

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

Chorea/Morbus Huntington

Entwicklungsstufe: S2k

Federführend: Prof. Dr. Carsten Saft, Bochum

**Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der
Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)**

Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis des Patienten und seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

Version

AWMF-Versionsnr.: 6.0

Vollständig überarbeitet: 24. November 2022

Gültig bis: 23. November 2027

Kapitel: Extrapiramidalmotorische Störungen

Zitierhinweis

Saft C. et al. S2k-Leitlinie Chorea/Morbus Huntington. 2022. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

Carsten.Saft@ruhr-uni-bochum.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.org



Deutsche Gesellschaft
für Neurologie



Deutsche Gesellschaft für
Psychiatrie und Psychotherapie,
Psychosomatik und
Nervenheilkunde e.V.



Swiss Neurological Society
Schweizerische Neurologische Gesellschaft
Société Suisse de Neurologie
Società Svizzera di Neurologia



deutsche gesellschaft für humangenetik e.V.
german society of human genetics

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN)
- Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH)
- Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG)
- Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN)
- Deutsche Huntington-Hilfe e. V.

Redaktionskomitee

- Prof. em. Dr. J.-M. Burgunder, Schweizerisches Huntington-Zentrum und Neurologische Klinik, Universität Bern
- Prof. Dr. M. Dose, kbo-Fachberater für Huntington-Krankheit und Autismus-Spektrum-Störungen; kbo-Isar-Amper-Klinikum Taufkirchen/München-Ost (Vertreter des Wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Huntington-Hilfe)
- Prof. Dr. H. H. Jung, Klinik für Neurologie, Universitätsspital Zürich (Vertreter SNG)
- Prim. Priv.-Doz. Dr. R. Katzenschlager, Neurologische Abteilung Donauespital/SMZ-Ost, Wien
- Prof. Dr. B. Landwehrmeyer, Neurologische Universitätsklinik Ulm
- Prof. Dr. H. Phuc Nguyen, Huntington-Zentrum NRW, Humangenetik, Ruhr-Universität Bochum (Vertreter GfH)
- Prof. Dr. J. Priller, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums rechts der Isar, München (Vertreter DGPPN)
- Prof. Dr. K. Reetz, Klinik für Neurologie, Universitätsklinik RWTH Aachen
- Dr. R. Reilmann, George-Huntington-Institut und Klinik für Radiologie, Universität Münster, sowie Sektion für Neurodegeneration und Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Universität Tübingen
- Prof. Dr. C. Saft, Huntington-Zentrum NRW, Neurologische Klinik der Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital, Bochum
- Prof. Dr. K. Seppi, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck (Vertreter der ÖGN)
- M. Winkelmann, Deutsche Huntington-Hilfe e. V., Duisburg (beratend)

Federführend

Prof. Dr. C. Saft, Huntington-Zentrum NRW, Neurologische Klinik der Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital, Bochum

E-Mail: Carsten.Saft@ruhr-uni-bochum.de

Gender-Hinweis

In dieser Leitlinie werden Personenbezeichnungen fallweise männlich/weiblich oder genderneutral verwendet. Dies hat nur redaktionelle Gründe und beinhaltet grundsätzlich keine Wertung. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle.

Was gibt es Neues?

- Verschiedene „Huntingtin lowering“-Ansätze („Gene silencing“) haben den Schritt vom Labor zum Patienten genommen und werden in ersten Studien zur Verträglichkeit und Wirksamkeit untersucht. Die jeweiligen Medikamente werden entweder oral (kleine Moleküle (small molecules), die Splicing-Mechanismen der mRNA beeinflussen sollen), intrathekal (per Lumbalpunktion; als Antisense-Oligonukleotide) oder intrazerebral (mithilfe eines viralen Vektors eingegebene iRNA-Fragmente) verabreicht. Aktuelle Updates siehe auch <http://hdbuzz.net>.
- Die intrathekale Gabe eines nicht Allel-selektiven Antisense-Oligonukleotids im Rahmen einer Phase-III-Studie musste am 22.03.2021 gestoppt werden, da nach der Zwischenauswertung des Independent Data Monitoring Committee (IDMC) es als sehr unwahrscheinlich angesehen wurde, dass die primären Endpunkte (TFC in den USA und cUHRS in Europa) der Studie erreicht werden könnten. Es zeigte sich im Gegenteil eine Verschlechterung beider primären klinischen Endpunkte in der Hochdosisgruppe. Zudem wurden eine Ventrikelerweiterung im Gehirn im Vergleich zu Placebo in beiden Dosisgruppen sowie eine Erhöhung des Neurofilaments (NfL) im Liquor beobachtet. Eine weitere Studie zu dem Präparat in niedrigerer Dosierung mit angepassten Einschlusskriterien ist angekündigt.
- Pridopidin, ein in früheren Studien (Reilmann, 2019; Huntington Study Group HART Investigators, 2013; de Yebenes, 2011) hinsichtlich motorisch symptomatischer Effekte untersuchter Sigma-1-Rezeptoragonist, wird derzeit in einer Phase-III-Studie hinsichtlich seiner Wirksamkeit zur Stabilisierung des Verlaufs der HK untersucht.
- In einer Genom-weiten Assoziationsstudie (GWAS) mit genetischem Material von etwa 4000 Probanden wurden mindestens drei Loci als potenzielle genetische Modifikatoren des Krankheitsbeginns (definiert durch die Entwicklung von diagnoseweisenden motorischen Auffälligkeiten) identifiziert, die insbesondere mit DNA-Reparaturmechanismen assoziiert sind (Genetic Modifiers of Huntington’s Disease (GeM-HD) Consortium, 2015). Diese Mechanismen scheinen auch für das Ausmaß einer somatischen Expansion der CAG-Repeats im Gewebe

mitverantwortlich zu sein und stellen einen neuen potenziellen Behandlungsansatz dar (Swami, 2009; Mouro Pinto, 2020) (Konsensusstärke 91 %).

- Die tiefe Hirnstimulation ist experimentell und nur im Rahmen von klinischen Studien sinnvoll. Eine kleine deutsche Pilotstudie zur tiefen Hirnstimulation zeigte eine Besserung der Chorea nach GPI-/GPe-Stimulation in einigen Patienten (Wojtecki, 2015). Die Ergebnisse einer von der DFG und der CHDI-Stiftung geförderten Studie zur tiefen Hirnstimulation befinden sich derzeit in der Auswertung. Nach vorläufigen Ergebnissen kam es zwar zu einer Besserung der Chorea bei manchen Teilnehmern, dies allerdings in allen Studiengruppen (primär stimuliert und nicht stimuliert), sodass der primäre Endpunkt verpasst wurde (Vortrag 3. März 2022, 17th Annual HD Therapeutics Conference, CHDI, Palm Springs) (Konsensusstärke 90 %).
- Große multizentrische Beobachtungsstudien wie TRACK-HD, TRACK-ON-HD und PREDICT-HD konnten erste bildgebende (MRT), neuropsychologische und quantitativ-motorisch (Q-Motor) gemessene Veränderungen, im Sinne eines präklinischen und prodromalen Stadiums, bei Mutationsträgern mindestens zehn Jahre vor dem berechneten Erkrankungsbeginn nachweisen (Paulsen, 2014a, 2014b; Stout, 2011; Tabrizi, 2009, 2011, 2012, 2013). Interessanterweise scheinen eine Neurofilament-Erhöhung (NfL) und eine Erhöhung des Inflamationsmarkers YKL-40 sogar schon 24 Jahre vor motorischem Erkrankungsbeginn nachweisbar zu sein (Scahill, 2020).
- Die europäische REGISTRY-Studie rekrutierte fast 15.000 Teilnehmer und wurde 2014 von der globalen Beobachtungsstudie ENROLL-HD abgelöst, die allen HK-Patienten, Mutationsträgern, aber auch potenziellen Mutationsträgern unabhängig davon, ob sie sich für eine prädiktive genetische Testung entschieden haben oder nicht, und Partnern sowie getesteten Nicht-Mutationsträgern als Kontrollen offensteht. ENROLL-HD (www.enroll-hd.org) ist eine Plattform zur Durchführung klinischer Studien bei der HK, liefert wichtige Daten (z. B. zum natürlichen Verlauf, zu Biomarkern, zu Pathomechanismen der HK, zu Modifikatoren des Verlaufs sowie zur Versorgungsrealität) und soll die Teilnehmerrekrutierung für Therapie/Medikamentenprüfungen substanziell beschleunigen (Konsensusstärke 91 %).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Bei symptomatischen Patienten mit typischem klinischem Bild einer Huntington-Erkrankung (chron. progrediente Symptomatik) sollte zur Sicherung der Diagnose eine molekulargenetische Untersuchung erfolgen. Bei negativer Familienanamnese kann es sinnvoll sein, zuvor eine strukturelle Hirnläsion mittels Bildgebung auszuschließen (Konsensusstärke 91 %). Die molekulargenetische Untersuchung darf nur nach einer ausführlichen Aufklärung, Bedenkzeit, allenfalls psychologischer Evaluation der Ressourcen und Coping-Strategien und mit Einverständnis des Betroffenen durchgeführt werden (siehe unten; GenDG; *EFNS guidelines on the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: general issues, Huntington's disease, Parkinson's disease and dystonias*; Harbo, 2009; IHA, 1994; Empfehlung der Deutschen

Huntington-Hilfe e. V. (DHH) für die Durchführung der genetischen Beratung und prädiktiven genetischen Diagnostik von Huntington-gefährdeten Personen, 2019).

Interpretation: CAG-Blockexpansion ≥ 36 im Huntingtin-Gen bestätigt molekulargenetisch die Diagnose; bei einem Befund von 36–39 CAG-Einheiten ist jedoch die Penetranz der Erkrankung unvollständig. Autosomal-dominanter Erbgang; 50%iges Risiko für Kinder von Mutationsträgern; Antizipation mit relevanter CAG-Block-Verlängerung kann insbesondere bei paternaler Weitergabe auftreten. Wenn das molekulargenetische Testergebnis negativ ist (d. h. keine Mutation vorliegt), sollte eine weitere differenzialdiagnostische Abklärung erfolgen, wie unten ausgeführt.

Therapie

Bislang ist keine kausale Therapie für die Huntington-Erkrankung verfügbar. Empfehlungen zur symptomatischen Therapie beruhen überwiegend auf offenen Studien, Kasuistiken und Expertenwissen (Ferreira, 2022).

- Behandlung der Hyperkinesen: Dopaminrezeptorantagonisten (z. B. Tiaprid, Sulpirid) und sogenannte atypische Antipsychotika oder Dopamin-depletierende Substanzen (z. B. Tetrabenazin). Vergleichende Studien zu den Präparaten liegen nicht vor. Aufgrund möglicher extrapyramidalen Nebenwirkungen sind ein sparsamer Einsatz und eine angemessene Dosierung aller Substanzen zu empfehlen. Tetrabenazin sollte bei einer Depression nicht eingenommen werden und kann unter Umständen eine Depression verschlechtern oder hervorrufen. Vor einer Behandlung der Hyperkinesen sollte die Relevanz der Minderung dieses Symptoms für die Lebensqualität der Betroffenen im Einzelfall individuell abgewogen werden.
- Behandlung von Verhaltensstörungen und psychiatrischen Symptomen mit niedriger Evidenz (Konsensusstärke 90 %):
 - Depression: selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren; Venlafaxin, Mirtazapin, Sulpirid
 - Psychosen: Antipsychotika
 - Zwangssymptome: Antidepressiva mit überwiegender Hemmung der 5-HT-Aufnahme, selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, Antipsychotika
 - Schlafstörungen: pflanzliche Mittel (z. B. Baldrian, Melisse, Passionsblume, Lavendel), Melatonin, Agomelatin, Mirtazapin, Chloralhydrat, Benzodiazepinrezeptoragonisten
 - Angststörungen: selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
 - Reizbarkeit: Stimmungsstabilisierer, Antipsychotika

Inhalt

1	Einführung, Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie	9
1.1	Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie	9
1.2	Ziele der Leitlinie	9
1.3	Patientenzielgruppe	9
1.4	Versorgungsbereich	9
1.5	Adressaten der Leitlinie	9
1.6	Schlüsselwörter	9
2	Definition und Klassifikation	10
2.1	Begriffsdefinition.....	10
2.2	Klassifikation	10
2.3	Aspekte, die diese Leitlinie nicht behandelt	10
3	Diagnostik	10
3.1	Präambel	10
3.2	Differenzialdiagnosen Chorea	11
3.3	Notwendige Untersuchungen	19
3.4	Regelungen zur molekulargenetischen Diagnostik	20
4	Therapie	23
4.1	Allgemeine Empfehlungen zur Therapie.....	23
4.2	Weitere nicht medikamentöse Therapieformen	36
5	Versorgungscoordination.....	38
6	Redaktionskomitee.....	38
7	Erklärung und Prüfung von Interessen	39
8	Finanzierung der Leitlinie	40
9	Methodik der Leitlinienentwicklung	41
9.1	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	41
9.2	Patientenbeteiligung.....	41
9.3	Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege	41
9.4	Strukturierte Konsensfindung und Verabschiedung	41
9.5	Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensusstärke	42
9.6	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	42
10	Abkürzungen	43
	Literatur	45

1 Einführung, Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

1.1 Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie

Die Differenzialdiagnose einer Huntington-Erkrankung kann komplex sein. Hier wollen die Autoren Hilfestellungen geben für den Prozess der Diagnosefindung. Bei der symptomatischen Behandlung der Huntington-Erkrankung sind Nebenwirkungen und geeignete Dosierungen der Medikation zu beachten. Die Behandlung sollte syndrom- bzw. symptomorientiert erfolgen. Die Behandlungsvorschläge beruhen größtenteils auf Erfahrungen von Experten, da die Datenlage aus Studien bei der Huntington-Erkrankung noch begrenzt ist.

1.2 Ziele der Leitlinie

Darstellung diagnostischer Schritte und therapeutischer Möglichkeiten.

1.3 Patientenzielgruppe

Patienten mit Huntington-Erkrankung und anderen choreatiformen Bewegungsstörungen.

1.4 Versorgungsbereich

Ambulante, teilstationäre, stationäre Versorgung im Bereich der Neurologie, Psychiatrie und Humangenetik sowie der Allgemeinmedizin.

