

Genetische Krankheiten beim Erwachsenen¹

Hansjakob Müller, Patrick Imhasly, Margrit Leuthold

Die Ärztin oder der Arzt ist mit einem breiten Spektrum von Erbkrankheiten konfrontiert, die sich erst beim Erwachsenen zeigen. Oft haben diese Krankheiten eine Geschichte innerhalb der Familie des Patienten. Neben Chorea Huntington gehören mehrere familiäre Formen von Alzheimer, von rheumatischen Erkrankungen, von Brustkrebs oder Dickdarmkrebs (HNPCC, hereditary non-polyposis colorectal cancer) dazu. Weitere Beispiele sind die familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP), genetisch bedingte Arrhythmien des Herzens sowie die polyzystische Nierenkrankung.

Alle diese Krankheiten entstehen dadurch, dass einzelne Erbanlagen durch Mutationen verändert sind. Mit Hilfe molekulargenetischer Tests lassen sich solche Mutationen feststellen. Man spricht dann von *präsymptomatischer, präklinischer oder prädiktiver genetischer Diagnostik*, weil die Anlageträger identifiziert werden können, noch bevor die Krankheit ausgebrochen ist. Der Sinn solcher vorausschauender Untersuchungen besteht darin, mit Hilfe medizinischer Massnahmen die Lebensqualität und die Lebenserwartung der Betroffenen zu verbessern. Ausserdem soll ihnen ermöglicht werden, ihre Lebens- und Familienplanung auf ihre Veranlagung abzustimmen.

Prädiktive Gentests müssen hohe Ansprüche erfüllen. Sie dürfen nur dann durchgeführt werden, wenn der Test eine Krankheitsanlage zuverlässig nachweist und diese für das Auftreten der Krankheit verantwortlich ist. Die klinischen Folgen einer Veranlagung sollten vorhersehbar sein, ebenso müssen sich sinnvolle medizinische Massnahmen ableiten lassen, wenn ein Testergebnis nicht normal ausfällt.

Chorea Huntington

Die 1872 von George Huntington beschriebene autosomal-dominant vererbte, unaufhaltsam fortschreitende neurodegenerative Erkrankung (Chorea Huntington, auch Veitstanz genannt) betrifft etwa einen von 10 000 Menschen und tritt oft im Alter von 40–60 Jahren auf. Die der Krankheit zugrunde liegende Mutation im so genannten *Huntingtin*-Gen wurde bereits 1993 entdeckt. Dabei wird die Abfolge eines CAG-Triplets – es kodiert für die Aminosäure Glutamin – statt bis zu 35mal bis zu 250mal hintereinander wiederholt. Dadurch enthält das gebildete Huntingtin-Eiweiss ein überlanges Segment aus Glutamin. Einerseits wirkt dieses abnorme Protein für bestimmte Nervenzellen toxisch. An-

dererseits wird dadurch im Gehirn die Produktion eines bestimmten Wachstumsfaktors nicht mehr angeregt. Die betroffenen Menschen verlieren in der Folge sämtliche motorischen und intellektuellen Fähigkeiten. Es kommt zu schweren Wesensveränderungen wie Aggressivität und Autismus, depressiver Verstimmung und Demenz.

Die CAG-Triplettexpansion kann lange vor den ersten Symptomen molekulargenetisch nachgewiesen werden. Der Gentest lässt aber für den einzelnen Probanden nur begrenzt Aussagen über Krankheitsbeginn und Verlauf zu. Hinzu kommt, dass die Krankheit letztlich noch unheilbar ist und Medikamente bestenfalls die Symptome zu dämpfen vermögen. Immerhin lassen sich die Lebensumstände gerade während der ersten Phase der Krankheit entscheidend verbessern und dadurch Lebensqualität gewinnen. Auch kann die wichtige Betreuung der Familienangehörigen, speziell der Partnerin oder des Partners, rechtzeitig einsetzen.

Letztlich kann nur jeder Mensch, in dessen Familie Chorea Huntington gehäuft auftritt, selbst entscheiden, was belastender ist: die Ungewissheit über oder das Wissen um sein Schicksal. Um so wichtiger ist eine einfühlsame Aufklärung und Beratung durch den medizinischen Genetiker. Die Erfahrung zeigt, dass rund die Hälfte der Angehörigen einer Familie mit Huntington-Erkrankungen im Rahmen einer genetischen Beratung eine Untersuchung ihres Erbguts wünscht.

Tumorerkrankungen

Anders ist die Ausgangslage bei einem Gentest auf bestimmte erbliche Krebserkrankungen: Werden die mutierten Gene bei Risikopersonen früh genug erkannt, lässt sich das Fortschreiten der Krankheit in ein unheilbares Stadium dank systematischer Überwachung häufig verhindern. Zwar machen der erbliche Dickdarmkrebs und der erbliche Brustkrebs nur rund fünf Prozent dieser Krebsformen aus. Dennoch gehören beide autosomal-dominant vererbten Tumorerkrankungen zu den häufigsten Erbkrankheiten überhaupt.

Veranlagungen für Tumorerkrankungen führen dazu, dass mehrere Personen in einer Familie –

¹ Dieser Artikel gehört zu einer Serie, die aus der Broschüre «Genetische Untersuchungen im medizinischen Alltag» der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften stammt. Die Broschüre kann bestellt werden unter mail@samw.ch.

