kamen, ist nicht eindeutig nachzuweisen.

**Abbildung 2**

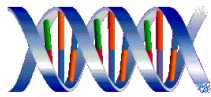
In einer Gemeinschaft, in der die Würde des Menschen als oberstes Grundrecht verankert ist, gehören derart menschenverachtende Maßnahmen glücklicherweise der Vergangenheit an.



**Abbildung 4** aus einem Schulbuch 1940



**Abbildung 3** aus einem Schulbuch 1940



Die Fortschritte auf dem Gebiet der Genetik, insbesondere der Humangenetik wie zum Beispiel die Entdeckung des DNA-Modells (Watson/Crick 1953), die Entdeckung der Chromosomen 1956 und die Entwicklung der gesamten biochemischen und molekulargenetischen Arbeitsverfahren in den 70er und 80er Jahren (Restriktionsnukleasen, Sequenzierungen, PCR-Technik) geben Hoffnung, diese Krankheiten in absehbarer Zeit mit humanen Mitteln nachhaltig bekämpfen zu können.

Diese Hoffnung teilen auch die vielen Betroffenen der Huntington-Krankheit, einer autosomal-dominant vererbten, neurodegenerativen Erkrankung, die Thema dieser Facharbeit ist.

## **II. GESCHICHTE**

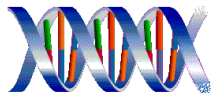
### **1. Name der Krankheit „Chorea Huntington“**

Die Bezeichnung "Chorea" geht auf das griechische Wort für Tanz (=choreia) zurück und bezeichnet die ruckartigen Bewegungen und Muskelzuckungen des Huntington-Kranken.

Dieser Begriff sorgte bis ins 19.Jh., als man die Vererbbarkeit der Krankheit erkannte, für nosologische (=Krankheiten systematisch beschreibende) Verwirrungen.

Lange Zeit unterschied man nicht zwischen Huntington-Kranken und den vom "Tanzwahn", der im Mittelalter weite Teile Europas erfaßt hatte, besessenen Personen. Aus dieser Zeit stammt auch der für die Huntington-Krankheit allgemein geläufige Name "Veitstanz". (vgl. II. 2. "Geschichte der Krankheit")

Die heute gebräuchlichen Namen "Chorea Huntington", "Huntington-Krankheit" und "Morbus Huntington" erhielt die Krankheit aufgrund der bemerkenswerten Untersuchungen und Gutachten des amerikanischen Neurologen George Huntington (geb. 9.4.1850 in East Hampton, Long Island, New



York, gestorben 3.3.1906 in Cairo, New Jersey), die er in seiner schriftlichen Arbeit "On Chorea" im Jahr 1872 der "Meigs and Mason Academy of Medicine" in Middleport, Ohio, vorlegte. Bereits sein Großvater und Vater, die beide Ärzte waren, betreuten mehrere von der Krankheit betroffene Familien.

Im Alter von acht Jahren hatte George Huntington die erste Begegnung mit Huntington-Kranken. Als er seinen Vater auf einem Hausbesuch begleitete, trafen sie unterwegs plötzlich

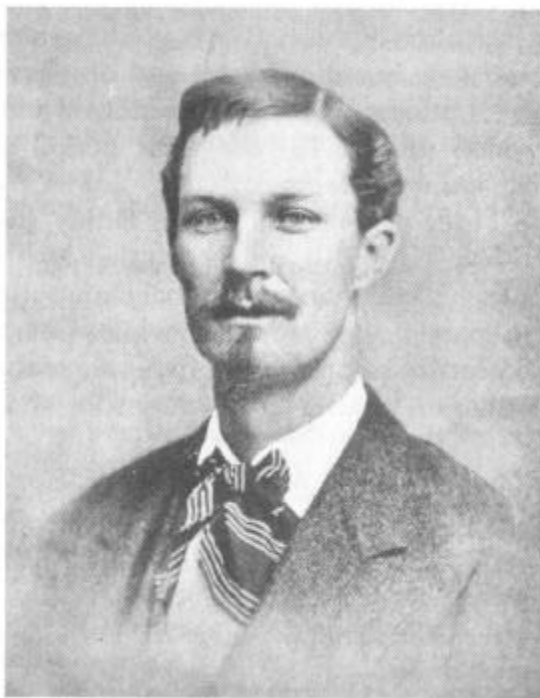


Abbildung 6 George Huntington

auf zwei Frauen, Mutter und Tochter, beide groß, abgemagert vornüber-

gebeugt und Grimassen schneidend. Dieses Erlebnis erweckte bei ihm das Interesse für die Krankheit, das nie ganz abnahm und wohl auch der Auslöser für sein Medizinstudium war.

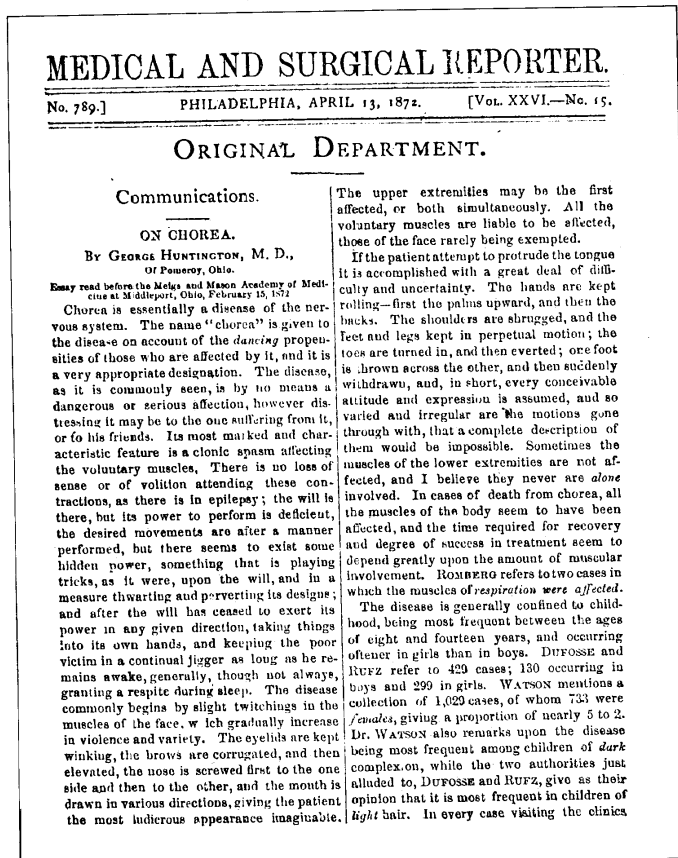
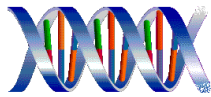


Abbildung 5 Erste Seite der Arbeit "On Chorea"



## **2. Geschichte der Krankheit**

Huntington war jedoch nicht - wie vielfach behauptet wird - der Erste, der diese Krankheit beschrieb.

Erste Überlieferungen, die einen Hinweis auf ein Krankheitsbild geben, das mit dem der Huntingtonschen Krankheit in Verbindung gebracht werden kann, finden wir bereits im alten Testament. In Psalm 107 V 17/18 und 27 werden Menschen mit entsprechenden Verhaltensweisen wie folgt beschrieben: "Die Narren, so geplagt waren um ihrer Übertretung willen, daß ihnen ekelte vor aller Speise und sie todkrank wurden. ... daß sie taumelten und wankten, wie ein Trunkener und wußten keinen Rat mehr." Zwar war es wohl nicht die Absicht des Verfassers dieser Verse, das klinische Bild der Huntington-Krankheit darzustellen, ein Vergleich damit liegt jedoch nahe.

In altägyptischen Papyrusschriften werden unfreiwillige Bewegungen sogar schon korrekt als Gehirnstörung beschrieben. (Edwin Smith Papyrus, Kiste 31, 3000 v. Chr.)

Bis man realisierte, daß diese exzessiven Bewegungen auch durch eine verborgene Störung des zentralen Nervensystems verursacht werden, dauerte es noch weitere 4500 Jahre.

Im frühen 16. Jh. gelingt Paracelsus (1493-1541) die wissenschaftliche Annäherung an die Chorea. Seine Erkenntnisse standen jedoch im Widerspruch zur Lehre der Kirche, die die Tanzenden als vom Teufel besessen bezeichnete, was seine Kollegen dazu veranlaßte, ihn als "Luther der Medizin" zu betiteln.

Er untersuchte die abnormalen Bewegungen recht genau und unterteilte Chorea in 3 Typen: "chorea lasciva", die von den Empfindungswünschen stammt; "chorea naturalis coatta", die eine organische Ursache hat und vermutlich der heutigen Chorea Huntington entspricht und "chorea imaginativa aestimative", die aus der Einbildung kommt und wahrscheinlich den krankhaften Tanzwahn des Mittelalters repräsentierte.

Dieser Tanzwahn hatte sicherlich keine organische Ursache, sondern beruhte auf einer Massenhysterie, die aus Angst vor der Pest ausbrach. Er be-



**Abbildung 7 Gemälde aus dem 16. Jahrhundert "The pilgrims who danse on St.John's day in Meulenbeeck outside Brussels. If they danse or jump over a bridge they are cured for a year from St.John's illness"**

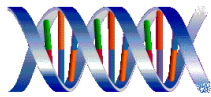
Die "Tanzepidemie" erhielt diesen Namen in der Hoffnung auf Heilung von dieser Krankheit. Später wurde der "St. Johannestanz" in "St. Vitustanz" oder "Veitstanz" umbenannt, was auf folgende Legende über den St. Vitus, einen sizilianischen Jugendlichen, der während der Christenverfolgung im 4. Jh. n. Chr. starb, zurückzuführen ist. Dieser Legende nach soll St. Vitus zu Gott gebetet haben, all diejenigen vom Tanzwahn zu befreien, die am Vorabend seines Todestages fasteten. Es wird überliefert, man hätte sofort danach eine Stimme vom Himmel herab sagen hören: "Vitus, dein Gebet wurde erhört." (Bett,1932) Auf diese Weise wurde St. Vitus Schutzpatron all jener, die von der "Tanzpest" betroffen waren.

Der von der Kirche gestützte Aberglaube führte dazu, daß weitere 150 Jahre vergingen, in denen keine bedeutenden wissenschaftlichen Fortschritte auf dem Gebiet der Chorea veröffentlicht wurden.

gann 1374 in Aix-la-Chapelle (Aachen) und erfaßte weite Teile Europas. In Deutschland wurde das Phänomen zuerst "St. Johannestanz" genannt. Johannes der Täufer war der Schutzpatron gegen Epilepsie und andere Bewegungsstörungen.

Die "Tanzepidemie" erhielt diesen Namen in der Hoffnung auf Heilung von dieser Krankheit. Später wurde der "St. Johannestanz" in "St. Vitustanz" oder "Veit-





1686 verfaßte der englische Mediziner Thomas Sydenham eine ziemlich genaue Beschreibung der Chorea. Die Bewegungen, die Sydenham beschrieb, wurden als "Sydenhams Chorea", "chorea anglorum" oder "chorea minor" bekannt.

Während die ersten Publikationen über die Chorea vorwiegend von deutschen und englischen Medizinern verfaßt wurden, beschrieb um 1810 der Franzose Bouteille in seinem "Traité de la chorée ou danse de St. Guy" folgende drei Formen der Chorea: "chorée essentielle", die Kinder zwischen 10 und 14 Jahren betrifft, "chorée secondaire", vorkommend in jedem Alter, und "chorée fausse", was nur Chorea darstellt, aber wohl keinen direkten Bezug zur Huntington-Krankheit hat.

Ende des 18. und Anfang des 19. Jahrhunderts wurde erstmals beobachtet, daß Chorea vererbt wird. (Armstrong 1783, Berut 1810, Mongenot 1815, Waters 1841). Auch der englische Arzt Elliotson schreibt 1832 von Lähmungen, Idiotie und Erblichkeit der Chorea.

Im Jahre 1860 lieferte dann der norwegische Arzt Johan Christian Lund eine sehr genaue Beschreibung der Krankheit. Im heutigen Norwegen wird die Krankheit immer noch als "Lund-Huntington's Chorea" bezeichnet.

Der New Yorker Hausarzt Lyon beschreibt in dem Artikel "Chronic Hereditary Chorea", der im Jahre 1863 erschien, die Krankheit, indem er genaue Details von drei betroffenen Familien anführt. Man kann ziemlich sicher davon ausgehen, daß er dieselbe Krankheit beschrieb, wie bereits Elliotson, Waters und Lund.