1.5 Adressaten der Leitlinie

Neurologen, Psychiater, Humangenetiker, Patienten mit Huntington-Erkrankung und unklaren hyperkinetischen Bewegungsstörungen und zur Information für Nervenärzte, Psychologen, Physiotherapeuten, Logopäden, Ergotherapeuten.

1.6 Schlüsselwörter

Sonstige Chorea (G25.5), Huntington-Erkrankung (G10)

2 Definition und Klassifikation

2.1 Begriffsdefinition

Choreatische Bewegungsstörungen sind charakterisiert durch unwillkürliche, rasche, unregelmäßige und nicht vorhersehbare Bewegungen der Extremitäten, des Gesichts, des Nackens und des Rumpfes, die den Betroffenen häufig zunächst unbewusst bleiben und in scheinbar willkürliche Bewegungen überführt werden können. Choreatische Bewegungen können sowohl in Ruhe wie auch während willkürlicher Bewegungen auftreten. Sie nehmen in der Regel durch Stress und körperliche Aktivität an Intensität zu und sistieren weitgehend in tiefen Schlafstadien. Choreatische Hyperkinesen können insbesondere in fortgeschrittenen Stadien der Huntington-Erkrankung (Morbus Huntington) mit dystonen Fehlhaltungen der Extremitäten oder des Rumpfes gemeinsam auftreten und von diesen mit weiterem Fortschreiten der Erkrankung abgelöst werden.

2.2 Klassifikation

Unterschieden werden können hereditäre (erbliche) und nicht hereditäre (nicht erbliche) Formen der Chorea, daher ist die Familienanamnese maßgeblich. Unauffällige Familienanamnesen schließen eine hereditäre Form jedoch keinesfalls aus (z. B. bei früh verstorbenen oder unbekannten Elternteilen und Unsicherheiten in den Verwandtschaftsverhältnissen, im Sinne einer Antizipation über eine Expansion der CAG-Repeats in den pathogenen Bereich bei 27–35 CAG-Wiederholungen in der Elterngeneration).

2.3 Aspekte, die diese Leitlinie nicht behandelt

Die Abgrenzung zu anderen Bewegungsstörungen sowie mögliche Komorbiditäten der Huntington-Erkrankung werden nur am Rande behandelt.

3 Diagnostik

3.1 Präambel

Viele Patienten mit einer Huntington-Erkrankung nehmen die beginnenden psychischen, kognitiven und motorischen Symptome selbst nicht wahr, sodass zur sicheren Festlegung des Beginns der Erkrankung auch immer eine Fremdanamnese erfolgen sollte. Dieses Nichtwahrnehmen von Symptomen scheint bei der Huntington-Erkrankung häufig immanent zu sein und ist in den meisten Fällen nicht durch das Verdrängen von Symptomen bedingt (Konsensusstärke 91 %). Psychische, kognitive und choreatische Bewegungen sind zunächst als Symptome zu betrachten, die verschiedene Ursachen haben können. Den motorischen Symptomen können kognitive und/oder psychiatrische Störungen (z. B. Depression) um Jahre vorausgehen.

3.2 Differenzialdiagnosen Chorea

Hereditäre neurologische Grunderkrankungen

- Huntington-Erkrankung
- C9orf72-Mutation (frontotemporal betonte Demenz, Motoneuronerkrankung und Bewegungsstörungen, wahrscheinlich häufige Phänotypie; Hensman Moss, 2014)
- Spinozerebelläre Ataxie 17 (entspricht Huntington's disease-like 4 (HDL4); Schneider, 2016)
- Spinozerebelläre Ataxie Typ 3, 2, 1 und 7 (Pedroso, 2014)
- Spinozerebelläre Ataxie Typ 8 (Schneider, 2016)
- Spinozerebelläre Ataxie Typ 12 und ggf. auch 8 (vorwiegend Indien; Kaur, 2020; Schneider, 2016)
- Spinozerebelläre Ataxie Typ 48/SCAR 16 bei Mutationen im STUB1-Gen (Lieto, 2019; Saft, 2021)
- Dentato-rubro-pallido-luysiane Atrophie (vorwiegend Japan, DRPLA; Pedroso, 2014)
- Ataxia telangiectasia und Ataxia telangiectasia like disease (alpha-Fetoprotein i.S.↑; Cardoso, 2006)
- Ataxie mit okulomotorischer Apraxie (AOA1 (Albumin i.S.↓) und AOA2 (alpha-Fetoprotein i.S.↑; jetzt auch SCAN2); Le Ber, 2003; Cardoso, 2006; Anheim, 2009)
- McLeod-Syndrom (CK↑, ±Akanthozyten im Blutausstrich↑, myokardiale Auffälligkeiten, striatale Atrophie, Bestimmung des Kell/Kx-Blutgruppenphänotyps bzw. von Mutationen im XK-Gen; Danek, 2002)
- Chorea-Akanthozytose (CK↑, ±Akanthozyten im Blutausstrich↑, striatale Atrophie, Chorein-Western-Blot (LMU, München), Mutationsnachweis im CHAC-Gen (VPS13A); Schneider, 2011; Danek, 2002)
- Huntington's disease-like 2 (HDL2), vorwiegend bei Patienten afrikanischer Herkunft (Cardoso, 2006; Schneider, 2016)
- Benigne hereditäre Chorea (u. a. Thyroid-transcription-factor-1-Gen, TITF1/NKX2-1; hier L-Dopa- oder Methylphenidat-Therapie unter Umständen hilfreich; Farrenburg, 2020; Tübing, 2018)
- ADCY5-Mutation (Cardoso, 2006; Carapito, 2015)

Weitere seltene vererbte Ursachen

- Huntington's disease-like 1 und 3, nur in einzelnen Familien beschrieben
- HDL1 mit Prion Protein (PrP)-Gen-Mutationen (PRNP) und schnellem Progress (Cardoso, 2006; Schneider, 2016)
- HDL3, eine Familie (Kambouris, 2000)

- RNF216-Mutation (autosomal-rezessiv, leukenzephalopathische Läsionen und ggf. Gonadotropin im Serum ↓; Santens, 2015)
- ANO3-Mutationen (Koya Kutty, 2021)
- FRRS1L-Mutationen (Saudi-Arabien; auch Epilepsie; Schneider, 2016)
- Primary Familial Brain Calcification (ehemals „Morbus Fahr“, cMRT/CCT hilfreich, (SLC20A2-, PDGFB-, PDGFRB- oder XPR1-Gen) Schneider; 2016)
- POLG-Gen-Mutationen (Dystonie, Myoklonus, diskrete Chorea; Synofzik, 2010)
- Morbus Leigh (Macaya, 1993)
- SETX-Mutation (mit Motoneuronerkrankung; Saracchi, 2014)
- Laurence-Moon-Biedl-Bardet-Syndrom (Malik, 1995)
- Friedreich-Ataxie (FXN; Hanna, 1998)
- NBIA „neurodegeneration with brain iron accumulation“ (Überbegriff für z. B. Pantothenatkinase-assoziierte Neurodegeneration (PKAN 2), Neuroferritinopathien (FTL), Aceruloplasminämie (CP), Phospholipase-assoziierte Neurodegeneration (PLAN), (Beta-propeller protein-associated neurodegeneration (WDR45), infantile neuroaxonale Dystrophie (PLA2G6), C19orf12-, C2orf37-, FA2H-, ATP13A2-, COASY- und DCAF17-Mutationen – eher keine Chorea)) mit Eisenablagerungen in den Basalganglien als typischem MRT-Befund (Cardoso, 2006; Prohaska, 2012; Tonekaboni, 2014; Arber, 2016; Schneider, 2016; Wang, 2019)
- Morbus Wilson (Cardoso, 2006; Schneider, 2016)
- TAR-DNA-binding-protein-Variation (TARDBP; mit frontotemporaler Demenz; Kovacs, 2009)
- Lesch-Nyhan-Syndrom (X-chromosomal; Adler, 1996; Cardoso, 2006)
- Niemann-Pick C (Josephs, 2003)
- Zeroidlipofuszinose (Nass, 1986)
- Lipidosen, Aminoazidosen und Kohlenhydratstoffwechselstörungen (Mizuguchi, 1993; Shah 2009)
- Phenylketonurie (Herrmann, 2015)
- Paroxysmale kinesiogene Dyskinesie (PKD; paroxysmale kinesiogene Choreoathetose; Dystonie 10; Cardoso, 2006; Klein, 2014); hier unter Umständen parenterale Vitamin- und Mineraliengabe hilfreich (Bruton, 2019)
- Paroxysmale nicht kinesiogene Dyskinesie (PNKD; Dystonie Typ 8; Cardoso, 2006; Klein 2014)
- Paroxysmale Choreoathetose mit infantilen Fieberkrämpfen (ICCA; Cardoso, 2006)
- Tuberöse Hirnsklerose (Wright, 1992)
- FUS-related ALS (Flies, 2020)

- Mutationen im Iron-responsive element-binding protein 2 (IREB2; Costain, 2019)
- 18p Deletions Syndrome (Crosiers, 2018)
- X-linked Dystonia-Parkinsonism (Lubag, Dyt3; Evidente, 2018)
- FXTAS (Lapostolle, 2021)
- Dopamin-D2-Rezeptor-Variante, auch Dystonie (van der Weijden, 2021)
- GLRB-Mutationen (GlyR β -subunit), mit Hyperekplexie (Estevez-Fraga, 2020)
- CAMK4-Variante, mit Dystonie, Autismus, Entwicklungsverzögerung, später Chorea (Zech, 2020)
- Eukaryotic translation elongation factor (EEF1A2)-Mutationen, auch mit Epilepsie, Autismus, intellektueller Beeinträchtigung, plötzlicher Beginn der Chorea (Lance, 2018).
- ERCC4-Gen-Mutationen bei Xeroderma pigmentosa, Ataxie (Carré, 2017)
- Replication factor complex subunit 1 (RFC1)-Mutationen, Kleinhirntaxie, Neuropathie, vestibuläres Areflexie-Syndrom (CANVAS) und Hauptursache für spät einsetzende Ataxie, 11 % Chorea (Traschütz, 2021)
- Polynukleotidkinase-Phosphatase (PNKP)-Mutation (eher benigner Verlauf, früh beginnend, mit Mikrozephalie, Epilepsie, Entwicklungsverzögerung, Ataxie mit okulomotorischer Apraxie (AOA Typ 4) und Polyneuropathie; Caputi, 2019)
- „Benigne Chorea Typ 2“ mit Erkrankungsbeginn um das 40. Lebensjahr, Japan (Shimohata, 2007)

Hereditär bedingte Chorea vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen

- NKX2-1-, ADCY-5-, FOXG1-, GNAO1-, GPR88-, SLC2A1-, SQSTM1-, ATP8A2- oder SYT-1-Mutationen (Baizabal-Carvallo, 2020)
- Erblisch bedingte Erkrankungen der Glykosylierung (CDG; bei Kindern; Mostile, 2019)
- ELAC2-Gen-Mutationen, seltene Mitochondriopathie mit Kardiomyopathie, Kinder mit Entwicklungsverzögerung, ggf. Akanthozyten (Paukar, 2018)
- SCN2A-Mutation (neonatal, frühkindliche Epilepsie, Entwicklungsstörungen, ggf. Autismus und episodische Ataxie; Wolff, 2019)
- PDE10A-Mutationen, MRT mit beidseits striatalen Läsionen (Mencacci, 2016)
- KCNQ2-Mutationen, im Zusammenhang mit Fieber (Dhamija, 2017)
- ATP1A3-Mutationen, alternierende Hemiplegie des Kindesalters (AHC), Rapid-onset Dystonia-Parkinsonismus, CAPOS (Zerebelläre Ataxia, Areflexie, Pes cavus, Optikusatrophie, sensorineuraler Hörverlust; Sweney, 2015)
- ATP1A2-Regression, Hemiplegie, Epilepsie (Calame, 2021)

- SUCLA2-Mutation, mitochondriale DNA, Hypoton, Dyston/Leigh-like Syndrom, Taubheit, aber auch Myopathie, Ataxia (Garone, 2017)
- Glutarazidurie (AR; Hermann, 2015)
- ARX-Verlust (intellektuelle Beeinträchtigung; Rodgers, 2021)

Autoimmun und paraneoplastisch bedingte choreatische Syndrome

Sydenham-Chorea (Chorea minor, Post-Streptokokkeninfektions-Erkrankung): Anti-Streptolysin O (ASL), Anti-DNAse B (Anti-Streptodornase B, ASNB). Wertigkeit der Anti-Basalganglien-Antikörper (immunhistochemische Analyse; Gubta, 2020) und Dopamin-D2-Rezeptor-AK (zellbasierte Testung) bisher nur monozentrisch untersucht, Spezifität nicht eindeutig belegt (Dale, 2012); systemischer Lupus erythematoses (SLE); Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom (APS); Chorea gravidarum (oft SLE, APS oder hier abgehandelte Erkrankungen als Ursache; Cardoso, 2006; Robottom, 2011); Multiple Sklerose (Tranchant, 1995; Ghosh, 2022), Morbus Behçet (Hamid, 2021); Chorea bei synaptischen (idiopathischen und paraneoplastischen) Autoimmunenzephalitiden möglich, jedoch selten isoliert: GAD65-AK; CASPR2-AK; NMDA-R-AK; CRMP-5-IgG (Vaswani, 2020), N-Typ- oder P/Q-Typ-Kalziumkanal-Antikörper (Morgan, 2019; Chang, 2018); Anti-SOX1-AK (Yamagishi, 2020), LGI-1-AK (täglich 30–60 hochfrequente, kurze brachiofaziale dystone Anfälle zeitlich vor oder parallel zu limbischer Enzephalitis) und wahrscheinlich auch andere autoimmune, teils postinfektiöse oder -vakinöse Enzephalitiden, z. B. IgLON5-AK (meistens mit Schlafstörungen und Stridor; Hacohen, 2013; Leypoldt, 2015; Sabater, 2015; O'Toole, 2013; Vynogradova, 2014). Sehr selten: paraneoplastische Chorea mit Antikörpern gegen onkoneurale (intrazelluläre) Antigene, dann meist progrediente und multisystemische Syndrome mit subakutem Beginn (Anti-CV2/CRMP-5, Anti-Hu, Anti-Yo, Anti-Ma2; Cardoso, 2006; Crespo-Burillo, 2015; Etemadifar, 2017). Phosphodiesterase 10A Antikörper (Balint, 2021); Takayasu-Vaskulitis (Lopes, 2015); Rasmussen-Syndrom (Gambardella, 2008); Zöliakie (Anti-Gliadin-Antikörper; Walker, 2011); steroidresponsive Enzephalopathie bei Autoimmunthyreoiditis (SREAT; Taurin, 2002); Mikroskopische Polyangiitis (MPA; Iftikhar, 2018)

