

Herwig W. Lange

Morbus Huntington – Klinik, Diagnose und Therapie

Herwig W. Lange
Neurologisches Therapie-Centrum Köln

psycho 28 (2002) 479–486

Der Morbus Huntington zählt zu den häufigsten neurologischen Erbkrankheiten. Die progressive neurodegenerative Erkrankung wird autosomal dominant vererbt, das zugrundeliegende Huntington-Gen konnte auf Chromosom 4 identifiziert werden. Neurologisch unterscheidet man hyper- und hypokinetische Formen. In der Regel tritt die Erkrankung zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr auf, etwa nach 15 Jahren lässt sich bei den Patienten eine Demenz nachweisen. Im Striatum wird bei allen choreatischen Huntington-Kranken ein Glukose-Hypometabolismus beobachtet. Dieser führt zu einem Energiedefizit, Laktatverbrennung, einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Glutamat, vermehrtem Einstrom von Kalzium-Ionen und schließlich zum Absterben der Neurone. Bei der Behandlung werden heute Blocker der D_2-Rezeptoren, Radikalfänger, NMDA- und Ca-Blocker, Membran- und Mitochondrienschutz sowie Genblockade eingesetzt. Daneben sind außerdem psychologische Betreuung, Physio- und Ergotherapie, Logopädie und u.a. neuropsychologische Therapie erforderlich. Viele Begleitsymptome der Erkrankung wie Brady/Hypokinese, Unruhe, Angst, Depressionen und Wahn können heute gut behandelt werden. Wichtig ist außerdem eine hochwertige hochkalorische Ernährung.

Die Huntington-Krankheit gehört mit einer Prävalenz in epidemiologisch gut erfassten Regionen von fast 10 : 100 000 (20, 53, 55) zu den häufigsten neurologischen Erbkrankheiten. Bei den hyperkinetischen Syndromen wird die Huntington-Krankheit in der Häufigkeit nur von der neurolepsiebedingten Spätdyskinesie übertroffen und ist mit etwa 80% die häufigste Ursache eines choreatischen Syndroms (10, 45). Bei „isolierten" Chorea-Fällen muss in etwa 40–60% mit dem Vorliegen der Huntington-Krankheit gerechnet werden (10, 113). Fehldiagnosen sind häufig (101). In der Maryland-Erhebung litten 15% der Choreatiker an anderen Krankheiten und 10% der Huntington-Kranken waren fehldiagnostiziert (45). Fehldiagnosen lassen sich vermeiden, wenn man sich an der Trias genetischer, neurologischer und psychiatrischer Aspekte orientiert (Abb. 1).

Genetik

Genetisch handelt es sich um ein autosomal dominantes Erbleiden mit nahezu vollständiger Penetranz. Im Februar 1993 gelang die Identifikation des Huntington-Gens auf Chromosom 4 (62, Abb. 2). Es handelt sich dabei um eine Verlängerung einer (CAG)n-Sequenz, die in der Vergleichspopulation 10–30 Tripletts enthält, bei Chorea Huntington aber in den allermeisten Fällen 40 oder mehr.

Die niedrigste Zahl an CAG-Tripletts bei Huntington-Kranken ist 36 (123). Bei CAG-Zahlen von 36–39 liegt unvollständige Penetranz vor. Mit zunehmender CAG-Zahl sinkt das Manifestationsalter, bei über 60 CAG-Tripletts muss mit juvenilem Auftreten gerechnet werden (5, 39, 62, 88, 132, 149). Zwischen der Repeatlänge und dem Auftreten der ersten Symptome bei Huntington besteht eine inverse Korrelation. Patienten, die erst nach dem 60. Lebensjahr erkranken, tragen in der Regel weniger als 45 CAG-Einheiten auf dem betroffenen Allel. Dagegen erkranken Personen mit 55 und mehr Einheiten meist vor dem 30. Lebensjahr. Die expandierte Repeatlänge, nicht jedoch das Normalallel, bestimmt 30 bis 70% der Variabilität des Erkrankungsalters von Huntington-Patienten (80). Andere genetische Faktoren scheinen das Erkrankungsalter mitzubestimmen, z.B. der Glutamatrezeptor R6 (122), das Transactivatorprotein CA150 (60) oder auch das elterliche Erkrankungsalter (80).

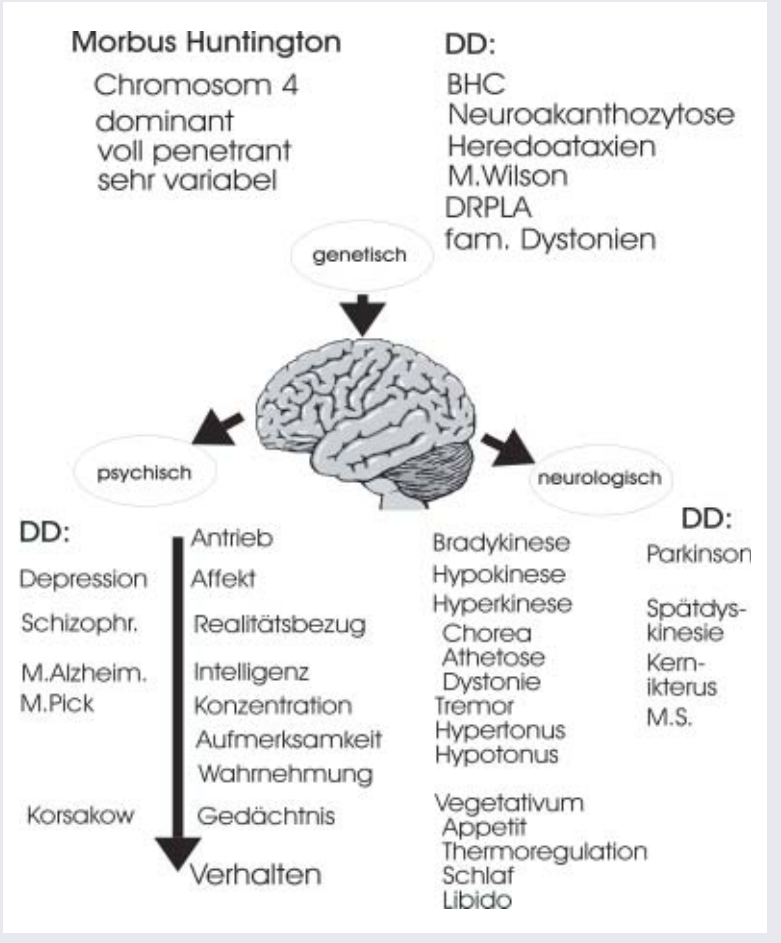
Bei der Bildung der Ei- oder Samenzellen kann sich die Anzahl der CAG-Tripletts verändern (5, 39, 62, 149), sodass Kinder eines Kranken

