

# Genetische Beratung von Familien mit Huntingtonscher Krankheit und Heredoataxien

Medizinische Fakultät  
der TU Dresden  
Institut für Klinische Genetik

## Zusammenfassung

Seit November 1993 ist die genetische Beratung von Familien mit neurodegenerativen Erkrankungen, hauptsächlich der Huntingtonschen Krankheit und Heredoataxien, fest etabliert. Während der Zeitspanne von sechs Jahren wurde der Autor um genetische Beratung in insgesamt 199 Fällen gebeten, darunter in 63 Fällen um die Beratung von gesunden Risikopersonen (32 %); 33 Blutproben von Patienten wurden mit der Bitte um molekulargenetische Untersuchung eingeschickt. Hauptbestandteil der genetischen Beratung sind entsprechend gültiger Richtlinien Informationen über das Krankheitsbild, zur Wiederholungswahrscheinlichkeit der Krankheit bei den Verwandten, zur Möglichkeit der molekulargenetischen Diagnostik und zu erwartenden psychischen, sozialen, ethischen und rechtlichen Auswirkungen dieser Diagnostik. Nach der genetischen Beratung lehnten 9 Patienten (7 %) und 34 Risikopersonen (54 %) eine DNA-

Diagnostik ab. In 50 Fällen (30 %) gelang die molekulargenetische Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose Huntingtonsche Krankheit oder/und die genetische Klassifizierung der Heredoataxie nicht. Da es sich um Krankheitsbilder mit autosomaler Genwirkung handelt, wird eine gleichmäßige Geschlechterverteilung erwartet; diese ist jedoch bei den Risikopersonen zu Gunsten der Frauen (2/3) verschoben. Obwohl die Richtlinien zur Prädiktivdiagnostik die Betreuung durch einen Psychologen/ Psychotherapeuten vorsehen, wird diese nur von wenigen Rat-suchenden genutzt; sowohl Patienten als auch Risikopersonen bevorzugen die Einbeziehung ihrer Partner in das Procedere der genetischen Beratung und Diagnostik.

**Schlüsselwörter: Genetische Beratung, Huntingtonsche Krankheit, Heredoataxien, Prädiktivdiagnostik**

## Einleitung

Die Huntingtonsche Krankheit (HK) ist eine autosomal-dominante Erkrankung, die typischerweise durch choreatische Bewegungsmuster, Psychosen und mentalen Abbau imponiert. Der Erkrankungsbeginn liegt meist zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr; die Lebenserwartung beträgt nach Diagnosestellung zirka 15-20 Jahre. Für die Verwandten ersten Grades (Geschwister und Kinder), die formalge-

netisch mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % ebenfalls Träger der krankheitsverursachenden Genmutation sind (sogenannte Risikopersonen) bedeutet dies eine lange Zeit der Ungewissheit über ihr eigenes Schicksal. Seit 1983 steht die indirekte, seit 1993 die direkte DNA-Analyse im Huntingtin-Gen auf dem kurzen Arm des Chromosoms 4 als Differential- und vorhersagende (Prädiktiv-) Diagnostik für bereits Erkrankte und auch gesun-

de Risikopersonen zur Verfügung (Thies, Zühlke, 1993; Kreuz 1994, Schweiger, Lehrach 1998). Die Entscheidung, die genetische Untersuchung durchführen zu lassen, bedeutet sowohl für die bereits erkrankten als auch die gesunden Risikopersonen nicht nur eine Beeinflussung der weiteren Lebensgestaltung, sondern sie tangiert auch andere Familienmitglieder. Bereits 1989 hat daher die International Huntington's Association (IHA) ge-

meinsam mit der Research Group on Huntington's Chorea der World Federation of Neurology (WFN) Richtlinien für die prädiktive Diagnostik verabschiedet. Diese Richtlinien sind auch vom Berufsverband Medizinische Genetik als Grundlage molekulargenetischer Diagnostik anerkannt worden (Kommission für Öffentlichkeitsarbeit und ethische Fragen der Gesellschaft für Humangenetik, 1991; Zühlke, Rieß, 1994; Konsortium zur molekulargenetischen Diagnostik bei der Huntington-Krankheit, 1997; Dose, 1997; Epplen, Przuntek, 1998).

