

Meinungen von Risikopersonen für spätmanifeste neurodegenerative Krankheiten zur Prädiktivdiagnostik

Kurzfassung des Vortrags auf der Tagung der Tom-Wahlig-Stiftung vom 25.-26.4.2003, Kassel

Friedmar R. Kreuz

Institut für Klinische Genetik, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus,
Technische Universität Dresden
Fetscherstraße 74, D-01307 Dresden
Tel.: 0351/458-4277
Fax: 0351/458-4316
e-mail: friedmar.kreuz@mailbox.tu-dresden.de

1) Einleitung

Die familiäre oder hereditäre spastische Spinalparalyse oder -parese (FSP) reiht sich aufgrund der Degeneration bestimmter Bereiche des zentralen Nervensystems vor allem des kortiko-spinalen Traktes im Rückenmark in die große Gruppe der sog. neurodegenerativen Krankheiten ein. Charakteristisch für diese Gruppe von neurologischen Krankheitsbildern, zu denen auch die Huntingtonsche Krankheit („erblicher Veitstanz“ – HK) und die Gruppe der Heredoataxien (degenerative Kleinhirnerkrankungen – HA) gehören, sind der späte Erkrankungsbeginn (Kindes- bis Erwachsenenalter, selten von Geburt an), die fortschreitende Degeneration neuronalen Gewebes und der erbliche Charakter. Ist die Vererbung bei der HK eindeutig (es handelt sich um den autosomal-dominanten Erbgang mit einer Wiederholungswahrscheinlichkeit bei Verwandten ersten Grades von 50 %), kann bei den HA sowohl der autosomal-dominante als auch, bei z.B. der Friedreichschen Krankheit (Friedreichsche Ataxie, FRDA), der autosomal-rezessive Erbgang (Wiederholungswahrscheinlichkeit bei Geschwistern 25 %) vorliegen. Die Genmutationen sind sowohl bei der HK, als auch der FRDA und einem Teil der dominanten HA bekannt. Bei der FSP können sowohl der autosomal-dominante, -rezessive als auch X-chromosomale Erbgang vorliegen. Bei einem Teil der 17 Formen der FSP ist ebenfalls bereits eine Genanalyse möglich, bei dem anderen Teil lässt sich meist aus der Stammbaumanalyse der Erbgang ableiten. Mit dem Wissen um den Erbgang kann das formalgenetische Risiko für Verwandte errechnet und durch eine Mutationsanalyse präzisiert werden. Somit wird es durch die Methoden der modernen Molekulargenetik möglich, gesunden Risikopersonen ihr Schicksal vorherzusagen, ob sie nämlich ebenfalls an der bisher nicht heilbaren neurodegenerativen Krankheit wie ihr Elternteil oder das Geschwister erkranken werden. Da gerade bei der HK neben der neurologischen auch eine psychiatrische Symptomatik auftritt, ist dieses vorhergesagte Schicksal nicht für jeden Menschen einfach zu verkraften.

Im Rahmen meiner neurogenetischen Sprechstunde habe ich mich für die Haltungen und Erwartungen der Risikopersonen, aber auch Erkrankter, und ihrer Partner zur Genanalyse und prädiktiven Diagnostik und die Verarbeitung (Coping) des Risikos bzw. des Ergebnisses der Genanalyse interessiert und in den letzten zehn Jahren mittels Fragebogen und Interviews systematisch erforscht. Der Schwerpunkt lag dabei auf den Familien mit HK und HA, da diese häufiger die genetische Beratung aufsuchen als Familien mit FSP. Hier gibt es also noch Nachholbedarf. An dieser Stelle sollen lediglich die Meinungen und Haltungen der Risikopersonen für die HK und HA zur Prädiktivdiagnostik dargestellt werden.

2) Huntingtonsche Krankheit (HK)

Kurz vor der Sequenzierung des Huntingtin-Genes im Jahre 1993 und der damit geschaffenen Möglichkeit der direkten Genanalyse gelang es mir in der wohl weltweit größten Erhebung unter 300 Risikopersonen für die HK nach ihrem Inanspruchnahmeverhalten zur direkten Prädiktivdiagnostik, so sie verfügbar sei, zu fragen.

Etwa die Hälfte der Risikopersonen würde diese Diagnostik aus folgenden Gründen in Anspruch nehmen: „um absolute Gewissheit über meinen genetischen Status zu haben“ (75 %), „um meine Lebens- und Familienplanung zu gestalten“ (62 %), „weil dann Aussicht auf Heilung der HK besteht“ (41 %). Ca. ein Drittel lehnte für sich diese Diagnostik aus nachstehenden Gründen ab: „ich befürchte psychische Probleme im Umgang mit dem Wissen“ (78 %), „es könnten Probleme mit meinem sozialen Umfeld geben“ (28 %), „es könnte Probleme mit Versicherungen geben (27 %), „meine Familienmitglieder könnten mich anders behandeln“ (18 %), „es könnte Probleme mit dem Datenschutz geben“ (15 %), „ich bin gegen jede Art der molekulargenetischen Diagnostik“ (6 %).

