

HUNTINGTON BEI JUGENDLICHEN Meist beginnt der berüchtigte »Veitstanz« im mittleren Alter – doch manchmal trifft die tödliche neurodegenerative Erkrankung bereits Heranwachsende.

Vor ihrer Zeit

VON ELIE DOLGIN

Elli Hofmeister ist acht Jahre alt, als ihr die Schule zum ersten Mal Probleme bereitet. Nur ein Jahr später benötigt sie bereits jeden Abend Nachhilfe, um mit ihren Mitschülern Schritt zu halten. Ellis Familie führt ihre Probleme zuerst auf eine Lernschwäche zurück. Aber als das Mädchen im Alter von 13 Jahren anfängt zu humpeln und ihre Aussprache immer undeutlicher wird, »machte es klick«, sagt ihre Mutter, Camille Tulenchik.

Als sie mit Elli schwanger gewesen war, hatte Camille einen genetischen Berater aufgesucht. In der Familie von Ellis Vater waren mehrere Personen an Huntington erkrankt, und er wusste nicht, ob auch er eine mutierte Version des Huntingtin-Gens geerbt hatte; falls ja, hätte er diese mit 50-prozentiger Wahrscheinlichkeit an Elli weitergegeben. Selbst wenn Elli sich als Trägerin des Gens herausstellen würde, erklärte der Berater damals, würde sie wahrscheinlich erst in ihrer Lebensmitte Symptome entwickeln.

Als Ellis Beschwerden in ihren frühen Teenagerjahren zunehmen, beschließt Camille jedoch, sich nochmals genauer mit dem genetischen Risiko ihrer Tochter zu befassen. »Ich googlete Huntington, sah ›juvenile Form‹ und dachte: ›Oh nein‹.«



UNSER AUTOR

Elie Dolgin ist Wissenschaftsjournalist in Somerville, Massachusetts. Er schreibt vor allem über biomedizinische Forschung und Medikamentstudien.

George Huntington beschrieb die verheerende Krankheit, die heute seinen Namen trägt, erstmals 1872. In seinem Bericht gab er an, der »Veitstanz« manifestiere sich bei Betroffenen frühestens ab dem 30. Lebensjahr. Heute schätzen Neurologen allerdings, dass knapp zehn Prozent aller Huntingtonpatienten schon vor ihrem 25. Geburtstag erste Probleme entwickeln. Knapp fünf Prozent der Erkrankungen machen sich, wie bei Elli, sogar noch früher bemerkbar: Betroffene kämpfen dann bereits in ihrer Kindheit oder im Teenageralter mit Beschwerden (siehe »Ungleiche Verteilung«, S. 63).

Wann eine Person mit Huntington-Veranlagung erste Symptome zeigen wird, kann derzeit niemand sicher voraussagen. Ein Faktor beeinflusst das Erkrankungsalter aber maßgeblich: die Anzahl an Wiederholungen eines DNA-Basen-Tripletts – Cytosin-Adenin-Guanin, kurz CAG – an einer bestimmten Stelle im Huntingtin-Gen. Dieser Drei-Buchstaben-Kode dient bei der Umsetzung von Genen in Proteine als Einbauanleitung für die Aminosäure Glutamin. An einer Stelle im Huntingtin-Protein reißen sich mehr als ein Dutzend Glutaminmoleküle aneinander. Eine gesunde Version des Gens enthält dabei 35 oder weniger solcher »Triplet-Repeats«; ab 36 Glutaminmolekülen wird das Huntingtin-Protein zusehends instabil. Mit steigender Anzahl der Wiederholungen erhöht sich auch das Risiko, dass die Krankheit früher ausbricht. Ellis Huntingtin enthält eine Kette aus 65 Glutaminen. Das liegt weit über der Schwelle von 50 Wiederholungen, bei denen die juvenile Variante der Erkrankung (genannt »juvenile Huntington's disease«; kurz: JHD) häufiger auftritt.

