

Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

# Chorea/Morbus Huntington



Entwicklungsstufe: S2k

Federführend: Prof. Dr. Carsten Saft, Bochum

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der  
Deutschen Gesellschaft für Neurologie

**DGN**  
Deutsche Gesellschaft  
für Neurologie

## Version

Vollständig überarbeitet: 1. Juni 2017

Online auf [www.dgn.org](http://www.dgn.org) seit: 16. November 2017

Gültig bis: 31. Mai 2022

Kapitel: Extrapyramidalmotorische Störungen

## Zitierhinweis

Saft C. et al. S2k-Leitlinie Chorea/Morbus Huntington. 2017. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

## Korrespondenz

[Carsten.Saft@ruhr-uni-bochum.de](mailto:Carsten.Saft@ruhr-uni-bochum.de)

## Im Internet

[www.dgn.org](http://www.dgn.org)

[www.awmf.de](http://www.awmf.de)

## Was gibt es Neues?

- [ Seit 2010 ist das Gendiagnostikgesetz in Deutschland in Kraft. Es legt besondere Anforderungen an Patientenaufklärung, Einwilligung und Datenschutz fest. Pränatale Diagnostik für spätmanifestierende Erkrankungen darf in Deutschland nicht vorgenommen werden (GenDG § 15 Abs. 2). Da sich die Huntington-Krankheit (HK) sehr selten auch vor dem 18. Lebensjahr manifestieren kann, sollte die Indikation zur pränatalen Diagnostik in Sonderfällen kritisch diskutiert werden.
- [ Erste Zentren für eine Präimplantationsdiagnostik (PID) wurden in Deutschland zugelassen. Die Entscheidung, ob bei einer HK eine PID zulässig ist, trifft die zuständige Ethikkommission an den PID-Zentren nach Antrag durch das ratsuchende Paar in Einzelfallentscheidung.
- [ Deuterium-modifiziertes Tetrabenazin (Deutetrabenazine oder SD-809) hat in Phase-III-Studien der Huntington Study Group eine Reduktion der Chorea-Symptomatik bewirkt (Huntington Study Group, 2016). Ob und wann dieses Medikament in Deutschland/Europa zugelassen wird, ist derzeit ungeklärt.
- [ Eine wirksame neuroprotektive oder kausale Therapie für die Huntington-Erkrankung ist weiterhin nicht verfügbar.
- [ Pridopidine konnte in der europäischen Phase-III-„MermaiHD“- und nordamerikanischen Phase-II-„HART“-Studie den primären Endpunkt, einen Subscore des UHDRS-Total-Motor-Scores (TMS), nicht erreichen, jedoch zeigte sich in beiden Studien ein signifikanter Effekt auf den Gesamt-TMS (Huntington Study Group HART Investigators, 2013; de Yebenes, 2011). Für eine dritte, global rekrutierende Phase-II-Studie konnte dieser Effekt nicht bestätigt werden. Das Studienergebnis ist somit formal negativ. Es zeigte sich jedoch ein positiver, stabilisierender Effekt von Pridopidine auf funktionellen Skalen, so dass eine weitere Studie vorgesehen ist (Präsentation „European Huntington’s Disease Network“ (EHDN) Plenary Meeting, 18.09.2016, Den Haag).
- [ Eine Verbesserung der klinischen Symptomatik durch den Phosphodiesterase-10a-Hemmer PF-02545920 konnte nicht nachgewiesen werden; der primäre Endpunkt wurde nicht erreicht.
- [ Eine randomisierte, kontrollierte Phase-II-Studie zur Behandlung von Apathie bei der Huntington-Erkrankung mit Bupropion (NCT01914965) konnte den primären Endpunkt nicht erreichen (Gelderblom, 2017).
- [ In einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-II-Studie konnte bei HK-Patienten keine Symptomverbesserung durch Memantine nachgewiesen werden (MITIGATE-HD, NCT01458470).
- [ Zwei große multizentrische Phase-III-Studien, welche Coenzym Q10 (McGarry, 2017) bzw. Kreatin untersucht haben, wurden wegen negativer Zwischenergebnisse abgebrochen.
- [ Gegenwärtig wird ein „Gene silencing“-Ansatz bei HK-Patienten in einer Phase-I/IIa-Studie zur Sicherheit und Verträglichkeit verschiedener Dosisstufen eines nicht-allel-selektiven Antisense-Oligonukleotids untersucht. Zudem werden derzeit mehrere Substanzen mit potenziell neuroprotektiver Wirkung in Phase-II-Studien untersucht, unter anderem Laquinimod zur möglichen Reduktion der Hirnatrophie bei der HK, u.a. durch Modulation des Immunsystems (LEGATO-HD). Eine deutsche multizentrische Phase-II-Studie zur Wirksamkeit von grünem Tee (EGCG) wird derzeit ausgewertet.
- [ Die Tiefenhirnstimulation ist experimentell und nur im Rahmen von klinischen Studien sinnvoll. Eine kleine deutsche Pilotstudie zur Tiefenhirnstimulation zeigte eine Besserung

- der Chorea nach GPI/GPe-Stimulation in einigen Patienten (Wojtecki, 2015), so dass derzeit eine von der DFG und der CHDI-Stiftung geförderte Folgestudie durchgeführt wird.
- [ Verfahren der Stammzelltransplantation sind aktuell in der präklinischen Entwicklung, z.B. in dem EUFP7-Projekt REPAIR-HD.
  - [ 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 Prodromalstadiums, bei Mutationsträgern mindestens zehn Jahre vor dem berechneten Erkrankungsbeginn nachweisen (Paulsen, 2014a, 2014b; Stout, 2011; Tabrizi, 2009, 2011, 2012, 2013). 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 DNS-Reparatur-Mechanismen assoziiert sind (Genetic Modifiers of Huntington’s Disease (GeM-HD) Consortium, 2015).
  - [ Die europäische REGISTRY-Studie rekrutierte fast 15.000 Teilnehmer und wird nun 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 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.

## Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Bei symptomatischen Patienten mit typischem klinischem Bild und positiver Familienanamnese wird zur Sicherung der Diagnose eine konfirmatorische molekulargenetische Untersuchung empfohlen. Bei negativer Familienanamnese kann es sinnvoll sein, zuvor eine strukturelle Hirnläsion mittels Bildgebung auszuschließen. Die Untersuchung darf nur nach einer ausführlichen Aufklärung 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).

Interpretation: CAG-Blockexpansion  $\geq 36$  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), weitere differenzialdiagnostische Abklärung 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.

- [ Behandlung der Hyperkinesen: klassische Dopaminrezeptorantagonisten (z.B. Tiaprid, Sulpirid) und sogenannte atypische Antipsychotika oder Dopamin-depletierende Substanzen (z.B. Tetrabenazin; Klasse-Ib-Evidenz). Vergleichende Studien zu den Präparaten liegen nicht vor. Aufgrund möglicher extrapyramidaler 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 Symptominderung für die Lebensqualität der Betroffenen im Einzelfall individuell abgewogen werden.
  
- [ Behandlung von Verhaltensstörungen und psychiatrischen Symptomen mit niedriger Evidenz:
  - [ Depression: selektive Serotonin-*Reuptake-Inhibitoren*; Venlafaxin, Mirtazapin, Sulpirid
  - [ Psychosen: Antipsychotika
  - [ Zwangssymptome: Antidepressiva mit überwiegender Hemmung der 5-HT-Aufnahme, Antipsychotika
  - [ Schlafstörungen: pflanzliche Mittel, Mirtazapin, Chloralhydrat, Benzodiazepinrezeptoragonisten
  - [ Angststörungen: selektive Serotonin-*Reuptake-Inhibitoren*
  - [ Reizbarkeit: Stimmungsstabilisierer, Antipsychotika

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einführung, Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie.....</b>	<b>7</b>
1.1	Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie.....	7
1.2	Ziele der Leitlinie.....	7
1.3	Patientenzielgruppe.....	7
1.4	Versorgungsbereich.....	7
1.5	Adressaten der Leitlinie.....	7
1.6	Schlüsselwörter.....	7
<b>2</b>	<b>Definition und Klassifikation.....</b>	<b>8</b>
2.1	Begriffsdefinition.....	8
2.2	Klassifikation.....	8
2.3	Aspekte, die diese Leitlinie nicht behandelt.....	8
<b>3</b>	<b>Diagnostik.....</b>	<b>8</b>
3.1	Präambel.....	8
3.2	Differenzialdiagnosen.....	9
3.3	Notwendige Untersuchungen.....	11
3.4	Regelungen zur molekulargenetischen Diagnostik.....	12
<b>4</b>	<b>Therapie.....</b>	<b>15</b>
4.1	Allgemeine Empfehlungen zur Therapie.....	15
4.2	Weitere nicht medikamentöse Therapieformen.....	23
<b>5</b>	<b>Versorgungskoordination.....</b>	<b>25</b>
<b>6</b>	<b>Redaktionskomitee.....</b>	<b>25</b>
<b>7</b>	<b>Erklärung und Prüfung von Interessen.....</b>	<b>26</b>
<b>8</b>	<b>Finanzierung der Leitlinie.....</b>	<b>26</b>
<b>9</b>	<b>Methodik der Leitlinienentwicklung.....</b>	<b>27</b>
9.1	Zusammensetzung der Leitliniengruppen, Beteiligung von Interessengruppen.....	27
9.2	Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege.....	27
9.3	Verfahren zur Konsensfindung.....	27
<b>10</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>28</b>
<b>11</b>	<b>Abkürzungen.....</b>	<b>35</b>
<b>12</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>37</b>
12.1	Erklärung von Interessen: tabellarische Zusammenfassung.....	37

# 1 Einführung, Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

## 1.1 Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie

Die Differenzialdiagnose einer Chorea 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 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, Nervenärzte, Psychologen, Physiotherapeuten, Logopäden, Ergotherapeuten, Patienten mit Huntington-Erkrankung und unklaren hyperkinetischen Bewegungsstörungen.