Ähnlich wurde die Frage beantwortet, ob generell Probleme mit der Prädiktivdiagnostik zu erwarten sind: 67 % „Ja“ (psychische Probleme 52 %, Versicherungsprobleme 27 %, Probleme mit dem sozialen Umfeld 24 %, Datenschutzprobleme 20 %, andere Behandlung durch Familienmitglieder 17 %); 16 % „Nein“.

Die Frage nach der Notwendigkeit einer begleitenden Psychotherapie im Prozess der Prädiktivdiagnostik wurde von 70 % als absolut notwendig, von 23 % als sinnvoll und nur von 1 % als überflüssig und nicht notwendig beantwortet.

In der Realität verschiebt sich jedoch dieses Verhalten der Inanspruchnahme der Prädiktivdiagnostik. In einem Zeitraum von 6 Jahren (1994-1999) suchten insgesamt 47 Risikopersonen die neurogenetische Beratung mit der Absicht der Prädiktivdiagnostik auf, davon nahmen lediglich 22 (= 47 %) die prädiktive Genanalyse in Anspruch, davon waren 15 Risikopersonen Träger der krankheitsverursachenden Mutation im Huntingtin-Gen; also mehr als die Hälfte, die bei dem autosomal-dominanten Erbgang (50 %) zu erwarten gewesen wäre. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch, dass fast 80 % der Risikopersonen ohne Überweisung des Hausarztes oder eines praktizierenden Neurologen, also direkt zur genetischen Beratung kamen um so den informierten Personenkreis möglichst klein zu halten (Datenschutz, Angst vor genetischer Diskriminierung). Nur knapp ein Fünftel der Risikopersonen kam ohne Begeleitung zur genetischen Beratung, fast die Hälfte brachte ihren Partner bzw. ihre Partnerin mit; die restlichen Risikopersonen kamen in Begleitung von Familienmitgliedern oder Freunden. Die Anzahl der gewünschten bzw. durchgeführten genetischen Beratungen, in Abhängigkeit vom Ausgang der Genanalyse, spiegelt den Gesprächsbedarf der Risikopersonen wider: Wüshten Risikopersonen, die die Genanalyse für sich ablehnten, hauptsächlich ein bis zwei Beratungen, so wüshten Nicht-Mutationsträger zwei bis vier, Mutationsträger hingegen drei bis fünf Beratungen. Eine schwierige Situation ist für den genetischen Berater der Umgang mit „Risikopersonen“, die deutlich sichtbare Symptome der Krankheit zeigen, jedoch diese für sich verleugnen. Im Einzelfall haben diese bis zu sechs Mal die genetische Beratungsstelle aufgesucht.

3) Heredoataxien (HA: dominante HA = ADCA; Friedreichsche Krankheit = FRDA)

In einer jüngeren Studie (1996-2000) wurde 29 Risikopersonen für eine ADCA (Wiederholungswahrscheinlichkeit 50 %) und 48 Risikopersonen für die FRDA (Geschwister mit einer Wiederholungswahrscheinlichkeit von 25 %) nach ihrer Meinung zur genetischen Prädiktivdiagnostik befragt. Die Antworten weichen deutlich von denen der Risikopersonen für HK ab.

In der Gruppe der Risikopersonen für ADCA würden 70 %, in der Geschwisterschaft für FRDA 60 % eine genetische Prädiktivdiagnostik für sich in Anspruch nehmen. Die Gründe sind ähnlich wie bei den Risikopersonen für HK: absolute Gewissheit über den eigenen Genträgerstatus haben wollend (53 % ADCA; 60 % FRDA); Planung des persönlichen Lebensstiles (68 % ADCA; 40 % FRDA); Familienplanung (53 % ADCA und FRDA); bedeutend für die Partnerschaft (32 % ADCA; 27 % FRDA).

Interessanter sind eigentlich die Gründe der Ablehnung einer genetischen Prädiktivdiagnostik: „es gibt keine Prävention der Ataxie-Krankheit“ (75 % ADCA; 83 % FRDA); „es gibt keine Heilung der Ataxie-Krankheit“ (75 % ADCA; 67 % FRDA); „ich könnte das Ergebnis psychisch nicht verarbeiten“ (50 % ADCA; 33 % FRDA); „das Wissen ist unbedeutend für mich“ (100 % ADCA; 67 % FRDA); „es könnte Probleme mit dem sozialen Umfeld geben“ (0 % ADCA; 17 % FRDA); Datenschutzprobleme (0 % ADCA; 17 % FRDA). Mögliche Probleme des Umgangs der Familienangehörigen mit der Risikoperson oder Probleme mit Versicherungen wurden von beiden Gruppen nicht gesehen.

Auch die Antworten auf die Frage nach der Notwendigkeit der Psychotherapie fielen bei den Risikopersonen für Ataxie-Krankheiten weniger „notwendig“ aus als in der Gruppe der Risikopersonen für HK: „absolut notwendig“ (52 % ADCA; 40 % FRDA); „gut, aber nicht notwendig“ (30 % ADCA; 56 % FRDA).