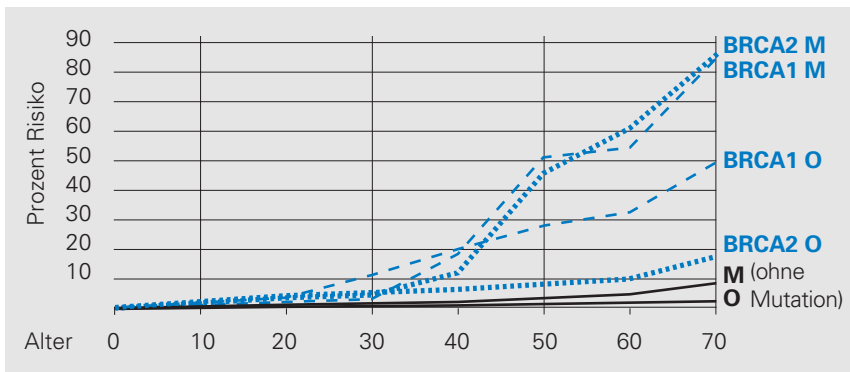


Abbildung 1. Risiko für Mamma- (M) und Ovarialkarzinom (O). Vergleich von Trägerinnen einer BRCA1/2-Mutation und der Durchschnittsbevölkerung (schwarz).

häufig auffällig früh und öfters mehrfach – am gleichen oder einem assoziiert auftretenden Tumor erkranken. Der Veranlagung für Dickdarmkrebs ohne vorausgehende generalisierte Polypose (HNPCC) liegen Mutationen mehrerer Gene des sogenannten «Mismatch»-Reparatursystems zugrunde, die für die Stabilität unseres Erbgutes verantwortlich sind. Bei HNPCC ist der Gentest nach der Pubertät angezeigt. Für Anlageträger werden Darmspiegelungen ab dem 20. bis 25. Lebensjahr in Abständen von einem bis zwei Jahren empfohlen. Auch die Gebärmutter, die Eierstöcke, die Gallen- und Harnwege müssen überwacht werden, da sie ebenfalls gefährdet sind.

Im Falle der *familiären adenomatösen Polypose (FAP)* ist ein Gentest jedoch bereits ab dem 10. Lebensjahr angezeigt. Hier geht der eigentlichen Karzinomerkrankung die Bildung von zahlreichen, gutartigen Polypen im Dick- und Mastdarm voraus. Angehörige, welche die Veranlagung nicht aufweisen, haben das Tumorerkrankungsrisiko der Gesamtbevölkerung. Bei ihnen erübrigt sich das enge Überwachungsregime. Für Anlageträger stellt sich aber die Frage nach einem rechtzeitigen chirurgischen Eingriff zur Entfernung des krebgefährdeten Dickdarms. Der Brustkrebsveranlagung liegen Mutationen

mehrerer Gene zugrunde. Am bekanntesten und bedeutsamsten sind solche des *BRCA1*- und des *BRCA2*-Gens; beide prädisponieren auch zu Eierstockkrebs (Abb. 1). Männer mit einer *BRCA1*-Mutation haben ein etwa dreifach erhöhtes Risiko, an Prostatakrebs zu erkranken. Personen mit einer *BRCA2*-Mutation erkranken ebenfalls häufiger an Prostatakarzinomen, aber auch an einer ganzen Reihe weiterer Neubildungen wie solche der Bauchspeicheldrüse, des Kehlkopfs, des Magendarmtrakts, des blutbildenden Systems sowie an Melanomen. *BRCA2*-Mutationen sind mit einem Risiko von 6% für Brustkrebs bei Männern verbunden.

Fällt der Gentest positiv aus, könnten Früherkennungsmassnahmen wie regelmässige Selbstkontrolle der Brust durch Abtasten oder der Einsatz bildgebender Verfahren (Mammographie) besonders engmaschig erfolgen, dies in der Hoffnung, dass eine frühe Erkennung die Heilungschancen entscheidend verbessert. Denkbar ist auch eine medikamentöse Dauerbehandlung zum Beispiel mit dem Antiöstrogen Tamoxifen. Die radikalste Massnahme besteht in einer vorbeugenden chirurgischen Entfernung der Brustdrüse, evtl. auch der Eierstöcke, noch bevor der Krebs aufgetreten ist.

Herzrhythmusstörungen

Zunehmend eingesetzt werden prädiktive genetische Untersuchungen bei Erwachsenen zur Erkennung von Herzrhythmusstörungen. So ist zum Beispiel das so genannte Lange-QT-Syndrom in den meisten Fällen eine vererbte Krankheit. Es handelt sich dabei um eine Krankheit des Herzes, die durch kurzzeitige Verluste des Bewusstseins charakterisiert ist. Selten kann es auch zu Krampfanfällen und plötzlichem Herztod kommen. Molekulargenetische Untersuchungen können dazu dienen, eine klinische Diagnose der Krankheit zu bestätigen, aber auch noch nicht betroffene Verwandte von Patienten auf eine Anlage hin zu untersuchen und vorbeugend zu behandeln.

Korrespondenz:
 Dr. Margrit Leuthold
 Schweizerische Akademie der
 Medizinischen Wissenschaften
 Petersplatz 13
 CH-4051 Basel
 mail@samw.ch