

Schweizer Symposium für Huntington-Krankheit

Diagnostik und Therapie der Huntington-Krankheit

Obwohl in der Schweiz nur rund 800 Personen betroffen sind, stösst die Orphan-Krankheit Huntington auf grosses Interesse. Rund 300 Teilnehmer haben am Schweizer Symposium für Huntington-Krankheit teilgenommen. Experten stellten neue Erkenntnisse in Therapie, Beratung und Betreuung vor.

Die Huntington-Krankheit ist die häufigste genetische Form der Chorea. Chorea bezeichnet eine Tanzform mit unwillkürlichen Bewegungsstörungen und plötzlich einsetzenden raschen und unregelmässigen Bewegungen, die manchmal gezielten Bewegungen ähneln können.

Die Prävalenzrate der Huntington-Krankheit sei in den letzten 20 Jahren gestiegen, sagte einleitend Prof. Jean-Marc Burgunder, Neurologe in Gümlingen/Bern, der seit Jahrzehnten die Neurogenetik der Huntington-Krankheit erforscht, im Vorstand der Schweizerischen Huntington-Vereinigung tätig ist und das Europäische Huntington-Netzwerk leitet. Der Neurologe vermutet hinter dieser Zunahme ein erhöhtes Risiko aufgrund eines höheren Alters der Eltern, aber auch aufgrund einer immer älter werdenden Gesellschaft sowie der verbesserten diagnostischen Möglichkeiten.

Die Prävalenzraten zwischen den Kontinenten schwanken stark. Laut Dr. Marcus D'Souza, Neurologe am Universitätsspital Basel, hängt die Prävalenz noch von weiteren Faktoren ab. Einerseits sei es entscheidend, wie viele Menschen mehr als 26 CAG-Wiederholungen haben, zudem wie viele Menschen zusätzliche genetische Veränderungen aufweisen (verschiedene «Haplotypen») und schliesslich auch, wie das Verhältnis von Neumutation aus intermediären «Allelen» und Antizipation in einer Bevölkerung sind. Antizipation bedeutet, je mehr CAG-Triplets vorhanden sind, desto früher zeigen sich Krankheitssymptome. Letztlich hängt die Prävalenz auch davon ab, wie viele Menschen einen Gentest durchführen, sodass überhaupt eine genetisch gesicherte Diagnose vorliegt.

Die Krankheit wird autosomal-dominant vererbt. Frauen und Männer sind gleichermaßen betroffen. Eine sichere Assoziation mit der Schwere der Erkrankung lässt sich auch durch die genetische Testung nicht vorhersagen. Das Manifestationsalter liegt zwischen dem 35. und 40. Lebensjahr; in zirka 10 Prozent der Fälle be-

ginnt die Krankheit vor dem 16. Lebensjahr und in 10 Prozent erst im höheren Alter.

Neuropsychische und kognitive Veränderungen

Die kognitiven Störungen können noch früher beginnen als die motorischen Auffälligkeiten. Insbesondere die Impulsstörungen oder die zunehmende mentale Verlangsamung können früh zu Problemen am Arbeitsplatz oder im sozialen Leben führen. Bereits 15 Jahre vor Ausbruch der Krankheit können die Betroffenen emotional auffällig werden, so Dr. Ute Gschwandtner, Neuropsychologin am Universitätsspital Basel. Auch psychiatrische Störungen wie Depression (> 40%), Phobien (rund 12%), bipolare Störungen (> 10%) erschweren das Krankheitsbild. Zudem ist die Suizidrate sehr hoch (rund 12%), vor allem im Zeitraum der eintretenden Symptomatik. Die Therapie neuropsychiatrischer und kognitiver Störungen sei sehr schwierig, sagte Dr. Ute Gschwandtner. Erschwerend wirke beispielsweise die emotionale Enthemmung (auch im sexuellen Bereich). Die Betroffenen haben zudem zunehmend Schwierigkeiten im Verständnis und in der Kommunikation. Zur medikamentösen Behandlung empfehlen sich Sulprid, Tetrabenazin, Risperidon, Quetiapin, Olanzapin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und Trizyklika.

