

# Neues zur Huntington-Krankheit

## Huntington's Disease Update

### Autoren

S. D. Süßmuth<sup>1</sup>, C. Saft<sup>2</sup>, R. Reilmann<sup>3</sup>, M. Orth<sup>1</sup>, G. B. Landwehrmeyer<sup>1</sup>

### Institute

<sup>1</sup>Neurologische Universitätsklinik Ulm

<sup>2</sup>Neurologische Klinik, St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum

<sup>3</sup>Neurologische Klinik, Universitätsklinik Münster

### Schlüsselwörter

- Huntington-Krankheit
- Pathogenese
- Biomarker
- Behandlung
- Krankheitsmodifikation

### Keywords

- Huntington's disease
- pathogenesis
- biomarker
- treatment
- disease modification

### Zusammenfassung

Als im Jahr 1993 das krankheitsverursachende Gen der Huntington-Krankheit (HK) entdeckt wurde, schienen ein rasches Verständnis der Pathogenese dieser hereditären neurodegenerativen Erkrankung und eine kausale Therapie in greifbare Nähe gerückt zu sein. Allerdings gestaltet sich die Entwicklung einer wirksamen und früh im Krankheitsprozess einsetzbaren Behandlung durch die komplexe Pathophysiologie der HK schwierig. Die volle Penetranz dieser monogenetischen Erkrankung ermöglicht es jedoch, modellhaft neurodegenerative Prozesse mit gestörter Proteinhomeostase und RNA-Toxizität sowie rationale Ansatzpunkte für kausal angreifende Therapien zu erforschen und Mutationsträger vor der Entwicklung klinisch erkennbarer Auffälligkeiten in Verlaufsstudien zu untersuchen. Diese Studien (TRACK-HD, PREDICT-HD) haben zur Identifikation von MRT-basierten Indikatoren der Neurodegeneration im prämanifesten Stadium geführt, die mit messbaren, aber subtilen funktionellen Veränderungen korrelieren. Standardisierte Untersuchungen im Rahmen von Beobachtungsstudien wie REGISTRY und Fortschritte in den Methoden der Genetik erlauben darüber hinaus eine breitgefächerte Suche nach krankheitsmodifizierenden Einflussfaktoren. Die Therapie der HK ist zur Zeit noch auf symptomatische Maßnahmen beschränkt, aber eine kontinuierliche ärztliche Begleitung und eine an die unterschiedlichen Symptome der verschiedenen Krankheitsphasen angepasste Behandlung verbessern die Lebensqualität der Betroffenen und ihrer Familien messbar. Neue Ansatzpunkte für mechanismenbasierte therapeutische Interventionen geben konkreten Anlass zur Hoffnung, in absehbarer Zukunft den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen zu können. Dieser Artikel gibt eine Übersicht über den aktuellen Stand derzeitiger und zukünftiger Behandlungsstrategien sowie Fortschritte in der Biomarkerentwicklung.

### Abstract

The discovery of the gene mutation causing Huntington's disease (HD) 20 years ago raised high hopes for a better understanding of its pathogenesis from primary cause to all of its downstream ramifications. A rapid development of targeted treatments for this monogenetic disorder appeared to be within reach. Despite concerted efforts there is still no cure and establishing disease modifying treatments continues to remain an elusive goal; the pathophysiology of this slowly progressive disorder proved to be more complex than anticipated. However, research in HD has offered unique insights into a disrupted protein homeostasis and RNA toxicity due to structural RNA alterations as key features in most neurodegenerative disorders. The full penetrance of the HD expansion mutation greatly facilitated the identification of biomarkers for stages of the disease process prior to the emergence of diagnostic clinical symptoms and signs. Large observational studies like TRACK-HD and PREDICT-HD involving pre-manifest mutation carriers and patients in early disease stages allowed the identification of imaging markers for neurodegeneration, correlating with subtle functional changes. Standardised assessments in large observational studies like REGISTRY and advances in genetic techniques allow for a comprehensive search for genetic and environmental modifiers of the features and of the course of HD. Treatment is currently restricted to symptomatic relief, but competent care provided by health-care professionals knowledgeable about HD has a measurable impact on the life of people affected by HD. While a disease-modifying therapy for HD has yet to be established, observations in model systems for HD suggest a rational basis for future clinical trials and raise hopes that efficient interventions will be developed which can improve the life of HD affected people and their families.

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1345194>  
 Online-Publikation: 3.7.2013  
 Akt Neurol 2013; 40: 377–392  
 © Georg Thieme Verlag KG  
 Stuttgart · New York  
 ISSN 0302-4350

### Korrespondenzadresse

**PD Dr. Sigurd Dietrich Süßmuth**  
 Neurologische Klinik  
 Universitätsklinik Ulm  
 Oberer Eselsberg 45/1  
 89081 Ulm  
[sigurd.suessmuth@uni-ulm.de](mailto:sigurd.suessmuth@uni-ulm.de)



**Abb. 1** Die Huntington-Studienzentren des EHDN im deutschsprachigen Raum (<http://www.euro-hd.net/html/locations>).

## Einleitung

Die Huntington-Krankheit (HK, engl. HD) ist die häufigste monogenetisch bedingte, autosomal dominant vererbte neurodegenerative Erkrankung. Sie ist durch eine progrediente Bewegungsstörung, psychiatrische Symptome und die Entwicklung kognitiver Defizite bis hin zu einer Demenz charakterisiert. Die Prävalenz der HK wird für Europa, Nordamerika und Australien zusammen üblicherweise mit 5–7/100 000 beziffert, die Inzidenz mit etwa 3,8/1 000 000 Einwohner pro Jahr [1]. Neueste Erhebungen, z. B. in England, sprechen allerdings für deutlich höhere Prävalenzen als bisher angenommen (z. B. mindestens 12,4/100 000 in Großbritannien) [2]. Es ist wahrscheinlich, dass die Anzahl von Huntington-Kranken in allen westlichen Ländern schon deswegen steigen wird, weil Anlageträger mit schwach ausgeprägter Mutation ('niedriger Triplet-Repeat-Zahl') alt genug werden, um eine klinische Manifestation der HK zu erlauben [3]. In Deutschland rechnet man mit rund 10 000 erkrankten Menschen, und geschätzte weitere 50 000 Bundesbürger tragen ein Risiko, eine Mutation im Huntingtin-Gen (*HTT*-Gen) geerbt zu haben.

Der HK liegt immer eine CAG-Repeat-Expansionsmutation im *HTT*-Gen zugrunde. Der Phänotyp der HK ist allerdings trotz der uniformen Ursache heterogen, z. B. bezüglich des Krankheitsbeginns, des Verlaufs und der im Vordergrund stehenden klinischen Symptomatik. Das Verständnis der Determinanten dieser Variabilität kann für die Behandlung sehr hilfreich sein. Da die HK selten ist, sind für greifbare Fortschritte multizentrische, internationale Kooperationen unerlässlich. Im europäischen Raum hat sich das im Jahre 2003 auf eine Ulmer Initiative gegründete, von der US-amerikanischen CHDI-Foundation ([www.chdifoundation.org](http://www.chdifoundation.org); ehemals High-Q-Foundation) geförderte European Huntington's Disease Network (EHDN) als geeigneter Rahmen erwiesen, gezielt Kooperationen im Bereich der Grundlagenforschung und therapeutischer Studien zu fördern. Dieses Netzwerk bietet Ärzten, Grundlagenforschern, Pharmakologen, Therapeuten und Betroffenen mit ihren Familien eine Plattform für

einen fruchtbringenden Informationsaustausch. Mittlerweile haben sich dem EHDN 147 aktive Prüfzentren in 20 Ländern angeschlossen. Eine Übersicht über die in Deutschland, Österreich und der Schweiz aktiven Zentren gibt **Abb. 1**. Mehrere Arbeitsgruppen befassen sich mit verschiedenen HK-spezifischen Themen u. a. zur Verbesserung der Patientenversorgung und zur Planung und Durchführung von klinischen Studien. Eine zentrale Aktivität des Netzwerks ist die Etablierung des derzeit weltweit größten Huntington-Registers mithilfe einer prospektiv angelegten Kohorten-Studie REGISTRY, an der sich inzwischen mehr als 10 000 Teilnehmer beteiligen (<http://www.euro-hd.net/html/registry>). In REGISTRY werden sowohl jährlich aktualisierte klinische Daten als auch Blut- und Urinproben für weiterführende Analysen gewonnen [4]. Derzeit wird an einer Fortführung und Erweiterung dieser Studie als globale Studie gearbeitet, dann unter dem Namen 'Enroll-HD' (<http://www.enroll-hd.org/html/about>), in die bereits erste Studienteilnehmer in Nordamerika eingeschlossen worden sind.

## Symptomatik

Klinisch manifest wird die HK in den meisten Fällen im Alter von 35 bis 50 Jahren, die Lebenserwartung nach Ausbruch der Krankheit beträgt etwa 20 Jahre [5]. Allerdings sind erste Symptome auch schon im frühen Kindesalter oder erst bei über 80-jährigen möglich [5]. Definitionsgemäß wird für die klinische Diagnosestellung der HK die Präsenz unzweifelhaft charakteristischer motorischer Symptome gefordert, ungeachtet der Tatsache, dass sich bereits vorher nicht diagnoseweisende motorische und nicht-motorische Symptome zeigen können [5–9]. Für eine gesicherte Diagnose wird zudem gefordert, dass bei der betreffenden Person eine pathologische CAG-Expansion im *HTT*-Gen nachgewiesen werden kann oder eine positive Familienanamnese vorliegt, wobei bei mindestens einem Familienmitglied eine Mutation im *HTT*-Gen nachgewiesen sein sollte. Dabei soll-

te man beachten, dass motorische Symptome im Sinne einer Chorea kein obligates Zeichen der HK sind (siehe ‚Neurologische Symptome‘). Auch ist durchaus mit neuen Krankheitsfällen durch Expansion einer hohen, aber noch physiologischen CAG-Repeat-Zahl in den krankheitsverursachenden pathologischen Bereich zu rechnen: in etwa 8% der gesicherten HK-Fälle lässt sich keine positive Familienanamnese eruieren [5, 10].

### Neurologische Symptome

Die Bewegungsstörung der HK besteht typischerweise sowohl aus unwillkürlichen Hyperkinesen als auch aus Störungen der Willkürmotorik. Häufig stehen die für die HK charakteristischen irregulären choreatischen Bewegungen im Vordergrund, die initial distal oder perioral betont auftreten und die bei Aufregung und Anstrengung zunehmen können. Im Tiefschlaf hingegen sistieren die Hyperkinesen üblicherweise. Daneben finden sich bei fast allen Patienten auch Beeinträchtigungen der willkürlichen Bewegungen mit allgemeiner Brady- und Hypokinese, Störungen z. B. der manuellen Koordination, abnormalen Blickfolgebewegungen und Sakkadenhypometrie. Dieser Phänotyp kann dominierend sein, die Übergänge ineinander sind jedoch oft fließend und dystone Bewegungsmuster können hinzu kommen. Dieses Spektrum von Bewegungsstörungen wird als Folge der Degeneration des Striatums aufgefasst. Im Verlauf ist mit einer posturalen Instabilität, Gangunsicherheit und Stürzen sowie Sprech- und Schluckstörungen zu rechnen, als deren neuropathologisches Korrelat wahrscheinlich ein extrastriataler Neuronenverlust z. B. der Kleinhirnerne (u. a. des Nucl. fastiguus) anzusehen ist [11].

Weitere typische Symptome sind Schlafstörungen, Störungen des zirkadianen Rhythmus und ein Gewichtsverlust, dessen Ursachen bislang noch nicht mit der nötigen Genauigkeit aufgeklärt worden sind. Neuere Studien haben gezeigt, dass früh im Erkrankungsprozess der Hypothalamus und das limbische System betroffen sind, was einige der nicht-motorischen Symptome erklären könnte [12]. Daneben können sich stadienunabhängig ein imperativer Harndrang, Probleme mit dem Stuhlgang, aber auch eine Hyperhidrose sowie eine Indolenz gegenüber Schmerzreizen entwickeln.

### Psychiatrische Symptome

Verhaltens- und Wesensveränderungen, gesteigerte Reizbarkeit und depressive Symptome sind sehr häufig und beeinträchtigen die Betroffenen und deren Familien sehr [13]. Interessenverlust, Gleichgültigkeit und zunehmender sozialer Rückzug sind charakteristisch, jedoch sollte klinisch zwischen einer Depression und der ebenfalls häufigen Apathie unterschieden werden, bei der ein Verlust an Motivation auf den Ebenen der Kognition, des Verhaltens und des Affekts vorliegt. Ob die affektiven Störungen bei der HK eine Komorbidität oder eine direkte Auswirkung der Erkrankung des Gehirns sind, ist noch nicht hinreichend bekannt; wahrscheinlich spielt beides eine Rolle. Nicht selten entwickeln Patienten im Verlauf der Krankheit eine ausgesprochene Neigung zur Perseveration, bei einem Teil der Patienten treten auch Zwangssymptome auf. Wahnhaftes, paranoid gefärbtes psychotische Symptome kommen ebenfalls vor, seltener auch auditive, taktile und visuelle Halluzinationen.

Kognitive Einbußen treten regelhaft auf, nehmen im Verlauf der Erkrankung zu und sind schon in frühen Krankheitsstadien feststellbar [14, 15]. Die kognitiven Defizite betreffen vor allem Exekutivfunktionen, mit Problemen im planerischen und zielgerichteten Handeln, reduzierter gedanklicher Flexibilität, verminderter Denkgeschwindigkeit und Fehleinschätzungen.

Frühzeitig zeigen sich auch Einschränkungen im Bereich der sozialen Kognitionen, die die soziale Interaktion der Patienten beeinträchtigen können [16–18]. Das Erkennen emotionaler Gesichtsausdrücke ist in besonderem Maße betroffen, wobei eine Störung des Erkennens negativer Emotionen im Vordergrund steht [16, 18]. Andere alltagsrelevante soziale Kognitionen wie die Einschätzung von Vertrauenswürdigkeit und Dominanz können ebenfalls, so zeigen laufende Forschungsarbeiten, in Mitleidenschaft gezogen sein.

Der Schweregrad der kognitiven Defizite und die Beeinträchtigungen, zu denen sie im Alltag führen, sind abhängig vom Kontext (Anforderungen des Berufs, prämorbid Intelligenz usw.) und erscheinen deshalb im klinischen Alltag variabler als eine formale neuropsychologische Untersuchung nahelegt, die regelhaft progrediente psychomotorische Defizite nachweisen kann. Aktuelle Untersuchungen legen nahe, dass der vorherrschende motorische Phänotyp ein Prädiktor für kognitive Leistungen und Leistungsfähigkeit im Alltag sein könnte, wonach vorwiegend choreatische Patienten ein besseres kognitives Leistungsniveau zeigten als hypokinetische [19].

