

Überblick

# Huntington`s Disease update

Huntington`s Disease ist eine autosomal dominant vererbte neurodegenerative Erkrankung. Häufig kommt es lange vor dem Auftreten der typischen, aber nicht obligaten, choreatischen Bewegungsstörungen zu psychiatrischen Auffälligkeiten.

Von Dr. Christian Neuhauser

Fotos: xxxxxx, Cutty McGill

■ Nancy Wexler (Kasten 1), die maßgebliche Arbeit zur Identifizierung des defekten Gens bei Huntington's Disease (HD) geleistet hat, beschrieb die Erkrankung folgendermaßen: „Der Erinnerungsverlust ist wie bei Alzheimer, der Verlust kontrollierter Bewegungen wie bei multipler Sklerose und der körperliche Verfall ist wie bei Krebs.“ Wexlers Forschungseifer war zweifellos auch von persönlichen Motiven getrieben, da ihre Mutter und andere Familienmitglieder an dieser chronisch progredienten Erkrankung litten und schließlich daran verstarben. Damit trug auch sie selbst ein 50-prozentiges Risiko für diese autosomal-dominant vererbte Erkrankung.

### Begriffsbestimmung „Chorea“

Der Begriff „Chorea“ leitet sich aus dem Altgriechischen (choreia) her. Bei der „Chorea“ handelt es sich allgemein gesprochen um unwillkürliche, abrupt einschießende, nichtrepetitive, distal betont am ganzen Körper auftretende Hyperkinesien. Diese können sowohl in Ruhe als auch während willkürlicher Bewegungen auftreten.

Die Geschichte der „Chorea“ als Syndrom gestörter Bewegung reicht weit in die Geschichte zurück („Veitstanz“, Kasten 2). Die Differentialdiagnostik der choreatischen Syn-

drome ist komplex und umfasst neben sporadischen degenerativen und genetisch bedingten Erkrankungen auch zahlreiche symptomatische Formen (Kasten 3).

### Definition „Huntington`s Disease“

Der Name „Chorea Huntington“ leitet sich vom Erstbeschreiber der Krankheitsbildes George Huntington (Kasten 4) ab. Passender als der Begriff „Chorea Huntington“ ist zweifelsohne die Bezeichnung „Huntington-Erkrankung“ (HE) bzw. „Huntington`s Disease“ (HD), da die choreatischen Bewegungsstörungen kein obligates Symptom der Erkrankung darstellen. Synonym werden gelegentlich die Begriffe „Chorea major“ bzw. „Veitstanz“ verwendet. Zusammengefasst handelt es sich um eine prototypische, autosomal dominante, neurodegenerative Erkrankung mit psychiatrischen bzw. kognitiven Veränderungen, die häufig mit (meist hyperkinetischen) Bewegungsstörungen vergesellschaftet sind. Das ätiologische Moment der Bewegungsstörungen stellt der progressive, selektive Neuronenverlust mit Betonung im Striatum dar.

### Epidemiologie

Die HD hat nicht zuletzt bedingt durch den Vererbungsmodus eine regional sehr unterschiedliche Häufigkeit. Für unsere Breiten wird eine Prävalenz von 4–8 pro 100.000 angegeben. Dabei lassen sich die erkrankten Familien in Europa und Nordamerika auf wenige Ursprungsfamilien zurückverfolgen. In bestimmten isolierten Regionen (z.B. in Venezuela am Maracaibo-See) finden sich hinge-

## Nancy Wexler

Kasten 1



Die 1948 geborene amerikanische Genetikerin Nancy Wexler stammt aus einer seitens der Mutter in Bezug auf HD genetisch vorbelasteten Familie. Neben ihrer Mutter erkrankten und starben deren drei Brüder, deren Großvater und Urgroßvater an HD. Nach der Erkrankung ihrer Mutter im Jahr 1968 gründete ihr Vater Milton Wexler, ein Psychoanalytiker, die „Hereditary Disease Foundation“ ([www.hd-foundation.org](http://www.hd-foundation.org)), die sich die Erforschung der HD zur Aufgabe machte. Da in Venezuela in der Gegend des Maracaibosees eine außerordentlich hohe Prävalenz

der Erkrankung bekannt war startete Nancy Wexler Ender der 70er Jahre ein Forschungsprojekt in der Region. Im Verlauf der kommenden zehn Jahre gelang es ihrem Team das verantwortliche Gen zu identifizieren. Nancy Wexlers Schwester Alice hat in der Biographie „Mapping fate“ die beeindruckende Geschichte ihrer Familie und den Wettlauf der Forschung gegen die Zeit dokumentiert. Ob sich Nancy Wexler mit der von ihr entwickelten Methode jemals selbst hat testen lassen ist nicht bekannt, sie selbst blieb kinderlos.