## 1.6 Schlüsselwörter

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 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 sicher aus (z.B. wegen Spontanmutationen [z.B. Expansion der CAG-repeats in den pathogenen Bereich bei 27–35 Wiederholungen in der Elterngeneration (Antizipation); Unsicherheiten in biologischen Verwandtschaftsverhältnissen]).

### 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 HK-Patienten nehmen die beginnenden Bewegungsstörungen selbst nicht wahr, so dass zur sicheren Festlegung des Beginns motorischer Krankheitszeichen auch immer eine Fremdanamnese erfolgen sollte. Dieses Nicht-Wahrnehmen von Symptomen scheint bei der Huntington-Erkrankung häufig immanent zu sein und ist in den meisten Fällen nicht durch das Verdrängen von Symptomen bedingt. Die choreatische Bewegungsstörung ist zunächst als Symptom zu betrachten, das verschiedene Ursachen haben kann. Den motorischen

Symptomen können kognitive und/oder psychiatrische Störungen (z.B. Depression) um Jahre vorausgehen.

## 3.2 Differenzialdiagnosen

- [ Hereditäre neurologische Grunderkrankungen
  - [ Huntington-Erkrankung
  - [ C9orf72-Mutation (frontotemporal betonte Demenz, Motoneuron-Erkrankung und Bewegungsstörungen, wahrscheinlich häufige Phänokopie; Hensman Moss, 2014)
  - [ Spinozerebelläre Ataxie 17 (entspricht Huntington's disease-like 4; Schneider, 2011)
  - [ Spinozerebelläre Ataxie Typ 3, 2, 1 und 7 (Pedroso, 2014)
  - [ Dentato-rubro-pallido-luysiane Atrophie (DRPLA; Pedroso, 2014)
  - [ McLeod-Syndrom (CK↑, ± Akanthozyten im Blutaussstrich↑, myokardiale Auffälligkeiten, striatale Atrophie, Bestimmung des Kell/Kx-Blutgruppenphänotyps bzw. von Mutationen im XK-Gen; Danek, 2002)
  - [ Chorea-Akanthozytose (CK↑, ± Akanthozyten im Blutaussstrich↑, striatale Atrophie, Chorein-Western Blot (LMU, München), Mutationsnachweis im CHAC-Gen; Schneider, 2011; Danek, 2002)
  - [ Huntington's disease-like 2, vorwiegend bei Patienten afrikanischer Herkunft (Cardoso, 2006; Schneider, 2011)
  - [ Huntington's disease-like 1 und 3, nur in einzelnen Familien beschrieben (Cardoso, 2006; Schneider, 2011)
  - [ RNF216-Mutation (Autosomal-rezessiv, leukenzephalopathische Läsionen und ggfs. Gonadotropin im Serum ↓; Santens, 2015)
  - [ POLG-Gen-Mutationen (Dystonie, Myoklonus, diskrete Chorea; Synofzik, 2010)
  - [ Morbus Leigh (Macaya, 1993)
  - [ SETX-Mutation (mit Motoneuron-Erkrankung; Saracchi, 2014)
  - [ Laurence-Moon-Biedl-Bardet-Syndrom (Malik, 1995)
  - [ Friedreich-Ataxie (Hanna, 1998)
  - [ NBIA „neurodegeneration with brain iron accumulation“ [Überbegriff für Pantothenat-Kinase-assoziierte Neurodegeneration (PKAN 2)], Neuroferritinopathien, Aceruloplasminämie, u.a. mit Eisenablagerungen in den Basalganglien als typischem MRT-Befund; Cardoso, 2006; Prohaska, 2012; Tonekaboni, 2014; Arber, 2016; Schneider, 2011)
  - [ Morbus Wilson (Cardoso, 2006; Schneider, 2011)
  - [ 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.↑); Le Ber, 2003; Cardoso, 2006; Anheim, 2009]
  - [ 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)
- [ Paroxysmale kinesiogene Dyskinesie (PKD; paroxysmale kinesiogene Choreoathetose; Dystonie 10; Cardoso, 2006; Klein, 2014)
- [ Paroxysmale nicht kinesiogene Dyskinesie (PNKD; Dystonie Typ 8; Cardoso, 2006; Klein 2014)
- [ Paroxysmale Choreoathetose mit infantilen Fieberkrämpfen (ICCA; Cardoso, 2006)
- [ Benigne hereditäre Chorea (u.a. thyroid transcription factor 1-Gen (TITF1/NKX2-1) und ADCY5-Mutation; Cardoso, 2006; Carapito, 2015)
- [ Tuberöse Hirnsklerose (Wright, 1992)
- [ FOXP1 (insbesondere bei missense mutation; Papandreou, 2016)

#### [ 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) 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 oder APS als Ursache; Cardoso, 2006; Robottom, 2011); Chorea bei synaptischen (idiopathischen und paraneoplastischen) Autoimmunenzephalitiden möglich, jedoch selten isoliert: GAD65-AK; CASPR2-AK; NMDA-R-AK; LGI-1-AK (täglich 30–60 hochfrequente, kurze brachio-faziale dystone Anfälle zeitlich vor oder parallel zu limbischer Enzephalitis) und wahrscheinlich auch andere autoimmune, teils post-infektiöse oder -vakzinöse Enzephalitiden, z.B. IgLON5-AK (mit Schlafstörungen und Stridor; Hacoheh, 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; Cardoso, 2006; Crespo-Burillo, 2015). Takayasu-Vaskulitis (Lopes, 2015); Rasmussen-Syndrom (Gambardella, 2008); Zöliakie (Anti-Gliadin-Antikörper; Walker, 2011); Steroid-responsive Enzephalopathie bei Autoimmunthyroiditis (SREAT; Taurin, 2002)

#### [ Infektiöse Ursachen

HIV-Enzephalopathie; 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 Encephalitiden; Zerebrale Toxoplasmose; ZNS Kryptokokkose; Neuro-Zystizerkose (Cardoso, 2006); Morbus Whipple (u.a. mit Ataxie, vertikaler Blickparese, okulo-mastikatorischen Myorhythmien, kognitiver Beeinträchtigung; Peregrin & Malikova, 2015)

#### [ 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)

[ 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; Hypoparathyroidismus; Hyperthyreose; akute intermittierende Porphyrrie; Leberversagen inkl. chronisch erworbener hepato-zerebraler Degeneration; Nierenversagen; Kohlenmonoxid; Mangan; Quecksilber; Thallium; Organophosphate, 3-NP (Cardoso, 2006); Vitamin-B12-Mangel (Edvardsson, 2012)

[ 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); Kalziumkanalblocker (Cinnarizin, Flunarizin, Verapamil); Lithium; Trizyklische Antidepressiva; Anti-Malaria-Medikamente; Steroide; orale Kontrazeptiva; Antihistaminika (H1 und H2); Psychostimulanzien (Methylphenidat, Amphetamine, Pemolin, Kokain); Baclofen, Digoxin, Ciclosporin, Theophyllin u.a. (Cardoso, 2006)

[ Andere Ursachen

Polycythemia vera (Marvi, 2011); Essenzielle Thrombozythämie (Venkatesan, 2014); Post-Pump-Chorea nach herzchirurgischen Eingriffen (Saft, 2011)

### 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)
- [ Neuropsychologischer 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 Beobachtungstudie ENROLL-HD verwendet wird)
- [ Internistischer Status
- [ Zerebrale Bildgebung (MRT, falls Kontraindikation CCT; fokale Läsion? Kaudatum- und/oder Kortex-Atrophie? Signalveränderungen in T2-gewichteter Bildgebung? Kontrastmittelanspeichernde 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

## Im Einzelfall weiterführend

- [ Positronen-Emissionstomographie (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, Magnesium, 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-Repeatexpansion 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 Gendiagnostikgesetz (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 Arzt 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 Humangenetik veranlasst werden.

Eine Ergebnismitteilung sollte durch denselben Arzt persönlich erfolgen (nicht über den Arztbrief oder gar telefonisch). Bestätigt sich die Diagnose einer HK, 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). 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. 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 Befundes (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 eine genetische Beratung veranlassen.

#### [ Pränatal- und Präimplantations-Diagnostik

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 HK-Patienten 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 innerhalb der Fristenregelung bis zum Abschluss der 16. Schwangerschaftswoche (post menstruationem) 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 zwölften Schwangerschaftswoche, danach ist ein Schwangerschaftsabbruch ebenfalls nur nach ärztlicher Indikation möglich. Eine pränatale Diagnostik darf in beiden Ländern wie die prädiktive Testung nur im Rahmen einer genetischen Beratung durch entsprechend qualifizierte Ärzte vorgenommen werden.

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 Gesetzesentwurf 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. Erste PID-Zentren wurden in Deutschland inzwischen zugelassen. Die Entscheidung, ob bei einer HK eine PID zulässig ist, trifft die zuständige Ethikkommission an den PID-Zentren nach Antrag durch das ratsuchende Paar.

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 durch 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 spätmanifeste Erkrankungen wie die Huntington-Erkrankung aus.

In der Schweiz ist das Fortpflanzungsmedizingesetz dahingehend geändert worden, dass eine genetische Untersuchung von Embryonen bei einer vererbaren Veranlagung für eine schwere genetische Krankheit, die vor dem 50. Lebensjahr ausbricht, zulässig ist. Das neue Gesetz wurde akzeptiert, es werden nun die Ausführbestimmungen erarbeitet.

## 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 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. 27 GUMG).

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 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).