### Juvenile HK

Von einer juvenilen Form der HK (JHK) spricht man, wenn diagnoseweisende Zeichen der HK vor dem 21. Lebensjahr auftreten. Diese Altersgrenze ist willkürlich gewählt. Wichtiger ist es, sich zu vergegenwärtigen, dass die juvenile Form der HK Menschen betrifft, die sich noch mitten in der intellektuellen, emotionalen und sozialen Entwicklung als eigenständige Person befinden. Vor diesem Hintergrund werden einige Besonderheiten in Bezug auf die Phänomenologie, aber vor allem hinsichtlich der oft unerträglichen Implikationen für die Betroffenen und ihre Familien, besser verständlich.

Die JHK ist glücklicherweise selten (1–10% aller Fälle von HK, noch seltener bei Kindern unter 10 Jahren). Sie kann allerdings auftreten, bevor sich Zeichen der HK bei einem Elternteil manifestieren. Meistens wird die JHK vom Vater vererbt.

Klinisch besteht, wie bei der adulten HK, eine Mischung aus motorischen und kognitiven Symptomen gepaart mit Verhaltensauffälligkeiten. Allerdings unterscheidet sich die gemischte Bewegungsstörung bei der JHK oft erheblich von der adulten Form. Rigor, Akinese, Dystonie, Tremor und Ataxie stehen im Vordergrund. Eine Chorea, wenn vorhanden, steht im Hintergrund oder tritt erst im späteren Verlauf auf. Im Gegensatz zur adulten Form haben deutlich mehr Patienten mit JHK epileptische Anfälle (~30%) [20]. Die kognitiven Veränderungen machen sich oft entweder in einer Entwicklungsverzögerung mit Lernbehinderung bei jungen Kindern bemerkbar, während es bei älteren Kindern und Jugendlichen zu einem Verlust von kognitiven Fähigkeiten und damit zur Entwicklung einer Demenz kommt. Auch Verhaltensauffälligkeiten treten häufig auf, wie z. B. aggressives, trotziges, antisoziales Verhalten, oder, wie bei vielen adulten HK Patienten, Apathie oder Depression. Hier ist es oft nicht einfach, zwischen Symptomen zu trennen, die ihre Ursache in der HK haben, und solchen, die den oft schwierigen Alltagsbedingungen in einer psychisch und emotional sehr belasteten HK-Familie geschuldet sein können.

Im Vergleich zur adulten HK ist die Betreuung der juvenilen HK noch komplexer. Sie erfordert immer eine enge Zusammenarbeit zwischen Ärzten, Eltern, Psychologen, Erziehern, Pflegepersonen und anderen im Umfeld der Patienten und ihrer Familien. Für eine ausführliche Erörterung der vielfältigen Aspekte sei auf ein ausgezeichnetes Buch zur JHK verwiesen [21].

**Tab. 1** Signifikanz der CAG-Wiederholungen im Huntingtin-Gen.

CAG-Länge	Bezeichnung	Interpretation
≤27	normal	physiologisch
28–35	„Prämutation“	vermehrte meiotische Instabilität: potentiell erhöhtes Risiko für die Nachkommen („Intermediärbereich“)
36–39	abnormal, reduzierte Penetranz	potentiell pathologisch
≥40	abnormal, volle Penetranz	sicher pathologisch

## Genetik

Die Entdeckung der Mutation im Jahr 1993, einer Expansion von sich wiederholenden CAG-Basentriplets im Exon 1 des *HTT*-Gens auf dem kurzen Arm von Chromosom 4 (4p16.3), gilt als großartiger Erfolg einer beispielhaften internationalen Kooperation [22]. Der Erbgang ist autosomal dominant, sodass jeder Nachkomme eines betroffenen Elternteils mit 50%iger Wahrscheinlichkeit die CAG-Expansionsmutation erbt. Wenn das *HTT*-Gen 40 und mehr CAG-Repeats aufweist, ist die Penetranz 100% und die Krankheit wird sich während der üblichen Lebensspanne manifestieren. Mit weniger als 36 CAG-Triplets wird die HK dagegen nicht manifest. Bei Werten zwischen 36 und 39 liegt eine reduzierte Penetranz vor, sodass in diesen Fällen Symptome einer HK auch gar nicht klinisch apparent werden können. Bedingt durch die steigende Lebenserwartung muss aber zukünftig mit einer Zunahme von Neuerkrankungen bei diesem Personenkreis gerechnet werden. Beachtenswert ist die meiotische Instabilität der CAG-Sequenz ab einer Repeat-Zahl von 27. Mit steigender CAG-Zahl nimmt die Wahrscheinlichkeit einer weiteren Expansion bei der Zellreplikation zu; Verkürzungen sind dagegen wesentlich seltener [23]. Diese Variabilität ist in der Spermatogenese wesentlich ausgeprägter als in der Oogenese, sodass es häufiger bei einer paternalen Vererbung der HK zur CAG-Verlängerung in der nächsten Generation kommt. Damit erklären sich z. B. das Auftreten der juvenilen Variante gehäuft nach paternalen Vererbung und die Antizipation mit früherem Auftreten von Symptomen in der Folgegeneration: bei mehr als der Hälfte der Betroffenen mit der juvenilen Form lassen sich mehr als 60 CAG-Triplets im *HTT*-Gen nachweisen. Auch vermeintliche Neumutationen lassen sich so erklären, wenn von klinisch gesunden Eltern mit einer CAG-Repeat-Zahl im sog. Intermediärbereich an die nächste Generation ein expandiertes Gen weitergegeben wird (► **Tab. 1**). Mutationsträger mit 2 mutierten, CAG-expandierten Genkopien („homozygot“, präziser „Compound-heterozygot“) unterscheiden sich interessanterweise phänotypisch nicht wesentlich von Mutationsträgern mit nur einem mutierten Allel.

## Genetische Untersuchung und Beratung

Die Diagnose der HK kann molekulargenetisch gesichert werden. Die differenzialdiagnostische genetische Testung bei bereits symptomatischen Personen darf nach Zustimmung des Patienten von jedem Arzt veranlasst werden. Allerdings hat jede molekulargenetische Diagnose einer manifesten HK Implikationen für die Familie des Patienten. Geschwister und Kinder werden zu Personen, bei denen eines Tages ebenfalls die HK ausbrechen könnte. Es ist

prinzipiell möglich, im Rahmen einer prädiktiven genetischen Untersuchung festzustellen, ob eine zum Zeitpunkt der Untersuchung klinisch gesunde Risikoperson Merkmalsträger der HK ist. Solange aus der prädiktiven Diagnostik keine Therapie folgt, muss der Ratsuchende sich zuvor sowohl über seine ganz persönlichen Motive für einen prädiktiven Gentest als auch der daraus erwachsenen Konsequenzen klar werden. Die Komplexität dieser Entscheidung wird oft unterschätzt, zumal die molekulargenetische Diagnostik verführerisch einfach ist. Aus gutem Grund wird deshalb von den Autoren dringend empfohlen, die internationalen Richtlinien zur prädiktiven Diagnostik zu beachten [24]. Diese Untersuchung darf, auch nach Vorgaben des Gendiagnostikgesetzes, nur bei Erwachsenen nach einem separaten ersten Beratungsgespräch von einem Facharzt für Humangenetik oder anderen Ärztinnen oder Ärzten, die sich durch den Erwerb einer Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen im Rahmen ihres Fachgebietes qualifiziert haben, vorgenommen werden (<http://www.gesetze-im-internet.de/gendg/index.html>). Da sich das Vorgehen bewährt hat, empfehlen die Autoren zur Durchführung einer prädiktiven Diagnostik für die HK die Anbindung der Ratsuchenden an ein Spezialzentrum, in dem eine Expertise für die Beratung mit interdisziplinärer Zusammenarbeit unter Einbezug der Humangenetiker und eines psychotherapeutisch/psychiatrischen Kontakts gewährleistet ist [25]. Nur wenn die ratsuchende Person professionell sowohl über die Aussagekraft des Testergebnisses, die möglichen Konsequenzen des Befundes und versicherungsrechtliche Fragen gut informiert ist, kann sie „eigenverantwortlich eine nach ihrem Dafürhalten richtige Entscheidung treffen“ [25]. Der beratende Arzt muss jenseits der medizinischen Fragen, inklusive der Relevanz von Befunden des Intermediärbereichs und der reduzierten Penetranz, vor allem psychische und soziale Aspekte eingehend erörtern und auf den Informationsbedarf und die Fragen von Angehörigen vorbereitet sein.

Kinder und Heranwachsende unter 18 Jahren dürfen nicht auf Veranlassung der Eltern/Erziehungsberechtigten prädiktiv getestet werden, um deren individuelles Recht auf Nichtwissen zu wahren. Das seit 1. Februar 2010 in Deutschland gültige Gendiagnostikgesetz verbietet außerdem die pränatale Diagnostik (§15 Abs. 2), die in Österreich und der Schweiz aber weiterhin möglich ist. Eine Präimplantationsdiagnostik (PID) ist durch das seit Dezember 2011 gültige Gesetz zur Regelung der PID in Deutschland im Grundsatz verboten, soll jedoch nach der vom Bundesrat im Februar 2013 gebilligten Rechtsverordnung bei genetischer Disposition der Eltern oder eines Elternteils, die eine schwerwiegende Erkrankung im Kindesalter wahrscheinlich machen, unter bestimmten Voraussetzungen zulässig sein. Allerdings stehen eine Verabschiedung der jeweiligen Rechtsvorschriften und die genaue Regelung des praktischen Vorgehens, z. B. hinsichtlich der Anzahl von Zentren und beteiligten Ethikkommissionen, derzeit noch aus. In Österreich und der Schweiz ist die PID für die HK verboten.

## Pathogenese

Trotz stetig wachsender Erkenntnisse ist die Pathogenese der HK nicht vollständig verstanden. Die physiologischen Funktionen des Genprodukts, des Proteins Huntingtin (Htt), werden zwar immer besser charakterisiert, sind aber bisher nicht alle aufgeklärt. Htt wird ubiquitär sowohl in Gehirn als auch in peripheren Geweben exprimiert [26]. Vermutlich spielt es bei der Entwick-

lung des zentralen Nervensystems eine wichtige Rolle, und es kann eine Beteiligung des Proteins am zellulären Vesikeltransport, an der Bildung von Synapsen, am physiologischen Zelluntergang und an der Regulation der Transkription angenommen werden [5,27]. Da die Gene beider Chromosomen abgelesen werden, wird bei Mutationsträgern sowohl normales als auch abnormes, mutantes Huntingtin (mHtt) produziert.

Durch die CAG-Expansion kommt es 1.) bei der Transkription in Boten-RNA (mRNA) zur Bildung unphysiologischer RNA-Genprodukte („toxische RNA“), die aufgrund einer durch die CAG-Verlängerung bedingten veränderten 3-dimensionalen Struktur anders als üblich mit RNA-bindenden Proteinen interagieren und dadurch z.B. die molekulare Maschinerie zur Herstellung „reifer“ mRNA („Spleiß-Apparatur“) durcheinanderbringen. Zudem kann es 2.) bei der Translation durch Bildung einer überlangen Polyglutaminkette am N-Terminus von mHtt zu einer neurotoxischen *gain-of-function* kommen. Dabei führen sehr wahrscheinlich verschiedene molekulare Mechanismen zu den toxischen Auswirkungen des mHtt. Die Degradation von mHtt führt zur Bildung von Spaltprodukten, die in den Zellkern diffundieren und insbesondere mit ihrem N-terminalen Ende an andere Proteine binden können. Auch kurze, durch abnormes Spleißen der prä-mRNA entstandene Huntingtin-Fragmente können toxische Wirkungen entfalten [28]. Darüber hinaus spielt wahrscheinlich auch eine Störung des zellulären Energiestoffwechsels infolge einer mitochondrialen Dysfunktion eine Rolle in der Pathogenese, ein Phänomen, das auch bei anderen neurodegenerativen Krankheiten diskutiert wird; unklar ist, ob es sich hierbei um einen direkten Effekt des mHtt handelt oder um sekundäre Prozesse im Rahmen z. B. apoptotischer Vorgänge.

Die Beeinträchtigungen auf mehreren, unterschiedlichen zellulären Ebenen führen langfristig zu einem stetigen Zellverlust. Besonders vulnerabel für die huntingtonspezifische Pathologie sind die „medium spiny neurons“ des Striatums, GABA-erge und Enkephalin-produzierende Projektionsneurone. Betroffen von der sich entwickelnden Atrophie sind aber nicht nur die Neurone im Striatum, sondern auch der Isokortex und der Allokortex (Schicht Pri-gamma des entorhinalen Kortex) [29], die weiße Substanz und z. B. das laterale tubercle Kerngebiet des Hypothalamus [30,31].

### Mögliche Einflüsse: genetische Disease Modifiers

Das Erkrankungsalter, die Ausprägung der Symptome und der Verlauf der Krankheit variieren erheblich. In großen Studien, z. B. der Venezuela-Kohorte, konnte gezeigt werden, dass die Länge der CAG-Repeats etwa 60–70% der Variabilität des Krankheitsbeginns erklärt, wonach die Krankheit im allgemeinen umso früher manifest wird, je länger die CAG-Expansion ist [32,33]. Allerdings lässt sich im Einzelfall, z. B. i. R. einer prädiktiven Testung, hieraus keine zuverlässige Aussage darüber machen, wann die Krankheit beginnt. So kann bei Betroffenen mit gleicher CAG-Anzahl ein Unterschied von bis zu 40 Jahren im Erkrankungsbeginn beobachtet werden [34]. Die übrigen knapp 40% der Variabilität werden zu einem großen Teil ebenfalls genetisch bestimmt (sogenannte modifizierende Gene), nicht näher bekannte Umweltfaktoren spielen vermutlich auch eine Rolle [5].

Bislang ist trotz verfeinerter Techniken noch sehr wenig über genetische Modifier bekannt. Bei der Suche nach Genvariationen wurde schon bald nach Entdeckung des *HTT*-Gens der mögliche Einfluss des nicht-expandierten Huntingtin-Allels untersucht, allerdings ist die tatsächliche Bedeutung dieses Faktors auf-

grund der durchaus widersprüchlichen Befunde weiter unklar [35–41]. Geleitet von vermuteten pathophysiologischen Zusammenhängen z. B. mit einer erhöhten Exzitotoxizität, wurden schon früh Glutamatrezeptoren als mögliche Modifier untersucht, und mehrere Arbeiten deuten auf einen Einfluss von Polymorphismen in Genen für Untereinheiten des N-methyl-D-Aspartat-Rezeptors hin [33,34,42]. Auch für das Gen von Adenosin A2A-Rezeptoren wurde ein Bezug zur Pathogenese hergestellt [43,44]. Des Weiteren werden für einige der mit Htt interagierenden Proteine („Huntingtin-interacting proteins“) modifizierende Effekte angenommen [44–46], für nukleäre Transkriptionsfaktoren [47], verschiedene MAP-Kinasen und andere Faktoren, die in die Apoptose involviert sind [48–51]. Für Apolipoprotein E (ApoE) konnte ein eindeutiger Effekt bislang nicht bestätigt werden [38,51–54], auch nicht für den neurotrophen Nervenwachstumsfaktor BDNF [55–58] oder DNA-Reparaturmechanismen [44,59].