## „Veitstanz“

Kasten 2

Huntington`s Disease wurde historisch auch als „Veitstanz“ bezeichnet. Der Name rührt daher, dass beim Auftreten von unwillkürlichen motorischen Phänomenen der Heilige Veit um Hilfe angerufen wurde. Die „Tanzwut“ („Choreomanie“) des Mittelalters lässt sich medizinhistorisch vermutlich nicht auf HD zurückführen. Vielmehr scheint es sich um eine epidemische Volkskrankheit des Mittelalters gehandelt zu haben, bei der die Menschen so lange tanzten, bis sie erschöpft zusammenbrachen. Es gibt mehrere Hypothesen wie es zur Entstehung dieses auf das 13. und 14. Jahrhundert beschränkte Phänomen kam. Ob es sich um religiöse Ektase, Vergiftungserscheinungen durch Mutterkornalkaloide im Getreide oder um Vergiftung durch Spinnenbisse durch die europäische schwarze Witwe gehandelt hat ist unklar. Vermutlich mündete das Zusammentreffen verschiedener Ursachen an unterschiedlichen Orten und Zeiten in diese „Tanzkrankheit“.

## Differentialdiagnosen der Chorea im Überblick

Kasten 3

- A. hereditäre Erkrankungen
  - Chorea Huntington
  - benigne familiäre Chorea
  - hereditäre zerebelläre Ataxien
  - Morbus Pick
  - Morbus Wilson etc.
- B. erworbene (symptomatische) Ursachen
  - strukturelle Läsionen der Basalganglien
    - ischämische oder hämorrhagische Infarkte
    - Neoplasien etc.
  - autoimmun bedingte choreatische Syndrome
    - Chorea minor
    - Chorea gravidarum
    - paraneoplastische Chorea etc.
  - infektiöse Ursachen
    - virale Enzephalitis (Mumps, Masern, HSV, VZV ...)
    - Neuroleues
    - Neuroborreliose etc
  - metabolische, endokrine und toxische Ursachen
    - Hypoglykämie
    - Hypo- bzw. Hybernatriämie
    - Hyperthyreose etc
  - Medikamenten- und Drogen-induzierte Chorea
    - Dopaminrezeptorantagonisten (z.B. Phenothiazin ...)
    - Antiemetika (z.B. Metoclopramid)
    - Antiepileptika (z.B. Lamotrigen ...)
    - trizyklische Antidepressiva
    - L-DOPA, Dopaminagonisten, Anticholinergika etc.

## George Huntington



Der amerikanische Arzt George Huntington (1850–1916) veröffentlichte ein Jahr nach seiner Graduierung an der Columbia University 1872 die erste detaillierte Beschreibung der erblichen Chorea. Huntington war wie sein Vater und Großvater praktischer Arzt auf Long Island und zog seine Schlussfolgerungen aus aufgezeichneten Langzeitbeobachtungen. Er erkannte die Vererbbarkeit der Bewegungsstörung und klassifizierte die charakteristischen Symptome aus choreatischer Bewegungsstörung und psychiatrischen Auffälligkeiten. Er postulierte auch, dass schwere Symptome erst im Erwachsenenalter auftreten würden, die juvenile Form der HD war ihm noch nicht bekannt. Ferner vermutete er einen autosomal-dominanten Erbgang der Erkrankung.

gen sehr hohe Prävalenzen (700 pro 100.000). Beide Geschlechter sind etwa gleich häufig betroffen. Der Erkrankungsbeginn liegt typischerweise zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr, wobei eine große Streubreite zu beobachten ist.

