

Vom Gen zur Klinik

Die Huntington-Krankheit

Jean-Marc Good^a, Jean-Marc Burgunder^b, Christian Wider^a^a Département des Neurosciences Cliniques, Service de Neurologie, CHUV, Lausanne^b Schweizerisches Huntington Zentrum, Siloah, Gümligen, und Departement Neurologie, Universität Bern, Bern

Die Huntington-Krankheit äussert sich in Bewegungsstörungen, psychiatrischen Symptomen und kognitiven Beeinträchtigungen. Anhand eines Gentests kann die Diagnose bestätigt aber auch die zukünftige Krankheitsentwicklung bei gesunden Merkmalsträgern vorhergesagt werden. Dies wirft jedoch ethische und psychologische Fragen auf, die detailliert besprochen werden müssen. Die Aussichten auf neuroprotektive Behandlungen sind vielversprechend.

Einleitung

Die Huntington-Krankheit (HK) ist eine neurologische Erbkrankheit, von der in der Schweiz ca. 400–600 Personen betroffen sind. Auch wenn die Erkrankung bereits im 19. Jahrhundert vom amerikanischen Arzt George Huntington beschrieben wurde, konnte die dafür verantwortliche genetische Anomalie erst im Jahr 1993 nachgewiesen werden. Dank dieses Fortschritts in der Genforschung kann die Diagnose der HK in der klinischen Praxis heute mit hoher Sicherheit bestätigt werden. Dies ist eine heikle Angelegenheit, die einer psychologischen Begleitung und genetischen Beratung durch ein Spezialistenteam bedarf, insbesondere, wenn anhand des Tests Aussagen über die Krankheitsentwicklung getroffen werden sollen. Die HK tritt meist im Erwachsenenalter auf und geht mit kognitiven Beeinträchtigungen, psychiatrischen Störungen sowie einer Bewegungsstörung einher, die der Krankheit ihren ursprünglichen Namen (Chorea = Tanz) verliehen hat. Trotz guter Kenntnisse der genetischen Ursachen existiert noch keine neuroprotektive Therapie. Die Behandlung erfolgt symptomatisch und beinhaltet eine gemeinsame Betreuung durch ein multidisziplinäres Team.

Geschichte und Epidemiologie

Im Mittelalter galten Personen mit Chorea als von Dämonen besessen, und es ist wahrscheinlich, dass einige der Frauen, die während der Hexenprozesse von Salem im 17. Jahrhundert hingerichtet wurden, an der HK litten. Zwei Jahrhunderte später wurde das Krankheitsbild fast in derselben Region der USA von George Huntington beschrieben und aufgrund der Vererbbarkeit und des späten Beginns von anderen Choreaarten abgegrenzt. Entgegen seiner damaligen Ansicht tritt die HK in zahl-



reichen Regionen weltweit in nicht unerheblichem Masse auf. In der Schweiz wird ihre Prävalenz nach älteren Daten auf 1:20 000 geschätzt und liegt damit geringfügig unter der in Europa, jedoch über der auf dem afrikanischen oder asiatischen Kontinent [1]. In der Nähe des Maracaibo-Sees in Venezuela ist etwa jeder Zweihundertste von der HK betroffen. Anhand von Forschungen über diese Population konnte im Jahr 1983 die für die Erkrankung verantwortliche genetische Anomalie auf Chromosom 4 nachgewiesen werden [2]. Zehn Jahre später wurde das dazugehörige Gen identifiziert [3]. Infolgedessen konnte ein diagnostischer Gentest entwickelt werden. Trotz eines besseren Verständnisses der Pathogenese und der Entwicklung



Jean-Marc Good

von Mausmodellen der HK über die letzten Jahrzehnte gibt es noch immer keine Behandlung, die das Voranschreiten der Erkrankung aufhält.

Genetik und Pathophysiologie

Die HK wird durch eine heterozygote (selten homozygote) abnormal lange CAG-Trinukleotidexpansion (CAG codiert für Glutamin) im Huntingtin-Gen verursacht (in der erstmaligen Beschreibung auch *IT15, interesting transcript 15*, genannt) [3]. Die Erkrankung wird autosomal-dominant vererbt, weshalb das Vererbungsrisiko auf die Nachkommen 50% beträgt. Wie bei mehreren

Krankheiten mit Polyglutamin-Expansion hängt das Erkrankungsalter bei der HK teilweise von der Anzahl der Repeats ab [4]. Bei 36–39 Repeats liegt keine vollständige Penetranz vor und die Krankheit bricht nicht bei allen Merkmalsträgern aus. Bei Personen mit 40 oder mehr Repeats ist die Entwicklung von Symptomen üblicherweise im Erwachsenenalter sicher. Die juvenile Form besteht bei Genträgern mit über 60 Triplets. Diese Patienten haben das mutierte Allel häufig von ihrem Vater geerbt, bei dem aufgrund von Amplifikation die Repeatanzahl anstieg (Phänomen der Antizipation). Die Zunahme der Repeats ist durch eine Instabilität der entsprechenden Genregion während der Meiose bedingt [5]. Bei der HK handelt es sich in den meisten Fällen um eine vererbte Erkrankung, bei Kindern von männlichen Genträgern mit 27–35 Repeats können jedoch auch Neumutationen auftreten [7].

