



JETZT NEU

Psychiatrische Erkrankungen

Bestellformular: siehe Seite 22



ISSN 1869-6597

3344

Papier aus chlorfrei gebleichtem Zellstoff

Gebühr bezahlt

neuro aktuell



Informationsdienst für Neurologen und Psychiater

Inhalt

Editorial

Müssen wir bei der Therapie von Rückenschmerzen umdenken? 3

Neuro-Praxis

Schriftlicher Arbeitsvertrag: Anspruch für (fast) alle Arbeitnehmer 10

Aktuelle Urteile

Sozialabfindung: Differenzierung wegen Behinderung nicht wirksam 11

Kassen müssen bei Bedarf auch Kurse für Gebärdensprache finanzieren 11

Erwerbsminderung bei fehlender Wegefähigkeit 11

Kraftfahrzeughilfe für kleinwüchsige Menschen 11

Landesblindengesetz verletzt Gleichheitsgrundsatz nicht 11

Kommentar

Mysterium Fibromyalgie 12

Neuro-Quiz

Nach Krankenhausaufenthalt: Probleme mit der AU-Bescheinigung 15

Borreliose

Vorsicht bei der Diagnose „chronische Borreliose“! 15

Neurologie

Echter Sellerie: Aufstieg eines Gemüses zum Neuroprotektivum 16

Schizophrenie

Erhebungen anhand von Daten der psychiatrischen Basisdokumentation – Qualitätsindikatoren für Schizophrenie 18

Neuro-Forschung

Citalopram bessert Agitation bei Alzheimer: Sekundäranalyse der CitAD-Studie weist auf zusätzliche Effekte des SSRI hin 21

Locked-in-Patienten: Computer-Gehirn-Schnittstelle-Maschine kann Gedanken Gelähmter „lesen“ 23

Vermindert Ultraschall-Thalamotomie einen Handtremor um fast die Hälfte? 24

Omega-3-Fettsäuren für das alternde Gehirn: Studien sprechen für neuroprotektiven Effekt 25

Glosse

Tätowierung oder die psychosoziale Bedeutung der dermatologischen Denaturierung 26

Ausschreibungen / News

Kurz berichtet 37

Zuletzt

Keine Zeit 38

Impressum

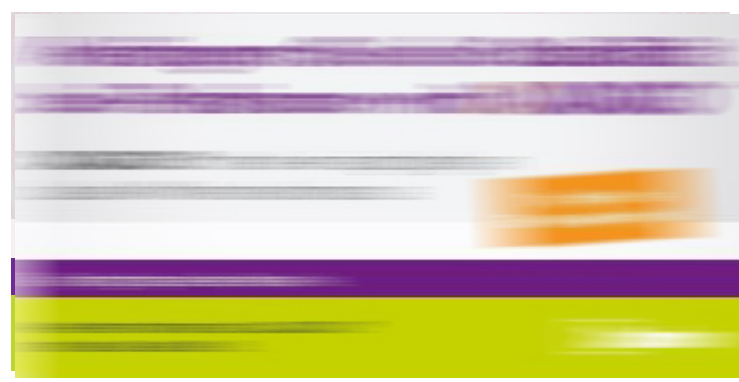
39

Chorea Huntington – Diagnostik, Therapie und Versorgung

Katrin Bürk, Kassel

Die erstmals 1872 durch George Huntington beschriebene autosomal dominante Chorea Huntington (HD) ist durch unregelmäßige, abrupt einsetzende und kurz andauernde Überbewegungen gekennzeichnet, die grundsätzlich alle Körperregionen betreffen können. In der Regel kann der Betroffene die Bewegungen für kurze Zeit willkürlich unterdrücken. Bezogen auf 100.000 Bürger beträgt die Prävalenz von Chorea Huntington in Europa und Nordamerika etwa 2 bis 10, während die Erkrankung in Asien sehr viel seltener anzutreffen ist. Die Region um den Maracaibo-See in Venezuela hat übrigens im Vergleich die weltweit höchste Prävalenz mit 700 pro 100.000 Einwohner. Aufgrund des autosomal-dominanten Erbganges haben Kinder betroffener Patienten ein 50%-iges Erkrankungsrisiko. Sind beide Eltern betroffen, steigt das Erkrankungsrisiko auf 75%. Sehr selten wurden HD-Patienten mit zwei mutierten Allelen beschrieben, die entgegen früherer Annahmen meist schwerer betroffen sind.

Fortsetzung auf Seite 3



Vorsicht bei der Diagnose „chronische Borreliose“!
Seite 15 bis 16

Müssen wir bei der Therapie von Rückenschmerzen umdenken?