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); Topiramamat 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 Bei Huntington-Erkrankung

##### **Neuroprotektion**

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

##### **Derzeitige Studienlage Neuroprotektion**

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 Hochdosis-Studie 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, Idebenone, Lamotrigin, Remacemid, Ethyl-EPA (ungesättigte Fettsäuren) und Alpha-Tocopherol (Vitamin E; Bonelli, 2006, 2007; Mestre, 2009a, 2009b). Hochdosiert Vitamin A, C, E oder  $\beta$ -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 et al., Manuskript in Vorbereitung). Bei der Einnahme von Grüntee-Konzentraten außerhalb von Studien muss berücksichtigt werden, dass seltene Einzelfälle von Lebertoxizität beschrieben wurden (Isomura, 2016).

Im Rahmen der LEGATO-HD-Studie (NCT02215616) wird untersucht, ob das Medikament Laquinimod sicher ist und, u.a. durch Modulation des Immunsystems, bei frühsymptomatischen Patienten einen krankheitsmodifizierenden Effekt haben kann (Reilmann, 2015).

Ferner wurden in einer stationären Phase-I/IIa-Studie die Sicherheit und die Verträglichkeit des Präparates BN82451B als Antioxidant untersucht (NCT02231580).

Selisstat, ein SIRT-1-Inhibitor, war in einer ersten Phase I/IIa 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). Mediterrane Ernährung scheint keinen Einfluss auf den Erkrankungsbeginn zu haben (Marder, 2013).

Ein früherer Erkrankungsbeginn scheint mit einem eher passiven Lebensstil einherzugehen (Trembath, 2010). Auch scheint sich ein Tabak-, Alkohol- oder Drogenabusus negativ auszuwirken und insbesondere bei Frauen zu einem früheren motorischen Erkrankungsbeginn zu führen (Schultz, 2017). Gesicherte Empfehlungen zu Lebensführung oder Ernährung können jedoch derzeit nicht ausgesprochen werden.

Eine Vielzahl von Substanzen wird derzeit präklinisch untersucht. Insbesondere Medikamente mit einem sogenannten Gene-silencing-Ansatz zeigen im Tierversuch ermutigende Ergebnisse (u.a. Allel-spezifische-siRNA, Zinkfingerproteine oder sog. Antisense-Oligonukleotide; siehe auch: <http://hdbuzz.net>; Zuccato, 2010; Johnson, 2010; Wild, 2014).

Antisense-Oligonukleotide (ASO; NCT02519036) werden derzeit in einer ersten Phase-I/IIa-Studie, welche in Kanada, England und Deutschland durchgeführt wird, an einer kleinen Gruppe von frühsymptomatischen Patienten hinsichtlich Sicherheit und Verträglichkeit nach lumbaler intrathekaler Injektion untersucht.

### 4.1.3 Symptomatische Therapie

#### [ Hyperkinesen

Zur Behandlung von choreatischen Hyperkinesen sind Tiaprid (D2/D3-Dopaminrezeptor-antagonist) und Tetrabenazin (Hemmung des vesicular monoamine 2 transporter (VMAT2) und damit der Beladung der Neurotransmitter-Vesikel mit Katecholaminen wie Dopamin in der präsynaptischen Endigung) zugelassen. Die Qualität der Daten aus Studien zur anti-choreatischen Behandlung ist für Tetrabenazin derzeit am besten (Désaméricq, 2016). Allerdings ist die Nebenwirkung Depression klinisch relevant, da HD-Patienten bereits zur Depression neigen (Killoran, 2012). Vergleichende Studien liegen nicht vor, daher kann keine Aussage gemacht werden zu 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 wurde, 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 insbesondere psychischer (Depression) unerwünschter Nebenwirkungen, empfiehlt es sich, 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 und Tetrabenazin kann unter Umständen sinnvoll sein, um eine Dosisreduktion der Einzelsubstanzen zur Verringerung von Nebenwirkungen zu erzielen. Studien hierzu liegen nicht vor (vgl. Tabelle).

Alternativ können Antipsychotika eingesetzt werden. Olanzapin (bis 30mg/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 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 Depotpräparates 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 Hyperkinesien 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, Chlorpromazine, 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 sollten alle Antihyperkinetika immer nur sparsam bei subjektiv hindernden Hyperkinesen eingesetzt werden (ggf. also auch nur halbe Tabletten). Der vollständige Therapieerfolg zeigt sich möglicherweise erst nach einer Behandlungsdauer von vier bis sechs Wochen (siehe Anwendungsbeschreibung Tiaprid, aber auch bei Tetrabenazine ist sowohl beim Auf- wie 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, kann es hilfreich sein, den Schwerpunkt der Dosis auf eine vierte Gabe zur Nacht zu verlagern. Im weiteren Krankheitsverlauf mit Entwicklung eines hypokinetisch-rigiden Krankheitsbildes oder bei Parkinsonoid ist häufig eine **Dosisreduktion** der antidopaminergen Medikation oder der Wechsel auf Präparate mit geringerem Risiko extrapyramidaler Nebenwirkungen hilfreich. Häufig können Schluckstörungen durch eine Dosisreduktion etwas verbessert werden.

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 lokal im Mund und ggfs. Botox-Injektionen in die Speicheldrüsen können hilfreich sein. Der Einsatz von Anticholinergika sollte mit Vorsicht erfolgen, auf mögliche kognitive/psychiatrische Nebenwirkungen ist zu achten.

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).

Die Datenlage zu Amantadin ist teilweise widersprüchlich, Amantadin scheint aber antichoreatisch wirken zu können (Bonelli, 2006). Auch Levetiracetam wurde als hilfreich beschrieben (Bonelli, 2006). Für die Wirksamkeit von Memantine fehlen Belege (Ondo 2007, MITIGATE-HD NCT01458470). Cannabinoide wie zum Beispiel Sativex® und Nabilone werden als potenziell hilfreich zur Behandlung von motorischen Symptomen diskutiert (Sagredo, 2012; Armstrong, 2012). Während Nabilone in einer kleinen placebokontrollierten Studie den primären Endpunkt der Verbesserung der motorischen Symptome verfehlte, findet sich ein günstiger Effekt von Nabilone 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).

**Tabelle 1**

**Hauptmedikamente zur Behandlung der Hyperkinesien bei Morbus Huntington (Bonelli, 2006, 2007; Mestre, 2009a, 2009b; Huntington Study Group, 2006; Brusa, 2009; Ciammola, 2009; Killoran, 2014).**

Präparat	Dosierung	Besonderheiten/besonders zu beachtende Nebenwirkungen
<b>Tetrabenazin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 2 x 12,5mg bis 3 x 75mg pro Tag/max. Tagesdosis bei 200mg</li> <li>– Bei sedierenden NW ggf. auf 4 Dosen verteilen mit Schwerpunkt zur Nacht</li> </ul>	V.a. Depression/Suizidalität, Sedierung, Schlafstörungen und extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen, Parkinsonoid, Akathisie. Ganz vereinzelt Fälle eines malignen neuroleptischen Syndroms. Nicht mit MAO-Hemmern kombinieren!
<b>Tiaprid</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 2 x 50mg bis 4 x 300mg pro Tag, empfohlene Tagesdosis 300–1000mg, in einer Studie wurden bis zu 3000mg eingesetzt</li> <li>– Bei sedierenden NW ggf. auf 4 Dosen verteilen mit Schwerpunkt zur Nacht</li> </ul>	NW wie andere klassische Dopaminrezeptorantagonisten, insbesondere Sedierung und Parkinsonoid
<b>Atypische Antipsychotika, z.B. Olanzapin und Aripiprazol</b>	Ähnlich psychiatrischen Indikationen	Nur kleinere Studien und Fallberichte, vereinzelt Parkinsonoid
<b>Haloperidol</b>	Ähnlich psychiatrischen Indikationen, 5–10mg/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

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

In Studien zur symptomatischen Therapie untersucht werden derzeit unter anderem folgende Substanzen:

Pridopidine konnte in der europäischen „MermaiHD“- und der nordamerikanischen „HART“-Studie den primären Endpunkt nicht erreichen, jedoch zeigte sich ein milder positiver Effekt auf den motorischen Gesamtscore des UHDRS (Huntington Study Group HART Investigators, 2013; de Yebenes, 2011). Für eine dritte, global rekrutierende Phase-II-Studie konnte dieser Effekt nicht bestätigt werden, das Studienergebnis ist somit formal negativ, jedoch zeigte sich ein positiver, stabilisierender Effekt von Pridopidine auf funktionellen Skalen, so dass eine weitere Studie vorgesehen ist (Präsentation „European Huntington’s Disease Network“ (EHDN) Plenary Meeting, 18.09.2016, Den Haag) (NCT02006472).

Für den Phosphodiesterase-10a-Hemmer PF02545920 konnte in einer multinationalen Phase-II-Studie über 26 Wochen (NCT02197130/NCT02342548) kein signifikanter Effekt auf den primären Endpunkt (Motor-Score) oder sekundäre, explorative Endpunkte (Kognition, Verhalten, Funktion) im Vergleich zu Placebo festgestellt werden.

Eine kleine deutsche Pilotstudie zur Tiefenhirnstimulation zeigte eine Besserung der medikamentös therapieresistenten Chorea nach GPi/GPe-Stimulation (Wojtecki, 2015), so dass derzeit eine größere Folgestudie rekrutiert wird (DRKS S00006785, Eudamed Nr. CIV-13-12-011770).

Deuterium-modifiziertes Tetrabenazin (Deutetrabenazine 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.

#### [ Dystonie

Die Behandlung von Dystonien bei der Huntington-Erkrankung ist schwierig. Versucht werden können Tetrabenazin niedrigdosiert (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.

## [ Depressionen

Depressionen sind bei der Huntington-Erkrankung häufig und schwerwiegend. Hervorzuheben ist eine hohe Suizidrate. Antriebsarmut kann Symptom einer Depression, einer Überdosierung antidopaminerger 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, aber auch bei anderen Medikamenten, z.B. Antidepressiva).