### Genetik

Die HD stellt eine genetische Erkrankung mit autosomal-dominantem Vererbungsmuster mit vollständiger Penetranz dar. Lediglich in etwa ein bis zwei Prozent der Fälle finden sich Spontanmutationen. Ursächlich ist eine CAG-Expansion (>38) im Huntington-Disease-Gen (HD-Gen) auf Chromosom 4p16.3. Das Genprodukt ist mutantes „Huntingtin“ (mHtt), das ubiquitär exprimiert wird und dessen Funktion bislang unbekannt ist. In der Allgemeinbevölkerung treten <26 solcher CAG-Wiederholungen auf. Wiederholungsraten >40 führen mit voller Penetranz zur Erkrankung, 36–39 dagegen nur mit reduzierter Penetranz. Allgemein lässt sich feststellen, dass je länger die CAG-Expansion ist, desto früher ist der Krankheitsbeginn festzumachen. In diesem Zusammenhang ist auch der Begriff der „Antizipation“ zu nennen. Hier kommt es vor allem bei Vererbung der Mutation durch den Vater durch eine Zunahme der Wiederholungsraten zu einem früheren Krankheitsbeginn in nachfolgenden Generationen. Die Wiederholungsrate bestimmt ca. 50 Prozent der Varianz des Erkrankungsalters, sodass auch andere noch unbekannt genetische oder Umweltfaktoren ebenfalls den Zeitpunkt des Krankheitsausbruchs beeinflussen.

### Pathologie

Durch die Mutation kommt es zur Ausbildung einer expandierten CAG-(Cytosin-Adenin-Guanin)-Sequenz im Exon 1 des HD-Gens. CAG kodiert für Glutamin und es kommt zur Entstehung einer überlangen, pathologischen Polyglutaminsequenz. In weiterer Folge kommt es zu Konformationsänderungen mit abnormer Faltung des mutanten Huntingtin mit dadurch verursachtem falschem Schneiden des Proteins. Daher akkumulieren Fragmente von mutantem Huntingtin zu neuronalen intranukleären und zytoplasmatischen Aggregaten. Über weitere zum Teil noch nicht verstandene Störungen von Stoffwechselwegen resultiert letztendlich neuronale Dysfunktion und Zelltod.

Pathologisch kommt es vor allem im Striatum von caudal nach rostral zu einem fortschreitendem Neuronenverlust mit astrozytärer Gliose. Der Neuronenverlust ist bemerk-

enswerterweise sehr selektiv: Striatale Projektionsneurone sind am frühesten und am massivsten betroffen. Durch die Störung im Bereich der Basalganglien kommt es vereinfacht gesagt zunächst zu einer gesteigerten thalamokortikalen Erregung, die als Ursache für die choreatische Bewegungsstörung angenommen wird. In späteren Krankheitsstadien verursacht die dann verminderte thalamokortikale Erregung Rigidität, Akinese und Dystonie. Letztlich resultiert der Prozess der Neurodegeneration in einer globalen Hirnatrophie.

### Klinik

Die Klinik der HD zeichnet sich durch die klassische Trias aus motorischen, kognitiven und psychiatrischen Symptomen aus. Es besteht allerdings eine hohe interindividuelle und auch zeitliche Varianz im Auftreten der verschiedenen möglichen Symptome. Beispielsweise können subtile psychiatrische Symptome lange vor ersten motorischen Symptomen bestehen. Neben der beschriebenen klassischen Trias finden sich häufig autonome Störungen, Gewichtsverlust und Störungen der Schlafarchitektur.

Man kann grundsätzlich zwischen drei klinischen Verlaufsformen der Erkrankung unterscheiden: der „adulten Form“ (Symptombeginn zwischen dem 30. und 45. Lebensjahr), der „juvenilen Form“ (Symptombeginn vor dem 16. Lebensjahr) und der „Spätform“ (Symptombeginn nach dem 50. Lebensjahr).

**Adulte Form:** Diese Variante der HD stellt die mit Abstand häufigste Form der Erkrankung dar. Der Symptombeginn ist im Erwachsenenalter angesiedelt. Typisch sind psychiatrische Auffälligkeiten, die den motorischen Störungen, so diese überhaupt auftreten, üblicherweise um Jahre vorausgehen. Phänomene wie sozial unangemessenes Verhalten, zunehmender Kontrollverlust, Angststörungen und Depressivität sind neben psychotischen Bildern typische Manifestationsformen. Auf neuropsychologischer Ebene sind anfänglich frontale Funktionseinbußen bis zum Auftreten zunehmender Demenz im weiteren Verlauf zu beschreiben. Daneben kann es zum Auftreten typischer hyperkinetischer Bewegungsstörungen kommen. Zunächst distal angesiedelt, im weiterer Folge nach proximal und auf Rumpf und Gesicht übergreifend kommt es zu abrupt einsetzenden, kurzdauernden, unregelmäßigen „choreatischen Bewegungen“. Diese sind mit athetotischen und dystonen Komponenten vergesellschaftet, werden zu Beginn häufig in Verlegenheitsbewegungen eingebaut, nehmen unter Stress zu und sistieren im Schlaf. Nach und nach kommt es zu zunehmender Hypo- und Bradykinese, zum Auftreten von Rigidität, Dysphagie und Dysarthrie. Die Erkrankung ist ferner durch progrediente Gangstörung und zunehmende Haltungsinstabilität gekennzeichnet. Neben der Dysphagie trägt auch eine mitochondriale Störung des Energiestoffwechsels auf zellulärer Ebene zur Gewichtsabnahme der Patienten bei. Die Überlebenszeit beträgt nach Diagnosestellung durchschnittlich 15 bis 20 Jahre. Der Tod erfolgt durch sekundäre Komplikationen.