Sehr geehrte Frau Kollegin,
sehr geehrter Herr Kollege,

sind vielleicht Bakterien in der Bandscheibe Schuld an den heftigen, häufig therapieresistenten und zu vorzeitiger Berentung führenden Beschwerden? Jedenfalls wurde gerade Ende März die dänische Forscherin Dr. Hanne Albert von der *University of Southern Denmark* für ihre Studien zur Antibiotika-Behandlung von Rückenschmerzen mit dem Deutschen Schmerzpreis, der mit 10.000 Euro dotiert ist, ausgezeichnet. Die Preisträgerin habe mit ihrer bahnbrechenden Arbeit schmerzmedizinische Denkweisen nachhaltig verändert und eine neue Diskussionsbasis zum Verständnis von chronischen Rückenschmerzen geschaffen, betonte Dr. Gerhard Müller-Schwefe, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin (DGS), in einer Mitteilung anlässlich der Verleihung des Preises.

Ungefähr die Hälfte der Patienten mit chronischen Schmerzen im unteren Rücken weist bei Untersuchungen im MRT Ödeme im Knochenmark, sogenannte *Modic changes*, auf. Bei ersten Untersuchungen konnte Albert in dem nach einem Bandscheibenvorfall entnommenen Gewebe bei mehr als der Hälfte der Patienten Bakterien nachweisen. Zu einem Großteil war das Gewebe mit einem *Propionibacterium acnes* infiziert, das eigentlich zur natürlichen Mundflora gehört. Dieses Bakterium soll z. B. über kleine Verletzungen, die beim Zähneputzen entstehen, ins Blut gelangt sein. Über neu gebildete Kapillaren an dem ausgetretenen Gewebe der Bandscheibe erreicht es schließlich das Innere der Bandscheibe. Dort soll es auch nach einer Ausheilung des Bandscheibenvorfalles verbleiben und schließlich Entzündungen, Knochenödeme und Schmerzen verursachen.

Eine zunächst nahezu abenteuerlich klingende These. Aber so entstand die Idee, in einer Pilotstudie zu testen, ob Antibiotika gegen den Bakterienbefall und damit auch gegen die Rückenschmerzen der Patienten wirken können. Bereits eine erste Studie habe eine signifikante Besserung sowohl der Schmerzsymptome als auch der funktionellen Beschwerden der Patienten gezeigt. Weitere randomisierte, plazebokontrollierte Studien hätten das Ergebnis bestätigt. Patienten erhielten über einen Zeitraum von hundert Tagen dreimal täglich 1.000 mg Amoxicillin. Erste Effekte hätten sich nach sechs bis acht Wochen bemerkbar gemacht und sich über eine Follow-up-Zeit von einem Jahr, in einer weiteren Studie sogar über zwei Jahre, fortgesetzt.



Manches erinnert unwillkürlich an den Zusammenhang zwischen *Ulcus ventriculi* und *Helicobacter*-Infektion, der erst in den neunziger Jahren des letzten Jahrhunderts entdeckt wurde und anschließend die Behandlung von Magengeschwüren (mit einer etwa einwöchigen kombinierten Antibiotika-Gabe) revolutionierte. Allerdings wird im Gegensatz dazu bei der Rückenschmerzbehandlung eine geradezu heroische Compliance vorausgesetzt bei 100 Tagen Therapiedauer mit täglich 1.000 mg Amoxicillin, zumal bei den auch zu erwartenden Nebenwirkungen. Immerhin scheint diese neue therapeutische Option aber der DGS den diesjährigen Schmerzpreis wert.

Mit freundlichem kollegialem Gruß

Ihr Benno Huhn

Fortsetzung von Titelseite

Chorea Huntington – Diagnostik, Therapie und Versorgung

Genetik und Pathophysiologie

Das Huntingtin-Gen (*HTT*, *HD* oder *IT15* = *interesting transcript 15*) auf Chromosom 4p weist bei Betroffenen eine instabile Trinukleotidexpansion, bestehend aus der Basenfolge Cytosin-Adenin-Guanin (CAG) auf. Das Erkrankungsalter ist invers mit der Repeat-Länge korreliert. Etwa 60% der Variabilität des Erkrankungsalters wird alleine durch die Repeat-Länge bestimmt, die restlichen 30% hängen wahrscheinlich von Umweltfaktoren und verschiedenen Modifiziergenen ab. Gesunde tragen zwischen 10 und 27 CAGs; Trinukleotide zwischen 28 und 35 können sich bei der Zellteilung instabil verhalten („dynamische Mutation“) und sich in der nachfolgenden Generation zu einer Vollmutation entwickeln. Diese Instabilität ist infolge der häufigeren Zellteilungen in der Spermiogenese stärker ausgeprägt als bei der weiblichen Gametogenese; sie erfahren dabei meist eine Größenzunahme, weshalb

