

## Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**  
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

# Chorea/Morbus Huntington

**Entwicklungsstufe: S2k**

**Federführend: Prof. Dr. Carsten Saft, Bochum**

**Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der  
Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)**

**Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.**

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis des Patienten und seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

**Version**

AWMF-Versionsnr.: 6.0

Vollständig überarbeitet: 24. November 2022

Gültig bis: 23. November 2027

Kapitel: Extrapyramidalmotorische Störungen

**Zitierhinweis**

Saft C. et al. S2k-Leitlinie Chorea/Morbus Huntington. 2022. 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.org](http://www.awmf.org)



Deutsche Gesellschaft für  
Psychiatrie und Psychotherapie,  
Psychosomatik und  
Nervenheilkunde e.V.



## Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

## Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN)
- Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH)
- Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG)
- Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN)
- Deutsche Huntington-Hilfe e. V.

## Redaktionskomitee

- Prof. em. Dr. J.-M. Burgunder, Schweizerisches Huntington-Zentrum und Neurologische Klinik, Universität Bern
- Prof. Dr. M. Dose, kbo-Fachberater für Huntington-Krankheit und Autismus-Spektrum-Störungen; kbo-Isar-Amper-Klinikum Taufkirchen/München-Ost (Vertreter des Wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Huntington-Hilfe)
- Prof. Dr. H. H. Jung, Klinik für Neurologie, Universitätsspital Zürich (Vertreter SNG)
- Prim. Priv.-Doz. Dr. R. Katzenschlager, Neurologische Abteilung Donauspital/SMZ-Ost, Wien
- Prof. Dr. B. Landwehrmeyer, Neurologische Universitätsklinik Ulm
- Prof. Dr. H. Phuc Nguyen, Huntington-Zentrum NRW, Humangenetik, Ruhr-Universität Bochum (Vertreter GfH)
- Prof. Dr. J. Priller, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums rechts der Isar, München (Vertreter DGPPN)
- Prof. Dr. K. Reetz, Klinik für Neurologie, Universitätsklinik RWTH Aachen
- 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. C. Saft, Huntington-Zentrum NRW, Neurologische Klinik der Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital, Bochum
- Prof. Dr. K. Seppi, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck (Vertreter der ÖGN)
- M. Winkelmann, Deutsche Huntington-Hilfe e. V., Duisburg (beratend)

### 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

## Gender-Hinweis

In dieser Leitlinie werden Personenbezeichnungen fallweise männlich/weiblich oder genderneutral verwendet. Dies hat nur redaktionelle Gründe und beinhaltet grundsätzlich keine Wertung. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle.

## Was gibt es Neues?

- Verschiedene „Huntingtin lowering“-Ansätze („Gene silencing“) haben den Schritt vom Labor zum Patienten genommen und werden in ersten Studien zur Verträglichkeit und Wirksamkeit untersucht. Die jeweiligen Medikamente werden entweder oral (kleine Moleküle (small molecules), die Splicing-Mechanismen der mRNA beeinflussen sollen), intrathekal (per Lumbalpunktion; als Antisense-Oligonukleotide) oder intrazerebral (mithilfe eines viralen Vektors eingegebene iRNA-Fragmente) verabreicht. Aktuelle Updates siehe auch <http://hdbuzz.net>.
- Die intrathekale Gabe eines nicht Allel-selektiven Antisense-Oligonukleotids im Rahmen einer Phase-III-Studie musste am 22.03.2021 gestoppt werden, da nach der Zwischenauswertung des Independent Data Monitoring Committee (IDMC) es als sehr unwahrscheinlich angesehen wurde, dass die primären Endpunkte (TFC in den USA und cUHRS in Europa) der Studie erreicht werden könnten. Es zeigte sich im Gegenteil eine Verschlechterung beider primären klinischen Endpunkte in der Hochdosisgruppe. Zudem wurden eine Ventrikelerweiterung im Gehirn im Vergleich zu Placebo in beiden Dosisgruppen sowie eine Erhöhung des Neurofilaments (NFL) im Liquor beobachtet. Eine weitere Studie zu dem Präparat in niedrigerer Dosierung mit angepassten Einschlusskriterien ist angekündigt.
- Pridopidin, ein in früheren Studien (Reilmann, 2019; Huntington Study Group HART Investigators, 2013; de Yebenes, 2011) hinsichtlich motorisch symptomatischer Effekte untersuchter Sigma-1-Rezeptoragonist, wird derzeit in einer Phase-III-Studie hinsichtlich seiner Wirksamkeit zur Stabilisierung des Verlaufs der HK untersucht.
- 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 DNA-Reparaturmechanismen assoziiert sind (Genetic Modifiers of Huntington’s Disease (GeM-HD) Consortium, 2015). Diese Mechanismen scheinen auch für das Ausmaß einer somatischen Expansion der CAG-Repeats im Gewebe

mitverantwortlich zu sein und stellen einen neuen potenziellen Behandlungsansatz dar (Swami, 2009; Mouro Pinto, 2020) (Konsensusstärke 91 %).

- Die tiefe Hirnstimulation ist experimentell und nur im Rahmen von klinischen Studien sinnvoll. Eine kleine deutsche Pilotstudie zur tiefen Hirnstimulation zeigte eine Besserung der Chorea nach GPi-/GPe-Stimulation in einigen Patienten (Wojtecki, 2015). Die Ergebnisse einer von der DFG und der CHDI-Stiftung geförderten Studie zur tiefen Hirnstimulation befinden sich derzeit in der Auswertung. Nach vorläufigen Ergebnissen kam es zwar zu einer Besserung der Chorea bei manchen Teilnehmern, dies allerdings in allen Studiengruppen (primär stimuliert und nicht stimuliert), sodass der primäre Endpunkt verpasst wurde (Vortrag 3. März 2022, 17th Annual HD Therapeutics Conference, CHDI, Palm Springs) (Konsensusstärke 90 %).
- 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 präklinischen und prodromalen Stadiums, bei Mutationsträgern mindestens zehn Jahre vor dem berechneten Erkrankungsbeginn nachweisen (Paulsen, 2014a, 2014b; Stout, 2011; Tabrizi, 2009, 2011, 2012, 2013). Interessanterweise scheinen eine Neurofilament-Erhöhung (NfL) und eine Erhöhung des Inflammationsmarkers YKL-40 sogar schon 24 Jahre vor motorischem Erkrankungsbeginn nachweisbar zu sein (Scahill, 2020).
- Die europäische REGISTRY-Studie rekrutierte fast 15.000 Teilnehmer und wurde 2014 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 ([www.enroll-hd.org](http://www.enroll-hd.org)) 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 (Konsensusstärke 91 %).

## Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Bei symptomatischen Patienten mit typischem klinischem Bild einer Huntington-Erkrankung (chron. progrediente Symptomatik) sollte zur Sicherung der Diagnose eine molekulargenetische Untersuchung erfolgen. Bei negativer Familienanamnese kann es sinnvoll sein, zuvor eine strukturelle Hirnläsion mittels Bildgebung auszuschließen (Konsensusstärke 91 %). Die molekulargenetische Untersuchung darf nur nach einer ausführlichen Aufklärung, Bedenkzeit, allenfalls psychologischer Evaluation der Ressourcen und Coping-Strategien 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; Empfehlung der Deutschen

Huntington-Hilfe e. V. (DHH) für die Durchführung der genetischen Beratung und prädiktiven genetischen Diagnostik von Huntington-gefährdeten Personen, 2019).

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), sollte eine weitere differenzialdiagnostische Abklärung erfolgen, 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 (Ferreira, 2022).

- Behandlung der Hyperkinesen: Dopaminrezeptorantagonisten (z. B. Tiaprid, Sulpirid) und sogenannte atypische Antipsychotika oder Dopamin-depletierende Substanzen (z. B. Tetrabenazin). 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 Minderung dieses Symptoms für die Lebensqualität der Betroffenen im Einzelfall individuell abgewogen werden.
- Behandlung von Verhaltensstörungen und psychiatrischen Symptomen mit niedriger Evidenz (Konsensusstärke 90 %):
  - Depression: selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren; Venlafaxin, Mirtazapin, Sulpirid
  - Psychosen: Antipsychotika
  - Zwangssymptome: Antidepressiva mit überwiegender Hemmung der 5-HT-Aufnahme, selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, Antipsychotika
  - Schlafstörungen: pflanzliche Mittel (z. B. Baldrian, Melisse, Passionsblume, Lavendel), Melatonin, Agomelatin, Mirtazapin, Chloralhydrat, Benzodiazepinrezeptoragonisten
  - Angststörungen: selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
  - Reizbarkeit: Stimmungsstabilisierer, Antipsychotika

## Inhalt

<b>1</b>	<b>Einführung, Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie</b>	<b>9</b>
1.1	Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie	9
1.2	Ziele der Leitlinie	9
1.3	Patientenzielgruppe	9
1.4	Versorgungsbereich	9
1.5	Adressaten der Leitlinie	9
1.6	Schlüsselwörter	9
<b>2</b>	<b>Definition und Klassifikation</b>	<b>10</b>
2.1	Begriffsdefinition	10
2.2	Klassifikation	10
2.3	Aspekte, die diese Leitlinie nicht behandelt	10
<b>3</b>	<b>Diagnostik</b>	<b>10</b>
3.1	Präambel	10
3.2	Differenzialdiagnosen Chorea	11
3.3	Notwendige Untersuchungen	19
3.4	Regelungen zur molekulargenetischen Diagnostik	20
<b>4</b>	<b>Therapie</b>	<b>23</b>
4.1	Allgemeine Empfehlungen zur Therapie	23
4.2	Weitere nicht medikamentöse Therapieformen	36
<b>5</b>	<b>Versorgungskoordination</b>	<b>38</b>
<b>6</b>	<b>Redaktionskomitee</b>	<b>38</b>
<b>7</b>	<b>Erklärung und Prüfung von Interessen</b>	<b>39</b>
<b>8</b>	<b>Finanzierung der Leitlinie</b>	<b>40</b>
<b>9</b>	<b>Methodik der Leitlinienentwicklung</b>	<b>41</b>
9.1	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	41
9.2	Patientenbeteiligung	41
9.3	Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege	41
9.4	Strukturierte Konsensfindung und Verabschiedung	41
9.5	Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensusstärke	42
9.6	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	42
<b>10</b>	<b>Abkürzungen</b>	<b>43</b>
	<b>Literatur</b>	<b>45</b>



## **1 Einführung, Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie**

### **1.1 Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie**

Die Differenzialdiagnose einer Huntington-Erkrankung 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 noch 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, Patienten mit Huntington-Erkrankung und unklaren hyperkinetischen Bewegungsstörungen und zur Information für Nervenärzte, Psychologen, Physiotherapeuten, Logopäden, Ergotherapeuten.

### **1.6 Schlüsselwörter**

Sonstige 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 der Huntington-Erkrankung (Morbus Huntington) 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 aus (z. B. bei früh verstorbenen oder unbekanntem Elternteil und Unsicherheiten in den Verwandtschaftsverhältnissen, im Sinne einer Antizipation über eine Expansion der CAG-Repeats in den pathogenen Bereich bei 27–35 CAG-Wiederholungen in der Elterngeneration).

### 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 Patienten mit einer Huntington-Erkrankung nehmen die beginnenden psychischen, kognitiven und motorischen Symptome selbst nicht wahr, sodass zur sicheren Festlegung des Beginns der Erkrankung auch immer eine Fremdanamnese erfolgen sollte. Dieses Nichtwahrnehmen von Symptomen scheint bei der Huntington-Erkrankung häufig immanent zu sein und ist in den meisten Fällen nicht durch das Verdrängen von Symptomen bedingt (Konsensusstärke 91 %). Psychische, kognitive und choreatische Bewegungen sind zunächst als Symptome zu betrachten, die verschiedene Ursachen haben können. Den motorischen Symptomen können kognitive und/oder psychiatrische Störungen (z. B. Depression) um Jahre vorausgehen.

## 3.2 Differenzialdiagnosen Chorea

### Hereditäre neurologische Grunderkrankungen

- Huntington-Erkrankung
- C9orf72-Mutation (frontotemporal betonte Demenz, Motoneuronerkrankung und Bewegungsstörungen, wahrscheinlich häufige Phänokopie; Hensman Moss, 2014)
- Spinozerebelläre Ataxie 17 (entspricht Huntington's disease-like 4 (HDL4); Schneider, 2016)
- Spinozerebelläre Ataxie Typ 3, 2, 1 und 7 (Pedroso, 2014)
- Spinozerebelläre Ataxie Typ 8 (Schneider, 2016)
- Spinozerebelläre Ataxie Typ 12 und ggf. auch 8 (vorwiegend Indien; Kaur, 2020; Schneider, 2016)
- Spinozerebelläre Ataxie Typ 48/SCAR 16 bei Mutationen im STUB1-Gen (Lieto, 2019; Saft, 2021)
- Dentato-rubro-pallido-luysiane Atrophie (vorwiegend Japan, DRPLA; Pedroso, 2014)
- 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.↑; jetzt auch SCAN2); Le Ber, 2003; Cardoso, 2006; Anheim, 2009)
- McLeod-Syndrom (CK↑, ±Akanthozyten im Blutausschrieb↑, myokardiale Auffälligkeiten, striatale Atrophie, Bestimmung des Kell/Kx-Blutgruppenphänotyps bzw. von Mutationen im XK-Gen; Danek, 2002)
- Chorea-Akanthozytose (CK↑, ±Akanthozyten im Blutausschrieb↑, striatale Atrophie, Chorein-Western-Blot (LMU, München), Mutationsnachweis im CHAC-Gen (VPS13A); Schneider, 2011; Danek, 2002)
- Huntington's disease-like 2 (HDL2), vorwiegend bei Patienten afrikanischer Herkunft (Cardoso, 2006; Schneider, 2016)
- Benigne hereditäre Chorea (u. a. Thyroid-transcription-factor-1-Gen, TITF1/NKX2-1; hier L-Dopa- oder Methylphenidat-Therapie unter Umständen hilfreich; Farrenburg, 2020; Tübing, 2018)
- ADCY5-Mutation (Cardoso, 2006; Carapito, 2015)

### Weitere seltene vererbte Ursachen

- Huntington's disease-like 1 und 3, nur in einzelnen Familien beschrieben
- HDL1 mit Prion Protein (PrP)-Gen-Mutationen (PRNP) und schnellem Progress (Cardoso, 2006; Schneider, 2016)
- HDL3, eine Familie (Kambouris, 2000)

