

# Tödlicher Tanz

»Veitstanz« nannten die mittelalterlichen Ärzte jenes seltsame Leiden, das qualvoll endet. Ausgelöst wird die Modellkrankheit Morbus Huntington durch eine einzige Mutation.



VON JÜRGEN ANDRICH  
UND JÖRG T. EPPLEN

Laut scheppernd fällt die Tasse auf den Boden. Ist das jetzt schon ein erstes Alarmzeichen? Wie die Telefonnummer seiner Schwester, die Martin partout nicht einfallen will, obwohl sie doch fast täglich miteinander telefonieren? Oder wie neulich, als Martin schier explodierte, weil ihn ein Autofahrer geschnitten hatte?

Was andere als bedeutungslose Ungeschicklichkeit, harmlose Vergesslichkeit oder stressbedingte Überreaktion empfinden, bedeutet für den 48-jährigen Spediteur eine Katastrophe. Schon seit Jahren beobachtet er sich und seine Geschwister akribisch. Jedes kleine Missgeschick, jede Erinnerungslücke wurde so zur erdrückenden Last. Schließlich ertrug er die Unsicherheit nicht mehr und entschloss sich zum Test. Was Martin seit seiner Kindheit fürchtete, ist jetzt zur schrecklichen Gewissheit geworden. Er wird in den nächsten Jahren an der Krankheit leiden, an der schon seine Mutter, sein Onkel und sein Großvater gestorben sind: Morbus Huntington.

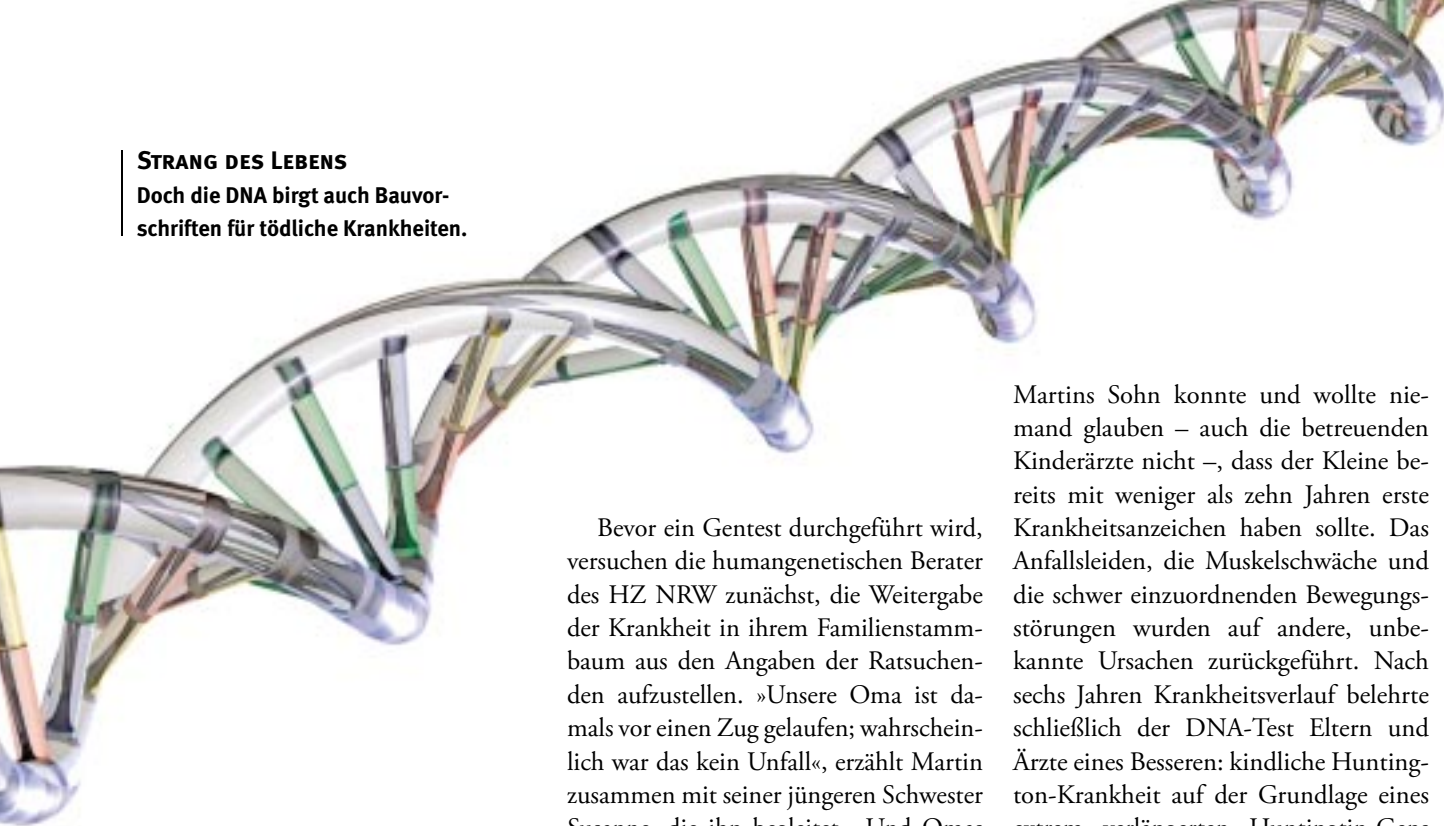
Die Huntington'sche Krankheit – auch unter dem Namen »erblicher Veitstanz« bekannt – ist eine seltene Erbkrankheit, bei der bestimmte Hirnareale