Die Degeneration findet vor allem im zentralen Nervensystem statt. Von der neuronalen Störung sind hauptsächlich das Striatum [8] und insbesondere die mittelgrossen Neuronen betroffen, die über die indirekte Bahn an der Bewegungskontrolle beteiligt sind. Dies erklärt die hyperkinetische Ausprägung der motorischen Störung (Chorea) im Frühstadium der HK. Auch in anderen Hirnbereichen, wie zum Beispiel dem Cortex, kommt es zum Neuronenverlust [9]. Das Huntingtin-Protein ist an zahlreichen Zellfunktionen beteiligt, und die Mechanismen, die den Neuronenverlust bewirken, sind komplex [10]. Mutierte Proteinfragmente bilden die krankheitstypischen Verklumpungen in Zellkernen und Zytoplasma der Neuronen, deren Rolle in der Pathogenese jedoch umstritten ist [11].

Klinische Präsentation

Zu den klinischen Anzeichen gehören motorische, kognitive und psychiatrische Störungen, die nach und nach bis zum Tod des Patienten voranschreiten [12]. Das Durchschnittsalter beim Ausbruch der Erkrankung beträgt 35–44 Jahre und die mittlere Überlebensdauer 15–18 Jahre nach Auftreten der ersten Symptome [13]. Obwohl den Bewegungsstörungen kognitive Störungen und Verhaltensänderungen vorausgehen können [14, 15], gilt erst das Auftreten der typischen motorischen Anzeichen als Krankheitsbeginn. Die *Unified Huntington Disease Rating Scale* ist die für die klinische Evaluation und Betreuung der Patienten am häufigsten verwendete Skala [16]. In Tabelle 1 sind die klinischen Anzeichen und symptomatischen Behandlungen der HK zusammengefasst.

Die Bewegungsstörungen umfassen eine komplexe Kombination hyper- und hypokinetischer Störungen, die von Patient zu Patient sowie entsprechend des

Tabelle 1: Zusammenfassung der verschiedenen klinischen Anzeichen der Huntington-Krankheit und der symptomatischen Behandlungen.

	Klinische Anzeichen der HK	Symptomatische Behandlungen	
Motorische Störungen	Frühstadium	Choreatische Bewegungen	– Neuroleptika (Risperidon, Olanzapin, Aripiprazol usw.), Tetrabenazin (Behandlung 2. Wahl) – Zerebrale Tiefenstimulation (experimentell)
		Bradykinesie und Bewegungsarmut	Physiotherapie
		Verlangsamte Augenbewegungen	
	Spätstadium	Dysphagie und Dysarthrie	Logopädie, Anpassung der Nahrungskonsistenz, PEG
		Dystonien	Benzodiazepine, Muskelrelaxanzien
		Gang- und Gleichgewichtsstörungen Akinetisch-rigides Syndrom	Physiotherapie
Kognitiver Abbau	Gestörte Entscheidungs- und Planungsfähigkeit	Keine anerkannte Behandlung	
	Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen		
	Enthemmtes Verhalten		
	Motorische Impersistenz		
	Gedächtnisstörungen (Erinnerungsvermögen)		
Psychiatrische Störungen	Erregbarkeit, Aggressivität	– Neuroleptika oder SSRI (bei Erregbarkeit mit Angstzuständen oder Depression) – Verhaltenstherapie	
	Angstzustände	Gemäss allgemeinen Behandlungsrichtlinien (Benzodiazepine usw.)	
	Apathie		
	Depression	Gemäss allgemeinen Behandlungsrichtlinien (Antidepressiva usw.)	
	Obsessive Zwangsstörungen	SSRI und Verhaltenstherapie	
	Psychiatrische Störungen	Gemäss allgemeinen Behandlungsrichtlinien (Neuroleptika usw.)	
	Halluzinationen	Gemäss allgemeinen Behandlungsrichtlinien (Neuroleptika usw.)	
Sons-tige	Unterernährung, Kachexie	Hyperkalorische Ernährung, Logopädie	