Der bis jetzt – soweit beurteilbar – eindrucklichste Zusammenhang ließ sich für Modifier herstellen, die etwas mit dem Energiehaushalt und der mitochondrialen Funktion zu tun haben. Insbesondere für den Transkriptions-Kofaktor PPARγ Koaktivator 1α (PGC-1α), der unter anderem auch die mitochondriale Biogenese kontrolliert, wurden Effekte beschrieben, die bis zu 5% zusätzliche Varianz erklären können [60–63].

Generell kann an einigen Modifier-Studien kritisiert werden, dass die Ergebnisse durch die Zusammensetzung der Studienpopulation und die Beteiligung verschiedener ethnischer Gruppen beeinflusst worden sein könnten, was bis jetzt unzureichend untersucht worden ist [64].

### Mögliche Einflüsse: Lebensführung

Inwiefern die Lebensführung und insbesondere körperliche oder geistige Betätigung in der Jugend und im jungen Erwachsenenalter die Variabilität der Manifestation beeinflussen, wird aktuell in einer großangelegten retrospektiven Erhebung im EHDN untersucht (Lifestyle-Studie). Hinweise auf einen möglichen Einfluss ergeben sich aus Untersuchungen mit Huntington-Mäusen, wonach sich vermehrte körperliche Aktivität und eine besonders abwechslungsreiche Umgebung günstig auf den Manifestationszeitpunkt, kognitive Endpunkte und das Überleben der Tiere auswirkte [65,66]. Bei Patienten mit der HK ist darüber wenig Gesichertes bekannt. Eine retrospektive Analyse einer australisch-neuseeländischen Arbeitsgruppe zeigt, dass aktivere Lebensführung mit einem späteren Erkrankungsbeginn einhergeht; allerdings besteht eine Verknüpfung von größerer Passivität mit höheren CAG-Repeat-Zahlen, die für sich schon zu einem früheren Erkrankungsbeginn führen [10]. Der Einfluss von Ernährung, Rauchen oder Koffein-Konsum wurde noch nicht hinreichend untersucht, allerdings besteht erst jetzt Kontakt zu einer ausreichenden Anzahl von potentiellen Probanden, um diese Fragestellungen konklusiv bearbeiten zu können [67].

### Biomarker



Die Entwicklung von geeigneten bildgebenden, apparativen, laborchemischen und klinischen Markern soll vor allem die Überwachung des Krankheitsprozesses, der Behandlung und die Entwicklung neuer Therapien erleichtern. Das Ziel dieser Bemühungen ist letztlich, durch eine frühe Behandlung im prämanifesten Stadium den Ausbruch der HK zu verzögern oder zu verhindern [68,69]. Sämtliche identifizierten Biomarkerkandidaten

für die HK befinden sich allerdings noch im Stadium der Entwicklung und Validierung. Zur Vertiefung dieser Thematik sei auf einen Übersichtsartikel von Weir et al. verwiesen [70].

Die Ergebnisse großer multizentrischer Studien mit Verlaufsuntersuchungen an prämanifesten Mutationsträgern wie PREDICT-HD (Predictors of Biologic Markers in HD) und TRACK-HD bestätigen eindrucksvoll, dass bereits bis zu 20 Jahre vor der Manifestation der HK eine Fülle von subtilen Befunden vor allem mit volumetrischen bildgebenden Verfahren und neuen quantitativ motorischen (Q-Motor) Tests zu erheben sind; für manifest Erkrankte zeigten sich auch Veränderungen in kognitiven Tests [70–72]. Anhand der gründlichen multizentrischen und longitudinalen Evaluation in der Studie TRACK-HD kann eine Selektion dieser Tests nun evidenzbasiert für potentielle Endpunkte in klinischen Studien empfohlen werden [73, 74].

### MRT

Die bei der HK neuropathologisch nachweisbare Hirnatrophie [75, 76] lässt sich mittels verschiedener bildgebender Verfahren in vivo darstellen [77]. Bei symptomatischen HK-Patienten wurden in mehreren Studien Volumenreduktionen vor allem im Striatum nachgewiesen und ließen sich auch longitudinal verfolgen [78]. Auch kortikale Regionen [79–82] und andere spezifische Gebiete wie Thalamus oder Balken zeigten Veränderungen [83, 84]. Bereits bei prämanifesten Mutationsträgern lassen sich Volumenreduktionen insbesondere im Bereich des Striatums nachweisen [85, 86], die z. B. mit der CAG-Repeat-Länge korrelieren [87].

Aufgrund der Sensitivität der MRT-Endpunkte in vielen Studien wurde in der TRACK-HD Studie ein umfangreiches MRT-Protokoll prospektiv multizentrisch evaluiert. Schon in den Querschnittsergebnissen zeigte sich eine hohe Sensitivität MR-volumetrischer Verfahren zur Detektion von Veränderungen bereits in sehr frühen prämanifesten Stadien [71]. Die Befunde korrelierten mit klinischen Endpunkten, wie verschiedenen Werten der Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS), quantitativ motorischen Tests (Q-Motor – siehe unten) [88], und kognitiven Tests [89]. In der Differenzierung von HK-Mutationsträgern und Kontrollprobanden und in der Separierung der verschiedenen in der TRACK-HD Studie untersuchten Krankheitsstadien zeigten MR-volumetrische Endpunkte durchgehend die höchsten Effektgrößen [71]. Dies bestätigte sich auch in der longitudinalen Analyse der TRACK-HD Daten nach 12 und 24 Monaten [73, 74]. Volumetrische Veränderungen wurden dabei in ausgedehnten Arealen sowohl der weißen als auch der grauen Substanz festgestellt. Die Korrelation dieser Befunde mit motorischen, funktionellen und kognitiven Veränderungen kann als Hinweis auf die Relevanz der hirnatrophischen Veränderungen gesehen werden, wenn auch Korrelationen keinen Rückschluss über kausale Zusammenhänge der untersuchten Größen erlauben [90]. Als nicht sehr sensitiv haben sich aktuell verfügbare Verfahren zur Messung der Kortexdicke erwiesen [81]; technische Schwierigkeiten können eine ausreichend standardisierte Differenzierung der Mark/Rinden-Kontraste im multizentrischen Design erschweren [71].

Auch neue, bisher teilweise weniger etablierte MR-Verfahren konnten im Rahmen der TRACK-HD Studie in einem gut charakterisierten Kollektiv von Mutationsträgern und manifesten Patienten untersucht werden. Hierzu zählen u. a. Diffusion Tensor Imaging (DTI) [90, 91], MR-Spektroskopie [92] und Magnetization-Transfer Imaging [93], das longitudinal jedoch keine Veränderungen zeigte [94]. Die Relevanz dieser neuen Techniken wird

weiter untersucht. In der aktuellen ‚TrackOn-HD‘ Studie wird zudem erstmals in dieser Dimension in einem multizentrischen Design die standardisierte Anwendung von funktionellen MRT (fMRT)-Paradigmen prospektiv longitudinal untersucht [95, 96].

### Klinische Marker: quantitativ motorische Tests (Q-Motor)

Die neben der Bildgebung einzigen, in allen prämanifesten und manifesten Stadien der TRACK-HD Studie sowohl im Querschnitt als auch longitudinal sensitiven klinischen Endpunkte waren quantitativ motorische (Q-Motor) Tests [71, 73, 88]. Diese stellen quasi eine Weiterentwicklung von bereits früher in Pilotstudien getesteten verschiedenen Ansätzen zur Quantifizierung von Motorikstörungen bei der HK dar [97–103]. Zur Anwendung kommen in der Q-Motor Batterie Untersuchungen des Finger-Tappings (Digitomotografie) [88], der Greifkräfte (Manumotografie) [98, 104], der Zungenmotorik in Anlehnung an die klinische Untersuchung der ‚Chamäleonzunge‘ (Glossomotografie) [70, 105], sowie eine quantitative Analyse der charakteristischen unwillkürlichen choreatischen Hyperkinesen (Choreomotografie) [74, 106]. Auch Analysen des Gleichgewichts sind in manifesten Stadien sinnvoll, wenn auch weniger sensitiv (Posturografie) [107].

Das Fortschreiten der feinmotorischen Defizite konnte mit den auf der Anwendung von hoch sensiblen Kraft- und 3D-Sensoren beruhenden Techniken der Q-Motor Batterie reliabel multizentrisch und objektiv gemessen werden [73, 108, 109]. Die Veränderungen in verschiedenen Q-Motor Untersuchungen korrelieren mit dem Schweregrad der HK, wie z. B. dem Ausmaß der Atrophie der Basalganglien [88, 89], MR-spektroskopischen Befunden [92], klinischen Skalen und dem sogenannten ‚disease burden score‘, der aus der Länge der CAG-Expansion und dem Alter der Patienten berechnet wird [71, 88, 104–106]. Die in der TRACK-HD Studie gewonnen Erkenntnisse bestätigen damit frühere Berichte über Veränderungen objektiver motorischer Messungen bereits im prämanifesten Stadium der HK, z. B. aus der PREDICT-HD Studie [72], aber auch von mehreren kleineren, unabhängig durchgeführten Studien [103, 110]. Diese Befunde könnten für die Evaluation potentiell krankheitsmodifizierender, d. h. ‚neuroprotektiver‘ Therapien von großer Bedeutung sein, da die bildgebenden Verfahren so mit funktionellen Defiziten verbunden werden können [70].

Q-Motor Endpunkte sind bereits in mehrere Studien mit Huntington-Patienten integriert worden, z. B. CAFQ056A2207 (EudraCT 2009-011743-39), ACTION-HD (EudraCT 2009-013698-16) und ETON (EudraCT 2010-023941-31) und können über Kollaborationen auch anderen Arbeitsgruppen zur Verfügung gestellt werden.

### Kognitive und psychiatrische Endpunkte

Kognitive Defizite lassen sich frühzeitig objektivieren [71, 111, 112]. Durch Lerneffekte werden aber longitudinale Untersuchungen mit den aktuellen Testverfahren erschwert. Entsprechend zeigten die kognitiven Endpunkte in der Batterie der TRACK-HD Studie nur eine eingeschränkte Sensitivität; longitudinale Veränderungen fanden sich wohl bei symptomatischen Patienten, jedoch nicht in prämanifesten Stadien der Erkrankung [73, 74]. Eine dezidierte Analyse der TRACK-HD Daten ermöglichte jedoch die erste Evidenz-basierte Empfehlung der sensitivsten kognitiven Tests zur Anwendung in krankheitsmodifizierenden Studien mit symptomatischen HK-Patienten [14]. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass 2 sehr einfach

durchzuführende Tests, der ‚Symbol Digit-Test‘ und der Wörter-Lesetest, eine Komponente des Stroop-Tests, mit die besten Ergebnisse lieferten; beide Tests sind Teil der kognitiven Testbatterie der UHDRS. Ein computerisierter ‚Circle Tracing-Test‘, bei dem die Probanden auf einem Touchscreen Kreise nachzeichnen müssen, lieferte ebenfalls gute Ergebnisse, wenn auch relevante Lerneffekte zu verzeichnen waren [73]. Eine Batterie neuer Tests befindet sich zurzeit mit Unterstützung der CHDI-Foundation in der Entwicklungsphase; erste Ergebnisse werden in Kürze erwartet.

Die psychiatrischen Symptome sind mannigfaltig [8,9,113], unterliegen aber in longitudinalen Untersuchungen alle einer starken Varianz [73,74]. Diese Symptome sind daher in krankheitsmodifizierenden Studien als primäre Endpunkte nach aktueller Einschätzung eher ungeeignet.

### Funktionelle Techniken – fMRT, EKP, PET

Basierend auf der Prämisse, dass eine neuronale Dysfunktion den strukturellen Veränderungen im Sinne einer Atrophie vorausgeht, haben in den letzten Jahren mehrere Arbeitsgruppen den Schwerpunkt ihrer Untersuchungen auf funktionelle Methoden wie funktionelles MRT (fMRT), Positronen-Emissions-Tomografie (PET) oder ereigniskorrelierte Potenziale (EKP) im Elektroenzephalogramm gelegt, um sehr frühe Auffälligkeiten detektieren zu können [114,115]. Bei noch weit vom erwarteten Erkrankungsbeginn entfernten Mutationsträgern wurden dabei im fMRT in einer Reihe von Arbeiten mit ganz unterschiedlichen Paradigmen Auffälligkeiten mit teilweise auch vermehrter Aktivierung im BOLD-Signal entdeckt, so z.B. bei negativen Emotionen [116,117], in Untersuchungen des verbalen Arbeitsgedächtnisses [118], nach Präsentation von Tönen als Beispiel für eine sensorische Funktion [119], bei Aufmerksamkeitsprozessen [120] oder in Untersuchungen des dopaminabhängigen Belohnungssystems [121]. Neuere Arbeiten fanden auch Veränderungen im ‚Default Mode Network‘ (Ruhezustandsnetzwerk) des Gehirns, das beim Nichtstun aktiv ist [95,122], und weiteren Messungen im ‚resting state‘ [123]. Bei der Untersuchung von ‚theory of mind‘-Prozessen mittels eines Cartoons und in den wenigen bis jetzt vorliegenden longitudinalen fMRT Studien über den Zeitraum von ein bis 2 Jahren wurden bisher keine wesentlichen Veränderungen beobachtet [95,124,125].

Inzwischen wurden einige Befunde von Untersuchungen mittels EKP bei manifesten und prämanifesten Mutationsträgern publiziert. Die räumliche Auflösung der EKP ist zwar relativ gering, jedoch zeigt sich eine gute zeitliche Auflösung, die je nach untersuchtem Netzwerk die Pathologie der Erkrankung unter Umständen spezifischer abbilden könnte und somit die EKP zu einem interessanten Kandidaten für einen Biomarker macht [126]. Analysiert wurden vor allem exekutive Funktionen wie z.B. die Fehlerverarbeitung [127–129], Veränderungen im Go/Nogo-task [127,130–132], aber auch Aufmerksamkeitsprozesse [133], Prozesse der willkürlichen Bewegungsinitiierung [134] und Timing-Prozesse [135,136]. Insbesondere die parallele Ausführung und das Monitoring von unterschiedlichen Informationen und die flexible Reaktionsanpassung hierauf war verändert, und zwar bereits im prämanifesten Stadium [137]. Die Befunde korrelierten teilweise mit genetischen und klinischen Befunden [138].