fortschreitend zerstört werden. Sie führt unweigerlich zum Tod. Seitdem die auslösende Genmutation 1993 entdeckt wurde, hat sich die Situation für die Risikogruppe dramatisch verändert: Nach Erreichen der Volljährigkeit kann sich jeder testen lassen und damit Jahre oder Jahrzehnte, bevor die ersten Symptome auftreten, Gewissheit erlangen, ob er irgendwann an Morbus Huntington erkrankt. Denn dieser Gentest liefert ein Ergebnis ohne Wenn und Aber – jeder Mutationsträger wird früher oder später der Krankheit zum Opfer fallen.

Der DNA-Test ist deshalb so zuverlässig, weil die Krankheit durch einen einzigen Erbfaktor ausgelöst wird: Das Gen Huntingtin auf Chromosom Nummer 4 ist bei Huntington-Patienten ein wenig länger als bei Gesunden. Typischerweise folgen bei diesem Gen die DNA-Bausteine Cytosin, Adenin und Guanin mehrfach aufeinander. Dieser CAG-Block repräsentiert die Aminosäure Glutamin. Je öfter die Kombination CAG in der DNA auftaucht, umso zahl-

## STRANG DES LEBENS

Doch die DNA birgt auch Bauvorschriften für tödliche Krankheiten.



reicher wird Glutamin in das Genprodukt – das gleichnamige Protein Huntingtin – eingebaut. Im gesunden Gen wiederholt sich der CAG-Block 10- bis 30-mal. Tritt er jedoch mehr als 37-mal auf (siehe Bild S. 37), dann verändern sich die Eigenschaften des Huntingtin-Proteins entscheidend: Je größer die Zahl der CAG-Wiederholungen in der DNA, je länger also die Glutaminsäurekette im Protein, desto früher wird die Huntington-Krankheit ausbrechen und desto schwerer ist ihr Verlauf.

Auch bei Martin bestätigt der Gentest den schrecklichen Verdacht. Doch trotz der bedrückenden Gewissheit blickt er nach vorn und lässt sich im Huntington-Zentrum Nordrhein-Westfalen der Ruhr-Universität Bochum (HZ NRW) beraten. Hier werden mehr als 600 Huntington-Familien betreut. »Ich nehme dieses Schicksal bewusst an«, betont er und fragt: »Was kann ich bereits jetzt für später tun?« Das Beraterteam bespricht mit Martin die Einzelheiten der Erkrankung und spielt verschiedene Möglichkeiten durch. Da die Krankheit dominant vererbt wird – bereits die von einem Elternteil erworbene Mutation löst das Leiden aus –, lassen sich für blutsverwandte Familienmitglieder je nach Verwandtschaftsgrad exakte Risikoziffern benennen: 50 Prozent für die Kinder, 25 Prozent für die folgende Generation.

