

Huntington-Krankheit: Update zu Diagnostik und Therapie

Die Huntington-Krankheit gehört zu den Orphankrankheiten. In der Schweiz sind nach Schätzungen rund 800 Menschen direkt betroffen. Die Diagnose ist in den meisten Fälle aufgrund einer sorgfältigen Analyse der bunten Symptomatik und einer systematischen Differenzialdiagnose möglich. Wichtig ist die daran anschliessende, umfassende, multidisziplinäre Betreuung des Patienten und seiner Familie über die Jahrzehnte der Krankheitsdauer. Das Studium der Präsentation – inklusive der Benützung von Biomarkern sowie der zellulären und molekularen Pathophysiologie – dieser monogenetischen Krankheit öffnet neue therapeutische Ansätze, die möglicherweise bei anderen, häufigeren neurodegenerativen Krankheiten zu Durchbrüchen führen könnten.



Jean-Marc Burgunder

von Jean-Marc Burgunder

Das griechische Wort Chorea bezeichnet eine Tanzform und wurde seit der Antike mit verschiedenen Krankheitszuständen wie beispielsweise Sankt-Vitus-Tanz oder Dance de Saint Guy assoziiert. Es handelt sich um unwillkürliche Bewegungsstörungen, die plötzlich einsetzend, rasch und unregelmässig sind und manchmal gezielten Bewegungen ähneln können. Die Differenzialdiagnose der Chorea (1) ist recht breit und umfasst hereditäre Leiden und sekundäre Störungen (Kasten 1). Beim Vorliegen einer autosomal dominant vererbten Chorea mit prominenten kognitiven und psychiatrischen Symptomen im Erwachsenenalter liegt wahrscheinlich eine Huntington-Krankheit vor. Sie ist die häufigste genetische Form der Chorea, und ihre Prävalenz ist je nach Region unterschiedlich. Im Westen liegt sie zwischen 4 und 10 pro 100 000 Einwohner, wobei neuere Daten auf eine graduelle Steigerung der Prävalenz in den letzten Dekaden hinweisen, mit Zahlen bis zu 12 pro 100 000 (2) im Vereinigten Königreich.

Die Huntington-Krankheit: ein variabler Phänotyp

Die Krankheit beginnt typischerweise um das 40. Lebensjahr, bei der juvenilen Form vor dem 20. Lebensjahr. Es sind sogar Fälle mit einem Beginn im Säuglingsalter aufgrund einer sehr hohen Anzahl CAG-Wiederholungen beschrieben, wobei eine milde Ausprägung auch noch im Alter von 85 Jahren beginnen kann (3). Die Chorea wird häufig von anderen unwillkürlichen Bewegungsstörungen begleitet wie Dystonie, Myoklonien, Bradykinese (typisch bei den juvenilen Formen) sowie auch durch Störungen der Willkürmotorik, wie Gangstörungen, Dysarthrie und motorische Impersistenz. Die motorischen Auffälligkeiten werden von anderen, manchmal subtileren Symptomen begleitet, die sogar

noch früher beginnen und stärker die Funktion negativ beeinflussen können. So führen kognitive Störungen (4) – vor allem der exekutiven Funktionen – und eine zunehmende mentale Verlangsamung zu Problemen am Arbeitsplatz. Die kognitiven Störungen können noch vor der motorischen Symptomatik offensichtlich werden. Als dritter Teil der Symptomatik sind die psychiatrischen Störungen wie Depressionen und Angststörungen zu erwähnen, aber auch Verhaltensauffälligkeiten, Persönlichkeitsveränderungen, Zwänge bis zu psychotischen Veränderungen, die allerdings seltener sind. Die Progression der Erkrankung ist stetig, allerdings können Fluktuationen vor allem der psychiatrischen Symptomatik auftreten.