Dr. Gschwandtner betonte, dass es wichtig sei, die Huntington-Krankheit von einem Mild Cognitive Impairment (MCI) abzugrenzen. Ein MCI gilt als Risikofaktor für eine Demenz, und es wird diskutiert, ob das MCI als ein Risikomarker für eine beginnende Demenz auch bei der Huntington-Krankheit gelten könnte. Allerdings entwickeln nur 15 bis 17 Prozent der Betroffenen mit einem MCI tatsächlich eine Demenz. Als ein auffälliges Merkmal gilt allerdings die reduzierte Geruchswahrnehmung, die auch bei der Parkinson-Krankheit im frühen Stadium vorhanden ist. Sie wird wohl in naher Zukunft eher als prodromaler Risikomarker wie bei der Parkinson-Krankheit diagnostisch genutzt werden können.

Andere Symptome

Bei den motorischen Symptomen kann in hyper- und hypokinetische Bewegungsstörungen unterschieden werden. Die Chorea ist laut Dr. Michael Schüpbach vom Inselspital Bern das Hauptproblem. Sie ist gekennzeichnet durch unwillkürliche überschiessende Bewegungen, die Arme, Beine, den Rumpf und auch das Gesicht betreffen können. Meist erst im späteren Krankheitsverlauf kann eine Dystonie dazukommen, die schmerzhaft sein kann; eine Behandlung mit Botulinumtoxin kann manchmal helfen. Auch die Augenbewegungen (v.a. die Sakkaden) sind betroffen. Sakkaden sind rasche Bewegungen der Bulbi zur Blickführung, die bei der Huntington-Krankheit verlangsamt sind und nur verspätet initiiert werden können; zudem kann die gleichzeitige Kopfwendung oft nicht mehr unterdrückt werden.

Genetik

Wann soll man Betroffene mit einer Huntington-Krankheit genetisch beraten, und wie vorsichtig muss der Berater sein? Das war die

Kasten:

Epidemiologie des Huntington-Gens und Abhängigkeit des Phänotyps von der Anzahl CAG-Triplet-Wiederholungen

- < 26 (< 20 bis 26) nicht betroffen
- 27 bis 35, sogenannte «intermediate Allele», zunehmendes Risiko der Übertragung, bei zirka 7 Prozent der Bevölkerung
- 36 bis 39, reduzierte Penetranz, hohes Risiko der Übertragung, aber mit milderem Phänotyp, bei zirka 5 Prozent der Bevölkerung
- 40 und höher, vollständige Penetranz des Leidens.

Eingangsfrage von Prof Dr. med. und Dr. phil. II Karl Heinimann, Facharzt für Medizinische Genetik am Universitätsspital Basel.

Wichtig sei es, so Prof. Heinimann, dass der Gentest nicht einfach hingenommen werde, sondern es einen Experten habe, der diesen interpretieren und für den Patienten auch übersetzen respektive dessen Bedeutung in Bezug setzen könne.

Was hat es beispielsweise zu bedeuten, wenn es 39 und nicht 40 CAG-Wiederholungen hat? Wie wird diese Veränderung über die Generationen bewertet? Was heisst es für einen 35-jährigen Mann, wenn die Heterogenität im Sperma erhöht ist? Welche Bedeutung hat das für die Familienplanung? «Oftmals gibt es in der Beratung sehr schwierige Fragen mit sehr grossen Konsequenzen für den Einzelnen und für die Familie», so Prof. Heinimann. Das Ziel der genetischen Beratung muss es aber sein, dass der Betroffene eine autonome Entscheidung fällen kann.

Indikationen zur genetischen Testung sieht der Experte dann gegeben, wenn eine Verdachtsdiagnose bestätigt werden soll oder es wichtig ist, mehr über die Ausprägung der Krankheitsveranlagung zu wissen. Zudem kann der Test helfen, möglichst früh eine Unterstützung auch für den Partner oder die Partnerin zu suchen. Und letztlich dient er auch der Familienplanung. Die schwierigen Fragen und einschneidenden Ergebnisse beeinflussen das eigene Leben und sogar das von folgenden Generationen stark. Die genetischen Laborbefunde müssen deshalb fundiert interpretiert werden, und der Arzt muss sich der Tragweite dieser Information bewusst sein. Der Experte empfiehlt, sich Netzwerken und Selbsthilfegruppen anzuschliessen. «Denn ein Betroffener lebt sein ganzes Leben mit der Krankheit.»