Wenn bei einer Person eine große Zahl an Wiederholungen vorliegt, bedeutet das aber nicht automatisch, dass sie schon früh Anzeichen der Huntingtonkrank-



ACKERMAN + GRUBER

Elli Hofmeister war noch ein Kind, als sie die ersten Huntington-Symptome entwickelte. Für die nun 20-jährige Amerikanerin gibt es nur wenige Therapiemöglichkeiten.

heit zeigen wird. »Es muss noch andere Faktoren geben, die das Erkrankungsalter beeinflussen«, sagt Martha Nance, Direktorin der Huntington's Disease Clinic im Hennepin County Medical Center in Minneapolis, Minnesota. »Wir wissen nur nicht, welche das sind.«

Tatsächlich sind viele Fragen zu JHD noch unbeantwortet. Das liegt vor allem daran, dass bisher nur wenige Forscher die Krankheit bei jungen Menschen untersucht haben. Dies spiegelt sich auch in einer DNA-Mapping-Studie an Huntingtonpatienten wider, durchgeführt vom Genetic Modifiers of Huntington's Disease Consortium. Sie ist die größte ihrer Art, und Forscher wollten mit Hilfe tausender Patientendaten Gene finden, die mit dem Fortschreiten der Huntingtonkrankheit zusammenhängen. Allerdings sei Huntington nur bei 29 von den 4082 Teilnehmern der Studie vor dem 20. Lebensjahr diagnostiziert worden, erläutert der Neurogenetiker Jong-Min Lee, einer der Leiter des Konsortiums am Massachusetts General Hospital in Boston.

In den letzten Jahren hat das Interesse an JHD aber zugenommen. »JHD flog zu lange unter dem Radar von Forschern«, sagt Peg Nopoulos, Psychiaterin und Neurowissenschaftlerin an der University of Iowa. »Es ist

höchste Zeit, das zu ändern.« Nopoulos machte es sich zur Aufgabe, die unterschiedlichen Symptome von Kindern und Erwachsenen mit Huntington in einem Katalog zusammenzufassen. JHD-Patienten nennen Muskelsteifigkeit als häufige Beschwerde. Nur selten leiden sie unter ruckartigen und unwillkürlichen Bewegungen. Diese als »Chorea« bezeichneten Störungen treten somit vor allem bei erwachsenen Huntingtonpatienten auf. In seinen Befragungen erfuhr Nopoulos' Team zudem von einer Reihe weiterer JHD-Symptome, die bis dahin nirgendwo in der medizinischen Literatur aufgetaucht waren.

Wie die Forscher 2017 berichteten, hatten mehr als drei Viertel der befragten Patienten Ticks entwickelt. 69 Prozent beklagten Schmerzen, und etwa die Hälfte litt unter mäßigem bis schwerem Juckreiz. Diese Symptome tauchten bei Erwachsenen kaum auf, schienen aber bei Kindern mit JHD weit verbreitet zu sein. »Das deutet darauf hin, dass die Huntingtonkrankheit sich im Gehirn von Jugendlichen anders auswirkt als bei Erwachsenen«, sagt Nance, die an der Umfrage mitgearbeitet hat.

Die Forscher wollten diese neurologischen Unterschiede weiter ergründen. Dazu scannte Nopoulos das

Auf einen Blick: Früher Ausbruch

1 Huntington gilt gemeinhin als Krankheit mittleren Alters. Knapp ein Zehntel der Betroffenen entwickelt aber schon vor dem 25. Lebensjahr erste Symptome.

2 Diese reichen von Steifigkeit über Ticks und Juckreiz bis zu Schmerzen. Das für Huntington charakteristische Muskelzittern ist in der Patientengruppe hingegen selten.

3 Die Behandlung gestaltet sich schwierig. Es gibt keine einheitlichen Messverfahren, den Krankheitsverlauf betroffener Kinder zu dokumentieren, und auch gezielte Therapien fehlen bisher.

Gehirn von 25 Kindern mit JHD (einschließlich Elli) sowie von Hunderten gesunder junger Menschen mit einem Magnetresonanztomografen. Ein entscheidendes Merkmal der Huntingtonkrankheit ist, dass die Nervenzellen des Striatums – einer motorischen Kontrollregion im Zentrum des Gehirns – allmählich schrumpfen und sterben. Auch bei den Kindern mit JHD konnte die Wissenschaftlerin das beobachten. »Ihr Striatum ist komplett zerstört«, erklärt Nopoulos.

Die Scans zeigten zudem, dass eine weitere an Bewegungen beteiligte Hirnstruktur – das Kleinhirn – bei JHD-Patienten gewachsen war. Diese »pathologische Kompensation«, wie Nopoulos es nennt, könnte erklären, warum Jugendliche mit Huntington das Chorea-Stadium der Erkrankung überspringen und direkt zur bei Erwachsenen später auftretenden Steifheit übergehen. Im gesunden Gehirn steuert das Kleinhirn nämlich die Feinabstimmung von Bewegungsabläufen. Bei JHD gleicht es nun eventuell nicht einfach die fehlenden Signale vom Striatum aus, sondern schießt über das Ziel hinaus und bremst die Bewegung sogar.