eine abweichende CAG-Länge aufweisen können. Bei einigen Nachkommen von Huntington-Kranken sind kürzere CAG-Ketten als beim Elternteil gefunden worden, sodass bei einer Verkürzung von 40 CAG-Tripletts auf z.B. 37 nicht mehr unbedingt mit der Manifestation innerhalb der normalen Lebensspanne gerechnet werden muss. Im Falle eines paternalen Erbganges sind erhebliche Verlängerungen der CAG-Kette beschrieben worden mit zum Teil erheblicher Anteposition im Manifestationsalter. Bei maternaler Transmission bleibt die CAG-Länge (Tab. 1) meist stabil (149). Dies erklärt einerseits den oft familientypischen Verlauf aufgrund ähnlicher CAG-Länge, andererseits aber auch Unterschiede und die Anteposition in Familien bei zunehmender CAG-Länge.

Bei einer CAG-Länge von 40–50 Tripletts findet sich kein enger Zusammenhang mit dem Manifestationsalter. Hier ist derzeit bei Risikopersonen keine zuverlässige Vorhersage über das zu erwartende Manifestationsalter möglich. Ansonsten liefert der auch in Deutschland etablierte Gentest bei Risikopersonen *ab ovo* eine lebenslange Vorhersage mit hoher Zuverlässigkeit. Mithilfe des Gentestes lassen sich diagnostische Zweifelsfälle klären, sei es bei der Frühdiagnose bei bekannter Familienanamnese, sei es bei der Differenzialdiagnose bei verdächtiger oder ungeklärter Familienanamnese.

Man muss aufgrund der von Goldberg et al. (47) und Falush et al. (40) veröffentlichten Daten davon ausgehen, dass 5–10% aller Chorea Huntington-Fälle Neumutationen sind. Dies entspricht auch den Erfahrungen des Düsseldorfer Chorea-Zentrums, dass sich bei ca. 10% der Huntington-Verdachtsfälle auch bei intensiver genealogischer Forschung kein Präzedenzfall in der Aszendenz finden lässt. Bei den bisher beobachteten Neumutationen hatte meist der klinisch gesunde Vater auf einem Chromosom 4 eine CAG-Länge von 30–35. Diese CAG-Länge stellt eine Prämutation dar, die sich erst in einer folgenden Generation bei Zunahme der CAG-Länge auf 36 oder mehr bemerkbar macht.

Abb. 1 Symptome des Morbus Huntington



Klinik

Neurologisch unterscheidet man hyper- und hypokinetische Formen. Auch Athetose, Dystonie und Tremor können vorliegen. Immer liegt eine zunehmende Bradykinese der willkürlichen und unwillkürlichen Motorik vor. Der Muskeltonus ist oft erniedrigt, kann aber auch normal oder rigide sein. Das klassische Erscheinungsbild ist die hyperkinetisch-hypotone Form. Die Kombination von Hypokinese und Rigor ist als Westphal-Variante (141) bekannt und häufig bei juvenilen Fällen anzutreffen. In späten Stadien ist neben den massiven motorischen Störungen mit Rollstuhlpflichtigkeit oder sogar Bettlägerigkeit die Beeinträchtigung des Sprechens und Schluckens oft sehr ausgeprägt. Die Dysphagie kann durch Verschlucken zu lebensbedrohlichen Komplikationen (Aspirationspneumonie) oder zum Bolustod führen, sodass rechtzeitig Präventiv- (u.a. Logopädie, s.u.) und Rettungsmaßnahmen (z.B. Heimlich-Manöver) verfügbar sein müssen.

Vegetative Störungen sind häufig und ebenfalls variabel. Sie können sich in Veränderungen des Appetits, der Libido, der Thermoregulation und des Schlafes äußern.

Die psychischen Veränderungen betreffen den geistigen und seelischen Bereich in variablem Ausmaß (45). Sie beeinflussen das Verhalten der Kranken mehr als die neurologischen Störungen und können letzteren um Jahrzehnte vorausgehen. Das häufigste Symptom ist die Depression mit einer hohen Suizidrate, insbesondere in der Frühphase der Erkrankung (127). Bei etwa 20% der Kranken im Düsseldorfer Krankengut kam es im Verlauf der Erkrankung zu schizophreniformen Psychosen, bei vielen Kranken finden

sich misstrauische oder eifersüchtige Gemütslagen. Affektlabilität und Antriebsstörungen können auch schon frühzeitig auftreten und zu erheblichen Problemen im Zusammenleben mit dem Kranken führen.

Spätestens nach 15 Jahren lässt sich bei allen Patienten eine Demenz nachweisen, die zunächst rein fokale Defizite aufweist und meist erst bei stärkerer kortikaler und subkortikaler Hirnatrophie zu einer schweren globalen Beeinträchtigung führt (24). Zu den frühen kognitiven Einbußen gehören Reduktion des psychischen Tempos, der Aufmerksamkeit, der Merkfähigkeit, des Lernens, der visuellen Perzeption, die schon relativ früh zu Problemen am Arbeitsplatz und im Familienleben führen können (16,134). Von Bedeutung für das Verhalten der Patienten ist ihre Schwierigkeit, Emotionen im Gesicht ihres Gegenübers zu erkennen (51, 133).

Die Krankheit tritt als adulte Form meist zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr auf, kann aber auch schon im 1. oder erst im 75. Lebensjahr beginnen. Juveniler Beginn (d.h. vor dem 20. Lebensjahr) ist selten (< 10%), aber gehäuft bei Vererbung über den Vater oder früh (vor dem 30. Lebensjahr) erkrankten Müttern anzutreffen und hängt von der Größe des Huntington-Gens ab. Nach dem 60. Lebensjahr erkranken noch 15% der Risikopersonen. Ein später Krankheitsbeginn bedeutet in der Regel einen milden Krankheitsverlauf und umgekehrt.