- RNF216-Mutation (autosomal-rezessiv, leukenzephalopathische Läsionen und ggf. Gonadotropin im Serum ↓; Santens, 2015)
- ANO3-Mutationen (Koya Kutty, 2021)
- FRRS1L-Mutationen (Saudi-Arabien; auch Epilepsie; Schneider, 2016)
- Primary Familial Brain Calcification (ehemals „Morbus Fahr“, cMRT/CCT hilfreich, (SLC20A2-, PDGFB-, PDGFRB- oder XPR1-Gen) Schneider; 2016)
- POLG-Gen-Mutationen (Dystonie, Myoklonus, diskrete Chorea; Synofzik, 2010)
- Morbus Leigh (Macaya, 1993)
- SETX-Mutation (mit Motoneuronerkrankung; Saracchi, 2014)
- Laurence-Moon-Biedl-Bardet-Syndrom (Malik, 1995)
- Friedreich-Ataxie (FXN; Hanna, 1998)
- NBIA „neurodegeneration with brain iron accumulation“ (Überbegriff für z. B. Pantothenatkinase-assoziierte Neurodegeneration (PKAN 2), Neuroferritinopathien (FTL), Aceruloplasminämie (CP), Phospholipase-assoziierte Neurodegeneration (PLAN), (Beta-propeller protein-associated neurodegeneration (WDR45), infantile neuroaxonale Dystrophie (PLA2G6), C19orf12-, C2orf37-, FA2H-, ATP13A2-, COASY- und DCAF17-Mutationen – eher keine Chorea)) mit Eisenablagerungen in den Basalganglien als typischem MRT-Befund (Cardoso, 2006; Prohaska, 2012; Tonekaboni, 2014; Arber, 2016; Schneider, 2016; Wang, 2019)
- Morbus Wilson (Cardoso, 2006; Schneider, 2016)
- 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)
- Phenylketonurie (Herrmann, 2015)
- Paroxysmale kinesio gene Dyskinesie (PKD; paroxysmale kinesio gene Choreoathetose; Dystonie 10; Cardoso, 2006; Klein, 2014); hier unter Umständen parenterale Vitamin- und Mineraliengabe hilfreich (Bruton, 2019)
- Paroxysmale nicht kinesio gene Dyskinesie (PNKD; Dystonie Typ 8; Cardoso, 2006; Klein 2014)
- Paroxysmale Choreoathetose mit infantilen Fieberkrämpfen (ICCA; Cardoso, 2006)
- Tuberöse Hirnsklerose (Wright, 1992)
- FUS-related ALS (Flies, 2020)

- Mutationen im Iron-responsive element-binding protein 2 (IREB2; Costain, 2019)
- 18p Deletions Syndrome (Crosiers, 2018)
- X-linked Dystonia-Parkinsonism (Lubag, Dyt3; Evidente, 2018)
- FXTAS (Lapostolle, 2021)
- Dopamin-D2-Rezeptor-Variante, auch Dystonie (van der Weijden, 2021)
- GLRB-Mutationen (GlyR  $\beta$ -subunit), mit Hyperekplexie (Estevez-Fraga, 2020)
- CAMK4-Variante, mit Dystonie, Autismus, Entwicklungsverzögerung, später Chorea (Zech, 2020)
- Eukaryotic translation elongation factor (EEF1A2)-Mutationen, auch mit Epilepsie, Autismus, intellektueller Beeinträchtigung, plötzlicher Beginn der Chorea (Lance, 2018).
- ERCC4-Gen-Mutationen bei Xeroderma pigmentosa, Ataxie (Carré, 2017)
- Replication factor complex subunit 1 (RFC1)-Mutationen, Kleinhirntaxie, Neuropathie, vestibuläres Areflexie-Syndrom (CANVAS) und Hauptursache für spät einsetzende Ataxie, 11 % Chorea (Traschütz, 2021)
- Polynukleotidkinase-Phosphatase (PNKP)-Mutation (eher benigner Verlauf, früh beginnend, mit Mikrozephalie, Epilepsie, Entwicklungsverzögerung, Ataxie mit okulomotorischer Apraxie (AOA Typ 4) und Polyneuropathie; Caputi, 2019)
- „Benigne Chorea Typ 2“ mit Erkrankungsbeginn um das 40. Lebensjahr, Japan (Shimohata, 2007)

#### **Hereditär bedingte Chorea vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen**

- NKX2-1-, ADCY-5-, FOXG1-, GNAO1-, GPR88-, SLC2A1-, SQSTM1-, ATP8A2- oder SYT-1-Mutationen (Baizabal-Carvallo, 2020)
- Erblisch bedingte Erkrankungen der Glykosylierung (CDG; bei Kindern; Mostile, 2019)
- ELAC2-Gen-Mutationen, seltene Mitochondriopathie mit Kardiomyopathie, Kinder mit Entwicklungsverzögerung, ggf. Akanthozyten (Paucar, 2018)
- SCN2A-Mutation (neonatal, frühkindliche Epilepsie, Entwicklungsstörungen, ggf. Autismus und episodische Ataxie; Wolff, 2019)
- PDE10A-Mutationen, MRT mit beidseits striatalen Läsionen (Mencacci, 2016)
- KCNQ2-Mutationen, im Zusammenhang mit Fieber (Dhamija, 2017)
- ATP1A3-Mutationen, alternierende Hemiplegie des Kindesalters (AHC), Rapid-onset Dystonia-Parkinsonismus, CAPOS (Zerebelläre Ataxia, Areflexie, Pes cavus, Optikusatrophie, sensorineuraler Hörverlust; Sweney, 2015)
- ATP1A2-Regression, Hemiplegie, Epilepsie (Calame, 2021)

- SUCLA2-Mutation, mitochondriale DNA, Hypoton, Dyston/Leigh-like Syndrom, Taubheit, aber auch Myopathie, Ataxia (Garone, 2017)
- Glutarazidurie (AR; Hermann, 2015)
- ARX-Verlust (intellektuelle Beeinträchtigung; Rodgers, 2021)

#### 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; Gubta, 2020) und Dopamin-D2-Rezeptor-AK (zellbasierte Testung) bisher nur monozentrisch untersucht, Spezifität nicht eindeutig belegt (Dale, 2012); systemischer Lupus erythematodes (SLE); Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom (APS); Chorea gravidarum (oft SLE, APS oder hier abgehandelte Erkrankungen als Ursache; Cardoso, 2006; Robottom, 2011); Multiple Sklerose (Tranchant, 1995; Ghosh, 2022), Morbus Behçet (Hamid, 2021); Chorea bei synaptischen (idiopathischen und paraneoplastischen) Autoimmunenzephalitiden möglich, jedoch selten isoliert: GAD65-AK; CASPR2-AK; NMDA-R-AK; CRMP-5-IgG (Vaswani, 2020), N-Typ- oder P/Q-Typ-Kalziumkanal-Antikörper (Morgan, 2019; Chang, 2018); Anti-SOX1-AK (Yamagishi, 2020), LGI-1-AK (täglich 30–60 hochfrequente, kurze brachiofaziale dystone Anfälle zeitlich vor oder parallel zu limbischer Enzephalitis) und wahrscheinlich auch andere autoimmune, teils postinfektiöse oder -vakinöse Enzephalitiden, z. B. IgLON5-AK (meistens mit Schlafstörungen und Stridor; Hacoen, 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, Anti-Ma2; Cardoso, 2006; Crespo-Burillo, 2015; Etemadifar, 2017). Phosphodiesterase 10A Antikörper (Balint, 2021); Takayasu-Vaskulitis (Lopes, 2015); Rasmussen-Syndrom (Gambardella, 2008); Zöliakie (Anti-Gliadin-Antikörper; Walker, 2011); steroidresponsive Enzephalopathie bei Autoimmunthyreoiditis (SREAT; Taurin, 2002); Mikroskopische Polyangiitis (MPA; Iftikhar, 2018)

#### Infektiöse Ursachen

HIV-Enzephalopathie (Rajakaruna, 2020); virale Enzephalitis (Mumps, Masern, Varizella-Zoster-Virus, Herpes-simplex-Virus, Viren der ECHO-Gruppe); neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung; Diphtherie; bakterielle Endokarditis; Neurobrucellose; Neurolyues; Neuroborreliose; andere bakterielle Enzephalitiden; zerebrale Toxoplasmose; ZNS-Kryptokokkose; Neuro-Zystizerkose (Cardoso, 2006); Morbus Whipple (u. a. mit Ataxie, vertikaler Blickparese, okulomastikatorischen Myorhythmien, kognitiver Beeinträchtigung; Peregrin & Malikova, 2015); subakut sklerosierende Panenzephalitis (SSPE; Singhi, 2015); Influenza-A-Enzephalopathie (Prasuhn, 2018); SARS-CoV-2-Enzephalitis (Hassan, 2021)

#### 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); Kavernom (Qiu, 2018), strukturelle Läsionen auch mit Hemichorea. Bei vaskulärer Enzephalopathie mit lakunären Infarkten auch mit einer nur intermittierend auftretenden Chorea (Salgado, 2017)

#### **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/Hypermatriämie; Hypokalziämie; Hypoparathyreoidismus (ggf. Kalzifikation der Basalganglien, unter Umständen auch Hemichorea (Desai, 2019); Hyperthyreose; akute intermittierende Porphyrrie; Leberversagen inkl. chronisch erworbener hepatozerebraler Degeneration; Nierenversagen; Kohlenmonoxid; Mangan; Quecksilber; Thallium; Organophosphate, 3-NP (Cardoso, 2006); Vitamin-B12-Mangel (Edvardsson, 2012); Wernicke-Enzephalopathie (Sabatini, 2016); 3-Hydroxy-Isobutyryl-CoA-Hydrolase (HIBCH)-Mangel (Kinder, teilweise nur paroxysmal vorübergehend oder bei Belastung auftretend; Spitz, 2021), Tay-Sachs-Erkrankung (Lefter, 2020)

#### **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, Pregabalin (Rissardo, 2020), Levetiracetam (Yim, 2019)); Kalziumkanalblocker (Cinnarizin, Flunarizin, Verapamil); Lithium; trizyklische Antidepressiva; Fluoxetin (Laban, 2021); Anti-Malaria-Medikamente; Steroide; orale Kontrazeptiva; Antihistaminika (H1 und H2); Psychostimulanzien (Methylphenidat, Amphetamine, Pemolin, Kokain); Baclofen, Digoxin, Ciclosporin, Theophyllin u. a. (Cardoso, 2006); Buphrenorphin, Hydromorphon und andere Opiate (Martin, 2018; Patel, 2020); Ceftriaxon (Yokoyama, 2019); Memantin (Borges, 2016)

#### **Andere Ursachen**

Polycythemia vera (Marvi, 2011); essenzielle Thrombozythämie (Venkatesan, 2014); Post-Pump-Chorea nach herzchirurgischen Eingriffen (Saft, 2011); superfizielle Siderose (Le Rhun, 2008); Moyamoya-Erkrankung (Cavallieri, 2020), Chorea gravidarum (ideopatisch oder sekundär bedingt, siehe unter: „Autoimmun und paraneoplastisch bedingte choreatische Syndrome“; Kim, 2009); Covid-19-Impfung (Batot, 2022); Intoxikationen mit dem Holz- oder Pflanzenschutzmittel Propiconazol (ein Fungizid; Paul, 2017)

#### **Wichtige Differenzialdiagnosen zu Chorea**

- Fokale Epilepsie (Fasano, 2018)
- Tic-Störungen, diese im Gegensatz zur Chorea mit typischem Urge-Gefühl vorausgehend und unterdrückbar für kurze Zeit, was bei Chorea eher untypisch ist (Bonomo, 2020)
- Eine Akathisie ist oft schwierig zu differenzieren von der Chorea und einer eher psychomotorisch bedingten Unruhe bei zum Beispiel Depression, insbesondere auch da viele Neuroleptika und vor allem Tetrabenazin eine Akathisie auslösen können. Bei Verdacht auf

Akathisie wäre eine Dosisreduktion der antihyperkinetischen Medikation indiziert. Bei einer neuroleptikabedingten Akathisie scheinen insbesondere Propranolol, aber auch Anticholinergika und Benzodiazepine hilfreich sein zu können sowie postsynaptisch wirksame Serotonin-5-HT<sub>2a</sub>-Rezeptorantagonisten wie Ritanserin, Cyproheptadin, Trazodon, Mianserin oder Mirtazapin (Poyurovsky, 2020)

- Myoklonus-Dystonie-Erkrankungen, zum Beispiel bei Epsilon-Sarkoglykan (SGCE) DYT11-Gen-Mutationen (oft alkoholsensitiv) oder VPS16-Gen-Mutationen (Park, 2021), aber auch viele andere oben diskutierte Erkrankungen haben unter Umständen auch einen Myoklonus-Dystonie-Phänotyp (z. B.: benigne Chorea oder PKAN2)

**Tabelle 1. Überblick wichtigste Empfehlungen zur Vorgehensweise zur Differenzialdiagnose Chorea (modifiziert nach Cardoso, 2006; Hermann, 2015; Schneider, 2016; Nguyen, 2022)**

<b>Nach Erbgang</b>	Autosomal-dominant	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Huntington-Erkrankung (häufigste vererbte Chorea, ~8 % ohne positive Familienanamnese (Walker, 2007); bei positiver Familienanamnese und typischer Klinik kann als nächster Schritt eine molekulargenetische Testung erfolgen)</li> <li>▪ C9orf72</li> <li>▪ Spinozerebelläre Ataxie Typ 3, 2, 1, 7, 8, 12, 17, 48</li> <li>▪ DRPLA (insbes. Japan)</li> <li>▪ HDL2 (insbes. afrikanischer Herkunft)</li> <li>▪ Neuroferritinopathie (NBIA)</li> <li>▪ NKX2-1 (benigner Verlauf)</li> </ul>
	Autosomal-rezessiv	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ M. Wilson</li> <li>▪ Neuroakanthozytose (CK, Blutausstrich, Chorein-Western-Blot)</li> <li>▪ PLAN, PKAN2, Aceruloplasminämie (NBIA)</li> <li>▪ Friedreich-Ataxie</li> <li>▪ Niemann-Pick C</li> <li>▪ AOA1, AOA2 (jetzt auch SCAN2), AT (AFP-Erhöhung, Albumin reduziert)</li> <li>▪ Bilateral striatale Nekrose, Glutarazidurie und andere kindliche Formen</li> </ul>
	X-linked	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ McLeod-Syndrom (CK, Blutausstrich, Kx- und Kell-Blutgruppen-Phänotyp)</li> <li>▪ FXTAS</li> <li>▪ Lesch-Nyhan</li> <li>▪ RETT-Syndrom</li> <li>▪ Kindlich metabolische Erkrankungen</li> </ul>
<b>Nach Verlauf</b>	Akut	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schlaganfall/ICB</li> </ul>
	Subakut	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metabolisch</li> <li>▪ Paraneoplastisch</li> <li>▪ Medikamenten-NW</li> </ul>