Bei einem bekannten Krankheitsrisiko aufgrund der Familiengeschichte stehen häufig über einen langen Zeitraum Bedenken bezüglich des eigenen Krankheitsrisikos im Vordergrund, bis sich Betroffene zu einer genetischen Testung entscheiden. Daran anschliessend kann eine lange Zeit der Eigenbeobachtung folgen, in der hinterfragt wird, ob Symptome wie Ungeschicklichkeit oder Gedächtnisstörungen bereits Ausdruck der Krankheit sind. Später treten zuerst subtile, mit der Zeit aber offensichtliche Symptome in den Vordergrund, die zunehmend zu einer Funktionsbeeinträchtigung bis hin zur totalen Pflegebedürftigkeit führen. Das anfänglich prädominierende hyperkinetische motorische Syndrom geht im späteren Verlauf zunehmend über in eine Störung der willkürlichen motorischen Funktionen mit schwerer Bradykinese und Spastik. Zunehmende Sprach- und Schluckstörungen sowie auch Gang- und Gleichgewichtsstörungen sind typisch. Die kognitiven Störungen nehmen graduell zu, allerdings auf eine selektivere Art als bei anderen Demenzen wie zum Beispiel der Alzheimer-Krankheit, sodass einzelne Fähigkeiten über einen langen Zeitraum partiell erhalten bleiben. Das psychiatrische Bild wird zunehmend durch

Kasten 1:

Hauptsächliche Differenzialdiagnosen der Chorea

Ätiologie	Beispiele
Medikamentös bedingte Nebenwirkungen	L-dopa-induzierte Chorea bei der Parkinson-Krankheit Tardive Dyskinesien nach Neuroleptika, Antiepileptika, Kalzium-Kanal-Inhibitoren und Psychostimulanzien
Autoimmunerkrankungen	Sydenham-Krankheit (Chorea minor) Systemischer Lupus erythematodes Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom Paraneoplastische Syndrome
Infektionen	HIV, Toxoplasmose, Syphilis, Zystizerkose, Diphtherie
Metabolische Krankheiten	Hyperthyroidismus, B ₁₂ -Mangelsyndrom, akute intermittierende Porphyrrie, Hyperkalziämie, Intoxikationen (Kohlenmonoxid, Schwermetalle), Leber- oder Nierenversagen
Strukturelle Läsionen	Zerebrovaskulärer Insult in den Basalganglien, Tumore
Hereditäre Chorea	Dominant vererbt: Huntington-Krankheit (vermehrte CAG-Wiederholung im Huntingtin-Gen) Dentato-rubro-luysian-Atrophie (Mutationen im Atrophin-1-Gen) Benigne hereditäre Chorea (Mutation im NKX2-1-Gen) Spinozerebelläre Ataxie (SCA17) Paroxysmale kinesiogene Dyskinesie (Mutationen im PRRT2-Gen) Rezessiv vererbt: Chorea-Akanthozytose (Mutationen im Chorein-Gen) Wilson-Krankheit (Mutationen im ATP7B-Gen) X-chromosomal vererbt: McLeod-Syndrom (Mutationen im XK-Gen) Verschiedene Erbmodi: Mitochondriale Zytopathien

eine Apathie geprägt. Im Verlauf nehmen nicht neurologische Probleme an Bedeutung zu. Dazu gehört der Gewichtsverlust aufgrund eines katabolen Prozesses, der den erhöhten Energiebedarf aufgrund der Chorea und die verminderte Nahrungsaufnahme aufgrund der Dysphagie verstärkt. Patienten sterben etwa 20 Jahre nach der Diagnose; die Suizidrate ist recht hoch, vor allem im Zeitraum der eintretenden Symptomatik.

Genetischer Hintergrund

Die zur Huntington-Krankheit führende Mutation ist eine autosomal-dominant vererbte Wiederholung eines Trinukleotidmotivs (CAG) im Huntingtin-Gen, das am

vierten Chromosom lokalisiert ist. Diese Wiederholungen können von einer Generation zur nächsten variieren (Phänomen der dynamischen Mutation). Bei einer höheren Anzahl besteht eine zunehmende Tendenz nach oben, was zur früheren Manifestation bei der nächsten Generation führen kann (Antizipation). Die Anzahl Wiederholungen ist mit verschiedenen Risiken in Bezug auf Erkrankung und Übertragungsrisiko verbunden (Kasten 2). Es besteht eine negative Korrelation zwischen der Anzahl der Tripletwiederholungen und dem Alter zu Krankheitsbeginn, allerdings mit einer gewissen Variabilität, sodass der Beginn beim einzelnen asymptotischen Genträger nicht genau vorausgesagt werden kann. Zur Erfassung der genetischen Ursachen, die diese Variationen erklären könnten, werden gegenwärtig umfangreiche Gen-Assoziationsstudien durchgeführt.