Bevor ein Gentest durchgeführt wird, versuchen die humangenetischen Berater des HZ NRW zunächst, die Weitergabe der Krankheit in ihrem Familienstammbaum aus den Angaben der Ratsuchenden aufzustellen. »Unsere Oma ist damals vor einen Zug gelaufen; wahrscheinlich war das kein Unfall«, erzählt Martin zusammen mit seiner jüngeren Schwester Susanne, die ihn begleitet. »Und Omas Vater, unser Uropa, war im Alter etwas merkwürdig geworden.« Martins Mutter war eindeutig an Morbus Huntington erkrankt; allerdings konnte damals die Diagnose noch nicht molekulargenetisch gesichert werden. Martin und seine Schwester wagten schließlich den Test, um die Ungewissheit zu beseitigen – auch wegen ihrer weiteren Berufs- und Lebensplanung. Susanne ist ebenfalls Mutationsträgerin.

### TODSICHERES ERGEBNIS

Ihre anderen Geschwister wollen bis jetzt keine vorhersagende Untersuchung – aus gutem Grund: Das Testergebnis macht aus körperlich Gesunden zukünftig Kranke. Ein DNA-Test will also gut überlegt sein, denn das Wissen um die genetische Veranlagung kann keinesfalls wieder rückgängig gemacht werden.

Martin zeigt bereits erste Symptome, wie plötzliche Zuckungen in Armen und Beinen. Susanne blieb bisher beschwerdefrei, sie fragt sich allerdings, ob bereits vermeintlich harmlose Anzeichen aufgetaucht sind, die sie selbst gar nicht bemerkt hat. Typischerweise tritt die Krankheit zwischen dem 35. und dem 45. Lebensjahr auf, wobei das Leiden auch unter nahen Verwandten sehr unterschiedlich verlaufen kann. So erkranken selbst Geschwister in verschiedenem Lebensalter an Morbus Huntington. Bei

Martins Sohn konnte und wollte niemand glauben – auch die betreuenden Kinderärzte nicht –, dass der Kleine bereits mit weniger als zehn Jahren erste Krankheitsanzeichen haben sollte. Das Anfallsleiden, die Muskelschwäche und die schwer einzuordnenden Bewegungsstörungen wurden auf andere, unbekannte Ursachen zurückgeführt. Nach sechs Jahren Krankheitsverlauf belehrte schließlich der DNA-Test Eltern und Ärzte eines Besseren: kindliche Huntington-Krankheit auf der Grundlage eines extrem verlängerten Huntingtin-Gens mit uncharakteristischem Verlauf.

Doch warum schlägt die Krankheit in so unterschiedlichen Lebensphasen zu? Durch genetische Untersuchungen an Huntington-Patienten konnten wir inzwischen nachweisen, dass neben der eigentlichen Mutation im Huntingtin-Gen auch andere Erbfaktoren eine wichtige Rolle spielen. So gibt es im Gehirn verschiedene Variationen so genannter Rezeptorproteine, die den Botenstoff Glutamat binden und damit die Informationsweiterleitung zwischen den Nervenzellen sicherstellen. Und je nach Variante dieser Rezeptoren bricht die Krankheit früher oder später aus.

Bekannt ist das Leiden schon seit Jahrhunderten. Im Mittelalter pilgerten die »Tanzwütigen« in der Hoffnung auf Heilung zur Veitskapelle bei Ulm – und gaben der Krankheit damit ihren Namen: »Chorea Sancti Viti« oder »Veitstanz«. Dass es sich um eine Erbkrankheit handelt, erkannte 1872 der junge amerikanische Nervenarzt George Huntington (1851–1916). Zusammen mit seinem Vater hatte er das Schicksal einer betroffenen Familie auf Long Island verfolgt und konnte die Erkrankung von der »Chorea minor«, einer Streptokokkeninfektion mit ähnlichen Symptomen, klar unterscheiden. Die von Huntington beschriebene klinische Trias – Erbllichkeit, Neigung zu psychischen Auffällig-

▷ keiten und das Auftreten im Erwachsenenalter – gilt auch heute noch als typisch für das nach ihm benannte Leiden.