Bereits 1982, also vor der Möglichkeit einer prädiktiven molekulargenetischen Untersuchung, wurde ein mittels PET detektierter verminderter Glukosemetabolismus im Caudatum und Putamen als Prognosemarker diskutiert [139]. In einer Vielzahl von PET-Untersuchungen wurden in der Zwischenzeit Veränderun-

gen im Glukosemetabolismus, im Dopamin D2-Rezeptor-Bindungsverhalten und andere Auffälligkeiten bei manifest Erkrankten, aber auch prämanifesten Mutationsträgern beschrieben, die teilweise mit klinischen Daten korrelierten [70,140]. Pathophysiologisch interessant sind PET-Befunde, welche auf eine vermehrte Mikrogliaaktivierung bei manifesten und prämanifesten Mutationsträgern schließen lassen und die somit einen Zusammenhang zwischen neurodegenerativen und neuroinflammatorischen Prozessen nahelegen [141,142].

### Biochemische Marker

Es wurden eine Vielzahl biochemischer Marker mit vermutetem Bezug zum jeweiligen Krankheitsstadium untersucht, darunter Marker der metabolischen und endokrinen Funktionen [12,143–145], der Immunreaktion [146,147] oder Gen-Expressionsprofile [148,149]. Einige identifizierte Substanzen erscheinen dabei besonders interessant, wie das nur im zentralen Nervensystem gebildete und im Plasma nachweisbare 24S-Hydroxycholesterol, das den Cholesterinstoffwechsel des Gehirns und das Ausmaß geschädigter Neurone widerspiegeln soll [150–152]. Bestimmte Marker wurden auch bereits in klinischen Studien als zusätzliche Indikatoren eingesetzt, wie z.B. 8-Hydroxydeoxyguanosin (8-OHdG) als Marker für oxidativen Stress, oder neurotrophe Faktoren [70,140,150,151,153–155]. Ebenfalls interessant, da nah an der Pathologie, aber noch nicht valide reproduzierbar ist die Bestimmung von Antikörpern gegen das Huntingtin-Protein selbst [156].

Mehrere Befunde weisen auf Veränderungen im Energiehaushalt und der mitochondrialen Funktion als einen interessanten Ansatz hin [153,157]. Eine mitochondriale Dysfunktion wurde wiederholt schon für das prämanifeste Stadium beschrieben [158,159]. Folgerichtig wurden auch MR-spektroskopische Untersuchungen als Biomarker diskutiert [92]. Bei prämanifesten Mutationsträgern untersuchte eine Forschergruppe mittels MR-Spektroskopie metabolische Veränderungen im Gehirn und fand Verminderungen des N-Acetylaspartat- und Glutamat-Peaks im posterioren Gyrus cinguli mit Bezug zu kognitiven Messdaten, sodass diese Messungen ebenfalls Kandidaten für longitudinale Biomarker sein könnten [160].

Kürzlich wurde eine subklinische hepatische Dysfunktion beschrieben, die mittels eines Atemtests detektierbar und im prämanifesten Stadium bereits ähnlich stark ausgeprägt war wie bei Patienten mit Friedreich-Ataxie [161], im manifesten Stadium sogar deutlich stärker [162].

Noch konnte keiner der Kandidatenmarker die Phase der Validierung an größeren, unabhängigen Kollektiven erfolgreich absolvieren: viele der Befunde zeigen eine hohe Varianz, weil z.B. bisher zu wenig beachtete externe Einflüsse wie Ernährung oder Nahrungsergänzungsmittel (Antioxidantien) bei metabolischen Markern oder Indikatoren des oxidativen Stress einen entscheidenden Einfluss auf die Messergebnisse haben können [163]. Für Biomarkerstudien ist daher eine exakte und möglichst umfassende klinische Charakterisierung zu den Proben von höchster Wichtigkeit.

### Behandlung der HK

▼ Eine kausale Therapie der HK ist leider noch nicht verfügbar. Zwar konnten nach der Entdeckung der genetischen Ursache Tiermodelle entwickelt werden, an denen die Pathophysiologie der HK untersucht und neue Therapien erprobt werden können,

Tab. 2 Management der HK in verschiedenen Stadien.

Stadium	Problem und Management
prämanifest	genetische Beratung einschließlich Familienplanung, Abschluss von Berufs- und Erwerbsunfähigkeitsversicherungen, Umgang mit positivem Gentest, ggf. Psychotherapie
Frühstadien	Beratung hinsichtlich Berufsunfähigkeit, Behindertenausweis, Beginn von Physio-, Ergo-, Logotherapie, Beratung der Angehörigen zum Umgang mit der HK, ggf. Beginn einer symptomatischen Pharmakotherapie
mittlere Stadien	beginnende Abhängigkeit; symptomatische Pharmakotherapie, Hilfsmittelversorgung, Haushaltshilfen, Pflegestufe, Ernährungsberatung, kalorienreiche Zusatznahrung, Beratung und Entlastung der Familienangehörigen, ggf. Planung einer gesetzlichen Betreuung
späte Stadien	häusliche Pflege, ggf. Unterbringung in Pflegeheim, symptomatische Pharmakotherapie, ggf. Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG), Beratung und Entlastung der Familienangehörigen

jedoch ist die Behandlung der HK derzeit noch auf die Linderung der Symptome beschränkt. Wie bei anderen chronischen Erkrankungen sind bei der Behandlung der HK studienabhängig unterschiedliche Berufsgruppen gefordert, Ärzte und Psychotherapeuten ebenso wie Logopäden, Physio- und Ergotherapeuten (• Tab. 2).

### Pharmakologische Therapie

Die gegenwärtig etablierten medikamentösen Therapieoptionen zielen auf eine Verminderung/Suppression der Chorea-Symptomatik und die Behandlung depressiver Syndrome und psychischer Symptome wie Reizbarkeit und Irritabilität. Eine Übersicht über die aktuellen Empfehlungen findet sich z. B. in der Leitlinie ‚Chorea/Morbus Huntington‘ [164].

Zur Unterdrückung der choreatischen Hyperkinesen wirksam und zugelassen sind der Dopaminrezeptor-Antagonist Tiaprid und das durch Monoamin-Depletion wirkende Tetrabenazin. Alternativ können moderne Neuroleptika versucht werden, wie z. B. Olanzapin. Es liegen jedoch nur kleinere Studien und Einzelfallberichte vor, ihr Einsatz orientiert sich am Vorliegen von Komorbiditäten und am Risikoprofil [164]. Aktuell läuft eine Studie zum direkten Vergleich zwischen den 3 genannten Substanzen (• Tab. 3). Es sollte jeweils mit der niedrigsten Dosis begonnen und der Therapieerfolg nach 2–4 Wochen überprüft werden, um dann die Dosis anzupassen oder das Präparat bei z. B. zu starker Sedierung zu wechseln; ein vorgeschlagener Algorithmus für die Behandlung der Chorea ist im Internet zugänglich [165].

Als bisher unbefriedigend erweist sich die Behandlung der gestörten Willkürmotorik. In erster Linie sollte ggf. eine antidopaminerg wirksame Medikation reduziert werden. Die Substanz Pridopidin, für das eine zentralnervöse ‚dopaminerge Modulation‘ postuliert wird, hat in Phase 2-Studien eine günstige Beeinflussung der Motorik gezeigt, aber in 2 Phase 3-Studien (Europa: MermiHD, Nordamerika: HART) den prädefinierten primären Endpunkt knapp verfehlt [166]. Die Zukunft dieses Präparats ist noch offen. Eine Studie mit dem Glutamat-Rezeptor-Antagonist AFQ056 zur Verbesserung motorischer Symptome ist abgeschlossen, die Ergebnisse wurden jedoch noch nicht publiziert. Zur Behandlung der juvenilen Form können wegen des ganz im Vordergrund stehenden hypokinetisch-rigiden Bildes dopaminerge Medikamente eingesetzt werden. Die klinischen Verbesserungen durch eine Therapie mit Dopaminagonisten sind allerdings moderat und nur für eine begrenzte Zeit (oder gar nicht) zu beobachten; die Erfolgsaussichten einer dopaminergen Therapie sind deshalb bescheiden.

Noch rein experimentell ist die Tiefenhirnstimulation, die möglicherweise für eine bestimmte Patientengruppe mit schweren Hyperkinesen und Dystonien eine Therapieoption darstellen könnte. Bisher liegen allerdings weiterhin nur Einzelfallberichte und Mini-Fallserien vor [167]. Bei der aktuell favorisierten Stimulation des Globus pallidus internus scheinen psychotische Nebenwirkungen,

wie sie von der Stimulation des Nucleus subthalamicus bei der Parkinson-Krankheit bekannt sind, aber unwahrscheinlicher zu sein. Gesicherte Erkenntnisse zur Therapie der Huntington-assoziierten psychiatrischen Störungen anhand größerer Studien liegen nicht vor. Die Behandlung der Symptome richtet sich daher nach den allgemeinen Grundsätzen der psychiatrischen Therapie.

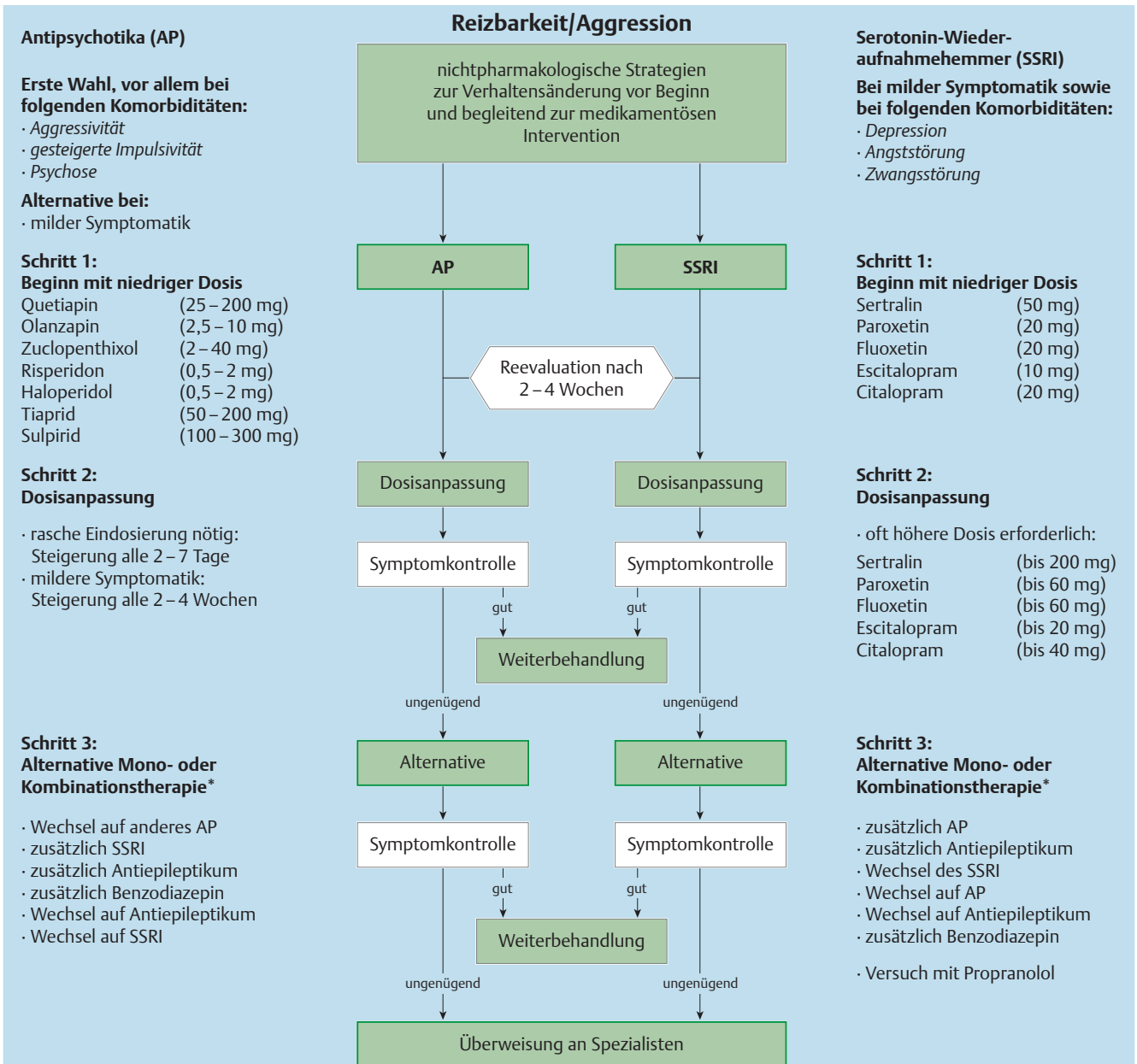
Bei depressiver Symptomatik kommen Sulpirid, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) zum Einsatz; bei gleichzeitigen Schlafstörungen kommt primär eher Mirtazapin in Betracht [164]. Zum Nutzen psychotherapeutischer Verfahren liegen keine kontrollierten Studien vor. Da die Suizidrate bei HK-Kranken erhöht ist [168, 169], sollte immer auch das Suizidrisiko abgeschätzt werden [170], besonders in der Phase, in der es auch für die Betroffenen unübersehbar wird, dass die HK bei ihnen manifest geworden ist, und bei drohendem Verlust der Selbstständigkeit [171]. Gegebenenfalls müssen weitere Schritte eingeleitet und frühzeitig Psychiater miteinbezogen werden.

Zur Besserung einer auch für die Patienten selbst beeinträchtigenden Huntington-assoziierten Apathie ist derzeit noch keine Pharmakotherapie etabliert. Man sollte auch an eine mögliche Nebenwirkung der medikamentösen Behandlung denken, vor allem bei Dopaminrezeptor-Antagonisten. Ob Interessenverlust und emotionale Abstumpfung möglicherweise mit Bupropion durch die Wiederaufnahmehemmung von Dopamin und Noradrenalin, die beide im frontalen Kortex regulativ interagieren, verbessert werden können, wird aktuell in einer von der Huntington Society of Canada (HSC) und dem EHDN unterstützten Studie der Charité Berlin (PI Prof. Josef Priller) in Zusammenarbeit mit Zentren in Bochum, Münster und Ulm untersucht.

Zur Behandlung einer gesteigerten Erregbarkeit bzw. Reizbarkeit und zur medikamentösen Beeinflussung von Zwangssymptomen wurden auf Expertenmeinung basierende Algorithmen publiziert, die für die Praxis gute Entscheidungshilfen darstellen, jedoch nicht durch belastbare Studien untermauert sind (• Abb. 2, 3). Wichtig ist, die Therapieadhärenz zu überprüfen und auf regelmäßige EKG- und Blutkontrollen zu achten. Insbesondere bei einer oft nötigen Kombinationstherapie kann das früher in diesen Indikationen bei der HK bisher am häufigsten eingesetzte Citalopram aufgrund der dosisabhängigen QT-Intervall-Verlängerung nicht mehr als Medikament der ersten Wahl gelten. Auch die anderen SSRI sollten sorgfältig monitoriert werden. Generell kann eine ruhige Umgebung und Atmosphäre dazu beitragen, Verwirrtheit oder Ängsten vorzubeugen [68].