Grundsätzliches zur Pathophysiologie

Das elongierte Gen wird in einem Protein mit elongiertem Glutamatanteil transkribiert. Es gibt grundsätzlich zwei Mechanismen, die zur funktionellen neuronalen Störung und zum Zelluntergang führen können. Zum Ersten führt die Verlängerung des Polyglutamatanteils zu einer Akkumulation des veränderten Huntingtins, dies vor allem in den Kernen, beginnend in den Basalganglien, mit Ausbreitung zu anderen Teilen des Gehirns. Zum Zweiten wird die Funktion des veränderten Pro-

Kasten 2:

Abhängigkeit des Phänotyps von der Anzahl CAG-Triplet-Wiederholungen im Huntingtin-Gen

Anzahl	Phänotyp
Bis 26	gesund, kein Risiko der Übertragung
27-35	gesund, zunehmendes Risiko der Übertragung
36-39	hohes Risiko der Erkrankung, aber mit milderem Phänotyp
40 und höher	volle Penetranz des Leidens, negative Korrelation zwischen Anzahl Tripletwiederholungen und Alter bei Beginn
Mehr als 60	mit juvenilem Phänotyp assoziiert

Kasten 3:

Schritte zur molekulargenetischen Abklärung bei der Huntington-Krankheit

Klinische Situation	Massnahme
Symptome bei Betroffenenem aus einer Familie mit bekannter Huntington-Krankheit	Genetischer Test nach Aufklärung des Betroffenen
Verdacht ohne Diagnose in der Familie	Bearbeitung der Differenzialdiagnose, genetischer Test nach Aufklärung des Betroffenen und unter Einbezug der Familie
Präsymptomatische Testung	Eingehende neurogenetische Beratung
	1. Konsultation Information über Krankheit, Vererbung, Kinderwunsch und rechtliche Aspekte, Überprüfung der Motivation, Analyse der Copingstrategien Bedenkzeit geben (ist gesetzlich vorgeschrieben)
	2. Konsultation Vervollständigung der Informationen durch Blutentnahme nach schriftlicher Einwilligung des Betroffenen
	3. Konsultation Erläuterung des Resultates (Ratsuchender hat noch immer die Freiheit, nichts wissen zu wollen)
	4. Konsultation Diskussion der Reaktionen
	Während der ganzen Zeit Kontaktmöglichkeit geben unter Einbezug von psychologischer Begleitung

teins gestört. Da diese sehr umfangreich in einer ganzen Reihe von zellulären Prozessen involviert sind, wird eine gestörte Funktion auch verschiedene zelluläre Mechanismen negativ beeinflussen. Besonders anfällig – und auch schon früh im Prozess beteiligt – ist eine Gruppe striataler Neuronen (sog. Striatal Spiny Neurons). Der Krankheitsprozess betrifft aber auch Neurone in vielen anderen Teilen des Gehirns. Zu den gestörten zellulären Mechanismen zählen: die Gentranskription, die Proteinverteilung und der Proteintransport, die Autophagie, die Regulation des Energiehaushaltes, mitochondriale Funktionen, die Modulation des axonalen Transportes und molekulare transsynaptische Signalübermittlungsmechanismen (5). Diese pathophysiologischen Vorgänge wurden intensiv an Zell- und Tiermodellen erforscht und dienen unter anderem der gezielten Suche nach genetischen Faktoren, welche die Expression des Krankheitsphänotyps modulieren könnten. Zudem basieren etliche präklinische Studien mit neuartigen therapeutischen Konzepten auf diesen Erkenntnissen, wobei einzelne Studien derzeit langsam den Weg zu Studien an Menschen mit der Huntington-Krankheit finden (6). Erfolg versprechend erscheinen Strategien, die gezielt auf eine Verminderung der Expression des abnormen Proteins zielen.