Kinder betroffener Väter häufig früher Symptome zeigen als die Väter selbst (sog. Antizipation). Bei der juvenilen HD, der sog. Westphal-Variante, liegen i. d. R. mehr als 60 CAGs vor, die häufig vom Vater ausgehen. Zwischen 36 und 40 Repeats besteht eine inkomplette, altersabhängige Penetranz: Die Wahrscheinlichkeit, in das symptomatische Stadium einzutreten, liegt mit 65 Jahren bei maximal 60%. Die Aussagekraft der prädiktiven Testung ist in diesen Fällen deshalb eingeschränkt. Das HTT-Genprodukt wird als Huntingtin (Htt) bezeichnet. Da die Expansion in einem Exon liegt, resultiert aus der abnormen CAG-Expansion ein expandiertes Polyglutamin. Intermediäre oder „hochnormale“ Allele zwischen 27 und 35 Repeats verursachen zwar im Träger selbst keine Krankheitszeichen, können aber bei der Transmission eine Verlängerung erfahren und dann bei den Nachkommen eine HD auslösen.

Pathologie und Pathophysiologie

Degenerative Veränderungen betreffen primär mediale und dorsale Anteile des Nucleus caudatus und Putamen. Histopathologisch betrifft der Prozess v. a. die *Medium Spiny Neurons*, die GABA-erge Projektionen zum Globus pallidus externus senden. Infolge des Ausfalls dieser Zellpopulation ist an erster Stelle die indirekte Basalganglienschleife beeinträchtigt. Fällt deren inhibitorischer Einfluss weg, kommt es durch eine gesteigerte thalamakortikale Stimulation zu den typischen überschießenden Bewegungen. Im weiteren Verlauf breitet sich der Krankheitsprozess auf Globus pallidus, Nucleus subthalamicus, Substantia nigra, Thalamus und Kleinhirn aus. Infolgedessen kann sich das klinische Bild im Laufe der Zeit komplett verändern: Die typische choreatiforme Bewegungsstörung kann in ein vorwiegend akinetisch-rigides Zustandsbild übergehen. Auch Hippocampus, Teile des Cortex und Hypothalamus sind betroffen, was sich in kognitiven Störungen, einer Wesensänderung und psychiatrischen Symptomen bemerkbar macht.

Huntingtin wird ubiquitär, d. h. in allen Körperzellen, exprimiert. Besonders hohe Konzentrationen finden sich in Gehirn und Testes, in geringerem Ausmaß aber auch in Herz, Lunge und Leber. Man nimmt an, dass die Polyglutaminexpansion zu einer neuen, toxischen Wirkung (*Toxic gain of function*) des mutierten Htts führt. Da die Zellen versuchen, diese abnorm gefalteten Proteine abzubauen, entstehen beim posttranslationalen Abbau kurze Spaltprodukte, die z. T. in den Zellkern transportiert werden. Infolge ihrer polaren Natur neigen die Abbauprodukte dazu, untereinander und mit anderen Proteinen Aggregate zu bilden, die teilweise in den Zellkern transportiert werden. Tatsächlich lassen sich in zahlreichen Körperzellen nukleäre und zytoplasmatische Einschlusskörperchen mit gegen Huntingtin, expandierte Polyglutamine, Ubiquitin, Synuclein und Amyloid gerichteten Antikörpern immunhistochemisch nachweisen.

Wildtyp-Htt interagiert mit zahlreichen anderen Proteinen. Ihm wird u. a. eine Beteiligung an der synaptischen Signalübertragung, der neuronalen Gentranskription, am axonalen, vesikulären und mitochondrialen Transport, dem Energiemetabolismus, in der Embryonalentwicklung und bei der BDNF-Produktion zugeschrieben. Im Tiermodell verringert eine verstärkte Expression von Wildtyp-Htt die negativen Auswirkungen mutierten Huntingtins. Mutiertes Htt hingegen aktiviert infolge einer Störung des Ubiquitin-Protease-Systems die Apoptose. In wissenschaftlichen Studien haben sich außerdem Hinweise auf Störungen des mitochondrialen Stoffwechsels und eine gesteigerte Exzitotoxizität ergeben.