Neuropsychologische Defizite und die Demenz sind bislang pharmakologisch nicht behandelbar [172, 173]. Auf Basis hoffnungsvoller Resultate bei der Alzheimer-Erkrankung und günstiger Befunde einer Medikamentenprüfung in Phase 2 [174] wurde kürzlich der Effekt des Antihistaminikums Latrepirdin in einer von der Huntington Study Group (HSG) und dem EHDN





**Abb. 2** Entscheidungshilfe anhand eines vorgeschlagenen Algorithmus zur Behandlung einer gesteigerten Impulsivität und Reizbarkeit bei HK auf Basis einer Befragung von Experten des EHDN und der HSG (modifiziert nach Groves et al. 2011 [200]). Empfehlungen finden sich zudem in der Leitlinie [164]. \* In der Reihenfolge der Präferenz der befragten/zitierten Experten.

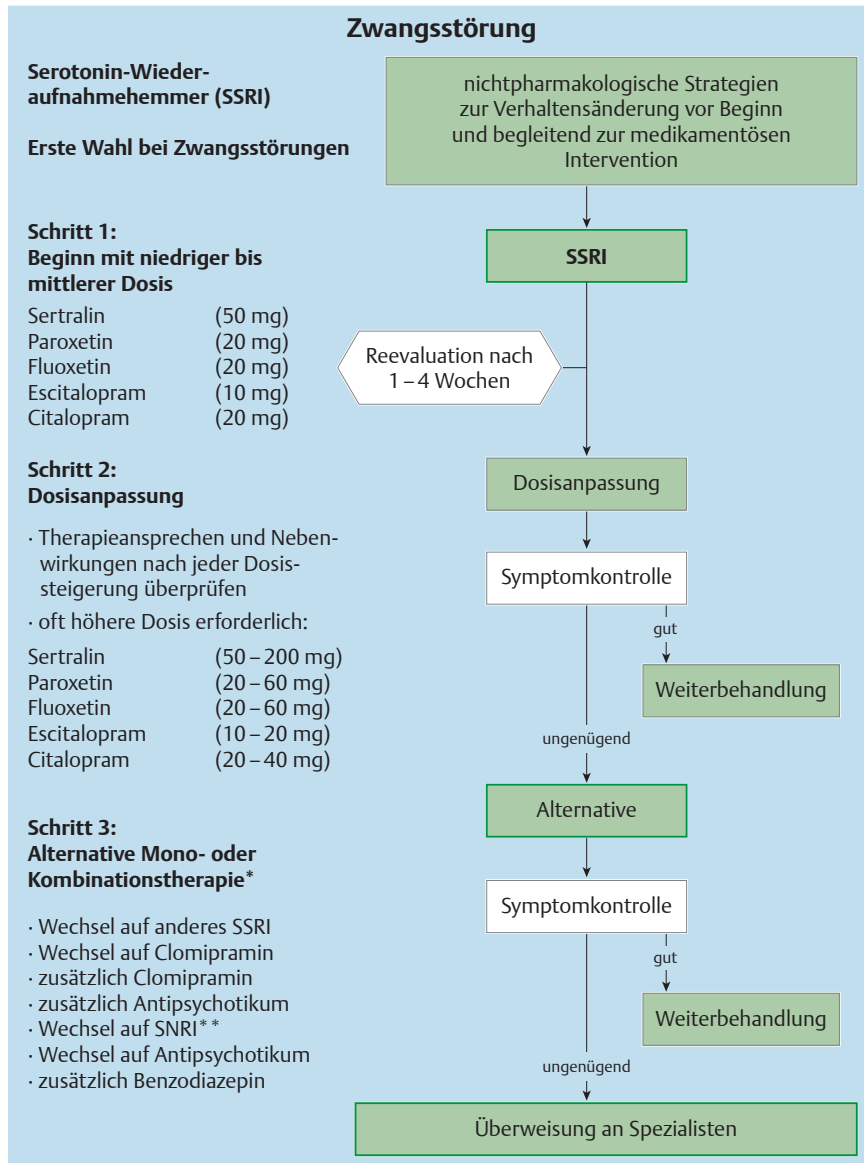
unterstützten Phase 3-Studie (HORIZON) untersucht [175]. Hier zeigte allerdings Latrepirdin keine Vorteile gegenüber einer Behandlung mit Placebo. Folgestudien ergaben auch für die Alzheimer-Krankheit enttäuschende Ergebnisse [176].

**Nicht-pharmakologische Therapie und Beratung**

Funktionserhaltende Therapien zum Erhalt der Mobilität und Lebensqualität sowie die Beratung der Patienten und Angehörigen nehmen einen wichtigen Raum ein. In Abhängigkeit vom Krankheitsstadium stehen unterschiedliche Aspekte im Zentrum der therapeutischen Bemühungen (• Tab. 2). Physiotherapie, Ergotherapie und logopädische Diagnostik und ggf. Beübung sind eine relevante Komponente der medizinischen Versorgung. Entsprechende Empfehlungen zu diesen Bereichen wurden kürzlich von der ‚Standards of Care‘-Arbeitsgruppe des EHDN publiziert und sind im Internet zugänglich [177–180]. In Anbe-

tracht des oft erheblichen Gewichtsverlusts trotz ‚normaler‘ Ernährung vor allem in fortgeschrittenen Stadien der HK können frühzeitige Ernährungsberatung, kalorienreiche Zusatznahrung und ggf. die Anlage einer Ernährungssonde weitere sinnvolle Maßnahmen sein [181]. Auch Zahnärzte sollten regelmäßig konsultiert werden [182, 183].

Daneben kommt einer Sozialberatung und der Versorgung mit Hilfsmitteln (Gehwagen, Rollstuhl, spezielle Abpolsterungen) große Bedeutung zu. Auch die Beratung und Unterstützung der oft sehr belasteten Angehörigen und Pflegepersonen zum Umgang mit der HK ist wichtig; Gegenstand der Behandlung ist nie nur die erkrankte Person selbst, sondern die soziale Einheit (Familie, Pflegeeinrichtung usw.), in die sie eingebettet ist und die sie trägt. Gegebenenfalls kann eine psychologische Betreuung hilfreich bzw. notwendig sein.



**Abb. 3** Vorgeschlagener Algorithmus zur Behandlung einer Zwangsstörung bei HK auf Basis einer Befragung von Experten des EHDN und der HSG (modifiziert nach Anderson et al. 2011 [201]). \*In der Reihenfolge der Präferenz der befragten/zitierten Experten; \*\*SNRI = Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahmeemmer.

Für die Patienten und ihre Familien ist es wichtig zu wissen, woher sie weitere Informationen und Hilfen beziehen können. Ratsuchende sollten z.B. auf den Selbsthilfverband der Deutschen Huntington-Hilfe (DHH e.V.; [www.dhh.de](http://www.dhh.de)) aufmerksam gemacht werden. Insbesondere für junge Menschen, Kinder und Jugendliche eignet sich das Portal der Huntington's Disease Youth Organisation HDYO zum Informations- und Erfahrungsaustausch ([www.hdyo.org](http://www.hdyo.org)).

## Ausblick

### Krankheitsmodifizierende Therapien – aktuelle Studien

Sämtliche Ansätze zu krankheitsmodifizierenden Therapien bei der HK sind gegenwärtig noch im Stadium der Entwicklung und Erprobung. Im Internet können sich Interessierte über das Portal ‚HDBuzz‘ über die wissenschaftlichen Entwicklungen und Fortschritte auf dem Laufenden halten, die dort in allgemeinverständlicher Sprache auch auf deutsch erläutert werden ([www.hdbuzz.net](http://www.hdbuzz.net)).

Leider haben eine Reihe von Substanzen, in die große Erwartungen zur Verbesserung des Krankheitsverlaufs gesetzt worden waren, in kontrollierten Medikamentenprüfungen ernüchternde Resultate erbracht, die keine Veranlassung geben, weitere

Hoffungen in die untersuchten Wirkstoffe zu setzen [184]. Für manche Substanzen allerdings, so z.B. hochdosiertes Kreatin (bis 40 g/d) oder hochdosiertes Coenzym Q10 (2 400 mg/d), wird noch weiterer Klärungsbedarf gesehen. Eine Übersicht über die aktuellen, gegenwärtig noch nicht abgeschlossenen kontrollierten Medikamentenprüfungen gibt **Tab. 3**. Auch Epigallocatechingallat (EGCG), ein Inhaltsstoff des Grünen Tees, wird in einer von der Charité Berlin initiierten Studie zurzeit in Deutschland geprüft.

Die erste Medikamentenprüfung bei prämanifesten Mutations-trägern startete 2009 mit PREQUEL: in dieser Verträglichkeitsstudie werden verschiedene Dosierungen von Q10 untersucht; die Ergebnisse stehen aber noch aus.

### Gezielte Reduktion des mHtt

Ansätze, dem Prozess der Neurodegeneration bei der HK spezifisch entgegen zu wirken, konzentrieren sich vor allem auf die Senkung der Belastung des Körpers durch mutantes Huntingtin („mHtt-lowering approach“) entweder durch eine Steigerung des Abbaus von mHtt („mHtt-clearance“) oder durch eine Reduktion der Neubildung von mHtt („gene silencing“).

Tab. 3 Aktuelle interventionelle klinische Studien in Phase 2 und 3 zur symptomatischen und neuroprotektiven Behandlung der HK.

Medikament	Klinische Studie	Phase	Design*	Primärer Endpunkt	Dauer	Ort	Status
Tiapid, Tetrabenazin und Olanzapin	NEUROHD	3	RCT	Wirksamkeitsvergleich: Funktionelle Skalen; Nebenwirkungsprofil	1 Jahr	Frankreich	Rekrutierung
Coenzym Q10	ZCARE	3	RCT	Wirksamkeit: Progressionsverzögerung	5 Jahre	Nordamerika, Australien	Rekrutierung abgeschlossen
Kreatin	CREST-E	3	RCT	Wirksamkeit: Progressionsverzögerung	3 Jahre	Nordamerika, Australien, Neuseeland	Rekrutierung
Bupropion	ACTION-HD	2	RCT	Wirksamkeit: Apathie; Sicherheit	22 Wochen	Deutschland	Rekrutierung
Epigallocatechingallat (EGCG)	ETON	2	RCT	Wirksamkeit: kognitive Funktionen	1 Jahr	Deutschland	Rekrutierung
Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD)		2	RCT	Wirksamkeit: UHDRS-Variablen; Sicherheit	9 Monate	Spanien	laufend/aktiv
Selisistat (SEN0014196)		2	RCT	Sicherheit und Verträglichkeit	3 Monate	Europa	beendet
Coenzym Q10	PREQUEL	2	RCT	Verträglichkeit einer Hochdosis-therapie bei prämanifesten Mutationsträgern	20 Wochen	USA	beendet
PTB2	Reach2HD	2	RCT	Sicherheit und Verträglichkeit	6 Monate	USA, Australien	Rekrutierung
Pridopidin (ACR16)	OPEN-HART	2	offene Studie; nicht-randomisiert, eine Gruppe	Langzeitverträglichkeit	2 Jahre	Nordamerika	Rekrutierung abgeschlossen
Intrazerebrale Transplantation fötaler neuronaler Zellen	MIG-HD	2	RCT, unverblindet	Wirksamkeit: Motorische Fähigkeiten; Sicherheit	20 Monate	Frankreich, Belgien, Deutschland	Rekrutierung

\*RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. Quelle: www.clinicaltrials.gov

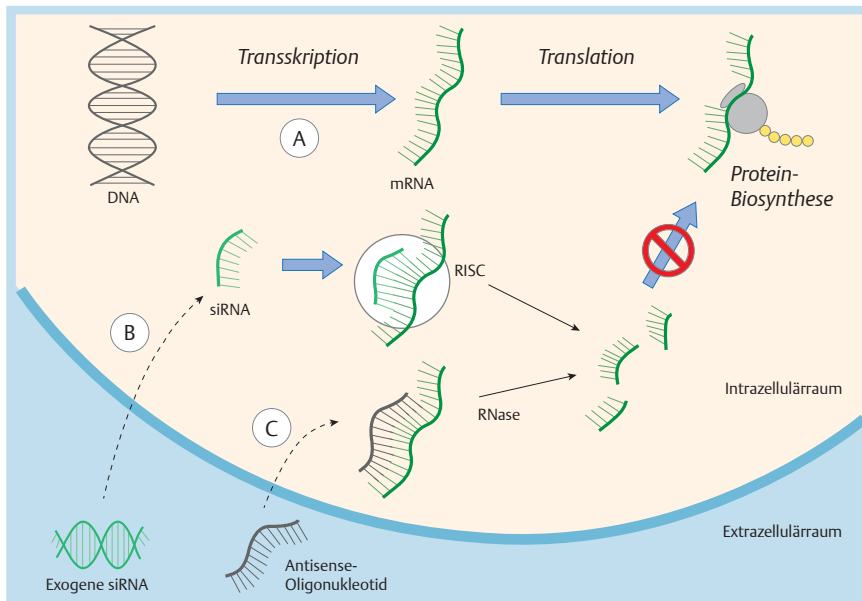
### Steigerung des mHtt-Abbaus

Zur Förderung des Abbaus akkumulierender mHtt-Proteine wird derzeit der Induktion von Autophagozytoseprozessen mit Steigerung der lysosomalen Clearance [185,186] oder post-translationalen Modifikationen des mHtt [187] nachgegangen. Die Phosphorylierung des mHtt scheint mit einer verminderten Aggregatbildung assoziiert und damit primär erstrebenswert zu sein, wobei aber nicht geklärt ist, ob es sich bei der Aggregatformation nicht um einen protektiven Mechanismus der Zelle handelt, um toxische mHtt-Fragmente zu separieren. Auch durch die Modifikation des Proteins durch Acetylgruppen kann mHtt für den lysosomalen Abbau markiert werden [188]. Bestimmte Histone-Deacetylasen, die nicht nur Histone, sondern auch andere Proteine wie mHtt deacetylieren können, sind potentiell wichtige molekulare Ansatzpunkte derartiger Therapiekonzepte. Es wurden verschiedene Histone-Deacetylasen identifiziert, darunter sog. Sirtuine (silent mating-type information regulators=SIRT1). Über eine Inhibition von SIRT1 soll die Substanz Selisistat intrazellulär akkumulierendes mHtt einem vermehrten Abbau zuführen. Sie wurde jüngst in die klinischen Studienphasen 1 und 2 gebracht. Auf dem EHDN-Symposium 2012 in Stockholm wurde für Selisistat in Phase 1 eine gute Verträglichkeit berichtet, der klinische Nutzen ist jedoch noch unbekannt [189].

### Hemmung der mHtt-Bildung

Besonders aussichtsreich scheint die gezielte Blockierung der *HTT*-Gen-Expression zu sein. Hoffnung auf erfolgreiche therapeutische Ansätze geben vor allem Vorarbeiten zum ‚gene silencing‘ durch Hemmung der Übertragung des genetischen Codes auf die Boten-RNA (Transskription) durch DNA-bindende Zinkfingerproteine sowie durch Hemmung der Übersetzung des mRNA-Transskripts (Translation) in das pathologische Protein. Wegen der faszinierenden Aussichten soll im Folgenden kurz auf den aktuellen Forschungsstand hinsichtlich dieser Möglichkeiten mittels RNA-Interferenz (RNAi) und Antisense-Oligonukleotiden (ASOs) eingegangen werden, obwohl diese Techniken in Bezug auf die HK erst in Tiermodellen untersucht werden und man noch einigen Herausforderungen gegenüber steht.