Der Einsatz von SSRIs und insbesondere von Venlafaxin (Holl, 2010) scheint effektiv bei schweren Depressionen. Bei gleichzeitigen Schlafstörungen, möglicherweise im Rahmen der Neurodegeneration, kann der Einsatz von Mirtazapin, ggfs. auch 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 200mg/d überwiegend antriebssteigernde Wirkungen zu erwarten sind. Zur antidepressiven Therapie der Huntington-Erkrankung gibt es bisher kaum Studien. Eine kleine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie zu Fluoxetin bei nicht depressiven Patienten mit der HK war negativ (Como, 1997).

## [ 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).

## [ Zwangssymptome

Es handelt sich bei diesen häufigen psychischen Störungen im Rahmen der Huntington-Erkrankung in der Regel nicht 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 Abläufen der täglichen Routine handeln. Bislang gibt es keine Therapiestudien, so dass Behandlungsversuche mit SSRI, Antipsychotika, Stimmungsstabilisierern, Clomipramin sowie psychotherapeutische oder verhaltenstherapeutische Maßnahmen im Einzelfall in Erwägung gezogen werden können.

Amantadin wurde in einem Fall bei schweren Perseverationen als hilfreich beschrieben (Killoran, 2014).

#### [ Angst, Unruhe, Schlafstörungen

Bei leichteren Formen können pflanzliche Mittel, Anxiolytika wie Buspiron, Hydroxyzin, nichttrizyklische Antidepressiva (z.B. Mirtazapin) und sedierende Antipsychotika mit geringem anticholinergem Nebenwirkungsprofil eingesetzt werden. Bei ängstlich depressiver Symptomatik kann der Einsatz eines SSRI oder von Venlafaxin hilfreich sein (Cave: insbesondere initial auch Verschlechterung möglich). Für Amitriptylin und Diazepam bei HK (Bonelli, 2006) und für Oripamol generell wurde eine Besserung von ängstlichen sowie somatoformen Symptomen beschrieben (Volz, 1998). Als trizyklische 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

Reizbarkeit und Aggressivität sind häufig ein Problem in der Versorgung von Patienten, die an der Huntington-Erkrankung leiden. Verbesserungen wurden in Einzelfällen unter Antipsychotika, Valproat, Benzodiazepinen, Betablockern (Propranolol), SSRI sowie Buspiron berichtet (Bonelli, 2006; Rosenblatt, 2007; van Duijn, 2010; Killoran, 2012; Fischer, 2014). Ferner wurden als stimmungsstabilisierende Medikamente auch Lamotrigin, Lithium oder Carbamazepin beschrieben (Leonard, 1975; Fischer, 2014; Killoran, 2014). In schweren Fällen können Zuclopenthixol (Tropfen oder Depot) und Haloperidol hilfreich sein (Leonard, 1975; Hässler, 2010; Fischer, 2014). Adäquate Studien hierzu liegen nicht vor.

Verhaltensmanagement-Techniken, wie beispielsweise bei Konflikten zunächst auseinanderzugehen, statt zu diskutieren, Ablenkung und Einstellen einer Routine können im Einzelfall hilfreich sein. Auch niedrigpotente Neuroleptika können im Einzelfall hilfreich sein. Zu dem inhalativ zu verabreichenden Loxapin liegen bis jetzt noch nicht ausreichende Erfahrungen vor.

Sehr selten auftretender Exhibitionismus wurde in einem Fall erfolgreich mit Leuprorelin, Hypersexualität mit Medroxyprogesteron behandelt, jedoch könnten unter Umständen auch atypische Neuroleptika (im Rahmen von Impulskontrollstörungen), SSRI (hochdosiert, im Rahmen von perseverativem Denken und Verhalten) und Clomipramin hilfreich sein (Torres, 1993; Bonelli, 2006; Khan, 2015).

#### [ Psychosen

Psychosen sollten mit Antipsychotika behandelt werden. Aussagekräftige Studien zur Psychosebehandlung fehlen bislang. Erfahrungen liegen zu Haloperidol, Olanzapin, Aripiprazol, Risperidon, Quetiapine, Clozapin und Amisulprid vor. Insbesondere unter Amisulprid, Haloperidol und Risperidon (hochdosiert) 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.

#### [ Bradykinese, Rigidität

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 gute Erfahrungen mit dem Rotigotrin-Pflaster. Als mögliche Nebenwirkung sind aber Psychosen zu beachten. Bei psychotischen Patienten würden Clozapin oder Quetiapin als Antipsychotika wahrscheinlich die Bradykinese am wenigsten verschlechtern.

#### [ Demenz

Bislang sind keine ausreichend validen Therapieempfehlungen möglich. Es gibt für die Anwendung von Memantine keine Evidenz. Cholinesterase-Inhibitoren waren nicht wirksam (Bonelli, 2006, 2007; Mestre, 2009a, 2009b; Li, 2015). Auch mit Hilfe 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).

#### [ 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 (200mg/d) hingegen ist häufig wirksam (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

#### [ Tiefe Hirnstimulation/DBS

Verfahren der tiefen Hirnstimulation bei der Huntington-Erkrankung werden zurzeit in Studien erprobt und stellen bisher ein experimentelles Verfahren dar.

#### [ Gewichtsverlust

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 (Quick & Dick, Nuttilis, o.a.). Unter Umständen kann eine frühzeitige PEG-Anlage sinnvoll sein.

## [ Psychosoziale Betreuung

Die symptomatische Behandlung sollte neben der Pharmakotherapie auch psychologische, psychosoziale, krankengymnastische, ergotherapeutische und logopädische Maßnahmen beinhalten (Killoran, 2012). Die Verbesserung der Gangsicherheit durch Krankengymnastik konnte jetzt in zwei Studien belegt werden (Bohlen, 2013; Quinn, 2014). Auch stationäre und ambulante Rehabilitationsmaßnahmen scheinen damit sinnvoll (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.

Unter Umständen kann es hilfreich sein, Huntington-Patienten als „Praxisbesonderheit“ auszuweisen bzw. abzurechnen, um so eine Verschreibung von Therapien sicherzustellen.

Frühzeitig sollte auf das Abfassen von Patienten-, Betreuungsverfügungen (z.B. unter besonderer Berücksichtigung von Fragen wie „Anlage einer PEG“, lebensverlängernde Maßnahmen etc.) hingewiesen und (entsprechende Vorlagen sind z.B. bei der Deutschen Huntington-Hilfe e.V. abrufbar) vom behandelnden Arzt bei der Abfassung beraten werden. Mit neuer Regelung ab 01.01.2017 muss in Deutschland in der 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(n) sollten bzgl. des Schutzes vor Überforderung auf unterstützende Dienste (z.B. ambulante Pflege, Möglichkeiten der „Verhinderungspflege“ etc.) aufmerksam gemacht, ggf. psychotherapeutische Unterstützung angeboten werden.

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

## [ Nicht medikamentöse Hilfen

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), Zahnpflege frühzeitig beachten (Saft, 2013). Auch spezielle Pflegebetten sind erhältlich (z.B. Mecoso GmbH oder CareLine; Rollnik, 2015). Als Kommunikationshilfe bei schwer dys- oder anarthrischen HK-Patienten soll sich „eline sprekt“ bewährt haben: <http://www.elinesprekt.nl/de/>.

## 5 Versorgungskoordination

Aufgrund der schwerwiegenden Implikationen sollten die Diagnosestellung und, wenn möglich, auch die Begleitung der Behandlung der Huntington-Erkrankung in einem Spezialzentrum 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 [REGISTRY oder 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

Univ.-Doz. Dr. Dr. R. M. Bonelli, Forschungsgruppe Neuropsychiatrie, Sigmund-Freud-Universität, Wien

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

Prof. Dr. J. T. Epplen, HZ NRW, Humangenetik, Ruhr-Universität Bochum (Vertreter GfH)

Prof. Dr. H. H. Jung, Klinik für Neurologie, Universitätsspital Zürich

Prof. Dr. B. Landwehrmeyer, Neurologische Universitätsklinik Ulm

Prof. Dr. J. Priller, Abteilung für Neuropsychiatrie, Charité, Berlin (stellv. Vertreter DGPPN)

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. S. Rudnik, Sektion Humangenetik, Medizinische Universität Innsbruck (Vertreterin OEGH)

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

### **Für die schweizerische Fachgesellschaft:**

Prof. Dr. J.-M. Burgunder, Schweizerisches Huntington Zentrum und Neurologische Klinik, Universität Bern (Vertreter SNG)

**Für die österreichische Fachgesellschaft:**

Prof. Dr. K. Seppi, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck  
(Vertreter der ÖGN)

**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

**Entwicklungsstufe der Leitlinie:** S2k

## 7 Erklärung und Prüfung von Interessen

Alle an der Leitlinie Mitwirkenden haben ihre Interessenerklärungen (AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben, Musterformular zur Erklärung von Interessenkonflikten, Version 8.2.2010) rechtzeitig und vollständig ausgefüllt beim Koordinator bzw. Editorial Office Leitlinien der DGN eingereicht.

Alle Interessenerklärungen wurden durch einen anonymen, unabhängigen und sachkundigen Interessenkonfliktbeauftragten der DGN auf potenzielle thematisch relevante Interessenkonflikte geprüft.

Bei C. Saft und B. Landwehrmeyer sind Tätigkeiten mit thematischer Relevanz für das Thema der Leitlinie dargelegt. Ein Ausschluss aus der Leitlinienarbeit nach Vorgaben der AWMF oder Regularien der DGN ist nicht gerechtfertigt. Die Expertise überwiegt den potenziellen Bias. C. Saft hat sich bei Tetrabenazin der Stimme enthalten. B. Landwehrmeyer hat sich bei Abstimmungen zu allen Therapeutika enthalten.

Die Leitliniengruppe repräsentiert mit ihren elf Mitgliedern die wissenschaftliche und die klinische Kompetenz über das gesamte Gebiet der Erkrankung.