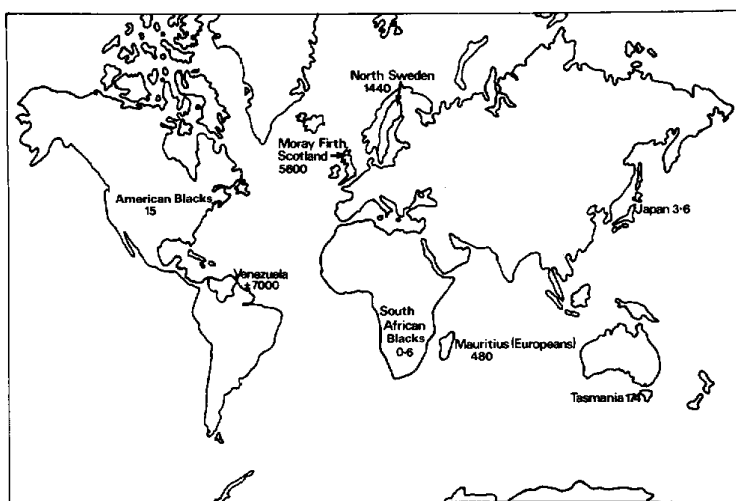
Trotz dieser frühen Beschreibungen über die vererbte Form von Chorea erkannte man deren Vererbbarkeit erst allgemein an, nachdem Huntington seinen Beitrag zu diesem Thema abgegeben hatte.

### III. NATURWISSENSCHAFTLICHE SICHT

#### 1. Epidemiologie

Den Erkenntnissen neuer Diagnoseverfahren (z.B. bessere bildgebende Verfahren, molekulare DNA-Diagnostik) zufolge, gehört die Huntington-Krankheit heute zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen.

Es gibt zwar noch nicht sehr viele gesicherte Daten, da bei der Symptomenvielfalt neurologischer Erkrankungen häufig Fehldiagnosen gestellt werden und aussagekräftige Diagnoseverfahren, wie die DNA-Diagnostik nur von einem Teil der Risikopersonen in Anspruch genommen werden; jedoch geht man jetzt von doppelt so vielen Erkrankten aus. Während früher von Exper-



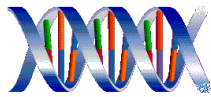
**Abbildung 8** Gebiete mit besonders hoher und niedriger Prävalenzrate der Huntington-Krankheit (Rate pro Millionen Einwohner)

ten angenommen wurde, daß nur einer von 20000 Menschen betroffen sei (Prävalenz von 1:20.000), kann man heute in epidemiologisch gut erfaßten Regionen eine Häufigkeit von fast 2:20.000 verzeichnen.

Schätzungen zufolge tritt die Huntington-Krankheit in Westeu-

ropa mit einer Prävalenz von 1,2:20.000 auf. Bei dieser Häufigkeitsrate muß mit etwa 6000 bis 8000 Fällen in der BRD gerechnet werden.

Eine hohe Prävalenz zeigen Regionen mit relativ isolierten Populationen, wie beispielsweise Nord-Schweden, South Wales und West Schottland, Tasmanien, Mauritius, Venezuela (Hayden 1981) aber auch Minnesota in den USA,



Manitoba in Kanada, Australien und Teile Frankreichs (Coneally 1984). Eine niedrige Prävalenzrate haben die Japaner, die Schwarzafrikaner und die Schwarzamerikaner (Hayden 1981; Coneally 1984), was auf rassische Differenzen schließen lässt.

## **2. Klinik**

### **2.1 Symptome**

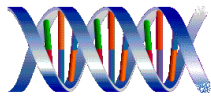
Gekennzeichnet ist die Huntington-Krankheit in der Regel durch eine Kombination von körperlichen und geistigen Veränderungen, wobei zeitweise die körperlichen und zeitweise die geistigen dominieren und auch zeitlich versetzt auftreten können.

Generell unterscheidet man also bei der Huntington'schen Krankheit zwei Gruppen von Symptomen: neurologisch-körperliche und psychiatrisch-geistige Symptome.

Zu den neurologischen Symptomen gehören vor allem choreatische Bewegungen und Muskelzuckungen, wie z.B. grimassierende Bewegungen, Störungen der Augenmotorik, Verdrehungen der Extremitäten, des Rumpfes und des Kopfes, Beeinträchtigung der Schluck-, Sprech-, Kau- und Atemmuskulatur, sowie im fortgeschrittenen Stadium unwillkürliche Bewegungstürme des gesamten Körpers. Diese bezeichnet man als choreatische Hyperkinese. Sie verstärkt sich bei körperlicher Anstrengung oder Aufregung, nimmt bei Entspannung ab und ist während des Schlafes in der Regel nicht zu beobachten.

Durch den übermäßigen Bewegungsdrang verliert der Patient infolge der negativen Energiebilanz sehr viel an Gewicht. (Ein Huntington-Kranker kann einen Kalorienbedarf von bis zu 6000 Kcal./Tag haben)

Desweiteren können vegetative Störungen auftreten, die sich in Veränderungen des Appetits, der Libido, der Thermoregulation und des Schlafes äußern.



Im Gegensatz zu der hyperkinetischen Form, dem klassischen Bild der Krankheit, mit einem eher schlaffen Muskelgrundtonus, leiden ca. 5% der Huntingtonpatienten an der Westphal-Variante, die sich folgendermaßen darstellt:

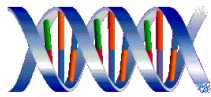
Wegen der hierfür typischen Muskelversteifung, der Bewegungshemmung und der ausgeprägten Verlangsamung und Verarmung der Motorik werden diese Patienten oft für Parkinson-Kranke gehalten. Die Westphal-Variante tritt hauptsächlich bei jüngeren Patienten auf, bei denen die Krankheit schon vor dem 20. Lebensjahr ausbricht.

Die psychiatrischen Symptome sind vorwiegend durch Persönlichkeitsveränderungen und den Rückgang der intellektuellen Fähigkeiten geprägt und beeinflussen das Verhalten des Kranken oft mehr als die neurologischen Störungen.

Typische psychische bzw. psychiatrische Symptome sind Gedächtnis- und Wahrnehmungsstörungen, Interesselosigkeit, hysterisches Verhalten, emotionale Instabilität, Depressivität und allgemeiner intellektueller Abbau.

Durch vielfältige Veränderungen im Gehirnstoffwechsel bei der Huntington-Krankheit verändern sich die Erkrankten in ihren Emotionen. Oft werden sie reizbar, unansprechbar und launenhaft. So können z.B. Patienten, die immer freundlich, rücksichtsvoll und kontaktfreudig waren, zu Wutausbrüchen und Agressivität neigen und gelegentlich sogar gewalttätig werden. Typisch ist auch das Meiden gesellschaftlicher Kontakte, Gleichgültigkeit gegenüber ihren Mitmenschen und Nachlässigkeit betreffend ihres Äußeren. Ein Großteil der Betroffenen leidet an Wahnvorstellungen, innerer Unruhe und verliert jeden Bezug zu Wirklichkeit. Ca. 20% der Kranken weisen Psychosen auf, die an Schizophrenie denken lassen. Sehr häufig sind auch Depressionen mit Ängsten, Wein- und Schreikrämpfen und teilweise suizidalen Absichten. Andererseits gibt es auch Patienten, die lebhaft oder sogar ausgelassen sind.

Der für die Krankheit charakteristische intellektuelle Abbau geht einher mit Interessenverlust, Konzentrationsstörungen und Vergeßlichkeit. Spätestens



nach 15 Jahren läßt sich bei allen Patienten eine Demenz (=erworbener Schwachsinn) nachweisen.

Die Symptomatik ist jedoch individuell und je nach Stadium der Krankheit sehr verschieden.

## **2.2 Krankheitsverlauf**

Erste Symptome der klassischen Form der Krankheit treten meist zwischen dem 30. und 45. Lebensjahr auf. Sie kann jedoch auch schon in früher Kindheit oder erst im Alter zum Ausbruch kommen.

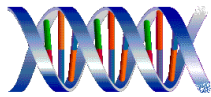
Bei einem Krankheitsbeginn vor dem 20. Lebensjahr spricht man von der juvenilen Form. Diese ist jedoch, wie auch ein Krankheitsbeginn nach dem 60. Lebensjahr (15%), eher selten und tritt bei weniger als 10% der Personen auf, bei denen man aufgrund der Genetik eine Erkrankung erwarten würde.

Bei einem späteren Ausbruch der Krankheit kann man normalerweise von einem abgeschwächteren Krankheitsbild ausgehen.

Die Krankheitsdauer ist individuell sehr verschieden und hängt von der Symptomatik, wie auch der Behandlung ab. Die Krankheit kann bis zu 40 Jahre dauern; in der Regel stirbt der Patient jedoch 10 bis 15 Jahre nach Ausbruch der Krankheit.

Im Frühstadium der Erkrankung kommt es vielfach nur zu geringen Veränderungen der Motorik und der Emotionen des Betroffenen. Bevor eine Diagnose gestellt wird nimmt der Erkrankte diese Veränderungen oft nicht einmal wahr oder verleugnet sie. Unwillkürliche Bewegungen werden häufig als Verlegenheitsbewegungen kaschiert. Von Außenstehenden werden Körperzuckungen oder ruckartige Bewegungen meist als Nervosität, Unruhe, Ängstlichkeit oder eine Folge von Streß gedeutet.

In diesem Stadium kommt der Betroffene noch allen seinen Verpflichtungen nach, nimmt weiterhin aktiv und interessiert am Familien- und Berufsleben teil und ist noch nicht auf fremde Hilfe angewiesen.

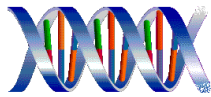


Auch im weiteren Verlauf der Krankheit sind die Symptome noch eher unkonkret und nicht diagnoseweisend. Jetzt fällt der Erkrankte meist durch breitbeiniges Gehen und Stolpern auf. Das Raumgefühl und die kognitive Leistung nehmen geringfügig ab, was sich oftmals negativ auf das Berufsleben auswirkt. Der Erkrankte kommt seinen Verpflichtungen zwar noch nach, erledigt sie jedoch meist unzuverlässig und unbefriedigend. Auf Hinweise aus seiner Umgebung bezüglich seiner nachlassenden Leistungen reagiert er oft entmutigt, streitsüchtig oder aufgebracht. Häufig leiden die Betroffenen in dieser Phase an innerer Unruhe, Ängsten und Depressionen, die sie anfangs mit Alkohol oder Beruhigungsmitteln selbst zu bekämpfen versuchen. Dies führt häufig zur Fehldiagnose "Alkoholismus". Die Suizidrate ist in diesem Krankheitsstadium - sowohl infolge der Depressionen als auch möglicherweise durch die angestellten Diagnoseversuche und medizinischen Erklärungsversuche bezüglich der Prognose - sehr hoch. Trotz allem können die Erkrankten zu diesem Zeitpunkt noch unabhängig leben und selbst für sich sorgen.

Später sind sie zunächst auf geringe Hilfe im Haushalt und bei der Erledigung behördlicher und finanzieller Angelegenheiten angewiesen und können auch meist ihren Beruf nicht mehr ausüben.

Im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit wird der Betroffene dann zum Pflegefall. Die unkontrollierten Bewegungen, sowie auch die Beeinträchtigung der Schluck-, Sprech- und Kaumuskelatur nehmen stark zu und die geistigen Fähigkeiten lassen nach. Der Patient ist jetzt ständig auf kompetente Hilfe angewiesen. Meist sind die Angehörigen ab diesem Zeitpunkt mit der Pflege des Erkrankten überfordert und müssen Hilfestellung durch einen Pflegedienst oder ein Pflegeheim in Anspruch nehmen.

In der Endphase der Erkrankung kommt es infolge der krankheitsbedingten Koordinationsstörungen der Schluck- und Schlundmuskulatur zu häufigen Aspirationen (=Anatmen) von Essen oder Erbrochenem in die Lunge mit der Folge von Lungenentzündungen, die bei längerer Bettlägerigkeit, schlechter Abwehrlage und krankheitsbedingter reduzierter Ernährungslage neben anderen Infektionen oft die Ursache für das Ableben sind.



### **3. Genetik**

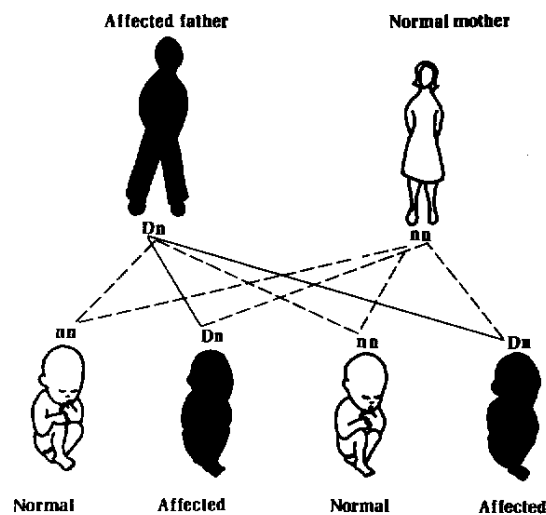
#### **3.1 Vererbung**

Bei der Huntington-Krankheit handelt es sich um ein autosomal dominantes Erbleiden. Unter "autosomal" versteht man, daß das betreffende Gen auf einem der Autosomen (d.h. nicht auf einem Geschlechtschromosom) liegt. Somit ist die Vererbung nicht geschlechtsspezifisch und kann Frauen und Männer gleichermaßen betreffen.