		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tumorerkrankungen</li> <li>▪ Prionen-Erkrankungen</li> </ul>
	Chronisch progredient	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neurodegenerativ</li> </ul>
	Nicht progredient	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Medikamenten-NW</li> <li>▪ Benigne Chorea (NKX2-1)</li> </ul>
	Episodisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Paroxysmale Dyskinesien (PED, SLC2A1, Dyt 18)</li> </ul>
<b>Vorwiegend bei Kindern (eine Auswahl)</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Benigne hereditäre Chorea (u. a. Thyroid-transcription-factor-1-Gen, TITF1/NKX2-1; hier L-Dopa- oder Methylphenidat-Therapie unter Umständen hilfreich; Farrenburg, 2020; Tübing, 2018)</li> <li>▪ ADCY5-Mutation (Cardoso, 2006; Carapito, 2015)</li> <li>▪ Paroxysmale Dyskinesien (PED, SLC2A1, Dyt 18)</li> <li>▪ NBIA</li> <li>▪ Lesch-Nyhan (X-chromosomal; Herrmann, 2015)</li> <li>▪ RETT-Syndrom (X-chromosomal; Herrmann, 2015)</li> <li>▪ Mitochondriopathien (Herrmann, 2015)</li> <li>▪ Polynukleotidkinase-Phosphatase (PNKP)-Mutation (eher benigner Verlauf, früh beginnend, mit Mikrozephalie, Epilepsie, Entwicklungsverzögerung, Ataxie mit okulomotorischer Apraxie (AOA Typ 4) und Polyneuropathie; Caputi, 2019)</li> <li>▪ „Benigne Chorea Typ 2“ mit Erkrankungsbeginn um das 40. Lebensjahr, Japan (Shimohata, 2007)</li> <li>▪ ELAC2-Gen-Mutationen, seltene Mitochondriopathie mit Kardiomyopathie, Kinder mit Entwicklungsverzögerung, ggf. Akanthozyten (Paucar, 2018)</li> <li>▪ FOXP1-, GNAO1-, GPR88-, SLC2A1-, SQSTM1-, ATP8A2- oder SYT-1-Mutationen (Baizabal-Carvalho, 2020)</li> <li>▪ Erblich bedingte Erkrankungen der Glykosylierung (CDG; bei Kindern; Mostile, 2019)</li> <li>▪ SCN2A-Mutation (neonatal, frühkindliche Epilepsie, Entwicklungsstörungen, ggf. Autismus und episodische Ataxie; Wolff, 2019)</li> <li>▪ PDE10A-Mutationen, MRT mit beidseits striatalen Läsionen (Mencacci, 2016)</li> <li>▪ KCNQ2-Mutationen, im Zusammenhang mit Fieber (Dhamija, 2017)</li> <li>▪ ATP1A3-Mutationen, alternierende Hemiplegie des Kindesalters (AHC), Rapid-onset-Dystonia-Parkinsonismus, CAPOS (zerebelläre Ataxia, Areflexie, Pes cavus, Optikusatrophie, sensorineuraler Hörverlust; Sweney, 2015)</li> <li>▪ SUCLA2-Mutation, mitochondriale DNA, Hypotonie, Dyston/Leigh-like-Syndrom, Taubheit, aber auch Myopathie, Ataxie (Garone, 2017)</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>Glutarazidurie, Phenylketonurie und andere kindliche metabolische Störungen (AR; Herrmann, 2015)</li> <li>Nicht vererbte Formen: Sydenham-Chorea</li> </ul>
<b>Nach Symmetrie</b>	Asymmetrisch mit strukturell metabolischer Ursache (auch generalisiert möglich)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schlaganfall/ICB</li> <li>Post-Pump-Chorea (nach Herz-OP)</li> <li>Infantile Zerebralparese</li> <li>Vaskulitis, Moyamoya, Multiple Sklerose, Autoimmun</li> <li>Tumor/strukturelle Läsionen</li> <li>Polycythaemia vera</li> <li>Nicht ketotische Hyperglykämie</li> <li>Chorea minor, Antiphospholipid-AK, medikamenteninduziert (Cincotta, 2022)</li> </ul>
<b>Nach Untersuchungsbefunden</b>	Asymmetrie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Strukturelle Läsion</li> </ul>
	Subkortikale Demenz/ Frontalhirnsyndrom	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neurodegenerativ</li> </ul>
	Ataxie	<ul style="list-style-type: none"> <li>SCA 1–3, 7, 8, 12, 17, 48, DRPLA, AOA Typ I/II u. a.</li> </ul>
	Reflexabschwächung/ CK	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neuroakanthozytose</li> </ul>
	Anfälle	<ul style="list-style-type: none"> <li>Juveniler M. Huntington, McLeod, Neuroakanthozytose, kinesiogene Dyskinesien</li> </ul>
<b>Nach MRT-Befund</b>	Eisenablagerungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>NBIA (Chorea vor allem: PKAN 2, Neuroferritinopathien (FTL), Aceruloplasminämie)</li> </ul>
	Kalziumablagerungen (ehemals „M. Fahr“)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ideopathische Basalganglien-Kalzifizierung (SLC20A2, PDGFRB, PDGFB u. a.), Parathormonstörungen, ggf. Mitochondriopathie</li> </ul>
	Leukenzephalopathie	<ul style="list-style-type: none"> <li>RNF216</li> </ul>
	Atrophiemuster	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kaudatumatrophie bei HK, Kleinhirnatrophie bei Ataxie</li> </ul>
	Strukturelle Läsionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ischämische oder hämorrhagische Infarkte; Neoplasien</li> </ul>
<b>Empfohlene Laborbestimmungen</b>	Insbesondere bei sporadischen Fällen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Routinelabor, inkl. Leberparameter, CK (Neuroakanthozytose, aber auch nach Sturz, ggf. mit Blutausstrich Frage nach Akanthozyten), Vitamin B12, Methylmaleonat, Ferritin, AFP (erhöht bei AT und AOA II), Albumin (erniedrigt bei AOA I) Antistreptolysin (AST), Anti-DNAse B, Coeruloplasmin, Kupfer i.S. und i. 24-Stunden-Sammelurin, ANA, ENA, Anti-Doppelstrang-DNA, ANCA, RF, Anti-Gliadin-AK, paraneoplastische bzw. antineuronale AK: z. B. Anti-HU, -Yo, -Ma, -CRMP-5/CV2, Anti-NMDA-Rez.-AK, Anti-GAD, Anti-Igln5, Anti-LGI1, Phospholipid-AK, Cardiolipin-AK, TSH (basal), Anti-Thyreoid-Peroxydase (MAK), TSH-Rezeptor-Auto-Ak (TRAK), Parathormon, Erythropoetin und Hämatokrit (Polycythaemia vera), Treponema-pallidum-Suchtest, Borrelien-IgG/IgM, HIV, ggf. Schwangerschaftstest</li> </ul>

### 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). Die Chorea ist dabei oft deutlicher zu beobachten im Gespräch, insbesondere bei emotionaler Anspannung, z. B. bei belastenden Themen oder während neuropsychologischer Testungen. In der eigentlichen neurologischen Untersuchung hingegen kann die Chorea durch Anspannung von A- und Antagonisten sogar eher geringer ausgeprägt sein (Bonomo, 2020).
- Neuropsychologischer bzw. verhaltensneurologischer 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 Beobachtungsstudie ENROLL-HD verwendet wird)
- Internistischer Status
- Zerebrale Bildgebung (MRT, falls Kontraindikation CCT; fokale Läsion? Caudatum- und/oder Kortex-Atrophie? Signalveränderungen in T2-gewichteter Bildgebung? Kontrastmittelanreichernde 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 nach Gendiagnostikgesetz (GenDG)

#### Im Einzelfall weiterführend

- Positronen-Emissions-Tomographie (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, Mangan, 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-Repeat-Expansion 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 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 Facharzt 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 Medizinische Genetik veranlasst werden.

Eine Ergebnismitteilung muss durch denselben Arzt persönlich erfolgen (nicht über den Arztbrief oder gar telefonisch). Bestätigt sich die Diagnose einer Huntington-Erkrankung, 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; Empfehlung der Deutschen Huntington-Hilfe e. V. (DHH) für die Durchführung der Genetischen Beratung und prädiktiven genetischen Diagnostik von Huntington-gefährdeten Personen, 2019). 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 (Konsensusstärke 91 %). 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 Befunds (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 setzen eine genetische Beratung vor und nach der Untersuchung voraus.

### Pränatal- und Präimplantationsdiagnostik

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 Patienten mit einer Huntington-Erkrankung 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 eine Indikationsstellung für einen Abbruch aufgrund eines Huntington-Risikos nicht erlaubt, in der Schweiz wird hierzu nicht explizit Stellung genommen.

Viele betroffene Paare fühlen sich durch diese gesetzlichen Vorgaben in ihrem Recht auf Selbstbestimmung verletzt und suchen trotzdem um eine Möglichkeit der Pränataldiagnostik an. Einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Inanspruchnahme einer Pränataldiagnostik haben die unterschiedlichen „Fristenregelungen“ im deutschen Sprachraum, in deren Rahmen ein Schwangerschaftsabbruch unabhängig von einer medizinischen Indikation straffrei bleibt. Diese Grenze liegt in Deutschland bei der 14. Schwangerschaftswoche (*post menstruationem*, p. m.). In Österreich ist innerhalb der Fristenregelung bis zum Abschluss des 3. Schwangerschaftsmonats (entsprechend der etwa 16. Schwangerschaftswoche p. m.) grundsätzlich 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 12. Schwangerschaftswoche, danach ist ein Schwangerschaftsabbruch ebenfalls nur nach ärztlicher Indikation möglich. Eine pränatale Diagnostik bei Huntington-Erkrankung erfolgt meist nach einer Chorionzottenbiopsie ab der 11.–12. Schwangerschaftswoche, sodass ein Untersuchungsergebnis in Deutschland häufig erst nach Verstreichen der Frist von 14 Wochen vorliegt, sofern die verantwortlichen Ärzte keine medizinische Indikation für einen Abbruch im Fall eines Fetus mit der *HTT*-Mutation sehen. Demgegenüber verbleibt in Österreich genug Zeit für eine Entscheidungsfindung des Paares innerhalb der Frist von 16 Wochen.

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 Gesetzentwurf 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. Die Entscheidung, ob bei einer Huntington-Erkrankung eine PID zulässig ist, trifft die zuständige Ethikkommission an den in den jeweiligen Bundesländern eingerichteten PID-Zentren nach Antrag durch das ratsuchende Paar (weitere Informationen siehe: DHH Online-Seminar/„Kinderwunsch bei der Huntington-Krankheit“/18. Juni 2022).

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 mit hohem medizinischem oder pflegerischem Aufwand am Leben erhalten werden kann, schwerste Hirnschädigungen aufweist oder dauerhaft an nicht behandelbaren schwersten Schmerzen leiden wird. Damit scheidet relativ spät manifestierende Erkrankungen wie die Huntington-Erkrankung aus.

In der Schweiz ist 2017 das Fortpflanzungsmedizingesetz dahingehend geändert worden, dass eine genetische Untersuchung von Embryonen zulässig ist, wenn es wahrscheinlich ist, dass eine schwere Krankheit vor dem 50. Lebensjahr ausbrechen wird. Damit fällt eine HK grundsätzlich in den Indikationsbereich.

### **Polkörperdiagnostik**

Durch die Polkörperdiagnostik können bestimmte genetische oder chromosomale Veränderungen erkannt werden, die mütterlicherseits vererbt werden. Sie kommt bei der Huntington-Erkrankung also nur infrage, wenn die Frau Anlageträgerin ist. Diese indirekte genetische Diagnostik erfolgt zwischen der Befruchtung der Eizelle und der Verschmelzung der beiden Zellkerne. Sie gilt daher als „Präfertilisationsdiagnostik“ und ist auch in den Ländern erlaubt, in denen die PID untersagt ist, bzw. sie unterliegt weniger Auflagen. Sie beruht auf der Untersuchung der Polkörper, welche während der Reifung der Eizelle entstehen (der erste Polkörper entsteht kurz vor dem Eisprung und enthält einen der beiden Chromosomensätze der Frau. Der zweite Polkörper wird ausgestoßen, nachdem das Spermium in die Eizelle eingedrungen ist). Aufgrund der im Vergleich höheren diagnostischen Aussagekraft und der besseren Schwangerschaftsrate bei der Präimplantationsdiagnostik wird die Polkörperdiagnostik bei der Huntington-Erkrankung nur noch selten durchgeführt.

### **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 präsymptomatischen 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. 43 GUMG 2018).

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 Dopaminrezeptorantagonisten wie 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). Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte bei einer entsprechenden Medikation eine Einschätzung möglicher mutagener oder teratogener Risiken für eine Schwangerschaft erfolgen.

Valproat kann auch bei anderen symptomatischen Chorea-Formen wie bei Kernikerus oder bei posthypoxischer Chorea hilfreich sein (Cardoso, 2006); Carbamazepin, Phenytoin und Clonazepam bei PKD und PNKD (Cardoso, 2006); Topiramat 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 Huntington-Erkrankung

### Neuroprotektion

Zurzeit ist keine Substanz zur neuroprotektiven Therapie zugelassen (Mestre, 2009; Shannon, 2015; Ferreira, 2022).

### Derzeitige Studienlage Neuroprotektion

Eine Vielzahl von Substanzen wird derzeit präklinisch untersucht. Insbesondere Medikamente mit einem sogenannten Gene-silencing-Ansatz zeigen im Tierversuch ermutigende Ergebnisse (u. a. iRNA, Zinkfingerproteine (Zeitler, 2019), small molecules, welche Splicing-Mechanismen beeinflussen sollen, Crispr/Cas9-Genschere oder Antisense-Oligonukleotide, welche die somatische Expansion verringern sollen; siehe auch: <http://hdbuzz.net>; Zuccato, 2010; Johnson, 2010; Wild, 2014).

Verschiedene „Huntingtin lowering“-Ansätze („Gene silencing“) haben den Schritt vom Labor zum Patienten genommen und werden in ersten Studien zur Verträglichkeit und Wirksamkeit untersucht. Die jeweiligen Medikamente werden entweder oral (kleine Moleküle (small molecules, die Splicing-Mechanismen der mRNA beeinflussen sollen)), intrathekal (per Lumbalpunktion; als Antisense-Oligonukleotide) oder intrazerebral (mithilfe eines viralen Vektors eingegebene iRNA-Fragmente) verabreicht. Aktuelle Updates siehe auch <http://hdbuzz.net> und <https://www.clinicaltrials.gov>.