Die 50%-Regel der DGN (d.h., mindestens die Hälfte der Mitwirkenden darf keine oder nur geringe themenbezogene Interessenkonflikte besitzen) wurde eingehalten.

Die dargelegten Interessen der Beteiligten sowie deren Bewertung sind aus Gründen der Transparenz in der tabellarischen Zusammenfassung (siehe Anhang) aufgeführt.

## 8 Finanzierung der Leitlinie

Es erfolgte keine Finanzierung.

## 9 Methodik der Leitlinienentwicklung

### 9.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppen, Beteiligung von Interessengruppen

Als Fachgesellschaften bei der Erstellung der Leitlinien waren beteiligt die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) und die Gesellschaft für Humangenetik (GfH), die Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG), die Österreichische Gesellschaft für Humangenetik (OEGH) und die Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN). Beratend war beteiligt Herr H.-Jürgen Brosig, als Vorsitzender der Deutschen Huntington-Hilfe e.V.

### 9.2 Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Der Leitlinientext der vorherigen Auflage wurde aktualisiert, als Quellen systematisch aufbereiteter Evidenz (Systematic Reviews) wurden die Arbeiten von Bonelli und Wenning, 2006, Bonelli und Hofmann, 2007, Mestre et al., 2009a und b, sowie Li et al., 2015 (Cochrane Library gelistet; Suchbegriffe „huntington“ und „chorea“) herangezogen. Ferner erfolgte eine Pubmed-Recherche unter dem Stichwort „huntington’s disease treatment“, zurückreichend bis Januar 2009. Es existieren keine Berichte des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu den Themen: „Chorea“, „Huntington“ oder „Hyperkinesie“.

### 9.3 Verfahren zur Konsensfindung

Der Leitlinientext der vorherigen Auflage wurde aktualisiert und an die Expertengruppe verteilt. Die von den Autoren vorgenommenen Änderungen und Ergänzungen wurden in mehreren Durchgängen wiederum mit der Möglichkeit des Feedbacks an die Expertengruppe und zuletzt an den Vertreter der Selbsthilfegruppe versandt. Die Empfehlungen der Leitlinie wurden dann in einem nominalen Delphi-Verfahren abgestimmt (Konsensusstärke >70% für alle Empfehlungen, vier Abstimmungsrunden), eine Konsensuskonferenz der Autoren war nicht mehr notwendig. Die Leitlinie wurde abschließend den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen zur Verabschiedung übermittelt. Änderungs- und Ergänzungsvorschläge wurden in der Leitliniengruppe diskutiert und abgestimmt.

Diese Leitlinie ist von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sowie der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet worden.

## 10 Literatur

- [ Abbott SM, Videnovic A. Chronic sleep disturbance and neural injury: links to neurodegenerative disease. *Nat Sci Sleep*. 2016 Jan 25; 8:55–61.
- [ Adanyeguh IM, Rinaldi D, Henry PG, Caillet S, Valabregue R, Durr A et al. Triheptanoin improves brain energy metabolism in patients with Huntington disease. *Neurology*. 2015 Feb 3; 84(5):490–5.
- [ Adler CH, Wrabetz L. Lesch-Nyhan variant: dystonia, ataxia, near-normal intelligence, and no self-mutilation. *Mov Disord*. 1996 Sep; 11(5):583–4.
- [ Anheim M, Monga B, Fleury M, Charles P, Barbot C, Salih M et al. Ataxia with oculomotor apraxia type 2: clinical, biological and genotype/phenotype correlation study of a cohort of 90 patients. *Brain*. 2009 Oct; 132(Pt 10):2688–98.
- [ Armstrong MJ, Miyasaki JM; American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2012 Aug 7; 79(6):597–603.
- [ Arber CE, Li A, Houlden H, Wray S. Review: Insights into molecular mechanisms of disease in neurodegeneration with brain iron accumulation: unifying theories. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2016 Apr; 42(3):220–41.
- [ Arning L, Witt C, Epplen JT, Stemmler S. Genetic Counselling for Predictive Testing in Huntington’s Disease in One Centre since 1993. *Gender-Specific Aspects of Decision-Making J Huntington’s Dis*. 2015; 4:87–98.
- [ Ataya A, Harman E. Images in clinical medicine. Hemichoreoathetosis in neurosarcoidosis. *N Engl J Med*. 2015 May 21; 372(21):e27.
- [ Bachoud-Lévi AC. Neural grafts in Huntington’s disease: viability after 10 years. *Lancet Neurol*. 2009; 8(11):979–81.
- [ Barker RA, Mason SL, Harrower TP, Swain RA, Ho AK, Sahakian BJ et al. The long-term safety and efficacy of bilateral transplantation of human fetal striatal tissue in patients with mild to moderate Huntington’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Jun; 84(6):657–65.
- [ Bohlen S, Ekwall C, Hellström K, Vesterlin H, Björnefur M, Wiklund L et al. Physical therapy in Huntington’s disease – toward objective assessments? *Eur J Neurol*. 2013 Feb; 20(2):389–93.
- [ Bonelli RM, Hofmann P. A systematic review of the treatment studies in Huntington’s disease since 1990. *Expert Opin Pharmacother*. 2007; 8(2):141–53.
- [ Bonelli RM, Wenning GK. Pharmacological management of Huntington’s disease: an evidence-based review. *Curr Pharm Des*. 2006; 12(21):2701–20.
- [ Brusa L, Orlacchio A, Moschella V, Iani C, Bernardi G, Mercuri NB. Treatment of the symptoms of Huntington’s disease: preliminary results comparing aripiprazole and tetrabenazine. *Mov Disord*. 2009 Jan 15; 24(1):126–9.
- [ Carapito R, Paul N, Untrau M, Le Gentil M, Ott L, Alsaleh G. A de novo ADCY5 mutation causes early-onset autosomal dominant chorea and dystonia. *Mov Disord*. 2015 Mar; 30(3):423–7.
- [ Cardoso F. Sydenham’s chorea. *Handb Clin Neurol*. 2011; 100:221–9.
- [ Cardoso F, Seppi K, Mair KJ, Wenning GK, Poewe W. Seminar on choreas. *Lancet Neurol*. 2006 Jul; 5(7):589–602.

- [ Chang KH, Tsou JC, Chen ST, Ro LS, Lyu RK, Chang HS et al. Temporal features of magnetic resonance imaging and spectroscopy in non-ketotic hyperglycemic chorea-ballism patients. *Eur J Neurol*. 2010 Apr; 17(4):589–93.
- [ Ciammola A, Sassone J, Colciago C, Mencacci NE, Poletti B, Ciarmiello A et al. Aripiprazole in the treatment of Huntington's disease: a case series. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009; 5:1–4.
- [ Como PG, Rubin AJ, O'Brien CF, Lawler K, Hickey C, Rubin AE et al. A controlled trial of fluoxetine in nondepressed patients with Huntington's disease. *Mov Disord*. 1997 May; 12(3):397–401.
- [ Crespo-Burillo JA, Hernando-Quintana N, Ruiz-Palomino P, Martín-Martínez J. Chorea secondary to striatal encephalitis due to anti-CV2/CRMP5 antibodies. Case description and review of the literature. *Neurologia*. 2015 Sep; 30(7):451–3.
- [ Curiel R, Akin EA, Beaulieu G, DePalma L, Hashefi M. PET/CT imaging in systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Jun; 1228:71–80.
- [ Curtis A, Mitchell I, Patel S, Ives N, Rickards H. A pilot study using nabilone for symptomatic treatment in Huntington's disease. *Mov Disord*. 2009 Nov 15; 24(15):2254–9.
- [ Dale RC, Merheb V, Pillai S, Wang D, Cantrill L, Murphy TK, et al. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain*. 2012 Nov; 135(Pt 11):3453–68.
- [ Danek A. [Progress in molecular chorea diagnosis. McLeod syndrome and chorea acanthocytosis]. *Nervenarzt*. 2002 Jun; 73(6):564–9.
- [ Désaméricq G, Youssov K, Charles P, Saleh N, Olivier A, Sherer-Gagou C, et al. Guidelines for clinical pharmacological practices in Huntington's disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Aug–Sep; 172(8-9):423–432.
- [ D'Amelio M, Callari G, Gammino M, Saia V, Lupo I, Salemi G, Ragonese P, Savettieri G. Levetiracetam in the treatment of vascular chorea: a case report. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Jan; 60(11):835–6.
- [ de Yebenes JG, Landwehrmeyer B, Squitieri F, Reilmann R, Rosser A, Barker RA et al. Pridopidine for the treatment of motor function in patients with Huntington's disease (MermaiHD): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2011 Dec; 10(12):1049–57.
- [ Edvardsson B, Persson S. Chorea associated with vitamin B12 deficiency. *Eur J Neurol*. 2011 Oct; 18(10):e138–9.
- [ Ferreira JJ, Rosser A, Craufurd D, Squitieri F, Mallard N, Landwehrmeyer B. Ethyl-eicosapentaenoic acid treatment in Huntington's disease: A placebo-controlled clinical trial. *Mov Disord*. 2015 Sep; 30(10):1426–9.
- [ Fisher CA, Sewell K, Brown A, Churchyard A. Aggression in Huntington's disease: a systematic review of rates of aggression and treatment methods. *J Huntingtons Dis*. 2014; 3(4):319–32.
- [ Frese S, Petersen JA, Ligon-Auer M, Mueller SM, Mihaylova V, Gehrig SM et al. Exercise effects in Huntington disease. *J Neurol*. 2017 Jan; 264(1):32–39.
- [ Friederich RL. Benign hereditary chorea improved on stimulant therapy. *Pediatr Neurol*. 1996 May; 14(4):326–7.
- [ Gambardella A, Andermann F, Shorvon S, Le Piane E, Aguglia U. Limited chronic focal encephalitis: another variant of Rasmussen syndrome? *Neurology*. 2008 Jan 29; 70(5):374–7.