Infektiöse Ursachen

HIV-Enzephalopathie (Rajakaruna, 2020); virale Enzephalitis (Mumps, Masern, Varizella-Zoster-Virus, Herpes-simplex-Virus, Viren der ECHO-Gruppe); neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung; Diphtherie; bakterielle Endokarditis; Neurobrucellose; Neuroleues; Neuroborreliose; andere bakterielle Enzephalitiden; zerebrale Toxoplasmose; ZNS-Kryptokokkose; Neuro-Zystizerkose (Cardoso, 2006); Morbus Whipple (u. a. mit Ataxie, vertikaler Blickparese, okulomastikatorischen Myorhythmien, kognitiver Beeinträchtigung; Peregrin & Malikova, 2015); subakut sklerosierende Panenzephalitis (SSPE; Singhi, 2015); Influenza-A-Enzephalopathie (Prasuhn, 2018); SARS-CoV-2-Enzephalitis (Hassan, 2021)

Strukturelle Läsionen der Basalganglien

Ischämische oder hämorrhagische Infarkte; Neoplasien; abszedierende Läsionen (inkl. Toxoplasmoseabszesse und Tuberkulome); demyelinisierende Läsionen; zentrale

pontine/extrapontine Myelinolyse; Neurosarkoidose (Cardoso, 2006; Ataya, 2015); Kavernom (Qiu, 2018), strukturelle Läsionen auch mit Hemichorea. Bei vaskulärer Enzephalopathie mit lakunären Infarkten auch mit einer nur intermittierend auftretenden Chorea (Salgado, 2017)

Metabolische, endokrine und toxische Ursachen

Nicht ketotische Hyperglykämie bei Diabetes mellitus (T1-gewichtete Sequenzen des MRT des Schädels zeigen häufig eine umschriebene Hyperintensität, insbesondere das Putamen betreffend; Chang, 2010), Hypoglykämie; Hypo/Hybernatriämie; Hypokalziämie; Hypoparathyreoidismus (ggf. Kalzifikation der Basalganglien, unter Umständen auch Hemichorea (Desai, 2019); Hyperthyreose; akute intermittierende Porphyrrie; Leberversagen inkl. chronisch erworbener hepatozerebraler Degeneration; Nierenversagen; Kohlenmonoxid; Mangan; Quecksilber; Thallium; Organophosphate, 3-NP (Cardoso, 2006); Vitamin-B12-Mangel (Edvardsson, 2012); Wernicke-Enzephalopathie (Sabatini, 2016); 3-Hydroxy-Isobutyryl-CoA-Hydrolase (HIBCH)-Mangel (Kinder, teilweise nur paroxysmal vorübergehend oder bei Belastung auftretend; Spitz, 2021), Tay-Sachs-Erkrankung (Lefter, 2020)

Medikamenten- und drogeninduzierte Chorea

Dopaminrezeptorantagonisten (z. B. Phenothiazin, Butyrophenon, Benzamide) inkl. Antiemetika (Metoclopramid); Medikamente zur Behandlung des M. Parkinson (L-Dopa, Dopaminagonisten, Anticholinergika); Antiepileptika (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Gabapentin, Lamotrigin, Pregabalin (Rissardo, 2020), Levetiracetam (Yim, 2019)); Kalziumkanalblocker (Cinnarizin, Flunarizin, Verapamil); Lithium; trizyklische Antidepressiva; Fluoxetin (Laban, 2021); Anti-Malaria-Medikamente; Steroide; orale Kontrazeptiva; Antihistaminika (H1 und H2); Psychostimulanzien (Methylphenidat, Amphetamine, Pemolin, Kokain); Baclofen, Digoxin, Ciclosporin, Theophyllin u. a. (Cardoso, 2006); Buphrenorphin, Hydromorphon und andere Opiate (Martin, 2018; Patel, 2020); Ceftriaxon (Yokoyama, 2019); Memantin (Borges, 2016)

Andere Ursachen

Polycythemia vera (Marvi, 2011); essenzielle Thrombozythämie (Venkatesan, 2014); Post-Pump-Chorea nach herzchirurgischen Eingriffen (Saft, 2011); superfizielle Siderose (Le Rhun, 2008); Moyamoya-Erkrankung (Cavallieri, 2020), Chorea gravidarum (ideopatisch oder sekundär bedingt, siehe unter: „Autoimmun und paraneoplastisch bedingte choreatische Syndrome“; Kim, 2009); Covid-19-Impfung (Batot, 2022); Intoxikationen mit dem Holz- oder Pflanzenschutzmittel Propiconazol (ein Fungizid; Paul, 2017)

Wichtige Differenzialdiagnosen zu Chorea

- Fokale Epilepsie (Fasano, 2018)
- Tic-Störungen, diese im Gegensatz zur Chorea mit typischem Urge-Gefühl vorausgehend und unterdrückbar für kurze Zeit, was bei Chorea eher untypisch ist (Bonomo, 2020)
- Eine Akathisie ist oft schwierig zu differenzieren von der Chorea und einer eher psychomotorisch bedingten Unruhe bei zum Beispiel Depression, insbesondere auch da viele Neuroleptika und vor allem Tetrabenazin eine Akathisie auslösen können. Bei Verdacht auf

Akathisie wäre eine Dosisreduktion der antihyperkinetischen Medikation indiziert. Bei einer neuroleptikabedingten Akathisie scheinen insbesondere Propranolol, aber auch Anticholinergika und Benzodiazepine hilfreich sein zu können sowie postsynaptisch wirksame Serotonin-5-HT_{2a}-Rezeptorantagonisten wie Ritanserin, Cyproheptadin, Trazodon, Mianserin oder Mirtazapin (Poyurovsky, 2020)

- Myoklonus-Dystonie-Erkrankungen, zum Beispiel bei Epsilon-Sarkoglykan (SGCE) DYT11-Gen-Mutationen (oft alkoholsensitiv) oder VPS16-Gen-Mutationen (Park, 2021), aber auch viele andere oben diskutierte Erkrankungen haben unter Umständen auch einen Myoklonus-Dystonie-Phänotyp (z. B.: benigne Chorea oder PKAN2)

Tabelle 1. Überblick wichtigste Empfehlungen zur Vorgehensweise zur Differenzialdiagnose Chorea (modifiziert nach Cardoso, 2006; Hermann, 2015; Schneider, 2016; Nguyen, 2022)

Nach Erbgang	Autosomal-dominant	<ul style="list-style-type: none"> ■ Huntington-Erkrankung (häufigste vererbte Chorea, ~8 % ohne positive Familienanamnese (Walker, 2007); bei positiver Familienanamnese und typischer Klinik kann als nächster Schritt eine molekulargenetische Testung erfolgen) ■ C9orf72 ■ Spinozerebelläre Ataxie Typ 3, 2, 1, 7, 8, 12, 17, 48 ■ DRPLA (insbes. Japan) ■ HDL2 (insbes. afrikanischer Herkunft) ■ Neuroferritinopathie (NBIA) ■ NKX2-1 (benigner Verlauf)
	Autosomal-rezessiv	<ul style="list-style-type: none"> ■ M. Wilson ■ Neuroakanthozytose (CK, Blutausstrich, Chorein-Western-Blot) ■ PLAN, PKAN2, Aceruloplasminämie (NBIA) ■ Friedreich-Ataxie ■ Niemann-Pick C ■ AOA1, AOA2 (jetzt auch SCAN2), AT (AFP-Erhöhung, Albumin reduziert) ■ Bilateral striatale Nekrose, Glutarazidurie und andere kindliche Formen
	X-linked	<ul style="list-style-type: none"> ■ McLeod-Syndrom (CK, Blutausstrich, Kx- und Kell-Blutgruppen-Phänotyp) ■ FXTAS ■ Lesch-Nyhan ■ RETT-Syndrom ■ Kindlich metabolische Erkrankungen
Nach Verlauf	Akut	<ul style="list-style-type: none"> ■ Schlaganfall/ICB
	Subakut	<ul style="list-style-type: none"> ■ Metabolisch ■ Paraneoplastisch ■ Medikamenten-NW

		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tumorerkrankungen ▪ Prionen-Erkrankungen
	Chronisch progredient	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neurodegenerativ
	Nicht progredient	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Medikamenten-NW ▪ Benigne Chorea (NKX2-1)
	Episodisch	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Paroxysmale Dyskinesien (PED, SLC2A1, Dyt 18)
Vorwiegend bei Kindern (eine Auswahl)		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Benigne hereditäre Chorea (u. a. Thyroid-transcription-factor-1-Gen, TITF1/NKX2-1; hier L-Dopa- oder Methylphenidat-Therapie unter Umständen hilfreich; Farrenburg, 2020; Tübing, 2018) ▪ ADCY5-Mutation (Cardoso, 2006; Carapito, 2015) ▪ Paroxysmale Dyskinesien (PED, SLC2A1, Dyt 18) ▪ NBIA ▪ Lesch-Nyhan (X-chromosomal; Herrmann, 2015) ▪ RETT-Syndrom (X-chromosomal; Herrmann, 2015) ▪ Mitochondriopathien (Herrmann, 2015) ▪ Polynukleotidkinase-Phosphatase (PNKP)-Mutation (eher benigner Verlauf, früh beginnend, mit Mikrozephalie, Epilepsie, Entwicklungsverzögerung, Ataxie mit okulomotorischer Apraxie (AOA Typ 4) und Polyneuropathie; Caputi, 2019) ▪ „Benigne Chorea Typ 2“ mit Erkrankungsbeginn um das 40. Lebensjahr, Japan (Shimohata, 2007) ▪ ELAC2-Gen-Mutationen, seltene Mitochondriopathie mit Kardiomyopathie, Kinder mit Entwicklungsverzögerung, ggf. Akanthozyten (Pauca, 2018) ▪ FOXP1-, GNAO1-, GPR88-, SLC2A1-, SQSTM1-, ATP8A2- oder SYT-1-Mutationen (Baizabal-Carvallo, 2020) ▪ Erblich bedingte Erkrankungen der Glykosylierung (CDG; bei Kindern; Mostile, 2019) ▪ SCN2A-Mutation (neonatal, frühkindliche Epilepsie, Entwicklungsstörungen, ggf. Autismus und episodische Ataxie; Wolff, 2019) ▪ PDE10A-Mutationen, MRT mit beidseits striatalen Läsionen (Mencacci, 2016) ▪ KCNQ2-Mutationen, im Zusammenhang mit Fieber (Dhamija, 2017) ▪ ATP1A3-Mutationen, alternierende Hemiplegie des Kindesalters (AHC), Rapid-onset-Dystonia-Parkinsonismus, CAPOS (zerebelläre Ataxia, Areflexie, Pes cavus, Optikusatrophy, sensorineuraler Hörverlust; Sweney, 2015) ▪ SUCLA2-Mutation, mitochondriale DNA, Hypotonie, Dyston/Leigh-like-Syndrom, Taubheit, aber auch Myopathie, Ataxie (Garone, 2017)

		<ul style="list-style-type: none"> Glutarazidurie, Phenylketonurie und andere kindliche metabolische Störungen (AR; Herrmann, 2015) Nicht vererbte Formen: Sydenham-Chorea
Nach Symmetrie	Asymmetrisch mit strukturell metabolischer Ursache (auch generalisiert möglich)	<ul style="list-style-type: none"> Schlaganfall/ICB Post-Pump-Chorea (nach Herz-OP) Infantile Zerebralparese Vaskulitis, Moyamoya, Multiple Sklerose, Autoimmun Tumor/strukturelle Läsionen Polycythaemia vera Nicht ketotische Hyperglykämie Chorea minor, Antiphospholipid-AK, medikamenteninduziert (Cincotta, 2022)
Nach Untersuchungsbefunden	Asymmetrie	<ul style="list-style-type: none"> Strukturelle Läsion
	Subkortikale Demenz/ Frontalhirnsyndrom	<ul style="list-style-type: none"> Neurodegenerativ
	Ataxie	<ul style="list-style-type: none"> SCA 1–3, 7, 8, 12, 17, 48, DRPLA, AOA Typ I/II u. a.
	Reflexabschwächung/ CK	<ul style="list-style-type: none"> Neuroakanthozytose
	Anfälle	<ul style="list-style-type: none"> Juveniler M. Huntington, McLeod, Neuroakanthozytose, kinesiogene Dyskinesien
Nach MRT-Befund	Eisenablagerungen	<ul style="list-style-type: none"> NBIA (Chorea vor allem: PKAN 2, Neuroferritinopathien (FTL), Aceruloplasminämie)
	Kalziumablagerungen (ehemals „M. Fahr“)	<ul style="list-style-type: none"> Ideopathische Basalganglien-Kalzifizierung (SLC20A2, PDGFRB, PDGFB u. a.), Parathormonstörungen, ggf. Mitochondriopathie
	Leukenzephalopathie	<ul style="list-style-type: none"> RNF216
	Atrophiemuster	<ul style="list-style-type: none"> Kaudumatrophie bei HK, Kleinhirnatrophie bei Ataxie
	Strukturelle Läsionen	<ul style="list-style-type: none"> Ischämische oder hämorrhagische Infarkte; Neoplasien
Empfohlene Laborbestimmungen	Insbesondere bei sporadischen Fällen	<ul style="list-style-type: none"> Routinelabor, inkl. Leberparameter, CK (Neuroakanthozytose, aber auch nach Sturz, ggf. mit Blutausstrich Frage nach Akanthozyten), Vitamin B12, Methylmaleonat, Ferritin, AFP (erhöht bei AT und AOA II), Albumin (erniedrigt bei AOA I) Antistreptolysin (AST), Anti-DNAse B, Coeruloplasmin, Kupfer i.S. und i. 24-Stunden-Sammelurin, ANA, ENA, Anti-Doppelstrang-DNA, ANCA, RF, Anti-Gliadin-AK, paraneoplastische bzw. antineuronale AK: z. B. Anti-HU, -Yo, -Ma, -CRMP-5/CV2, Anti-NMDA-Rez.-AK, Anti-GAD, Anti-Igln5, Anti-LGI1, Phospholipid-AK, Cardiolipin-AK, TSH (basal), Anti-Thyreoid-Peroxydase (MAK), TSH-Rezeptor-Auto-Ak (TRAK), Parathormon, Erythropoetin und Hämatokrit (Polycythaemia vera), Treponema-pallidum-Suchtest, Borrelien-IgG/IgM, HIV, ggf. Schwangerschaftstest

3.3 Notwendige Untersuchungen

Anamnese, insbesondere Familienanamnese, Medikamentenanamnese, Vorliegen anderer relevanter Erkrankungen (s. o.)