Verlauf

Das mittlere Erkrankungsalter liegt um das 45. Lebensjahr. Etwa 7% entfallen auf juvenile Erkrankungen mit einem Onset vor dem 20. Lebensjahr. Von den meisten Autoren wird der Erkrankungsbeginn mit dem Auftreten motorischer Phänomene gleichgesetzt. Allerdings zeigen manche Patienten Jahre zuvor bereits eine schleichende Wesensänderung oder milde kognitive Störungen. Im Mittel überleben die Patienten nach der Diagnosestellung 15 bis 20 Jahre. Systematische Untersuchungen zur Todesursache stehen nicht zur Verfügung. Als mögliche Ursachen werden in der Literatur Aspirationspneumonien, kardiale Erkrankungen und Suizide (häufig!) aufgeführt.

Klinik

Typischerweise führt Chorea Huntington zu polytopen, relativ symmetrisch ausgeprägten choreatiformen Hyperkinesien. Diese können teilweise sehr diskret sein und z. B. nur die distale obere Extremität betreffen. Häufig ist die mimische Muskulatur betroffen. Teilweise kommt es auch zu Tic-artigen, sehr bizarren Bewegungsabläufen, die von Vokalisationen begleitet sein können. Begleitend kommt es zu Koordinations- und Gleichgewichtsproblemen mit erhöhter Sturzneigung. Vor allem bei der juvenilen Variante mit Beginn vor dem 20. Lebensjahr können Hyperkinesien fehlen: Diese sog. Westphal-Variante ist gekennzeichnet durch ein vorwiegend akinetisch-rigides bzw. dystones Bild. Auch nach mehrjährigem Verlauf können die Hyperkinesien in ein akinetisch-rigides Bild ähnlich einem Parkinson-Syndrom übergehen. Gelegentlich kommt es zu einer Epilepsie, Tremor und/oder Myoklonien. Bei der Prüfung der Okulomotorik findet sich früh eine Störung der glatten Blickfolge, während eine Verlangsamung der Sakkaden und Blickparesen nicht immer nachweisbar sein müssen. Meist entwickeln die Patienten im Verlauf kognitive Störungen (v. a. fronto-exekutive Defizite, reduziertes Arbeitstempo, Gedächtnisstörungen, v. a. beim episodisch-prozeduralen Arbeitsgedächtnis, gestörte visuell-konstruktive Funktionen bis hin zum Vollbild der Demenz) und psychiatrische

Symptome (Wesensänderung (> 70%), Antriebsstörungen, Apathie, Depression, Spielsucht, Hypersexualität, Angst- und Zwangsstörungen, Alkohol-, Nikotin- und Drogenmissbrauch). Insgesamt ist das Suizidrisiko deutlich erhöht – und zwar unabhängig vom Vorhandensein depressiver Symptome. Gelegentlich kommt es auch zu Halluzinationen und/oder Psychosen, die eine intensive psychiatrischen Mitbehandlung einschließlich einer hochdosierten Neuroleptikatherapie erforderlich machen können.

Selten kann eine Inkontinenz mit unvermittelt auftretendem Harnverlust Probleme bereiten. Schluckstörungen sind nach mehrjährigem Verlauf die Regel und gehen mit einer erhöhten Aspirationsgefahr einher. Die Ursachen der oft sehr eindrucksvollen Kachexie sind letztlich nicht verstanden. Sie ist nicht alleine auf die Schluckstörung zurückzuführen. In der Regel nimmt die hyperkinetische Bewegungsstörung mit dem Gewichtsverlust zu. Das Risiko für einen Diabetes mellitus und Herzerkrankungen ist bei der Chorea Huntington aus bislang ungeklärter Ursache erhöht.

Apparative Zusatzuntersuchungen

Die cCT bzw. cMRI zeigt i. d. R. bereits früh im Krankheitsverlauf eine – allerdings unspezifische – Atrophie des Caudatumkopfes, die eine kompensatorische Erweiterung der Seitenventrikel bedingt. Später können auch eine kortikale und zerebelläre Atrophie nachweisbar sein. Infolge der unkomplizierten und kostengünstigen molekulargenetischen Diagnosemöglichkeiten kommt der apparativen Zusatzdiagnostik eine nur untergeordnete Bedeutung zu. Sie ist in den Fällen ohne eindeutige Familienanamnese angezeigt, wenn eine andere Ätiologie ausgeschlossen werden muss. Auf funktionell-bildgebende Verfahren, wie z. B. PET oder SPECT, kann außerhalb wissenschaftlicher Fragestellungen meist verzichtet werden.