SSRI = Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Krankheitsverlaufs variieren. Die Chorea, plötzliche einsetzende, unwillkürliche und arrhythmische Bewegungen, ist das bekannteste Symptom, das in der Mehrheit der Fälle auf die HK hinweist. Die choreatischen Bewegungen sind, je nach Patient, an Gliedmassen, Rumpf oder Gesicht zu beobachten [17]. Dabei handelt es sich um ein Frühzeichen, das sich in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien meist abschwächt. Auch Bradykinese und Bewegungsarmut können zu Beginn der Krankheit auftreten und entwickeln sich häufig zu einem akinetisch-rigiden Syndrom. Die gestörte Bewegungskontrolle wirkt sich im Frühstadium auf die Augenbeweglichkeit aus [18]. Die Beeinträchtigung der Rachen- und Kehlkopfmuskulatur, die zu Beginn der Krankheit im Allgemeinen weniger auffällig ist, kann zu Dysarthrie und Dysphagie führen. In den fortgeschrittenen Stadien kommt es häufig zu Dystonien. Gang und Gleichgewicht werden mit dem Fortschreiten der Krankheit zunehmend unsicherer. Schliesslich gibt es die atypische Präsentation der juvenilen HK (Ausbruch vor dem 20. Altersjahr), die sich in Form von epileptischen Anfällen, Myoklonien, Kleinhirnsyndrom und Parkinsonismus ohne Chorea äussern kann [19].

Bei den kognitiven Abbauprozessen handelt es sich um eine frontal-subkortikale Demenzform mit einer Störung der exekutiven Funktionen [20]. Typischerweise ist eine gestörte Entscheidungs- und Planungsfähigkeit mit Aufmerksamkeitsstörungen festzustellen. Im Gegensatz zur Demenz vom Alzheimer-Typ sind die Gedächtnisprobleme häufig geringer ausgeprägt und hängen eher mit einer Beeinträchtigung des Erinnerungsvermögens als der Enkodierung oder Informationserhalts zusammen [21]. Möglicherweise zeigen die Patienten enthemmtes Verhalten. Im Gegensatz zu den progressiven motorischen und kognitiven Beeinträchtigungen ist die Intensität der psychiatrischen Symptome unabhängig vom Krankheitsstadium [22]. Die häufigsten Manifestationen sind Depressionen, Erregbarkeit und

Angstzustände mit einer Prävalenz von fast 50%. Auch obsessive Zwangs- und psychotische Störungen sind üblich [23]. Zudem ist bei erkrankten und gesunden Genträgern die Suizidrate erhöht [24, 25].

Schliesslich kann bei Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium Gewichtsverlust mit Kachexie auftreten. Dies ist einerseits auf die Dysphagie und den erhöhten Energieverbrauch aufgrund der Chorea, andererseits auf Veränderungen des Zellstoffwechsels zurückzuführen [26].

Diagnostik und Gentest

Der HK-Verdacht gründet auf den entsprechenden klinischen Anzeichen und einer positiven Familienanamnese. In Tabelle 2 sind die klinischen Anzeichen (Aufzählung nicht vollständig) aufgeführt, die den Verdacht auf die HK nahelegen. Es wird empfohlen, die Patienten zur Diagnostik und genetischen Beratung sowie zur weiteren Behandlung der HK in ein entsprechendes Fachzentrum zu überweisen. In seltenen Fällen findet sich bei Patienten mit genetisch nachgewiesener HK eine negative Familienanamnese. Dies kann durch eine nicht-leibliche Vaterschaft, einen Diagnosefehler bei einem Elternteil, den Tod vor Symptombeginn oder eine Neumutation bedingt sein [27]. Dank des Gentests kann die HK-Diagnose mit hoher Sicherheit bestätigt werden [28]. Bildgebende Verfahren zur Darstellung des Gehirns haben einen geringen diagnostischen Wert, können jedoch bei Verdacht auf eine andere assoziierte Erkrankung sinnvoll sein. Die offensichtlichste, im MRT und CT sichtbare Hirnanomalie ist eine Striatumatrophy, insbesondere im Bereich des Nucleus caudatus [29]. Des Weiteren können bestimmte nuklearmedizinische Techniken eingesetzt werden. So ist bei erkrankten Personen mittels Fluordesoxyglukose-PET ein verminderter Glukosestoffwechsel nachweisbar [30].

Tabelle 2: Wichtige Anzeichen, die Allgemeinärzte auf die Huntington-Krankheit hinweisen können.