**Juvenile Form:** Diese Verlaufsform wird synonym auch als „Westphal-Variante“ bezeichnet, macht <10 Prozent der HD-Fälle aus und tritt unterhalb des 16. Lebensjahres auf. Kennzeichnend ist ein progressives hypokinethisch-rigides

## Phasen des Krankheitsverlaufes bei HD nach Ross

### Phase 1

- Hauptsymptom sind die choreatischen Hyperkinesien
- Patienten sind autonom
- hoher psychischer Leidensdruck für Angehörige

### Phase 2

- Abnahme der Selbstständigkeit der Patienten
- hohe physische Belastung für die Angehörigen bedingt durch Pflege

### Phase 3

- Patienten sind in allen Belangen abhängig
- Patienten und Angehörige benötigen professionelle Hilfe
- schwerer kognitiver Abbau
- schwere psychopathologische Veränderungen (z.B. Wahnstörungen und Halluzinationen ...)
- endet mit dem Tod

## Elemente der Diagnostik bei HD

- (Fremd-)Anamnese
- neurologischer Status
- psychiatrischer Status
- Gendiagnostik
- CCT, cMRT, PET
- neurophysiologische Untersuchungen (SEP, VEP)

Syndrom, oft mit ausgeprägter Dystonie ohne choreatische Hyperkinesien. Es kommt zu einem zunehmenden kognitiven Abbau, fakultativ treten Störungen der Sprachentwicklung und Ataxie auf, epileptischen Anfälle kommen etwa bei zwei Drittel der Patienten vor.

**Spätform:** Diese macht etwa 20 Prozent aller HD-Fälle aus und tritt jenseits des 50. Lebensjahres auf. Kennzeichnend sind neben der choreatischen Bewegungsstörung die vergleichsweise gering ausgebildeten kognitiven und psychiatrischen Störungen. Der Verlauf ist im Vergleich zu den anderen Varianten der HD verhältnismäßig benigne.

### Krankheitsverlauf

Unspezifische Anzeichen der HD beginnen oft lange vor deren definitiven Diagnosestellung. Im Verlauf kommt es auf Grund neuronalen Zelltodes in „strategischen Regionen“ zu korrespondierenden motorischen Einschränkungen. Auch auf Ebene der psychiatrischen Manifestationen (z.B. Apathie, Depression...) kommt es im Krankheitsverlauf zu einer linear progredienten Verschlechterung. Hinsichtlich der Kognition kommt es ebenfalls zu Defiziten, die der Progredienz der Erkrankung entsprechen. Hier sind vor allem Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, Erinnerung und zeitliche und örtliche Orientierung betroffen. Roos schlägt zur Einteilung des klinischen Verlaufes der HD 3 Phasen vor (Kasten 5).

### Diagnostik

Die Diagnostik der HD kann manchmal herausfordernd und komplex sein, denn nicht immer findet sich ein typisches klinisches Bild bzw. ist die Familienanamnese auch

nicht immer aufschlussreich. Somit ergibt sich die Diagnosestellung dann erst in Zusammenschau verschiedener diagnostischer Elemente (Kasten 6).

Viele Patienten nehmen erste Bewegungsstörungen und psychopathologische Auffälligkeiten häufig nicht wahr, sodass die Fremdanamnese hier wertvolle Hinweise liefert. Das Nicht-Wahrnehmen etwaiger Symptome scheint der Huntington-Erkrankung gleichsam immanent zu sein und lässt sich oft nicht durch bloßes Verdrängen und Nichtwahrhabenwollen von Symptomen erklären.