Bei Patientinnen mit M. Huntington wird nicht selten berichtet, dass ihre Erkrankung mit einer Schwangerschaft begann, was bei unbekannter Familienanamnese gelegentlich zur Fehldiagnose einer Schwangerschaftschorea (Chorea gravidarum) führt. Einige Patientinnen berichten über eine zyklusabhängige Zunahme ihrer Bewegungsstörung. Auch hormonelle Kontrazeptiva können eine Verstärkung der Chorea bewirken (71).

Die übliche Krankheitsdauer beträgt 15–20 Jahre, aber auch 40-jährige Verläufe sind möglich, insbesondere bei guter Betreuung und Pflege der Erkrankten. Pneumonie ist die häufigste Todesursache (33%) bei Huntington-Patienten, gefolgt von Herz/Kreislauf-Krankheiten (24%). Das durchschnittliche Todesalter bei der HK liegt bei 57 Jahren. Die Pneumonie ist oft Folge der Aspiration. Die stark beeinträchtigte Bewegungskoordination verursacht zusammen mit der Dysphagie Probleme bei der Nahrungsaufnahme, was mit dem erhöhten Grundumsatz der Huntington-Patienten (109) zur Abmagerung bis zur Kachexie führt, früher eine häufige Todesursache.

Pathogenese

Das (CAG)n-Repeat im Huntington-Gen kodiert für die Aminosäure Glutamin, sodass man beim M. Huntington auch von einer Polyglutaminerkrankung spricht. Die verlängerte Polyglutaminkette im so genannten Huntington führt dazu, dass sich dieses mit sich selbst bzw. mit anderen Proteinen aneinanderlagert. Dies konnte in Zellkulturen (126) und immunhistochemisch bei transgenen Tieren (33) und später auch bei verstorbenen Patienten (36) durch Huntingtin-positive Aggregate in den Zellkernen der Nervenzellen (Abb. 3) nachgewiesen werden. Das Huntingtin-Protein liegt normalerweise im Zytoplasma. Bei der Huntington-Krankheit wird es in den Nukleus transportiert und gespalten (oder in umgekehrter Sequenz), es wird dann in Form von Einschlusskörperchen deponiert.

Bei diesem Prozess scheinen Caspasen (99), Transglutaminasen (68) und Hitzeschock-Proteine (144) eine Rolle zu spielen. Experimente belegen eine Interaktion von Huntingtin mit den Transkriptionsfaktoren CBP (CREB-bindendes Protein) und TBP (TATA-Bindeprotein) (105). Mutiertes Huntingtin deaktiviert CBP durch Sequestrierung in unlösliche Aggregate und inhibiert die Histon-Azetylierung durch Bindung an die Azetyltransferase-Domäne von CBP und verwandter Proteine (135, 136). Eine Störung des CREB [cAMP response element binding protein; ein dimeres Protein, das nach Phosphorylierung mittels cAMP an eine spezifische Sequenz des Promotors (cAMP response element = CRE) eines Gens bindet; zusammen mit dem Transkriptionsfaktor TF II D und RNA-Polymerase II stimuliert CREB Transkription u. Genexpression] führt bei adulten Mäusen zu einer Degeneration im Striatum, die den Veränderungen durch das Huntington-Gen ähnelt (90).

Es gibt bisher nur Theorien, wie es letztlich zum Absterben bestimmter Neurone im Gehirn kommt (58). Dabei kommt der Störung des Energiestoffwechsel im Huntington-Gehirn eine entscheidende Bedeutung zu. Ein Glukose-Hypometabolismus lässt sich im Striatum bei allen choreatischen Huntington-Kranken (74), und auch bei einem Teil der noch asymptomatischen Risikopersonen nachweisen (6, 49, 50, 55, 56). Aber auch der Kortex zeigt einen Glukose-Hypometabolismus (76, 92).

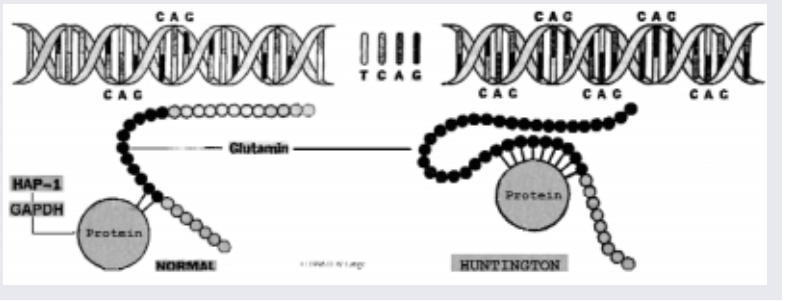
Dem Glukose-Metabolismus kommt wahrscheinlich eine zentrale Bedeutung zu (29,12,46). Störungen des mitochondrialen Energiestoffwechsels sind unabhängig voneinander von verschiedenen Forschergruppen gefunden worden (17, 18, 52, 86, 102). Schon 1977 beschrieben Bird et al. eine verminderte Aktivität der Phosphofruktokinase, einem Schlüsselenzym der Glykolyse, *post mortem* in den Basalganglien von Huntington-Gehirnen (15).

Die Störung des Glukose-Stoffwechsels führt zu einem Energiede-

Tab. 1 CAG-Länge bei maternaler bzw. paternaler Transmission (nach 149)

Veränderung der CAG-Anzahl																
Diff.CAG		-3	-2	-1	±0	+1	+2	+3	+4	+5	+7	+8	+9	+10	+28
vererbt von				Häufigkeit											
Mutter	n	2	0	2	7	6	2	3	0	0	0	0	0	0	0
	%	9%		68%			23%								
Vater	n	0	1	2	8	3	6	2	3	1	1	2	1	1	1
	%	3%		41%			56%								

Abb. 2 CAG-Verlängerung



fizit. Dies sucht das Gehirn im Falle der Huntington-Krankheit dadurch auszugleichen, dass es Laktat aus dem Blut aufnimmt und dieses dann verbrennt (112); normalerweise nimmt das gesunde Gehirn Glukose im Überschuss auf und gibt 7% der aufgenommenen Glukose als Laktat wieder ab (61). Die Sauerstoffaufnahme des Gehirns scheint eher vermindert. NMR-spektroskopische Untersuchungen haben im Kortex und im Striatum erhöhte Laktat-Spiegel nachgewiesen (66, 72).