Nopoulos präsentierte diese Ergebnisse im Februar 2018 auf der 13. Annual Huntington's Disease Therapeutics Conference. Auch Mahmoud Pouladi, ein Neurogenetiker an der National University of Singapore, stellte Daten über JHD vor. Seinem Team war es gelungen, Stammzelllinien von erkrankten Kindern dazu anzuregen, in einer Petrischale 3-D-Miniaturgehirne zu bilden. Normalerweise wird Huntington mit Neurodegeneration in Verbindung gebracht. Die Experimente mit Pouladis Organoiden deuten jedoch darauf hin, dass JHD darüber hinaus die Gehirnentwicklung beeinflusst – und je mehr CAG-Triplett-Wiederholungen im Huntington-Gen, desto abnormaler verläuft sie.

Auch mit Hilfe von gentechnisch veränderten Mäusen lassen sich die molekularen Grundlagen der JHD

erforschen – oder Behandlungen für die Erkrankung testen. Die Tiere werden dafür so gezüchtet, dass sie im Lauf ihres Lebens an Huntington erkranken. Nur wenige Wissenschaftler versuchen aber bisher gezielt JHD in den Nagern auszulösen. Laut Gillian Bates, einer molekularen Neurowissenschaftlerin am University College London, könnte die Forschergemeinschaft jedoch versehentlich genau das getan haben. »Alle unsere Mausmodelle sind Modelle der jugendlichen Form der Krankheit«, ist Bates überzeugt.

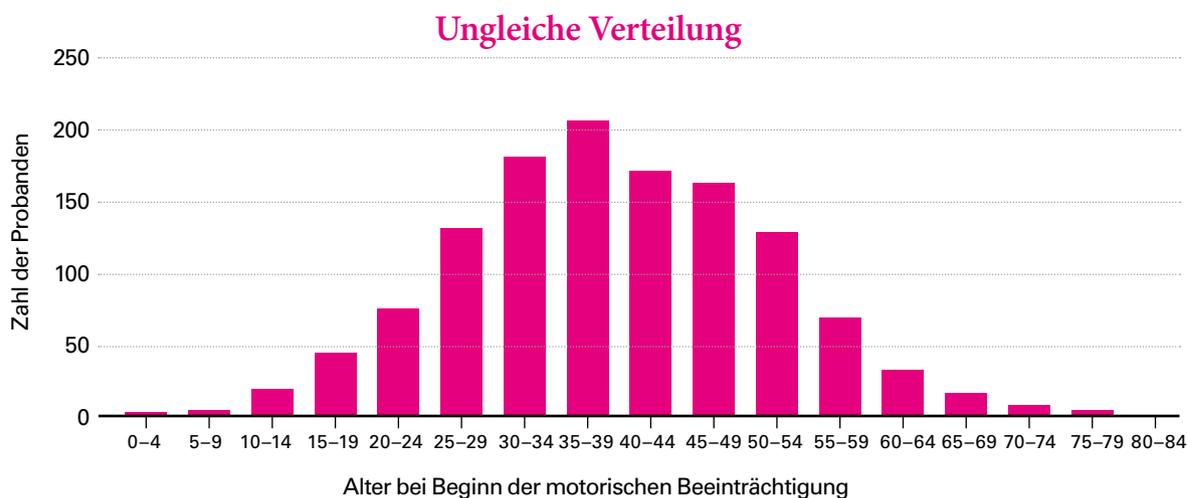
Um Huntington während eines kurzen Mäuselebens untersuchen und Experimente so schnell wie möglich durchführen zu können, »treiben wir die Krankheit oft gezielt voran«, erklärt Cat Lutz vom Jackson Laboratory in Bar Harbor, Maine. Dafür erhöhen die Forscher die Triplett-Wiederholungen in Huntington auf eine Anzahl, die bei Menschen schon in der Kindheit erste Symptome auslösen würde.

Das könnte erklären, warum die meisten Huntington-Versuchstiere viele Merkmale von JHD aufweisen – einschließlich Steifigkeit und Neigung zu epileptischen Anfällen. Damit stellt sich die Frage, ob sich die Daten von Mäusen überhaupt auf die Krankheit von Erwachsenen übertragen lassen. Möglicherweise wissen Wissenschaftler stattdessen bereits mehr über die grundlegende Neurologie der JHD, als sie ahnen.

Andererseits spiegeln diese Symptome vielleicht auch nur wider, wie sich die Erkrankung in einem Nagetier äußert – ganz unabhängig von der Anzahl der Triplett-Wiederholungen, die beim Menschen verschiedene Symptome auslösen. In Wahrheit »wissen wir nicht, wie gut unsere Modelle wirklich sind«, sagt David Howland, der die Forschung an Tiermodellen für Huntington an der US-amerikanischen CHDI Foundation leitet.