Anamnese	Das Vorkommen der Huntington-Krankheit in der Familienanamnese.
	Bewegungsstörungen der oberen Extremitäten, Gehprobleme, Stürze. Häufig kaum Beschwerden des Patienten bezüglich der Chorea (Bedeutung der Fremdanamnese).
	Exekutive kognitive Störungen: Planungsfähigkeit, Entscheidungsfähigkeit, Aufmerksamkeit usw. Führen häufig zu beruflichen Problemen, Kündigungen.
	Psychiatrische Störungen: Typischerweise Erregbarkeit/Aggressivität, Angstzustände, Depression, obsessive Zwangsstörungen und Apathie.
Klinische Untersuchung	Choreatische Bewegungen (plötzlich einsetzend, unwillkürlich) von Gesicht, Rumpf oder Gliedmassen mit langsam progredientem Verlauf.
	Bradykinese, Bewegungsarmut oder Irregularität der willkürlichen Bewegungen, z.B. bei Tests zur Bewegungsfähigkeit der oberen Gliedmassen («Finger-Tapping-Test» usw.).
	Verringerte Punktzahl auf kognitiven Skalen. Veränderte motorische Sequenzen (z.B. Faust-, Kante-, Flachhandsequenzen) weisen auf gestörte exekutive Funktionen hin.

Wenn das Krankheitsbild atypisch ist oder der Gentest negativ ausfällt, sind andere Ätiologien zu erwägen [31]. Zu den häufigsten erworbenen Ursachen von Chorea zählen medikamenteninduzierte Spätdyskinesien. Schlaganfälle in den Basalganglien und Neuro-Lupus sind nach wie vor selten. Laut einer aktuellen Studie sind Mutationen im *C9ORF72*-Gen die häufigste Ursache für Phänokopien der HK [32]. Auch bei bestimmten spinocerebellären Ataxien, insbesondere den Typen 3 und 17, Ataxien mit okulomotorischer Apraxie Typ 1 und 2 sowie der in Asien häufig vorkommenden *dentato-rubro-pallido-luysian atrophy* (DRPLA) kann eine Chorea auftreten. Bestimmte genetische Störungen mit HK-ähnlichem Erscheinungsbild werden «Huntington-Disease-like»-(HDL-)Syndrome genannt. Zu diesen gehören HDL-1, eine genetische Form der Prionenerkrankung [33], und HDL-2, deren klinisches Bild der HK ähnelt, von der jedoch hauptsächlich afrikanischstämmige Personen betroffen sind [34]. Neuroakanthozytosen, insbesondere die Chorea-Akanthozytose und das McLeod-Syndrom, sind seltene Erkrankungen, die unter anderem zu einer Chorea und kognitiven Störungen führen und daher der HK ähneln können. Des Weiteren ist noch die behandelbare Wilson-Krankheit auszuschliessen.

Bei gesunden Erwachsenen mit HK-Risiko kann ein prädiktiver Gentest durchgeführt werden [35, 36]. Ein positives Ergebnis kann bedeutende Auswirkungen auf die Psyche der getesteten Person haben. Daher muss die Verordnung eines solchen Tests durch ein interdisziplinäres Team erfolgen, das den Patienten vor seiner Entscheidung vollumfänglich aufklärt und ihn während des Testverfahrens betreut. Dabei ist wichtig, die Motivation des Patienten für die Durchführung des Gentests nachvollziehen zu können (z.B. Kinderwunsch, Berufswahl usw.) und sicherzustellen, dass er in seiner Entscheidung nicht von anderen beeinflusst wurde. In bestimmten Fällen, insbesondere bei psychiatrischen Komorbiditäten und Suizidrisiko, kann es angezeigt sein, von einem Gentest abzuraten [37] oder vorzuschlagen, damit abzuwarten. Bei Risikoschwangerschaften ist auch eine pränatale Diagnostik möglich.

Therapie

Bis dato gibt es keine Behandlung, die das Fortschreiten der HK aufhalten kann. Die Behandlung erfolgt durch ein multidisziplinäres Team symptomatisch, mit dem Ziel, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern, wie beispielsweise in einer Einrichtung wie dem *Schweizerischen Huntington Zentrum*.

Die Chorea kann durch eine medikamentöse Behandlung gelindert werden [38]. Als Therapie erster Wahl