Einen weiteren Hinweis auf einen gestörten Glukosemetabolismus liefert der Befund, dass das glykolytische Enzym Glyzeraldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase (GAPDH) durch lange CAG-Ketten wie im mutierten Huntingtin-Protein inhibiert wird (21).

Das Energiedefizit führt zu einer Empfindlichkeit gegenüber der exzitatorischen Aminosäure Glutamat, da die homöostatischen Regulative nicht mehr voll funktionieren. Die Empfindlichkeit gegenüber Glutamat wird noch verstärkt durch eine reduzierte Freisetzung von Ascorbinsäure im Striatum, die Untersuchungen von Rebec et al. (116) an Huntington-Mäusen nachgewiesen haben.

Ein vermehrter Einstrom von Kalzium-Ionen führt zu weiterer Störung des Zellstoffwechsels und dann zur vermehrten Bildung „freier Radikale“ und ähnlich aggressiver Fehlmetaboliten durch eine defizitäre Atmungskette. Dies führt zunächst zu Funktionsstörungen und schließlich zum Absterben der Neurone (17–19, 89, 103, 108).

Es gibt indirekte Hinweise, dass oxidativer Stress zur Neuropathologie der Huntington-Krankheit führt (19, 22, 23, 125). Huntington-Gehirne zeigen *post mortem* einen erhöhten Anteil an oxidierter DNS als Hinweis auf Zerstörung durch Sauerstoffradikale (18). Außerdem findet sich *post mortem* in Huntington-Gehirne eine Verminderung des antioxidanten Enzymes SOD und der oxidierten Form von Glutathion (was einen Defekt in der Funktion der aktiven reduzierten Form des Glutathion widerspiegeln könnte) (18, 129). Sayre et al. (125) konnten in Huntington-Gehirnen eine Erhöhung der Hydroxyl-Radikale, einem zellulären Marker für oxidativen Stress, nachweisen.

Neuropathologie

Bei Patienten mit Morbus Huntington findet sich neuropathologisch eine Degeneration von Nervenzellen im ZNS, ganz überwiegend im Caudatum und Putamen, im geringeren Ausmaß auch im Pallidum und Nucleus subthalamicus, aber auch im Kortex, worauf schon Dunlap 1927 hinwies (38). Am stärksten sind mittelgroße „spiny“ Neurone im Striatum betroffen, die gamma-Aminobuttersäure und Enkephalin oder gamma-Aminobuttersäure und Substanz P als Neurotransmitter enthalten (91). Im fortgeschrittenen Stadium ist das gesamte Gehirn atrophisch, dies geht makroskopisch mit einer Verbreiterung der Sulci, einem Schrumpfen der Gyri und einer Reduktion der Gesamtgehirnmasse einher. Morphometrische Analysen der Hirnatrophie (83) ergaben, dass insbesondere der Kortex im Okzipitallappen atrophiert (Abb. 4). Deutliche Einbußen finden sich auch in der Postzentralregion, dem orbito-frontalen und dem limbischen Kortex, während die motorische Präzentralregion nicht atrophiert. In absteigender Reihenfolge sind auch Pallidum, Nc. subthalamicus und Pars reticularis der Substantia nigra betroffen (83).

Therapie

Ziel der Therapieforschung bei der HK ist es, eine Behandlung zu finden, die den Ausbruch der Erkrankung bei Risikopersonen verhindert (prophylaktische Neuroprotektion) und die Krankheit bei Patienten stoppt oder sogar reversibel macht (therapeutische Neuroprotektion), wobei es im Tierexperiment gelungen ist, mit einer Substanz beides zu erreichen: Steffan et al. (135) konnten bei der transgenen Drosophila durch Gabe von Histondeazetylase-Inhibitoren die durch das mutierte Huntingtin hervorgerufene Degeneration des Fassettenauges der Fliege verhindern, wenn die Substanz schon im Larvenstadium gegeben wurde, bzw. bei späterer Gabe stoppen. Histondeazetylase-Inhibitoren wie Suberoylanilidehydroxaminsäure (SAHA) werden derzeit bei Krebspatienten getestet und zeichnen sich bisher durch eine sehr gute Verträglichkeit aus (67). Auch die schon lange als Antikonvulsivum im Einsatz befindliche Valproinsäure hemmt die Histondeazetylase (107).

Prophylaktisch wirksam war im Tierversuch die Hemmung der Caspase 1 und 3 durch Minocyclin (31), Hemmung der Aggregation durch Hitzeschock-Proteine (70) oder ein synthetisches bivalentes Peptid (69) bzw. der Transglutaminase durch Cystamin (68). Letzteres war auch bei bereits erkrankten Mäusen effektiv.

Wie man am Beispiel der Behandlung erkrankter transgener Tiere sieht, scheint auch die zukünftige Behandlung bereits betroffener Patienten nicht hoffnungslos zu sein. Wenn es gelänge, die Bildung und die Dysfunktion des aberranten Proteins zu verhindern, wären eventuell sogar deutliche Therapieerfolge zu erwarten. Diese Schlussfolgerung lässt zumindest ein weiteres Tiermodell zu, bei dem man das Transgen induzierbar an- und abschalten kann (145). Dabei konnte gezeigt werden, dass bei Tieren, die zunächst deutliche Symptome zeig-

ten, der Phänotyp nach Abschalten des Transgens reversibel war und sich auch neuropathologische Merkmale wie die Einschlusskörperchen zurückbildeten.

Beeinflussung des Gehirnstoffwechsels

Ausgehend von der Vorstellung, dass in den Nervenzellen die Atmungskette gestört ist und dass das die Nervenzellen erregende Glutamat aus den Kortexneuronen eine Teilgruppe der Striatumzellen über NMDA-Rezeptoren überstimuliert und ein erhöhter Kalziumionen-Einstrom in die Nervenzellen zur Entgleisung des Zellstoffwechsels führt, bieten sich mehrere medikamentöse Strategien an (1).