- [ Gelderblom H, Wüstenberg T, McLean T, Mütze L, Fischer W, Saft C et al. Bupropion for the Treatment of Apathy in Huntington's Disease: A multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, prospective crossover trial. *PLoS One*. 2017
- [ Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium. Identification of Genetic Factors that Modify Clinical Onset of Huntington's Disease. *Cell*. 2015 Jul 30; 162(3):516–26.
- [ Hässler F, Reis O. Pharmacotherapy of disruptive behavior in mentally retarded subjects: A review of the current literature. *Dev Disabil Res Rev*. 2010; 16(3):265–72.
- [ Hanna MG, Davis MB, Sweeney MG, Noursadeghi M, Ellis CJ, Elliot P et al. Generalized chorea in two patients harboring the Friedreich's ataxia gene trinucleotide repeat expansion. *Mov Disord*. 1998 Mar; 13(2):339–40.
- [ Harbo HF, Finsterer J, Baets J, Van Broeckhoven C, Di Donato S, Fontaine B et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: general issues, Huntington's disease, Parkinson's disease and dystonias. *Eur J Neurol*. 2009; 16(7):777–85.
- [ Hensman Moss DJ, Poulter M, Beck J, Hehir J, Polke JM, Campbell T et al. C9orf72 expansions are the most common genetic cause of Huntington disease phenocopies. *Neurology*. 2014 Jan 28; 82(4):292–9.
- [ Hacoen Y, Wright S, Waters P, Agrawal S, Carr L, Cross H et al. Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Jul; 84(7):748–55.
- [ Holl AK, Wilkinson L, Painold A, Holl EM, Bonelli RM. Combating depression in Huntington's disease: effective antidepressive treatment with venlafaxine XR. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010; 25(1):46–50.
- [ HORIZON Investigators of the Huntington Study Group and European Huntington's Disease Network. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of latrepirdine in patients with mild to moderate Huntington disease. *JAMA Neurol*. 2013 Jan; 70(1):25–33.
- [ Huntington Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 and remacemide in Huntington's disease. *Neurology*. 2001; 57(3):397–404.
- [ Huntington Study Group. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2006; 66(3):366–72.
- [ Huntington Study Group DOMINO Investigators. A futility study of minocycline in Huntington's disease. *Mov Disord*. 2010; 25(13):2219–24.
- [ Huntington Study Group HART Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pridopidine in Huntington's disease. *Mov Disord*. 2013 Sep; 28(10):1407–15.
- [ Huntington Study Group, Frank S, Testa CM, Stamler D, Kayson E, Davis C, Edmondson MC, Kinel S et al. Effect of Deutetrabenazine on Chorea Among Patients With Huntington Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Jul 5; 316(1):40–50.
- [ International Huntington Association [IHA] and the World Federation of Neurology [WFN] Research Group on Huntington's Chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *Neurology* 1994; 44:1533–1536.
- [ Isomura T, Suzuki S, Origasa H, Hosono A, Suzuki M, Sawada T et al. Liver-related safety assessment of green tea extracts in humans: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr*. 2016 Nov; 70(11):1221–1229.
- [ Johnson CD, Davidson BL. Huntington's disease: progress toward effective disease-modifying treatments and a cure. *Hum Mol Genet*. 2010; 19(R1):R98–R102.

- [ Johnston TG. Risperidone long-acting injection and Huntington's disease: case series with significant psychiatric and behavioural symptoms. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011; 26(2):114–9.
- [ Josephs KA, Van Gerpen MW, Van Gerpen JA. Adult onset Niemann-Pick disease type C presenting with psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Apr; 74(4):528–9.
- [ Khan O, Ferriter M, Huband N, Powney MJ, Dennis JA, Duggan C. Pharmacological interventions for those who have sexually offended or are at risk of offending. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 18; 2:CD007989.
- [ Kenney C, Hunter C, Jankovic J. Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Mov Disord*. 2007; 22(2):193–7.
- [ Killoran A, Biglan KM. Current therapeutic options for Huntington's disease: good clinical practice versus evidence-based approaches? *Mov Disord*. 2014 Sep 15; 29(11):1404–13.
- [ Killoran A, Biglan KM. Therapeutics in Huntington's Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2012 Feb; 14:137–149.
- [ Reilmann R. Pharmacological treatment of chorea in Huntington's disease-good clinical practice versus evidence-based guideline. *Mov Disord*. 2013 Jul; 28(8):1030–3.
- [ Burgunder JM, Guttman M, Perlman S, Goodman N, van Kammen DP, Goodman L. An International Survey-based Algorithm for the Pharmacologic Treatment of Chorea in Huntington's Disease. Version 2. *PLoS Curr*. 2011 Aug 30.
- [ Kim JA, Jung S, Kim MJ, Kwon SB, Hwang SH, Kwon KH. A case of vascular hemichorea responding to topiramate. *J Mov Disord*. 2009 Oct; 2(2):80–1.
- [ Klein C. Genetics in dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Jan; 20 Suppl 1:S137–42.
- [ Kovacs GG, Murrell JR, Horvath S, Haraszti L, Majtenyi K, Molnar MJ et al. TARDBP variation associated with frontotemporal dementia, supranuclear gaze palsy, and chorea. *Mov Disord*. 2009 Sep 15; 24(12):1843–7.
- [ Krakauer M, Law I. FDG PET brain imaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus with choreic symptoms. *Clin Nucl Med*. 2009 Feb; 34(2):122–3.
- [ Le Ber I, Moreira MC, Rivaud-Péchoix S, Chamayou C, Ochsner F, Kuntzer T et al. Cerebellar ataxia with oculomotor apraxia type 1: clinical and genetic studies. *Brain*. 2003 Dec; 126(Pt 12):2761–72.
- [ Leonard DP, Kidson MA, Brown JG, Shannon PJ, Taryan S. A double blind trial of lithium carbonate and haloperidol in Huntington's chorea. *Aust N Z J Psychiatry*. 1975; 9(2):115–8.
- [ Leyboldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci*. 2015 Mar; 1338:94–114.
- [ Li Y, Hai SZhou Y, Dong BR. Cholinesterase inhibitors for rarer dementias associated with neurological conditions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 3; 3:CD009444.
- [ Lopes AS, Clemente G, Len CA, Masruha MR, Terreri MT. [Chorea: a rare manifestation of Takayasu's arteritis]. *Rev Bras Reumatol*. 2015 Jul–Aug; 55(4):384–6.
- [ López-Sendón Moreno JL, García Caldentey J, Trigo Cubillo P, Ruiz Romero C, García Ribas G, Alonso Arias MA et al. A double-blind, randomized, cross-over, placebo-controlled, pilot trial with Sativex in Huntington's disease. *J Neurol*. 2016 Jul; 263(7):1390–400.
- [ Macaya A, Munell F, Burke RE, De Vivo DC. Disorders of movement in Leigh syndrome. *Neuropediatrics*. 1993 Apr; 24(2):60–7.
- [ Mackay M, Tang CC, Volpe BT, Aranow C, Mattis PJ, Korff RA et al. Brain metabolism and autoantibody titres predict functional impairment in systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2015 Mar 28; 2(1):e000074.
- [ Malik GM, Mubarik M, Khan MD, Lone BA, Kadla SA, Bhat FA. Laurence-Moon-Biedl-Bardet syndrome with chorea. *J Assoc Physicians India*. 1995 Apr; 43(4):295–6.

- [ Marder K, Gu Y, Eberly S, Tanner CM, Scarmeas N, Oakes D, Shoulson I; Huntington Study Group PHAROS Investigators. Relationship of Mediterranean diet and caloric intake to phenoconversion in Huntington disease. *JAMA Neurol.* 2013 Nov; 70(11):1382–8.
- [ Marvi MM, Lew MF. Polycythemia and chorea. *Handb Clin Neurol.* 2011; 100:271–6.
- [ Mestre T, Ferreira J, Coelho MM, Rosa M, Sampaio C. Therapeutic interventions for disease progression in Huntington’s disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;8;(3):CD006455.
- [ Mestre T, Ferreira J, Coelho MM, Rosa M, Sampaio C. Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;8;(3):CD006456.
- [ McGarry A, McDermott M, Kiebertz K, de Blicke EA, Beal F, Marder K et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in Huntington disease. *Neurology.* 2017 Jan 10; 88(2):152–159.
- [ Mizuguchi M, Kamoshita S. [Movement disorders in miscellaneous disorders – inherited metabolic diseases]. *Nihon Rinsho.* 1993 Nov; 51(11):2919–23.
- [ Mohammad SS, Nosadini M, Grattan-Smith P, Dale RC. Intravenous immunoglobulin in acute Sydenham’s chorea: A systematic review. *J Paediatr Child Health.* 2015 Dec; 51(12):1235–8.
- [ Nass R, Petito C, Stoner E, New M. Neuronal ceroid lipofuscinosis with hypergonadotropic hypogonadism. *J Child Neurol.* 1986 Apr; 1(2):142–4.
- [ Ondo WG, Mejia NI, Hunter CB. A pilot study of the clinical efficacy and safety of memantine for Huntington’s disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007 Oct; 13(7):453–4.
- [ Oosterveer DM, Overweg-Plandsoen WC, Roos RA. Sydenham’s chorea: a practical overview of the current literature. *Pediatr Neurol.* 2010 Jul; 43(1):1–6.
- [ O’Toole O, Lennon VA, Ahlskog JE, Matsumoto JY, Pittcock SJ, Bower J et al. Autoimmune chorea in adults. *Neurology.* 2013 Mar 19; 80(12):1133–44.
- [ Papandreou A, Schneider RB, Augustine EF, Ng J, Mankad K, Meyer E et al. Delineation of the movement disorders associated with FOXP1 mutations. *Neurology.* 2016 May 10; 86(19):1794–800.
- [ Paulsen JS, Long JD, Johnson HJ, Aylward EH, Ross CA, Williams JK, et al. Clinical and Biomarker Changes in Premanifest Huntington Disease Show Trial Feasibility: A Decade of the PREDICT-HD Study. *Front Aging Neurosci.* 2014 Apr 22; 6:78.
- [ Paulsen JS, Long JD, Ross CA, Harrington DL, Erwin CJ, Williams JK et al. Prediction of manifest Huntington’s disease with clinical and imaging measures: a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2014 Dec; 13(12):1193–201.
- [ Pechlivanis I, Andrich J, Scholz M, Harders A, Saft C, Schmieder K. Chronic subdural haematoma in patients with Huntington’s disease. *Br J Neurosurg.* 2006 Oct; 20(5):327–9.
- [ Pedroso JL, de Freitas ME, Albuquerque MV, Saraiva-Pereira ML, Jardim LB, Barsottini OG. Should spinocerebellar ataxias be included in the differential diagnosis for Huntington’s diseases-like syndromes? *J Neurol Sci.* 2014 Dec 15; 347(1-2):356–8.
- [ Peregrin J, Malikova H. Primary Whipple disease of the brain: case report with long-term clinical and MRI follow-up. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015 Sep 25; 11:2461–9.
- [ Prohaska R, Sibon OC, Rudnicki DD, Danek A, Hayflick SJ, Verhaag EM et al. Brain, blood, and iron: perspectives on the roles of erythrocytes and iron in neurodegeneration. *Neurobiol Dis.* 2012 Jun; 46(3):607–24.
- [ Quinn L, Debono K, Dawes H, Rosser AE, Nemeth AH, Rickards H et al. Task-specific training in Huntington disease: a randomized controlled feasibility trial. *Phys Ther.* 2014 Nov; 94(11):1555–68.