Verlauf: Unbekannt

In der klinischen Praxis mangelt es bisher auch an Messgrößen, anhand derer Mediziner beurteilen können, ob sich der Zustand ihrer JHD-Patienten seit der letzten Untersuchung verschlechtert hat. Ein Team um den Genetiker Oliver Quarrell am Sheffield Children's Hospital möchte das ändern. Dazu beobachteten die Wissenschaftler 95 JHD-Betroffene über fünf Jahre hinweg. Mediziner untersuchten die jungen Patienten regelmäßig und bewerteten ihren Krankheitsverlauf anhand der Unified Huntington's Disease Rating Scale – des am häufigsten verwendeten und am besten untersuchten Messverfahrens für das Fortschreiten von Huntington. Die noch nicht veröffentlichten Ergebnisse zeigen laut Quarrell, dass die Standardmethode für junge Patienten ungeeignet ist: Sie lege zu viel Wert auf Chorea und vernachlässige typische JHD-Symptome wie Steifigkeit. Er und seine Kollegen arbeiten nun mit einem abgewandelten Bewertungsrahmen, der den Besonderheiten von JHD besser gerecht werden soll.



Huntington macht sich im Schnitt erstmals mit ungefähr 40 Jahren durch motorische Beschwerden wie unkontrolliertes Zittern bemerkbar. Die Krankheit kann aber auch viel später oder auch sehr früh ausbrechen: Etwa zehn Prozent der Betroffenen entwickeln bereits vor dem 25. Geburtstag Symptome und etwa zehn Prozent erst nach dem 54. Lebensjahr.

Die Zeit drängt. Die Europäische Arzneimittel-Agentur verlangt nämlich bereits seit Juli 2018, dass Arzneimittelhersteller ihre Huntington-Medikamente auch gezielt an jungen Patientengruppen testen. Kommen die Unternehmen dieser Auflage nicht nach, kann ihren Präparaten die Marktzulassung verwehrt werden. Medikamente, die Ärzte derzeit bei JHD einsetzen – darunter Dopamin-Modulatoren, Antiepileptika, Beruhigungsmittel und Muskelrelaxanzien –, werden ausschließlich »off-label« verschrieben. Sie wurden also nie an JHD-Patienten getestet und sind auch nicht zur Behandlung ihrer Erkrankung zugelassen. Elli bekommt zum Beispiel einen Wirkstoff, der üblicherweise von Parkinsonkranken eingenommen wird, um ihre Steifigkeit zu lindern. Zusätzlich sollen ihr rezeptfrei erhältliche Schmerzmittel und Physiotherapie helfen, so beweglich wie möglich zu bleiben.

Ellis Mutter informiert sich oft auf Websites wie »HDBuzz« über die neuesten Arzneimittelstudien für

Huntingtonpatienten. Viel versprechende Ansätze diskutiert sie mit Nance, Ellis Neurologin. Bisher hat sie allerdings noch keine Studie gefunden, die auch jüngere Teilnehmer aufnimmt. So wird gerade eine neuartige Behandlung getestet, die darauf abzielt, das mutierte Huntingtin-Gen zu unterdrücken. Für die klinische Prüfung suchen die leitenden Wissenschaftler Freiwillige; sie nehmen aber nur Patienten an, die älter als 25 Jahre sind. Elli wird im Februar 2019 gerade mal 21. »Im Moment habe ich das Gefühl, dass wir nicht viele Optionen haben«, sagt Camille. Dennoch versucht sie, ihrer Tochter ein möglichst normales und erfülltes Leben zu ermöglichen. »Unser Motto lautet: Heute ist unser bester Tag. Wir konzentrieren uns einfach auf heute.« ★

nature

© Nature Publishing Group

www.nature.com

Nature 557, S. S44–S45, 31. Mai 2018

QUELLEN

GeM-HD Consortium: Identification of Genetic Factors that Modify Clinical Onset of Huntington's Disease. In: *Cell* 162, S. 516–526, 2015

Moser, A. D. et al.: A Survey-Based Study Identifies Common but Unrecognized Symptoms in a Large Series of Juvenile Huntington's Disease. In: *Neurodegenerative Disease Management* 7, S. 307–315, 2017

Weitere Quellen im Internet: www.spektrum.de/artikel/1589568

WEBLINKS

Website mit News zur Huntingtonforschung – geschrieben von Forschenden für Betroffene. Informationen in Englisch und Deutsch: <https://de.hdbuzz.net/>