**Autosomal-dominante zerebelläre Ataxien (ADCA)** sind eine heterogene Gruppe spätmanifestierender Kleinhirnatrophien. Aus genetischer Sicht werden sie in die spino-cerebellären Ataxien (SCA) der Typen 1 bis 14 eingeteilt. Die SCA sind durch einen progredienten Nervenzellverlust im Kleinhirn, Hirnstamm und spino-zerebellären Trakt charakterisiert. Ataxie, Dysarthrie, Okuloparesen, pyramidale und extrapyramidale Zeichen und variable Schweregrade von motorischer Schwäche und Neuropathie stellen die Hauptsymptome dar, die meist ebenfalls im mittleren Lebensalter auftreten. Die Patienten werden im Verlauf der Krankheit meist auf den Rollstuhl angewiesen und später pflegebedürftig sein. Die durchschnittliche Lebenserwartung nach Krankheitsbeginn beträgt zirka 20 Jahre. Seit 1993/94 ist bei der SCA1 und der SCA3, in den Folgejahren auch bei der SCA2, SCA6, SCA7, SCA8 und SCA12 ebenfalls eine direkte DNA-Analyse möglich (Kreuz 1993; Diedrich, Zühlke, 1994; Kreuz, 1995; Knobloch, Schlösser, 1995). Die sichere Diagnostik bei den Patienten und die Vorhersage der Krankheitsdisposition bei den Risikopersonen durch die direkte DNA-Analyse erhebt die SCA zu einem weiteren Beispiel spätmanifestierender Erkrankungen mit ihren Problemen, wie wir sie von der HK her kennen (Rieß, Schöls, 1996; Zühlke, 2000).

Die klinisch und genetisch charakterisierte Friedreichsche Ataxie (FRDA) ist

eine progressive neurodegenerative Erkrankung, der der autosomal-rezessive Erbgang zu Grunde liegt. Der Erkrankungsbeginn findet sich gewöhnlich in der Kindheit oder im Jugendalter, wobei auch spätere Manifestationsalter (jenseits des 25. Lebensjahres) bekannt geworden sind. Bei der FRDA sind sowohl das zentrale als auch das periphere Nervensysteme betroffen. Die FRDA ist nach vorangehender Hypo- bis Areflexie durch das Auftreten einer Gangataxie durch den Verlust der Vibrations- und Lageempfindung charakterisiert. Bei fortschreitender Ataxie folgt die Unfähigkeit, selbständig zu Gehen. Bei den meisten Patienten stellt sich bald auch eine Dysarthrie ein; komplizierend wirken eine hypertrophe Kardiomyopathie und ein Diabetes mellitus Typ 1. Seit 1996 ist es möglich, im Frataxin-Gen auf dem langen Arm von Chromosom 9 die verantwortliche Mutation nachzuweisen. Diese direkte Genanalyse kann somit

schon frühzeitig im Kindesalter differentialdiagnostische Klärung einer ataktischen Symptomatik bringen, aber auch bei gesunden Risikopersonen die mögliche Erkrankung voraussagen (Prädiktivdiagnostik) oder einen Überträgerstatus (Heterozygotie) erkennen lassen. Diese direkte DNA-Analyse der FRDA wurde so zu einem weiteren Beispiel für mögliche psychosoziale und rechtliche Probleme im Zusammenhang mit genetischer Diagnostik (Zühlke, Otto, 1996; Kreuz, 2000). Die Deutsche Heredo-Ataxie-Gesellschaft (DHAG) e.V. hat als bundesweite Selbsthilfeorganisation ebenfalls die Probleme im Zusammenhang mit einer molekularen Differential- und Prädiktivdiagnostik erkannt und die Richtlinien der IHA/WFN entsprechend adaptiert (DHAG, 1999).