- Reduzierung der Glutamat-Freisetzung, z.B. durch Lamotrigin: Schutzeffekt bisher nicht nachgewiesen (73).
- Blockade der Glutamat-Rezeptoren, z.B. durch Memantine: positive Effekte bei einem freien Heilversuch mit 2x 10 mg an 40 Huntington-Kranken (Gerlach et al., unpublizierte Daten), Riluzol: gute Verträglichkeit und Chorea-dämpfender Effekt sind beschrieben (119, 128), Remacemide: ohne Effekt (63).
- Blockade des Kalzium-Einstroms, z.B. Nimodipin: noch keine Daten.
- Schutz der Mitochondrien, um den Energiestoffwechsel zu normalisieren und die Bildung freier Radikale zu vermindern: mögliche positive Effekte durch Ubichinon (Co-Enzym Q10), Kreatin, Piracetam (s.u.), Idebenon [Schutzeffekt bisher nicht nachgewiesen (115)], Dichloroazetat und andere Substanzen; Vitamine der B-Gruppe und Vitamin C (s.u.).
- Schutz der Zellen vor freien Radikalen: positive Resutate bei Vitamin E in Kombination mit Vitamin C und Provitamin A, Ubichinon (Co-Enzym Q10), Ethyl-Eicosapentaensäure (Ethyl-EPA), α-Liponsäure und essenzielle Fettsäuren (s.u.); über Erythropoetin, Tauroursodeoxycholsäure, Selen und Glutathion liegen noch keine Daten vor.

Es kann als gesichert gelten, dass der Zuckerstoffwechsel des Gehirns bei Huntington-Kranken gestört ist. Nach den bisher vorliegenden Erkenntnissen scheint die Verbrennung der Glukose im Gehirn gestört zu sein (s.o.).

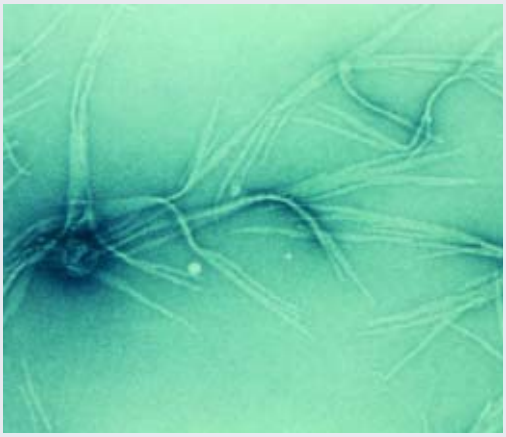
Auf Grund der Stoffwechseluntersuchungen von Quadbeck et al. (112) empfiehlt sich in der frühen Phase der Erkrankung ein Therapieversuch mit Piracetam, das in einer Dosis von 3x 1600 mg oral gegeben werden sollte. Dabei sollte bedacht werden, dass es bei Patienten zur Antriebssteigerung bis hin zu Erregungszuständen sowie zu Schlafstörungen kommen kann, weshalb die letzte Dosis am Tag nicht nach 16 Uhr genommen werden sollte. Intravenöse Gabe kann die Chorea verstärken (34, 94).

Positive Daten durch Untersuchungen an Zellkulturen, durch Tierexperimente oder klinische Versuche liegen vor für Ubichinon (Co-Enzym Q10): (11, 30, 41, 42, 63, 65, 72). Koroshetz et al. (72) berichteten, dass der Laktat-Spiegel im Gehirn von Chorea-Kranken nach zweimonatiger Therapie mit 360 mg Ubichinon pro Tag 36±14% niedriger als das Ausgangsniveau war. Die HD Study Group fand nach 30-monatiger Therapie mit 360 mg Ubichinon pro Tag eine gegenüber Plazebo ca. 15% geringere Progredienz der Behinderung, während sich Remacemid in dieser Untersuchung als unwirksam erwies. Huntington-Mäuse unter Q10 erkrankten ca. 15% später und überlebten ca. 15% länger als unbehandelte Mäuse.

- Kreatin: Positive Wirkung wie Q10 im Maus-Modell (2, 43, 95), gute Verträglichkeit beim Menschen nachgewiesen (117).
- Dichloroazetat: Positiver Effekt im Maus-Modell (4).
- Ethyl-EPA: Positiver Effekt bei Huntington-Kranken im Spätstadium (111).
- α-Liponsäure: Bei der Huntington-Maus positiver Effekt, aber geringer als der von Kreatin (3).
- Essenzielle Fettsäuren: Positiver Effekt im Maus-Modell (32).
- Vitamin E: Positiver Effekt bei Huntington-Kranken im Frühstadium (106,26, 27).

Von den oben angeführten Therapiestrategien ist die Therapie mit Vitamin E, C und Betacarotin nebenwirkungsfrei und von allgemein gesundheitsfördernder Wirkung. Es empfiehlt sich ein Therapieversuch mit 200 mg Vitamin E , 1 g Vitamin C und 10 mg Beta-Carotin pro Tag. Auch gut vertragen wird Ubichinon (Co-Enzym Q10), 2x 50 mg, wobei wir wegen der besseren Resorption und Bioverfügbarkeit die flüssige Form (Sanomit) vorziehen, und dies mit 2x 2 g Kreatin an 6 Tagen pro Woche kombinieren. Neben diesen natürlichen Substanzen ist die prophylaktische Therapie der Huntington-Kranken mit Valproat und Memantine in niedriger Dosierung aussichtsreich und im Rahmen eines freien Heilversuches möglich. Zur Bildung von freien Radikalen tragen auch Stress und das Rauchen bei, sodass Huntington-Kranken eine gesunde Lebensweise ohne zuviel Stress, Nikotin und Alkohol empfohlen werden muss, da Alkohol die Chorea verstärkt. Neben all diesen biochemischen Versuchen zur Neuroprotektion war ein Versuch besonders aufschlussreich: wurden transgene Mäuse einer stimulierenden Umgebung ausgesetzt, entwickelten diese Tiere neurologische Auffälligkeiten deutlich später als die Kontrolltiere der gleichen Linie und hatten nach 22 Wochen ein um 13% höheres „peristriatales“ Hirnvolumen (139). Ähnlich positive Einflüsse fanden Carter et al. (28) und Hockly et al. (59).