Bei der RNA-Interferenz (RNAi), für deren Entdeckung 1998 bereits im Jahr 2006 der Nobelpreis für Physiologie oder Medizin verliehen wurde, handelt es sich um ein physiologisches Prinzip, mit dem Zellen das Ablesen ihrer Gene und damit die Expression der entsprechenden Proteine steuern können: kurze RNA-Moleküle interagieren in bestimmten Enzymkomplexen mit der Protein-kodierenden mRNA und können dadurch die Translation der mRNA in das entsprechende Protein regulieren. Dieses Prinzip wird durch Einschleusung kleiner synthetischer interferierender RNA-Moleküle (‚small interfering RNA‘=siRNA) mit therapeutischer Zielsetzung nachgeahmt, um spezifische mRNA-Stränge gezielt auszuschalten (Abb. 4). In Huntington-Mausmodellen ließen sich die Auswirkungen von siRNAs auf Proteinebene bereits nachweisen, und bei gesunden Rhesusaffen konnte eine gute Verträglichkeit der Translationsblockade beobachtet werden [190,191]. Nachteile der bisherigen siRNAs sind ihre kurze Halbwertszeit, ihr beschränktes Verteilungsvolumen und die generelle Schwierigkeit, sie über die Blut-Hirn-Schranke in Neurone einzuschleusen. Außerdem muss bedacht werden, dass eine zu starke Suppression von Htt wegen der wichtigen physiologischen Rolle des Proteins zu unerwünschten Effekten führen kann. Eine selektive Hemmung nur der Nachbildung des mHtt (‚Allel-spezifische Hemmung‘) mit siRNAs ist unter Aus-



**Abb. 4** Genregulation als therapeutische Strategie. **A** Physiologische Proteinbiosynthese. **B** Kleine doppelsträngige RNA-Moleküle („small interfering“ = siRNA) werden intrazellulär in Einzelstränge zerlegt, die in einen Enzymkomplex (RNA-induced silencing complex = RISC) aufgenommen werden und diesen aktivieren. Es wird eine komplementär passende messenger-RNA (mRNA) angekoppelt, in kleinere Fragmente gespalten und so die Proteinbiosynthese verhindert. **C** Einsträngige, zur funktionalen mRNA komplementäre DNA-Antisense-Oligonukleotide binden an die mRNA und blockieren die Translation des Zielproteins durch enzymatischen Abbau der mRNA durch RNase.

nutzung von Allel-spezifischen Unterschieden („Polymorphismen“) prinzipiell für viele, sicher aber nicht für alle HK-Betroffene ein kompliziertes, aber konzeptionell attraktives Behandlungskonzept [167]. Es wurden bereits modifizierte, Allel-spezifische Einzelstrang-siRNAs entwickelt, die im HK-Mausmodell zu einer selektiven Blockade der mHtt-Expression führten [192, 193]; Toxizität und Verträglichkeit solcher siRNA-Therapeutika sind allerdings noch ungeklärt.

Hoffnungen werden derzeit auch auf ASOs gesetzt, kurze synthetische Einzelstrang-DNA-Oligomere, die sich an die mRNA anlagern und zu einem enzymatischen RNase-H vermittelten Abbau der mRNA führen (Abb. 4). Sie wurden bereits in verschiedenen Mausmodellen für die HK und die Amyotrophe Lateralsklerose sowie in Primaten untersucht und scheinen eine bessere Ausbreitung ins umliegende Gewebe zu haben als RNA-basierte Substanzen. Nach kontinuierlicher direkter Infusion in den Seitenventrikel von Mäusen breiteten sich die ASOs großflächig über das Gehirn und das Rückenmark aus und hemmten die Proteinexpression für mehrere Wochen, einhergehend mit Verbesserungen von Symptomen [194, 195]. Auch die intrathekale Infusion von ASOs bei Primaten (über 21 Tage) führte zu einer guten Ausbreitung und Proteinsynthesehemmung zumindest im Bereich des Myelons und anteriorer und posteriorer Kortexanteile [195]. Dennoch besteht weiterer Klärungsbedarf, z.B. hinsichtlich der Infusionsdauer, den notwendigen Infusionsintervallen oder akzeptablen und gleichzeitig ausreichend wirkungsvollen Applikationswegen. Erste klinische Verträglichkeitsstudien mit Huntington-Patienten sind aktuell in Planung.

### Unspezifische Neuroprotektion und Zellersatztherapien

Zu den naheliegendsten, aber unspezifischen neuroprotektiven Ansätzen zählt die gesteigerte Bereitstellung neurotropher Faktoren (NTF). Da NTF im allgemeinen die Blut-Hirn-Schranke nur schwer passieren, sind neurochirurgische Eingriffe erforderlich. Bisher wurden, allerdings nur in Tiermodellen, intrastriale und intraventrikuläre Infusionen vorgenommen, eine stereotaktische Einbringung von NTF-kodierenden Genen mittels viraler Vektoren, oder Transplantationen von NTF-sezernierenden Zellen in das Striatum [167, 196]. Bevor jedoch eine Anwendung in vivo bei HK-Patienten in Betracht kommt, muss mehr über das Sicherheitsprofil der verschiedenen NTFs bekannt sein. Ebenfalls problematisch ist die Dosierung und Steuerung insbesondere von mit viralen Vektoren eingebrachten Genen.

Auch die Implantation von neuronalen Stammzellen im Sinne eines restaurativen Zellersatzes wird intensiv untersucht [197]. Die Transplantation von fötalen, bereits differenzierten neuronalen Zellen in das Striatum ist eine therapeutische Option, die basierend auf Ergebnissen einer kleinen Fallserie mit 5 HK-Patienten aktuell in einer Phase 2-Studie bei einer größeren Patientenzahl in Frankreich, Belgien und Deutschland geprüft wird (Tab. 3). In der Vorläuferstudie konnte bei 3 von 5 Patienten eine klinische Besserung oder Stabilisierung motorischer und kognitiver Fähigkeiten beobachtet werden, allerdings nur für einen Zeitraum von 2 Jahren nach dem Eingriff [198]. Sehr problematisch in verschiedener Hinsicht ist, dass hierfür fötales Gewebe benötigt und verwendet wird. Ethisch unbedenklicher ist die Strategie, beispielsweise aus Fibroblasten der Haut pluripotente Stammzellen zu induzieren (iPSC), die dann nach genterapeutischer Stummschaltung des *mHtt*-Gens transplantiert werden könnten. Die Differenzierung von iPSC in striatale Neuronen ist bereits gelungen, allerdings ist dieser Ansatz noch nicht für die klinische Anwendung bereit [199].

### Fazit

Noch steht für die HK keine Therapie zur Verfügung, die die Erkrankung verhindern oder ihre Progredienz verzögern kann. Daher bleibt die Entwicklung neuroprotektiver Wirkstoffe Schwerpunkt der HK-Forschung. Mittlerweile scheinen genterapeutische Verfahren in greifbare Nähe gerückt, und erste Behandlungsversuche bei der HK werden in Kürze erwartet. Parallel dazu erweitern sich aber auch die Kenntnisse darüber, wie sich die vielfältigen Symptome der Krankheit besser behandeln lassen. Zusätzlich schreitet die Qualifizierung von Biomarkern voran, die zukünftig als Surrogat-Endpunkte dienen könnten. Ein wichtiger Schritt in diese Richtung war der Aufbau von funktionierenden internationalen Netzwerken wie dem EHDN, die durch eine umfangreiche Datenerhebung und einen fruchtbringenden Wissens- und Informationsaustausch die klinische Forschung erheblich beschleunigt und damit die Wahrscheinlichkeit wesentlich erhöht haben, in der nächsten Dekade effektive Therapien für die HK zu etablieren.

## Danksagung

Großen Dank an Katrin Barth für ihre Unterstützung und wertvollen Anmerkungen bei der Erstellung des Manuskripts.

## Zur Person



**PD Dr. med. Sigurd Süßmuth,** ist Oberarzt an der Neurologischen Universitätsklinik Ulm. Er studierte Humanmedizin in Ulm und Zürich und promovierte 2003. In Ulm absolvierte er auch seine Facharztweiterbildung, 2011 folgten Habilitation und *venia legendi*. Als stellvertretender Leiter der Huntington-Ambulanz und Leiter der Dysphagie-Ambulanz widmet er sich nun vor allem klinischen und wissenschaftlichen Aspekten der Huntington-Krankheit. Seine besonderen Interessen gelten der Liquoranalytik, der Biomarkerentwicklung und der Huntington-assoziierten Dysphagie.

## Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- 1 Pringsheim T, Wiltshire K, Day L *et al.* The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2012; 27: 1083–1091
- 2 Rawlins M. Huntington's disease out of the closet? *Lancet* 2010; 376: 1372–1373
- 3 Morrison PJ. Prevalence estimates of Huntington disease in Caucasian populations are gross underestimates. *Mov Disord* 2012; 27: 1707–1708
- 4 Orth M, Handley OJ, Schwenke C *et al.* Observing Huntington's disease: the European Huntington's Disease Network's REGISTRY. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 1409–1412
- 5 Walker FO. Huntington's disease. *Lancet* 2007; 369: 218–228
- 6 Kirkwood SC, Siemers E, Viken R *et al.* Longitudinal personality changes among presymptomatic Huntington disease gene carriers. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2002; 15: 192–197
- 7 Leroi I, Michalon M. Treatment of the psychiatric manifestations of Huntington's disease: a review of the literature. *Can J Psychiatry* 1998; 43: 933–940
- 8 Craufurd D, Thompson JC, Snowden JS. Behavioral changes in Huntington Disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14: 219–226
- 9 Duff K, Paulsen JS, Beglinger LJ *et al.* Psychiatric symptoms in Huntington's disease before diagnosis: the predict-HD study. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 1341–1346
- 10 Trembath MK, Horton ZA, Tippett L *et al.* A retrospective study of the impact of lifestyle on age at onset of Huntington disease. *Mov Disord* 2010; 25: 1444–1450
- 11 Rüb U, Hoche F, Brunt ER *et al.* Degeneration of the Cerebellum in Huntington's Disease (HD): Possible Relevance for the Clinical Picture and Potential Gateway to Pathological Mechanisms of the Disease Process. *Brain Pathol* 2013; 23: 165–177
- 12 Gabery S, Murphy K, Schultz K *et al.* Changes in key hypothalamic neuropeptide populations in Huntington disease revealed by neuropathological analyses. *Acta Neuropathol* 2012; 120: 777–788
- 13 Wheelock VL, Tempkin T, Marder K *et al.* Predictors of nursing home placement in Huntington disease. *Neurology* 2003; 60: 998–1001
- 14 Stout JC, Jones R, Labuschagne I *et al.* Evaluation of longitudinal 12 and 24 month cognitive outcomes in premanifest and early Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 687–694
- 15 Roos RA. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 40
- 16 Sprengelmeyer R, Young AW, Calder AJ *et al.* Loss of disgust. Perception of faces and emotions in Huntington's disease. *Brain* 1996; 119 (Pt 5): 1647–1665
- 17 Kloppel S, Stonnington CM, Petrovic P *et al.* Irritability in pre-clinical Huntington's disease. *Neuropsychologia* 2010; 48: 549–557
- 18 Johnson SA, Stout JC, Solomon AC *et al.* Beyond disgust: impaired recognition of negative emotions prior to diagnosis in Huntington's disease. *Brain* 2007; 130: 1732–1744
- 19 Hart EP, Marinus H, Burgunder JM *et al.* Better global and cognitive functioning for choreatic compared to hypokinetic-rigid Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: A2
- 20 Siesling S, Vegter-van der Vlis M, Roos RA. Juvenile Huntington disease in the Netherlands. *Pediatr Neurol* 1997; 17: 37–43
- 21 Quarrell OWJ, Brewer HM, Squitieri F *et al.* Juvenile Huntington's Disease (and other trinucleotide repeat disorders). Oxford University Press; 2009
- 22 The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993; 72: 971–983
- 23 Sequeiros J, Ramos EM, Cerqueira J *et al.* Large normal and reduced penetrance alleles in Huntington disease: instability in families and frequency at the laboratory, at the clinic and in the population. *Clin Genet* 2010; 78: 381–387
- 24 International Huntington Association and the World Federation of Neurology Research Group on Huntington's Chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *J Med Genet* 1994; 31: 555–559
- 25 Bundesärztekammer. Richtlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik. *Dtsch Arztebl* 2003; 100: A 1297–A 1305
- 26 van der Burg JM, Bjorkqvist M, Brundin P. Beyond the brain: widespread pathology in Huntington's disease. *Lancet Neurol* 2009; 8: 765–774
- 27 Arrasate M, Finkbeiner S. Protein aggregates in Huntington's disease. *Exp Neurol* 2012; 238: 1–11
- 28 Sathasivam K, Neueder A, Gipson TA *et al.* Aberrant splicing of HTT generates the pathogenic exon 1 protein in Huntington disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 2366–2370
- 29 Braak H, Braak E. Allocortical involvement in Huntington's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1992; 18: 539–547
- 30 Kremer HP, Roos RA, Dingjan G *et al.* Atrophy of the hypothalamic lateral tuberal nucleus in Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1990; 49: 371–382
- 31 Braak H, Braak E. Anatomy of the human hypothalamus (chiasmatic and tuberal region). *Prog Brain Res* 1992; 93: 3–14 discussion 14–16
- 32 Gusella JF, MacDonald ME. Huntington's disease. *Semin Cell Biol* 1995; 6: 21–28
- 33 Arning L, Kraus PH, Valentin S *et al.* NR2A and NR2B receptor gene variations modify age at onset in Huntington disease. *Neurogenetics* 2005; 6: 25–28
- 34 Saft C, Epplen JT, Wieczorek S *et al.* NMDA receptor gene variations as modifiers in Huntington disease: a replication study. *PLoS Curr* 2011; 3: RRN1247
- 35 Snell RG, MacMillan JC, Cheadle JP *et al.* Relationship between trinucleotide repeat expansion and phenotypic variation in Huntington's disease. *Nat Genet* 1993; 4: 393–397
- 36 Farrer LA, Cupples LA, Wiater P *et al.* The normal Huntington disease (HD) allele, or a closely linked gene, influences age at onset of HD. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 125–130
- 37 Djousse L, Knowlton B, Hayden M *et al.* Interaction of normal and expanded CAG repeat sizes influences age at onset of Huntington disease. *Am J Med Genet A* 2003; 119A: 279–282
- 38 Kehoe P, Krawczak M, Harper PS *et al.* Age of onset in Huntington disease: sex specific influence of apolipoprotein E genotype and normal CAG repeat length. *J Med Genet* 1999; 36: 108–111
- 39 Klempir J, Zidovska J, Stochl J *et al.* The number of CAG repeats within the normal allele does not influence the age of onset in Huntington's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 125–129
- 40 Aziz NA, Jurgens CK, Landwehrmeyer GB *et al.* Normal and mutant HTT interact to affect clinical severity and progression in Huntington disease. *Neurology* 2009; 73: 1280–1285
- 41 Lee JM, Ramos EM, Lee JH *et al.* CAG repeat expansion in Huntington disease determines age at onset in a fully dominant fashion. *Neurology* 2012; 78: 690–695
- 42 Arning L, Saft C, Wieczorek S *et al.* NR2A and NR2B receptor gene variations modify age at onset in Huntington disease in a sex-specific manner. *Hum Genet* 2007; 122: 175–182
- 43 Popoli P, Blum D, Martire A *et al.* Functions, dysfunctions and possible therapeutic relevance of adenosine A2A receptors in Huntington's disease. *Prog Neurobiol* 2007; 81: 331–348
- 44 Taherzadeh-Fard E, Saft C, Wieczorek S *et al.* Age at onset in Huntington's disease: replication study on the associations of ADO-RA2A, HAP1 and OGG1. *Neurogenetics* 2010; 11: 435–439