Diagnose

Die HD-Mutation lässt sich mittels einer einfachen Polymerasekettenreaktion (PCR) nachweisen. Diese Diagnostik ist auch im präsymptomatischen Stadium bei klinisch unauffälligen Anlageträgern und pränatal möglich. Der genetischen Testung muss immer eine ausführliche Beratung des Patienten vorausgehen. Dies gilt in besonderem Maße für die prädiktive Testung bislang gesunder Risikopersonen, von denen sich letztlich nur 5 % zur Durchführung der genetischen Diagnostik entschließen. Voraussetzung ist in diesen Fällen eine sehr sorgfältige humangenetische Betreuung, die mindestens drei Beratungstermine umfasst. Bei Nachweis von mindestens 40 CAG-Repeats ist von vollständiger Penetranz auszugehen, so dass der Anlageträger sicher irgendwann im Laufe seines Lebens erkranken wird, sofern er nicht zuvor z. B. durch einen Verkehrsunfall oder eine konsumierende Zweiterkrankung verstirbt. Erkrankungsalter und Repeat-Länge sind zwar invers korreliert, eine Berechnung des voraussichtlichen Erkrankungsalters ist aber aufgrund der zahlreichen weitere Einflussfaktoren nicht zuverlässig möglich (siehe auch Abschnitt Genetik). Die Präimplantationsdiagnostik ist in Deutschland nur für schwerwiegende Erkrankungen zugelassen, die aller Voraussicht nach bereits im Kindesalter zu einem schweren Krankheitsbild führen.

Differenzialdiagnose

Erkrankungsalter und das Sterbealter der Eltern sollten genau erfragt werden. Da einige der dominant erblichen neurodegenerativen Erkrankungen relativ spät beginnen können, gilt eine Familienanamnese nur dann als informativ, wenn beide Elternteile das 65. Lebensjahr erreicht haben und zum Todeszeitpunkt hinsichtlich neurologischer Erkrankungen unauffällig waren. Eine negative Familienanamnese schließt

Name	Gen	Vererbung	Besonderheiten
HDL-1	Prion-Protein	AD	einzelne Familien
HDL-2	Junctophilin	AD	v. a. in Afrika
HDL-3	Htt	AR	sehr selten
HDL-4 (syn. SCA17)	TTBP	AD	i. d. R. cerebelläre Atrophie, klinisches Bild mit vorwiegend kognitiven Störungen möglich, Chorea kann fehlen
DRPLA	ATN1	AD	v. a. in Japan, Beginn < 20. LJ: Myoklonusepilepsie, kognitiver Abbau, Wesensänderung Onset > 20. LJ: Ataxie, Chorea-athetose, psychiatrische Symptome, Demenz
Chorea-Akanthozytose (CHAC) (syn. Levine-Critchley-Syndrom)	VPS13A	AR oder AD	Akanthozyten im Blutaussstrich
McLeod-Syndrom	XK	XR	Akanthozyten im Blutaussstrich, CK ↑
Benigne hereditäre Chorea	TITF1	AD	i. d. R. Schilddrüsendysfunktion, Beginn meist früh, geringe Progredienz, ggf. Lungenbeteiligung, Minderbegabung möglich
PKAN	PANK2	AR	T2-cMRI: Hypointensitäten im Bereich der Basalganglien

Tabelle 1: Neurogenetische Erkrankungen, die ähnlich einer HD verlaufen können.

HDL = Huntington Disease Like, TTBP = TATA-Box-binding Protein, ATN1 = Atrophin 1, VPS13A = Vacuolar Protein Sorting 13 Homolog A, XK = Kell blood group precursor, TITF1 = Thyroid transcription factor 1, PKAN = Pantothenat-Kinase assoziierte Neurodegeneration, PANK2 = Panthotenat Kinase 2

Chorea Huntington nicht sicher aus, da intermediäre Allele bei der Transmission an Länge zunehmen und dann zu scheinbaren Neumutationen führen können (siehe oben).

Anamnese und klinische Untersuchung liefern wichtige differenzialdiagnostische Hinweise. Die juvenile HD manifestiert sich selten in Form einer Chorea, sondern als dystones oder akinetisch-rigides Syndrom.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht der wichtigsten erblichen Bewegungsstörungen, die mit einer Chorea einhergehen können. Darüber hinaus soll es auch bei Neuroferritinopathien, Aceruloplasminämie, dem Lesch-Nyhan-Syndrom, verschiedenen erblichen Ataxieerkrankungen, so z. B. Spinocerebellärer Ataxie Typ (SCA) 1, 2 und 3, Ataxie mit okulärer Apraxie Typ (AOA) 1 (und AOA 2), Ataxia telangiectasia (AT), AT-Like Disorders (ATDL), Friedreich Ataxie (FA), dem M. Wilson und den paroxysmalen Dyskinesien zu einem der Chorea Huntington ähnlichen klinischen Syndrom kommen können.