### Ergebnisse

Seit November 1993 ist die genetische Beratung von Familien mit Huntington-

Tabelle 1: Genetische Beratung und Diagnostik von Personen aus Familien mit neurodegenerativen Erkrankungen (Pat. = erkrankte Personen, RP = Risikopersonen, SCA = spino-cerebelläre Ataxie, FRDA = Friedreichsche Ataxie, AT = Ataxia teleangiectasia = Louis-Bar-Syndrom, m = männlich, w = weiblich)

	Huntingtonsche Krankheit HK (n = 99)		Heredoataxien HA (SCA und FRDA; n = 100)	
	Pat	RP	Pat	RP
Beratungen insgesamt	49	50	87	13*
Mutationsnachweis	67 %	32 %	40 %	31 %
davon:				
Diagnose SCA1	–	–	7 %	0 %
Diagnose SCA2	–	–	3 %	0 %
Diagnose SCA3	–	–	1 %	0 %
Diagnose SCA6	–	–	4 %	0 %
Diagnose SCA7	–	–	1 %	0 %
Diagnose FRDA	–	–	23 %	31 %
Diagnose AT	–	–	1 %	0 %
kein Mutationsnachweis	25 %	14 %	53 %	15 %
Diagnostik abgelehnt	8 %	54 %	7 %	54 %
Geschlechterverhältnis (m/w)	1:1,1	1:1,9*	1:1,4	1:1,6
	23:26	17:33	36:51	5:8

\* signifikant im Chi-Quadrat-Test ( $p < 0,01$ )

Tabelle 2: Überweisungen zur genetische Beratung (in Prozent; Pat. = erkrankte Personen, RP = Risikopersonen, SCA = spino-cerebelläre Ataxie, FRDA = Friedreichsche Ataxie)

Überweisungen	Huntingtonsche Krankheit HK (n = 99)		Heredoataxien HA (SCA und FRDA; n = 100)	
	Pat (n = 49) [%]	RP (n = 50) [%]	Pat (n = 87) [%]	RP (n = 13) [%]
ohne	8	76	38	84
Universitätskliniken	21	0	28	0
Landeskrankenhäuser	34	0	6	0
Reha-Einrichtungen	4	0	3	0
Neurologisch-psychiatrische Praxen	19	10	8	0
Pädiatrische Praxen	0	0	6	4
Praktische Ärzte	10	8	10	8
Sonstige	4	6	1	4

scher Krankheit und Heredoataxien fester Bestandteil des Beratungsangebotes unseres Institutes. Während der Zeitspanne von 6 Jahren fragten 99 Personen aus HK-Familien, darunter 50 Risikopersonen (= 51 %), 66 Personen aus Familien mit (dem Verdacht) einer SCA, darunter 8 Risikopersonen (= 12 %) und 34 Personen aus Familien mit FRDA,

darunter 5 Risikopersonen (= 15 %) nach genetischer Beratung oder/und molekulargenetischer Diagnostik. Zur besseren Übersicht wurden die beiden Krankheitsgruppen der SCA und FRDA als Heredoataxien (HA) zusammen gefasst. In diesem Zeitraum wurden uns insgesamt 33 Blutproben von Patienten mit der Bitte um DNA-Diagnostik zuge-

schickt; selbst auf unseren Hinweis auf bestehende Richtlinien erfolgte keine genetische Beratung dieser Patienten oder ihrer Angehörigen.

Die Tabellen geben eine Übersicht über die genetische Beratung und Diagnostik von Personen aus Familien mit neurodegenerativen Erkrankungen (HK und HA) in dem Beobachtungszeitraum von sechs Jahren.

### Diskussion

Die lediglich statistische Erfassung der Zahlen aus der genetischen Beratung kann nicht die Unterschiede erklären, die zwischen den Ratsuchenden aus Familien mit HK und HA bestehen. Noch nicht abgeschlossen sind begleitende Studien zu Verhaltensweisen, Motivation und zu den Prozessen der Verarbeitung des Leidens an einer genetisch bedingten Erkrankung bzw. eines Risikos für eine genetisch bedingte Erkrankung (sog. Coping-Strategien) der Patienten und Risikopersonen.

So kann zum Beispiel selbst unter Beachtung einer Detektionsrate von 40 % nicht die geringe Anzahl von Risikopersonen für HA erklärt werden, die in keinem Verhältnis zu der großen Zahl der Patienten steht, die genetisch beraten worden sind (13 versus 87). Dieses Verhältnis unterscheidet sich deutlich von dem ausgewogenen Verhältnis der genetisch beratenen HK-Familien (50 Risikopersonen versus 49 Patienten). Bei einer durchschnittlichen Kinderzahl von 1,5 ist der Erwartungswert der Risikopersonen, die die genetische Beratungsstelle aufsuchen könnten, entsprechend höher als der tatsächlich gefundene (74 versus 50 HK-Risikopersonen; 130 versus 13 HA-Risikopersonen). Unterschiedliche Copingmuster könnten für diese Diskrepanz die Erklärung bilden.