Die intrathekale Gabe eines nicht Allel-selektiven Antisense-Oligonukleotids (Tabrizi, 2019) im Rahmen einer Phase-III-Studie musste am 22.03.2021 gestoppt werden, da nach der Zwischenauswertung des Independent Data Monitoring Committee (IDMC) es als sehr unwahrscheinlich angesehen wurde, dass die primären Endpunkte (TFC in den USA und cUHDS in Europa) der Studie erreicht werden könnten. Es zeigte sich im Gegenteil eine Verschlechterung beider primären klinischen Endpunkte in der Hochdosisgruppe. Zudem wurden eine Ventrikelerweiterung im Gehirn im Vergleich zu Placebo in beiden Dosisgruppen sowie eine Erhöhung des Neurofilaments (NfL) im Liquor beobachtet. Eine weitere Studie zu dem Präparat in niedrigerer Dosierung mit angepassten Einschlusskriterien ist angekündigt.

Pridopidin, ein in früheren Studien (Reilmann, 2019; Huntington Study Group HART Investigators, 2013; de Yebenes, 2011) hinsichtlich motorisch symptomatischer Effekte untersuchter Sigma-1-Rezeptoragonist, wird derzeit in einer Phase-III-Studie hinsichtlich seiner Wirksamkeit zur Stabilisierung des Verlaufs der HK untersucht.



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 Hochdosisstudie 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, Idebenon, Lamotrigin, Remacemid, Ethyl-EPA (ungesättigte Fettsäuren) und Alpha-Tocopherol (Vitamin E; Bonelli, 2006, 2007; Mestre, 2009a, 2009b). Hoch dosiert 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, Manuskript in Vorbereitung). Bei der Einnahme von Grüntee-Konzentraten außerhalb von Studien muss berücksichtigt werden, dass seltene Einzelfälle von Lebertoxizität beschrieben wurden (Isomura, 2016).

Das immunmodulierende Medikament Laquinimod konnte im Rahmen der LEGATO-HD-Studie (NCT02215616) zwar eine verminderte Hirnatrophie im Vergleich zu Placebo belegen, der primäre Endpunkt der Studie zur Stabilisierung des Motor-Scores wurde jedoch nicht erreicht (Reilmann, 2019). Mehrere präklinische Untersuchungen und auch Daten aus der ENROLL-HD-Beobachtungsstudie deuten darauf hin, dass eine immunmodulierende Therapie hilfreich sein könnte (Ellrichmann, 2013; Achenbach, 2022). Ein immunmodulierender Ansatz wird auch verfolgt in einer angekündigten Phase-II-Studie zur Verträglichkeit eines C1q-Komplement-inhibierenden Antikörpers.

Selisstat, ein SIRT-1-Inhibitor, war in einer ersten Phase-I/IIa-Studie 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).

#### **Tipps zur Lebensführung**

Ein früherer Erkrankungsbeginn scheint mit einem eher passiven Lebensstil einherzugehen. Unklar ist dabei allerdings, ob der passive Lebensstil unter Umständen nicht auch erstes Symptom der Erkrankung ist (Trembath, 2010). Widersprüchliche Daten ergeben sich zu Tabak-, Alkohol- oder Drogenabusus. Während sich diese Faktoren in einer ersten Studie negativ auszuwirken schienen und insbesondere bei Frauen zu einem früheren motorischen Erkrankungsbeginn zu führen schienen (Schultz, 2017), konnte dies in einer neueren Arbeit bei leichtem oder moderatem Alkohol- und Tabakkonsum nicht bestätigt werden (Griffin, 2021). Im Gegenteil zeigten sich fraglich protektive Effekte nach Cannabinoiden (Griffin, 2021). Ob Statine den Erkrankungsbeginn verzögern können, ist umstritten (Schultz, 2019). Mediterrane Ernährung scheint keinen Einfluss auf den Erkrankungsbeginn zu haben (Marder, 2013). Patienten mit manifester Huntington-Krankheit, die mehr als 3 Tassen Kaffee oder koffeinhaltige Getränke konsumierten, zeigten eine bessere Leistung in einer Reihe von neuropsychologischen Tests und fraglich auch einen etwas günstigeren Krankheitsverlauf, wohingegen prämanifeste Huntington-Mutationsträger schlechtere kognitive Leistungen im Stroop-Color-Naming- und Stroop-Color-Reading-Test zeigten. Alle Gruppen zeigten höhere Subscores für Angst, Depression und Reizbarkeit im Vergleich mit Teilnehmern ohne Koffeinkonsum (Achenbach, 2022). Gesicherte Empfehlungen zu Lebensführung oder Ernährung können derzeit nicht ausgesprochen werden.

### **4.1.3 Symptomatische Therapie**

#### **4.1.3.1 Therapie: Motorische Symptome**

##### **Hyperkinesen/Chorea**

Zur Behandlung von choreatischen Hyperkinesen sind Tiaprid (D2/D3-Dopaminrezeptorantagonist) und Tetrabenazin (Hemmung des Vesikulären Monoamin Transporter 2 (VMAT2) und damit der Beladung der Neurotransmitter-Vesikel mit Katecholaminen wie Dopamin in der präsynaptischen Endigung) zugelassen. Die Qualität der Daten aus Studien zur antichoreatischen Behandlung ist für Tetrabenazin derzeit formal am besten (Désaméricq, 2016). Allerdings ist die Nebenwirkung Depression klinisch relevant, da HK-Patienten bereits zur Depression neigen (Killoran, 2012). Vergleichende Studien liegen nicht vor, unter anderem daher kann keine Aussage gemacht werden zur 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 wird, 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 vor allem psychischer (Depression) unerwünschter Nebenwirkungen, kann erwogen werden, 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 (postsynaptisch) und Tetrabenazin (präsynaptisch) kann unter Umständen sinnvoll sein, um eine Dosisreduktion der Einzelsubstanzen zur Verringerung von Nebenwirkungen zu erzielen. Studien hierzu liegen nicht vor (vgl. Tabelle 2).

Alternativ können andere Antipsychotika eingesetzt werden. Olanzapin (bis 30 mg/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 der von 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 Depotpräparats 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 Hyperkinesen 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, Chlorpromazin, 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 und ggf. auch Kognition sollten alle Medikamente immer nur sparsam bei subjektiv behindernden Hyperkinesen eingesetzt werden (ggf. also auch nur halbe Tabletten; Harris, 2020). Der vollständige Therapieerfolg zeigt sich möglicherweise erst nach einer Behandlungsdauer von vier bis sechs Wochen (siehe Anwendungsbeschreibung Tiaprid, aber auch bei Tetrabenazin ist sowohl beim Auf- wie auch beim 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 (Konsensusstärke 91 %), kann es hilfreich sein, den Schwerpunkt der Dosis auf eine vierte Gabe zur Nacht zu verlagern. Im weiteren Krankheitsverlauf mit Entwicklung eines hypokinetisch-rigiden Krankheitsbilds 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.

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). Eine Verbesserung der klinischen Symptomatik durch den Phosphodiesterase-10a-Hemmer PF-02545920 konnte nicht nachgewiesen werden; der primäre Endpunkt wurde nicht erreicht.

Die Datenlage zu Amantadin ist teilweise widersprüchlich, Amantadin scheint aber insbesondere auch bei paraneoplastisch bedingter Chorea antichoreatisch wirken zu können (Ha, 2019; Bonelli, 2006; Konsensusstärke 80 %). Auch Levetiracetam wurde als hilfreich beschrieben (Bonelli, 2006; Konsensusstärke 90 %). Für die Wirksamkeit von Memantin fehlen Belege (Ondo, 2007, MITIGATE-HD NCT01458470). Cannabinoide wie zum Beispiel Sativex® und Nabilon werden als potenziell hilfreich zur Behandlung von motorischen Symptomen diskutiert (Sagredo, 2012; Armstrong, 2012; Konsensusstärke 90 %). Während Nabilon in einer kleinen placebokontrollierten Studie den primären Endpunkt der Verbesserung der motorischen Symptome verfehlte, findet sich ein günstiger Effekt von Nabilon 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; Konsensusstärke 90 %).

Die tiefe Hirnstimulation ist experimentell und nur im Rahmen von klinischen Studien sinnvoll. Eine kleine deutsche Pilotstudie zur tiefen Hirnstimulation zeigte eine Besserung der Chorea nach GPi/GPe-Stimulation in einigen Patienten (Wojtecki, 2015). Die Ergebnisse einer von der DFG und der CHDI-Stiftung geförderten Studie zur tiefen Hirnstimulation befinden sich derzeit in der Auswertung. Nach vorläufigen Ergebnissen kam es zwar zu einer Besserung der Chorea bei manchen Teilnehmern, dies allerdings in allen Studiengruppen, sodass der primäre Endpunkt verpasst wurde (Vortrag 3. März 2022, 17th Annual HD Therapeutics Conference, CHDI, Palm Springs; Konsensusstärke 90 %; DRKS S00006785, Eudamed-Nr. CIV-13-12-011770). In einer Metaanalyse zeigten sich keine signifikanten Veränderungen im UHDRS-Gesamtscore nach restaurativen Injektionen, während die Anwendung der tiefen Hirnstimulation im Gegensatz dazu zu einer signifikanten Verringerung der Chorea führte. Laut Expertenmeinung sollte GPI-DBS in Fällen in Betracht gezogen werden, in denen selektiv eine Chorea behandelt werden soll (Kinfe, 2022).

Deuterium-modifiziertes Tetrabenazin (Deutetrabenazin 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. Auch Valbenazin, welches in der KINECT-HD-Studie (NCT04102579) eine Verbesserung der Chorea nachweisen konnte, ist derzeit in Deutschland nicht erhältlich (Pressemitteilung vom 08.12.2021; <https://www.prnewswire.com/news-releases/neurocrine-biosciences-announces-positive-phase->

3-data-for-kinect-hd-study-evaluating-valbenazine-for-chorea-associated-with-huntington-disease-301439605.html).

### Myoklonus

Insbesondere Valproat, ggf. aber auch Clonazepam, Levetiracetam oder Piracetam wurden zur Behandlung eines (Aktions-)Myoklonus als potenziell hilfreich beschrieben (Saft, 2006; Bachoud-Lévi, 2019).

### Bruxismus

Bruxismus kann als Nebenwirkung von Neuroleptika oder SSRI auftreten, aber auch im Rahmen der Huntington-Erkrankung (Richter, 2020). Eine Dosisreduktion dieser Medikamente oder eine Botulinumtoxin-Injektion in den Masseter-Muskel sowie eine Bisschiene mögen hilfreich sein (Bachoud-Lévi, 2019).

Tabelle 2. Hauptmedikamente, die zur Behandlung der Hyperkinesen bei Morbus Huntington zum Einsatz kommen können (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 12,5 mg bis 3 x 75 mg pro Tag/max. Tagesdosis bei 200 mg</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 50 mg bis 4 x 300 mg pro Tag, empfohlene Tagesdosis 300–1000 mg, in einer Studie wurden bis zu 3000 mg eingesetzt</li> <li>Bei sedierenden NW ggf. auf 4 Dosen verteilen mit Schwerpunkt zur Nacht</li> </ul>	NW ähnlich anderen klassischen Dopaminrezeptorantagonisten, insbesondere Sedierung und Parkinsonoid
<b>Atypische Neuroleptika, z. B. Risperidon, Olanzapin und Aripiprazol</b>	Ähnlich psychiatrischen Indikationen	Nur kleinere Studien und Fallberichte, vereinzelt Parkinsonoid Monitoring auf Impulsivität, Impulskontrollstörungen bei Aripiprazol (Risperidon geeignet bei gleichzeitig vermehrter Reizbarkeit; insbesondere Olanzapin geeignet bei gleichzeitigem Gewichtsverlust)
<b>Haloperidol</b>	Ähnlich psychiatrischen Indikationen, 5–10 mg/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>	100–400 mg Tagesdosis (aufgeteilt auf 2 bis 4 Einzeldosen)	Datenlage teilweise widersprüchlich/ Cave: Psychose! (Konsensusstärke 80 %)
<b>Valproat</b>	Wirkung wahrscheinlich dosisabhängig	Selten indiziert, bei myokloniformen Hyperkinesen/a. e. Aktionsmyoklonus (Bonelli, 2006; Saft, 2006; Bachoud-Lévi, 2019)
<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!

### Dystonie

Die Behandlung von Dystonien bei der Huntington-Erkrankung ist schwierig. Versucht werden können Tetrabenazin niedrig dosiert (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. Eine kleine Fallsammlung beschreibt einen positiven Effekt von Cannabinoiden auf die Dystonie. Eingesetzt wurden zum Beispiel Sativex® und Dronabinol (Saft, 2018).

### Bradykinese, Rigidity, Tremor

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

### Komplikation verstärkter Speichelfluss

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 oral und ggf. Botox-Injektionen in die Speicheldrüsen, können hilfreich sein. Der Einsatz von anticholinerg wirksamen Medikamenten sollte mit Vorsicht erfolgen, auf mögliche kognitive/psychiatrische Nebenwirkungen ist zu achten.

### 4.1.3.2 Therapie: Neuropsychiatrische Symptome

#### Depressionen

Depressionen sind bei der Huntington-Erkrankung häufig und schwerwiegend (Konsensusstärke 91 %). Hervorzuheben ist eine hohe Suizidrate, insbesondere bei gehäuften Suiziden in der Familie. Besondere Risikophasen bestehen zu Beginn der Erkrankung und bei ersten Auswirkungen auf das tägliche Leben, sodass eine mögliche Suizidalität thematisiert werden sollte (Bachoud-Lévi, 2019). Antriebsarmut kann Symptom einer Depression, einer Überdosierung antidopaminergere 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).

Der Einsatz von SSRI und insbesondere von Venlafaxin (Holl, 2010) scheint effektiv bei schweren Depressionen. Bei gleichzeitigen Schlafstörungen, möglicherweise im Rahmen der Neurodegeneration, kann der Einsatz von Mirtazapin und Mianserin (Bachoud-Lévi, 2019), ggf. auch von 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 200 mg/d überwiegend antriebssteigernde Wirkungen zu erwarten sind. Zur antidepressiven Therapie der Huntington-Erkrankung gibt es bisher kaum Studien. Eine kleine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie zu Fluoxetin bei nicht depressiven Patienten mit der Huntington-Erkrankung war negativ (Como, 1997). Wenige Erfahrungen bestehen bis jetzt mit Tianeptin, welches aber bei ängstlicher Depression und bei somatisierenden Beschwerden als hilfreich beschrieben wird. Darüber hinaus konnte im Tiermodell für die Huntington-Erkrankung eine verbesserte synaptische Plastizität im Bereich des Hippokampus gezeigt werden (Alamo, 2019; Zhang, 2018). In schweren, therapierefraktären Fällen kann auch eine elektrokonvulsive Therapie (EKT) zum Einsatz kommen (Bachoud-Lévi, 2019). Sie kann aber zu massiven (Konsensusstärke 91 %) Kurzzeitgedächtnisstörungen führen und sollte daher nur im absoluten Ausnahmefall erfolgen.