- [ Reilmann R, Squitieri F, Priller J, Saft C, Mariotti C, Suessmuth SD et al. Safety and tolerability of selislatat for treatment of Huntington’s disease: results from a randomized, double-blind placebo-controlled phase II trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Sep; 85(1):A102–A102.
- [ Reilmann R, Tabrizi S, Leavitt B, Stout JC, Piccini P, Anderson KE et al. Rationale and Design for LEGATO-HD Study: A Multinational, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Laquinimod (0.5, 1.0, and 1.5 mg/day) as Treatment in Patients with Huntington Disease. *Neurotherapeutics* 2016 Jan; 13(1):246–247.
- [ Robottom BJ, Weiner WJ. Chorea gravidarum. *Handb Clin Neurol*. 2011;100:231-5.
- [ Rollnik JD. [Huntington’s disease]. *Nervenarzt*. 2015 Jun; 86(6):725–35.
- [ Rosenblatt A. Neuropsychiatry of Huntington’s disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007; 9(2):191–7.
- [ Rullan E, Sigal LH. Rheumatic fever. *Curr Rheumatol Rep*. 2001 Oct; 3(5):445–52.
- [ Rutkowski M, Grzegorzczak K. Adverse effects of antioxidative vitamins. *Int J Occup Med Environ Health*. 2012 Jun; 25(2):105–21.
- [ Sabater L, Gaig C, Gelpi E, Bataller L, Lewerenz J, Torres-Vega E et al. A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study. *Lancet Neurol*. 2014 Jun; 13(6):575–86.
- [ Sagredo O, Pazos MR, Valdeolivas S, Fernandez-Ruiz J. Cannabinoids: novel medicines for the treatment of Huntington’s disease. *Recent Pat CNS Drug Discov*. 2012 Apr 1; 7(1):41–8.
- [ Saft C, Lauter T, Kraus PH, Przuntek H, Andrich JE. Dose-dependent improvement of myoclonic hyperkinesia due to Valproic acid in eight Huntington’s Disease patients: a case series. *BMC Neurol*. 2006; 28;6:11.
- [ Saft C, Reber D, Streuer M, Andrich J. Post pump chorea in a 77-year-old male. *Neurol Sci*. 2011 Aug; 32(4):699–701.
- [ Saft C, Andrich JE, Müller T, Becker J, Jackowski J. Oral and dental health in Huntington’s disease – an observational study. *BMC Neurol*. 2013 Sep 3; 13:114.
- [ Santens P, Van Damme T, Steyaert W, Willaert A, Sablonnière B, De Paepe A. RNF216 mutations as a novel cause of autosomal recessive Huntington-like disorder *Neurology*. 2015 Apr 28; 84(17):1760–6.
- [ Saracchi E, Castelli M, Bassi MT, Brighina E, Cereda D, Marzorati L et al. A novel heterozygous SETX mutation in a patient presenting with chorea and motor neuron disease. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2014 Mar; 15(1-2):138–40.
- [ Schneider SA, Bhatia KP. Huntington’s disease look-alikes. *Handb Clin Neurol*. 2011; 100:101–12.
- [ Schultz JL, Kamholz JA, Moser DJ, Feely SM, Paulsen JS, Nopoulos PC. Substance abuse may hasten motor onset of Huntington disease: Evaluating the Enroll-HD database. *Neurology* in press.
- [ Shah PA, Kuchhai FA. Galactosemia with chorea – an unusual presentation. *Indian J Pediatr*. 2009 Jan; 76(1):97–8.
- [ Shannon KM, Frait A. Therapeutic advances in Huntington’s Disease. *Mov Disord*. 2015 Sep 15; 30(11):1539–46.
- [ Stout JC, Paulsen JS, Queller S, Solomon AC, Whitlock KB, Campbell JC et al. Neurocognitive signs in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology*. 2011 Jan; 25(1):1–14.

- [ Süßmuth SD, Haider S, Landwehrmeyer GB, Farmer R, Frost C, Tripepi G et al. An exploratory double-blind, randomized clinical trial with selisistat, a SirT1 inhibitor, in patients with Huntington's disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Mar; 79(3):465–76.
- [ Synofzik M, Schüle R, Schulte C, Krüger R, Lindig T, Schöls L et al. Complex hyperkinetic movement disorders associated with POLG mutations. *Mov Disord*. 2010 Oct 30; 25(14):2472–5.
- [ Tabrizi SJ, Langbehn DR, Leavitt BR, Roos RA, Durr A, Craufurd D et al. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol*. 2009 Sep; 8(9):791–801.
- [ Tabrizi SJ, Scahill RI, Durr A, Roos RA, Leavitt BR, Jones R et al. Biological and clinical changes in premanifest and early stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: the 12-month longitudinal analysis. *Lancet Neurol*. 2011 Jan; 10(1):31–42.
- [ Tabrizi SJ, Reilmann R, Roos RA, Durr A, Leavitt B, Owen G et al. Potential endpoints for clinical trials in premanifest and early Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 24 month observational data. *Lancet Neurol*. 2012 Jan; 11(1):42–53.
- [ Tabrizi SJ, Scahill RI, Owen G, Durr A, Leavitt BR, Roos RA et al. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data. *Lancet Neurol*. 2013 Jul; 12(7):637–49.
- [ Taurin G, Golfier V, Pinel JF, Deburghgraeve V, Poirier JY, Edan G et al. Choreic syndrome due to Hashimoto's encephalopathy. *Mov Disord*. 2002 Sep; 17(5):1091–2.
- [ Tonekaboni SH, Mollamohammadi M. Neurodegeneration with brain iron accumulation: an overview. *Iran J Child Neurol*. 2014 Fall; 8(4):1–8.
- [ Torres AR, Cerqueira AT. Exhibitionism treated with clomipramine. *Am J Psychiatry*. 1993 Aug; 150(8):1274.
- [ Trembath MK, Horton ZA, Tippett L, Hogg V, Collins VR, Churchyard A et al. A retrospective study of the impact of lifestyle on age at onset of Huntington disease. *Mov Disord*. 2010 Jul 30; 25(10):1444–50.
- [ van Duijn E, Craufurd D, Hubers AA, Giltay EJ, Bonelli R, Rickards H et al. Neuropsychiatric symptoms in a European Huntington's disease cohort (REGISTRY). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Dec; 85(12):1411–8.
- [ van Duijn E. Treatment of Irritability in Huntington's Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2010; 12(5):424–33.
- [ van Wamelen DJ, Roos RA, Aziz NA. Therapeutic strategies for circadian rhythm and sleep disturbances in Huntington disease. *Neurodegener Dis Manag*. 2015 Dec; 5(6):549–59.
- [ Venkatesan EP, Ramadoss K, Balakrishnan R, Prakash B. Essential thrombocythemia: Rare cause of chorea. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014 Jan; 17(1):106–7.
- [ Verbessem P, Lemiere J, Eijnde BO, Swinnen S, Vanhees L, Van Leemputte M et al. Creatine supplementation in Huntington's disease: a placebo-controlled pilot trial. *Neurology*. 2003; 61(7):925–30.
- [ Volz HP, Möller HJ. Opipramol in anxiety and somatoform disorders. Results of a controlled study. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1998 Dec; 66 Suppl 1:S21–4.
- [ Vynogradova I, Savitski V, Heckmann JG. Hemichorea Associated with CASPR2 Antibody. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2014 May 19; 4:239.
- [ Walker RH. Further Evidence for Celiac Disease-associated Chorea. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2011; 1. pii: tre-01-32-96-3.

- [ Weiner SM, Otte A, Schuhmacher B, Brink I, Juengling FD, Sobanski T et al. Alterations of cerebral glucose metabolism indicate progress to severe morphological brain lesions in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000; 9(5):386–9.
- [ Wild EJ, Tabrizi SJ. Targets for future clinical trials in Huntington’s disease: what’s in the pipeline? *Mov Disord*. 2014 Sep 15; 29(11):1434–45.
- [ Wojtecki L, Groiss SJ, Ferrea S, Elben S, Hartmann CJ, Dunnett SB et al. A Prospective Pilot Trial for Pallidal Deep Brain Stimulation in Huntington’s Disease. *Front Neurol*. 2015 Aug 18; 6:177.
- [ Wright RA, Pollock M, Donaldson IM. Chorea and tuberous sclerosis. *Mov Disord*. 1992; 7(1):87–9.
- [ Zuccato C, Valenza M, Cattaneo E. Molecular mechanisms and potential therapeutical targets in Huntington’s disease. *Physiol Rev*. 2010; 90(3):905–81.