Abb. 3 Huntington-Aggregate



Symptomorientierte Behandlung des M. Huntington

Die Behandlung des M. Huntington muss immer biologisch-psychologisch-sozialer Natur sein, den Patienten in seiner Gesamtheit sehen und die Familie miteinbeziehen. Ohne Stärkung und Entlastung der Patienten und Angehörigen bleiben moderne Therapieansätze pharmakologischer (Radikalfänger, NMDA- und Ca-Blocker, Membran- und Mitochondrienschutz, Genblockade) sowie übender Art (Physio- und Ergotherapie, Logopädie, neuropsychologische Therapie etc.) wirkungslos.

Die Behandlung der Chorea

Der behandelnde Arzt sollte sich zunächst fragen, ob überhaupt eine medikamentöse Behandlung beim Patienten erforderlich ist. Viele Choreatiker können relativ lange ohne Medikamente ihren alltäglichen Verpflichtungen nachkommen, ohne nennenswert durch die Bewegungsunruhe beeinträchtigt zu sein.

Die wirksamste Pharmakotherapie der Chorea stellt noch immer die Blockade der D_2-Rezeptoren dar. Hier hat sich als Präparat der ersten Wahl der Einsatz von Tiaprid bei der Mehrzahl der von uns betreuten Patienten bewährt. Bei einigen Patienten genügt eine Dosis von 3x 100 mg, gelegentlich werden aber auch Dosierungen von 4x 300 mg notwendig sein, um die Bewegungsunruhe auf ein erwünschtes Maß zu reduzieren. Tiaprid wird von vielen Patienten sehr gut vertragen; als störende Nebenwirkung können sich Müdigkeit und Antriebsmangel einstellen bzw. verstärken. Dieser sedierende Effekt ist bei manchen Patienten mit Affektlabilität und Reizbarkeit durchaus erwünscht und hilfreich.

Falls sich jedoch die Sedierung störend bemerkbar macht, sollte versucht werden, den Patienten auf Tetrabenazin einzustellen. Dieses Präparat von Hoffmann-LaRoche zählt in England zu den Mitteln der ersten Wahl, wird in der Regel ebenfalls gut vertragen in einem Dosisbereich von 3x 25 bis 3x 75 mg pro Tag. Als ernste Nebenwirkung ist die Entwicklung einer Depression im Auge zu behalten, insbesondere dann, wenn der Patient von vornherein zu depressiven Verstimmungen neigt.

Riluzol, dessen neuroprotektive Wirkung derzeit in einer europäischen Multi-Center-Studie untersucht wird, wird von Huntington-Patienten gut vertragen (119) und zeigt initial eine Chorea-dämpfende Wirkung, die nach 12 Monaten nicht mehr nachweisbar war, jedoch zeigten die mit Riluzol behandelten Huntington-Patienten eine Verbesserung im Zahlen-Symbol-Test (128).

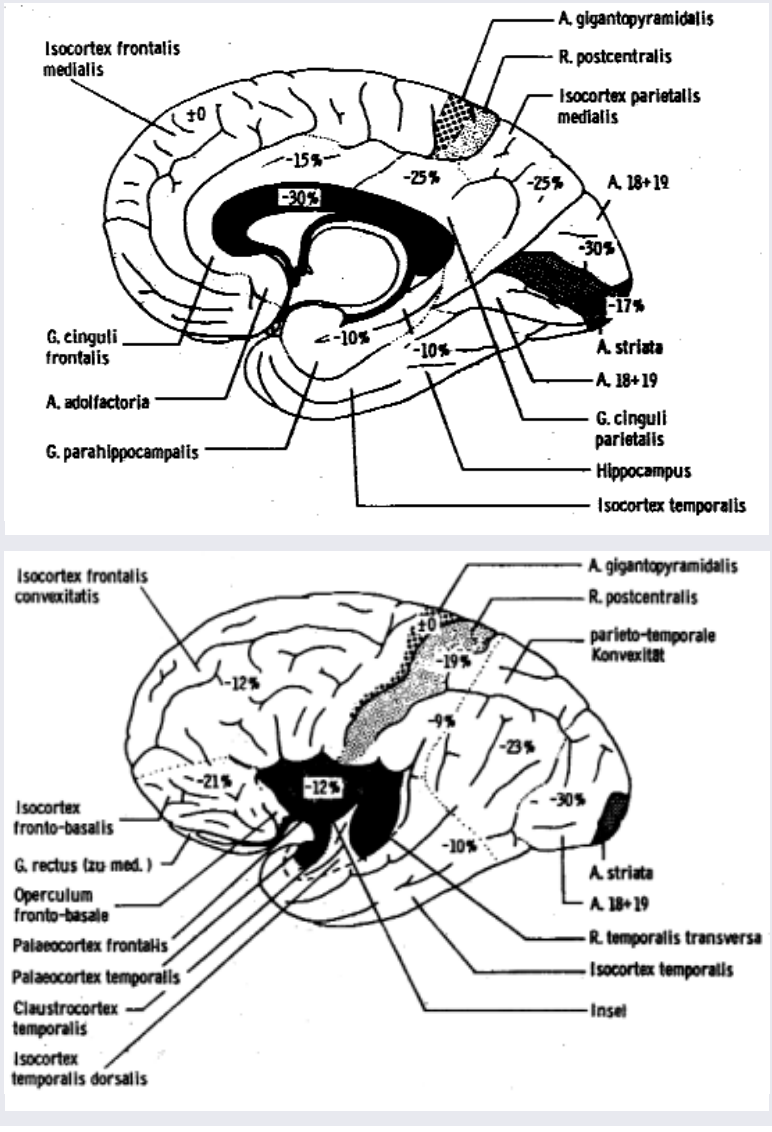
Die Behandlung der Chorea mit der den GABA-Abbau hemmenden Substanz Isoniazid hat sich nicht bewährt. Den im Einzelfall zu beobachtenden positiven Effekte bei einigen Patienten stehen ernste Nebenwirkungen gegenüber, sodass auf diese Therapie verzichtet werden sollte.

Die Behandlung der Brady-/Hypokinese

Die Westphal-Variante der Huntington-Krankheit macht zur Milderung der parkinsonistischen Symptomatik manchmal den Einsatz von dopaminergen Substanzen bei einer möglichst niedrigen Dosierung erforderlich, was aber eine engmaschige Überwachung des Patienten notwendig macht.