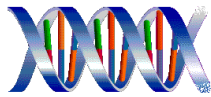
Bei "dominant" vererbten Krankheiten bewirkt bereits das heterozygote Vorhandensein des mutierten Gens (Homozygote sind in der Regel nicht lebensfähig) auf einem der beiden homologen Chromosomen die Ausbildung der Krankheitsmerkmale. Das heißt jeder, der das defekte Gen in sich trägt muß damit rechnen, früher oder später zu erkranken. Die Krankheit überspringt demnach auch keine Generation. Ist beispielsweise der Vater Genträger und hat der Sohn das defekte Gen nicht geerbt, so können auch dessen Kinder sicher sein, daß sie keine Träger dieses Gens sind.

Aus Ehen von heterozygoten Merkmalsträgern mit gesunden Partnern gehen bei autosomal-dominanten Erkrankungen (nach den Mendelschen Regeln) gesunde und kranke Kinder im Verhältnis 1:1 hervor.(siehe Abb.9) So

besteht für jedes Kind eines Genträgers ein Risiko von 50%, das defekte Gen geerbt zu haben. Das bedeutet aber keineswegs, daß die Hälfte der Kinder oder jedes zweite Kind erkrankt. Die Wahrscheinlichkeit, das Gen geerbt zu haben, läßt sich mit der Wahrscheinlichkeit beim Münzenwerfen Kopf

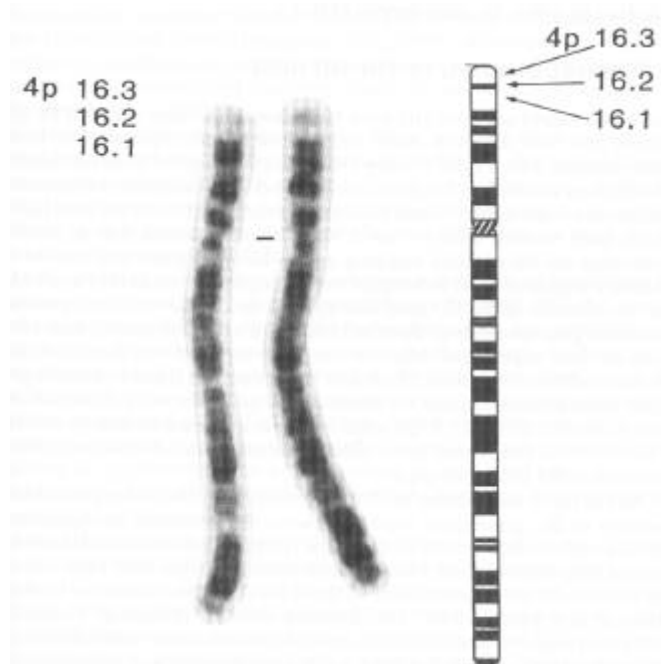


**Abbildung 9 Schema der autosomal-dominanten Vererbung**



oder Zahl zu erhalten, vergleichen. Es kann also vorkommen, daß alle Kinder das defekte Gen geerbt haben, aber auch, daß alle Nachkommen gesund sind.

### **3.2 Huntington – Gen**



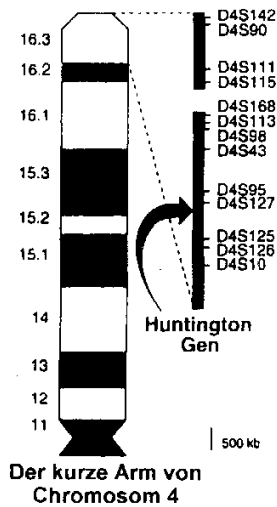
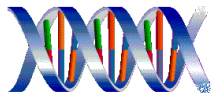
**Abbildung 10 des menschlichen Chromosomen 4**

1983 gelang es J.F. Gusella und seinen Mitarbeitern (mit Hilfe der rekombinaten DNA-Technologie) anhand der Ergebnisse ihrer Untersuchungen an einer großen Sippe in Venezuela dieses mutierte Gen auf dem kurzen Arm des Chromosom 4 zu lokalisieren.

Zehn Jahre Später, 1993 also, konnte aufgrund letzter molekulargenetischer Studien durch die "Huntington Disease Collaborative Research Group" das für die Huntington-Krankheit verantwortliche Gen vollständig identifiziert werden. (vgl. Abb. 10 und 11)

Diese Gensequenz enthält ein (Cytosin - Adenin - Guanin)<sub>n</sub> Trinukleotid-Repeat unterschiedlicher Länge. Das mutierte Huntington-Gen unterscheidet sich von dem entsprechenden Gen der Vergleichspopulation durch eine Verlängerung der (CAG)<sub>n</sub>-Sequenz. Bei dem Gen der normalen Population schwankt die Anzahl der CAG-Tripletts zwischen ca. 11 und 30. Zwischen 35 und 40 Tripletts kann man von einer Verlängerung mit möglichen pathologischen Konsequenzen sprechen und ab 42 Tripletts muß man (wenn man von einer normalen Lebensdauer ausgeht) mit dem Ausbruch der Huntington-Krankheit rechnen.



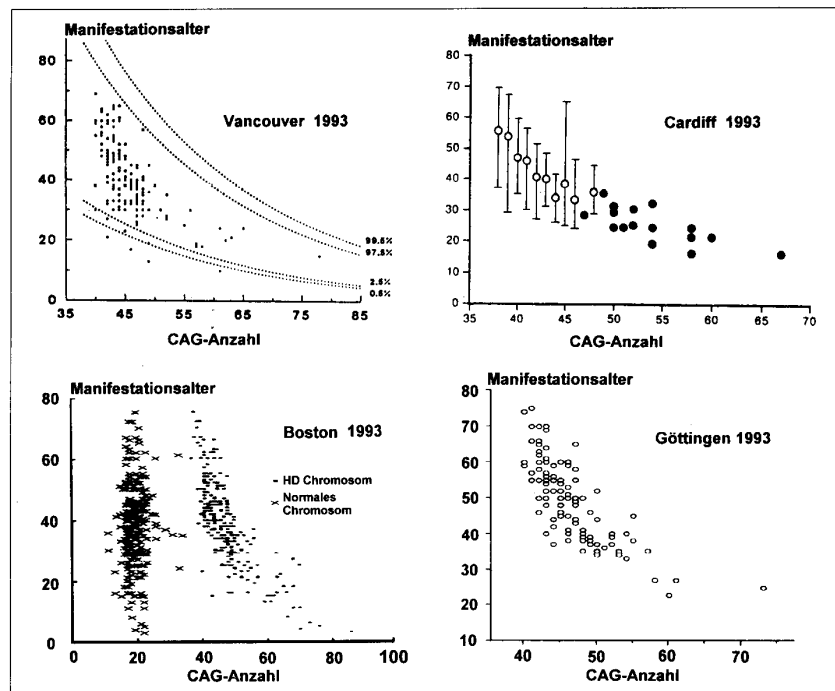


Wie aus den beiliegenden Graphiken ersichtlich, (Abb.12.) wurde in mehreren Studien, die unabhängig voneinander durchgeführt wurden, eine Beziehung zwischen der Anzahl der CAG-Triplets und dem Manifestationsalter festgestellt. Man geht davon aus, daß mit zunehmender Repeatzahl das Manifestationsalter sinkt. So wies ein Kind, das im Alter von 2 Jahren erkrankte, ein Huntington-Allel mit 100 Kopien auf. Ab ca. 60 CAG-Triplets muß mit einem juvenilen Auftreten der Erkrankung gerechnet werden.

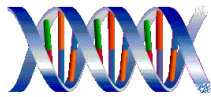
**Abbildung 11** der kurze Arm von Chromosom 4 mit dem Huntington-Gen (Genlocus 4p16,3)

Da jedoch gerade im Bereich zwischen 39 und 52 Triplets, die 88% der untersuchten Huntington-Patienten aufwiesen, eine hohe Variabilität im Manifestationsalter festzustellen war, und der wirkliche Erkrankungsbeginn von dem statistisch vorhergesagten Termin bis zu +/- 18 Jahre abwich, kann mit dieser Methode keine Vorhersage über dem Erkrankungsbeginn des Patienten getroffen werden.

Vermutlich spielen bei der Huntington-Krankheit noch weitere Gene im Hintergrund eine Rolle, die den Schweregrad der Erkrankung mit beeinflussen, über die jedoch ansonsten nichts genaueres bekannt ist.



**Abbildung 12** Manifestationsalter in Abhängigkeit der CAG -Anzahl



Grundsätzlich läßt sich sagen, daß die Expressivität des Huntington-Gens zwar variabel ist, aber alle die das betreffende Gen tragen mit einer Erkrankung rechnen müssen.

## **4. Diagnostik**

Seit 1993 ist der direkte Nachweis des Huntington-Gens durch eine molekulargenetische Diagnostik möglich. Damit sind langwierige und aufwendige klinische Diagnoseverfahren nurmehr zur Diagnosebestätigung und zu Forschungszwecken auf dem Gebiet der Huntington-Krankheit erforderlich.

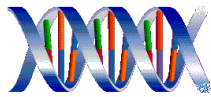
### **4.1 Klinische Diagnostik**

Die klinischen Diagnoseverfahren wurden also in der Zeit vor 1993 entwickelt. Im Wesentlichen besteht die klinische Diagnostik aus einer Kombination von psychologischen und neuropsychologischen Testverfahren, neurophysiologischen Untersuchungen und bildgebenden Verfahren.

#### **4.1.1 Psychologische Untersuchungsverfahren**

Nachdem man früher annahm, daß bei den Leistungsprofilen der Huntington-Patienten keine Unterschiede zu anderen Patienten mit Demenz beständen (Boll et al., 1974; Aminoff et al., 1975; Norton 1975), stellte man anhand einer Vergleichsuntersuchung zwischen Huntington-Kranken, hirntraumatisierten und neurologisch unauffälligen psychiatrischen Patienten (Oepen, 1986) ein für die Huntington-Krankheit charakteristisches Profil im gedächtnis- und visuomotorischen Bereich fest.

"So zeigten im Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE) Huntington-Kranke niedrigere Werte des Handlungs IQ im Vergleich zum Verbal IQ. Im Unterschied zu hirntraumatisierten Patienten zeigten Huntington-Kranke besonders niedrige Werte in den Testreihen "Zahlennachspre-



chen", "Bilderergänzen", "Bilderordnen" und im Zahlensymboltest".<sup>1</sup> Da ein - mit Ausnahme der Minderung des IQ - vergleichbares Ergebnis auch bei klinisch unauffälligen Huntington-Risikopersonen festzustellen war, haben diese psychologischen Untersuchungsverfahren u.a. Bedeutung für die präsymptomatische klinische Diagnostik.

#### **4.1.2 Neurophysiologische Untersuchungen**

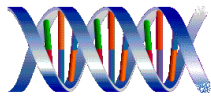
Bereits in den 70er Jahren wurde über Veränderungen der somatosensibel evozierten Potentiale (= Aufzeichnungen von Antworten des Gehirns oder der Nerven auf periphere Reize) bei Huntington-Patienten berichtet. Man beobachtete, daß die Antwortpotentiale in ihrer Amplitude reduziert waren. Bei Vergleichsuntersuchungen an Patienten mit anderen choreatischen Störungen konnte keine Amplitudenreduktion beschrieben werden. Da eine Verringerung der Amplitude auch schon bei Huntington-Anlageträgern ohne erkennbare Symptome festzustellen war, stellt diese Untersuchungsmethode ein weiteres wichtiges Glied in der Kette der präsymptomatischen klinischen Diagnostik dar.

#### **4.1.3 Bildgebende Verfahren**

Die Einführung bildgebender Verfahren, wie Computer-Tomographie (CT), nukleare Magnetresonanztomographie (NMR) und Positronenemissionstomographie (PET) eröffnete neue Dimensionen auf dem Gebiet der Gehirnforschung. Sie bieten die Möglichkeit, die für die Huntington-Krankheit typischen morphologischen Gehirnveränderungen, die durch Nervenzelldegeneration verursacht werden, zu untersuchen.

---

<sup>1</sup> "Klinische Diagnostik und Therapie bei Anlageträgern der Huntington-Krankheit", Dr. Matthias Dose, Med. Genetik, 4/1997



Durch Verfahren, wie die Computer-Tomographie und die Magnetresonanztomographie konnten (v.a.) Gewebsverluste in bestimmten Gehirnbereichen festgestellt werden. (vgl. III. 5."Pathogenese")

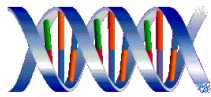
Einen Vorteil gegenüber diesen beiden Verfahren bietet die Positronenemissionstomographie, bei der zusätzlich die Stoffwechselfvorgänge sichtbar werden. So konnten damit beispielsweise Messungen des striatalen Glucoseverbrauchs durchgeführt werden.