Entwickelt sich die Symptomatik innerhalb kurzer Zeit oder ist sie halbseitig ausgeprägt, spricht dies gegen eine erbliche Genese. Neben einer autoimmunen bzw. paraneoplastischen Ätiologie muss auch an eine ZNS-Infektion gedacht werden (Übersicht, siehe **Tabelle 2**).

Immunologische Ursachen

- ▶ Chorea minor mit Basalganglien-Antikörpern
- ▶ SLE
- ▶ Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom
- ▶ Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infection (PANDAS)
- ▶ Chorea gravidarum
- ▶ Rasmussen Enzephalitis
- ▶ postinfektiös
- ▶ postvakzinal
- ▶ Steroid-responsive Enzephalopathie mit assoziierter Autoimmunthyreoiditis (SREAT)

Infektiöse Ursachen

- ▶ Neurotrope Viren, v. a. HIV und andere neurotrope Viren (z. B. Masern, Mumps)
- ▶ Bakterielle Enzephalitiden, z. B. durch Diphtherie, neue CJD-Variante, Brucellose, Lues, Borreliose

Tabelle 2: Nicht-erbliche Ursachen einer choreatiformen Bewegungsstörung

Weiter müssen eine Herdencephalitis (z. B. im Rahmen einer Endokarditis) und andere fokale Prozesse (Abszess, Infarkt, Tumoren, Demyelinisierung) ausgeschlossen werden. Auch metabolische Ursachen wie eine nicht ketotische Hyperglykämie oder Hypoglykämie im Rahmen eines Diabetes mellitus, Störungen des Natrium- und Calciumhaushaltes, Leber- und Nierenversagen und eine akute intermittierende Porphyrie müssen bedacht werden. Ferner können Intoxikationen durch CO, Mangan, Quecksilber, Thallium oder Organophosphate ebenfalls zu einer Chorea führen. Weiter treten Hyperkinesien auch als Nebenwirkung zahlreicher Medikamenten auf, wie u. a. Dopaminrezeptorantagonisten, Parkinson-Medikamente (Levodopa und Dopaminagonisten), verschiedene Antiepileptika, Psychostimulanzien und Calciumantagonisten.

Therapie

Ernährung: Der Grundumsatz ist bei Chorea Huntington unabhängig vom Auftreten der hyperkinetischen Bewegungsstörung erhöht. Auf eine ausgewogene Ernährung ist unbedingt zu achten. Infolge des erhöhten Risikos, an einem Diabetes mellitus zu erkranken, sind regelmäßige Laborkontrollen angezeigt. Mahlzeiten sollten in einer ruhigen Atmosphäre eingenommen werden. Die Patienten müssen angehalten werden, die aufgenommene Nahrung ausreichend zu kauen. Häufig kommt es zur Vernachlässigung der Zahnpflege; regelmäßige Zahnarztbesuche sind unbedingt angezeigt. Schluckstörungen sollten logopädisch behandelt werden. Durch das Andicken der Nahrung kann der Schluckakt erleichtert werden. In späten Krankheitsstadien ist dennoch gelegentlich die Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie unumgänglich. Infolge des erhöhten Risikos, an einem Diabetes mellitus zu erkranken, sind regelmäßige Laborkontrollen angezeigt.

Konservative Therapie: Begleitend sollten betroffene Patienten Physio-, Ergo- und Logopädie erhalten. Die meisten Patienten entwickeln im Verlauf der Erkrankung eine Gangunsicherheit, die zu Stürzen führen kann. Zudem schätzen die Patienten gefährliche Situationen oft nicht richtig ein und zeigen eine erhöhte Risikobereitschaft. Weitere Informationen zu konservativen Therapiemaßnahmen sind über die Deutsche Huntington Hilfe erhältlich (www.huntingtonhilfe.de).

Medikamentöse Therapie der Bewegungsstörung: Für die Therapie der choreatiformen Bewegungsstörung stehen verschiedene Substanzen zur Verfügung. Da alle diese Substanzen Nebenwirkungen auslösen können, gilt es, die Indikation jeweils individuell zu prüfen. Häufig fühlen sich weder Patient selbst noch seine Umwelt durch die Hyperkinesien nennenswert gestört, so dass in vielen Fällen auch für längere Zeiträume auf eine medikamentöse Therapie verzichtet werden kann.