Auf Ebene der neurologischen Untersuchung gibt es für die HD typische Befunde. Erwähnt seien hier die „motorische Impersistenz“ (die herausgestreckte Zunge kann nur kurz gehalten werden), das Auftreten von Augenbewegungsstörungen (u.a. Sakkadeninitiationsstörungen) oder das „Gordon'sche Kniephänomen“ (nach Auslösung des PSR sinkt der Unterschenkel nur langsam ab).

In der neuropsychologischen Diagnostik fallen u.a. frontal exekutive Störungen, Abnahme von Sprachfluss und -verständnis und räumlich-visuelle Störungen auf.

Die strukturelle cerebrale Bildgebung liefert einerseits wertvolle Hinweise für die Diagnostik: Schon im frühen und mittleren Stadien kommt es zu Volumenreduktionen in nahezu allen Hirnregionen. Andererseits gibt es deutliche Hinweise darauf, dass der klinische Verlauf mit dem Ausmaß der Atrophie in Caudatum und Putamen bei präsymptomatischen Patienten korreliert. Somit besteht zumindest theoretisch ein Prädiktor für den Zeitpunkt des Krankheitsausbruches bei präsymptomatischen Genträgern.

Die 18F-FDG-PET dient durch Nachweis der Verminderung des Blutflusses, der Sauerstoffextraktion und des Glucosemetabolismus zum Nachweis der striatalen Neurodegeneration.

Die Diagnostik wird fakultativ durch neurophysiologische Methoden ergänzt. Dazu gehören Amplitudenminderung der somatosensibel evozierten Potentiale (SEP) sowohl nach Stimulation des N. medianus als auch des N. tibialis. Ferner kommt es zu einer Amplitudenreduktion der visuell evozierten Potentiale (VEP).

Beweisend ist letztlich die genetische Diagnostik mit Nachweis der CAG-Expansion (>38 Wiederholungen) im HD-Gen in Leukozyten-DNA aus EDTA-Blut. Die mit der genetischen Diagnostik verknüpften Themen der prädikativen, der pränatalen und der Präimplantationsdiagnostik werfen beträchtliche ethische Fragestellungen auf (Kasten 7).

### Therapie

Derzeit steht noch keine kausale oder evidenzbasierte neuroprotektive Therapie der HD zur Verfügung. Es sind in der Regel multimodale, individuelle Therapiestrategien anzustreben. Neben der pharmakologischen Therapie der Hyperkinesien und der psychiatrischen Ausprägungen der Erkrankung sind unbedingt auch physiotherapeutische sowie logopädische Therapien anzustreben, darüber hinaus naturgemäß auch eine adäquate psychologische und psychosoziale Betreuung der Patienten und deren Angehörigen.

**Therapie der Hyperkinesien:** Allgemein ist hier zu sagen, dass die medikamentöse Therapie der Hyperkinesien nur zurückhaltend erfolgen sollte. Behandlungsindikation ist jedenfalls die schwere Ausprägung der Symptomatik mit

## Gen-Ethik

Die Diagnose einer HD kann heutzutage mittels genetischer Testung gesichert werden. Dadurch, dass entsprechende Gentests sowohl kostengünstig als auch einfach verfügbar geworden sind, eröffnet sich eine einfache Möglichkeit einer prädiktiven Risikofeststellung an noch völlig asymptomatischen Personen für eine mögliche Anlageträgerschaft. Wichtige Motive von Risikopersonen sich einer prädiktiven Diagnose zu unterziehen sind die Beendigung einer oft als quälend empfundene Ungewissheit über den eigenen genetischen Status, verbunden mit Entscheidungen zur Familienplanung bzw. persönlichen Lebensplanung. Dies erfolgt allerdings vor dem Hintergrund des Problems einer bei positivem Untersuchungsergebnis fehlenden Therapierbarkeit.

In Österreich ist die genetische Testung im Rahmen des Gentechnikgesetzes streng geregelt. Im Vorfeld einer prädiktiven Untersuchung hat eine umfassende, nicht direktive Aufklärung durch einen in Humangenetik bzw. medizinischer Genetik ausgebildeten Facharzt oder einen für das Indikationsgebiet zuständigen Facharzt zu erfolgen. Dabei sind auch die Folgen einer unbeabsichtigten Miterfassung des Genstatus von Verwandten zu bedenken (z.B.: Enkel lässt sich bei an HD erkranktem Großvater testen, wodurch indirekt auch der Genstatus eines Elternteils erfasst wird). Wichtig ist, dass nach der fachkundigen Beratung und vor der endgültigen genetischen Testung den Ratsuchenden ausreichend Bedenkzeit eingeräumt wird, um eine persönliche Entscheidung treffen zu können.