Das ursprünglich namensgebende Symptom (*chorea*; griechisch: Tanz) bezieht sich auf die »tänzelnden«, überschießenden Bewegungen der Gliedmaßen als häufigstes und auffälligstes Erscheinungsbild. Die Patienten versuchen zu Beginn, das ruckartige Zucken als Verlegenheitsbewegung, Kopfnicken oder Schulterzucken zu verstecken oder in willkürliche Bewegungen einzubetten. Doch nach und nach gerät die Muskulatur außer Kontrolle. Es kommt zu plötzlichen Grimassen; Sprechen und Schlucken fallen immer schwerer. Im späteren Stadium verlangsamen sich die Bewegungsabläufe; ein erhöhter Muskeltonus bewirkt ein minuten- bis stundenlanges Verharren der Gliedmaßen in einer schmerzhaften Fehlstellung. Die vielfältigen, weit über das »Tanzen« hinausgehenden Symptome haben dazu geführt, dass die Krankheit heute nicht mehr als »Chorea Huntington«, sondern als »Morbus Huntington« bezeichnet wird.

Schwere psychische Störungen, die den motorischen Symptomen um Jahre, manchmal um Jahrzehnte vorausgehen können, gelten ebenfalls als charakteristisch. Die Krankheit selbst kann wiederholt schwermütige Episoden auslösen – aber auch die enorme Belastung der Pati-

enten durch ein positives Testergebnis kann in Stimmungsschwankungen münden. Häufig nehmen die Angehörigen eine Wesensveränderung der Betroffenen wahr: Sie verhalten sich paranoid, tyrannisieren ihre Umgebung mit unbegründeter Eifersucht oder reagieren auch in Bagatellsituationen unverhältnismäßig aggressiv.

### KATASTROPHALE AUSWIRKUNGEN

Nebensächlichkeiten thematisieren sie über Tage und Wochen, belasten damit die Familie und zerstören nicht selten alle sozialen Bindungen. Die kognitiven Fähigkeiten der Patienten schwinden, ihr Gedächtnis lässt nach, sie können sich immer schlechter konzentrieren. Das Leiden endet schließlich in schwerer Demenz mit völliger Hilflosigkeit. Die psychischen Störungen können sich schon früh katastrophal auf das Berufs- und Privatleben auswirken; Selbstmordversuche – mitunter von außergewöhnlicher Brutalität – bleiben nicht aus.

Dabei tritt die Erkrankung eigentlich selten auf: In ganz Europa werden etwa 45 000, in Nordamerika 30 000 Betroffene vermutet. In Deutschland ist ungefähr eine von 10 000 Personen erkrankt; doch es gibt mindestens 6000 bis 8000 weitere Anlageträger, wobei die Dunkelziffer beträchtlich sein dürfte: Soziale Stigmatisierung und nicht zuletzt die Er-

fahrungen aus dem Euthanasiewahn während der NS-Zeit bewirken, dass in vielen Familien Stillschweigen über schwere Erbkrankheiten bewahrt wird – oft mit verheerenden Folgen für die nachfolgende Generation.

Doch trotz ihrer Seltenheit gilt die Huntington'sche Krankheit als Modellfall für viele andere neurodegenerative Erkrankungen – darunter auch so häufige und bekannte wie Morbus Parkinson oder Alzheimer-Demenz. Denn in den zwölf Jahren seit der Entdeckung des Huntingtin-Gens konnten Wissenschaftler beispielhafte Erkenntnisse über die Mechanismen gewinnen, die zur Zerstörung von Nervenzellen führen. Da das Huntingtin-Protein der einzige Auslöser der Krankheit ist, bietet es sich für die Erforschung der krankheitsauslösenden Vorgänge besonders an.