Betreuung des Patienten und seiner Familie

Eine kausale Therapie der Krankheit, die unmittelbar auf die genetische Ursache oder die darauf folgenden molekularen Ereignisse abzielt, ist derzeit nicht möglich. Umso wichtiger sind symptomatische Massnahmen im Rahmen eines gesamtheitlichen Konzeptes, das die Leiden des Patienten problemorientiert zu lindern versucht. Die optimale Betreuung wird am besten von einem multidisziplinären Team mit Fachkompetenz in den Bereichen Neurologie, Psychiatrie, neuropsychiatrischer Pflege, Physio-, Ergo-, Logopädie, innerer Medizin

und Zahnmedizin wahrgenommen und beginnt bereits bei der sorgfältigen Diagnose. Diese kann molekulargenetisch an sich einfach bestätigt werden, es sind allerdings die Folgen einer solchen Nachricht für die Betroffenen und ihrer Familie zu bedenken. Die genetische Abklärung erfolgt in mehreren Schritten (Kasten 3). Die anschliessende Betreuung sollte stadiengerecht erfolgen, wobei zu berücksichtigen bleibt, dass gesunde Genträger selber häufig an der Betreuung von älteren, kranken Familienangehörigen beteiligt sind.

Medikamentöse Therapie

Es liegen nur wenige Huntington-spezifische Studien vor, sodass für die symptomatische Behandlung keine fundierte Evidenz vorliegt. Behandlungsempfehlungen basieren vielmehr aufgrund von Studien bei anderen Krankheiten und auf Erfahrungen (7).

Die Wirksamkeit von Tetrabenazin zur Behandlung der Chorea bei der Huntington-Krankheit konnte in einer doppelblinden Studie gegen Plazebo bestätigt werden (8). Tetrabenazin ist ein transmitterverarmender und indirekt antidopaminerges Wirkstoff zur Behandlung von Bewegungsstörungen.

Neuroleptika werden von Vorteil dann verabreicht, wenn psychiatrische Symptome wie Reizbarkeit oder eine Psychose vorliegen (9). Wichtig in der Behandlung der Chorea bleibt der tatsächliche Leidensdruck des Patienten, der häufig in Diskrepanz zum Empfinden der Angehörigen steht. Bei ungenügender Wirkung oder störenden Nebenwirkungen lohnt es sich, auf ein anderes Präparat umzustellen. Myoklonien können manchmal recht störend sein, lassen sich mit Valproinsäure allerdings gut kontrollieren. Es ist wichtig, die Dosierung obiger Medikamente im Krankheitsverlauf anzupassen. Beim Übergang in ein rigid-spastisches Syndrom mit Dystonien können sie häufig ausgeschlichen werden, da Antispastika wie Baclofen dann wirksamer sind. Bei juvenilen Formen der Krankheit lässt sich die Bradyki-

nese gut mit L-Dopa behandeln. Fokal betonte Bewegungsstörungen sprechen auf gezielte Botulinumtoxininjektionen an.

Zur Behandlung der Depression empfehlen sich selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer (SSRI) oder auch die Behandlung mit einem Neuroleptikum, das mit Vorteil angewandt wird, wenn Chorea und andere psychiatrische Symptome das Befinden dominieren. Die Irritabilität, die nicht selten von einer Impulskontrollstörung begleitet wird, spricht auf die Behandlung mit Neuroleptika, SSRI oder mit Valproinsäure an.

Nicht medikamentöse Therapie

Die Begleitung der Betroffenen und ihrer Familie durch die verschiedenen Stadien der Erkrankung hindurch ist eminent wichtig. Kenntnis über die Wünsche des Patienten, gerade auch in Bezug auf die supportiven Massnahmen am Lebensende, lässt sich im Rahmen einer Langzeitbetreuung gewinnen, bevor dies wegen zunehmender Kommunikationsschwierigkeiten unmöglich wird. Darüber hinaus sind die regelmässige systematische Exploration der typischen Symptomatik und Befunde, die Vermittlung von Informationen über die Krankheit sowie über aktuelle Forschungsergebnisse wichtig. Eine formelle psychotherapeutische Begleitung ist häufig notwendig, wobei im frühen Stadium der Krankheit die Verbesserung von Copingstrategien im Vordergrund steht. Zur Behandlung von Zwangsstörungen hat sich die kognitive Verhaltenstherapie etabliert (4), wobei im Verlauf auch systemisch-therapeutische Ansätze zum Zuge kommen. Die Physiotherapie ist symptom- und stadiengerecht einzusetzen und kann auf sehr hilfreiche Instrumente zum Assessment und zur Behandlung zurückgreifen (10).