Generell ist in Österreich auch eine pränatale Diagnostik, also die Untersuchung an Föten, möglich und erlaubt, eine Präimplantationsdiagnostik, also die Analyse von durch in-vitro-Fertilisation erzeugten Embryonen, jedoch verboten. Als besonders problematisch muss eine genetische Testung durch Anbieter aus dem Ausland, die im Internet um Kunden werben, gesehen werden. Eine in derartigen Fällen fehlende Beratung im Vorfeld, ebenso wie das Ausbleiben einer absolut notwendigen fachkundigen Unterstützung nach Einlangen eines positiven Befundes kann die Betroffenen, da mit einer belastenden Kenntnis alleingelassen, in eine unnötig schwierige Situation bringen.

deutlich reduzierter Selbstständigkeit. Häufig handelt es sich aber nur um „sozial“ nicht aber um „funktionell“ beeinträchtigende motorische Störungen. Die Hyperkinesien bilden sich im natürlichen Verlauf der Erkrankung oft zurück, was eine konsequente Überprüfung der Therapie notwendig macht. Die symptomatische Behandlung der Chorea stützt sich vor allem auf antidopaminerg wirkende Medikamente. Hier ist zu berücksichtigen, dass sich im weiteren Krankheitsverlauf der HD ein hypokinetisch-rigides Krankheitsbild bzw. ein Parkinsonsyndrom entwickeln kann.

- **Tetrabenazin:** Blockiert reversibel den vesikulären Monoamintransporter 2 (VMAT2). Es konnte eine signifikante Reduktion der choreatischen Bewegungsstörungen nachgewiesen werden. Die häufigsten, meist dosisabhängigen Nebenwirkungen sind Sedierung, Neuauftreten oder Verschlechterung einer vorbestehenden Depression, Parkinsonismus und Schlaflosigkeit. Bei vorbestehender Suizidalität bzw. schwerer Depression sollte Tetrabenazin daher nicht verordnet werden.
- **Tiaprid:** Benzamid mit Dopamin-D2-Rezeptor antagonistischer Wirkung welches im Gegensatz zu klassischen Neuroleptika praktisch keine antipsychotische Wirkung aufweist. Die häufigsten Nebenwirkungen resultieren aus typischen antidopaminergen motorischen Nebenwirkungen (z.B. Akathisie, tardive Dyskinesien, akinetisch-rigide Symptome...).
- **Atypische Neuroleptika** (z.B. Olanzapin, Suplprid, Risperidon...): Haben im Vergleich zu den klassischen Neuroleptika eine höhere Affinität zu Serotonin-Rezeptoren als zu Dopamin-D2-Rezeptoren. Olanzapin und Risperidon werden bei begleitendem aggressivem Verhalten, Sulprid bei begleitender depressiver Störung empfohlen. Ihre Verwendung bei der Therapie der HD stellt eine zulassungsüberschreitende Verwendung („off-label-use“) dar.
- **Klassische hochpotente Neuroleptika** (z.B. Haloperidol...): Einerseits zeichnen sich diese durch einen positiven Effekt auf die choreatischen Bewegungsstörungen aus. Andererseits fallen nicht unbeträchtliche unerwünschte Wirkungen wie extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen und Verschlechterung der Gang- und Schluckstörung ins Gewicht. Daher sollten sie nur bei schwerer, mit anderen Medikamenten nicht behandelbarer Chorea oder bei Psychosen bzw. Aggressionsdurchbrüchen zum Einsatz kommen.
- **Amantadin:** Der NMDA-Rezeptor-Kanalblocker findet gelegentlich Einsatz in der Therapie der choreatischen Hyperkinesien. Die Wirkung wird als eher geringgradig beschrieben. Hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen sind u.a. Verwirrtheit und Agitation zu nennen.

**Akinetisch-rigide Symptome:** Bei einem ausgeprägten akinetisch-rigiden Krankheitsbild (z.B. bei der Westphal-Variante) kann der Einsatz von dopaminergen Medikamenten wie L-DOPA bzw. der Einsatz von Dopaminagonisten in Erwägung gezogen werden. Unter dieser Medikation kann es allerdings zum Auftreten von Psychosen kommen.