Huntingtin ist kein per se »böses« Protein. Bei Wirbeltieren scheint es für die Embryonalentwicklung unverzichtbar zu sein, denn so genannte Knock-out-Mäuse, denen das Gen Huntingtin fehlt, sterben bereits als Embryo. Das krankhaft verlängerte Huntingtin-Protein allerdings bindet vermutlich an andere Eiweiße, die für die Zelle zum Überleben wichtig sind, und beeinträchtigt so deren Funktion.

Betroffen davon sind beispielsweise so genannte Transkriptionsregulatoren – Proteine, die ein geordnetes Ablesen der genetischen Information sicherstellen. Wenn nun Huntingtin mit seiner verlängerten Polyglutaminkette an solche Transkriptionsregulatoren bindet, wird die genetische Aktivität der Zelle empfindlich gestört; die Regelung der Proteinsynthese bricht zusammen.

So sitzen in den Synapsen, den Verbindungsstellen der Nervenzellen, bestimmte Proteine, die Neurotransmitter wie Glutamat entfernen. Fehlen nun auf Grund einer gestörten Proteinsynthese diese Eiweiße, dann verbleibt Glutamat in der Synapse und erregt ständig die nachgeschaltete Zelle, die dadurch schließlich geschädigt wird. Tierversuche konnten dieses so genannte Exitotoxizitätsmodell bestätigen: Die Nervenzellen von Mäusen starben ab, nachdem den Tieren Chinolinsäure, die wie Glutamat wirkt, gespritzt wurde. Die Nager zeig-

### AUF EINEN BLICK

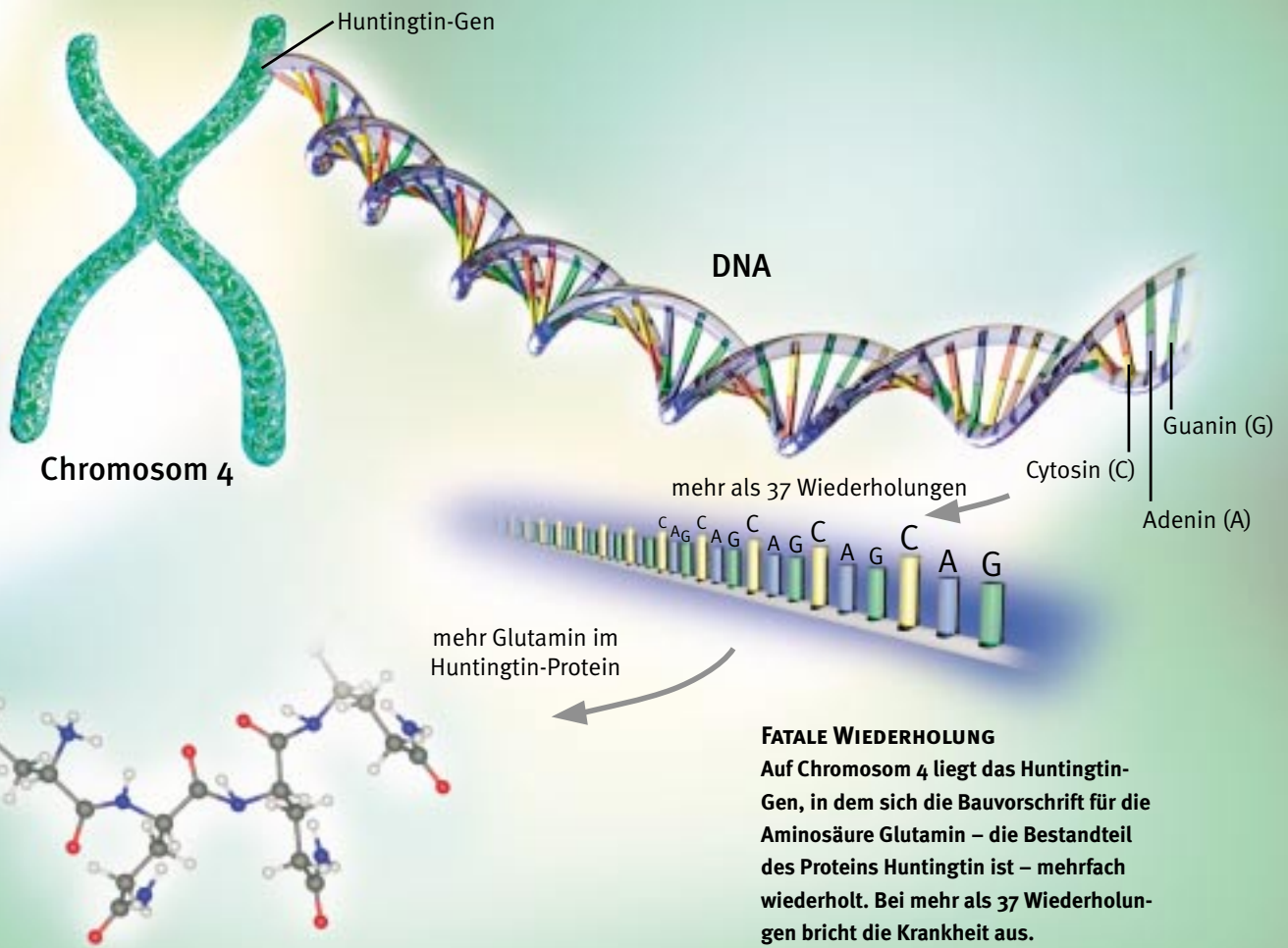
#### Die dramatischen Folgen eines stotternden Gens