Die Substanz Tetrabenazine (Nitomane[®], Tetmodis[®]) ist seit mehr als 60 Jahren bekannt, wurde aber über viele Jahre nur im Rahmen von Heilversuchen insbesondere bei senilen perioralen Dyskinesien eingesetzt. In Deutschland ist Tetrabenazine seit 2007, in Österreich seit 2010 offiziell zur symptomatischen Behandlung der Chorea Huntington (und tardiver Dyskinesien) zugelassen. Tetrabenazine depletiert hauptsächlich die präsynaptischen Dopaminspeicher durch eine Hemmung der vesikulären Monoamintransporter (VMAT). Darüber hinaus wirkt die Substanz als direkter Dopamin-Rezeptor-Antagonist. Tetrabenazine darf nicht in Kombination mit MAO-Hemmern verabreicht werden. Unerwünschte Nebenwirkungen sind u. a. Müdigkeit, depressive Verstimmungen, ein Parkinsonoid und eine Verlängerung der QT-Zeit.

Neben Tetrabenazine wird auch das typische Neuroleptikum Tiaprid häufig zur Behandlung der hyperkinetischen Bewegungsstörung eingesetzt. Es wirkt als Antagonist an D₂- und D₃-Rezeptoren. Im Gegensatz zu Tetrabenazine macht Tiaprid nicht müde und stört die Konzentrationsfähigkeit nicht, senkt aber die Krampfschwelle. Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung muss bei einer Bradykardie (< 55/min), Hypokaliämie, verlängerter QT-Zeit oder Komedikation mit Medikamenten mit ähnlichem Nebenwirkungsprofil, bei Parkinsonkrankheit, bekannter Epilepsie, eingeschränkter Nierenfunktion und in der Kindheit/Jugend erfolgen. Grundsätzlich kann sich sowohl unter Tiaprid als auch unter Tetrabenazine häufiger ein medikamentös induziertes Parkinson-Syndrom entwickeln. In seltenen Fällen kann es zu einem malignen Neuroleptika-Syndrom kommen. Gelegentlich treten unter Tiaprid akute Dyskinesien (Crampi, Torticollis, Kiefersperre, Akathisie) auf, die sich unter Biperiden bessern. In sehr weit fortgeschrittenen Krankheitsstadien und/oder bei bestehenden Kontraindikationen muss gelegentlich auch die Gabe von Benzodiazepinen erwogen werden. Das Suchtpotenzial ist i. d. R. vernachlässigbar. Nebenwirkungen wie Schwindel, Kopfschmerzen, Benommenheit, Unruhe, Schlafstörungen, Blutdruckabfall sind möglich.

Substanz	Phase	Wirkmechanismus	Kohortengröße	Dauer
SD-809 (deuterisiertes Tetrabenazine)	III	Vesikulärer Monoamintransporter 2 (VMAT2)-Inhibitor	90	12 Wochen
Cysteamine	II/III	BDNF ↑	96	18, 36 Monate
Resveratrol	III	Anti-oxidativ, Cyclooxygenase-1-Inhibitor	102	12 Monate
Pridopidine	II	Dopaminmodulator	400	26 Wochen
PF-02545920	II	Inhibition der Phosphodiesterase (PDE)10A	260	26 Wochen
Laquinimod	II	Modulation des Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptors und der BDNF-Expression und der Immunantwort	400	1, 2, 3, 6, 12 Monate
Grüntee-Extrakt (Polyphenole)	II	Radikalfänger, Effekte auf zelluläre Signalübertragung und Htt Misfolding	54	12 Monate
BN82451B	II	Inhibition der Lipidperoxidation und der Monoaminoxidase, Natriumkanalblocker	30	28 Tage

Tabelle 3: Eine Auswahl aktueller randomisierter, plazebokontrollierter Doppelblindstudien (modifiziert nach Shannon und Fraint 2015)

Stehen Basalganglien-Symptome im Vordergrund des klinischen Bildes, wird in der Literatur auf eine dopaminerge Therapie verwiesen. Allerdings muss hier insbesondere auf psychiatrische Nebenwirkungen geachtet werden. Botulinumtoxin ist bei Auftreten einer Dystonie primär indiziert. Eine myoklonieforme Bewegungsstörung kann mit Valproat behandelt werden.

Therapie psychiatrischer Symptome und von Schlafstörungen: Grundsätzlich orientiert sich die Behandlung am üblichen Vorgehen bei psychiatrischen Erkrankungen. Die meisten Patienten leiden irgendwann im Laufe der Erkrankung unter depressiven Symptomen; neben selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI) kommen Venlafaxin, Mirtazapin (oder auch Sulpirid) zum Einsatz. Mirtazapin hilft auch gegen die häufigen Schlafstörungen. Alternativ kann versucht werden, den Nachtschlaf durch pflanzliche Mittel oder Benzodiazepinrezeptor-Agonisten zu verbessern. Bei vermehrter Reizbarkeit kommen neben Neuroleptika Stimmungsstabilisierer, bei Angststörungen SSRIs zum Einsatz. Zwangsstörungen werden mit Antidepressiva oder Antipsychotika therapiert. Entwickelt der Patient eine Psychose, ist der Einsatz von Antipsychotika nicht zu umgehen.