**Dystonie:** Die Behandlung der Dystonie bei HD ist meist herausfordernd. Zum Einsatz kommen Tetrabenazin, Amantadin, Baclofen und Clonazepam. Der Einsatz von Anticholinergika sollte nur mit großer Zurückhaltung er-

folgen, da es einerseits zu einer Verschlechterung einer begleitenden Chorea und andererseits zu kognitiven bzw. psychiatrischen Nebenwirkungen kommen kann.

**Tiefe Hirnstimulation:** Neben der medikamentösen Therapie der Hyperkinesien steht zumindest experimentell die tiefe Hirnstimulation des Globus pallidus internus zur Verfügung. Derzeit gibt es keine kontrollierten Studien zur tiefen Hirnstimulation bei HD. Diese Therapieoption ist nur bei strenger Indikationsstellung und Versagen der pharmakologischen Therapie Spezialzentren vorbehalten.

**Physiotherapeutische Maßnahmen:** Neben der pharmakologischen Therapie bilden neurorehabilitative Maßnahmen im Sinne von Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie wesentliche therapeutische Stützen. Idealerweise sollte ein dem Krankheitsverlauf adaptiertes Konzept zur Anwendung kommen. Während zu Beginn der HD die Erhaltung der Erwerbstätigkeit und Alltagskompetenz im Vordergrund stehen, treten im weiteren Verlauf zusehends die Reduktion der Krankheitskomplikationen und der Erhalt der Gehfähigkeit im Vordergrund. Durch die Vermittlung von Hilfsmitteln kann die Bewältigung des Alltages erleichtert werden, logopädische Maßnahmen zielen auf den Erhalt der Verständlichkeit des Patienten bzw. ein adäquates Schlucktraining ab.

**Hyperkalorische Ernährung:** Der körperliche Verfall bei

HD ist zum einen durch Dysphagie bedingt, zum anderen kommt es aber auch auf zellulärer Ebene zu mitochondrialen Störungen des Energiestoffwechsels. Neben häufigerer Einnahme kleiner, am besten breiiger Mahlzeiten hat sich eine frühe logopädische Begleitung der PatientInnen als förderlich gezeigt.

**Therapie psychiatrischer Störungen:** Psychiatrische Störungen bei HD gehören zum typischen Erscheinungsbild der Erkrankung und kommen in allen Stadien individuell sehr unterschiedlicher Ausprägung vor. Die psychiatrischen Symptome der Erkrankung treten in der Wahrnehmung häufig hinter die neurologischen Manifestationen zurück. Wie oben erwähnt sind aber gerade psychiatrische Auffälligkeiten oft die ersten (subtilen) Hinweise auf eine HD, zudem sind sie in der alltäglichen Praxis oft der limitierende Faktor, warum PatientInnen letztlich im Pflegeheim versorgt werden müssen.

- **Depressionen:** Affektive Erkrankungen sind bei HD-Patienten bereits vor dem Auftreten von neurologischen Symptomen besonders häufig. Ferner ist in frühen Stadien der HD die Depressionsrate besonders stark erhöht, sodass bei diesen Patienten ein besonderes Augenmerk auf etwaige Suizidalität zu legen ist. Bei der Therapie von Depressionen bei HD ist das Augenmerk besonders auf das Nebenwirkungsprofil des Antidepressivums zu legen. Vorsicht ist generell bei der Therapie mit trizyklischen Antidepressiva geboten, da es durch die anticholinerge Wirkung zu einer Verschlechterung der Hyperkinesien kommen kann. Mirtazapin hat sich in Hinblick auf den gewichtssteigernden Effekt bei Anorexie als besonders günstig erwiesen. Innere Anspannung, vermehrte Reizbarkeit und Störung der Impulskontrolle werden mit SSRIs günstig beeinflusst (v.a. Escitalopram). Schlafstörungen und Unruhe sprechen zumindest bei leichteren Formen auf nicht-trizyklische Antidepressiva wie Mirtazapin, Benzodiazepine und sedierende Neuroleptika an.
- **Zwangserkrankungen:** Es gibt Hinweise darauf, dass bereits präsymptomatische Patienten ein erhöhtes Auftreten von Zwangshandlungen bzw. -gedanken zeigen. In einzelnen Fallberichten erwiesen sich Sertralin, Paroxetin und Olanzapin als günstig.
- **„Psychotische“ Episoden:** Im späten Stadium der HD kommt es zum Überwiegen von frontalen Verhaltensmustern mit Reizbarkeit, Aggression oder Apathie. Diese späten psychischen Störungen sprechen wegen der fortgeschrittenen Neurodestruktion häufig nicht mehr ausreichend auf eine psychopharmakologische Behandlung an. Besonders aggressives Verhalten stellt häufig den ausschlaggebenden Grund zur Verbringung von Patienten in institutionalisierte Pflege dar. Das Ansprechen auf eine psychopharmakologische Therapie der Aggression ist individuell sehr unterschiedlich. Zur Anwendung kommen Antipsychotika, Antidepressiva, Antiepileptika, Phasenprophylaktika und Benzodiazepine. Neben dem beschriebenen mangelnden Ansprechen der Medikamente sind die entsprechenden Nebenwirkungen der einzelnen Substanzgruppen häufig limitierende Faktoren für den Einsatz.