**1** Morbus Huntington – auch erblicher Veitstanz genannt – ist eine neurologische Erbkrankheit mit schweren körperlichen und geistigen Störungen. Sie bricht fast immer im mittleren Lebensalter aus und verläuft in jedem Fall tödlich. Einer von 10 000 Menschen ist betroffen.

**2** Eine Mutation im Chromosom 4 löst die Erkrankung aus: Im Protein Huntingtin wird die Aminosäure Glutamin vielfach hintereinander eingebaut. Wer die Mutation geerbt hat, was ein DNA-Test nachweisen kann, wird mit Sicherheit erkranken.

**3** Welche Rolle Huntingtin spielt, ist noch unbekannt. Vermutlich bindet das krankhaft verlängerte Protein an andere Eiweiße und stört damit deren Aktivität.

**4** Mit verschiedenen Medikamenten versuchen Mediziner, das Absterben der Nervenzellen im Gehirn zu verzögern. Heilbar ist die Krankheit bislang jedoch nicht.



ten die für die Huntington-Krankheit typischen Symptome.

Es mehren sich inzwischen die Hinweise darauf, dass Huntingtin an der Kommunikation der Nervenzellen beteiligt ist. Denn ein an Huntingtin gebundenes Protein namens HIP1 (Huntingtin-Interacting Protein 1) regelt zusammen mit anderen, in der Zellmembran sitzenden Proteinen die Ausschüttung sowie die Wiederaufnahme zellulärer Botenstoffe. Das krankhaft veränderte Huntingtin-Protein kann wegen seiner verlängerten Polyglutaminkette nicht mehr richtig an HIP1 binden – mit fatalen Konsequenzen: Das jetzt freie HIP1 bildet zusammen mit dem Protein HIP-PI (HIP-Protein Interactor) einen Komplex, der eine Enzymkaskade in Gang setzt. Über mehrere Zwischenschritte aktiviert er so genannte Caspasen, die ihrerseits den programmierten Zelltod einleiten, die Apoptose. Die ausgelöste Kaskade treibt damit die Nervenzelle in den »Suizid«.

Durch die verlängerte Polyglutamin-kette ist das veränderte Huntingtin falsch

gefaltet. Hier greifen nun bestimmte Enzyme – so genannte Chaperone – ein, die als »Anstandsdamen« die Aufgabe haben, fehlgefaltete Proteine zu reparieren oder zu eliminieren. Dazu transportieren sie die geschädigten Eiweiße in den Zellkern, um sie dort abzubauen.