#### 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). Antriebsarmut kann auch Symptom einer Depression oder einer Überdosierung antidopaminergere Substanzen (pharmakogene Depression) sein und sollte in diesem Fall entsprechend behandelt werden (siehe oben). Der Aspekt der Apathie sollte mit Angehörigen zum besseren Krankheitsverständnis besprochen werden, im Einzelfall sind ein individualisiertes kognitives Training und strukturierte Tagesabläufe empfehlenswert (Anderson, 2018; Bachoud-Lévi, 2019). In einer kleinen Studie mit nur 16 Teilnehmern wurde eine Verbesserung von depressiver Stimmung, Apathie und Kognitionswerten nach Einsatz des atypischen Neuroleptikums Cariprazin, eines D3-selektiven D2/D3-Rezeptor-Partialagonisten, beschrieben (Molnar, 2022; Konsensusstärke 91 %).

### **Zwangssymptome**

Es handelt sich bei dieser häufigen psychischen Symptomatik im Rahmen der Huntington-Erkrankung nicht ausschließlich 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 an Abläufen der täglichen Routine handeln. Bislang gibt es keine Therapiestudien, sodass Behandlungsversuche mit SSRI (insbesondere bei Ängstlichkeit), Antipsychotika (z. B. Olanzapin und Risperidon), Stimmungsstabilisierern, Clomipramin (Anderson, 2018) sowie psychotherapeutische oder verhaltenstherapeutische Maßnahmen im Einzelfall in Erwägung gezogen werden können (Bachoud-Lévi, 2019). Amantadin wurde in einem Fall bei schweren Perseverationen als hilfreich beschrieben (Killoran, 2014).

### **Angst, Unruhe**

Bei leichteren Formen können pflanzliche Mittel, sonst Anxiolytika wie Buspiron, Hydroxyzin, nicht trizyklische Antidepressiva (z. B. Mirtazapin) und sedierende Antipsychotika mit geringem anticholinergem Nebenwirkungsprofil eingesetzt werden. Bei ängstlich depressiver Symptomatik kann der Einsatz eines SSRI oder von SNRI, wie Venlafaxin, hilfreich sein (Cave: insbesondere initial auch Verschlechterung möglich; Bachoud-Lévi, 2019). Für Amitriptylin und Diazepam bei Huntington-Erkrankung (Bonelli, 2006) und für Opipramol generell wurde eine Besserung von ängstlichen sowie somatoformen Symptomen beschrieben (Volz, 1998). Wie bei jeder trizyklischen 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, agitiertes Verhalten**

Reizbarkeit und Aggressivität sind häufig ein Problem in der Versorgung von Patienten, die an der Huntington-Erkrankung leiden. Verbesserungen wurden unter Antipsychotika (insbesondere Risperidon), Valproat, Benzodiazepinen, Betablockern (Propranolol), SSRI, ggf. in Kombination mit Mirtazapin oder Mianserin, sowie Buspiron berichtet (Bonelli, 2006; Rosenblatt, 2007; van Duijn, 2010; Killoran, 2012; Fischer, 2014; Bachoud-Lévi, 2019). Das Nutzen von Synergieeffekten kann



unter Umständen hilfreich sein. So können mit Risperidon in manchen Fällen nicht nur die Reizbarkeit, sondern auch Hyperkinesen und Schlafstörungen gebessert werden. Olanzapin kann bei Gewichtsverlust und zur Chorea-Behandlung sinnvoll sein oder Quetiapin zur Stimmungsstabilisierung mit antidepressivem Wirkeffekt. Zu beachten ist, dass SSRI auf der anderen Seite gerade zu Therapiebeginn auch eine innere Anspannung und Reizbarkeit deutlich erhöhen können. In diesem Fall kann die zusätzliche Gabe eines Benzodiazepins für 1–2 Wochen hilfreich sein (Anderson, 2018). Ferner wurden als stimmungsstabilisierende Medikamente auch Lamotrigin, Lithium oder Carbamazepin beschrieben (Leonard, 1975; Fischer, 2014; Killoran, 2014; Shen, 2008). In schweren Fällen können Zuclopenthixol (auch Tropfen oder Depot), Levomepromazin und Haloperidol hilfreich sein (Leonard, 1975; Hässler, 2010; Fischer, 2014). Adäquate Studien hierzu liegen nicht vor. Auch zum Einsatz von Cannabinoiden, wie zum Beispiel Dronabinol, liegen nur Einzelfallberichte eines Therapieeffekts vor (Saft, 2018). Verhaltensmanagement-Techniken, wie beispielsweise bei Konflikten zunächst auseinanderzugehen, statt zu diskutieren, Ablenkung und Einstellen einer Routine können im Einzelfall hilfreich sein, ebenso wie niedrigpotente Neuroleptika. Zu dem inhalativ zu verabreichenden Loxapin liegen bis jetzt noch keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Sehr selten auftretender Exhibitionismus wurde in einem Fall erfolgreich mit Leuprorelin, Hypersexualität mit Medroxyprogesteron behandelt, auch Cyproteronacetat (Cave: erhöhtes Meningeomrisiko) wurde bei anderen Demenzen als hilfreich beschrieben, jedoch könnten unter Umständen auch atypische Neuroleptika (im Rahmen von Impulskontrollstörungen), SSRI (hoch dosiert, im Rahmen von perseverativem Denken und Verhalten) und Clomipramin hilfreich sein (Torres, 1993; Bonelli, 2006; Khan, 2015; Kang, 2018). Häufig kommt es zu einer verminderten Libido, zum Beispiel auch im Rahmen einer Depression. Andererseits können gerade SSRI zu Sexualfunktionsstörungen als Nebenwirkung führen (Bachoud-Lévi, 2019).

Bei agitiertem Verhalten sollten auch immer andere Ursachen, wie Schmerzen, Obstipation, gefüllte Blase oder Umweltfaktoren (Reizabschirmung empfohlen), ausgeschlossen werden (Bachoud-Lévi, 2019).

### **Psychosen**

Psychosen sollten mit Antipsychotika behandelt werden. Aussagekräftige Studien zur Psychosebehandlung fehlen bislang. Erfahrungen liegen zu Haloperidol, Olanzapin, Aripiprazol, Risperidon, Quetiapin, Clozapin und Amisulprid vor. Insbesondere unter Amisulprid, Haloperidol und Risperidon (hoch dosiert) sind jedoch auch extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen zu beobachten. Clozapin kann bei schweren Psychosen aufgrund der fehlenden extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen hilfreich sein (insbesondere bei bradykinetischen juvenilen Patienten), allerdings sind dann die Regeln der „kontrollierten Anwendung“ (u. a. regelmäßige Blutbildkontrollen) einzuhalten (Anderson, 2018).

### 4.1.3.3 Therapie: Andere Symptome

#### Demenz

Bislang sind keine ausreichend validen Therapieempfehlungen möglich. Es gibt für die Anwendung von Memantin keine Evidenz. Cholinesterase-Inhibitoren waren nicht wirksam (Bonelli, 2006, 2007; Mestre, 2009a, 2009b; Li, 2015). Auch mithilfe 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). Logopädie und Ergotherapie mit Kognitionstraining könnten unter Umständen hilfreich sein (Bachoud-Lévi, 2019).

#### Schlafstörungen

Etwa zwei Drittel aller Huntington-Patienten leiden unter Schlafstörungen. Die Gründe können vielfältig sein. So kann es im Rahmen einer Depression zu Schlafstörungen kommen, die dann mit eher sedierenden Antidepressiva (ohne ausgeprägte anticholinerge Nebenwirkungen) zur Nacht behandelt werden sollten. Nicht selten kommt es aufgrund der sedierenden Nebenwirkungen der antihyperkinetischen Medikation zu einer Tag-Nacht-Umkehr, in diesem Fall kann es hilfreich sein, den Schwerpunkt der Dosis auf eine vierte Gabe zur Nacht zu verlagern. Letzteres kann auch hilfreich zur Behandlung störender Hyperkinesen während der Nacht sein. Auch im Fall einer krankheitsbedingten Veränderung des zirkadianen Rhythmus können Melatonin oder auch sedierende Antidepressiva, wie Mirtazapin und Mianserin, Trazodon oder Antihistaminika zum Einsatz kommen. Bei leichteren Formen können pflanzliche Mittel (z. B. Baldrian, Melisse, Passionsblume, Lavendel) zum Einsatz kommen. Hypnotika sollten aufgrund der Möglichkeit einer Gewöhnung, wenn möglich, nur kurzfristig zum Einsatz kommen (Anderson, 2018; Bachoud-Lévi, 2019).

#### Gewichtsverlust/Schluckstörungen/Erbrechen/Obstipation

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 (z. B. Quick & Dick, Nutilis, Spuma instant (Schaumstabilisator) o. a.). Unter Umständen kann eine frühzeitige PEG-Anlage sinnvoll sein. Es sollten frühzeitig Gespräche mit den Betroffenen und Angehörigen über die potenzielle Notwendigkeit einer PEG-Anlage initiiert werden. Rezidivierendes Erbrechen und Reflux können bei fortgeschritten erkrankten Patienten unter PEG-Ernährung auch bedingt sein durch eine geringere Aufnahmekapazität des Magens. In diesen Fällen kann es hilfreich sein, die PEG-Ernährung zeitlich mit einem Infusomaten zu verzögern oder die Ernährung auf mehrere kleinere Mahlzeiten zu verteilen. Zusätzlich kann eine leichte – etwa 30 Grad – Oberkörper-Hochlagerung bei refluxbedingtem Erbrechen hilfreich sein. Ferner können myokloniforme Hyperkinesen des Zwerchfells ursächlich sein für rezidivierendes plötzliches Erbrechen. In diesem Fall kann eine Erhöhung der antihyperkinetischen Medikation, bei Myoklonien auch Valproat, hilfreich sein. Andererseits kann die Reduktion von Neuroleptika hilfreich sein bei rezidivierendem

Erbrechen (Bachoud-Lévi, 2019). Immer sollten Medikamentennebenwirkungen als mögliche Ursache bedacht werden. Bei Reflux sollte ein PPI zum Einsatz kommen (Andrich, 2009).

Zu einer Obstipation kann es im Rahmen der autonomen Mitbeteiligung, als Medikamentennebenwirkung und durch Bettlägrigkeit kommen, sodass häufig der Einsatz von Abführmitteln und Abführmaßnahmen notwendig ist. Zunächst sollten jedoch eine ballaststoffreiche Kost (z. B. Weizenkleie, Flohsamenschalen, Leinsamen), eine ausreichende Trinkmenge von 1,5–2 Litern pro Tag sowie körperliche Aktivität empfohlen und darauf hingewiesen werden, dass eine Unterdrückung des Stuhldrangs vermieden werden sollte. Bei akuter funktioneller und chronischer Obstipation können Macrogole, z. B. Movicol, Natriumpicosulfat, Bisacodyl oder Prucaloprid, verwendet werden.

### Schmerzen

Bei den meisten Huntington-Patienten scheint das Schmerz- und Temperaturempfinden reduziert zu sein. Bei plötzlichen Verhaltensänderungen oder einer plötzlichen Zunahme von Hyperkinesen und psychomotorischer Unruhe sollten Schmerzen als mögliche Ursache ausgeschlossen werden (z. B. Frakturen nach Stürzen oder von der Huntington-Erkrankung vollkommen unabhängige Gründe, wie zum Beispiel eine Gallenblasen- oder Zahnentzündung). Zahnbehandlungen müssen bei fortgeschritten erkrankten Patienten häufig in Vollnarkose durchgeführt werden (Bachoud-Lévi, 2019; Saft, 2013).

### Schwitzen

Manche Patienten beklagen ein massives Schwitzen als störend. In diesem Fall sollte zunächst die Medikation hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen geprüft werden. Hormon- oder Stoffwechselerkrankungen, etwa eine Schilddrüsenüberfunktion, Infektionen oder psychische Erkrankungen wie Angststörungen und Entzugserscheinungen können Ursache sein. Die Symptomatik kann aber auch im Rahmen einer autonomen Dysregulation bestehen. Dann könnte empirisch Salbeiextrakt (Kapseln oder Tee) hilfreich sein. Anticholinerg wirksame Medikamente oder Botulinumtoxin-A-Injektionen unter die Haut sind selten indiziert.

### 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 (200 mg/d) hingegen könnte wirksam sein (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

Die symptomatische Behandlung sollte neben der Pharmakotherapie auch psychotherapeutische, psychosoziale, krankengymnastische, ergotherapeutische und logopädische Maßnahmen beinhalten (Killoran, 2012; Quinn, 2020; Bachoud-Lévi, 2019).

### Physiotherapie

Es gibt Hinweise für physiotherapeutische Interventionen zur Verbesserung der Fitness, der Motorik und des Gangbilds bei Patienten mit der Huntington-Erkrankung (Quinn, Neurology 2020). Basierend auf den 2020 veröffentlichten Empfehlungen für physiotherapeutische Therapieansätze bei Patienten mit einer Huntington-Erkrankung, kann Folgendes zusammenfassend empfohlen werden: aerobes Training, allein oder in Kombination mit Krafttraining zur Verbesserung der Fitness und Motorik, und überwachtes Gangtraining zur Verbesserung der räumlichen und zeitlichen Merkmale des Gangs. Darüber hinaus gibt es eine schwache Evidenz dafür, dass körperliches Training das Gleichgewicht verbessern kann, aber keine Verringerung der Sturzhäufigkeit zeigt; inspiratorisches und expiratorisches Training verbessert die Atemfunktion und -kapazität; und das Training von Transfers, das Aufstehen vom Boden und die Bereitstellung von Strategien für das Pflegepersonal zur Beteiligung an körperlicher Aktivität im mittleren Stadium der Huntington-Erkrankung können die Leistung verbessern. Es besteht zudem Expertenkonsens über den Einsatz von Positionierungsgeräten, Sitzanpassungen und Schulungen des Pflegepersonals in späten Stadien der Huntington-Erkrankung.

Diese Hinweise werden durch weitere Publikationen unterstützt, die eine Verbesserung der Gangsicherheit durch Krankengymnastik zeigen konnten (Bohlen, 2013).