Eine definitive Aussage über eine Erkrankung ist vor allem im Rahmen der präsymptomatischen Diagnostik mittels bildgebender Verfahren derzeit nicht möglich, da diese meist zu unspezifisch sind.

In einer Kombination mit psychologischen und neurophysiologischen Untersuchungsverfahren können die bildgebenden Verfahren jedoch wichtige Beiträge zur Bestätigung der Diagnose, zur Erstellung einer Prognose und zur Überwachung des weiteren Krankheitsverlaufs liefern.

Generell läßt sich sagen, daß eine relativ sichere Diagnose nur durch Anwendung mehrerer der o.a. Untersuchungsmethoden und die klinische Beurteilung durch einen Huntington-Krankheit erfahrenen Arzt gestellt werden kann, da man somit die anderen choreatischen Erkrankungen und weitere Gehirnerkrankungen wie Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer differentialdiagnostisch ausschließen kann.

Ein Problem der klinischen Diagnostik ist, daß die Untersuchungsergebnisse aufgrund des progredienten Krankheitsverlaufs nur eine Aussage über den momentanen Befund liefern. Risikopersonen dürfen also nicht davon ausgehen, nie zu erkranken, wenn bei der ersten Untersuchung keine krankhaften Veränderungen festgestellt werden. Es sind daher regelmäßige Wiederholungsuntersuchungen notwendig, die für die Betroffenen eine außerordentliche psychische Belastung darstellen.



## **4.2 DNA – Diagnostik**

Eine fast 100% sichere Aussage, ob eine Risikoperson erkranken wird, ist nur durch die Genomanalyse gewährleistet.

Bei Krankheiten, die wie die Huntington-Krankheit durch repetitive Trinukleotidsequenzen verursacht werden, sind direkte Testverfahren besonders gut geeignet.

Im Gegensatz zu zahlreichen anderen Krankheiten, die durch eine Vielzahl verschiedener Mutationen bedingt sind und für deren Diagnose folglich eine Palette von Tests erforderlich ist, ist hier die Mutation immer dieselbe, und es bleibt nur zu klären, wieviele Wiederholungselemente vorhanden sind. So reicht für die Diagnose der Huntington-Krankheit bereits ein einziger PCR-Ansatz.

### **4.2.1 Labortechnischer Ablauf**

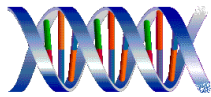
In der Praxis erfolgt der molekulargenetische Nachweis der Huntington-Krankheit mittels einer PCR-Technik mit nachfolgender gelelektrophoretischer Auftrennung der Tripletterepeats, was im Folgenden genauer erläutert wird.

#### **4.2.1.1 Polymerasekettenreaktion (PCR) (vgl. Abb.13)**

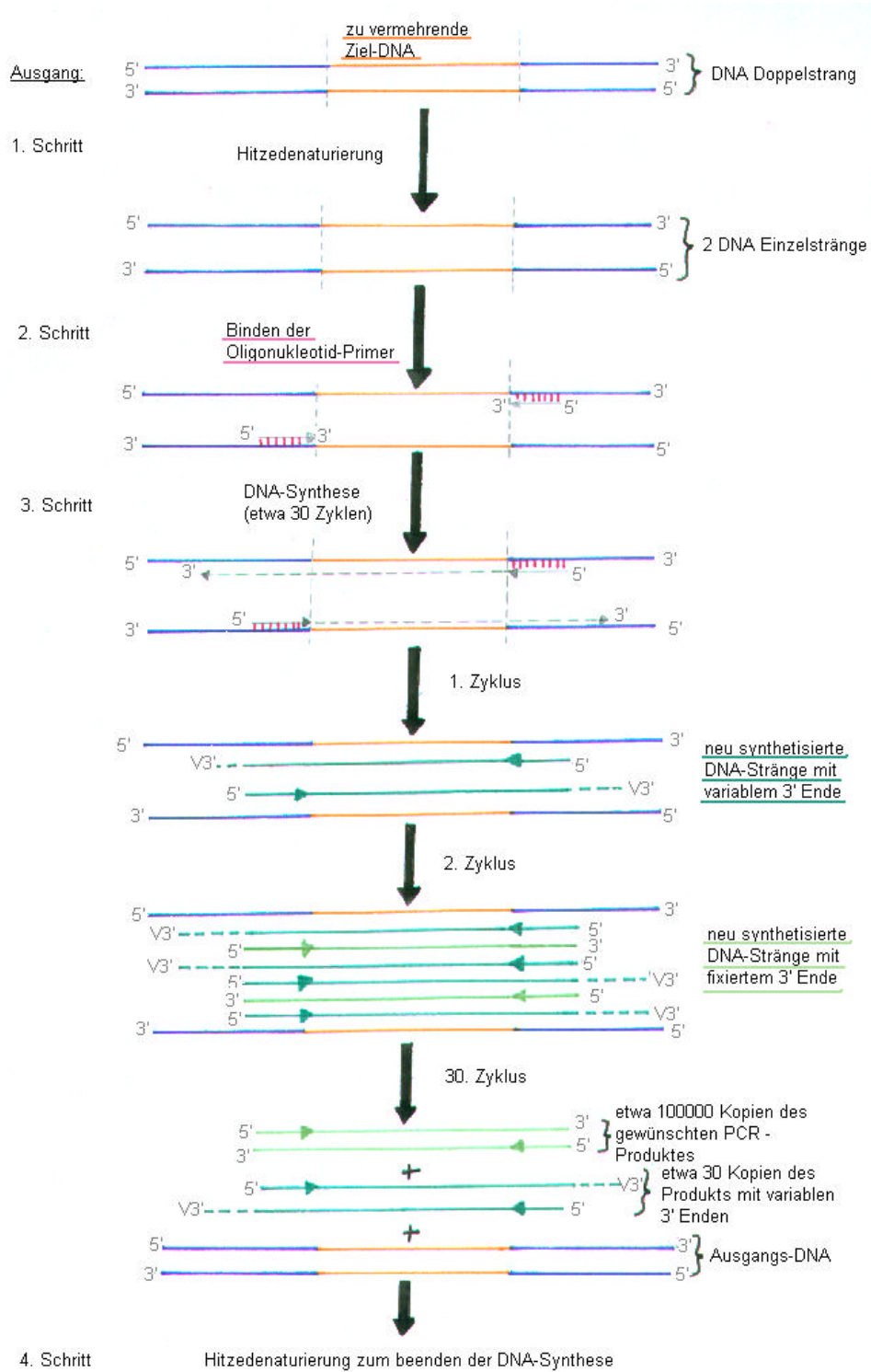
Ziel der PCR ist es, eine oder mehrere DNA-Sequenzen eines bestimmten Ausgangsmaterials (z.B. der gesamten genomischen DNA) selektiv zu vermehren.

Der erste Schritt ist die Hitze-Denaturierung der DNA. (Die menschliche genomische DNA wird in der Regel bei 93-95°C denaturiert.) Man erhält nun zwei DNA-Einzelstränge.

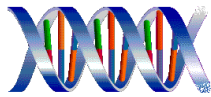
Ist das Produkt auf ca. 50°C abgekühlt und fügt man geeignete Primer (= "Starter"-Moleküle) - die sog. Amplimere -, eine entsprechende hitzestabile



DNA-Polymerase, sowie die vier Desoxynucleosidtriphosphate Adenin (dATP), Cytosin (dCTP), Guanin (dGTP) und Thymin (dTTP) als DNA-Vorstufen hinzu, können die Amplimere - die Synthese neuer DNA-Stränge starten.

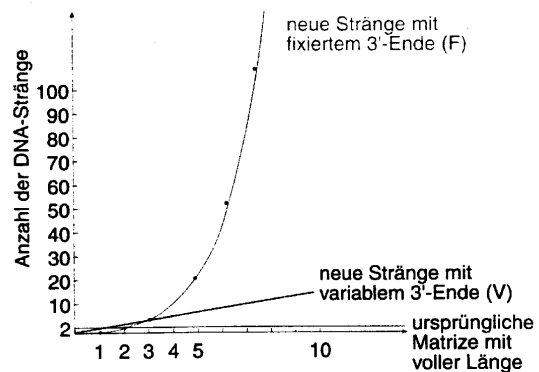


**Abbildung 13** DNA-Klonierung mit Hilfe der PCR



Die Primer binden spezifisch an komplementären Sequenzen, die die gesuchte DNA-Region einrahmen. Von dort an kann nun die Polymerase die freien Nukleotide zuerst an den 5'3'-Strang, anschließend an den 3'5'-Strang "anbauen". So entstehen zwei neue DNA-Stränge, deren 5'-Ende vom Primer markiert ist, deren 3'-Ende aber variabel ist.

Diese beiden neu synthetisierten DNA-Stränge dienen in den folgenden Zyklen als "Kopiervorlage" für die weitere DNA-Synthese komplementärer Stränge. Wie schon oben erwähnt, sind die 5'-Enden durch die Primer vorgegeben. Da die Synthese nicht über das Ende des gegenüberliegenden Primers hinausgehen kann, erhält man nach nur wenigen Zyklen überwiegend Produkte mit der gewünschten Länge (vgl. Abb. 14).



**Abbildung 14**

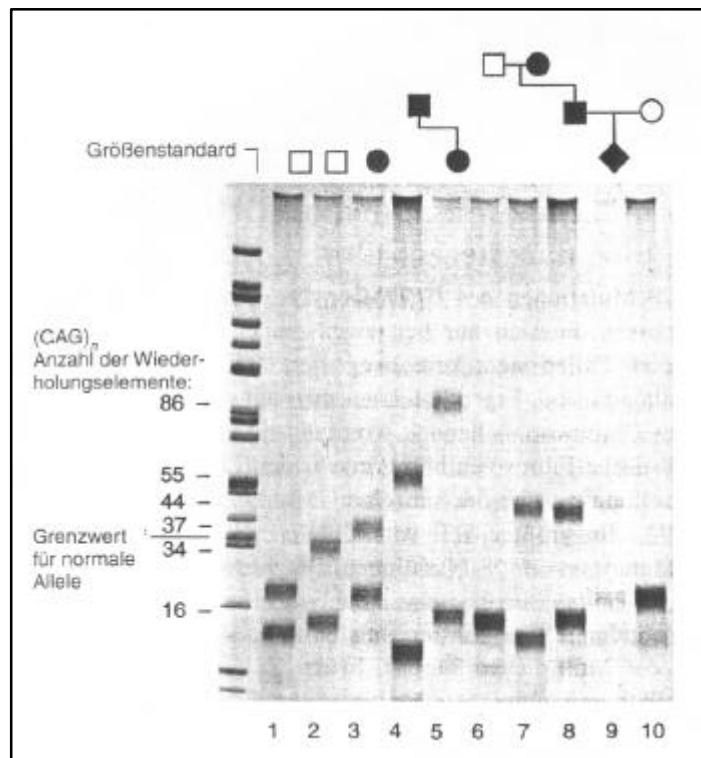
Hat man genügend "Kopien" der gesuchten DNA-Sequenz hergestellt, wird dieser Prozeß durch erneute Hitze-Denaturierung abgeschlossen.