### GESTÖRTE KOMMUNIKATION

Tatsächlich lassen sich in Zellkernen geschädigter Neurone Einschlusskörperchen nachweisen, die Bruchstücke des mutierten Huntingtins enthalten. Im Verlauf der Krankheit nimmt die Zahl dieser Eiweißklumpen zu, die schließlich auch außerhalb des Zellkerns zu finden sind. Ob nun diese Klumpen selbst die Krankheit auslösen oder ob es sich hier um einen verzweifelten, aber letztlich gescheiterten Versuch der Zelle handelt, die gelösten Eiweißfragmente zu beseitigen, bleibt weiter rätselhaft.

Eine andere Theorie geht davon aus, dass das falsch gefaltete Huntingtin den Energiestoffwechsel der Nervenzelle stört. Denn es zeigte sich, dass verschiedene Glieder der Atmungskette in den

Mitochondrien, den »Kraftwerken der Zelle«, nicht mehr richtig funktionieren. Der dadurch ausgelöste Energiemangel führt schließlich zum Tod der Zelle.

Was kann man nun gegen diese fatalen Zerstörungen tun? Die Antwort klingt ernüchternd: wenig. Denn die bisherigen medikamentösen Therapiemöglichkeiten beschränken sich auf die Bekämpfung der Symptome. So setzen Neurologen gegen die Bewegungsstörungen so genannte Neuroleptika ein, wie die sonst in Deutschland nur selten verschriebenen Wirkstoffe Tiaprid und Tetrabenazin. Ursprünglich zur Behandlung schizophrener Psychosen entwickelt, können sie als eigentlich unerwünschte Nebenwirkung die Bewegungsfähigkeit der Patienten einschränken – ein Effekt, der bei Huntington-Betroffenen gewollt ist.

Die psychischen Störungen ihrer Patienten versuchen die Ärzte mit Antidepressiva, Sedativa oder antipsychotischen Neuroleptika zu bekämpfen. Gegen die geistigen Leistungseinbußen gibt es bislang noch kein wirksames Mittel. ▷

▷ Inzwischen versuchen mehrere Arbeitsgruppen weltweit, das Übel an der Wurzel zu packen: Sie fahnden nach Wirkstoffen, die den Untergang der Neurone verlangsamen oder sogar ganz stoppen sollen. Ein Beispiel für solche neuroprotektiven Substanzen sind die so genannten Glutamatrezeptor-Antagonisten, welche die Freisetzung des Boten-

Leber und in den Nieren gebildete Kreatin als Energiespeicher im Muskel und Gehirn dient. Auch hier verliefen Tierversuche erfolgreich; der aufwändigere Nachweis der Wirksamkeit beim Menschen steht aus. Und schließlich werden auch noch Tumormedikamente wie Phenylbutyrat getestet, welche die Protein-synthese, die durch das krankhaft verän-

Für Martin gibt es somit noch immer keine Substanz, die das gnadenlose Fortschreiten seiner Krankheit unterbindet. Aber noch nie zuvor eröffnen sich in der Erforschung dieses schweren Leidens so viele neue Ansätze. Die europäischen Forscher und Kliniker rüsten sich für groß angelegte Studien und haben sich inzwischen zum Euro Huntington's Disease Network zusammengeschlossen, um Informationen besser austauschen und größere Untersuchungen koordinieren zu können. Sehr viele Risikopersonen und Betroffene sind bereit, an solchen Studien teilzunehmen – ohne sie wäre das Ziel nicht zu erreichen. Vielleicht findet sich hier auch für Martin ein Weg, offensiver mit seiner Erkrankung umzugehen. ◀

## Der DNA-Test liefert ein Ergebnis ohne Wenn und Aber: Jeder Mutationsträger wird früher oder später der Krankheit zum Opfer fallen

stoffs Glutamat beeinflussen. So hat sich der Wirkstoff Riluzol bei einer anderen schweren und sehr schnell verlaufenden Erkrankung des Nervensystems, der amyotrophen Lateralsklerose, bereits bewährt. Das Mittel wird zurzeit in einer europaweiten Studien mit 450 Huntington-Patienten klinisch getestet.

derte Huntingtin gestört ist, wieder in Gang bringen sollen.