Therapie kognitiver Störungen: Für die Therapie der kognitiven Defizite steht bislang keine medikamentöse Therapie zur Verfügung. Acetylcholinesterasehemmer wie Rivastigmin haben sich in Studien als unwirksam erwiesen.

Neue Therapieansätze

Als potenzielle neurodegenerative Mechanismen der Chorea Huntington werden u. a. eine Dysregulation der Transkription, eine Störung der mitochondrialen Funktion, eine gesteigerte Exzitotoxizität, Störungen des axonalen Transportes und der synaptischen Übertragung, ein Mangel an BDNF und v. a. auch eine Akkumulation toxischer Oligomere oder Aggregate diskutiert. In der Konsequenz eröffnen sich damit eine nahezu unendliche Anzahl möglicher Therapieansätze. Zudem ist die Chorea Huntington eine monogenetische Erkrankung, deren Diagnose lange vor Ausbruch der Symptome gestellt werden kann. Gleichzeitig konkurrieren klinische Studien um wenige Patienten, die Therapieeffekte sind oft klein und schwierig nachzuweisen.

Neuroprotektive Ansätze für die langfristige Behandlung der HD stehen bislang nicht zur Verfügung. Als nicht wirksam haben sich Latrepirdin, Riluzol, Baclofen, Idebenone, Lamotrigin, Remacemid, Ethyl-EPA, Minocyclin und Vitamin E erwiesen. Die Datenlage zur Stammzelltransplantation ist bislang enttäuschend. Die Wirkung der Tiefen Hirnstimulation (THS) wird momentan im Rahmen einer Studie untersucht. Neue experimentelle Therapieansätze verfolgen verschiedene Strategien: Neben einer Reduktion der Hun-

tingtin-Produktion über *Gene Silencing*-Technologien (u. a. durch die Beeinflussung der Transkription und der Translation mutierten Htt) wird einem verbesserten Überleben neuronaler Zellen große Bedeutung zugemessen (z. B. durch Stimulation der Autophagie, eine Steigerung der BDNF-Produktion und die Inhibition der Phosphodiesterase 10 A (PDE10A)). Ganz neue Ansätze versuchen durch eine Einflussnahme auf nicht-neuronale Gewebe und Zellen eine Modifizierung des Krankheitsverlaufes zu erreichen. **Tabelle 3** auf Seite 8 zeigt eine Auswahl aktueller klinischer Studien.

Internationale Beobachtungsstudien

REGISTRY, eine vom *European Huntington's Disease Network* (www.euro-hd.net) vor einigen Jahren ins Leben gerufene europaweite Beobachtungsstudie, schließt sich momentan mit der nordamerikanischen COHORT-Studie zu ENROLL-HD zusammen (www.enroll-hd.org). Als neue Partner werden sich außerdem Lateinamerika und Neuseeland beteiligen.

Literatur

- Bates G, Tabrizi S, Jones L. (eds.). Huntington's Disease (Oxford Monographs on Medical Genetics). 4th revised edition. 2014. Oxford University Press, Oxford
- Carroll JB, Bates GP, Steffan J, Saft C, Tabrizi SJ. Treating the whole body in Huntington's disease. *Lancet Neurol.* 2015;14(11):1135-42. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00177-5
- Kumar A, Kumar Singh S, Kumar V, Kumar D, Agarwal S, Rana MK. Huntington's disease: an update of therapeutic strategies. *Gene.* 2015;556(2):91-7. doi: 10.1016/j.gene.2014.11.022
- Rollnik JD. [Huntington's disease]. *Nervenarzt.* 2015;86(6):725-35. doi: 10.1007/s00115-015-4306-9
- Sampaio C, Borowsky B, Reilmann R. Clinical trials in Huntington's disease: Interventions in early clinical development and newer methodological approaches. *Mov Disord.* 2014;29(11):1419-28. doi: 10.1002/mds.26021
- Shannon KM, Frint A. Therapeutic advances in Huntington's Disease. *Mov Disord.* 2015;30(11):1539-46. doi: 10.1002/mds.26331

Prof. Dr. med. Katrin Bürk
Paracelsus-Elena-Klinik Kassel
Klinikstraße 16 · 34120 Kassel
Tel.: 0561/6009 200 · Fax: 0561/6009 126
E-Mail: katrin.buerk@paracelsus-kliniken.de