Sequence 10348 BP; 2408 A; 2807 T; 2777 G; 2389 C; 0 other						
TTGCTGTGTG	AGGCAGAACC	TGCGCGGCA	CGGGCGGGCT	GGTTCCTGG	CCAGCCATTG	60
GCAGAGTCCG	CAGGCTAGGG	CTGTCAATCG	TGCTGCCCGC	CCTGCCCCCG	CCTCCGCCGG	120
CGCGGCCCCC	CCTCCGCCGG	CGCACGTCTG	GGACGCAAGG	CGCCGTGGGG	GCTGCCGGA	180
<b>CGGGTCCAAG</b>	<b>ATGGACGGCC</b>	GCTCAGCTTC	TGCTTTTACC	TGCGGCCAG	AGCCCCATTC	240
ATTGCCCCGG	TGCTGAGCGG	CGCCGCGAGT	CGGCCGAGG	CCTCCGGGGA	CTGCCCTCCC	300
GGGCGGGAGA	CGCCATGCC	GACCCTGGAA	AAGCTGATGA	AGGCCTTCGA	GTCCCTCAAG	360
TCCTTCCAGC	<b>AGCAGCAGCA</b>	<b>GCAGCAGCAG</b>	<b>CAGCAGCAGC</b>	<b>AGCAGCAGCA</b>	<b>GCAGCAGCAG</b>	420
<b>CAGCAGCAGC</b>	AACAGCCGCC	ACCGCCGCCG	CCGCCGCCGC	CGCCTCCTCA	GCTTCTCAG	480
CCGCCGCCGC	AGGCACAGCC	GTCCTGCCT	CAGCCGCAGC	CGCCCCGCC	GCCGCCCCCG	540
CCGCCACCCG	GCCCGGCTGT	GGCTGAGGAG	CCGCTGCACC	GACCAAAGAA	AGAACTTTCA	600
GTACCAAGA	AAGACCGTGT	GAATCATTGT	CTGACAATAT	<b>GTGAAAACAT</b>	<b>AGTGCCACAG</b>	660
TCTGTCAGAA	ATTCTCCAGA	ATTCAGAAA	CTTCTGGGCA	TCGSTATGGA	ACTTTTTCTG	720
CTGTGCAGTG	ATGACGCAGA	...	...			780

**Abbildung 15** stellt einen Abschnitt aus der DNA-Sequenz des HD-Gens, der unterstrichene Abschnitt stellt die zu vermehrende Ziel-DNA, welche die (CAG)<sub>n</sub> Sequenzen (rot) beinhaltet, dar. Blau sind die DNA-Sequenzen, die für die Herstellung der Primer verwendet werden. Die gesamte grau unterlegte Sequenz wird beliebig oft vervielfältigt und ist nach gelelektrophoretischer Auftrennung und Anfärbung zusammen mit ihren "Kopien" als Bande sichtbar (vgl. Abbildung 16)

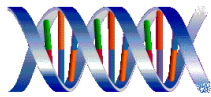
#### 4.2.1.2 Analyse der Amplifikationsprodukte

Um diese amplifizierten (=vervielfältigten) DNA-Fragmente nun sichtbar zu machen, trennt man die Reaktionsprodukte der PCR in einem Polyacrylamidgel nach Größe auf und macht die entstehenden Banden durch Silberfärbung sichtbar.



**Abbildung 16** zeigt die in einem Polyacrylamidgel aufgetrennten Amplifikationsprodukte. Die in der Größenskala (links) eingezeichneten Zahlen geben die Anzahl der Wiederholungselemente an. Die DNA in den Spuren 1, 2, 6 und 10 stammt von gesunden Personen, die DNA der Spuren 3, 4, 5, 7 und 8 von Erkrankten. Spur 5 zeigt das Muster eines Falles, bei dem die Krankheit bereits im Jugendalter ausbrach. Spur 9 zeigt die DNA eines betroffenen Fetus, bei dem die Mutation pränatal nachgewiesen worden war.





#### **4.2.2 Voraussetzungen für die DNA – Diagnostik**

Vorschriften für den Ablauf und die Rahmenbedingungen der molekulargenetischen Diagnostik gibt es nicht. Die prädikative DNA-Diagnostik der Huntington-Krankheit wird jedoch auf der Grundlage der Empfehlungen der Internationalen Huntington-Vereinigung (IHA) und des Weltverbandes der Neurologie (WFN) durchgeführt.

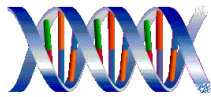
Demnach kann jede Risikoperson nach Vollendung des 18. Lebensjahres von dieser Diagnosemöglichkeit Gebrauch machen. Selbstverständlich muß die Teilnahme an dieser Untersuchung absolut freiwillig erfolgen.

In der Regel wird die prädikative DNA-Diagnostik im Rahmen einer genetischen Beratung durch einen Facharzt für Humangenetik, einen Arzt mit der Zusatzbezeichnung "medizinische Genetik" oder in einer genetischen Beratungsstelle vorgenommen.

Bevor es zur Blutabnahme kommt, sollten die Betroffenen umfassend über die Krankheit, deren Erbgang und Therapiemöglichkeiten, wie auch über Ablauf, Möglichkeiten und Konsequenzen der molekulargenetischen Diagnostik informiert werden. Aus diesem Grund erfolgt in der Regel beim 1. Beratungsgespräch noch keine Blutabnahme. Bevor der genetische Berater nicht sicher sein kann, daß der Ratsuchende sowohl auf eine günstige als auch eine ungünstige Befundmitteilung gleichermaßen vorbereitet ist, sollte er die Diagnosestellung hinauszögern.

So sollte sich der Patient darüber klar werden, warum er eine DNA-Diagnostik zum jetzigen Zeitpunkt in Erwägung zieht. Gründe hierfür könnten sein: akute Konfrontation mit der Diagnose der Erkrankung bei einem Elternteil, Kinderwunsch, Erwägung einer beruflichen Veränderung (z.B. Selbstständigkeit), oder äußeren Druck (z.B. durch Partner).

Auch sollten Überlegungen angestellt werden, ob andere Personen über die Teilnahme der genetischen Beratung bzw. das Ergebnis der Genomanalyse Kenntnis erlangen sollen, und ob möglicherweise der Partner, Familienangehörige oder andere nahestehende Personen in das Beratungsgespräch mit einbezogen werden sollen.



Eine aktive Beratung, bei der Familienangehörige gegen ihren Willen über ihr Erkrankungsrisiko informiert werden, darf nicht erfolgen.

Oft kann es für den Ratsuchenden hilfreich sein, eine Vertrauensperson zu wählen, die ihn während der Zeit der genetischen Beratung, der Befundmitteilung und danach betreut.

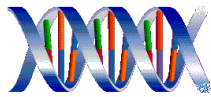
Über die Dauer der genetischen Beratung lassen sich keine genauen Aussagen machen. Sie sollte auf jeden Patienten individuell abgestimmt werden und kann sowohl nur wenige Beratungsgespräche beinhalten als sich auch über mehrere Jahre hinziehen. Die meisten Fachleute, die die molekulargenetische DNA-Diagnostik durchführen, verpflichten den Ratsuchenden jedoch zu mindestens 5 Beratungsgesprächen.

In einem dieser Beratungsgespräche sollte der Hinweis darauf nicht fehlen, daß die Diagnose der Krankheit sich negativ auf Versicherungsabschlüsse auswirken kann (private Krankenversicherung, Lebensversicherung). Daher ist anzuraten, derartige Angelegenheiten vor Diagnosestellung zu regeln.

Bei der Befundmitteilung sind meist der genetische Berater, ein psychotherapeutischer Betreuer und evtl. eine vom Betroffenen gewählte Vertrauensperson anwesend. Alle Beteiligten sollten sich auch intensiv um die Nachbetreuung des Ratsuchenden kümmern. Dies gilt sowohl im Falle eines positiven als auch eines negativen Ergebnisses, da die Befundmitteilung immer eine Veränderung im Leben des Betroffenen mit sich bringt. Sei es, daß er fortan mit der Gewißheit leben muß, an der bis jetzt noch unheilbaren Huntington-Krankheit zu leiden und zu sterben, oder daß er bei einem für ihn günstigen Testergebnis Schuldgefühle gegenüber anderen Betroffenen entwickelt.

Der Ratsuchende muß die Gewißheit haben, daß er jederzeit die genetische Beratung abbrechen und auch jederzeit erklären kann, daß er an einer Untersuchung und/oder einer Befundmitteilung nicht mehr interessiert ist.

Die Teilnahme an den Treffen der Huntington-Selbsthilfegruppen bietet eine wesentliche Unterstützung zur Entscheidung für oder gegen die Genomanalyse und zur Akzeptanz des Untersuchungsergebnisses. Hier besteht die Möglichkeit des Erfahrungsaustausches mit anderen Betroffenen und deren Angehörigen.



### **4.2.3 Pränatale Diagnostik**

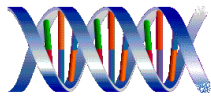
Die Möglichkeit der Durchführung einer pränatalen Diagnostik aus Fruchtwasserzellen oder aus Chorionzotten ist generell gegeben, wird aber in der Regel nur selten in Anspruch genommen.

Das liegt vermutlich daran, daß Personen, bei denen die Krankheit bereits mittels DNA-Diagnostik festgestellt wurde sich meist von vornherein gegen ein Kind entscheiden aus Angst dieses aufgrund ihrer Krankheit nicht ausreichend versorgen zu können bzw. ihm später zur Last zu fallen.

Ein weiterer Grund sich gegen die pränatale Diagnostik zu entscheiden kann sein, daß bei dem Betroffenen selbst noch keine prädikative Diagnostik durchgeführt wurde und er generell ablehnt sein eigenes Schicksal zu erfahren. (Würde bei der pränatalen Diagnostik herauskommen, daß das Kind das defekte Gen trägt, könnte man mit 100%iger Sicherheit sagen, daß auch der betroffene Elternteil mit dem Ausbruch der Krankheit bei sich selbst rechnen muß.)

Wird eine pränatale Diagnostik gewünscht, sollte in jedem Fall ein Beratungsgespräch vorausgehen, bei dem beide Elternteile ausführlich über die verschiedenen Möglichkeiten dieser Diagnosemöglichkeit, deren Ablauf sowie deren Probleme informiert werden.

Ist bei dem Elternteil, der potentieller Genträger ist noch keine prädikative DNA-Diagnostik erfolgt, sollte eine psychologische Betreuung entsprechend der in 4.2.2. "Voraussetzungen für die DNA-Diagnostik" beschriebenen gewährleistet sein.



## **5. Pathogenese**

Während man nach der Entdeckung des Huntington-Gens auf dem Gebiet der Genetik, insbesondere was die Diagnostik der Huntington-Krankheit angeht, rasche Erfolge erzielte, blieben die Fortschritte bezüglich der Pathogenese weit hinter den Erwartungen zurück.

Zwar hat man inzwischen das Produkt des bei der Huntington-Krankheit veränderten Gens entschlüsseln können, jedoch hat man keine stichhaltige Erklärung dafür, wie es von diesem Genprodukt zur Ausbildung der Symptome kommt.

### **5.1 Huntington – Gen – Produkt**

Bei dem Produkt des Huntington-Gens handelt es sich um ein Protein namens Huntingtin. Dieses Protein wird bei jedem Menschen gebildet, ist aber bei Huntington-Patienten verändert. Wie schon in Punkt III. 3. "Genetik" angesprochen, beruht die Genveränderung auf einer Verlängerung der (CAG)<sub>n</sub>-Sequenz. Das CAG-Triplett kodiert für die Aminosäure Glutamin und veranlaßt jeweils den Einbau eines Aminosäurebausteins Glutamin in das zu bildende Protein. Bei der Huntington-Krankheit führen "überzählige" CAG-Triplets zum Einbau "überzähliger" Glutaminbausteine in das Huntingtin.

Ergebnisse von Tierversuchen lassen darauf schließen, daß diese Stellen im Huntingtin dafür verantwortlich sind, daß die Eiweißstoffe verklumpen und sog. Amyloide bilden. Diese befinden sich sowohl frei in den Nervenzellen als auch im Zellkern und konnten bereits vor ca. 30 Jahren in den Nervenzellen von Huntington-Kranken entdeckt, aber noch nicht zugeordnet werden.

Vor einigen Jahren konnte die Arbeitsgruppe von G. Bates (London) bei Untersuchungen an transgenen Mäusen feststellen, daß es erst in höherem Alter zur Verklumpung des Huntingtins und einer gleichzeitigen Ausbildung erster Symptome kommt. Diese Erkenntnisse lassen darauf schließen, daß ein

Zusammenhang zwischen dem veränderten Genprodukt und dem klinischen Bild der Huntington-Krankheit besteht.

## **5.2 Veränderungen im Gehirn**

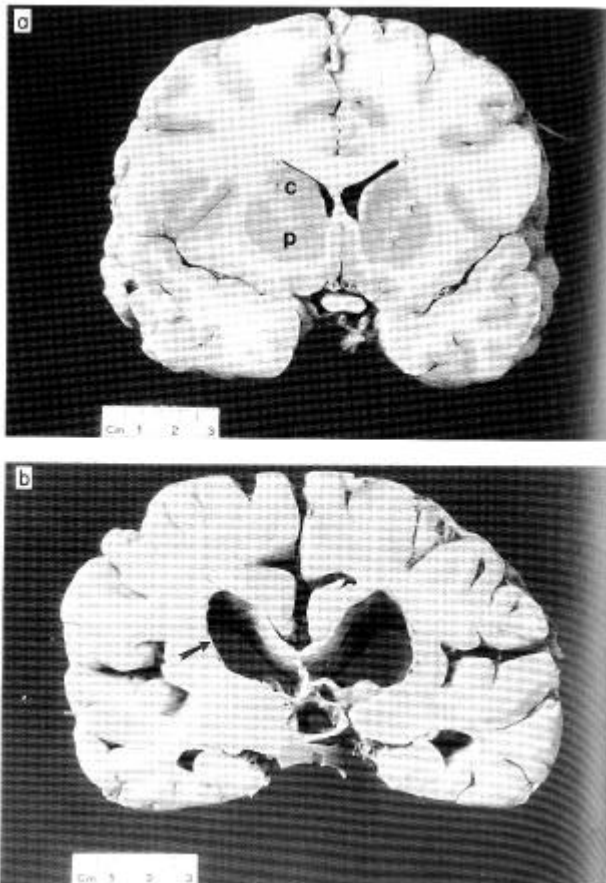
Die morphologischen Veränderungen des Gehirns bei der Huntington-Krankheit beziehen das gesamte zentrale Nervensystem mit ein.