- Neurologischer Status (inklusive Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) total motor score). Die Chorea ist dabei oft deutlicher zu beobachten im Gespräch, insbesondere bei emotionaler Anspannung, z. B. bei belastenden Themen oder während neuropsychologischer Testungen. In der eigentlichen neurologischen Untersuchung hingegen kann die Chorea durch Anspannung von A- und Antagonisten sogar eher geringer ausgeprägt sein (Bonomo, 2020).
- Neuropsychologischer bzw. verhaltensneurologischer Status (psychomotorische Verlangsamung, frontal-exekutive Störungen, Gedächtnisstörungen, Abnahme des Sprachflusses, räumlich-visuelle Störungen, formale kognitive Testung nach UHDRS)
- Psychiatrische Untersuchung (Persönlichkeitsveränderungen, Antriebsstörungen, Reizbarkeit, Aggressivität, Depression, Suizidalität, Wahn, Halluzinationen, zwangsartige Störungen und Sexualstörungen; es empfiehlt sich die Anwendung der „Problem Behavior Assessment“-Skala (PBA-s), die auch im Rahmen der Beobachtungsstudie ENROLL-HD verwendet wird)
- Internistischer Status
- Zerebrale Bildgebung (MRT, falls Kontraindikation CCT; fokale Läsion? Caudatum- und/oder Kortex-Atrophie? Signalveränderungen in T2-gewichteter Bildgebung? Kontrastmittelanreichernde Läsionen?): Ausschluss symptomatischer Ursachen bzw. Nachweis für diverse Ursachen pathognomonischer Veränderungen (z. B. „Eye of the tiger“-Zeichen für PKAN2; z. B. „Face of the giant panda“-Zeichen für M. Wilson; z. B. zerebelläre Atrophie für SCAs)
- Molekulargenetische Untersuchung (Bestimmung der CAG-Wiederholungen im Huntingtin-Gen, Chromosom 4p) nach Patientenaufklärung und Einwilligung nach Gendiagnostikgesetz (GenDG)

Im Einzelfall weiterführend

- Positronen-Emissions-Tomographie (z. B. FDG-PET) zum Nachweis eines Hypometabolismus (Hyperperfusion und Glucosehypermetabolismus im Bereich der Basalganglien bei der Sydenham-Chorea oder Hypermetabolismus bei der autoimmunen Enzephalitis; Hypometabolismus bei Huntington-Patienten; striatale Hypoperfusion kontralateral zur Hemichorea bei Patienten mit nicht ketotischer Hyperglykämie; bei zerebraler Beteiligung eines SLE sind unterschiedliche Befunde beschrieben mit Hypermetabolismus im Bereich der Basalganglien, Hypometabolismus präfrontal und im prämotorischen Kortex (Krakauer, 2009; Weiner, 2000), Hypermetabolismus im Hippokampus und orbitofrontalen Kortex (Mackay, 2015), unter Umständen auch mit parieto-occipitalem Hypometabolismus bei neuropsychiatrisch erkrankten Patienten (Curiel, 2011)

- Schwermetallbestimmung (Quecksilber, Mangan, Thallium), „Drogentest“ im Serum und/oder Urin
- Ausführliche Labordiagnostik inkl. Liquoruntersuchung zum Ausschluss o. g. Differenzialdiagnosen
- FDG-PET-CT zur Tumorsuche bei V. a. paraneoplastische Genese

3.4 Regelungen zur molekulargenetischen Diagnostik

Diagnostische Analyse bei bestehender Symptomatik

Die Bestimmung der CAG-Repeat-Expansion kann zur **differenzialdiagnostischen** Untersuchung unter Angabe der Krankheitssymptome nach Aufklärungsgespräch und schriftlicher Einwilligung durch einen Arzt durchgeführt werden. Die gesetzlichen Grundlagen sind in Deutschland durch das GenDG, in Österreich durch das Gentechnikgesetz (GTG) und in der Schweiz durch das Bundesgesetz über genetische Untersuchungen am Menschen (GUMG) geregelt. Patienten müssen auf ihr Recht auf Nichtwissen und ihr Recht auf Widerruf der Einwilligung hingewiesen werden. Der Auftrag zur molekulargenetischen Untersuchung ist zur diagnostischen Abklärung in Deutschland und in der Schweiz durch den betreuenden Facharzt möglich. In Österreich dürfen genetische Untersuchungen zur Feststellung von Erkrankungen, die auf Keimbahnmutationen beruhen, nur im Rahmen einer genetischen Beratung von Fachärzten aus dem jeweiligen Indikationsgebiet (Zulassung notwendig) bzw. von einem Facharzt für Medizinische Genetik veranlasst werden.

Eine Ergebnismitteilung muss durch denselben Arzt persönlich erfolgen (nicht über den Arztbrief oder gar telefonisch). Bestätigt sich die Diagnose einer Huntington-Erkrankung, muss in Deutschland eine humangenetische Beratung angeboten und durch hierfür nach § 7 GenDG qualifizierte Ärzte durchgeführt werden. In Österreich ist die genetische Beratung obligat, während die genetische Beratung in der Schweiz im diagnostischen Kontext der üblichen Informations- und Dokumentationspflicht unterworfen ist.

Prädiktive genetische Untersuchung von potenziellen Mutationsträgern

Bei klinisch asymptomatischen Personen mit einem Risiko, die Mutation geerbt zu haben, sind die Aufklärungsrichtlinien der International Huntington Association unbedingt zu berücksichtigen (Harbo, 2009; IHA, 1994; Empfehlung der Deutschen Huntington-Hilfe e. V. (DHH) für die Durchführung der Genetischen Beratung und prädiktiven genetischen Diagnostik von Huntington-gefährdeten Personen, 2019). Sie schließen neben einer genetischen Beratung eine psychologische Beratung und Betreuung ein. Die prädiktive Diagnostik setzt Einwilligungsfähigkeit und damit im Allgemeinen Volljährigkeit voraus. Zwischen der ersten Beratung und Durchführung der genetischen Untersuchung sollte eine angemessene Bedenkzeit von mindestens vier Wochen liegen (Konsensusstärke 91 %). Ratsuchende sollten bis zur Befundmitteilung die prädiktive Testung widerrufen können. Dieses Verfahren schließt im Allgemeinen ein, dass auch der beratende Arzt bis zur Befundmitteilung nicht über das Ergebnis informiert sein sollte und den Laborbefund im verschlossenen Umschlag erhält, um eine unvoreingenommene Besprechung zu

ermöglichen. Etliche Ratsuchende, die initial die Diagnostik durchführen lassen, verzichten auf eine Mitteilung des Befunds (Arning, 2015). Prädiktive genetische Untersuchungen dürfen in Deutschland nur durch Ärzte durchgeführt werden, die nach § 7 GenDG qualifiziert sind. Die genetische Beratung ist verpflichtend durch einen dafür qualifizierten Arzt vor und nach jeder prädiktiven genetischen Untersuchung durchzuführen. Im Rahmen der genetischen Beratung sollten auch Fragen der sozialen Absicherung (z. B. Berufsunfähigkeitsversicherung, Kranken- und Pflegeversicherung etc.) angesprochen werden. Eine genetische Beratung ist in Österreich bei prädiktiven Untersuchungen wie schon bei diagnostischen Tests auf Keimbahnmutationen obligat. In der Schweiz dürfen präsymptomatische genetische Untersuchungen nur durch Ärzte veranlasst werden, die über eine entsprechende Weiterbildung verfügen, und setzen eine genetische Beratung vor und nach der Untersuchung voraus.

Pränatal- und Präimplantationsdiagnostik

Eine pränatale Diagnostik auf spätmanifestierende Erkrankungen darf in Deutschland nicht vorgenommen werden (§ 15 Abs. 2 GenDG), dies schließt im Regelfall auch die Huntington-Erkrankung ein (ohne dass das Gesetz die Huntington-Krankheit speziell benennt). Unklar bleibt derzeit die Situation in Deutschland bei möglicher Frühmanifestation und hinsichtlich eines Prodromalstadiums der Erkrankung. Der Wissenschaftliche Beirat der DHH bezweifelt, dass die Einordnung der HK als „spätmanifestierende Erkrankung“ sachgerecht ist, und verweist auf Patienten mit einer Huntington-Erkrankung mit Manifestation vor dem 18. Lebensjahr und auf die Tatsache eines Prodromalstadiums der Erkrankung mit messbaren Veränderungen des Gehirns mindestens zehn Jahre vor klinischer Manifestation. In Österreich ist eine Indikationsstellung für einen Abbruch aufgrund eines Huntington-Risikos nicht erlaubt, in der Schweiz wird hierzu nicht explizit Stellung genommen.

Viele betroffene Paare fühlen sich durch diese gesetzlichen Vorgaben in ihrem Recht auf Selbstbestimmung verletzt und suchen trotzdem um eine Möglichkeit der Pränataldiagnostik an. Einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Inanspruchnahme einer Pränataldiagnostik haben die unterschiedlichen „Fristenregelungen“ im deutschen Sprachraum, in deren Rahmen ein Schwangerschaftsabbruch unabhängig von einer medizinischen Indikation straffrei bleibt. Diese Grenze liegt in Deutschland bei der 14. Schwangerschaftswoche (*post menstruationem*, p. m.). In Österreich ist innerhalb der Fristenregelung bis zum Abschluss des 3. Schwangerschaftsmonats (entsprechend der etwa 16. Schwangerschaftswoche p. m.) grundsätzlich jede pränatale Diagnostik möglich, danach wird ein Schwangerschaftsabbruch mit einer medizinischen Indikation nur in engen Grenzen durchgeführt. In der Schweiz gilt die Fristenregelung bis zur 12. Schwangerschaftswoche, danach ist ein Schwangerschaftsabbruch ebenfalls nur nach ärztlicher Indikation möglich. Eine pränatale Diagnostik bei Huntington-Erkrankung erfolgt meist nach einer Chorionzottenbiopsie ab der 11.–12. Schwangerschaftswoche, sodass ein Untersuchungsergebnis in Deutschland häufig erst nach Verstreichen der Frist von 14 Wochen vorliegt, sofern die verantwortlichen Ärzte keine medizinische Indikation für einen Abbruch im Fall eines Fetus mit der *HTT*-Mutation sehen. Demgegenüber verbleibt in Österreich genug Zeit für eine Entscheidungsfindung des Paares innerhalb der Frist von 16 Wochen.

Die Präimplantationsdiagnostik (PID), bei der eine Untersuchung des Erbguts an durch künstliche Befruchtung gewonnenen Embryonen erfolgt, mit dem Ziel, nur solche Embryonen in die Gebärmutter zu transferieren, die die genetische Veranlagung nicht tragen, ist in Deutschland und Österreich inzwischen in bestimmten Fällen möglich und wird auch in der Schweiz zugelassen. Am 7. Juli 2011 stimmte der Deutsche Bundestag einem Gesetzentwurf zu, der seit 2014 als PIDV in Kraft getreten ist und der die PID im Grundsatz verbietet, sie aber in engen Grenzen zulässt, wenn aufgrund der genetischen Disposition der Eltern oder eines Elternteils eine schwerwiegende Erbkrankheit beim Kind wahrscheinlich ist. Gefordert sind u. a. eine medizinische und psychosoziale Beratung von fachlich geschulten Ärzten und das positive Votum einer interdisziplinär zusammengesetzten Ethikkommission für jeden Einzelfall. Die PID darf zudem nur in lizenzierten Zentren vorgenommen werden. Die Entscheidung, ob bei einer Huntington-Erkrankung eine PID zulässig ist, trifft die zuständige Ethikkommission an den in den jeweiligen Bundesländern eingerichteten PID-Zentren nach Antrag durch das ratsuchende Paar (weitere Informationen siehe: DHH Online-Seminar/„Kinderwunsch bei der Huntington-Krankheit“/18. Juni 2022).

In Österreich ist eine PID seit 2015 nach dem Fortpflanzungsmedizingesetz bei einer Erbkrankheit nur dann erlaubt, wenn zu erwarten ist, dass das betroffene Kind entweder während der Schwangerschaft oder nach der Geburt so schwer erkrankt, dass es nur durch intensivmedizinische Behandlungen oder mit hohem medizinischem oder pflegerischem Aufwand am Leben erhalten werden kann, schwerste Hirnschädigungen aufweist oder dauerhaft an nicht behandelbaren schwersten Schmerzen leiden wird. Damit scheiden relativ spät manifestierende Erkrankungen wie die Huntington-Erkrankung aus.

In der Schweiz ist 2017 das Fortpflanzungsmedizingesetz dahingehend geändert worden, dass eine genetische Untersuchung von Embryonen zulässig ist, wenn es wahrscheinlich ist, dass eine schwere Krankheit vor dem 50. Lebensjahr ausbrechen wird. Damit fällt eine HK grundsätzlich in den Indikationsbereich.