Positive Effekte sahen wir bei unseren Patienten mit Westphal-Variante durch niedrige Dosen (2x 10 mg) Memantine.

Abb. 4 Hirnatrophie



Am wichtigsten ist aber die physiotherapeutische Behandlung.

Die Behandlung von Unruhe und Angst

Als Zusatzmedikation zu den o. g. Medikamenten hat sich der Einsatz von Benzodiazepinen bewährt, insbesondere wenn der Patient über innere Unruhe und Angst klagt. Diese Medikamente dürfen bei Huntington-Kranken auch über längere Zeit gegeben werden; mit der Entwicklung einer Sucht mit Dosissteigerung und Abhängigkeit ist nicht zu rechnen. Um Entzugssymptome nicht zu provozieren, sollten Benzodiazepine ausschleichend abgesetzt werden.

Sehr hilfreich sind eine verständnisvolle, stützende und schützende Umgebung und ein strukturierter Tages-/Wochenablauf.

Die Behandlung der Schlafstörungen

Schlafstörungen sind bei Huntington-Patienten häufig zu beobachten. Ein gestörter Tag/Nacht-Rhythmus zwingt zum therapeutischen Handeln. Hier hat sich der Einsatz von Benzodiazepinen bewährt. Im Allgemeinen sollten kurzwirksame Benzodiazepine zum Einsatz kommen, bei hartnäckigen Durchschlafstörungen hat sich Flunitrazepam bewährt. Falls Benzodiazepine schon als Tagesarznei zum Einsatz kommen, sollten sie nicht auch als Nachtarznei gegeben werden. Dann sollten Imidazopyridine, z.B. Zolpidem, verordnet werden. Als Alternative werden Chloraldurat und Paraldehyd empfohlen. Ein festes „Einschlaf-Ritual“ ist hilfreich.

Die Behandlung der Depression

Finden sich beim Patienten deutliche Hinweise auf eine Depression, sollte er unbedingt antidepressiv behandelt werden. Dabei ist aber vor dem Einsatz der klassischen tri- und tetrazyklischen Antidepressiva zu warnen, da diese alle einen mehr oder weniger starken anticholinergen und katecholaminergen Wirkungsmechanismus haben. Da bei Chorea im Gehirn ein Mangel an Azetylcholin und ein funktioneller Überschuss an Dopamin im Bereich des Striatums nachgewiesen werden konnten, ist es gut verständlich, dass diese klassischen Antidepressiva die Chorea verstärken (142) bzw. bei Risikopersonen auslösen können. Auch können Wahnvorstellungen und Halluzinationen ausgelöst werden. Bei den von uns betreuten depressiven Huntington-Patienten hat sich der Einsatz des D_2-Rezeptoren blockierenden Sulpirid (Dogmatil®) bei Tagesdosen zwischen 400 und 600 mg bewährt, auch wenn es sich um Depressionen mit Suizidalität gehandelt hat. Gleichzeitig wird durch Sulpirid die Chorea gemildert. Sollte sich unter Sulpirid-Therapie die Depression nach 4–8 Wochen nicht gebessert haben, sollte man ein modernes Antidepressivum mit serotonerger Wirkung einsetzen. Erst wenn auch dadurch keine Verbesserung der Stimmung zu erzielen ist, sollte man auf klassische Antidepressiva unter der gleichzeitigen Gabe eines Neuroleptikums, z. B. Thioridazin (Melleril®) in einer Dosierung von 3x 50 mg oder mehr pro Tag zurückgreifen.

Die Behandlung von Affektlabilität, Aggressivität und Wahnvorstellungen

Zeigen sich bei Patienten erhebliche Stimmungsschwankungen mit der Neigung zu aggressiven Ausbrüchen oder ist es zu einer Entwicklung von Wahnvorstellungen und -wahrnehmungen etc. gekommen, sollten die Patienten mit atypischen Neuroleptika behandelt werden in einer ausreichenden Dosierung und über einen ausreichend langen Zeitraum.

Über Buspiron liegen mehrere positive Case-Reports zur Behandlung von Aggressivität vor (14, 25, 44). Auch Sertralin kann bei Aggressivität hilfreich sein (114).

Alle diese o. g. Medikamente sollten nur von einem Nervenarzt verordnet werden, der den Patienten regelmäßig sieht. Die Medikamente können auch einmal einen ungünstigen Einfluss auf die Symptomatik haben, insbesondere können sich Schlucken, Sprechen und Gehen verschlechtern. In Absprache mit dem behandelnden Arzt sollte dann eine medikamentöse Neueinstellung erfolgen.

Die übende und aktivierende Behandlung des Kranken

Neben der medikamentösen Therapie hat sich als gleichbedeutend wichtig eine umfassende physio-, ergo-, sozio- und psychotherapeutische sowie logopädische Behandlung der Patienten erwiesen (137).

Die Patienten sollten zur regelmäßigen Physiotherapie angehalten werden, wobei ein speziell auf die Bedürfnisse des Patienten abgestelltes Übungsprogramm mit dem Physiotherapeuten erarbeitet werden sollte, das dann später vom Patienten und seinen Angehörigen gemeinsam weiter trainiert werden kann. Bäder und Massagen haben oft einen günstigen Einfluss auf die Gesamtsituation des Patienten. Sprechschwierigkeiten lassen sich am ehesten durch ein gezieltes logopädisches Training beeinflussen. Die Behandlung soll schon bei leichten Sprechstörungen erfolgen. Durch sie lassen sich auch Schluckstörungen bessern. Hier hat sich die fazio-orale-Trakt-Therapie (FOT) bewährt. Da erfahrungsgemäß lange Wartezeiten für eine logopädische Behandlung in Kauf genommen werden müssen, sollte man sich frühzeitig um eine solche Behandlung bemühen.

Wichtig ist auch eine sinnvolle Beschäftigung der Patienten während des Tages; sie sollten daher möglichst lange in ihrem bisherigen Arbeitsumfeld belassen werden und nach dem Ausscheiden aus dem Arbeitsprozess einer sinnvollen, Freude bereitenden Beschäftigung zugeführt werden. Hier kann die Ergotherapie wichtige Hilfe leisten, sei es durch den gezielten Einsatz von Hilfsmitteln am Arbeitsplatz oder zuhause, sei es durch gezieltes Training manueller Fähigkeiten oder die Anleitung zu neuen z.B. kreativen Tätigkeiten.