**Abbildung 17 Größenvergleich, oben gesundes Gehirn, unten Gehirn eines Huntington-Kranken**

Schon seit längerem sind die für die Huntington-Krankheit spezifischen makroskopischen Veränderungen des Gehirns bekannt. So konnte man eine allgemeine Atrophie (= Gewebeschwund) verzeichnen, die vorrangig Teile des Striatums (Nucleus caudatus und Putamen) (vgl. Abb. 18), wie auch das Frontalhirn (vgl. Abb. 17), betrifft. Da im Frontalhirn die Hauptlokalisierung der mentalen Fähigkeiten sitzt, lassen sich damit auch die begleitenden Demenzsymptome erklären. Der Gewichtsverlust des Organs variiert zwischen 300g und 500g, wobei das Gesamtgewicht bis unter 1000g absinken kann.

Auch bei mikroskopischen Beobachtungen konnten unterschiedlich starke Veränderungen in allen Bereichen des Gehirns festgestellt werden (z.B. in Form von Nervenzellverlust, Ausfall von Markfasern oder Amyloidablagerungen). Am besten erkennbar sind diese Veränderungen im Nucleus caudatus und dem Putamen. Veränderungen in den übrigen Anteilen des Gehirns sind für die Huntington-Krankheit nicht spezifisch. Somit sehen Wissenschaftler in der neuropathologischen Beurteilung des Striatums ein charakteristisches Kriterium, um die Schwere dieser Krankheit histologisch (Färbemethoden) und graduell (Substanzverlust) zu beschreiben.

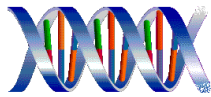


**Abbildung 18** Oben: Frontalschnitt eines normalen, durchschnittlichen Gehirns; Unten: Frontalschnitt des Gehirns einer an HD erkrankten Patientin (hochgradige Schrumpfung der Nuclei caudati)

Bei der juvenilen Form der Chorea Huntington konnte allerdings auch im Kleinhirn ein bedeutender Verlust an Nervenzellen nachgewiesen werden.

Wie aus den vorausgegangenen Ausführungen zu ersehen ist, sind sowohl das Genprodukt als auch die pathomorphologischen Veränderungen des Gehirns bekannt. Über den Zusammenhang zwischen dem veränderten Protein und den neurodegenerativen Veränderungen im Gehirn gibt es noch keine eindeutigen Erkenntnisse.

Eine mögliche Erklärung für den krankhaften Zellabbau im Gehirn von Huntington-Patienten soll im Folgenden dargestellt werden.



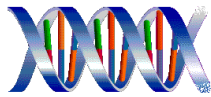
### **5.3 Hypothese der Neurodegeneration**

Wie bei vielen anderen neurodegenerativen Erkrankungen, (z.B. Morbus Parkinson, Epilepsie, Alzheimer'sche Krankheit) vermutet man auch bei der Huntington-Krankheit, daß Neurotoxine am Absterben der Nervenzellen beteiligt sind. Wichtige endogene neurotoxische Mechanismen stellen vermutlich die Überstimulation von Nervenzellen durch exzitatorische Aminosäuren (z.B. Glutamat und seine Analoga) sowie ein intrazellulärer Calciumüberschuß dar. Bei der Huntington-Krankheit wird besonders dem Neurotransmitter Glutamat eine wichtige Rolle zugemessen. Man geht davon aus, daß durch die Veränderungen in den Zellen (ausgelöst, durch den Glutaminüberschuß) eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Neurotransmitter Glutamat besteht. Dieser löst - indem er die NMDA-Rezeptoren aktiviert und somit die Calciumkanäle öffnet - eine Überflutung der Neurone mit Calciumionen aus.

Dieser Calcium-Überschuß wird als Katalysator für das Absterben der Nervenzellen gesehen, da er Enzyme aktiviert, die zum Abbau intrazellulärer Substanzen und zur Bildung freier Radikale führen, die ihrerseits eine weitere Erhöhung der Konzentration exzitatorischer Aminosäuren bewirken. Diese lösen wiederum einen Calcium-Einstrom in die Nervenzellen aus, was den "Teufelskreis" des kaskadenartigen Abbaus von Nervenzellen schließt.

Außerdem kommt es durch den Calcium-Einstrom zur Störung der mitochondrialen Atmungskette und des Energiestoffwechsels im Gehirn. Durch die Calcium-Ionen wird die oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien gehemmt, was den Zellen hochenergetische Phosphate entzieht. Dieses Energiedefizit führt zu einer weiteren Überempfindlichkeit gegenüber exzitatorischen Reizen.

Durch das Absterben der Neurone kommt es zu einem Acetylcholinmangel wie auch zu einer Überstimulation der Dopamin-Rezeptoren, die als Auslöser für die Hyperkinesen und choreatischen Bewegungsstörungen angesehen wird.



## **6. Therapie**

Da derzeit die Ursachen der Huntington-Krankheit noch nicht vollständig aufgeklärt sind, verfügt man noch über keine kausalen Therapiemöglichkeiten, die den Krankheitsverlauf umkehren oder stoppen könnten und somit einer Heilung gleichzusetzen wären.

"Das heißt aber nicht, daß die Betroffenen den unwillkürlichen Bewegungen, psychischen Veränderungen und sonstigen Krankheitszeichen und -folgen völlig hilflos ausgeliefert wären"<sup>2</sup>.

Durch eine an den Symptomen orientierte, ganzheitlich ausgerichtete Therapie ist es durchaus möglich, den Krankheitsverlauf für den Patienten positiv zu beeinflussen.

Bewährt haben sich sowohl Therapieansätze pharmakologischer (medizinische Diagnostik und Therapie) wie auch übender Art (Krankengymnastik, Ergotherapie, Logopädie etc.).

Auch im Rahmen der präventiven Behandlung wurden in den letzten Jahren Therapiestrategien entwickelt, die bei einigen Huntington-Patienten gute Wirkung erzielten.

### **6.1 Präventive Behandlungsmöglichkeiten**

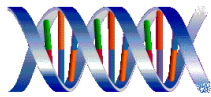
#### **6.1.1 Memantine**

Wie schon in der "Hypothese der Nervenzelldegeneration" (Punkt III. 5.3) beschrieben, besagt die Theorie des Untergangs von Nervenzellen durch eine übermäßige Stimulation des NMDA-Rezeptors, daß dessen Stimulation zu einem massiven Einstrom von Calciumionen in die Zelle führt, was die Bildung von toxischen Radikalen auslöst.

---

<sup>2</sup> "Informationsschrift zur Huntington'schen Krankheit für Betroffene, Risikopersonen, Angehörige und Interessenten", PD Dr. med. habil. Matthias Dose





Durch die Gabe von nicht-kompetitiven NMDA-Rezeptorantagonisten (z.B. Memantine, Remacemid) oder Calcium-Kanal-Blockern (z.B. Nimodipin) konnte die toxische Wirkung exzitatorischer Aminosäuren sowohl in Zellkulturen als auch im Tierexperiment verhindert werden.

Auf diese Versuchsergebnisse stützt sich wohl auch der freie Heilversuch mit Memantine (Akatinol), der in Deutschland an mehreren klinischen Zentren bei Huntington-Anlageträgern mit beginnender neurologischer Symptomatik durchgeführt wird.

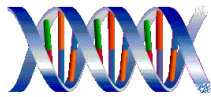
Die freiwilligen Teilnehmer des Heilversuchs unterziehen sich während der zweijährigen regelmäßigen Einnahme von bis zu 30 mg/d Memantine regelmäßig ausführlichen Untersuchungen und zwar vor Therapiebeginn, sowie nach 6, 12, 18 und 24 Monaten, ebenso psychologischen Tests und Videoaufnahmen. Nach Abschluß der Studie werden die mit Memantine behandelten Patienten und eine Vergleichsgruppe mit nicht behandelten Huntington-Anlageträgern auf bedeutende Unterschiede hin untersucht.

Die bisherigen klinischen Untersuchungen haben ergeben, daß Memantine in Dosierungen bis 25 mg/d in der Regel gut vertragen werden. Bei höheren Dosierungen (ab 30 mg/d) wurden vereinzelt Unruhe, Angstzustände und Schlafstörungen beobachtet. Über die Erfolge einer präventiven Behandlung mit Memantine können vor Abschluß der Studie noch keine wertenden Aussagen gemacht werden.

### **6.1.2 Remacemid und Coenzym Q 10**

Ähnlich wie mit Memantine wurden in den USA bei Huntington-Patienten Verträglichkeitsstudien mit Remacemid (Kieburtz et al., 1996) und Coenzym Q 10 (Feigin et al., 1996) durchgeführt.

In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie wurde den Versuchspersonen über 6 Wochen Remacemid (ein - ähnlich wie Memantine - nicht-kompetitiver NMDA-Rezeptor Antagonist ) verabreicht. Nach Abschluß der Studie konnte zwischen 10 mit 200 mg/d, 10 mit 600 mg/d Remacemid



sowie 11 placebobehandelten Huntington-Patienten kein Unterschied hinsichtlich der Wirkungsweise festgestellt werden. Jedoch konnte man eine allgemein gute Verträglichkeit verzeichnen.

Ebenso wurde die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Coenzym Q 10, einem integralen Bestandteil der mitochondrialen Elektronen-Transportkette in den USA im Rahmen einer offenen Untersuchung getestet.

Man verspricht sich positive Auswirkungen von Coenzym Q 10 auf die bei der Huntington-Krankheit vermutlich gestörten mitochondrialen Stoffwechselvorgänge. (vgl. III. 5.3. "Hypothese der Neurodegeneration")

Wie schon bei Remacemid konnte auch bei Coenzym Q 10 zwar eine gute Verträglichkeit festgestellt werden, bedeutende Ergebnisse hinsichtlich der Wirkungsweise wurden jedoch nicht verzeichnet.

Deshalb sind in den USA nun längerfristige klinische Untersuchungen über die mögliche Wirkung von Remacemid und Coenzym Q 10 geplant.

### **6.1.3 Vitamine**

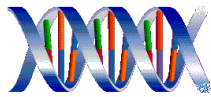
Sowohl von einigen Wissenschaftlern als auch von Huntington-Selbsthilfegruppen wird häufig die Einnahme von Vitamin E, C und Beta-Karotin empfohlen.

Bekanntlich wird diesen Vitaminen eine antioxidative und somit zellprotektive Wirkung zugeschrieben. (Miyamoto et al., 1989). Sie gelten als Antioxidanten bzw. "Radikalfänger".

Der Vorteil, den oben genannten Vitamine gegenüber Medikamenten oder anderen Vitaminpräparaten aufweisen, liegt darin, daß - zumindest im empfohlenen Dosierungsbereich - keine unerwünschten Nebenwirkungen bekannt sind.

Der therapeutische Effekt von hochdosiertem Vitamin E (bis zu 3000 mg/d) jedoch ist noch sehr umstritten.

Bei einer ersten placebokontrollierten Studie zur Wirkung von hochdosiertem Vitamin E konnten bei Huntington-Patienten mit geringen bis mäßigen Sym-



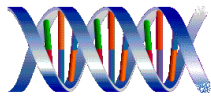
ptomen keine statistisch nennenswerten Erfolge bezüglich neurologischer und neuropsychiatrischer Symptome nachgewiesen werden. Berücksichtigt man bei der Analyse der Studie allerdings Dauer und Schwere der Erkrankung, kann man bei den erst kurzzeitig erkrankten Huntington-Patienten positive Veränderungen feststellen. Diese beschränken sich jedoch ausschließlich auf die motorischen Störungen. Bei den schwerer erkrankten Huntington-Patienten konnten nach Behandlung mit hochdosiertem Vitamin E sogar Befundverschlechterungen verzeichnet werden, welche aber statistisch unbedeutend sind.

Aufgrund dieser Ergebnisse und da gefährliche Auswirkungen bei Langzeitanwendung von hochdosiertem Vitamin E nicht auszuschließen sind, wird von dieser Behandlung derzeit abgeraten.

Neben den oben beschriebenen Möglichkeiten verfügt man noch über eine Reihe weiterer präventiver Therapieansätze wie z.B. die Behandlung mit Riluzol, den Antikonvulsiva Lamotrigin und Gabapentin (die eine Hemmung der Synthese oder Freisetzung von Glutamat bewirken sollen), wie auch mit calciumantagonistischen Substanzen.

Derzeit sind allerdings noch kaum Erfahrungen über die Wirkungsweise dieser Substanzen veröffentlicht.