Polkörperdiagnostik

Durch die Polkörperdiagnostik können bestimmte genetische oder chromosomale Veränderungen erkannt werden, die mütterlicherseits vererbt werden. Sie kommt bei der Huntington-Erkrankung also nur infrage, wenn die Frau Anlageträgerin ist. Diese indirekte genetische Diagnostik erfolgt zwischen der Befruchtung der Eizelle und der Verschmelzung der beiden Zellkerne. Sie gilt daher als „Präfertilisationsdiagnostik“ und ist auch in den Ländern erlaubt, in denen die PID untersagt ist, bzw. sie unterliegt weniger Auflagen. Sie beruht auf der Untersuchung der Polkörper, welche während der Reifung der Eizelle entstehen (der erste Polkörper entsteht kurz vor dem Eisprung und enthält einen der beiden Chromosomensätze der Frau. Der zweite Polkörper wird ausgestoßen, nachdem das Spermium in die Eizelle eingedrungen ist). Aufgrund der im Vergleich höheren diagnostischen Aussagekraft und der besseren Schwangerschaftsrate bei der Präimplantationsdiagnostik wird die Polkörperdiagnostik bei der Huntington-Erkrankung nur noch selten durchgeführt.

Umgang mit dem molekulargenetischen Untersuchungsbefund

Die Ergebnisse genetischer Untersuchungen dürfen nur der untersuchten Person persönlich und nur durch den untersuchenden bzw. beratenden Arzt mitgeteilt werden. Eine spätere Weitergabe der Befunde an Dritte darf nur mit schriftlicher Einwilligung des Patienten erfolgen. Arbeitgebern und Versicherungsunternehmen ist der Zugang zu genetischen Befunden in Deutschland und Österreich grundsätzlich verwehrt. Dies gilt auch, wenn eine pauschale Entbindung von der Schweigepflicht vorliegt. Nur bei Abschluss von Versicherungsverträgen, die eine Leistung von mehr als 300.000 EUR oder 30.000 EUR Jahresrente übersteigen, kann das Versicherungsunternehmen in Deutschland genetische Untersuchungsbefunde einfordern (§ 18 GenDG).

In der Schweiz dürfen Versicherungsunternehmen die Offenlegung von präsymptomatischen genetischen Untersuchungsergebnissen bei Lebensversicherungen im Wert von über 400.000 Franken oder bei einer Jahresrente aus freiwilligen Invaliditätsversicherungen von mehr als 40.000 Franken pro Jahr verlangen (Art. 43 GUMG 2018).

Für die Aufbewahrungsfrist von genetischen Untersuchungsbefunden gelten die jeweiligen nationalen Regelungen, es sei denn, es wurden andere Vereinbarungen getroffen.

4 Therapie

4.1 Allgemeine Empfehlungen zur Therapie

Die symptomatische Therapie sollte sich an der Ausprägung und Art der Befunde des einzelnen Patienten orientieren und muss im Krankheitsverlauf häufig angepasst werden (ggf. auch Dosisreduktion). Bei akuten Verschlechterungen nach Stürzen sollte auch immer ein Subduralhämatom bedacht werden (Pechlivanis, 2006).

4.1.1 Pharmakotherapie

Symptomatische Behandlung von Chorea-Syndromen

Soweit möglich, sollte die Grunderkrankung behandelt werden. Wenn die Chorea symptomatisch behandelt werden soll, können Dopaminrezeptorantagonisten wie z. B. Tiaprid oder Tetrabenazin zum Einsatz kommen.

Bei Chorea minor (Sydenham) können neben Dopaminantagonisten weiterhin Valproat und Carbamazepin hilfreich sein, unter Umständen muss eine Immuntherapie mit Kortikosteroiden, ivIG oder Plasmapherese erwogen werden (Cardoso, 2011; Oosterveer, 2010; Mohammad, 2015). Ferner wird eine prophylaktische Antibiotikatherapie aufgrund einer möglichen subklinisch aktiven kardialen Valvulitis diskutiert (Rullan, 2001; Cardoso, 2006). Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte bei einer entsprechenden Medikation eine Einschätzung möglicher mutagener oder teratogener Risiken für eine Schwangerschaft erfolgen.

Valproat kann auch bei anderen symptomatischen Chorea-Formen wie bei Kernikterus oder bei posthypoxischer Chorea hilfreich sein (Cardoso, 2006); Carbamazepin, Phenytoin und Clonazepam bei PKD und PNKD (Cardoso, 2006); Topiramat und Levetiracetam bei symptomatisch vaskulärer Chorea (Kim, 2009; D’Amelio, 2005); Clonazepam und eventuell Tetrabenazin bei tardiven Dyskinesien (Cardoso, 2006). Ein Fallbericht schildert die Verbesserung von Symptomen bei der benignen Chorea mit Methylphenidat (Friederich, 1996).

4.1.2 Huntington-Erkrankung

Neuroprotektion

Zurzeit ist keine Substanz zur neuroprotektiven Therapie zugelassen (Mestre, 2009; Shannon, 2015; Ferreira, 2022).

Derzeitige Studienlage Neuroprotektion

Eine Vielzahl von Substanzen wird derzeit präklinisch untersucht. Insbesondere Medikamente mit einem sogenannten Gene-silencing-Ansatz zeigen im Tierversuch ermutigende Ergebnisse (u. a. iRNA, Zinkfingerproteine (Zeitler, 2019), small molecules, welche Splicing-Mechanismen beeinflussen sollen, Crispr/Cas9-Genschere oder Antisense-Oligonukleotide, welche die somatische Expansion verringern sollen; siehe auch: <http://hdbuzz.net>; Zuccato, 2010; Johnson, 2010; Wild, 2014).

Verschiedene „Huntingtin lowering“-Ansätze („Gene silencing“) haben den Schritt vom Labor zum Patienten genommen und werden in ersten Studien zur Verträglichkeit und Wirksamkeit untersucht. Die jeweiligen Medikamente werden entweder oral (kleine Moleküle (small molecules, die Splicing-Mechanismen der mRNA beeinflussen sollen)), intrathekal (per Lumbalpunktion; als Antisense-Oligonukleotide) oder intrazerebral (mithilfe eines viralen Vektors eingegebene iRNA-Fragmente) verabreicht. Aktuelle Updates siehe auch <http://hdbuzz.net> und <https://www.clinicaltrials.gov>.

Die intrathekale Gabe eines nicht Allel-selektiven Antisense-Oligonukleotids (Tabrizi, 2019) im Rahmen einer Phase-III-Studie musste am 22.03.2021 gestoppt werden, da nach der Zwischenauswertung des Independent Data Monitoring Committee (IDMC) es als sehr unwahrscheinlich angesehen wurde, dass die primären Endpunkte (TFC in den USA und cUHRS in Europa) der Studie erreicht werden könnten. Es zeigte sich im Gegenteil eine Verschlechterung beider primären klinischen Endpunkte in der Hochdosisgruppe. Zudem wurden eine Ventrikelerweiterung im Gehirn im Vergleich zu Placebo in beiden Dosisgruppen sowie eine Erhöhung des Neurofilaments (NfL) im Liquor beobachtet. Eine weitere Studie zu dem Präparat in niedrigerer Dosierung mit angepassten Einschlusskriterien ist angekündigt.

Pridopidin, ein in früheren Studien (Reilmann, 2019; Huntington Study Group HART Investigators, 2013; de Yebenes, 2011) hinsichtlich motorisch symptomatischer Effekte untersuchter Sigma-1-Rezeptoragonist, wird derzeit in einer Phase-III-Studie hinsichtlich seiner Wirksamkeit zur Stabilisierung des Verlaufs der HK untersucht.

Für Coenzym Q10 (Huntington Study Group, 2001) und Kreatin (Verbessem, 2003) hatten sich in kleineren Studien Hinweise auf eine mögliche Verlangsamung des Krankheitsverlaufs ergeben. Für beide Substanzen wurde jedoch jetzt die jeweilige Hochdosisstudie mit relevanten Patientenzahlen und ausreichender Therapiedauer nach der Zwischenanalyse abgebrochen, da keine Aussicht auf Wirksamkeitsnachweis bestand (McGarry, 2017; Shannon, 2015; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00712426>; <http://huntingtonstudygroup.org/2care/>). Somit erscheint die weitere Einnahme von Coenzym-Q10- oder Kreatin-Präparaten unter der Vorstellung eines neuroprotektiven Effekts nicht sinnvoll.

Valide negative Studienergebnisse liegen ferner vor für Riluzol, Baclofen, Idebenon, Lamotrigin, Remacemid, Ethyl-EPA (ungesättigte Fettsäuren) und Alpha-Tocopherol (Vitamin E; Bonelli, 2006, 2007; Mestre, 2009a, 2009b). Hoch dosiert Vitamin A, C, E oder β -Carotin kann zu Nebenwirkungen führen und ist nicht empfohlen (Rutkowski, 2012). Auch Minocyclin kann nicht empfohlen werden (Huntington Study Group DOMINO Investigators, 2010).

Therapieverfahren, wie z. B. die stereotaktische Implantation von fetalen Zellen, sind weiterhin experimentell und werden weiter in Langzeitbeobachtungen früherer Studien evaluiert und präklinisch entwickelt (z. B. in dem EUFP7-Projekt REPAIR-HD). In einer dieser Studien konnte bei drei von fünf Probanden eine kurze Stabilisierung beobachtet werden, bevor es zur Verschlechterung kam (Bachoud-Lévi, 2009). Auch in einer zweiten Langzeitstudie konnte kein langfristiger positiver Effekt gesehen werden (Barker, 2013).

In einer Phase-II-Studie (ETON, NCT01357681) wurde der Grüntee-Wirkstoff Epigallocatechingallat untersucht. Eine protektive Wirkung konnte in der vorläufigen Auswertung nicht gefunden werden (Priller, Manuskript in Vorbereitung). Bei der Einnahme von Grüntee-Konzentraten außerhalb von Studien muss berücksichtigt werden, dass seltene Einzelfälle von Lebertoxizität beschrieben wurden (Isomura, 2016).

Das immunmodulierende Medikament Laquinimod konnte im Rahmen der LEGATO-HD-Studie (NCT02215616) zwar eine verminderte Hirnatrophie im Vergleich zu Placebo belegen, der primäre Endpunkt der Studie zur Stabilisierung des Motor-Scores wurde jedoch nicht erreicht (Reilmann, 2019). Mehrere präklinische Untersuchungen und auch Daten aus der ENROLL-HD-Beobachtungsstudie deuten darauf hin, dass eine immunmodulierende Therapie hilfreich sein könnte (Ellrichmann, 2013; Achenbach, 2022). Ein immunmodulierender Ansatz wird auch verfolgt in einer angekündigten Phase-II-Studie zur Verträglichkeit eines C1q-Komplement-inhibierenden Antikörpers.

Selisstat, ein SIRT-1-Inhibitor, war in einer ersten Phase-I/IIa-Studie gut verträglich und sicher (Süssmuth, 2015). Eine anschließende Phase-II-Studie über drei Monate zeigte eine gute Verträglichkeit und erstmalig die Modulation der Konzentration von mutiertem Huntingtin in Leukozyten der behandelten Patienten (Reilmann, 2014). Die weitere Untersuchung des Präparats ist angestrebt.

Für das kupferbindende Medikament PBT2 (NCT01590888) und Cysteamin (NCT02101957) liegen widersprüchliche erste Untersuchungsergebnisse aus Phase-II-Studien vor. Triheptanoin hat nach

vier Wochen Behandlungsdauer in einer kleinen Gruppe von zehn Teilnehmern zu einer Verbesserung des Hirnmetabolismus in der MR-Spektroskopie geführt, auch hier sind weitere Untersuchungen notwendig (Adanyeguh, 2015).

Tipps zur Lebensführung

Ein früherer Erkrankungsbeginn scheint mit einem eher passiven Lebensstil einherzugehen. Unklar ist dabei allerdings, ob der passive Lebensstil unter Umständen nicht auch erstes Symptom der Erkrankung ist (Trembath, 2010). Widersprüchliche Daten ergeben sich zu Tabak-, Alkohol- oder Drogenabusus. Während sich diese Faktoren in einer ersten Studie negativ auszuwirken schienen und insbesondere bei Frauen zu einem früheren motorischen Erkrankungsbeginn zu führen schienen (Schultz, 2017), konnte dies in einer neueren Arbeit bei leichtem oder moderatem Alkohol- und Tabakkonsum nicht bestätigt werden (Griffin, 2021). Im Gegenteil zeigten sich fraglich protektive Effekte nach Cannabinoiden (Griffin, 2021). Ob Statine den Erkrankungsbeginn verzögern können, ist umstritten (Schultz, 2019). Mediterrane Ernährung scheint keinen Einfluss auf den Erkrankungsbeginn zu haben (Marder, 2013). Patienten mit manifester Huntington-Krankheit, die mehr als 3 Tassen Kaffee oder koffeinhaltige Getränke konsumierten, zeigten eine bessere Leistung in einer Reihe von neuropsychologischen Tests und fraglich auch einen etwas günstigeren Krankheitsverlauf, wohingegen prämanifeste Huntington-Mutationsträger schlechtere kognitive Leistungen im Stroop-Color-Naming- und Stroop-Color-Reading-Test zeigten. Alle Gruppen zeigten höhere Subscores für Angst, Depression und Reizbarkeit im Vergleich mit Teilnehmern ohne Koffeinkonsum (Achenbach, 2022). Gesicherte Empfehlungen zu Lebensführung oder Ernährung können derzeit nicht ausgesprochen werden.

4.1.3 Symptomatische Therapie

4.1.3.1 Therapie: Motorische Symptome

Hyperkinesen/Chorea

Zur Behandlung von choreatischen Hyperkinesen sind Tiaprid (D2/D3-Dopaminrezeptorantagonist) und Tetrabenazin (Hemmung des Vesikulären Monoamin Transporter 2 (VMAT2) und damit der Beladung der Neurotransmitter-Vesikel mit Katecholaminen wie Dopamin in der präsynaptischen Endigung) zugelassen. Die Qualität der Daten aus Studien zur antichoreatischen Behandlung ist für Tetrabenazin derzeit formal am besten (Désaméricq, 2016). Allerdings ist die Nebenwirkung Depression klinisch relevant, da HK-Patienten bereits zur Depression neigen (Killoran, 2012). Vergleichende Studien liegen nicht vor, unter anderem daher kann keine Aussage gemacht werden zur best medical practice (Bonelli, 2006, 2007; Mestre, 2009a, 2009b; Huntington Study Group, 2006; Killoran, 2014).