Zwischen den Gruppen der Risikopersonen für HK und HA gibt es in Bezug auf das Verhalten zur DNA-Diagnostik und

Tabelle 3: Begleitpersonen zur genetischen Beratung (in Prozent, Mehrfachnennung möglich; Pat. = erkrankte Personen, RP = Risikopersonen, SCA = spino-cerebelläre Ataxie, FRDA = Friedreichsche Ataxie)

Begleitpersonen	Huntingtonsche Krankheit HK (n = 99)		Heredoataxien HA (SCA und FRDA; n = 100)	
	Pat (n = 49) [%]	RP (n = 50) [%]	Pat (n = 87) [%]	RP (n = 13) [%]
ohne	20	18	38	44
Partner/Partnerin	76	46	20	44
Eltern/Elternteil	42	20	38	12
Kind/Kinder	12	2	3	0
Geschwister	14	20	2	0
andere Verwandte	12	10	0	0
Freund/Freundin	4	12	0	0
Betreuer/Betreuerin	2	2	0	0

Tabelle 4: Anzahl der genetischen Beratungen (in Prozent; Pat. = erkrankte Personen, RP = Risikopersonen, SCA = spino-cerebelläre Ataxie, FRDA = Friedreichsche Ataxie)

Anzahl der Beratungen	Huntingtonsche Krankheit HK (n = 99)		Heredoataxien HA (SCA und FRDA; n = 100)	
	Pat (n = 49) [%]	RP (n = 50) [%]	Pat (n = 87) [%]	RP (n = 13) [%]
1 Beratung	16	32	28	22
2 Beratungen	76	10	41	30
3 Beratungen	8	20	18	18
4 Beratungen	0	14	7	13
5 Beratungen	0	2	7	9
6 Beratungen	0	4	0	9

das Ergebnis keine Unterschiede: 23 der 50 HK-Risikopersonen haben die prädiktive DNA-Diagnostik in Anspruch genommen (46 %), bei 16 Risikopersonen wurde eine Mutation nachgewiesen (69 %); 6 der 13 HA-Risikopersonen haben die prädiktive DNA-Diagnostik in Anspruch genommen (46 %) und bei 4 Risikopersonen wurde eine Mutation nachgewiesen (67 %). Der von Codori et al. beschriebene Effekt ließ sich bei unseren ratsuchenden Risikopersonen nicht nachweisen. Die Autoren haben mehr Risikopersonen gesehen, die für sich die DNA-Diagnostik ablehnten als solche, die sie in Anspruch nahmen („self-selection“); die Autoren schlussfolgerten, dass nur Risikopersonen, die sich in der Lage fühlen, das Ergebnis der Prädiktivdiagnostik zu verarbeiten,

diese auch beanspruchen (Codori, Hanson, 1994). Dies erklärt jedoch auch nicht, warum wir unter unseren ratsuchenden Risikopersonen mehr Mutationsträger als Nicht-Mutationsträger gesehen haben. In beiden Gruppen der Risikopersonen ist das Geschlechterverhältnis etwa gleich: zirka zwei Drittel der ratsuchenden Risikopersonen sind Frauen. Hier widerspiegelt sich die soziale Rolle der Frau innerhalb der Familie und ihre biologische Rolle als Mutter: Frauen fühlen sich verantwortlicher für die eigene Gesundheit und die der Kinder. Überraschenderweise wurde jedoch in dem Beobachtungszeitraum von sechs Jahren lediglich eine Pränataldiagnostik für HK durchgeführt. Bei der genetischen Beratung von Risikopersonen kommt es niemals beim ersten