Generell stellt die Aussage über die Wirkung präventiver Therapien bei der Huntington-Krankheit ein großes Problem dar. Aufgrund der individuell sehr unterschiedlichen Symptomatik und Krankheitsverläufe können aussagekräftige Erkenntnisse nur mittels statistischer Gruppenvergleiche gewonnen werden, was aufwendige Untersuchungen an einer großen Anzahl von Testpersonen erfordert.



## **6.2 Symptomatische Therapie**

### **6.2.1 Medikamentöse Therapie**

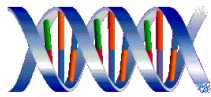
#### **6.2.1.1 Behandlung der Hyperkinesen und choreatischen Bewegungsstörungen**

In Anbetracht einer funktionellen Überaktivität dopaminerger Neurone (vgl. III. 5.3. "Hypothese der Neurodegeneration"), ist eine Blockade der D2-Rezeptoren noch immer die wirksamste Pharmakotherapie zur Behandlung von Hyperkinesen und choreatischen Bewegungsstörungen. Eine Blockade von Dopaminrezeptoren im Bereich der sog. Basalganglien kann durch die (in der Psychiatrie häufig zur Behandlung psychotischer Symptome eingesetzten) Neuroleptika wie z.B. Haloperidol oder Perphenazin erreicht werden, die so zu einer Linderung der Hyperkinesen und choreatischen Bewegungsstörungen führen.

Die Anwendung dieser herkömmlichen Neuroleptika kann jedoch Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Antriebsmangel hervorrufen, was einer Behandlung, die auf den möglichst langen Erhalt der Selbständigkeit des Patienten abzielt, entgegenwirkt.

Bei Patienten, die zu überschießender Erregbarkeit, Reizbarkeit und Affektibilität neigen, kann dieser sedierende (=beruhigende) Effekt gegebenenfalls erwünscht und hilfreich sein.

Weitaus störendere Nebenwirkungen dieser herkömmlichen Neuroleptika sind die "tardiven Dyskinesien" (=spontane, den Betroffenen in der Regel nicht bewußt werdende Hyperkinesen sowohl im orofazialen Bereich aber auch an Rumpf und Extremitäten), die aufgrund der Ähnlichkeit mit den Symptomen der Huntington-Krankheit von diesen kaum zu unterscheiden sind und ein rasches Fortschreiten der Krankheit vortäuschen können. (Dose und Grossmann, 1986)



Geringere negative Nebenwirkungen besonders auf dem Gebiet der "tardiven Dyskinesien" treten bei der Behandlung mit den sog. "atypischen Neuroleptika" auf.

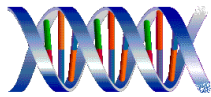
Als in Deutschland am häufigsten angewandtes Präparat zur Behandlung der Chorea hat sich Tiaprid (Tiapridex) herauskristallisiert, welches sich durch eine gute Verträglichkeit auszeichnet.

Bei der Westphal-Variante werden in niedrigen Dosierungen unter strenger Überwachung der Patienten gelegentlich dopaminerge Substanzen eingesetzt, da der Gebrauch von antichoreatisch wirkenden D2-Rezeptor-Blockern den Zustand der wenigen beweglichen Muskeln noch verschlechtern würden.

Bevor man bei der Behandlung choreatischer Symptome jedoch zu Medikamenten greift, sollte genau abgewogen werden, ob deren Einsatz wirklich erforderlich ist. Unter den Choreatikern gibt es nämlich häufig Patienten, die ohne medikamentöse Behandlung ihr Leben über relativ lange Zeit hinweg selbständig meistern können, ohne daß sie von starken Bewegungsstörungen eingeschränkt werden.

#### 6.2.1.2 Behandlung von Unruhe, Angst und Schlafstörungen

Zur Behandlung der Unruhe und der Angstzustände, wie auch der häufig auftretenden Schlafstörungen haben sich Benzodiazepin-Präparate als sehr wirksam erwiesen. Sie können bei Huntington-Kranken auch problemlos über einen längeren Zeitraum verabreicht werden, da Abhängigkeit oder Suchtentwicklung bei Dosissteigerung gegenüber dem therapeutischen Nutzen vernachlässigt werden können. Ein eventueller Ausstieg aus der medikamentösen Behandlung mit Benzodiazepinen sollte in kleinen Schritten erfolgen, um mögliche Entzugserscheinungen auszuschließen.



### 6.2.1.3 Behandlung der Depressionen

Laut verschiedener Untersuchungen treten depressive Störungen bei bis zu 40% der Huntington-Patienten auf (Folstein, 1989) und sind die häufigste seelische Störung bei Huntington-Kranken. Bisher gibt es keine sicheren Erkenntnisse darüber, ob diese Depressionen ein Teil des Krankheitsverlaufes oder eine Reaktion auf das Wissen über die Ausweglosigkeit ihrer Krankheit sind.

Leichtere depressive Störungen werden von manchen Therapeuten als "heilsame Bewältigung von Angst und Verlust" (s.123)<sup>3</sup> und damit sogar als notwendig angesehen. Sobald die Depressionen allerdings die Lebensqualität des Betroffenen einschränken, sollte neben psychologischer Betreuung von einer medikamentösen Behandlung Gebrauch gemacht werden.

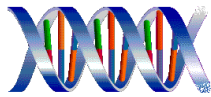
Bekanntlich werden zur Bekämpfung von Depressionen häufig Antidepressiva tri- und tetrazyklischer Gattung angewandt. Bei der Huntington-Therapie sollte man diesen klassischen Antidepressiva mit anticholinerg und katecholaminerg (Dopamin zählt zur Gruppe der Katecholamine) Wirkung jedoch mit äußerster Vorsicht gegenübertreten.

Untersuchungen, bei denen im Gehirn von Huntington-Kranken mit bereits vorhandener choreatischer Symptomatik ein Acetylcholinmangel und ein Überschuß an Dopamin im Bereich des Striatums nachgewiesen wurde, machen die Gefahr der Verstärkung choreatischer Symptome deutlich.

Aus diesem Grund werden bei der Huntington-Krankheit antidepressiv wirksame Substanzen ohne anticholinerge Wirkung bevorzugt. Ein gebräuchliches Mittel ist Sulpirid (Dogmatil), das sich wegen seiner pharmakologischen Ähnlichkeit zu Tiaprid (es wirkt auch D2-Rezeptor blockierend) neben der antidepressiven Wirkung auch mildernd auf die choreatischen Symptome auswirkt.

---

<sup>3</sup> "Huntington-Krankheit Pflegehandbuch", Patrica A.Prentice, Deutsche Huntington-Hilfe e.V., Duisburg



#### 6.2.1.4 Behandlung von Aggressivität, Affektlabilität und Wahnvorstellungen

Treten bei Patienten Symptome wie Aggressivität, Wahnvorstellungen oder starke Stimmungsschwankungen auf, ist eine Behandlung mit Neuroleptika über einen längeren Zeitraum in genügend hoher Dosierung angebracht.

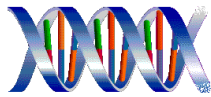
Als Alternative zu den herkömmlichen Neuroleptika, mit ihren (in Punkt III.6.2.1.1. "Behandlung der Hyperkinesen und choreatischen Bewegungsstörungen") bereits angesprochenen Nebenwirkungen hat sich das von Huntington-Kranken in der Regel gut vertragene Clozapin durchgesetzt.

Da alle anderen Medikamente sich sehr negativ auf die Symptomatik der Huntington-Krankheit auswirken können, besonders was das Sprechen, Schlucken und Gehen betrifft, sollten diese nur durch einen erfahrenen Nervenarzt verordnet werden.

#### 6.2.1.5 Beeinflussung des Gehirnstoffwechsels

Da die medikamentöse Beeinflussung des Gehirnstoffwechsels im Wesentlichen schon (in Punkt III. 6.1."präventive Behandlungsmöglichkeiten") beschrieben wurde, sollen hier nur noch einige zusätzliche Medikamente und ihre Wirkungsweise in tabellarischer Form vorgestellt werden.

<b>Medikament</b>	<b>Wirkungsweise</b>
Lamotrigin	Reduzierung der Glutamat-Freisetzung
Memantine (Akatinol)	Blockade der Glutamat-Rezeptoren
Nimodipin (Nimotop)	Blockade des Calcium-Einstroms
Piracetam (Normabrain)	Schutz der Mitochondrien um den Energiestoffwechsel zu normalisieren und die Bildung freie Radikale zu vermindern
Ubichinon	Siehe Piracetam
Idebenon	Siehe Piracetam
Vitamine der B-Gruppe und Vitamin C	Siehe Piracetam
Vitamin E in Kombination mit Vitamin C und Provitamin A: Selen, Glutathion	Schutz der Zellen vor freien Radikalen



Wie aus den vorangegangenen Ausführungen zu ersehen ist, kann eine Vielzahl der Symptome der Huntington-Krankheit mit Medikamenten durchaus wirksam behandelt werden; jedoch sollten die Nebenwirkungen nicht außer Acht gelassen und gegen den therapeutischen Nutzen abgewogen werden. Deshalb nehmen die nicht medikamentösen Therapieverfahren im Versorgungs- und Betreuungskonzept für Huntington-Patienten einen hohen Stellenwert ein.

Eine umfassende physio-, sozio-, ergo- und psychotherapeutische Behandlung ist mindestens ebenso wichtig wie die medikamentöse Therapie.

## **6.2.2 Nichtmedikamentöse Behandlungsmöglichkeiten**

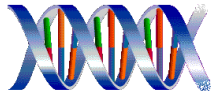
### 6.2.2.1 Physiotherapie

Für jeden Patienten sollte zum Training der motorischen Fähigkeiten, insbesondere des Gehens, der Beweglichkeit und Bewegungskoordination ein individuelles krankengymnastisches Übungsprogramm erstellt werden. Zudem wird dem Patienten und dessen Angehörigen geraten, Entspannungstechniken wie z.B. autogenes Training zu erlernen. Auch Bäder und Massagen wirken sich positiv auf das Allgemeinbefinden des Patienten aus.

### 6.2.2.2 Logopädie

Bei der logopädischen Behandlung von Huntington-Patienten steht die Therapie der primären Störungsmechanismen der am Sprechablauf beteiligten Organe und eine Optimierung der Funktionskreise von Atmung, Phonation und Artikulation im Vordergrund. Zur Linderung der Sprechschwierigkeiten wie auch der Schluckprobleme ist daher ein gezieltes logopädisches Training dringend anzuraten. Besonders für den Schluckprozeß muß der Logopäde sehr effiziente Übungen bereit haben. Schlucken ist einer der komplexesten Reflexe. Ein gesunder Mensch schluckt ca. 600 mal am Tag. Da bei Hun-





tington-Kranken der Schluckmechanismus meist gestört ist, haben diese große Probleme mit der Nahrungsaufnahme und das Verschlucken stellt eine häufige Todesursache dar. (vgl. III.2.2. "Krankheitsverlauf")

Das führt dazu, daß die Patienten und auch ihre Betreuer Ängste vor den Mahlzeiten entwickeln und die Kranken oft sogar die Nahrungsaufnahme verweigern. Um diese Ängste und Spannungen zu lindern, müssen im Rahmen der logopädischen Behandlung Vorgehensmaßnahmen für den Fall, daß sich der Patient verschluckt, eingeübt werden.

#### 6.2.2.3 Ergotherapie

Die Ergotherapie verfolgt das Ziel, die Selbständigkeit des Patienten solange wie möglich zu erhalten.

Zu der Aufgabe des Ergotherapeuten gehört es, mit dem Patienten ein "Hirnleistungstraining" durchzuführen, das Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Konzentration und geistige Flexibilität fördert.

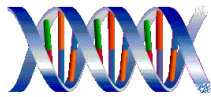
#### 6.2.2.4 Psychotherapie

Gerade, weil die Huntington-Krankheit noch immer eine unheilbare Krankheit darstellt, kommt der psychotherapeutischen Behandlung eine extrem wichtige Bedeutung zu. Sie dient der Akzeptanz der Erkrankung sowie der Bewältigung von Ängsten - die eigene Person betreffend, wie auch die Sorge um eine mögliche Erkrankung der Kinder.

Die Psychotherapie soll auch dabei helfen, Probleme im Familien- und Arbeitsbereich zu erkennen und zu bekämpfen.

In einigen Fällen hat sich eine psychotherapeutische Unterstützung der gesamten Familie als sinnvoll erwiesen.

Vor allem in der Frühphase der Erkrankung und bei Diagnosestellung ist die psychologische Betreuung notwendig, da in diesem Stadium die Suizidrate am höchsten ist. (vgl.III.2.1."Symptome")



#### 6.2.2.5 Weitere bewährte Therapiemöglichkeiten

Hierzu gehören die Musiktherapie, Kunsttherapie und Beschäftigungstherapie, die vorwiegend der Entspannung dienen und dem Huntington-Kranken Anregungen für eine sinnvolle und angenehme Beschäftigung bieten.