Massnahmen am Lebensende

Nach jahrelangem Krankheitsverlauf mündet die Huntington-Krankheit in eine vollständige Pflegebedürftigkeit. Die Betroffenen werden häufig durch den Ehepartner sowie die spitalexterne Pflege und weitere Therapeuten betreut. Ein multidisziplinäres Team an einem Huntington-Zentrum bietet in dieser Phase wesentliche Unterstützung. Ist die Betreuung zu Hause nicht mehr möglich, kommt eine Heimeinweisung infrage. Ältere Menschen lassen sich häufig optimal in allgemeinen Alters- und Pflegeheimen betreuen. Für jüngere Betroffene oder solche mit schwerwiegender psychiatrischer Morbidität mag das Leben mit älteren Menschen schwierig sein, sodass am besten ein Heim mit Erfahrung in der Betreuung von Huntington-Patienten ausgewählt wird. Palliative Massnahmen tragen in der

Merksätze:

- Die Huntington-Krankheit hat multiple phänomenologische Aspekte (motorische, kognitive, psychiatrische Symptome), die eine multidisziplinäre Betreuung verlangen.
- Es handelt sich um eine monogenetische Krankheit mit einer komplexen Korrelation einer dynamischen Mutation.
- Die klinische Präsentation ist vielfältig, was bei der Beratung zu berücksichtigen ist.
- Umfangreiche Studien über die molekulare Pathophysiologie dieser Krankheit öffnen Möglichkeiten für neuartige Therapien. Vorerst bleibt die Therapie symptomatisch.

letzten Lebensphase wesentlich zur Leidenslinderung bei, wobei die Pflege den vorher ausgedrückten Wünschen der Betroffenen angepasst werden sollte. ●

Korrespondenzadresse:

*Prof. Dr. med. Jean-Marc Burgunder
Neurologische Klinik Universität Bern
und*

Schweizerisches Huntington Krankheit Kompetenzzentrum

Siftung Siloah

Worbstrasse 316

3073 Gümliigen

E-Mail: jean-marc.burgunder@dkf.unibe.ch

Literatur:

1. Wild, E.J. and S.J. Tabrizi: The differential diagnosis of chorea. *Pract Neurol* 2007; 7: 360–73.
2. Evans, S.J., I. Douglas, et al.: Prevalence of adult Huntington's disease in the UK based on diagnoses recorded in general practice records. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013.
3. Ghosh, R. and S. J. Tabrizi: Clinical Aspects of Huntington's Disease. *Curr Top Behav Neurosci* 2013. (Epub ahead of print).
4. Paulsen, J.S.: Cognitive impairment in huntington disease: diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2011; 11: 474–83.
5. Munoz-Sanjuan, I. and G.P. Bates: The importance of integrating basic and clinical research toward the development of new therapies for Huntington disease. *J Clin Invest* 2011; 121: 476–83.
6. Ross, C.A. and S. J. Tabrizi: Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol* 2011; 10: 83–98.
7. Venuto, C.S., A. McGarry, et al.: Pharmacologic approaches to the treatment of Huntington's disease. *Mov Disord* 2012; 27: 31–41.
8. HSG: Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. *Neurology* 2006; 66: 366–72.
9. Burgunder, J.M., M. Guttman, et al.: An International Survey-based Algorithm for the Pharmacologic Treatment of Chorea in Huntington's Disease. *PLoS Curr* 2011; 3: RRN1260.
10. Quinn, L. and M. Busse: Physiotherapy clinical guidelines for Huntington's disease. *Neurodegen Dis Manage*, 2012. 2: 21–31.