wird der Einsatz von Neuroleptika wie Risperidon, Olanzapin, Aripiprazol oder Tiaprid empfohlen [39]. Da es keine Studie gibt, welche die Überlegenheit eines bestimmten Medikaments nachweist, bleibt die Wahl dem behandelnden Arzt überlassen. Die Behandlung wird in geringer Dosierung begonnen, wobei stets auf Nebenwirkungen, insbesondere den bei vielen Medikamenten auftretenden Parkinsonismus, zu achten ist. Bei schwerer Chorea kann Tetrabenazin, ein zentral wirksamer dopaminverarmender Wirkstoff, eingesetzt werden. Dabei handelt es sich um das einzige von der amerikanischen *Food and Drug Administration* (FDA) zugelassene Medikament zur Behandlung der Chorea bei HK. Aufgrund dessen wird von einigen Fachärzten die Verordnung von Tetrabenazin als Behandlung erster Wahl empfohlen, jedoch in der Schweiz nur als Behandlung zweiter Wahl infolge einer Verordnung durch einen spezialisierten Neurologen von der Krankenversicherung übernommen [39]. Bei Depressionen, Psychose oder begleitender Aggressivität ist neben Antidepressiva ein Neuroleptikum indiziert, das auf die Chorea und das psychiatrische Problem zugleich wirkt. In fortgeschrittenen Stadien können Muskelrelaxanzien oder Benzodiazepine sinnvoll sein, um die Dystonie zu verringern. Als nichtmedikamentöse Massnahme ist in allen Krankheitsstadien Physiotherapie äusserst empfehlenswert [40]. Auf diese Weise kann zum Beispiel das Gleichgewicht trainiert und so das Sturzrisiko verringert werden. In den Richtlinien des *European Huntington's Disease Network* (EHDN) wird beschrieben, wie die Übungen bestmöglich an die einzelnen Krankheitsstadien angepasst werden können [41]. Bezüglich der Dysphagie kann das Schlucken mittels Evaluation und Beratung durch einen HNO-Facharzt gebessert und die Häufigkeit des Verschluckens verringert werden. Sind diese Massnahmen nicht mehr ausreichend, können durch eine Ernährung mittels perkutaner endoskopischer Gastrostomie (PEG) Komplikationen wie bronchiale Aspiration und Erstickten verhindert werden. Die Indikationsstellung für diesen Eingriff sollte jedoch mit Vorsicht und erst nach einem Gespräch mit dem Patienten und seiner Familie erfolgen, in dem die Wünsche für die aktuelle Phase und die Vorstellungen für das Lebensende besprochen werden.

Für die Behandlung der kognitiven Störungen bei der HK gibt es keine anerkannte Therapie. Im Rahmen der medizinischen Betreuung wird häufig eine neuropsychologische Evaluation angeboten, die sich zur Rechtfertigung beruflicher Anpassungen oder von Rentenansprüchen als sinnvoll erweisen kann. Anhand dieser kann auch eine gute Einschätzung der Fahrtauglichkeit erfolgen [42]. Über dieses Thema sollte mit dem Patienten und seiner Familie so früh wie möglich ge-

Korrespondenz:
Dr. med. Christian Wider
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
CHUV BH10, Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
christian.wider[at]chuv.ch

sprochen werden, um Unfällen vorzubeugen. Wenn eine Einschätzung schwierig ist oder Patient und Arzt sich uneinig sind, kann ein Fahrtauglichkeitstest die notwendige Klarheit verschaffen. Aufgrund fehlender HK-spezifischer Studien erfolgt die Behandlung der psychiatrischen Störungen häufig entsprechend den allgemeinen Richtlinien. Eine Studie, die Facharztmeinungen untersucht hat, empfiehlt bei mit der HK assoziierten obsessiven Zwangsstörungen die Verordnung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) in Kombination mit einer Verhaltenstherapie [43]. Bei aggressivem Verhalten werden Neuroleptika und Verhaltenstherapie empfohlen. Bei Erregbarkeit mit Angstzuständen oder Depression sind hingegen SSRI das Mittel der Wahl [44].

Das Wichtigste für die Praxis

Die HK ist eine degenerative, autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit motorischen, kognitiven und psychiatrischen Störungen. Sie wird durch eine abnormal lange CAG-Trinukleotidexpansion im Huntingtin-Gen (>35 Repeats) verursacht. Das Alter des Krankheitsbeginns hängt teilweise von der Anzahl dieser Repeats ab. Der HK-Verdacht gründet auf den entsprechenden klinischen Anzeichen und einer positiven Familienanamnese. Dabei können choreatische Bewegungen, aber auch Bewegungsarmut sowie die Irregularität willkürlicher Bewegungen als diagnostische Hinweise dienen. In fortgeschrittenen Stadien treten häufig Gang- und Gleichgewichtsstörungen auf. Die kognitiven Beeinträchtigungen betreffen hauptsächlich die exekutiven Funktionen, und die charakteristischsten psychiatrischen Störungen sind Erregbarkeit/Aggressivität, Angstzustände, Depression, Apathie und obsessive Zwangsstörungen. Es wird empfohlen, Patienten mit HK-Verdacht zur Diagnostik und genetischen Beratung sowie zur weiteren Behandlung der Krankheit in ein entsprechendes Fachzentrum zu überweisen. Gegen bestimmte motorische (Chorea) und psychiatrische Symptome haben sich mehrere Behandlungen als wirksam erwiesen, jedoch kann keine dieser Therapien das Fortschreiten der Erkrankung aufhalten. Die Patienten sterben zehn bis zwanzig Jahre nach Krankheitsbeginn. Die pathogenetischen Mechanismen, die das Bindeglied zwischen der genetischen Anomalie und der klinischen Präsentation darstellen, werden zunehmend besser verstanden und es konnten neue molekulartherapeutische Ansätze identifiziert werden. Die Fortschritte in der Gentherapie sind dabei perspektivisch besonders vielversprechend.