### Logopädie

Bei Patienten mit der Huntington-Erkrankung verschlechtert sich im Lauf der Erkrankung die Kommunikationsfähigkeit (Grimstvedt, 2021), es entwickelt sich eine Dysarthrie und es besteht die Gefahr einer Dysphagie (Heemskerk, 2011). Die Dysphagie zählt zu den wichtigsten Komplikationen und ist häufigste Todesursache bei der Huntington-Erkrankung (Lanska, 1988). Zudem ist herauszustellen, dass meist eine instrumentelle Diagnostik, z. B. mittels einer fiberoptischen endoskopischen Schluckuntersuchung (FEES), nötig sein kann, um die Dysphagie zu diagnostizieren (Schumann-Werner, 2021; Keage, 2020). Daher scheint die Einbeziehung von Logopäden und Sprachtherapeuten in die multidisziplinäre Versorgung von Patienten mit Huntington-Erkrankung wichtig. Eine kortikobulbäre Symptomatik kann von einem logopädischen Training profitieren (Burnip, 2020). Es erscheint zudem förderlich, wenn diese Therapeuten sich auch mit professionellen Pflegekräften austauschen, die Ratschläge zur Erleichterung von Gesprächen und sozialen Interaktionen benötigen, um die Versorgung von Patienten mit Huntington-Erkrankung zu optimieren.

### Ergotherapie

Es gibt insgesamt nur wenige Studien, die sich mit Ergotherapie bei der Huntington-Erkrankung beschäftigen. Insbesondere bei Patienten mit kognitiver Störung könnte unter Umständen ein

Kognitionstraining hilfreich sein (Bachoud-Lévi, 2019). Es können symptomorientiert psychosoziale Interventionen wie zum Beispiel psychologische Verfahren, Ergotherapie und körperliche Aktivität zur Stabilisierung und zum Erhalt von Alltagsfunktionen empfohlen werden.

### **Rehabilitationsmaßnahmen**

Auch stationäre und ambulante Rehabilitationsmaßnahmen scheinen sinnvoll zu sein (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.

### **Psychosoziale Betreuung**

Es sollten eine psychologische Unterstützung zur Bewältigung der Krankheit bzw. des Ergebnisses der molekulargenetischen Testung sowie eine Unterstützung durch einen Sozialarbeiter zur Klärung möglicher finanzieller Hilfestellungen angeboten werden. Unter Umständen kann es hilfreich sein, Huntington-Patienten als „Praxisbesonderheit“ auszuweisen bzw. abzurechnen, um so eine Verschreibung von Therapien sicherzustellen. Die Huntington-Erkrankung ist in der Diagnoseliste für besonderen Versorgungsbedarf (KBV, 2017) aufgeführt, Heilmittelverordnungen erfolgen außerhalb des Regelfalls und werden daher im Fall einer Wirtschaftlichkeitsprüfung (Budgetüberschreitung) nicht berechnet. Im Einzelfall kann bei der zuständigen Krankenkasse eine Gleichstellung mit Krankheiten erwirkt werden, die auf der Liste für den langfristigen Heilmittelbedarf stehen (in Deutschland außerhalb des Budgets).

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

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),

Gewichtsdecke, Zahnpflege frühzeitig beachten (Saft, 2013). Auch spezielle Pflegebetten sind erhältlich (z. B. Mecoso GmbH oder CareLine; Rollnik, 2015). Bei Sturzneigung und Gangunsicherheit könnte unter Umständen z. B. ein vierrädriger Gehwagen hilfreich sein, dies sollte aber mit dem Physiotherapeuten oder Ergotherapeuten zuvor besprochen werden, da es auch sein kann, dass Patienten über die Gehhilfe stolpern (Bachoud-Lévi, 2019). Als Kommunikationshilfe bei schwer dys- oder anarthrischen HK-Patienten soll sich „eline spreek“ bewährt haben: <http://www.elinespreek.nl/de/>.

## 5 Versorgungskoordination

Aufgrund der schwerwiegenden Implikationen sollten die Diagnosestellung und, wenn möglich, auch die Begleitung der Behandlung der Huntington-Erkrankung in einem spezialisierten Zentrum 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 (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

Prof. em. Dr. J.-M. Burgunder, Schweizerisches Huntington-Zentrum und Neurologische Klinik, Universität Bern

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

Prof. Dr. H. H. Jung, Klinik für Neurologie, Universitätsspital Zürich (Vertreter SNG)

Prim. Priv.-Doz. Dr. Regina Katzenschlager, Neurologische Abteilung Donauespital/SMZ-Ost, Wien

Prof. Dr. B. Landwehrmeyer, Neurologische Universitätsklinik Ulm

Prof. Dr. H. Phuc Nguyen, Huntington-Zentrum NRW, Humangenetik, Ruhr-Universität Bochum (Vertreter GfH)

Prof. Dr. J. Priller, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums rechts der Isar, München (Vertreter DGPPN)

Prof. Dr. K. Reetz, Klinik für Neurologie, Universitätsklinik RWTH Aachen

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

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

M. Winkelmann, Deutsche Huntington-Hilfe e. V., Duisburg (beratend)

**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

**Frühere Kommissionsmitglieder:**

Prof. Dr. K.-J. Bär, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Klinik für Psychiatrie

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

Prof. Dr. C. Kosinski, Medizinisches Zentrum Aachen GmbH, Klinik für Neurologie, Würselen

Prof. Dr. S. Rudnik, Sektion Humangenetik, Medizinische Universität Innsbruck

Prof. Dr. R. Töpfer, Abteilung Neurologie, Asklepios Hamburg-Harburg (federführend)

Prof. Dr. J. T. Epplen, HZ NRW, Humangenetik, Ruhr-Universität Bochum

**Entwicklungsstufe der Leitlinie: S2k**

## 7 Erklärung und Prüfung von Interessen

Alle Mitwirkenden an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen (AWMF-Formular, Stand 2018, zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben) vollständig ausgefüllt beim Koordinator bzw. beim Editorial Office Leitlinien der DGN vor Beginn der Texterstellung

eingereicht. Die Bewertung der Interessenerklärungen auf thematischen Bezug zur Leitlinie erfolgte durch Koordinator Prof. Dr. Carsten Saft, dessen Interessen wurden von einem anonym arbeitenden, unabhängigen und sachkundigen Interessenkonfliktbeauftragten der DGN bewertet.

Die Angaben wurden im Hinblick auf einen vorliegenden thematischen Bezug, thematische Relevanz, Art und Intensität der Beziehung sowie auf die Höhe der Bezüge durchgesehen.

Als *geringer* Interessenkonflikt wurden gewertet: Vortrags- und Autoorentätigkeiten zu Produkten der Pharmaindustrie oder Drittmittel aus staatlicher Förderung, welche in der LL empfohlen werden.

Als *moderater* Interessenkonflikt wurden gewertet: Ad-Board-, Berater- und Gutachter-Interessen zu Produkten der Pharmaindustrie, die in der LL besprochen werden. Des Weiteren Industrie-Drittmittel in verantwortlicher Position, welche in der LL empfohlen werden.

Als *hoher* Interessenkonflikt wurden gewertet: Eigentümerinteressen; Besitz von Geschäftsanteilen; Patentbesitz aus Verfahren oder Produkten mit Bezug zur LL; verwandtschaftliche Beziehungen zu einer Firma, die ein Produkt vermarktet, welches in der LL behandelt wird.

### Ergebnisse

Das Redaktionskomitee umfasst zwölf Mitglieder, von denen sieben frei von Interessenkonflikten (IKs) sind oder lediglich geringe thematisch relevante Interessenkonflikte besitzen.

Fünf Mitglieder erhielten persönliche Zuwendungen mit Bezug zur Leitlinie, die als moderat bewertet wurden: Bei B. Landwehrmeyer und R. Reilmann sind Tätigkeiten mit thematischer Relevanz für das Thema der Leitlinie dargelegt. B. Landwehrmeyer und R. Reilmann haben sich bei Abstimmungen zu allen Therapeutika enthalten (der Interessenkonflikt ergibt sich aus den therapeutischen Überlegungen zur Huntington-Erkrankung und derzeit laufenden Studien). Darüber hinaus haben sich Jean-Marc Burgunder und Kathrin Reetz zu nicht Allel-selektiven Antisense-Oligonukleotiden enthalten, Klaus Seppi zu Tetrabenazin.

Die Leitliniengruppe repräsentiert mit ihren zwölf 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 separates Dokument) aufgeführt.

## 8 Finanzierung der Leitlinie

Es erfolgte keine Finanzierung.



## 9 Methodik der Leitlinienentwicklung

### 9.1 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Als Fachgesellschaften bei der Erstellung der Leitlinien waren beteiligt:

die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN), die Gesellschaft für Humangenetik (GfH), die Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG) und die Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN). Die Österreichische Gesellschaft für Humangenetik (OEGH) hatte mit Vertreterin Frau Prof. Dr. S. Rudnik primär eine Beteiligung an der Leitlinie zugesagt, diese dann aber im Lauf der LL-Arbeit wieder zurückgezogen.

### 9.2 Patientenbeteiligung

Als Vorsitzende der Deutschen Huntington-Hilfe e. V. war Frau Michaela Winkelmann beratend beteiligt.

### 9.3 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, 2009a und b, sowie Li, 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 „Hyperkinese“.

### 9.4 Strukturierte Konsensfindung und Verabschiedung

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 die Vertreterin der Selbsthilfegruppe, Frau Michaela Winkelmann, versandt. Die Empfehlungen der Leitlinie wurden dann in einem Delphi-Verfahren abgestimmt (Konsensusstärke > 75–95 % für alle Empfehlungen, zwei Abstimmungsrunden, in der ersten Runde wurde der Text hinsichtlich Zustimmung, Ablehnung oder Enthaltung markiert, in der zweiten Runde wurde nur eine überarbeitete Formulierung zu nicht Allel-selektiven Antisense-Oligonukleotiden nochmals zur Abstimmung gestellt), eine Konsensuskonferenz der Autoren war nicht mehr notwendig. Alle Aussagen, für die die Konsensusstärke nicht extra angegeben ist, wurden mit > 95 % beraten. Auf die Hervorhebung von handlungsleitenden Empfehlungen wurde bewusst zum Teil verzichtet. Ergänzungsvorschläge der Vertreterin der Selbsthilfegruppe wurden nach Abstimmung ebenfalls mit einer Konsensusstärke von > 95 % aufgenommen. 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 den beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet worden.

## 9.5 Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensusstärke

Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in der Leitlinie 3 Empfehlungsgrade unterschieden, die sich in der Formulierung der Empfehlungen laut **Tabelle 3** widerspiegeln.

**Tabelle 3. Graduierung von Empfehlung**

Beschreibung	Ausdrucksweise
Starke Empfehlung	Soll/soll nicht
Empfehlung	Sollte/sollte nicht
Empfehlung offen	Kann erwogen/verzichtet werden

Zum Teil wurde bewusst auf handlungsleitende Empfehlungen verzichtet und Aussagen formuliert.

Die Konsensusstärke wurde nach **Tabelle 4** klassifiziert.

**Tabelle 4. Feststellung der Konsensusstärke**

Klassifikation der Konsensusstärke	
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75–95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50–75 % der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50 % der Stimmberechtigten

Die Konsensusstärke befindet sich im Fließtext direkt hinter den abgestimmten Aussagen.

## 9.6 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Diese Leitlinienaktualisierung erhält ihre Gültigkeit 5 Jahre nach dem Überarbeitungsstand:

- Stand: 24.11.2022
- Gültig bis: 23.11.2027

**Koordination:** 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

## 10 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	Pantothenatkinase-assoziierte Neurodegeneration
PKD	Paroxysmale kinesiogene Dyskinesie
PKND	Paroxysmale nicht kinesiogene Dyskinesie
SCA	Spinozerebelläre 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 Autoimmunthyreoiditis
TARDBP	TAR DNA-binding protein
TMS	UHDRS Total Motor Score
TITF	thyroid transcription factor
UHDRS	Unified Huntington's Disease Rating Scale
ZNS	Zentralnervensystem

## Literatur

- Abbott SM, Videnovic A. Chronic sleep disturbance and neural injury: links to neurodegenerative disease. *Nat Sci Sleep*. 2016 Jan 25;8:55-61.
- Achenbach J, Saft C, Faissner S, Ellrichmann G. Positive effect of immunomodulatory therapies on disease progression in Huntington's Disease? – Data from a real-world cohort. *Ther Adv Neurol Disord* in press.
- Achenbach J, Matusch A, Elmenhorst D, Bauer A, Saft C. Divergent Effects of the Nonselective Adenosine Receptor Antagonist Caffeine in Pre-Manifest and Motor-Manifest Huntington's Disease. *Biomedicines*. 2022 May 27;10(6):1258.
- 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.
- Alamo C, García-García P, Lopez-Muñoz F, Zaragoza C. Tianeptine, an atypical pharmacological approach to depression. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2019 Jul-Sep;12(3):170-186.
- Anderson KE, van Duijn E, Craufurd D, Drazinic C, Edmondson M, Goodman N, van Kammen D, Loy C, Priller J, Goodman LV. Clinical Management of Neuropsychiatric Symptoms of Huntington Disease: Expert-Based Consensus Guidelines on Agitation, Anxiety, Apathy, Psychosis and Sleep Disorders. *J Huntingtons Dis*. 2018;7(3):355-366.
- Andrich JE, Wobben M, Klotz P, Goetze O, Saft C. Upper gastrointestinal findings in Huntington's disease: patients suffer but do not complain. *J Neural Transm (Vienna)*. 2009 Dec;116(12):1607-11.
- 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.
- Bachoud-Lévi AC, Ferreira J, Massart R, Youssov K, Rosser A, Busse M et al. International Guidelines for the Treatment of Huntington's Disease. *Front Neurol*. 2019 Jul 3;10:710.
- Balint B, Bhatia KP. Autoimmune movement disorders with neuronal antibodies – an update. *Curr Opin Neurol*. 2021 Aug 1;34(4):565-571
- Baizabal-Carvallo JF, Cardoso F. Chorea in children: etiology, diagnostic approach and management. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020 Online ahead of print.
- 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.
- Batot C, Chea M, Zeidan S, Mongin M, Pop G, Mazoyer J, Degos B. Clinical and Radiological Follow-Up of a Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine-Induced Hemichorea-Hemiballismus. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2022 May 18;12:16.
- 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.
- Bonomo R, Latorre A, Balint B, Smilowska K, Rocchi L, Rothwell JC et al. Voluntary Inhibitory Control of Chorea: A Case Series. *Mov Disord Clin Pract*. 2020 Feb 20;7(3):308-312.
- Borges LG, Bonakdarpour B. Memantine-induced chorea and dystonia. *Pract Neurol*. 2017 Apr;17(2):133-134.
- 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.
- Bruton A, Fuller L. Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia Symptoms Markedly Reduced with Parenteral Vitamins and Minerals: A Case Report. *Perm J*. 2019;23:19.036.
- Burnip E, Wallace E, Gozdzikowska K, Huckabee ML. A Systematic Review of Rehabilitation for Corticobulbar Symptoms in Adults with Huntington's Disease. *J Huntingtons Dis*. 2020;9(1):1-12.