Ein regelmäßiges Hirnleistungstraining hat sich bei der Huntington-Krankheit ebenfalls bewährt. Es gibt diverse Materialien, um Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Konzentration und geistige Flexibilität zu trainieren. Das Programm sollte mit einem Ergotherapeuten oder Neuropsychologen zusammengestellt werden.

Besonders wirksam lässt sich das Gehirn mittels Computer-gestützter Verfahren trainieren (82). Sehr wirksam ist die Vermittlung kompensatorischer Strategien, z.B. Gebrauch eines Organizers oder Notizbuches, und die Anpassung des Umfeldes an den veränderten Zustand des Patienten.

Auch sollte der Patient angehalten werden, Entspannungstechniken wie z.B. das autogene Training oder die progressive Muskelrelaxation zu erlernen. Diese Empfehlung gilt in gleichem Maße auch für die oft sehr gestressten Lebenspartner der Erkrankten. In späteren Erkrankungsstadien kann bei Huntington-Kranken noch das Atem-Feedback zum Einsatz kommen.

Patienten sollten außerdem in regelmäßigem Turnus an einer Rehabilitationsmaßnahme in einer neurologisch ausgerichteten Rehabilitationsklinik teilnehmen. Dies kann auch zur wichtigen Entlastung der betreuenden Angehörigen beitragen. Sehr bewährt haben sich in letzter Zeit Reha-Maßnahmen in neurologischen Tageskliniken, da hier die Therapie ganz individuell auf Erhalt des Arbeitsplatzes und/oder die Probleme zuhause abgestellt werden kann. Oft sind Huntington-Kranke auch zu keiner anderen Maßnahme zu bewegen.

Ernährung

Auch die richtige Ernährung des Chorea-Patienten ist wichtig. Huntington-Patienten dürfen nicht an Gewicht verlieren. Ein gutes Körpergewicht verbessert die Prognose (97), Gewichtsverlust bewirkt oft eine Verschlechterung des Befundes. Die Patienten haben einen erhöhten Grundumsatz (109). An erster Stelle steht eine ausreichende Kalorienzufuhr. Besonders bei untergewichtigen Patienten sind daher manchmal fünf bis sechs kohlehydratreiche, hochkalorische Mahlzeiten pro Tag (bis zu 4000 kCal pro Tag) notwendig, um das Gewicht zu normalisieren. Das Körpergewicht sollte wöchentlich kontrolliert werden und nicht unter dem Normalgewicht liegen. Ein leichtes Übergewicht (Faustregel: Körperlänge – 100 = empfohlenes Körpergewicht) wirkt sich bei vielen Patienten nicht nur günstig auf die Chorea aus, sondern auch auf die Prognose (s.o).

Die Hauptmahlzeiten sollten im Sinne einer Vollwertkost ausgewogen, kohlehydrat-, mineral-, vitamin- und ballaststoffreich sein. Dazu empfiehlt es sich, süße Zwischenmahlzeiten zu geben. Zwei Drittel aller Huntington-Patienten haben ein großes Bedürfnis nach Süßigkeiten, dem man großzügig stattgeben sollte. Es hat sich gezeigt, dass ein höheres Zuckerangebot bei Chorea-Kranken den Zuckereinstrom ins Gehirn verbessert.

Die Nahrungsmittel sollten so gewählt werden, dass der Patient sie gerne isst und sie ohne Schwierigkeiten schlucken kann. Bei Schluckschwierigkeiten haben sich Speisen mit breiiger und Getränke mit dickflüssiger Konsistenz bewährt. Krümelige und zu dünnflüssige Nahrungsmittel sollten vermieden werden. Bei Schluckstörungen ist fazioorale Trakt-Therapie (s.o.) oft segensreich, sie sollte frühzeitig zum Einsatz kommen. Nicht zu lange sollte bei drohender Kachexie mit dem Anlegen einer perkutanen Magensonde gewartet werden.

Der Patient sollte auch mit den Genussgiften Nikotin und Koffein äußerst sparsam umgehen. Kaffee darf keinesfalls gleichzeitig zur Medikamenteneinnahme getrunken werden, da er die Wirkung der Medikamente vermindern kann. Auf Alkohol sollte weitgehend verzichtet werden, da er die Symptomatik verstärkt.

Die psychologische Behandlung

In die Therapieüberlegungen muss auch die gesamte Lebenssituation des Patienten miteinbezogen werden. Probleme im Familien- oder Arbeitsbereich müssen rechtzeitig erkannt und bearbeitet werden. Hier ist stützende Psychotherapie für die gesamte Familie angezeigt und oft der Einsatz eines Sozialarbeiters notwendig.

Das wichtigste psychotherapeutische Moment der Behandlung ist die Akzeptanz und Bewältigung der Erkrankung durch den Patienten und seine Familie. Dies gelingt umso besser, je früher die richtige Diagnose gestellt wird und die Probleme des Erkrankten und der Familie noch minimal sind. Als wesentlichstes Moment für eine positive Bewältigung der Problematik haben sich ein engagierter Einsatz des behandelnden Arztes für den Patienten und seine Familie sowie der Kontakt zur Selbsthilfeorganisation Deutsche Huntington-Hilfe, Duisburg, Telefon (0203-22915, bewährt.

Es gibt also guten Grund auf Seiten der Ärzte, den therapeutischen Nihilismus und Fatalismus aufzugeben und die guten Behandlungsmöglichkeiten der Huntington-Krankheit zum Wohl der Patienten einzusetzen.

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei den über 900 Huntington-Familien, die so zahlreich an den dieser Arbeit zugrundeliegenden Forschungsprojekten teilgenommen haben, bei den beteiligten Instituten und Universitäten für die großzügige Unterstützung und Kooperation. Gefördert wurde diese Arbeit in Teilen vom Ministerium für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen.

Literatur beim Verfasser

Korrespondenzadresse:
Dr. Herwig Lange
NTC Köln
Turiner Str. 2
50668 Köln