**Therapie der kognitiven Störungen:** Cholinesterase-Hemmer sind vermutlich nicht wirksam, wie wohl für Rivastigmin positive Effekte auf die Kognition nachgewiesen

werden konnten. Unterstützend können zumindest in frühen Phasen der Erkrankung neuropsychologische Trainings sein.

**Experimentelle und zukünftige Ansätze:** Sämtliche Ansätze zu krankheitsmodifizierenden Therapien der HD sind gegenwärtig noch im Stadium der Entwicklung und Erprobung.

- **Reduktion des mutanten Huntingtins (mHtt):** Zur Förderung des Abbaus („mHtt-clearance“) akkumulierter mHtt-Proteine wird in der Forschung der Induktion von Autophagozytoseprozessen bzw. der posttranslationalen Modifikation des mHtt nachgegangen. Ein anderer Ansatz besteht in der Reduktion der Neubildung von mHtt („gene silencing“). Besonders vielversprechend sind Therapien zur gezielten Blockierung der HTT-Genexpression. Hier wird beispielsweise versucht, die Übertragung des genetischen Codes auf die Boten-RNA zu hemmen. Entsprechende Verfahren befinden sich allesamt noch in präklinischen Stadien.
- **Unspezifische Neuroprotektion und Zellersatztherapie:** Hierzu zählt die gesteigerte Bereitstellung neurotropher Faktoren (NTF). Gegenwärtig besteht das Problem im Wesentlichen darin, dass NTF die Blut-Hirnschranke nur schwer passieren können und entweder neurochirurgische Verfahren zur Applikation oder NTF-kodierende Gene mittels viraler Vektoren zum Einsatz gelangen. Beide Verfahren bergen derzeit noch unkalkulierbare Risiken. Auch die Implantation von neuronalen Stammzellen im Sinne eines restaurativen Zellersatzes wird intensiv beforscht. Es wurden bereits differenzierte neuronale fötale Zellen in das Striatum transplantiert. Ein anderes Konzept verfolgt die Induktion von pluripotenten Stammzellen aus beispielsweise Fibroblasten der Haut, die dann nach gentherapeutischer Stummschaltung des mHtt-Gens transplantiert werden können.

Die oben skizzierten experimentellen Ansätze geben Anlass zur Hoffnung, dass in absehbarer Zukunft der Verlauf der HD günstig beeinflusst werden kann.

## Zusammenfassung

Insgesamt gibt es große interindividuelle Unterschiede und eine beträchtliche zeitliche Varianz hinsichtlich des Auftretens der motorischen, der kognitiven und der psychiatrischen Symptome. Gemäß der Progredienz der neurobiologischen Veränderungen kommt es zu immer stärkeren funktionellen Behinderungen der Betroffenen. Die Indikation der medikamentösen Behandlung der Chorea sollte auf Grund des Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Medikamente nur zurückhaltend erfolgen. Neben der medikamentösen Therapie stellt der stadiengerechte Einsatz neurorehabilitativer Maßnahmen einen wesentlichen Teil der Behandlung dar. Die Prävalenz von psychiatrischen Symptomen ist in allen Stadien der HD hoch. Depression und Aggression sind die häufigsten psychiatrischen Störungen, hier ist in jedem Einzelfall eine suffiziente psychiatrische Behandlung notwendig. Ferner sei auch auf die entsprechende psychosoziale Betreuung der Angehörigen hingewiesen, die in der Regel einen Hauptteil der Pflege übernehmen. Besonders problematisch ist die prädikative genetische Diagnostik, die jedenfalls eine sorgfältige Aufklärung und stützende Beratung der Betroffenen erfordert.



**Dr. Christian Neuhauser**  
Neurologische Abteilung, Landeskrankenhaus St. Pölten, E-Mail: christian.neuhauser@stpoelten.lknoe.at