Prof. Hans Jung wies in seinem Vortrag darauf hin, dass die Huntington-Krankheit eine autosomal dominant vererbte Krankheit ist. Das Resultat eines Gentests, das heisst die Anzahl der CAG-Repeats im Huntingtin-Gen, lässt keinen sicheren individuellen Rückschluss auf Verlauf,

Auftreten und Schwere der Symptome zu, so der Neurologe. Bei einem negativen Gentest für die Huntington-Krankheit muss an die sogenannten Huntington-ähnlichen Krankheiten gedacht werden. Ein Chorea-Syndrom kann beispielsweise auch bei Neuroakanthozytose-Syndromem wie dem McLeod-Syndrom oder bei der Choreoakanthozytose auftreten. Darüber hinaus seien Chorea-Syndrome Modellkrankheiten in der Neurologie, der Neuropsychologie und der Psychiatrie.

Therapie

Eine kausale Therapie der Krankheit, die auf die genetische Ursache abzielt, ist derzeit noch immer nicht möglich. Im Vordergrund steht die Linderung der Symptome, die mit der Huntington-Krankheit einhergehen. Huntington sei in viele Zellvorgänge involviert, sagte Prof. Burgunder. Beispielsweise in die Proteinaggregation, die Gentranskription oder die Signalvermittlung.

Neuere Studien versuchen, die Proteinaggregation über Kupfer-Chaperone zu vermindern, weil Kupfer an Makroproteine bindet. In Studien zeigen sich erste Ansätze einer verbesserten Kognition – allerdings bei der Alzheimer-Krankheit.

Zur Behandlung der Hyperkinesien werden verschiedene Substanzen eingesetzt, allerdings existiert nur für Tetrabenazin eine ausreichende Studienlage. Tetrabenazin führte zu einer Verbesserung der Chorea und der Funktion. Obwohl auch zur Behandlung der psychiatrischen Symptome kaum Studien existieren, haben sich Antidepressiva als gut wirksam erwiesen. Es empfehlen sich SSRI. Substanzen zur Verbesserung der kognitiven Symptome zeigen wenig Wirksamkeit. Bei Apathie zeigte einzig Bupropion eine Wirkung.

Pflegewohngruppen für Betroffene

Im Krankheitsverlauf nehmen nicht medikamentöse Massnahmen an Bedeutung zu. Beispielsweise können Coping- und Verhaltensstrategien, wie sie etwa im Rahmen einer

Psychotherapie erlernt werden, und Hilfen zur Tagesstrukturierung einen wichtigen Beitrag leisten. Die Physiotherapie sollte symptomgerecht eingesetzt werden. Nach jahrelangem Krankheitsverlauf mündet die Huntington-Krankheit in die vollständige Pflegebedürftigkeit. Meist ist nach der Versorgung durch den Partner dann eine spitalexterne Pflege notwendig, und im weiteren Verlauf kommt die Heimeinweisung infrage. Der Fachangestellte Gesundheit, Yanik Stebler, stellte eine solche Pflegewohngruppe (PWG) im Siloah in Gümli-Gen/Bern vor. Rund zehn Mitarbeitende sind für neun Huntington-Betroffene zuständig. In der PWG sind sowohl Dauer- als auch Entlastungsaufenthalte möglich. Das Personal ist geschult im Aggressionsmanagement und schirmt den Betroffenen – wenn nötig – gezielt vor zu vielen Reizen ab. Auch die Infrastruktur ist vollständig auf die Betreuung der Huntington-Patienten zugeschnitten: Die Becher habe eine Nasenaussparung, spezielle Huntington-Sessel erlauben ein sicheres Sitzen trotz choreatischer Bewegungen, und Kugeldecken sorgen für eine bessere körperliche Wahrnehmung. Zentral ist es, Freiheit zu bewahren und Normalität zu erhalten, so Stebler. Abschliessend lässt sich sagen, dass es neuere Erkenntnisse zu Prävalenz, Diagnostik und Therapie der Huntington-Krankheit braucht. Diese erhoffen sich Experten über die Arbeit des Europäischen Huntington-Disease Networks (EHDN). Patientenregister wie das REGISTRY des EHDN sind eine wichtige Grundlage, um grosse Patientenpopulationen für prospektive Therapiestudien zu rekrutieren. Denn erst die erfolgreiche Testung neuer Substanzen im Rahmen grosser klinischer Studien wird zeigen, inwieweit diese in der Lage sein werden, die vielfältigen Symptome der Huntington-Krankheit erfolgreich zu kontrollieren und den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen. ●

Annegret Czernotta

Quelle: Schweizer Symposium für Huntington-Krankheit vom 29.1.2015 in Olten.