- 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;3:RRN1260.
- Carré G, Marelli C, Anheim M, Geny C, Renaud M, Rezvani HR, Koenig M, Guissart C, Tranchant C. Xeroderma pigmentosum complementation group F: A rare cause of cerebellar ataxia with chorea. *J Neurol Sci*. 2017 May 15;376:198-201.
- Chang K, Lwanga A, Kaur T, Helgason C. P/Q and N-type Voltage-gated Calcium Channel Binding Antibodies Associated with Paraneoplastic Chorea and Mixed Invasive Ductal and Lobular Carcinoma of the Breasts in an Elderly Patient. *Cureus*. 2018 Aug 4;10(8):e3097.
- Calame DG, Houck K, Lotze T, Emrick L, Parnes M. A novel ATP1A2 variant associated with severe stepwise regression, hemiplegia, epilepsy and movement disorders in two unrelated patients. *Eur J Paediatr Neurol*. 2021 Mar;31:21-26.
- Caputi C, Tolve M, Galosi S, Inghilleri M, Carducci C, Angeloni A, Leuzzi V. PNKP deficiency mimicking a benign hereditary chorea: The misleading presentation of a neurodegenerative disorder. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Jul;64:342-345.
- 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.
- Cavallieri F, Zedde M, Assenza F, Valzania F. Steroid-responsive acute left-arm chorea as a presenting symptom of moyamoya disease. *Can J Neurol Sci*. 2020 Jul 20:1-6.
- 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.
- Cincotta M, Walker RH. One Side of the Story; Clues to Etiology in Patients with Asymmetric Chorea. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2022 Jan 31;12:3.
- 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.
- Costain G, Ghosh MC, Maio N, Carnevale A, Si YC, Rouault TA, Yoon G. Absence of iron-responsive element-binding protein 2 causes a novel neurodegenerative syndrome. *Brain*. 2019 May 1;142(5):1195-1202.

- 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.
- Crosiers D, Blaumeiser B, Van Goethem G. Spectrum of Movement Disorders in 18p Deletion Syndrome. *Mov Disord Clin Pract*. 2018 Dec 6;6(1):70-73.
- 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.
- Delnomdedieu M, Tan Y, Ogden A, Berger Z, Reilmann R. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase II efficacy and safety study of the PDE10A inhibitor PF-02545920 in Huntington disease (AMARYLLIS). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Volume: 89, Pages: A99-A100, Supplement: 1, Meeting Abstract: J06.
- Desai K, Walzade P, Ravat SH, Agarwal PA. Adult-Onset Isolated Hemichorea Revealing Iatrogenic Hypoparathyroidism and Bilateral Basal Ganglia Calcification. *Ann Indian Acad Neurol*. 2019 Oct-Dec;22(4):496-499.
- Désaméricq G, Youssef 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.
- Dhamija R, Goodkin HP, Bailey R, Chambers C, Brenton JN. A Case of KCNQ2-Associated Movement Disorder Triggered by Fever. *J Child Neurol*. 2017 Dec;32(14):1123-1124.
- Edvardsson B, Persson S. Chorea associated with vitamin B12 deficiency. *Eur J Neurol*. 2011 Oct;18(10):e138-9.
- Ellrichmann G, Reick C, Saft C, Linker RA. The role of the immune system in Huntington's disease. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:541259.



- Estevez-Fraga C, Magrinelli F, Latorre A, Cordivari C, Houlden H, Tinazzi M, Hemingway C, Tabrizi SJ, Bhatia KP. A new family with GLRB-related hyperekplexia showing chorea in homo- and heterozygous variant carriers. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020 Aug 18;79: 97-99.
- Etemadifar M, Salari M, Badiie H, Mirmosayyeb O. Anti-ma2 receptor encephalitis mimicking Huntington chorea. *J Res Med Sci*. 2017 Mar 15;22:31.
- Evidente VGH. X-Linked Dystonia-Parkinsonism. 2005 Dec 13 [updated 2018 Feb 15]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
- Farrenburg M, Gupta HV. Levodopa-Responsive Chorea: A Review. *Ann Indian Acad Neurol* Mar-Apr 2020;23(2):211-214.
- Fasano A, Di Bonaventura C, Bove F, Espay AJ, Morgante F, Fabbrini G, Munhoz RP, Andrade D, Borlot F, Bui E, Di Gennaro G, Iorio R, Katzberg H, Luigetti M, Striano P, Defazio G, Berardelli A. Movement disorders phenomenology in focal motor seizures. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Apr;61:161-165.
- Ferreira JJ, Rodrigues FB, Duarte GS, Mestre TA, Bachoud-Lévi AC, Bentivoglio AR, Burgunder JM, Cardoso F, Claassen DO, Landwehrmeyer GB, Kulisevsky J, Nirenberg MJ, Rosser A, Roth J, Seppi K, Slawek J, Furr-Stimming E, Tabrizi SJ, Walker FO, Vandenberghe W, Costa J, Sampaio C. An MDS Evidence-Based Review on Treatments for Huntington's Disease. *Mov Disord*. 2022 Jan;37(1):25-35.
- 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.
- Flies CM, Veldink JH. Chorea is a pleiotropic clinical feature of mutated fused-in-sarcoma in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2020 May;21(3-4):309-311.
- 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.

- Garone C, Gurgel-Giannetti J, Sanna-Cherchi S, Krishna S, Naini A, Quinzii CM, Hirano M. A Novel SUCLA2 Mutation Presenting as a Complex Childhood Movement Disorder. *J Child Neurol*. 2017 Feb;32(2):246-250.
- 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.
- Ghosh R, Roy D, Dubey S, Das S, Benito-León J. Movement Disorders in Multiple Sclerosis: An Update. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2022 May 4;12:14.
- Griffin BA, Booth MS, Busse M, Wild EJ, Setodji C, Warner JH, Sampaio C, Mohan A. Estimating the causal effects of modifiable, non-genetic factors on Huntington disease progression using propensity score weighting. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021 Feb;83:56-62.
- Grimstedt TN, Miller JU, van Walsem MR, Feragen KJB. Speech and language difficulties in Huntington's disease: A qualitative study of patients' and professional caregivers' experiences. *Int J Lang Commun Disord*. 2021 Mar;56(2):330-345.
- Gupta HV, Barnes H, Radhi FA, Jassam Y. Chorea and Parkinsonism with Elevated Striational Antibody. *Ann Indian Acad Neurol*. 2020 Mar-Apr;23(2):223-224.
- Ha J, Na BS, Ahn JH, Kim M, Kim JW, Lee JH et al. Anti-CV2/CRMP5 Paraneoplastic Chorea Effectively Managed with Intravenous Amantadine. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2019 Oct 10;9.
- 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.
- Harris KL, Kuan WL, Mason SL, Barker RA. Antidopaminergic treatment is associated with reduced chorea and irritability but impaired cognition in Huntington's disease (Enroll-HD). *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2020;91(6):622-30.
- Hassan M, Syed F, Ali L, Rajput HM, Faisal F, Shahzad W, Badshah M. Chorea as a Presentation of SARS-CoV-2 Encephalitis: A Clinical Case Report. *J Mov Disord*. 2021 Sep;14(3):245-247.
- Heemskerk AW, Roos RA. Dysphagia in Huntington's disease: a review. *Dysphagia*. 2011 Mar;26(1):62-6.

- 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.
- Hermann A, Walker RH. Diagnosis and treatment of chorea syndromes. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(2):514.
- Hacohen 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.
- Hamid M, Adan K, Satte A, Bourazza A. Chorea in Neuro-Behçet's Disease. *Cureus*. 2021 Oct 25;13(10):e19039.
- 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.
- Iftikhar S. Chorea and Calcifications: Atypical Presentation of Microscopic Polyangiitis. *Mayo Clin Proc*. 2018 Jul;93(7):961-962.
- 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.
- Kambouris M, Bohlega S, Al-Tahan A, Meyer BF. Localization of the gene for a novel autosomal recessive neurodegenerative Huntington-like disorder to 4p15.3. *Am J Hum Genet.* 2000 Feb;66(2):445-52.
- Kang MJ, Suh J, Kim S, Park YH. Cyproterone acetate as a treatment for moderate-to-severe inappropriate sexual behavior in dementia. *Geriatr Gerontol Int.* 2018 Feb;18(2):366-368.
- Kaur J, Parveen S, Shamim U, Sharma P, Suroliya V, Kumar A et al. Investigations of Huntington's disease and Huntington's disease-like syndromes in Indian choreatic patients. *J Huntingtons Dis.* 2020;9(3):283-289.
- Keage M, Baum S, Pointon L, Lau J, Berndt J, Hopkins J, Maule R, Vogel AP. Imaging and Clinical Data on Swallowing Function of Individuals with Huntington's Disease and Dysphagia. *J Huntingtons Dis.* 2020;9(2):163-171.
- 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.
- Kim A, Choi CH, Han CH, Shin JC. Consecutive pregnancy with chorea gravidarum associated with moyamoya disease. *J Perinatol.* 2009 Apr;29(4):317-9.
- 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.
- Kinfe T, Del Vecchio A, Nüssel M, Zhao Y, Stadlbauer A, Buchfelder M. Deep brain stimulation and stereotactic-assisted brain graft injection targeting fronto-striatal circuits for Huntington's disease: an update. *Expert Rev Neurother.* 2022 Jun 29:1-8.
- Klein C. Genetics in dystonia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Jan; 20 Suppl 1:S137-42.

- Koya Kutty S, Mulroy E, Magrinelli F, Di Lazzaro G, Latorre A, Bhatia KP. Huntington disease-like phenotype in a patient with ANO3 mutation. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021 Sep;90:120-122.
- 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.
- Laban T, Larroche C, Comparon C, Dhôte R, Degos B. Fluoxetine-induced chorea. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Jun 17:S0035-3787(21)00556-7.
- Lance EI, Kronenbueger M, Cohen JS, Furmanski O, Singer HS, Fatemi A. Successful treatment of choreo-athetotic movements in a patient with an EEF1A2 gene variant. *SAGE Open Med Case Rep*. 2018 Oct 24;6:2050313X18807622.
- Lapostolle A, Delion T, Arnaud S, Manceau P, Degos B. FXTAS patient presenting as Huntington-like generalized chorea. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Apr;177(4):445-446.
- Lanska DJ, Lanska MJ, Lavine L, Schoenberg BS. Conditions associated with Huntington's disease at death. A case-control study. *Arch Neurol*. 1988 Aug;45(8):878-80.
- Le Ber I, Moreira MC, Rivaud-Péchoux 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.
- Lefter S, O'Mahony O, Sweeney B, Ryan AM. Late-Onset Tay-Sachs Disease in an Irish Family. *Mov Disord Clin Pract*. 2020 Oct 28;8(1):106-110.
- Le Rhun E, Soto Ares G, Pécheux N, Destée A, Defebvre L. [Superficial hemosiderosis of the central nervous system improved by corticosteroids]. *Rev Neurol (Paris)*. 2008 Mar;164(3):264-70.
- 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.
- Lieto M, Riso V, Galatolo D, De Michele G, Rossi S, Barghigiani M, Coccozza S et al. The Complex Phenotype of Spinocerebellar Ataxia Type 48 in Eight Unrelated Italian Families. *Eur J Neurol*. 2020 Mar;27(3):498-505.
- Li Y, Hai S, Zhou 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.
- Martin EJ, Vaughan CL, Atayee R, Hirst JM, O'Donnell K, Edmonds KP. Hydromorphone-induced chorea as an atypical presentation of opioid neurotoxicity: A case report and review of the literature. *Palliat Med*. 2018 Oct;32(9):1529-1532.
- 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.
- Mencacci NE, Kamsteeg EJ, Nakashima K, R'Bibo L, Lynch DS, Balint B, Willemsen MA, Adams ME, Wiethoff S, Suzuki K, Davies CH, Ng J, Meyer E, Veneziano L, Giunti P, Hughes D, Raymond FL, Carecchio M, Zorzi G, Nardocci N, Barzaghi C, Garavaglia B, Salpietro V, Hardy J, Pittman AM, Houlden H, Kurian MA, Kimura H, Vissers LE, Wood NW, Bhatia KP. De Novo Mutations in PDE10A Cause Childhood-Onset Chorea with Bilateral Striatal Lesions. *Am J Hum Genet*. 2016 Apr 7;98(4):763-71.
- 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.
- 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.
- Molnar MJ, Molnar V, Fedor M, Csehi R, Acsai K, Borsos B, Grosz Z. Improving Mood and Cognitive Symptoms in Huntington's Disease With Cariprazine Treatment. *Front Psychiatry*. 2022 Feb 10;12:825532.
- Morgan TT, Armitage A, Stone B, Benge J. Non paraneoplastic immune-mediated calcium channel chorea. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2019 Apr 23;32(2):281-282.
- Mostile G, Barone R, Nicoletti A, Rizzo R, Martinelli D, Sturiale L, Fiumara A, Jankovic J, Zappia M. Hyperkinetic movement disorders in congenital disorders of glycosylation. *Eur J Neurol*. 2019 Sep;26(9):1226-1234.
- Mouro Pinto R, Arning L, Giordano JV, Razghandi P, Andrew MA, Gillis T, Correia K, Mysore JS, Grote Urtubey DM, Parwez CR, von Hein SM, Clark HB, Nguyen HP, Förster E, Beller A, Jayadaev S, Keene CD, Bird TD, Lucente D, Vonsattel JP, Orr H, Saft C, Petrasch-Parwez E, Wheeler VC. Patterns of CAG repeat instability in the central nervous system and periphery in Huntington's disease and in spinocerebellar ataxia type 1. *Hum Mol Genet*. 2020 Aug 29;29(15):2551-2567.
- Nass R, Petito C, Stoner E, New M. Neuronal ceroid lipofuscinosis with hypergonadotropic hypogonadism. *J Child Neurol*. 1986 Apr;1(2):142-4.
- Nguyen QTR, Ortigoza Escobar JD, Burgunder JM, Mariotti C, Saft C, Hjermland LE et al. Combining Literature Review With a Ground Truth Approach for Diagnosing Huntington's Disease Phenocopy. *Front Neurol*. 2022 Feb 10;13:817753.
- 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, Pittock SJ, Bower J et al. Autoimmune chorea in adults. *Neurology*. 2013 Mar 19;80(12):1133-44.
- Patel D, Gandhi I, Malek F, Olechowski C, Hirsch AR. 131 A Marionettist Pulling My Strings: A Case of Buprenorphine-induced Chorea. *CNS Spectr*. 2020 Apr;25(2):282-283.
- Park J, Reilaender A, Petry-Schmelzer JN, Stöbe P, Cordts I, Harmuth F, Rautenberg M, Woerz SE, Demidov G, Sturm M, Ossowski S, Schwaibold EMC, Wunderlich G, Paus S, Saft C, Haack TB. Transcript-Specific Loss-of-Function Variants in VPS16 Are Enriched in Patients With Dystonia. *Neurol Genet*. 2021 Dec 7;8(1):e644.
- Paucar M, Pajak A, Freyer C, Bergendal Å, Döry M, Laffita-Mesa JM, Stranneheim H, Lagerstedt-Robinson K, Savitcheva I, Walker RH, Wedell A, Wredenbergh A, Svenningsson P. Chorea, psychosis, acanthocytosis, and prolonged survival associated with ELAC2 mutations. *Neurology*. 2018 Oct 9;91(15):710-712.