Da die Grenzbereiche der verschiedenen therapeutischen Angebote fließend sind, ist eine gute Zusammenarbeit und Absprache der Therapeuten untereinander von großer Bedeutung.

#### 6.2.3 Erstellung eines Therapieplans

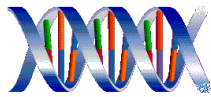
Folgende Prinzipien stellen die Basis für die Therapie der Huntington-Krankheit dar:

- die Linderung der Symptome hat Priorität
- Lebensqualität steht vor Lebensquantität
- noch vorhandene Fähigkeiten des Patienten sollen gefördert werden.

Ein gut ausgearbeiteter Therapieplan ist für den Huntington-Patienten wichtig und hilfreich. Er gibt diesem Halt und Sicherheit und fordert ihn zur Mitarbeit auf. Dem Patienten soll dadurch vermittelt werden, daß er Erwartungen an die Umgebung stellen kann, aber daß auch Erwartungen an ihn gestellt werden, indem er den Therapieplan befolgen muß.

Zur Erstellung eines Therapieplans, der wegen des progredienten Krankheitsverlaufs ständig dem momentanen Krankheitsbild angepaßt werden sollte, sind ausführliche Gespräche mit dem Patienten erforderlich, um dessen individuellen Bedürfnisse darin zu berücksichtigen.

Zwar kann kein Therapieplan "à la carte" aufgestellt werden, jedoch sollte den Wünschen des Patienten im Rahmen des Möglichen entsprochen werden.



"Uiteraard kan er in de instelling geen <therapie-à-la-carte> gegeven worden, maar er zijn altijd marge waarbinnen men kan trachten aan de wensen van de patient tegemoet te komen."<sup>4</sup>

## IV. SCHLUßBETRACHTUNG

Die Identifikation des für die Huntington-Krankheit verantwortlichen Gens löste bei Wissenschaftlern wie auch bei den von der Krankheit Betroffenen Hochstimmung aus.

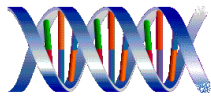
Diese Euphorie wurde jedoch durch die Tatsache gedämpft, daß gerade auf dem Gebiet der Pathogenese vorerst nur kleine Fortschritte gemacht werden konnten. Kausale Therapieansätze, die mit einer Heilung der Krankheit gleichzusetzen wären, bestehen noch nicht. Auch durch Verwendung gentherapeutischer Arbeitsverfahren würde sich die Krankheit derzeit nicht beseitigen lassen, da diese Verfahren heute nur darin bestehen, daß sie Gene zusätzlich einbringen; bei dominanten Erkrankungen müßte das defekte Gen jedoch ersetzt oder ausgeschaltet werden.

Einen großen Fortschritt konnte man bis jetzt allerdings auf dem Gebiet der Diagnostik verzeichnen. So ist es der Wissenschaft gelungen, einen "Gentest" zu entwickeln, mit dem die krankmachende Erbanlage direkt in Blut- oder Gewebeproben nachgewiesen werden kann; sowie die Möglichkeit mit einer pränatalen Diagnostik zweifelsfrei festzustellen, ob das werdende Kind von der Krankheit betroffen sein wird. "Statt mit dem Risiko leben zu müssen, verschafft der genetische Orakelspruch den Verwandten von Huntington-Kranken Gewißheit über ihre Zukunft. Anstelle eines Lebens zwischen Hoffnung und Angst kann Erleichterung oder Hoffnungslosigkeit treten." (Th. Weidenbach)

Durch die einfache Handhabung des Gentests entstehen in von der Huntington-Krankheit betroffenen Familien verständliche Ängste über den Mißbrauch der Testergebnisse. Um diesen Befürchtungen entgegenzutreten, ist

---

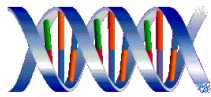
<sup>4</sup> "Slikproblemen bij Huntingtonpatienten", Rita Muyldermans, Huntington Liga, Belgien



der Staat aufgefordert, gesetzliche Regelungen zu schaffen, die den Datenschutz, Versicherungsschutz und den Schutz des Arbeitsplatzes gewährleisten um die Betroffenen im sozialen Bereich abzusichern. Wir alle sind aufgefordert, Erbkrankte als vollwertige Mitglieder unserer Gesellschaft anzuerkennen.

Die oft positive Bewertung der Öffentlichkeit mit Hilfe eines "Gentests" erbkranken Nachwuchs auszuschließen, sollte man mit äußerster Skepsis begegnen.

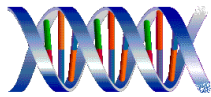
Der beigegefügte Artikel "Der geniale Embryo" von Jean-Francois Mattei, der in der Ausgabe 4/96 des Huntington-Kuriers erschienen ist, hat genau dieses Thema zum Inhalt. So wie der Ausgang der Geschichte offen bleibt, sollte man auch den Betroffenen offen lassen, sich für oder gegen ein Kind zu entscheiden. Als Außenstehende haben wir meines Erachtens nicht das Recht über Wert oder "Un-Wert" menschlichen Lebens zu urteilen. Ein Huntington-Gen-Träger kann oft 40 Jahre oder länger ein erfülltes und glückliches Leben führen. Außerdem bleibt uns immer noch die Hoffnung, daß es der Wissenschaft in nicht allzu ferner Zukunft gelingen wird, die Huntington-Krankheit zu besiegen.



---

## ***Abbildungsverzeichnis***

<u>Abb.1</u>	Hexenverbrennung Hayden Michael R. "Huntington's Chorea" (S.18)
<u>Abb.2</u>	Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses Harper Peter S. "Huntington's Disease" (S.389)
<u>Abb.3</u>	Aus einem Schulbuch 1940 Pöggler Franz "Politik im Schulbuch" (S.451)
<u>Abb.4</u>	Aus einem Schulbuch, 1940 Pöggler Franz "Politik im Schulbuch" (S.450)
<u>Abb.5</u>	Erste Seite der Arbeit "On Chorea" Hayden Michael R. "Huntington's Chorea" (S.9)
<u>Abb.6</u>	George Huntington Harper Peter S. "Huntington's Disease" (S6)
<u>Abb.7</u>	St. Johannestanz Hayden Michael R. "Huntington's Chorea" (S.2)
<u>Abb.8</u>	Epidemiologie Hayden Michael R. "Huntington's Chorea" (S.36)
<u>Abb.9</u>	Schema der autosomal-dominanten Vererbung Hayden Michael R. "Huntington's Chorea" (S.106)
<u>Abb.10</u>	Menschliches Chromosom 4 Harper Peter S. "Huntington's Disease" (S.255)
<u>Abb.11</u>	p-Arm des Chromosom 4 Lange H.W. "Chorea Huntington - Klinik, Therapie und Familienbetreuung - " (S.4)
<u>Abb.12</u>	Manifestationsalter in Abhängigkeit der CAG-Anzahl Lange H.W. "Chorea Huntington - Klinik, Therapie und Familienbetreuung - " S.(5)
<u>Abb.13</u>	DNA-Klonierung mit Hilfe der PCR Heike Knetsch
<u>Abb.14</u>	Produkte der PCR Strachan T./Read A.P. "Molekulare Humangenetik"



---

Abb.15      Abschnitt aus der DNA-Sequenz des HD-Gens  
European Bioinformatics Institute  
<http://www.ebi.ac.uk/htbin/emblfetch?L12392>

---

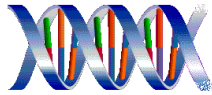
Abb.16      in Polyacrylamidgel aufgetrennte Amplifikationsprodukte  
Strachan T./Read A.P. "Molekulare Humangenetik"

---

Abb.17      Größenvergleich gesundes Gehirn/HD-Gehirn  
Harper Peter S. "Huntington's Disease" (S.319)

---

Abb.18      Frontalschnitt gesundes Gehirn/HD-Gehirn  
Harper Peter S. "Huntington's Disease" (S.320)



---

## **Literaturverzeichnis**

- (1) Buselmaier Tariverdin "Humangenetik" 2.Auflage, Springer-Verlag

---

- (2) Dengler Rudolf J. "Informationsblatt für Patienten und Angehörige"

---

- (3) Dose Matthias PD Dr. med, habil. "Klinische Diagnostik und Therapie bei Anlageträgern der Huntington-Krankheit", Med. Genetik 9 (1997)

---

- (4) Dose Matthias PD Dr. med. habil. "Informationsschrift zur Huntington'schen Krankheit für Betroffene, Risikopersonen, Angehörige und Interessenten"  
<http://www.bezirk-oberbayern.de/tfk/aerztli/brosch01.html>

---

- (5) Gerrens Uwe "Medizinisches Ethos und theologische Ethik" R.Oldenbourg Verlag München 1996

---

- (6) Hennig "Genetik" 2.Auflage Springer-Verlag

---

- (7) Harper Peter S. "Huntington's Disease" Second Edition, Major Problems in Neurology Band 31, Saunders

---

- (8) Hayden Michael R. "Huntington's Chorea" Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

---

- (9) Huntington-Kurier (verschieden Ausgaben)

---

- (10) "Konzept zur Behandlung und Pflege von Huntington-PatientInnen" BKH Taufkirchen/Vils - Huntington-Zentrum Süd

---

- (11) Kröker Erich "Chorea Huntington: Gluthation in Thrombozyten" Münster (Westfalen) Univ., Diss., 1996

---

- (12) Küpper Kathrin "Chorea Huntington: Aminosäuretransmitter in Thrombozyten" Münster (Westfalen) Univ., Diss., 1991

---

- (13) Lange H.W. "Chorea Huntington - Klinik, Therapie und Familienbetreuung" - Einhorn-Presse-Verlag

---

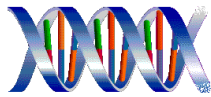
- (14) Muyldermans Rita "Ergotherapie bij Huntingtonpatienten" Huntington Liga 1998

---

- (15) Muyldermans Rita "Kinesitherapie bij Huntingtonpatienten" Huntington Liga 1998

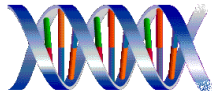
---

- (16) Muyldermans Rita/Hulle van Bettina "Logopedie bij Huntingtonpatienten" Huntington Liga 1998



- 
- (17) Muyldermans Rita "Slikproblemen bij Huntingtonpatienten" Huntington Liga 1998
- 
- (18) Niessner Roland "Der Morbus Huntington in Unterfranken - eine soziologische Studie -" Univ. Würzburg 1983
- 
- (19) Phillips Dennis H. "Leben mit der Huntington-Krankheit" (Textauszug) The University of Wisconsin Press 1982
- 
- (20) Pöggler Franz "Politik im Schulbuch" Bundeszentrale für politische Bildung, Bonn Band 231 1985
- 
- (21) Prentice Patricia A. "Huntington-Krankheit Pflegehandbuch" Deutsche Huntington-Hilfe e.V., Duisburg, Dritte überarbeitete Auflage 1997
- 
- (22) Sokolowski Piotr "Somatosensibel evozierte Potentiale bei Chorea Huntington und Dystonie: Korrelation mit bekannten biologischen Markern" Berlin, Humboldt-Univ. Diss. 1996
- 
- (23) Strachan T./Read A. P. "Molekulare Humangenetik" Spektrum Lehrbuch, Akademischer Verlag
- 
- (24) Vogel Friedrich "Humangenetik in der Welt von heute" Springer-Verlag
- 
- (25) Wilming Anneliese "Neuropathologische, klinische und genetische Aspekte der Chorea Huntington" Münster(Westfalen) Univ. Diss., 1996





---

## ***Nachwort***

Für die vorliegende Facharbeit waren umfangreiche Recherchen bei Ärzten und Wissenschaftlern sowie bei Huntington-Kranken und deren Familien erforderlich.

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen, die mich mit Informationen und fachlichem Rat unterstützt haben, bedanken:

Herrn Dr. med. Johannes Wagner, Herrn Prof. Dr. Manfred Kubbies, Frau Dr. Gertrud Strobl, Herrn PD Dr. med. habil. Matthias Dose und Frau Dr. Kucznik sowie den Mitarbeitern der Station N1 des BKH Taufkirchen/Vils, Herrn Prof. Dr. Murken und Mitarbeitern des Genetischen Instituts der LMU München, Frau Hagelind Hicks von der Huntington-Selbsthilfegruppe, München und vielen Betroffenen der Huntington-Krankheit, deren Namen ich aus verständlichen Gründen nicht nennen kann.

Mein Dank gilt ebenso Freunden und Bekannten, die mich beim Übersetzen von englischer und flämischer Fachliteratur und bei der PC-Arbeit unterstützten:

Frau Barbara Weisner, Frau Hilde Kling, Louis Reese.

Hiermit erkläre ich, daß ich die Facharbeit ohne fremde Hilfe angefertigt habe und nur die oben genannten Hilfsmittel und Quellen benutzt habe.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift der Schülerin