Für Tiaprid, das bereits seit den 70er-Jahren zur Behandlung von Bewegungsstörungen (auch bei der Huntington-Krankheit) eingesetzt wird, liegen keine heutigen Qualitätsstandards entsprechenden Studien, dafür aber langjährige klinische Erfahrung vor. Aufgrund des günstigeren Profils unerwünschter Wirkungen, insbesondere bzgl. möglicher extrapyramidaler (Akathisie, Parkinsonoid) und vor allem psychischer (Depression) unerwünschter Nebenwirkungen, kann erwogen werden, eine antihyperkinetische Therapie zunächst mit Tiaprid einzuleiten und Tetrabenazin (in Kombination oder als Monotherapie) dann einzusetzen, wenn die Behandlungsmöglichkeiten mit Tiaprid (Wirkung, Verträglichkeit) ausgereizt sind. Die Kombination der beiden antidopaminerg wirkenden Präparate Tiaprid (postsynaptisch) und Tetrabenazin (präsynaptisch) kann unter Umständen sinnvoll sein, um eine Dosisreduktion der Einzelsubstanzen zur Verringerung von Nebenwirkungen zu erzielen. Studien hierzu liegen nicht vor (vgl. Tabelle 2).

Alternativ können andere Antipsychotika eingesetzt werden. Olanzapin (bis 30 mg/d) zeigte einen günstigen Effekt in zwei von drei kleinen offenen Studien (Bonelli, 2006, 2007; Mestre, 2009a, 2009b). Für Quetiapin, Zotepin, Ziprasidon und Aripiprazol liegen nur kleinere Studien und Fallberichte vor, die einen positiven Effekt auf die motorische Funktion beschreiben (Bonelli, 2006, 2007; Mestre, 2009a, 2009b). Eine kleine kontrollierte Studie, welche die antichoreatische Wirksamkeit von Aripiprazol mit der von Tetrabenazin verglich, fand ähnliche antichoreatische Effekte der beiden Wirkstoffe (Brusa, 2009; Ciammola, 2009). Für Risperidon wurde in fünf Fällen ein positiver Effekt auf motorische und psychische Funktionen nach Einsatz eines Depotpräparats beschrieben (Bonelli, 2006, 2007; Mestre, 2009a, 2009b; Johnston, 2011). Der positive Effekt wäre unter Umständen auch durch Besserung einer psychomotorischen Unruhe erklärbar, die sich dann günstig auf die Hyperkinesen auswirkt. Clozapin zeigte zur Behandlung von Hyperkinesen unbefriedigende Effekte (Bonelli, 2006, 2007; Mestre, 2009a, 2009b).

Viele andere Studien mit klassischen Dopaminrezeptorantagonisten (Trifluoperidol, Thioproperazin, Phenothiazin, Trifluoperazin, Perphenazin, Chlorpromazin, Melperon) sind bezüglich des antichoreatischen Effekts nicht eindeutig, sie sollten daher eher nicht eingesetzt werden (Bonelli, 2006). Haloperidol wurde dahingegen in mehreren Level-II-Studien als effektiv beschrieben (Bonelli, 2006, 2007; Mestre, 2009a, 2009b).

Wegen ungünstiger Effekte auf eine häufig gleichzeitig bestehende Bradykinese und ggf. auch Kognition sollten alle Medikamente immer nur sparsam bei subjektiv behindernden Hyperkinesen eingesetzt werden (ggf. also auch nur halbe Tabletten; Harris, 2020). Der vollständige Therapieerfolg zeigt sich möglicherweise erst nach einer Behandlungsdauer von vier bis sechs Wochen (siehe Anwendungsbeschreibung Tiaprid, aber auch bei Tetrabenazin ist sowohl beim Auf- wie auch beim Abdosieren ein verzögerter Wirkungs- (und Nebenwirkungs-)Eintritt mit Latenzzeiten von zwei bis vier Wochen zu beachten). Daher sollte eine Aufdosierung, aber auch eine Dosisreduktion immer nur vorsichtig und schrittweise erfolgen. Aufgrund der häufig sedierenden Nebenwirkungen der Medikation, mit im Extremfall Umkehr des Tag-Nacht-Rhythmus (Konsensusstärke 91 %), kann es hilfreich sein, den Schwerpunkt der Dosis auf eine vierte Gabe zur Nacht zu verlagern. Im weiteren Krankheitsverlauf mit Entwicklung eines hypokinetisch-rigiden Krankheitsbilds oder bei Parkinsonoid ist häufig eine **Dosisreduktion** der

antidopaminergen Medikation oder der Wechsel auf Präparate mit geringerem Risiko extrapyramidalen Nebenwirkungen hilfreich. Häufig können Schluckstörungen durch eine Dosisreduktion etwas verbessert werden.

Ethyl-EPA zeigte nach sechsmonatiger Therapie keine Besserung der motorischen Symptome der Patienten (Bonelli, 2006). Eine europäische Phase-III-Studie bestätigt dieses negative Ergebnis (Ferreira, 2015). Eine Verbesserung der klinischen Symptomatik durch den Phosphodiesterase-10a-Hemmer PF-02545920 konnte nicht nachgewiesen werden; der primäre Endpunkt wurde nicht erreicht.

Die Datenlage zu Amantadin ist teilweise widersprüchlich, Amantadin scheint aber insbesondere auch bei paraneoplastisch bedingter Chorea antichoreatisch wirken zu können (Ha, 2019; Bonelli, 2006; Konsensusstärke 80 %). Auch Levetiracetam wurde als hilfreich beschrieben (Bonelli, 2006; Konsensusstärke 90 %). Für die Wirksamkeit von Memantin fehlen Belege (Ondo, 2007, MITIGATE-HD NCT01458470). Cannabinoide wie zum Beispiel Sativex® und Nabilon werden als potenziell hilfreich zur Behandlung von motorischen Symptomen diskutiert (Sagredo, 2012; Armstrong, 2012; Konsensusstärke 90 %). Während Nabilon in einer kleinen placebokontrollierten Studie den primären Endpunkt der Verbesserung der motorischen Symptome verfehlte, findet sich ein günstiger Effekt von Nabilon auf die sekundären Endpunkte Chorea und neuropsychiatrische Symptome (Curtis, 2015). Sativex® war in einer doppelblind randomisierten cross-over placebokontrollierten Pilotstudie über zwölf Wochen Behandlungsdauer sicher und gut verträglich, es ließ sich jedoch kein symptomatischer Effekt nachweisen (López-Sendón Moreno, 2016; Konsensusstärke 90 %).

Die tiefe Hirnstimulation ist experimentell und nur im Rahmen von klinischen Studien sinnvoll. Eine kleine deutsche Pilotstudie zur tiefen Hirnstimulation zeigte eine Besserung der Chorea nach GPi/GPe-Stimulation in einigen Patienten (Wojtecki, 2015). Die Ergebnisse einer von der DFG und der CHDI-Stiftung geförderten Studie zur tiefen Hirnstimulation befinden sich derzeit in der Auswertung. Nach vorläufigen Ergebnissen kam es zwar zu einer Besserung der Chorea bei manchen Teilnehmern, dies allerdings in allen Studiengruppen, sodass der primäre Endpunkt verpasst wurde (Vortrag 3. März 2022, 17th Annual HD Therapeutics Conference, CHDI, Palm Springs; Konsensusstärke 90 %; DRKS S00006785, Eudamed-Nr. CIV-13-12-011770). In einer Metaanalyse zeigten sich keine signifikanten Veränderungen im UHDRS-Gesamtscore nach restaurativen Injektionen, während die Anwendung der tiefen Hirnstimulation im Gegensatz dazu zu einer signifikanten Verringerung der Chorea führte. Laut Expertenmeinung sollte GPi-DBS in Fällen in Betracht gezogen werden, in denen selektiv eine Chorea behandelt werden soll (Kinfe, 2022).

Deuterium-modifiziertes Tetrabenazin (Deutetrabenazin oder SD-809) hat in Phase-III-Studien der Huntington Study Group eine Reduktion der Chorea bewirkt (Huntington Study Group, 2016). Ob und wann dieses Medikament in Deutschland/Europa zugelassen wird, ist derzeit ungeklärt. Auch Valbenazin, welches in der KINECT-HD-Studie (NCT04102579) eine Verbesserung der Chorea nachweisen konnte, ist derzeit in Deutschland nicht erhältlich (Pressemitteilung vom 08.12.2021; <https://www.prnewswire.com/news-releases/neurocrine-biosciences-announces-positive-phase->

3-data-for-kinect-hd-study-evaluating-valbenazine-for-chorea-associated-with-huntington-disease-301439605.html).

Myoklonus

Insbesondere Valproat, ggf. aber auch Clonazepam, Levetiracetam oder Piracetam wurden zur Behandlung eines (Aktions-)Myoklonus als potenziell hilfreich beschrieben (Saft, 2006; Bachoud-Lévi, 2019).

Bruxismus

Bruxismus kann als Nebenwirkung von Neuroleptika oder SSRI auftreten, aber auch im Rahmen der Huntington-Erkrankung (Richter, 2020). Eine Dosisreduktion dieser Medikamente oder eine Botulinumtoxin-Injektion in den Masseter-Muskel sowie eine Bisschiene mögen hilfreich sein (Bachoud-Lévi, 2019).

Tabelle 2. Hauptmedikamente, die zur Behandlung der Hyperkinesen bei Morbus Huntington zum Einsatz kommen können (Bonelli, 2006, 2007; Mestre, 2009a, 2009b; Huntington Study Group, 2006; Brusa, 2009; Ciammola, 2009; Killoran, 2014)

Präparat	Dosierung	Besonderheiten/besonders zu beachtende Nebenwirkungen
Tetrabenazin	<ul style="list-style-type: none"> 2 x 12,5 mg bis 3 x 75 mg pro Tag/max. Tagesdosis bei 200 mg Bei sedierenden NW ggf. auf 4 Dosen verteilen mit Schwerpunkt zur Nacht 	V. a. Depression/Suizidalität, Sedierung, Schlafstörungen und extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen, Parkinsonoid, Akathisie. Ganz vereinzelt Fälle eines malignen neuroleptischen Syndroms. Nicht mit MAO-Hemmern kombinieren!
Tiaprid	<ul style="list-style-type: none"> 2 x 50 mg bis 4 x 300 mg pro Tag, empfohlene Tagesdosis 300–1000 mg, in einer Studie wurden bis zu 3000 mg eingesetzt Bei sedierenden NW ggf. auf 4 Dosen verteilen mit Schwerpunkt zur Nacht 	NW ähnlich anderen klassischen Dopaminrezeptorantagonisten, insbesondere Sedierung und Parkinsonoid
Atypische Neuroleptika, z. B. Risperidon, Olanzapin und Aripiprazol	Ähnlich psychiatrischen Indikationen	Nur kleinere Studien und Fallberichte, vereinzelt Parkinsonoid Monitoring auf Impulsivität, Impulskontrollstörungen bei Aripiprazol (Risperidon geeignet bei gleichzeitig vermehrter Reizbarkeit; insbesondere Olanzapin geeignet bei gleichzeitigem Gewichtsverlust)
Haloperidol	Ähnlich psychiatrischen Indikationen, 5–10 mg/d (als Abenddosis) i. d. R. ausreichend	Nebenwirkungen eines klassischen Dopaminrezeptorantagonisten, insbes. Parkinsonoid, nicht Medikament der ersten Wahl, ggf. sinnvoll bei gleichzeitiger Psychose oder Aggressivität

Amantadin	100–400 mg Tagesdosis (aufgeteilt auf 2 bis 4 Einzeldosen)	Datenlage teilweise widersprüchlich/ Cave: Psychose! (Konsensusstärke 80 %)
Valproat	Wirkung wahrscheinlich dosisabhängig	Selten indiziert, bei myokloniformen Hyperkinesen/a. e. Aktionsmyoklonus (Bonelli, 2006; Saft, 2006; Bachoud-Lévi, 2019)
Levetiracetam	bis zu 2 x 1500 mg pro Tag	Nur kleinere Studien und Fallberichte. Zu beachtende Nebenwirkungen: Parkinsonoid, Sedierung, kognitive Störungen, vermehrte Reizbarkeit!

Dystonie

Die Behandlung von Dystonien bei der Huntington-Erkrankung ist schwierig. Versucht werden können Tetrabenazin niedrig dosiert (Kenney, 2007), Amantadin, Baclofen, Tizanidin, Clonazepam. Keine ausreichenden Erfahrungen liegen zu Botox-Injektionen oder tiefer Hirnstimulation vor. Der Einsatz von Anticholinergika sollte mit Vorsicht (u. a. probatorisch bei V. a. unerwünschte Wirkungen antidopaminergischer Substanzen) erfolgen, auf mögliche kognitive/psychiatrische Nebenwirkungen ist zu achten. Eine kleine Fallsammlung beschreibt einen positiven Effekt von Cannabinoiden auf die Dystonie. Eingesetzt wurden zum Beispiel Sativex® und Dronabinol (Saft, 2018).

Bradykinese, Rigidität, Tremor

Einzelne Fallberichte berichten über eine Verbesserung unter L-Dopa, Amantadin oder dem Dopaminagonisten Pramipexol (Bonelli, 2006). Dopaminagonisten können insbesondere bei bradykinetischen Patienten wie auch bei der juvenilen Westphal-Variante zum Einsatz kommen, bei Schluckstörungen gibt es gelegentlich gute Erfahrungen mit dem Rotigotin-Pflaster. Als mögliche Nebenwirkung sind aber Psychosen zu beachten. Bei psychotischen Patienten würden Clozapin oder Quetiapin als Antipsychotika wahrscheinlich die Bradykinese am wenigsten verschlechtern.

Komplikation verstärkter Speichelfluss

Ein vermehrter Speichelfluss kann ebenfalls eine Nebenwirkung der antidopaminergen Therapie sein und bei gleichzeitig bestehender Dysphagie unter Umständen ursächlich für die Entwicklung einer Pneumonie sein. Hilfreich können, niedrig dosiert, ein trizyklisches Antidepressivum (z. B. Amitriptylin oder Imipramin), Pirenzepin, Bornaprin-Hydrochlorid (Sormodren) oder ein Scopolamin-Pflaster sein. Auch Parasympatholytika, wie z. B. nur wenige Atropintropfen oral und ggf. Botox-Injektionen in die Speicheldrüsen, können hilfreich sein. Der Einsatz von anticholinerg wirksamen Medikamenten sollte mit Vorsicht erfolgen, auf mögliche kognitive/psychiatrische Nebenwirkungen ist zu achten.