Zukunftsperspektiven

Bislang konnte das Fortschreiten der Erkrankung durch keinen der bis dato durchgeführten Therapieversuche wirksam gestoppt werden [45]. Das derzeitige Verständnis der an der HK beteiligten molekularen Mechanismen sowie zahlreiche Tiermodelle bieten jedoch gute Voraussetzungen für die Entwicklung zukünftiger Behandlungen. Des Weiteren konnten anhand von grossangelegten Beobachtungsstudien wie Track-HD, Predict-HD, REGISTRY und Enroll-HD der Phänotyp und die Entwicklung der Krankheit aus klinischer, radiologischer und biologischer Sicht genauer untersucht werden [46, 47]. Diese Daten werden für die Suche nach Biomarkern verwendet, die für klinische Studien zur Evaluation der Wirksamkeit neuer Medikamente erforderlich sind [15, 48]. Aktuell werden mehrere experimentelle Behandlungen wie Laquinimod, Pridopidin, Phosphodiesterase-10A-Hemmer und Cysteamin getestet. Von Wild et al. werden zahlreiche potentielle molekulartherapeutische Ansätze beschrieben, die sich in der präklinischen Forschungsphase befinden [49]. Zu diesen zählt zum Beispiel die Gentherapie mittels RNA-Interferenz, die im Departement für Klinische Neurowissenschaften des CHUV in Lausanne entwickelt wird. Dabei werden Nukleotidsequenzen (interferierende RNA) spezifisch verändert, damit sie an die Messenger-RNA des mutierten Huntingtin-Gens binden und seine Proteintranslation stoppen. Sie werden in virale Vektoren eingebaut, mithilfe derer ihr Transport in die Neuronen des Striatums vereinfacht wird. Diese Technik hat in Mausmodellen bereits hervorragende Resultate gezeigt [50–52]; in den kommenden Jahren sind erste klinische Studien geplant. Zudem wird aktuell eine multizentrische Studie zur Behandlung der Bewegungsstörungen mittels zerebraler Tiefenstimulation durchgeführt.

Titelbild

© Mekcar | Dreamstime.com

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag erklärt.