Von den sechzehn im Berichtszeitraum die genetische Beratungsstelle zur Frage der Prädiktiv- bzw. Heterozygotendiagnostik aufsuchenden Risikopersonen für HA kamen jeweils 7 ohne Begleitung bzw. in Begleitung ihres Partners. Die Anzahl der genetischen Beratungsgespräche lag meist bei zwei und in einzelnen Fällen bei bis zu sechs Gesprächen.

4) Copingverhalten bei Risikopersonen für die Huntingtonsche Krankheit (HK)

In einer aktuellen Studie zur Erfassung des Copingverhaltens und der Copingstrukturen von Risikopersonen für HK in Abhängigkeit von der Inanspruchnahme der Prädiktivdiagnostik bzw. deren Ausgang wurde insgesamt ein mehr aktiv-kognitives Coping festgestellt. Die Werte für ein depressives Verhalten waren vergleichsweise niedrig, ebenso die Werte für eine depressive Stimmungslage im Profile of Mood States (POMS). Es ließ sich jedoch die Tendenz nachweisen, dass sowohl die (noch) nicht durchgeführte Genanalyse zu einem ähnlichen, eher depressiv-ruminativen Coping führt, wie der Umgang mit einem schlechten Ergebnis. Aber auch nach Erhalt eines guten Ergebnisses („negative Genanalyse“) führt dies im Zeitverlauf anfangs zu einer eher depressiven Verstimmung, um sich dann zu einer „normalen“ Stimmungslage zu entwickeln. Auf die Copingprozesse haben sowohl der Umgang mit der HK im Elternhaus als auch die Aktivität innerhalb der Selbsthilfeorganisation Einfluss. Eine große Ressource für das Coping stellt neben der Selbsthilfeorganisation, den Familienmitgliedern und Freunden der Partner bzw. die Partnerin dar.

5) Richtlinien für die molekulargenetische (Prädiktiv-) Diagnostik

Dass das Wissen um das Erkrankungsrisiko an einer spätmanifesten, neurodegenerativen, nicht heilbaren Krankheit und die Möglichkeit der Gewissheit um dieses Schicksal mittels Prädiktivdiagnostik eine erhebliche Belastung für die jeweilige (Risiko-)Person und sein/ihr soziales Umfeld darstellt, wurde von der Internationalen Huntington-Assoziation (IHA) und dem Weltverband der Neurologen (WFN) schon in den 1980er Jahren erkannt. Dies hat zur bisher einmaligen Entwicklung von Richtlinien geführt, die gemeinsam von Ärzten und Wissenschaftlern und Vertretern internationaler „Laienorganisationen“ (Selbsthilfverbände) erarbeitet wurden. Diese Richtlinien für die molekulare (Prädiktiv-)Diagnostik der Huntington-Krankheit sind bereits 1992 von der Deutschen Heredo-Ataxie-Gesellschaft e.V. (DHAG) adaptiert worden und stellen die Minimalforderungen für die Anwendung molekularer Diagnostik dar. Im Wesentlichen beinhalten die Richtlinien, dass die geplante (Prädiktiv-)Diagnostik im Rahmen einer genetischen Beratung erfolgen muss und die Risikopersonen umfassend über das jeweilige Krankheitsbild und die Methode der Diagnostik mit allen möglichen Aussagen aber auch Einschränkungen und deren möglichen psychosozialen Folgen zu informieren sind. Gemeinsam mit einer Person des Vertrauens und dem Angebot der psychotherapeutischen Begleitung kann sich die zu untersuchende Person nach einer angemessenen Bedenkzeit von mindestens vier Wochen wieder vorstellen. Voraussetzung zur Genanalyse ist der informed consent der volljährigen Risikoperson ohne Druck durch dritte Personen. Die Entscheidung zur Prädiktivdiagnostik kann jederzeit, ebenso wie das Ergebnis, zurückgenommen bzw. –gewiesen werden. Während des Prozesses der Diagnostik hält der genetische Berater engen Kontakt zur jeweiligen Risikoperson und seiner Vertrauensperson und sichert das Angebot einer psychotherapeutischen Begleitung.

6) Schlussfolgerungen

- In Abhängigkeit von der subjektiv empfundenen Schwere der Krankheit und den Erfahrungen in der Familie ist die Einstellung zur Prädiktivdiagnostik individuell unterschiedlich.
- Im Prozess der Verarbeitung des Erkrankungsrisikos spielen soziale Ressourcen (Familie, Partner, Freunde) und professionelle Hilfen (Ärzte, genetische Berater, Therapeuten, Selbsthilfevereinigungen) eine große Rolle.
- Genanalysen sollten nur im Rahmen einer genetischen Beratung nach umfassender Information, Zustimmung der Risikoperson und mit dem Angebot psychotherapeutischer Unterstützung erfolgen.