4.1.3.2 Therapie: Neuropsychiatrische Symptome

Depressionen

Depressionen sind bei der Huntington-Erkrankung häufig und schwerwiegend (Konsensusstärke 91 %). Hervorzuheben ist eine hohe Suizidrate, insbesondere bei gehäuften Suiziden in der Familie. Besondere Risikophasen bestehen zu Beginn der Erkrankung und bei ersten Auswirkungen auf das tägliche Leben, sodass eine mögliche Suizidalität thematisiert werden sollte (Bachoud-Lévi, 2019). Antriebsarmut kann Symptom einer Depression, einer Überdosierung antidopaminergere Substanzen (pharmakogene Depression) sein oder auch eigenständig als Apathie mit zunehmender Prävalenz im Krankheitsverlauf auftreten. Auch bezüglich der Behandlung psychischer Beschwerden gibt es kaum wissenschaftlich abgesicherte Daten. Die Empfehlungen basieren daher überwiegend auf Expertenmeinung. Die Therapie erfolgt im Wesentlichen nach den Grundsätzen der üblichen psychiatrischen Therapie, wobei MAO-Hemmer gemieden werden sollten (u. a. Kontraindikation bei Tetrabenazin).

Der Einsatz von SSRI und insbesondere von Venlafaxin (Holl, 2010) scheint effektiv bei schweren Depressionen. Bei gleichzeitigen Schlafstörungen, möglicherweise im Rahmen der Neurodegeneration, kann der Einsatz von Mirtazapin und Mianserin (Bachoud-Lévi, 2019), ggf. auch von Melatonin oder Melatoninagonisten, erfolgen (Abbott, 2016; van Wamelen, 2015). Der Einsatz von stark anticholinerg wirkenden trizyklischen Antidepressiva sollte vermieden werden oder nur niedrig dosiert erfolgen, da diese fraglich Hyperkinesen und potenziell auch die Kognition verschlechtern können. Trizyklika können jedoch bei zusätzlich bestehenden Schlafstörungen und vermehrtem Speichelfluss sinnvoll sein. Bei leichten Depressionen kann die antidepressive Behandlung mit Sulpirid (50–600 mg/d) einem nahezu selektiven D2-Antagonisten, der daher auch die Hyperkinesen bessert, erfolgen, wobei aufgrund der Hemmung präsynaptischer Dopaminrezeptoren im niedrigen Dosisbereich bei bis zu 200 mg/d überwiegend antriebssteigernde Wirkungen zu erwarten sind. Zur antidepressiven Therapie der Huntington-Erkrankung gibt es bisher kaum Studien. Eine kleine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie zu Fluoxetin bei nicht depressiven Patienten mit der Huntington-Erkrankung war negativ (Como, 1997). Wenige Erfahrungen bestehen bis jetzt mit Tianeptin, welches aber bei ängstlicher Depression und bei somatisierenden Beschwerden als hilfreich beschrieben wird. Darüber hinaus konnte im Tiermodell für die Huntington-Erkrankung eine verbesserte synaptische Plastizität im Bereich des Hippokampus gezeigt werden (Alamo, 2019; Zhang, 2018). In schweren, therapierefraktären Fällen kann auch eine elektrokonvulsive Therapie (EKT) zum Einsatz kommen (Bachoud-Lévi, 2019). Sie kann aber zu massiven (Konsensusstärke 91 %) Kurzzeitgedächtnisstörungen führen und sollte daher nur im absoluten Ausnahmefall erfolgen.

Apathie

Die Apathie ist das häufigste psychiatrische Symptom der Huntington-Erkrankung (van Duijn, 2014). Die Track-HD-Studie hat eine direkte Korrelation von Apathie mit der Krankheitsprogression bei der Huntington-Erkrankung nachgewiesen (Tabrizi, 2013). Bislang gibt es keine evidenzbasierte Behandlung der Apathie bei der Huntington-Erkrankung. In Einzelfällen

wurden Bupropion und Modafinil eingesetzt, eine Phase-II-Studie (NCT01914965) erbrachte aber keinen Wirksamkeitsnachweis für Bupropion (Gelderblom, 2017). Antriebsarmut kann auch Symptom einer Depression oder einer Überdosierung antidopaminerg Substanzen (pharmakogene Depression) sein und sollte in diesem Fall entsprechend behandelt werden (siehe oben). Der Aspekt der Apathie sollte mit Angehörigen zum besseren Krankheitsverständnis besprochen werden, im Einzelfall sind ein individualisiertes kognitives Training und strukturierte Tagesabläufe empfehlenswert (Anderson, 2018; Bachoud-Lévi, 2019). In einer kleinen Studie mit nur 16 Teilnehmern wurde eine Verbesserung von depressiver Stimmung, Apathie und Kognitionswerten nach Einsatz des atypischen Neuroleptikums Cariprazin, eines D3-selektiven D2/D3-Rezeptor-Partialagonisten, beschrieben (Molnar, 2022; Konsensusstärke 91 %).

Zwangssymptome

Es handelt sich bei dieser häufigen psychischen Symptomatik im Rahmen der Huntington-Erkrankung nicht ausschließlich um Zwänge im klassischen Sinn der ICD-10-Definition. Vielmehr kann es sich auch um perseverierende Verhaltensweisen bzw. das „Haften“ an bestimmten gedanklichen Abläufen, aber auch an Abläufen der täglichen Routine handeln. Bislang gibt es keine Therapiestudien, sodass Behandlungsversuche mit SSRI (insbesondere bei Ängstlichkeit), Antipsychotika (z. B. Olanzapin und Risperidon), Stimmungsstabilisierern, Clomipramin (Anderson, 2018) sowie psychotherapeutische oder verhaltenstherapeutische Maßnahmen im Einzelfall in Erwägung gezogen werden können (Bachoud-Lévi, 2019). Amantadin wurde in einem Fall bei schweren Perseverationen als hilfreich beschrieben (Killoran, 2014).

Angst, Unruhe

Bei leichteren Formen können pflanzliche Mittel, sonst Anxiolytika wie Buspiron, Hydroxyzin, nicht trizyklische Antidepressiva (z. B. Mirtazapin) und sedierende Antipsychotika mit geringem anticholinergem Nebenwirkungsprofil eingesetzt werden. Bei ängstlich depressiver Symptomatik kann der Einsatz eines SSRI oder von SNRI, wie Venlafaxin, hilfreich sein (Cave: insbesondere initial auch Verschlechterung möglich; Bachoud-Lévi, 2019). Für Amitriptylin und Diazepam bei Huntington-Erkrankung (Bonelli, 2006) und für Opipramol generell wurde eine Besserung von ängstlichen sowie somatoformen Symptomen beschrieben (Volz, 1998). Wie bei jeder trizyklischen Substanz bestehen aber auch hier anticholinerge Nebenwirkungen. Beim im Rahmen einer Nutzen-Risiko-Abwägung therapeutisch gerechtfertigten Einsatz von Benzodiazepinen oder Benzodiazepinrezeptoragonisten (Zolpidem, Zopiclon) kann deren Abhängigkeitsrisiko bei fortgeschrittenen Stadien der chronisch-progredient verlaufenden Huntington-Erkrankung vernachlässigt werden, allerdings ist eine Toleranzentwicklung zu berücksichtigen.

Reizbarkeit, Aggressivität, sexuelle Störungen, agitiertes Verhalten

Reizbarkeit und Aggressivität sind häufig ein Problem in der Versorgung von Patienten, die an der Huntington-Erkrankung leiden. Verbesserungen wurden unter Antipsychotika (insbesondere Risperidon), Valproat, Benzodiazepinen, Betablockern (Propranolol), SSRI, ggf. in Kombination mit Mirtazapin oder Mianserin, sowie Buspiron berichtet (Bonelli, 2006; Rosenblatt, 2007; van Duijn, 2010; Killoran, 2012; Fischer, 2014; Bachoud-Lévi, 2019). Das Nutzen von Synergieeffekten kann

unter Umständen hilfreich sein. So können mit Risperidon in manchen Fällen nicht nur die Reizbarkeit, sondern auch Hyperkinesen und Schlafstörungen gebessert werden. Olanzapin kann bei Gewichtsverlust und zur Chorea-Behandlung sinnvoll sein oder Quetiapin zur Stimmungsstabilisierung mit antidepressivem Wirkeffekt. Zu beachten ist, dass SSRI auf der anderen Seite gerade zu Therapiebeginn auch eine innere Anspannung und Reizbarkeit deutlich erhöhen können. In diesem Fall kann die zusätzliche Gabe eines Benzodiazepins für 1–2 Wochen hilfreich sein (Anderson, 2018). Ferner wurden als stimmungsstabilisierende Medikamente auch Lamotrigin, Lithium oder Carbamazepin beschrieben (Leonard, 1975; Fischer, 2014; Killoran, 2014; Shen, 2008). In schweren Fällen können Zuclopenthixol (auch Tropfen oder Depot), Levomepromazin und Haloperidol hilfreich sein (Leonard, 1975; Hässler, 2010; Fischer, 2014). Adäquate Studien hierzu liegen nicht vor. Auch zum Einsatz von Cannabinoiden, wie zum Beispiel Dronabinol, liegen nur Einzelfallberichte eines Therapieeffekts vor (Saft, 2018). Verhaltensmanagement-Techniken, wie beispielsweise bei Konflikten zunächst auseinanderzugehen, statt zu diskutieren, Ablenkung und Einstellen einer Routine können im Einzelfall hilfreich sein, ebenso wie niedrigpotente Neuroleptika. Zu dem inhalativ zu verabreichenden Loxapin liegen bis jetzt noch keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Sehr selten auftretender Exhibitionismus wurde in einem Fall erfolgreich mit Leuprorelin, Hypersexualität mit Medroxyprogesteron behandelt, auch Cyproteronacetat (Cave: erhöhtes Meningeomrisiko) wurde bei anderen Demenzen als hilfreich beschrieben, jedoch könnten unter Umständen auch atypische Neuroleptika (im Rahmen von Impulskontrollstörungen), SSRI (hoch dosiert, im Rahmen von perseverativem Denken und Verhalten) und Clomipramin hilfreich sein (Torres, 1993; Bonelli, 2006; Khan, 2015; Kang, 2018). Häufig kommt es zu einer verminderten Libido, zum Beispiel auch im Rahmen einer Depression. Andererseits können gerade SSRI zu Sexualfunktionsstörungen als Nebenwirkung führen (Bachoud-Lévi, 2019).

Bei agitiertem Verhalten sollten auch immer andere Ursachen, wie Schmerzen, Obstipation, gefüllte Blase oder Umweltfaktoren (Reizabschirmung empfohlen), ausgeschlossen werden (Bachoud-Lévi, 2019).

Psychosen

Psychosen sollten mit Antipsychotika behandelt werden. Aussagekräftige Studien zur Psychosebehandlung fehlen bislang. Erfahrungen liegen zu Haloperidol, Olanzapin, Aripiprazol, Risperidon, Quetiapin, Clozapin und Amisulprid vor. Insbesondere unter Amisulprid, Haloperidol und Risperidon (hoch dosiert) sind jedoch auch extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen zu beobachten. Clozapin kann bei schweren Psychosen aufgrund der fehlenden extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen hilfreich sein (insbesondere bei bradykinetisch juvenilen Patienten), allerdings sind dann die Regeln der „kontrollierten Anwendung“ (u. a. regelmäßige Blutbildkontrollen) einzuhalten (Anderson, 2018).

4.1.3.3 Therapie: Andere Symptome

Demenz

Bislang sind keine ausreichend validen Therapieempfehlungen möglich. Es gibt für die Anwendung von Memantin keine Evidenz. Cholinesterase-Inhibitoren waren nicht wirksam (Bonelli, 2006, 2007; Mestre, 2009a, 2009b; Li, 2015). Auch mithilfe des Wirkstoffs Latrepirdin (Dimebon) konnte keine Besserung der Kognition oder Funktion erreicht werden (HORIZON Investigators of the Huntington Study Group and European Huntington's Disease Network, 2013). Logopädie und Ergotherapie mit Kognitionstraining könnten unter Umständen hilfreich sein (Bachoud-Lévi, 2019).

Schlafstörungen

Etwa zwei Drittel aller Huntington-Patienten leiden unter Schlafstörungen. Die Gründe können vielfältig sein. So kann es im Rahmen einer Depression zu Schlafstörungen kommen, die dann mit eher sedierenden Antidepressiva (ohne ausgeprägte anticholinerge Nebenwirkungen) zur Nacht behandelt werden sollten. Nicht selten kommt es aufgrund der sedierenden Nebenwirkungen der antihyperkinetischen Medikation zu einer Tag-Nacht-Umkehr, in diesem Fall kann es hilfreich sein, den Schwerpunkt der Dosis auf eine vierte Gabe zur Nacht zu verlagern. Letzteres kann auch hilfreich zur Behandlung störender Hyperkinesen während der Nacht sein. Auch im Fall einer krankheitsbedingten Veränderung des zirkadianen Rhythmus können Melatonin oder auch sedierende Antidepressiva, wie Mirtazapin und Mianserin, Trazodon oder Antihistaminika zum Einsatz kommen. Bei leichteren Formen können pflanzliche Mittel (z. B. Baldrian, Melisse, Passionsblume, Lavendel) zum Einsatz kommen. Hypnotika sollten aufgrund der Möglichkeit einer Gewöhnung, wenn möglich, nur kurzfristig zum Einsatz kommen (Anderson, 2018; Bachoud-Lévi, 2019).