Neben solche pharmakologischen Forschungen treten gentherapeutische Versuche. So gelang es in diesem Jahr den Wissenschaftlern um Scott Harper von der University of Iowa, bei Mäusen das Ablesen des mutierten Huntingtins zu verhindern. Dabei spritzten die Forscher den Tieren kurze RNA-Schnipsel ins Gehirn, die genau auf die RNA-Bauanleitung für das krankhaft veränderte Huntingtin-Protein passten und diese damit blockierten. Tatsächlich stellten die Nager daraufhin weniger der krank machenden Proteinvariante her – die Produktion der gesunden Huntingtin-Form blieb unbeeinflusst.

### SÜSSE LINDERUNG

Hoffnungen weckt auch ein Antibiotikum, das ursprünglich gegen Akne eingesetzt wurde: Minocyclin. Wie sich zeigte, hemmt es die Caspasen, also jene Enzyme, die das Absterben der Nervenzellen auslösen. Die Arbeitsgruppe von Robert Friedlander von der Harvard Medical School in Boston konnte 2003 mit dem Aknemittel bei Mäusen tatsächlich das Fortschreiten der Huntington-Symptome unterbinden.

Weitere Hoffnungen setzen Forscher auf Stammzellen. Im Jahr 2000 implantierten Anne-Catherin Bachoud-Levi vom Centre Hospitalier Universitaire Henri Mondor in Créteil und ihre Kollegen Huntington-Patienten neuronale Stammzellen aus abgetriebenen Föten, in der Hoffnung, dass diese die zerstörten Hirnzellen ersetzen. Drei Jahre später unternahm die Wissenschaftler um Robert Hauser von der University of South Florida in Tampa einen ähnlichen Versuch. Bei einigen Patienten sprach die Therapie tatsächlich an. Bei anderen jedoch traten Hirnblutungen auf, sodass sich die Beschwerden sogar verschlimmerten. Alle Patienten mussten mit zusätzlichen Medikamenten die Abstoßung der fremden Zellen verhindern. Und wie sich die Behandlung langfristig auswirkt, ist noch völlig unklar.

Andere Substanzen wiederum sollen das Verklumpen der Huntingtin-Proteine verhindern. »Süße Linderung« verspricht beispielsweise Trehalose: Forscher um Motomasa Tanaka vom japanischen Riken-Institut in Wako konnten im vergangenen Jahr mit dem in Wüstenpflanzen vorkommenden Zucker die Proteinverklumpung hemmen und den Beginn der Krankheit – wiederum bei Mäusen – hinauszögern.

Mit körpereigenen Substanzen wie Coenzym Q und Kreatin versuchen Mediziner außerdem in den veränderten Energiestoffwechsel der Zellen einzugreifen. Das fast überall vorkommende Coenzym Q fängt als Antioxidans freie Sauerstoffradikale ab, während das in der

Die Mediziner **JÜRGEN ANDRICH** und **JÖRG T. EPPLEN** forschen am Huntington-Zentrum NRW in der Neurologischen Klinik der Ruhr-Universität Bochum im St.-Josef-Hospital.

#### Literaturtipps

**Arning, L. et al.:** *NR2A and NR2B Receptor Gene Variations Modify Age at Onset in Huntington Disease.* In: *Neurogenetics* 6(1), 2005, S. 25–28.

**Harper, S. Q. et al.:** *RNA Interference Improves Motor and Neuropathological Abnormalities in a Huntington's Disease Mouse Model.* In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 102(16), 2005, S. 5820–5825.

**Tanaka, M. et al.:** *Trehalose Alleviates Polyglutamine-Mediated Pathology in a Mouse Model of Huntington Disease.* In: *Nature Medicine* 10, 2004, S. 148–154.

**Wang, X. et al.:** *Minocycline Inhibits Caspase-Independent and -Dependent Mitochondrial Cell Death Pathways in Models of Huntington's Disease.* In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100(18), 2003, S. 10483–10487.

#### Weblinks

[www.dhh-ev.de](http://www.dhh-ev.de)  
Deutsche Huntington-Hilfe

[www.euro-hd.net](http://www.euro-hd.net)  
Euro Huntington's Disease Network