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Literatur / Références

1. Walker, F.O., Huntington's disease. *Lancet*, 2007. 369(9557): p. 218-28.
2. Gusella, J.F., N.S. Wexler, P.M. Conneally, S.L. Naylor, M.A. Anderson, R.E. Tanzi, et al., A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature*, 1983. 306(5940): p. 234-8.
3. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell*, 1993. 72(6): p. 971-83.
4. Langbehn, D.R., R.R. Brinkman, D. Falush, J.S. Paulsen, M.R. Hayden, and G. International Huntington's Disease Collaborative, A new model for prediction of the age of onset and penetrance for Huntington's disease based on CAG length. *Clin Genet*, 2004. 65(4): p. 267-77.
5. Duyao, M., C. Ambrose, R. Myers, A. Novelletto, F. Persichetti, M. Frontali, et al., Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nat Genet*, 1993. 4(4): p. 387-92.
6. Telenius, H., E. Almqvist, B. Kremer, N. Spence, F. Squitieri, K. Nichol, et al., Somatic mosaicism in sperm is associated with intergenerational (CAG)_n changes in Huntington disease. *Hum Mol Genet*, 1995. 4(2): p. 189-95.
7. Hendricks, A.E., J.C. Latourelle, K.L. Lunetta, L.A. Cupples, V. Wheeler, M.E. MacDonald, et al., Estimating the probability of de novo HD cases from transmissions of expanded penetrant CAG alleles in the Huntington disease gene from male carriers of high normal alleles (27-35 CAG). *Am J Med Genet A*, 2009. 149A(7): p. 1375-81.
8. Vonsattel, J.P. and M. DiFiglia, Huntington disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1998. 57(5): p. 369-84.
9. Macdonald, V. and G. Halliday, Pyramidal cell loss in motor cortices in Huntington's disease. *Neurobiol Dis*, 2002. 10(3): p. 378-86.
10. Gil, J.M. and A.C. Rego, Mechanisms of neurodegeneration in Huntington's disease. *Eur J Neurosci*, 2008. 27(11): p. 2803-20.
11. Michalik, A. and C. Van Broeckhoven, Pathogenesis of polyglutamine disorders: aggregation revisited. *Hum Mol Genet*, 2003. 12 Spec No 2: p. R173-86.
12. Dorsey, E.R., C.A. Beck, K. Darwin, P. Nichols, A.F. Brocht, K.M. Biglan, et al., Natural history of Huntington disease. *JAMA Neurol*, 2013. 70(12): p. 1520-30.
13. Harper, B., Huntington disease. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 2005. 98(12): p. 550-550.
14. Tabrizi, S.J., R.I. Scahill, A. Durr, R.A. Roos, B.R. Leavitt, R. Jones, 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. 10(1): p. 31-42.
15. Ross, C.A., E.H. Aylward, E.J. Wild, D.R. Langbehn, J.D. Long, J.H. Warner, et al., Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nat Rev Neurol*, 2014. 10(4): p. 204-16.
16. Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. Huntington Study Group. *Mov Disord*, 1996. 11(2): p. 136-42.
17. McCusker, E.A., D.G. Gunn, E.A. Epping, C.T. Loy, K. Radford, J. Griffith, et al., Unawareness of motor phenoconversion in Huntington disease. *Neurology*, 2013. 81(13): p. 1141-7.
18. Leigh, R.J., S.A. Newman, S.E. Folstein, A.G. Lasker, and B.A. Jensen, Abnormal ocular motor control in Huntington's disease. *Neurology*, 1983. 33(10): p. 1268-75.
19. Nance, M.A. and R.H. Myers, Juvenile onset Huntington's disease--clinical and research perspectives. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 2001. 7(3): p. 153-7.
20. Snowden, J., D. Craufurd, H. Griffiths, J. Thompson, and D. Neary, Longitudinal evaluation of cognitive disorder in Huntington's disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 2001. 7(1): p. 33-44.
21. Pillon, B., B. Deweer, Y. Agid, and B. Dubois, Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases. *Arch Neurol*, 1993. 50(4): p. 374-9.
22. Anderson, K.E. and K.S. Marder, An overview of psychiatric symptoms in Huntington's disease. *Curr Psychiatry Rep*, 2001. 3(5): p. 379-88.
23. van Duijn, E., E.M. Kingma, and R.C. van der Mast, Psychopathology in verified Huntington's disease gene carriers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2007. 19(4): p. 441-8.
24. Wetzel, H.H., C.R. Gehl, L. Dellefave-Castillo, J.F. Schiffman, K.M. Shannon, J.S. Paulsen, et al., Suicidal ideation in Huntington disease: the role of comorbidity. *Psychiatry Res*, 2011. 188(3): p. 372-6.
25. Hubers, A.A., N. Reedecker, E.J. Giltay, R.A. Roos, E. van Duijn, and R.C. van der Mast, Suicidality in Huntington's disease. *J Affect Disord*, 2012. 136(3): p. 550-7.
26. Duan, W., M. Jiang, and J. Jin, Metabolism in HD: still a relevant mechanism? *Mov Disord*, 2014. 29(11): p. 1366-74.
27. Siesling, S., M. Vegter-van de Vlis, M. Losekoot, R.D. Belfroid, J.A. Maat-Kievit, H.P. Kremer, et al., Family history and DNA analysis in patients with suspected Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000. 69(1): p. 54-9.
28. Kremer, B., P. Goldberg, S.E. Andrew, J. Theilmann, H. Telenius, J. Zeisler, et al., A worldwide study of the Huntington's disease mutation. The sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. *N Engl J Med*, 1994. 330(20): p. 1401-6.
29. Aylward, E.H., B.F. Sparks, K.M. Field, V. Yallapragada, B.D. Shpritz, A. Rosenblatt, et al., Onset and rate of striatal atrophy in preclinical Huntington disease. *Neurology*, 2004. 63(1): p. 66-72.
30. Feigin, A., K.L. Leenders, J.R. Moeller, J. Missimer, G. Kuenig, P. Spetsieris, et al., Metabolic network abnormalities in early Huntington's disease: an [(18)F]FDG PET study. *J Nucl Med*, 2001. 42(11): p. 1591-5.
31. Martino, D., M. Stamelou, and K.P. Bhatia, The differential diagnosis of Huntington's disease-like syndromes: 'red flags' for the clinician. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013. 84(6): p. 650-6.
32. Hensman Moss, D.J., M. Poulter, J. Beck, J. Hehir, J.M. Polke, T. Campbell, et al., C9orf72 expansions are the most common genetic cause of Huntington disease phenocopies. *Neurology*, 2014. 82(4): p. 292-9.
33. Lewis, V., S. Collins, A.F. Hill, A. Boyd, C.A. McLean, M. Smith, et al., Novel prion protein insert mutation associated with prolonged neurodegenerative illness. *Neurology*, 2003. 60(10): p. 1620-4.
34. Margolis, R.L., S.E. Holmes, A. Rosenblatt, L. Gourley, E. O'Hearn, C.A. Ross, et al., Huntington's Disease-like 2 (HDL2) in North America and Japan. *Ann Neurol*, 2004. 56(5): p. 670-4.
35. Tibben, A., Predictive testing for Huntington's disease. *Brain Res Bull*, 2007. 72(2-3): p. 165-71.
36. MacLeod, R., A. Tibben, M. Frontali, G. Evers-Kiebooms, A. Jones, A. Martinez-Descales, et al., Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's disease. *Clin Genet*, 2013. 83(3): p. 221-31.
37. Almqvist, E.W., M. Bloch, R. Brinkman, D. Craufurd, and M.R. Hayden, A worldwide assessment of the frequency of suicide, suicide attempts, or psychiatric hospitalization after predictive testing for Huntington disease. *Am J Hum Genet*, 1999. 64(5): p. 1293-304.
38. Burgunder, J.M., Recent advances in the management of choreas. *Ther Adv Neurol Disord*, 2013. 6(2): p. 117-27.
39. Burgunder, J.M., M. Guttman, S. Perlman, N. Goodman, D.P. van Kammen, and L. Goodman, An International Survey-based Algorithm for the Pharmacologic Treatment of Chorea in Huntington's Disease. *PLoS Curr*, 2011. 3: p. RRN1260.
40. Bohlen, S., C. Ekwall, K. Hellstrom, H. Vesterlin, M. Bjornefur, L. Wiklund, et al., Physical therapy in Huntington's disease--toward objective assessments? *Eur J*