- Paul BS, Paul G, Kaur J, Singh G. Chorea as unusual complication of fungicide poisoning. *J Postgrad Med*. 2017 Jan-Mar;63(1):53-54.
- 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.
- Poyurovsky M, Weizman A. Treatment of Antipsychotic-Induced Akathisia: Role of Serotonin 5-HT(2a) Receptor Antagonists. *Drugs*. 2020 Jun;80(9):871-882.
- Prasuhn J, Rojl G, Wandinger KP, Brüggemann N, Neumann A, Münte TF. Transient Generalized Chorea in Influenza A Encephalopathy. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2018 Oct 9;8:591.
- 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, Kegelmeyer D, Kloos A, Rao AK, Busse M, Fritz NE. Clinical recommendations to guide physical therapy practice for Huntington disease. *Neurology*. 2020 Feb 4;94(5):217-228.
- Qiu J, Cui Y, Sun L, Guo Y, Zhu Z. Hemichorea associated with cavernous angioma and a small errhysis: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct;97(43):e12889.
- Rajakaruna GK, Italiano CM, John M, Nolan D. Chorea associated with persistent low-level viremia in a patient living with HIV: a case report. *J Virus Erad*. 2020 Feb 20;6(1):27-29.
- Reilmann R, Squitieri F, Priller J, Saft C, Mariotti C, Suessmuth SD et al. Safety and tolerability of selisstat 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. Pharmacological treatment of chorea in Huntington's disease – good clinical practice versus evidence-based guideline. *Mov Disord*. 2013 Jul;28(8):1030-3.



- Reilmann R, Gordon MF, Anderson KE. et al. The Efficacy and Safety Results of Laquinimod as a Treatment for Huntington Disease (LEGATO-HD). *Neurology* Apr 9 2019, Volume: 92, Issue: 15, Supplement: S, Meeting Abstract: S16.007.
- Reilmann R, McGarry A, Grachev ID, Savola JM, Borowsky B, Eyal E, Gross N, Langbehn D, Schubert R, Wickenberg AT, Papapetropoulos S, Hayden M, Squitieri F, Kiebertz K, Landwehrmeyer GB; European Huntington's Disease Network; Huntington Study Group investigators. Safety and efficacy of pridopidine in patients with Huntington's disease (PRIDE-HD): a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre, dose-ranging study. *Lancet Neurol.* 2019 Feb;18(2):165-176.
- Richter D, Saft C, Tönges L. Emergence of Bruxism after Reducing Left Pallidal Stimulation in a Patient with Huntington's Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2020 Jul 16;7(6):704-705.
- Rissardo JP, Caprara ALF. Pregabalin-associated movement disorders: A literature review. *Brain Circ.* 2020 Jun 26;6(2):96-106.
- Robottom BJ, Weiner WJ. Chorea gravidarum. *Handb Clin Neurol.* 2011;100:231-5.
- Rodgers J, Calvert S, Shoubridge C, McGaughan J. A novel ARX loss of function variant in female monozygotic twins is associated with chorea. *Eur J Med Genet.* 2021 Aug 19;64(11):104315.
- 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, Grzegorzcyk 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.
- Sabatini JS, Schutz-Pereira GL, Feltrin F, Teive HAG, Camargo CHF. Wernicke's encephalopathy with chorea: Neuroimaging findings. *Dement Neuropsychol.* 2016 Oct-Dec;10(4):370-372.
- 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.
- Saft C, von Hein SM, Lücke T, Thiels C, Peball M, Djamshidian A, Heim B, Seppi K. Cannabinoids for Treatment of Dystonia in Huntington's Disease. *J Huntingtons Dis.* 2018;7(2):167-173.
- Saft C, Skodda S, Nguyen HP, Park J, Haack TB. Teaching Video NeuroImage: New *STUB1* Variant Causes Chorea, Tremor, Dystonia, Myoclonus, Ataxia, Depression, Cognitive Impairment, Epilepsy, and Superficial Siderosis. *Neurology.* 2021 Oct 26;97(17):e1749-e1750.
- Salgado P, Taipa R, Domingos J, Dias D, Pires MM, Magalhães M. Vascular Pathology Causing Late Onset Generalized Chorea: A Clinico-Pathological Case Report. *Mov Disord Clin Pract.* 2017 Sep 8;4(6):819-823.
- 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.
- Scahill RI, Zeun P, Osborne-Crowley K, Johnson EB, Gregory S, Parker C et al. Biological and clinical characteristics of gene carriers far from predicted onset in the Huntington's disease Young Adult Study (HD-YAS): a cross-sectional analysis. *Lancet Neurol.* 2020 Jun;19(6):502-512.
- Schneider SA, Bird T. Huntington's Disease, Huntington's Disease Look-Alikes, and Benign Hereditary Chorea: What's New? *Mov Disord Clin Pract.* 2016 Jan 27;3(4):342-354.
- 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.* 2017 Feb 28;88(9):909-915.
- Schumann-Werner B, Dogan I, Mirzazade S, Mall B, Overbeck R, Honrath P, Schulz JB, Reetz K, Werner CJ. Clinical predictors and neural correlates for compromised swallowing safety in Huntington disease. *Eur J Neurol.* 2021 Sep;28(9):2855-2862.
- Schultz JL, Nopoulos PC, Killoran A, Kamholz JA. Statin use and delayed onset of Huntington's disease. *Mov Disord.* 2019 Feb;34(2):281-285.
- 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.
- Shen YC. Lamotrigine in motor and mood symptoms of Huntington's disease. *World J Biol Psychiatry.* 2008;9(2):147-9.

- Shimohata T, Hara K, Sanpei K, Nunomura J, Maeda T, Kawachi I et al. Novel locus for benign hereditary chorea with adult onset maps to chromosome 8q21.3 q23.3. *Brain*. 2007 Sep;130(Pt 9):2302-9.
- Singhi P, Saini AG, Sankhyan N, Gupta P, Vyas S. Blindness, dancing extremities, and corpus callosum and brain stem involvement: an unusual presentation of fulminant subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol*. 2015 Jan;30(1):87-90.
- Spitz MA, Lenaers G, Charif M, Wirth T, Chelly J, Abi-Warde MT et al. Paroxysmal Dyskinesias Revealing 3-Hydroxy-Isobutyryl-CoA Hydrolase (HIBCH) Deficiency. *Neuropediatrics*. 2021 Oct;52(5):410-414.
- 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 selisstat, a Sirt1 inhibitor, in patients with Huntington's disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Mar;79(3):465-76.
- Swami M, Hendricks AE, Gillis T, Massood T, Mysore J, Myers RH, Wheeler. Somatic expansion of the Huntington's disease CAG repeat in the brain is associated with an earlier age of disease onset. *Hum Mol Genet*. 2009 Aug 15;18(16):3039-47.
- Sweney MT, Newcomb TM, Swoboda KJ. The expanding spectrum of neurological phenotypes in children with ATP1A3 mutations, Alternating Hemiplegia of Childhood, Rapid-onset Dystonia-Parkinsonism, CAPOS and beyond. *Pediatr Neurol*. 2015 Jan;52(1):56-64.
- 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, Leavitt BR, Landwehrmeyer GB, Wild EJ, Saft C, Barker RA, Blair NF, Craufurd D, Priller J, Rickards H, Rosser A, Kordasiewicz HB, Czech C, Swayze EE, Norris DA, Baumann T, Gerlach I, Schobel SA, Paz E, Smith AV, Bennett CF, Lane RM; Phase 1-2a IONIS-HTTRx Study Site Teams. Targeting Huntingtin Expression in Patients with Huntington's Disease. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2307-2316.
- 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.
- Tranchant C, Bhatia KP, Marsden CD. Movement disorders in multiple sclerosis. *Mov Disord.* 1995 Jul;10(4):418-23.
- Traschütz A, Cortese A, Reich S, Dominik N, Faber J, Jacobi H, Hartmann AM, Rujescu D, Montaut S, Echaniz-Laguna A, Erer S, Schütz VC, Tarnutzer AA, Sturm M, Haack TB, Vaucamps-Diedhiou N, Puccio H, Schöls L, Klockgether T, van de Warrenburg BP, Paucar M, Timmann D, Hilgers RD, Gazulla J, Strupp M, Moris G, Filla A, Houlden H, Anheim M, Infante J, Basak AN, Synofzik M; RFC1 Study Group. Natural History, Phenotypic Spectrum, and Discriminative Features of Multisystemic RFC1 Disease. *Neurology.* 2021 Mar 2;96(9):e1369-e1382.
- 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.
- Tübing J, Bohnenpoll J, Spiegler J, Gillessen-Kaesbach G, Bäumer T, Max C, Sperner J, Klein C, Münchau A. Methylphenidate Can Improve Chorea in NKX2.1 and ADCY5 Mutation-positive Patients – A Report of Two Children. *Mov Disord Clin Pract.* 2018 Apr 6;5(3): 343-345.
- van der Weijden MCM, Rodriguez-Contreras D, Delnooz CCS, Robinson BG, Condon AF, Kielhold ML, Stormezand GN, Ma KY, Dufke C, Williams JT, Neve KA, Tijssen MAJ, Verbeek DS. A Gain-of-Function Variant in Dopamine D2 Receptor and Progressive Chorea and Dystonia Phenotype. *Mov Disord.* 2021 Mar;36(3):729-739.
- 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.

- Vaswani PA, Kimchi EY, Hung AY. CRMP-5-IgG Associated Paraneoplastic Chorea. *Mov Disord Clin Pract.* 2020 Aug;7(6):713-715.
- 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, Lemièrre 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 FO. Huntington's disease. *Lancet* 2007;369,218-228, doi:10.1016/S0140-6736(07)60111-1.
- Walker RH. Further Evidence for Celiac Disease-associated Chorea. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2011;1.pii:tre-01-32-96-3.
- Wang ZB, Liu JY, Xu XJ, Mao XY, Zhang W, Zhou HH, Liu ZQ. Neurodegeneration with brain iron accumulation: Insights into the mitochondria dysregulation. *Biomed Pharmacother.* 2019 Oct;118:109068.
- 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.
- Wolff M, Brunklaus A, Zuberi SM. Phenotypic spectrum and genetics of SCN2A-related disorders, treatment options, and outcomes in epilepsy and beyond. *Epilepsia.* 2019 Dec;60 Suppl 3:S59-S67.
- Wright RA, Pollock M, Donaldson IM. Chorea and tuberous sclerosis. *Mov Disord.* 1992; 7(1):87-9.
- Yamagishi T, Inoue K, Ouchi H, Shibano K, Hara K. [A case of anti-SRY-Related HMG-Box Gene 1 (SOX1) antibody-positive chorea]. *Rinsho Shinkeigaku.* 2020 Dec 26;60(12):852-856.
- Yokoyama Y, Hosokawa N, Kudo T, Goda H, Ito K, Suzuki M, Funakoshi R. Chorea-like symptoms and high blood concentration of ceftriaxone in a patient undergoing hemodialysis: A case report. *J Infect Chemother.* 2020 Mar;26(3):285-288.

- Yim SH, Choi YH, Heo K, Cho KH. A case of dyskinesia after levetiracetam administration. *BMC Neurol.* 2019 Nov 18;19(1):292.
- Zech M, Bardakjian TM, Stoklosa M, Ploski R, Jech R, Gonzalez-Alegre P, Winkelmann A. Neurodevelopmental Disorder With Dystonia and Chorea Resulting From Clustering CAMK4 Variants. *Mov Disord.* 2021 Feb;36(2):520-521.
- Zhang H, Zhang C, Vincent J, Zala D, Benstaali C, Sainlos M, Grillo-Bosch D, Daburon S, Coussen F, Cho Y, David DJ, Saudou F, Humeau Y, Choquet D. Modulation of AMPA receptor surface diffusion restores hippocampal plasticity and memory in Huntington's disease models. *Nat Commun.* 2018 Oct 15;9(1):4272.
- Zeitler B, Froelich S, Marlen K, Shivak DA, Yu Q, Li D et al. Allele-selective transcriptional repression of mutant HTT for the treatment of Huntington's disease. *Nat Med.* 2019 Jul;25(7):1131-1142.
- Zuccato C, Valenza M, Cattaneo E. Molecular mechanisms and potential therapeutical targets in Huntington's disease. *Physiol Rev.* 2010;90(3):905-81.

# Impressum

© 2023 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,  
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

## Kommission Leitlinien der DGN

### Vorsitzende

Prof. Dr. med. Helmuth Steinmetz  
PD Dr. med. Oliver Kastrup (stellv.)

### Mitglieder

Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann  
Prof. Dr. med. Dagny Holle-Lee  
Prof. Dr. med. Günter Höglinger  
Prof. Dr. med. Matthias Klein  
Prof. Dr. med. Susanne Knake  
Prof. Dr. med. Thomas Lempert  
Prof. Dr. med. Matthias Maschke (Vertreter der Chefärzte)  
Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen)  
Prof. Dr. med. Thomas Platz  
Prof. Dr. med. Heinz Reichmann  
Prof. Dr. med. Peter Sandor (Vertreter der SNG)  
Prof. Dr. med. Christiane Schneider-Gold  
Prof. Dr. med. Claudia Sommer  
Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff  
Prof. Dr. med. Götz Thomalla  
Prof. Dr. med. Lars Timmermann (DGN-Präsident)  
Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch  
Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN)  
Prof. Dr. med. Christian Weimar  
Prof. Dr. med. Michael Weller  
Prof. Dr. med. Wolfgang Wick

## Editorial Office der DGN

Redaktion: Katja Ziegler, Sonja van Eys,  
DGN Dienstleistungsgesellschaft mbH,  
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt

Kontakt: leitlinien@dgn.org

**Versionsnummer: 6.0**

**Erstveröffentlichung: 04/2002**

**Überarbeitung von: 11/2022**

**Nächste Überprüfung geplant: 11/2027**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online