Gewichtsverlust/Schluckstörungen/Erbrechen/Obstipation

Patienten mit Huntington-Erkrankung sind katabol und bedürfen daher einer hochkalorischen Kost, ggf. bis zu sechs bis acht Mahlzeiten pro Tag und/oder hochkalorische Nahrungsergänzung. Bei Schluckstörungen kann ein Andicken von Flüssigkeiten hilfreich sein (z. B. Quick & Dick, Nutilis, Spuma instant (Schaumstabilisator) o. a.). Unter Umständen kann eine frühzeitige PEG-Anlage sinnvoll sein. Es sollten frühzeitig Gespräche mit den Betroffenen und Angehörigen über die potenzielle Notwendigkeit einer PEG-Anlage initiiert werden. Rezidivierendes Erbrechen und Reflux können bei fortgeschritten erkrankten Patienten unter PEG-Ernährung auch bedingt sein durch eine geringere Aufnahmekapazität des Magens. In diesen Fällen kann es hilfreich sein, die PEG-Ernährung zeitlich mit einem Infusomaten zu verzögern oder die Ernährung auf mehrere kleinere Mahlzeiten zu verteilen. Zusätzlich kann eine leichte – etwa 30 Grad – Oberkörper-Hochlagerung bei refluxbedingtem Erbrechen hilfreich sein. Ferner können myokloniforme Hyperkinesen des Zwerchfells ursächlich sein für rezidivierendes plötzliches Erbrechen. In diesem Fall kann eine Erhöhung der antihyperkinetischen Medikation, bei Myoklonien auch Valproat, hilfreich sein. Andererseits kann die Reduktion von Neuroleptika hilfreich sein bei rezidivierendem

Erbrechen (Bachoud-Lévi, 2019). Immer sollten Medikamentennebenwirkungen als mögliche Ursache bedacht werden. Bei Reflux sollte ein PPI zum Einsatz kommen (Andrich, 2009).

Zu einer Obstipation kann es im Rahmen der autonomen Mitbeteiligung, als Medikamentennebenwirkung und durch Bettlägrigkeit kommen, sodass häufig der Einsatz von Abführmitteln und Abführmaßnahmen notwendig ist. Zunächst sollten jedoch eine ballaststoffreiche Kost (z. B. Weizenkleie, Flohsamenschalen, Leinsamen), eine ausreichende Trinkmenge von 1,5–2 Litern pro Tag sowie körperliche Aktivität empfohlen und darauf hingewiesen werden, dass eine Unterdrückung des Stuhldrangs vermieden werden sollte. Bei akuter funktioneller und chronischer Obstipation können Macrogole, z. B. Movicol, Natriumpicosulfat, Bisacodyl oder Prucaloprid, verwendet werden.

Schmerzen

Bei den meisten Huntington-Patienten scheint das Schmerz- und Temperaturempfinden reduziert zu sein. Bei plötzlichen Verhaltensänderungen oder einer plötzlichen Zunahme von Hyperkinesen und psychomotorischer Unruhe sollten Schmerzen als mögliche Ursache ausgeschlossen werden (z. B. Frakturen nach Stürzen oder von der Huntington-Erkrankung vollkommen unabhängige Gründe, wie zum Beispiel eine Gallenblasen- oder Zahnentzündung). Zahnbehandlungen müssen bei fortgeschritten erkrankten Patienten häufig in Vollnarkose durchgeführt werden (Bachoud-Lévi, 2019; Saft, 2013).

Schwitzen

Manche Patienten beklagen ein massives Schwitzen als störend. In diesem Fall sollte zunächst die Medikation hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen geprüft werden. Hormon- oder Stoffwechselerkrankungen, etwa eine Schilddrüsenüberfunktion, Infektionen oder psychische Erkrankungen wie Angststörungen und Entzugserscheinungen können Ursache sein. Die Symptomatik kann aber auch im Rahmen einer autonomen Dysregulation bestehen. Dann könnte empirisch Salbeiextrakt (Kapseln oder Tee) hilfreich sein. Anticholinerg wirksame Medikamente oder Botulinumtoxin-A-Injektionen unter die Haut sind selten indiziert.

Inkontinenz

Gelegentlich kommt es bei Patienten mit der Huntington-Erkrankung zum Auftreten von sog. „precipitate micturitions“, d. h. zu einem plötzlichen Urinabgang ohne Vorwarnung und einer Unfähigkeit, die Blasenentleerung zu stoppen, bevor die Blase völlig entleert ist. Anticholinergika sind hier unwirksam, Carbamazepin (200 mg/d) hingegen könnte wirksam sein (Bonelli, 2006). Subjektiver Harndrang (verbunden mit ständigen (ergebnislosen) Toilettengängen) ist ein häufiges Symptom bei fortgeschrittener Huntington-Krankheit. Urologische Interventionen bleiben häufig erfolglos. Verhaltenstherapeutische Ansätze (beginnend mit z. B. stündlichen Toilettengängen, schrittweiser „Dehnung“ des Intervalls) haben sich im stationären Rahmen bewährt.

4.2 Weitere nicht medikamentöse Therapieformen

Die symptomatische Behandlung sollte neben der Pharmakotherapie auch psychotherapeutische, psychosoziale, krankengymnastische, ergotherapeutische und logopädische Maßnahmen beinhalten (Killoran, 2012; Quinn, 2020; Bachoud-Lévi, 2019).

Physiotherapie

Es gibt Hinweise für physiotherapeutische Interventionen zur Verbesserung der Fitness, der Motorik und des Gangbilds bei Patienten mit der Huntington-Erkrankung (Quinn, Neurology 2020). Basierend auf den 2020 veröffentlichten Empfehlungen für physiotherapeutische Therapieansätze bei Patienten mit einer Huntington-Erkrankung, kann Folgendes zusammenfassend empfohlen werden: aerobes Training, allein oder in Kombination mit Krafttraining zur Verbesserung der Fitness und Motorik, und überwachtes Gangtraining zur Verbesserung der räumlichen und zeitlichen Merkmale des Gangs. Darüber hinaus gibt es eine schwache Evidenz dafür, dass körperliches Training das Gleichgewicht verbessern kann, aber keine Verringerung der Sturzhäufigkeit zeigt; inspiratorisches und expiratorisches Training verbessert die Atemfunktion und -kapazität; und das Training von Transfers, das Aufstehen vom Boden und die Bereitstellung von Strategien für das Pflegepersonal zur Beteiligung an körperlicher Aktivität im mittleren Stadium der Huntington-Erkrankung können die Leistung verbessern. Es besteht zudem Expertenkonsens über den Einsatz von Positionierungsgeräten, Sitzanpassungen und Schulungen des Pflegepersonals in späten Stadien der Huntington-Erkrankung.

Diese Hinweise werden durch weitere Publikationen unterstützt, die eine Verbesserung der Gangsicherheit durch Krankengymnastik zeigen konnten (Bohlen, 2013).

Logopädie

Bei Patienten mit der Huntington-Erkrankung verschlechtert sich im Lauf der Erkrankung die Kommunikationsfähigkeit (Grimstvedt, 2021), es entwickelt sich eine Dysarthrie und es besteht die Gefahr einer Dysphagie (Heemskerk, 2011). Die Dysphagie zählt zu den wichtigsten Komplikationen und ist häufigste Todesursache bei der Huntington-Erkrankung (Lanska, 1988). Zudem ist herauszustellen, dass meist eine instrumentelle Diagnostik, z. B. mittels einer fiberoptischen endoskopischen Schluckuntersuchung (FEES), nötig sein kann, um die Dysphagie zu diagnostizieren (Schumann-Werner, 2021; Keage, 2020). Daher scheint die Einbeziehung von Logopäden und Sprachtherapeuten in die multidisziplinäre Versorgung von Patienten mit Huntington-Erkrankung wichtig. Eine kortikobulbäre Symptomatik kann von einem logopädischen Training profitieren (Burnip, 2020). Es erscheint zudem förderlich, wenn diese Therapeuten sich auch mit professionellen Pflegekräften austauschen, die Ratschläge zur Erleichterung von Gesprächen und sozialen Interaktionen benötigen, um die Versorgung von Patienten mit Huntington-Erkrankung zu optimieren.

Ergotherapie

Es gibt insgesamt nur wenige Studien, die sich mit Ergotherapie bei der Huntington-Erkrankung beschäftigen. Insbesondere bei Patienten mit kognitiver Störung könnte unter Umständen ein

Kognitionstraining hilfreich sein (Bachoud-Lévi, 2019). Es können symptomorientiert psychosoziale Interventionen wie zum Beispiel psychologische Verfahren, Ergotherapie und körperliche Aktivität zur Stabilisierung und zum Erhalt von Alltagsfunktionen empfohlen werden.

Rehabilitationsmaßnahmen

Auch stationäre und ambulante Rehabilitationsmaßnahmen scheinen sinnvoll zu sein (Rollnik, 2015). Ein intensiviertes aerobes Ausdauertraining von zwölf Patienten über 26 Wochen erbrachte keine Verbesserung, aber Hinweise für eine Stabilisierung im Vergleich zu dem natürlichen Verlauf 26 Wochen vor dem Training (Frese, 2017). Bei kleiner Kohorte und fehlender Kontrollgruppe ohne Training müssten diese Daten in einer größeren, kontrollierten Studie überprüft werden.

Psychosoziale Betreuung

Es sollten eine psychologische Unterstützung zur Bewältigung der Krankheit bzw. des Ergebnisses der molekulargenetischen Testung sowie eine Unterstützung durch einen Sozialarbeiter zur Klärung möglicher finanzieller Hilfestellungen angeboten werden. Unter Umständen kann es hilfreich sein, Huntington-Patienten als „Praxisbesonderheit“ auszuweisen bzw. abzurechnen, um so eine Verschreibung von Therapien sicherzustellen. Die Huntington-Erkrankung ist in der Diagnoseliste für besonderen Versorgungsbedarf (KBV, 2017) aufgeführt, Heilmittelverordnungen erfolgen außerhalb des Regelfalls und werden daher im Fall einer Wirtschaftlichkeitsprüfung (Budgetüberschreitung) nicht berechnet. Im Einzelfall kann bei der zuständigen Krankenkasse eine Gleichstellung mit Krankheiten erwirkt werden, die auf der Liste für den langfristigen Heilmittelbedarf stehen (in Deutschland außerhalb des Budgets).

Frühzeitig sollte auf das Abfassen von Patienten- und Betreuungsverfügungen (z. B. unter besonderer Berücksichtigung von Fragen wie „Anlage einer PEG“, lebensverlängernde Maßnahmen etc.) hingewiesen (entsprechende Vorlagen sind z. B. bei der Deutschen Huntington-Hilfe e. V. abrufbar) und vom behandelnden Arzt bei der Abfassung beraten werden. Mit neuer Regelung ab 01.01.2017 muss in Deutschland in einer Patientenverfügung genau beschrieben werden, welchen Maßnahmen der Patient zustimmt bzw. welchen nicht. Eine formale Absichtserklärung (z. B. „keine lebensverlängernden Maßnahmen“) reicht nicht mehr aus.

Angehörige sollten bzgl. des Schutzes vor Überforderung auf unterstützende Dienste (z. B. ambulante Pflege, Möglichkeiten der „Verhinderungspflege“ etc.) aufmerksam gemacht werden, ggf. sollte ihnen psychotherapeutische Unterstützung angeboten werden.

Auf Selbsthilfegruppen sollte verwiesen werden: Deutsche Huntington-Hilfe (www.dhh-ev.de), Schweizerische Huntington-Vereinigung (www.shv.ch), Österreichische Huntington-Hilfe (www.huntington.at).

Nicht medikamentöse Hilfen (Heil- und Hilfsmittel)

Huntington-Sessel (Halesworth chair, ROM-Pflegerollstuhl CareLine in Hilfsmittelkatalog aufgenommen), Sturzhelm, Nestbau (Kontakt zu „Bettrolle“ im Rücken kann Unruhe lindern), basale Stimulation (beruhigende Ganzkörperwaschung, atemstimulierende Einreibung),

Gewichtsdecke, Zahnpflege frühzeitig beachten (Saft, 2013). Auch spezielle Pflegebetten sind erhältlich (z. B. Mecoso GmbH oder CareLine; Rollnik, 2015). Bei Sturzneigung und Gangunsicherheit könnte unter Umständen z. B. ein vierrädriger Gehwagen hilfreich sein, dies sollte aber mit dem Physiotherapeuten oder Ergotherapeuten zuvor besprochen werden, da es auch sein kann, dass Patienten über die Gehhilfe stolpern (Bachoud-Lévi, 2019). Als Kommunikationshilfe bei schwer dys- oder anarthrischen HK-Patienten soll sich „eline spreek“ bewährt haben: <http://www.elinespreek.nl/de/>.

5 Versorgungskoordination

Aufgrund der schwerwiegenden Implikationen sollten die Diagnosestellung und, wenn möglich, auch die Begleitung der Behandlung der Huntington-Erkrankung in einem spezialisierten Zentrum erfolgen. In Deutschland, Österreich und der Schweiz bestehen inzwischen mehrere spezialisierte Zentren. Zur medikamentösen Einstellung bei komplexeren Krankheitsverläufen oder zur differenzialdiagnostischen Abklärung ist unter Umständen eine mehrwöchige stationäre Behandlung notwendig. Informationen finden sich auf den Internetseiten des European Huntington's Disease Network (<http://www.ehdn.org>), ENROLL-HD (<https://www.enroll-hd.org>) und der Deutschen Huntington-Hilfe e. V. (<http://www.dhh-ev.de>).

Teilnahme an klinischen Studien

Das European Huntington's Disease Network (EHDN) koordiniert klinische Studien zu neuen Medikamenten in Europa und bietet die Registrierung von Patienten in klinischen Beobachtungsstudien (ENROLL-HD (NCT01574053)) zur Verbesserung der Diagnostik und Therapie der Huntington-Erkrankung an (Zentren unter: <http://www.ehdn.org> oder <https://www.enroll-hd.org/participate/clinic-locations>).

6 Redaktionskomitee

Prof. em. Dr. J.-M. Burgunder, Schweizerisches Huntington-Zentrum und Neurologische Klinik, Universität Bern

Prof. Dr. M. Dose, kbo-Fachberater für Huntington-Krankheit und Autismus-Spektrum-Störungen; kbo-Isar-Amper-Klinikum Taufkirchen/München-Ost (Vertreter des Wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Huntington-Hilfe)

Prof. Dr. H. H. Jung, Klinik für Neurologie, Universitätsspital Zürich (Vertreter SNG)

Prim. Priv.-Doz. Dr. Regina Katzenschlager, Neurologische Abteilung Donauespital/SMZ-Ost, Wien

Prof. Dr. B. Landwehrmeyer, Neurologische Universitätsklinik Ulm