Beratungsgespräch zu einer Blutentnahme. Während des ersten Beratungsgesprächs werden die Risikopersonen, ebenso wie die erkrankten Personen, über die Erkrankung und die Konsequenzen der molekularen Diagnostik, besonders der Prädiktivdiagnostik, informiert. Es wird ihnen ein genügend großer Zeitraum (nach den nationalen und internationalen Richtlinien mindestens ein Monat) für weitere Entscheidungen eingeräumt. Ein Teil der Risikopersonen hat danach die genetische Beratung (noch) nicht wieder aufgesucht, ein anderer Teil bat um weitere Gespräche über die eigene Befindlichkeit, die sozialen Auswirkungen innerhalb der Familien (Geschwister, Eltern, Kinder) und im Freundes-, Bekannten- und Kollegenkreis und über rechtliche Aspekte bezüglich des Arbeitsverhältnisses und der Sozial- und Lebensversicherungen, aber auch über ethische Fragen zur genetischen Diagnostik im allgemeinen, Prädiktiv- und Pränataldiagnostik im besonderen. Diese Fragen werden auch mit den erkrankten Personen erörtert, bei denen die DNA-Diagnostik differentialdiagnostisch zur Anwendung kommen soll. Erst nach diesen umfassenden Informationen und nach der Zustimmung durch den Patienten oder/und die Risikoperson (sogenannter „informed consent“) erfolgt die Blutentnahme.

Werden die meisten Patienten zur genetischen Beratung und Diagnostik überwiesen, kommen fast alle Risikopersonen ohne Überweisung. Sie sind durch einen gut funktionierenden Informationsfluss innerhalb der Familie meist schon angemessen auf ihre Situation vorbereitet. Obwohl allen Ratsuchenden, erkrankten und Risikopersonen, sowohl eine professionelle psychotherapeutische Begleitung als auch der Kontakt zu Selbsthilfeorganisationen angeboten wird, wird dieses Angebot von vielen ausgeschlagen, wohingegen die Begleitung und Unterstützung durch eine Person des Vertrauens, meistens durch den Partner/die Partnerin, eher akzeptiert wird. Die Erfahrung des

Autors ist es, dass in der Bevölkerung „Psychologie“ und „Psychotherapie“ häufig mit gestörten Geistesfunktionen im Sinne von „Psychiatrie“ gleichgesetzt werden. Hier ergibt sich ein großes Feld für die Öffentlichkeitsarbeit derjenigen Wissenschaften, die sich mit psychischen Prozessen beschäftigen. Andererseits ist es auch nicht jedem Menschen gegeben, innerhalb einer Selbsthilfegruppe aus der Anonymität herauszutreten. Diese individuellen Besonderheiten sind in der genetischen Beratung zu berücksichtigen und es ist einfühlsam auf die jeweilige Persönlichkeit einzugehen. In diesem Zusammenhang spielen sowohl der genetische Berater als auch die Begleitpersonen im Prozess sowohl der eigenen Krank-

heitsverarbeitung als auch der Verarbeitung des Risikos einer eigenen Erkrankung (Coping) eine wichtige Rolle (Kreuz, 1999; Müller, Kreuz 1998).

Adressen der Selbsthilfeorganisationen:

**Deutsche Huntington-Hilfe (DHH)**  
**Länderverband Mitteldeutschland e.V.**,  
c/o Heinz-Jürgen Brosig,  
Burchardstraße 21 a, 39114 Magdeburg,  
Tel.: 0391/8869701

Kontakte zu den Regionalgruppen in Halle, Leipzig, Erfurt, Dresden über den Autor oder  
Frau Gabriele Schröder,  
Lerchenfeldstraße 3, 06110 Halle/S.,  
Tel.: 03 45/2 94 00 36

**Deutsche Heredo-Ataxie-Gesellschaft (DHAG) - Bundesverband e.V.**,  
Haußmannstraße 6, 70188 Stuttgart,  
Tel.: 07 11/21 55-1 14,  
Fax: 07 11/21 55-2 14

Kontakte zu den Regionalgruppen in Sachsen-Anhalt und Sachsen über den Autor oder  
Frau Martina Hanke,  
Bahnhofstraße 11, 01705 Freital,  
Tel./Fax 03 51/6 44 17 42

Anschrift des Verfassers:  
OA Dr. med. Friedmar R. Kreuz  
Medizinische Fakultät „Carl Gustav Carus“ der  
Technischen Universität Dresden  
Institut für Klinische Genetik  
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden  
Tel.: 0351/458-4277; Fax: -4316  
E-mail: friedmar.kreuz@mailbox.tu-dresden.d