- 45 Kaltenbach LS, Romero E, Becklin RR et al. Huntingtin interacting proteins are genetic modifiers of neurodegeneration. *PLoS Genet* 2007; 3: e82
- 46 Metzger S, Rong J, Nguyen HP et al. Huntingtin-associated protein-1 is a modifier of the age-at-onset of Huntington's disease. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 1137–1146
- 47 Holbert S, Degenhien I, Kiechle T et al. The Gln-Ala repeat transcriptional activator CA150 interacts with huntingtin: neuropathologic and genetic evidence for a role in Huntington's disease pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 1811–1816
- 48 Arning L, Monte D, Hansen W et al. ASK1 and MAP2K6 as modifiers of age at onset in Huntington's disease. *J Mol Med (Berl)* 2008; 86: 485–490
- 49 Chattopadhyay B, Baksi K, Mukhopadhyay S et al. Modulation of age at onset of Huntington disease patients by variations in TP53 and human caspase activated DNase (hCAD) genes. *Neurosci Lett* 2005; 374: 81–86
- 50 Arning L, Kraus PH, Saft C et al. Age at onset of Huntington disease is not modulated by the R72P variation in TP53 and the R196K variation in the gene coding for the human caspase activated DNase (hCAD). *BMC Med Genet* 2005; 6: 35
- 51 Andresen JM, Gayan J, Cherny SS et al. Replication of twelve association studies for Huntington's disease residual age of onset in large Venezuelan kindreds. *J Med Genet* 2007; 44: 44–50
- 52 Saft C, Andrich JE, Brune N et al. Apolipoprotein E genotypes do not influence the age of onset in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1692–1696
- 53 Rubinsztein DC, Leggo J, Chiano M et al. Genotypes at the GluR6 kainate receptor locus are associated with variation in the age of onset of Huntington disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 3872–3876
- 54 Panas M, Avramopoulos D, Karadima G et al. Apolipoprotein E and presenilin-1 genotypes in Huntington's disease. *J Neurol* 1999; 246: 574–577
- 55 Metzger S, Bauer P, Tomiuk J et al. Genetic analysis of candidate genes modifying the age-at-onset in Huntington's disease. *Hum Genet* 2006; 120: 285–292
- 56 Di Maria E, Marasco A, Tartari M et al. No evidence of association between BDNF gene variants and age-at-onset of Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 2006; 24: 274–279
- 57 Kishikawa S, Li JL, Gillis T et al. Brain-derived neurotrophic factor does not influence age at neurologic onset of Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 2006; 24: 280–285
- 58 Mai M, Akkad AD, Wieczorek S et al. No association between polymorphisms in the BDNF gene and age at onset in Huntington disease. *BMC Med Genet* 2006; 7: 79
- 59 Coppede F, Migheli F, Ceravolo R et al. The hOGG1 Ser326Cys polymorphism and Huntington's disease. *Toxicology* 2010; 278: 199–203
- 60 Weydt P, Soyat SM, Gellera C et al. The gene coding for PGC-1alpha modifies age at onset in Huntington's Disease. *Mol Neurodegener* 2009; 4: 3
- 61 Taherzadeh-Fard E, Saft C, Andrich J et al. PGC-1alpha as modifier of onset age in Huntington disease. *Mol Neurodegener* 2009; 4: 10
- 62 Taherzadeh-Fard E, Saft C, Akkad DA et al. PGC-1alpha downstream transcription factors NRF-1 and TFAM are genetic modifiers of Huntington disease. *Mol Neurodegener* 2011; 6: 32
- 63 Che HV, Metzger S, Portal E et al. Localization of sequence variations in PGC-1alpha influence their modifying effect in Huntington disease. *Mol Neurodegener* 2011; 6: 1
- 64 Ramos EM, Latourelle JC, Lee JH et al. Population stratification may bias analysis of PGC-1alpha as a modifier of age at Huntington disease motor onset. *Hum Genet* 2012; 131: 1833–1840
- 65 van Dellen A, Cordery PM, Spires TL et al. Wheel running from a juvenile age delays onset of specific motor deficits but does not alter protein aggregate density in a mouse model of Huntington's disease. *BMC Neurosci* 2008; 9: 34
- 66 Wood NI, Carta V, Milde S et al. Responses to environmental enrichment differ with sex and genotype in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *PLoS One* 2010; 5: e9077
- 67 Simonin C, Duru C, Salleron J et al. Association between caffeine intake and age at onset in Huntington's disease. *Neurology* 2013 in press
- 68 Killoran A, Biglan KM. Therapeutics in Huntington's Disease. *Curr Treat Options Neurol* 2012; 14: 137–149
- 69 Johnson CD, Davidson BL. Huntington's disease: progress toward effective disease-modifying treatments and a cure. *Hum Mol Genet* 2010; 19: R98–R102
- 70 Weir DW, Sturrock A, Leavitt BR. Development of biomarkers for Huntington's disease. *Lancet Neurol* 2011; 10: 573–590
- 71 Tabrizi SJ, Langbehn DR, Leavitt BR et al. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol* 2009; 8: 791–801
- 72 Paulsen JS, Langbehn DR, Stout JC et al. Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the Predict-HD study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 874–880
- 73 Tabrizi SJ, Reilmann R, Roos RA 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; 11: 42–53
- 74 Tabrizi SJ, Scahill RI, Durr A et al. Biological and clinical changes in premanifest and early stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: the 12-month longitudinal analysis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 31–42
- 75 Lange H, Thorner G, Hopf A et al. Morphometric studies of the neuropathological changes in choreatic diseases. *J Neurol Sci* 1976; 28: 401–425
- 76 Vonsattel JP, Myers RH, Stevens TJ et al. Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1985; 44: 559–577
- 77 Georgiou-Karistianis N, Scahill R, Tabrizi SJ et al. Structural MRI in Huntington's disease and recommendations for its potential use in clinical trials. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 480–490
- 78 Aylward EH, Li Q, Stine OC et al. Longitudinal change in basal ganglia volume in patients with Huntington's disease. *Neurology* 1997; 48: 394–399
- 79 Aylward EH, Anderson NB, Bylsma FW et al. Frontal lobe volume in patients with Huntington's disease. *Neurology* 1998; 50: 252–258
- 80 Nopoulos PC, Aylward EH, Ross CA et al. Cerebral cortex structure in prodromal Huntington disease. *Neurobiol Dis* 2010; 40: 544–554
- 81 Rosas HD, Salat DH, Lee SY et al. Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: complexity and heterogeneity. *Brain* 2008; 131: 1057–1068
- 82 Kassubek J, Bernhard Landwehrmeyer G, Ecker D et al. Global cerebral atrophy in early stages of Huntington's disease: quantitative MRI study. *Neuroreport* 2004; 15: 363–365
- 83 Rosas HD, Lee SY, Bender AC et al. Altered white matter microstructure in the corpus callosum in Huntington's disease: implications for cortical „disconnection“. *Neuroimage* 2010; 49: 2995–3004
- 84 Kassubek J, Juengling FD, Ecker D et al. Thalamic atrophy in Huntington's disease co-varies with cognitive performance: a morphometric MRI analysis. *Cereb Cortex* 2005; 15: 846–853
- 85 Rosas HD, Hevelone ND, Zaleta AK et al. Regional cortical thinning in preclinical Huntington disease and its relationship to cognition. *Neurology* 2005; 65: 745–747
- 86 Kloppel S, Chu C, Tan GC et al. Automatic detection of preclinical neurodegeneration: presymptomatic Huntington disease. *Neurology* 2009; 72: 426–431
- 87 Aylward E, Mills J, Liu D et al. Association between Age and Striatal Volume Stratified by CAG Repeat Length in Prodromal Huntington Disease. *PLoS Curr* 2011; 3: RRN1235
- 88 Bechtel N, Scahill RI, Rosas HD et al. Tapping linked to function and structure in premanifest and symptomatic Huntington disease. *Neurology* 2010; 75: 2150–2160
- 89 Scahill RI, Hobbs NZ, Say MJ et al. Clinical impairment in premanifest and early Huntington's disease is associated with regionally specific atrophy. *Hum Brain Mapp* 2013; 34: 519–529
- 90 Delmaire C, Dumas EM, Sharman MA et al. The structural correlates of functional deficits in early Huntington's disease. *Hum Brain Mapp* 2012 in press
- 91 Dumas EM, van den Bogaard SJ, Ruber ME et al. Early changes in white matter pathways of the sensorimotor cortex in premanifest Huntington's disease. *Hum Brain Mapp* 2012; 33: 203–212
- 92 Sturrock A, Laule C, Decolgon J et al. Magnetic resonance spectroscopy biomarkers in premanifest and early Huntington disease. *Neurology* 2010; 75: 1702–1710
- 93 van den Bogaard SJ, Dumas EM, Milles J et al. Magnetization transfer imaging in premanifest and manifest Huntington disease. *Am J Neuroradiol* 2012; 33: 884–889
- 94 van den Bogaard SJ, Dumas EM, Hart EP et al. Magnetization transfer imaging in premanifest and manifest Huntington disease: a 2-year follow-up. *Am J Neuroradiol* 2013; 34: 317–322
- 95 Seibert TM, Majid DS, Aron AR et al. Stability of resting fMRI inter-regional correlations analyzed in subject-native space: a one-year longitudinal study in healthy adults and premanifest Huntington's disease. *Neuroimage* 2012; 59: 2452–2463
- 96 Zimbelman JL, Paulsen JS, Mikos A et al. fMRI detection of early neural dysfunction in preclinical Huntington's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2007; 13: 758–769
- 97 Fellows S, Schwarz M, Schaffrath C et al. Disturbances of precision grip in Huntington's disease. *Neurosci Lett* 1997; 226: 103–106