- Neurol, 2013. 20(2): p. 389-93.
41. Quinn, L., Busse, M., Physiotherapy clinical guidelines for Huntington's disease. *Neurodegenerative Dis Manage*, 2012(2): p. 21-31.
 42. Hennig, B.L., R.F. Kaplan, A.E. Nowicki, J.E. Barclay, and A.G. Gertsberg, We can predict when driving is no longer safe for people who have HD using standard neuropsychological measures. *J Huntingtons Dis*, 2014. 3(4): p. 351-3.
 43. Anderson, K., D. Craufurd, M.C. Edmondson, N. Goodman, M. Groves, E. van Duijn, et al., An International Survey-based Algorithm for the Pharmacologic Treatment of Obsessive-Compulsive Behaviors in Huntington's Disease. *PLoS Curr*, 2011. 3: p. RRN1261.
 44. Groves, M., E. van Duijn, K. Anderson, D. Craufurd, M.C. Edmondson, N. Goodman, et al., An International Survey-based Algorithm for the Pharmacologic Treatment of Irritability in Huntington's Disease. *PLoS Curr*, 2011. 3: p. RRN1259.
 45. Mestre, T., J. Ferreira, M.M. Coelho, M. Rosa, and C. Sampaio, Therapeutic interventions for disease progression in Huntington's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(3): p. CD006455.
 46. Paulsen, J.S., D.R. Langbehn, J.C. Stout, E. Aylward, C.A. Ross, M. Nance, et al., Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the Predict-HD study. *J Neurol* 2008. 79(8): p. 874-80.
 47. Tabrizi, S.J., D.R. Langbehn, B.R. Leavitt, R.A. Roos, A. Durr, D. Craufurd, 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. 8(9): p. 791-801.
 48. Scahill, R.I., E.J. Wild, and S.J. Tabrizi, Biomarkers for Huntington's disease: an update. *Expert Opin Med Diagn*, 2012. 6(5): p. 371-5.
 49. Wild, E.J. and S.J. Tabrizi, Targets for future clinical trials in Huntington's disease: what's in the pipeline? *Mov Disord*, 2014. 29(11): p. 1434-45.
 50. Ruiz, M. and N. Deglon, Viral-mediated overexpression of mutant huntingtin to model HD in various species. *Neurobiol Dis*, 2012. 48(2): p. 202-11.
 51. Stanek, L.M., S.P. Sardi, B. Mastis, A.R. Richards, C.M. Treleaven, T. Taksir, et al., Silencing mutant huntingtin by adeno-associated virus-mediated RNA interference ameliorates disease manifestations in the YAC128 mouse model of Huntington's disease. *Hum Gene Ther*, 2014. 25(5): p. 461-74.
 52. Kordasiewicz, H.B., L.M. Stanek, E.V. Wancewicz, C. Mazur, M.M. McAlonis, K.A. Pytel, et al., Sustained therapeutic reversal of Huntington's disease by transient repression of huntingtin synthesis. *Neuron*, 2012. 74(6): p. 1031-44.