## 11 Abkürzungen

AOA	Ataxie mit okulomotorischer Apraxie
AST	Antistreptolysintiter
ASO	Antisense-Oligonukleotide
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CAG	Cytosin – Adenin – Guanin
CCT	Craniale Computertomographie
CHDI	Cure Huntington’s Disease Initiative
CK	Creatin-Kinase
DAT-SCAN	Dopamin-Transporter-Szintigraphie
DBS	Deep brain stimulation
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DHH	Deutsche Huntington-Hilfe
DRPLA	Dentato-rubro-pallido-luysiane Atrophie
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EHDN	European Huntington’s Disease Network
FDG	Fluordesoxyglucose
GenDG	Gendiagnostikgesetz
GfH	Gesellschaft für Humangenetik
GUMG	Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICCA	Paroxysmale Choreoathetose mit infantilen Fieberkrämpfen
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten 10
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ivIG	Intravenöse Immunglobuline

MAO	Monoaminoxidase
MRT	Magnetresonanztomographie
NBIA	neurodegeneration with brain iron accumulation
ÖGH	Österreichische Gesellschaft für Humangenetik
ÖGN	Österreichische Gesellschaft für Neurologie
PANDAS	Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infection
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PID	Präimplantationsdiagnostik
PKAN	Pantothenat-kinase-assoziierte Neurodegeneration
PKD	Paroxysmale kinesiogene Dyskinesie
PKND	Paroxysmale nicht kinesiogene Dyskinesie
SCA	Spinocerebelläre Ataxie
siRNA	small interfering RNA
SLE	systemischer Lupus erythematodes
SPECT	Einzelphotonen-Emissions-Tomographie
SNG	Schweizerische Neurologische Gesellschaft
SSRI	selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
SREAT	Steroid-responsive Enzephalopathie bei Autoimmunthyroiditis
TARDBP	TAR DNA-binding protein
TMS	UHDRS Total Motor Score
TTF	thyroid transcription factor
UHDRS	Unified Huntington's Disease Rating Scale
ZNS	Zentralnervensystem

## 12 Anhang

### 12.1 Erklärung von Interessen: tabellarische Zusammenfassung

Originale der vollständig ausgefüllten Interessenerklärungen sind beim Leitlinienkoordinator/Editorial Office Leitlinien (EO) hinterlegt. Aus Transparenzgründen müssen alle potenziellen Interessen, auch wenn sie keinen thematischen Bezug zur Leitlinie besitzen, angegeben werden.

	Berater- bzw. Gutachterstätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden	Schwerpunkte wissenschaftlicher oder klinischer Tätigkeiten, Publikationen	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/ Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen*	Arbeitgeber	Bewertung in Bezug auf das Thema der Leitlinie, ggf. Regulierungsmaßnahme
<b>Carsten Saft (Koordinator)</b>	nein	nein	Vorträge für Temmler GmbH & Co.KG und Desitin Arzneimittel GmbH	Erstellung einer Broschüre zu Therapieempfehlungen zu Tetramodis (Tetrabenazine) Desitin Arzneimittel GmbH	Stiftungsprofessur Neurogenetik, Teva; Forschungsprojekt durch „Cure Huntington’s Disease Initiative“ (CHDI); Forschungsförderung durch Biogen; Registry-Studie, Euro-HD-Netzwerk und globale ENROLL-HD-Studie (CHDI); MitoNet-Studie; ACR16-Studie, Neurosearch; AFQ065-Studie,	nein	DGN; wiss. Beirat der Deutschen Huntington-Hilfe; European Huntington’s Disease Network (EHDN); Scientific and Bioethics Advisory Committee (SBAC), EHDN; Steering-Committee-Mitglied HD Training Platform und Deep Brain Stimulation of the Globus Pallidus in Huntington’s	k.A.	k.A.	nein	St. Josef-Hospital, Bochum	Enthaltung zu Tetrabenazin-Herstellern

					Novartis; Selisistat-Studien, Siena Biotech; BN82451B-Studie, Ipsen; PRIDE-HD und LEGATO-Studien, Teva; ISIS-443139-ASO-Studie, ISIS und Amaryllis-Studie, Pfizer		Disease (Hirnschrittmacher-Studie bei Morbus Huntington (NCT00902889))					
<b>Raphael M. Bonelli</b>	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	nein	selbstständig	keine Interessenkonflikte
<b>Jean-Marc Burgunder (CH)</b>	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	nein	Neurologische Klinik, Universität Bern. Siloah Stiftung Gümligen. Selbstständige Tätigkeit	keine Interessenkonflikte
<b>Matthias Dose</b>	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	nein	kbo-Kliniken des Bezirks Oberbayern (bis 2014 als ärztl. Direktor der Klinik Taufkirchen, seit 2014 Fachberater des kbo für Huntington-Krankheit und Autismus-Spektrumstörungen	keine Interessenkonflikte

<b>Jörg T. Epplen</b>	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Gesellschaft für Humangenetik	k.A.	k.A.	nein	Land NRW (Ruhr-Universität Bochum)	keine Interessenkonflikte
<b>Hans H. Jung</b>	CSL Behring und Shire Baxalta	k.A.	Allergan	k.A.	nein	nein	Schweizerische Gesellschaft für Neurologie (Vizepräsident)	k.A.	k.A.	nein	Universitäts-spital Zürich	keine Interessenkonflikte
<b>Bernhard Landwehrmeyer</b>	Affiris, Desitin, Ionis, Pfizer, Prana, PTC, Raptor, Smartstep; für Stiftung CHDI Foundation	Hoffmann-LaRoche, Teva	AOP Orphan, Desitin, Teva	Oxford University Press	CHDI Foundation, European Commission, Ionis Pharma, Pfizer, Teva	nein	Mitglied DGN, AAN, MDS; Vorstand EHDN, wiss. Beirat Selbsthilfegruppe (DHH)	Neurodegenerative Erkrankungen, Huntington-Krankheit	Fortbildungen im Rahmen des EHDN, federführend	nein	Universitäts-klinikum Ulm, Abteilung Neurologie	Enthaltung zu allen Therapeutika
<b>Josef Priller</b>	Neurimmune	k.A.	Desitin	k.A.	nein	Epomedics	EHDN, DGPPN, DGBP, IGSLI, ISCT	k.A.	k.A.	nein	Charité – Universitäts-medizin Berlin	keine Interessenkonflikte
<b>Ralf Reilmann</b>	k.A.	Wave, Prana, Raptor, CHDI Foundation, AOP Orphan	CHDI Foundation, Teva	k.A.	CHDI Foundation, Teva, Ipsen, EU-FP7 Program, Pfizer, Vaccinex	George-Huntington-Institut GmbH und gGmbH; Quanti-Medis GmbH	Mitglied Exekutivkomitee des European Huntington Disease Network; Mitglied Exekutivkomitee Huntington Study Group; Co-Chair der MDS Task Force for Diagnostic Criteria in HD	Huntington-Krankheit	EHDN, HSG, MDS	nein	George-Huntington-Institut GmbH (GHI), QuantiMedis GmbH (QM)	keine Interessenkonflikte

<b>Sabine Rudnik</b>	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Gesellschaft für Humangenetik	k.A.	k.A.	nein	Medizinische Universität Innsbruck, Österreich	keine Interessenkonflikte
<b>Klaus Seppi (A)</b>	nein	nein	International Parkinson and Movement Disorder Society, Boehringer Ingelheim, UCB, Lundbeck, Abbvie, Teva, AOP Orphan	k.A.	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	nein	Medizinische Universität Innsbruck	keine Interessenkonflikte

Gesamtbewertung der Leitliniengruppe in Bezug auf die 50%-Regel der DGN:

Die 50%-Regel der DGN (d.h., mindestens die Hälfte der Mitwirkenden darf keine oder nur geringe themenbezogene, für die Leitlinie relevante Interessenkonflikte besitzen) wurde eingehalten.

\* zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft als Partner oder Verwandter 1. Grades



# Impressum

© 2017 Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Reinhardstr. 27 C, 10117 Berlin

## Kommission Leitlinien der DGN

### **Vorsitzende**

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener  
Prof. Dr. med. Christian Gerloff (stellv.)

### **Redaktionsleitung**

Prof. Dr. med. Christian Weimar

### **Mitglieder (alphabetisch)**

Prof. Dr. med. Peter Berlit (Vertreter der Chefärzte), Prof. Dr. med. Claudio L.A. Bassetti (Vertreter der SNG), Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen), Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN), Prof. Dr. med. Claudia Sommer (Vertreterin für Schmerzen und PNP), Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günther Deuschl, PD Dr. med. Karla Eggert, Prof. Dr. med. Christian Elger, Prof. Dr. med. Gereon R. Fink, Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann, Prof. Dr. med. Andreas Hufschmidt, Prof. Dr. med. Thomas Lempert, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang H. Oertel, Prof. Dr. med. Hans-Walter Pfister, Prof. Dr. med. Heinz Reichmann, PD Dr. Christiane Schneider-Gold, Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff, Prof. Dr. med. Lars Timmermann, Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch, Prof. Dr. med. Christian Weimar, Prof. Dr. med. Michael Weller, Prof. Dr. med. Wolfgang Wick

## Editorial Office der DGN

Leitlinienbeauftragter der DGN: Christian Weimar, Essen  
Redaktion: Frank Miltner, Katja Ziegler, Sonja van Eys, albertZWEI media GmbH, Oettingenstr. 25,  
80538 München  
Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt  
Kontakt: leitlinien@dgn.org