- 98 Reilmann R, Kirsten F, Quinn L et al. Objective assessment of progression in Huntington's disease: a 3-year follow-up study. *Neurology* 2001; 57: 920–924
- 99 Michell AW, Goodman AO, Silva AH et al. Hand tapping: a simple, reproducible, objective marker of motor dysfunction in Huntington's disease. *J Neurol* 2008; 255: 1145–1152
- 100 Saft C, Andrich J, Meisel NM et al. Assessment of complex movements reflects dysfunction in Huntington's disease. *J Neurol* 2003; 250: 1469–1474
- 101 Saft C, Andrich J, Meisel NM et al. Assessment of simple movements reflects impairment in Huntington's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 1208–1212
- 102 Quinn L, Reilmann R, Marder K et al. Altered movement trajectories and force control during object transport in Huntington's disease. *Mov Disord* 2001; 16: 469–480
- 103 Smith MA, Brandt J, Shadmehr R. Motor disorder in Huntington's disease begins as a dysfunction in error feedback control. *Nature* 2000; 403: 544–549
- 104 Reilmann R, Bohlen S, Klopstock T et al. Grasping premanifest Huntington's disease – shaping new endpoints for new trials. *Mov Disord* 2010; 25: 2858–2862
- 105 Reilmann R, Bohlen S, Klopstock T et al. Tongue force analysis assesses motor phenotype in premanifest and symptomatic Huntington's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 2195–2202
- 106 Reilmann R, Bohlen S, Kirsten F et al. Assessment of involuntary choreatic movements in Huntington's disease – toward objective and quantitative measures. *Mov Disord* 2011; 26: 2267–2273
- 107 Reilmann R, Rumpf S, Beckmann H et al. Huntington's disease: objective assessment of posture – a link between motor and functional deficits. *Mov Disord* 2012; 27: 555–559
- 108 Reilmann R, Bohlen S, Sass C et al. Quantitative motor assessments: potential novel endpoints for clinical trials in pre-manifest and symptomatic Huntington's disease – 36 months longitudinal results from the multicenter TRACK-HD study. Sixteenth International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders 2012; Late Breaking Abstract
- 109 Reilmann R. Huntington's disease: towards disease modification – gaps and bridges, facts and opinions. *Basal Ganglia* 2012; 2: 241–248
- 110 Hinton SC, Paulsen JS, Hoffmann RG et al. Motor timing variability increases in preclinical Huntington's disease patients as estimated onset of motor symptoms approaches. *J Int Neuropsychol Soc* 2007; 13: 539–543
- 111 Beglinger LJ, Nopoulos PC, Jorge RE et al. White matter volume and cognitive dysfunction in early Huntington's disease. *Cogn Behav Neurol* 2005; 18: 102–107
- 112 Snowden JS, Craufurd D, Thompson J et al. Psychomotor, executive, and memory function in preclinical Huntington's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002; 24: 133–145
- 113 Beglinger LJ, Langbehn DR, Duff K et al. Probability of obsessive and compulsive symptoms in Huntington's disease. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 415–418
- 114 Rosas HD, Feigin AS, Hersch SM. Using advances in neuroimaging to detect, understand, and monitor disease progression in Huntington's disease. *NeuroRx* 2004; 1: 263–272
- 115 Yamamoto A, Lucas JJ, Hen R. Reversal of neuropathology and motor dysfunction in a conditional model of Huntington's disease. *Cell* 2000; 101: 57–66
- 116 Hennenlotter A, Schroeder U, Erhard P et al. Neural correlates associated with impaired disgust processing in pre-symptomatic Huntington's disease. *Brain* 2004; 127: 1446–1453
- 117 Novak MJ, Warren JD, Henley SM et al. Altered brain mechanisms of emotion processing in pre-manifest Huntington's disease. *Brain* 2012; 135: 1165–1179
- 118 Wolf RC, Vasic N, Schonfeldt-Lecuona C et al. Cortical dysfunction in patients with Huntington's disease during working memory performance. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 327–339
- 119 Saft C, Schuttke A, Beste C et al. fMRI reveals altered auditory processing in manifest and premanifest Huntington's disease. *Neuropsychologia* 2008; 46: 1279–1289
- 120 Wolf RC, Gron G, Sambataro F et al. Brain activation and functional connectivity in premanifest Huntington's disease during states of intrinsic and phasic alertness. *Hum Brain Mapp* 2012; 33: 2161–2173
- 121 Enzi B, Edel MA, Lissek S et al. Altered ventral striatal activation during reward and punishment processing in premanifest Huntington's disease: a functional magnetic resonance study. *Exp Neurol* 2012; 235: 256–264
- 122 Wolf RC, Gron G, Sambataro F et al. Magnetic resonance perfusion imaging of resting-state cerebral blood flow in preclinical Huntington's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011; 31: 1908–1918
- 123 Wolf RC, Sambataro F, Vasic N et al. Default-mode network changes in preclinical Huntington's disease. *Exp Neurol* 2012; 237: 191–198
- 124 Saft C, Lissek S, Hoffmann R et al. Mentalizing in preclinical Huntington's disease: an fMRI study using cartoon picture stories. *Brain Imaging Behav* 2013 in press
- 125 Wolf RC, Sambataro F, Vasic N et al. Longitudinal functional magnetic resonance imaging of cognition in preclinical Huntington's disease. *Exp Neurol* 2011; 231: 214–222
- 126 Nguyen L, Bradshaw JL, Stout JC et al. Electrophysiological measures as potential biomarkers in Huntington's disease: review and future directions. *Brain Res Rev* 2010; 64: 177–194
- 127 Beste C, Saft C, Andrich J et al. Error processing in Huntington's disease. *PLoS One* 2006; 1: e86
- 128 Beste C, Saft C, Konrad C et al. Levels of error processing in Huntington's disease: a combined study using event-related potentials and voxel-based morphometry. *Hum Brain Mapp* 2008; 29: 121–130
- 129 Beste C, Willemsen R, Saft C et al. Error processing in normal aging and in basal ganglia disorders. *Neuroscience* 2009; 159: 143–149
- 130 Beste C, Saft C, Andrich J et al. Response inhibition in Huntington's disease – a study using ERPs and sLORETA. *Neuropsychologia* 2008; 46: 1290–1297
- 131 Beste C, Ness V, Falkenstein M et al. On the role of fronto-striatal neural synchronization processes for response inhibition – evidence from ERP phase-synchronization analyses in pre-manifest Huntington's disease gene mutation carriers. *Neuropsychologia* 2011; 49: 3484–3493
- 132 Beste C, Willemsen R, Saft C et al. Response inhibition subprocesses and dopaminergic pathways: basal ganglia disease effects. *Neuropsychologia* 2010; 48: 366–373
- 133 Beste C, Saft C, Andrich J et al. Stimulus-response compatibility in Huntington's disease: a cognitive-neurophysiological analysis. *J Neurophysiol* 2008; 99: 1213–1223
- 134 Beste C, Konrad C, Saft C et al. Alterations in voluntary movement execution in Huntington's disease are related to the dominant motor system: evidence from event-related potentials. *Exp Neurol* 2009; 216: 148–157
- 135 Beste C, Saft C, Andrich J et al. Time processing in Huntington's disease: a group-control study. *PLoS One* 2007; 2: e1263
- 136 Wild-Wall N, Willemsen R, Falkenstein M et al. Time estimation in healthy ageing and neurodegenerative basal ganglia disorders. *Neurosci Lett* 2008; 442: 34–38
- 137 Beste C, Ness V, Lukas C et al. Mechanisms mediating parallel action monitoring in fronto-striatal circuits. *Neuroimage* 2012; 62: 137–146
- 138 Beste C, Saft C, Yordanova J et al. Functional compensation or pathology in cortico-subcortical interactions in preclinical Huntington's disease? *Neuropsychologia* 2007; 45: 2922–2930
- 139 Kuhl DE, Phelps ME, Markham CH et al. Cerebral metabolism and atrophy in Huntington's disease determined by 18FDG and computed tomographic scan. *Ann Neurol* 1982; 12: 425–434
- 140 Saft C, Kosinski CM, Landwehrmeyer GB. Progress in Premanifest and Manifest Diagnostics in Huntington's Disease. *Akt Neurol* 2009; 36: 506–523
- 141 Tai YF, Pavese N, Gerhard A et al. Microglial activation in presymptomatic Huntington's disease gene carriers. *Brain* 2007; 130: 1759–1766
- 142 Pavese N, Gerhard A, Tai YF et al. Microglial activation correlates with severity in Huntington disease: a clinical and PET study. *Neurology* 2006; 66: 1638–1643
- 143 Bjorkqvist M, Petersen A, Nielsen J et al. Cerebrospinal fluid levels of orexin-A are not a clinically useful biomarker for Huntington disease. *Clin Genet* 2006; 70: 78–79
- 144 Petersen A, Gil J, Maat-Schieman ML et al. Orexin loss in Huntington's disease. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 39–47
- 145 Bjorkqvist M, Leavitt BR, Nielsen JE et al. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript is increased in Huntington disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1952–1954
- 146 Dalrymple A, Wild EJ, Joubert R et al. Proteomic profiling of plasma in Huntington's disease reveals neuroinflammatory activation and biomarker candidates. *J Proteome Res* 2007; 6: 2833–2840
- 147 Bjorkqvist M, Wild EJ, Thiele J et al. A novel pathogenic pathway of immune activation detectable before clinical onset in Huntington's disease. *J Exp Med* 2008; 205: 1869–1877
- 148 Luthi-Carter R, Hanson SA, Strand AD et al. Dysregulation of gene expression in the R6/2 model of polyglutamine disease: parallel changes in muscle and brain. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 1911–1926
- 149 Runne H, Kuhn A, Wild EJ et al. Analysis of potential transcriptomic biomarkers for Huntington's disease in peripheral blood. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 14424–14429

- 150 Leoni V, Mariotti C, Tabrizi SJ et al. Plasma 24S-hydroxycholesterol and caudate MRI in pre-manifest and early Huntington's disease. *Brain* 2008; 131: 2851–2859
- 151 Long JD, Matson WR, Juhl AR et al. 8OHdG as a marker for Huntington disease progression. *Neurobiol Dis* 2012; 46: 625–634
- 152 Vega GL, Weiner MF, Lipton AM et al. Reduction in levels of 24S-hydroxycholesterol by statin treatment in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 510–515
- 153 Hersch SM, Gevorkian S, Marder K et al. Creatine in Huntington disease is safe, tolerable, bioavailable in brain and reduces serum 8OH2'dG. *Neurology* 2006; 66: 250–252
- 154 Squitieri F, Orobello S, Cannella M et al. Riluzole protects Huntington disease patients from brain glucose hypometabolism and grey matter volume loss and increases production of neurotrophins. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1113–1120
- 155 Chen CM, Wu YR, Cheng ML et al. Increased oxidative damage and mitochondrial abnormalities in the peripheral blood of Huntington's disease patients. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 359: 335–340
- 156 Weiss A, Abramowski D, Bibel M et al. Single-step detection of mutant huntingtin in animal and human tissues: a bioassay for Huntington's disease. *Anal Biochem* 2009; 395: 8–15
- 157 Mochel F, Charles P, Seguin F et al. Early energy deficit in Huntington disease: identification of a plasma biomarker traceable during disease progression. *PLoS One* 2007; 2: e647
- 158 Saft C, Zange J, Andrich J et al. Mitochondrial impairment in patients and asymptomatic mutation carriers of Huntington's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 674–679
- 159 Bossy-Wetzel E, Petrilli A, Knott AB. Mutant huntingtin and mitochondrial dysfunction. *Trends Neurosci* 2008; 31: 609–616
- 160 Unschuld PG, Edden RA, Carass A et al. Brain metabolite alterations and cognitive dysfunction in early Huntington's disease. *Mov Disord* 2012; 27: 895–902
- 161 Stuwe SH, Goetze O, Arning L et al. Hepatic mitochondrial dysfunction in Friedreich ataxia. *BMC Neurol* 2011; 11: 145
- 162 Stiwe SH, Goetze O, Lukas C et al. Hepatic mitochondrial dysfunction in manifest and premanifest Huntington's Disease. *Neurology* 2013 in press
- 163 Killoran A, Biglan KM. 8-OHdG: its (limited) potential as a biomarker for Huntington's disease. *Biomark Med* 2012; 6: 777–780
- 164 Kommission „Leitlinien“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). Leitlinie „Chorea/Morbus Huntington“. <http://www.wawmf.org/leitlinien/detail/ll/030-028html> 2011
- 165 Burgunder JM, Guttman M, Perlman S et al. An International Survey-based Algorithm for the Pharmacologic Treatment of Chorea in Huntington's Disease. *PLoS Curr* 2011; 3: RRN1260
- 166 de Yebenes JG, Landwehrmeyer B, Squitieri F 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; 10: 1049–1057
- 167 Demeestere J, Vandenberghe W. Experimental surgical therapies for Huntington's disease. *CNS Neurosci Ther* 2011; 17: 705–713
- 168 Almqvist EW, Bloch M, Brinkman R et al. A worldwide assessment of the frequency of suicide, suicide attempts, or psychiatric hospitalization after predictive testing for Huntington disease. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1293–1304
- 169 Di Maio L, Squitieri F, Napolitano G et al. Suicide risk in Huntington's disease. *J Med Genet* 1993; 30: 293–295
- 170 Hubers AA, Reedeker N, Giltay EJ et al. Suicidality in Huntington's disease. *J Affect Disord* 2012; 136: 550–557
- 171 Paulsen JS, Hoth KF, Nehl C et al. Critical periods of suicide risk in Huntington's disease. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 725–731
- 172 Bonelli RM, Wenning GK. Pharmacological management of Huntington's disease: an evidence-based review. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 2701–2720
- 173 Mestre T, Ferreira J, Coelho MM et al. Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 CD006456
- 174 Doody RS, Gavrilova SI, Sano M et al. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 372: 207–215
- 175 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. *Arch Neurol* 2012; 1–9
- 176 Jones RW. Dimebon disappointment. *Alzheimers Res Ther* 2010; 2: 25
- 177 Hamilton A, Heemskerk AW, Loucas M et al. Oral feeding in Huntington's disease: a guideline document for speech and language therapists. *Neurodegen Dis Manage* 2012; 2: 45–53
- 178 Hamilton A, Ferm U, Heemskerk AW et al. Management of speech, language and communication difficulties in Huntington's disease. *Neurodegen Dis Manage* 2012; 2: 67–77
- 179 Quinn L, Busse M, on behalf of the European Huntington's Disease Network Physiotherapy Working Group. Physiotherapy clinical guidelines for Huntington's disease. *Neurodegen Dis Manage* 2012; 2: 21–31
- 180 Cook C, Page K, Wagstaff A et al. Development of guidelines for occupational therapy in Huntington's disease. *Neurodegen Dis Manage* 2012; 2: 79–87
- 181 Brotherton A, Campos L, Rowell A et al. Nutritional management of individuals with Huntington's disease: nutritional guidelines. *Neurodegen Dis Manage* 2012; 2: 33–43
- 182 Boyle CA, Frolander C, Manley G. Providing dental care for patients with Huntington's disease. *Dent Update* 2008; 35: 333–336
- 183 Jackowski J, Andrich J, Kappeler H et al. Implant-supported denture in a patient with Huntington's disease: interdisciplinary aspects. *Spec Care Dentist* 2001; 21: 15–20
- 184 Hersch SM, Rosas HD. Neuroprotection for Huntington's disease: ready, set, slow. *Neurotherapeutics* 2008; 5: 226–236
- 185 Ravikumar B, Rubinsztein DC. Role of autophagy in the clearance of mutant huntingtin: a step towards therapy? *Mol Aspects Med* 2006; 27: 520–527
- 186 Williams A, Sarkar S, Cuddon P et al. Novel targets for Huntington's disease in an mTOR-independent autophagy pathway. *Nat Chem Biol* 2008; 4: 295–305
- 187 Wang Y, Lin F, Qin ZH. The role of post-translational modifications of huntingtin in the pathogenesis of Huntington's disease. *Neurosci Bull* 2010; 26: 153–162
- 188 Jeong H, Then F, Melia TJ Jr et al. Acetylation targets mutant huntingtin to autophagosomes for degradation. *Cell* 2009; 137: 60–72
- 189 Süßmuth SD, Landwehrmeyer GB, Tabrizi SJ et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase Ib pharmacodynamic study with Selisistat (SEN0014196) in HD patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: A55
- 190 Boudreau RL, McBride JL, Martins I et al. Nonallele-specific silencing of mutant and wild-type huntingtin demonstrates therapeutic efficacy in Huntington's disease mice. *Mol Ther* 2009; 17: 1053–1063
- 191 McBride JL, Pitzer MR, Boudreau RL et al. Preclinical safety of RNAi-mediated HTT suppression in the rhesus macaque as a potential therapy for Huntington's disease. *Mol Ther* 2011; 19: 2152–2162
- 192 Yu D, Pendergraft H, Liu J et al. Single-stranded RNAs use RNAi to potently and allele-selectively inhibit mutant huntingtin expression. *Cell* 2012; 150: 895–908
- 193 Lima WF, Prakash TP, Murray HM et al. Single-stranded siRNAs activate RNAi in animals. *Cell* 2012; 150: 883–894
- 194 Smith RA, Miller TM, Yamanaka K et al. Antisense oligonucleotide therapy for neurodegenerative disease. *J Clin Invest* 2006; 116: 2290–2296
- 195 Kordasiewicz HB, Stanek LM, Wancewicz EV et al. Sustained therapeutic reversal of Huntington's disease by transient repression of huntingtin synthesis. *Neuron* 2012; 74: 1031–1044
- 196 Tornoe J, Torp M, Jorgensen JR et al. Encapsulated cell-based bio-delivery of Meteorin is neuroprotective in the quinolinic acid rat model of neurodegenerative disease. *Restor Neurol Neurosci* 2012; 30: 225–236
- 197 El-Akabay G, Rattray I, Johansson SM et al. Implantation of undifferentiated and pre-differentiated human neural stem cells in the R6/2 transgenic mouse model of Huntington's disease. *BMC Neurosci* 2012; 13: 97
- 198 Bachoud-Levi AC, Gaura V, Brugieres P et al. Effect of fetal neural transplants in patients with Huntington's disease 6 years after surgery: a long-term follow-up study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 303–309
- 199 HD iPSC Consortium. Induced pluripotent stem cells from patients with Huntington's disease show CAG-repeat-expansion-associated phenotypes. *Cell Stem Cell* 2012; 11: 264–278
- 200 Groves M, van Duijn E, Anderson K et al. An International Survey-based Algorithm for the Pharmacologic Treatment of Irritability in Huntington's Disease. *PLoS Curr* 2011; 3: RRN1259
- 201 Anderson K, Craufurd D, Edmondson MC et al. An International Survey-based Algorithm for the Pharmacologic Treatment of Obsessive-Compulsive Behaviors in Huntington's Disease. *PLoS Curr* 2011; 3: RRN1261