

Empfehlungen für neue klinische Diagnosekriterien für die Huntington-Krankheit

Einleitende Bemerkungen

Die Mutation für die Huntington-Krankheit (HK) ist vom Moment der Empfängnis an vorhanden und aktiv und beeinflusst lebenswichtige Prozesse, einschließlich der Entwicklung und Erhaltung des Gehirns. Die Huntington-Krankheit beginnt, wenn Träger der Mutation Anzeichen oder Symptome als Folge von Veränderungen der Gehirnfunktionen erfahren, die durch die Mutation verursacht werden. Die Huntington-Mutation kann bei verschiedenen Personen zu verschiedenen Zeitpunkten im Leben Probleme mit der Alltagsfunktion verursachen, manchmal spät im Leben oder sogar nie während einer normalen Lebensspanne.

Mit zunehmender CAG-Wiederholung steigt die Wahrscheinlichkeit, Anzeichen oder Symptome zu entwickeln, während das Erkrankungsalter abnimmt.

Die Huntington-Krankheit verursacht Veränderungen im Stoffwechsel, der Struktur und der Funktion des Gehirns, die Jahre vor dem Auftreten klinischer Symptome oder Anzeichen gemessen werden können. Anzeichen oder Symptome machen sich bemerkbar, wenn das Gehirn diese Veränderungen nicht mehr kompensieren kann, dies ist meist ein schleichender Prozess mit schwankenden Zuständen über viele Jahre. Dies kann zu einer langen asymptomatischen Phase führen. Dies ist die Zeit im Leben, in der zukünftige krankheitsmodifizierende Therapien wahrscheinlich am wirksamsten sein werden, um das Auftreten von Anzeichen oder Symptomen zu verhindern oder zu verzögern.

Die Huntington-Krankheit kann motorische, kognitive, emotionale, Schlaf- und autonome Symptome verursachen.

Die derzeitigen diagnostischen Kriterien erfordern formell das Vorhandensein von motorischen Symptomen, die mit $\geq 99\%$ Konfidenz spezifisch für die Huntington-Krankheit sind, um die klinische Diagnose zu stellen. Dies ist ein offensichtliches Problem, da viele Patienten mit nicht-motorischen Symptomen beginnen und kognitive, emotionale, Verhaltens- oder autonome Symptome einen größeren Einfluss auf die Funktion zu Hause und/oder bei der Arbeit und auf die Lebensqualität haben können.

Kein klinisches Symptom ist spezifisch für die Huntington-Krankheit, daher kann es falsch sein, eine Diagnose auf ein einzelnes Symptom zu stützen, selbst wenn die Mutation vorhanden ist.

Aber auch hyperkinetische Bewegungen sind bei Risikopersonen nicht unbedingt Symptome der Huntington-Krankheit, da sie bei Nicht-Überträgern mit anderen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen oder als Folge von Medikamenten vorliegen können.

Depression ist das häufigste psychiatrische Symptom und tritt bei der Mehrzahl der Huntington-Patienten auf, kann aber auch bei Nicht-Trägern, einschließlich Partnern, vorhanden sein. Eine depressive Stimmung ohne Veränderung relevanter Biomarker könnte durchaus nicht-biologische Ursachen haben und dies sollte dieser Person erklärt werden.

Die ausgeprägte Heterogenität, mit der sich die Huntington-Krankheit zeigen kann, könnte bedeuten, dass einige weniger häufige oder subtilere Anzeichen des Beginns der Huntington-Krankheit (z. B. Verhaltenssymptome) schwerer zu identifizieren sind.

Die Komplexität der Huntington-Krankheit betont die Notwendigkeit, ein breites Spektrum an Hinweisen zu berücksichtigen. Der Beitrag von Familienmitgliedern und denen, die der Person mit der Huntington-Krankheit, wird zu einer globalen Perspektive des Verhaltens, des Wohlbefindens und des täglichen Funktionierens beitragen. Da sich die Huntington-Krankheit zu verschiedenen Zeiten im Leben mit variablen motorischen, kognitiven, emotionalen, nahestehen

verhaltensbezogenen oder autonomen Symptomen mit Auswirkungen auf das Wohlbefinden und die Funktionsfähigkeit zeigt, muss die Diagnose der Huntington-Krankheit auf einer fokussierten diagnostischen Abklärung (motorische, kognitive, psychiatrische, verhaltensbezogene, autonome und funktionale Aspekte) beruhen.

Die Huntington-Mutation verursacht Gehirnveränderungen, daher sind entsprechende diagnostische Verfahren (Hirnschans von Struktur, Funktion oder Stoffwechsel, Tests der Gehirnfunktion, kognitive Tests, Biomarker im Blut) wesentlich, müssen erklärt und angeboten werden.

Die Diagnose der Huntington-Krankheit basiert auf klinisch-biologischen Informationen. Wenn die CAG-Wiederholung nicht über dem normalen Bereich von bis zu 27 CAG bei HTT liegt, ist es höchst unwahrscheinlich, dass die Symptome bei diesem Patienten die Folge der HK-Mutation sind, und eine gründliche diagnostische Abklärung ist erforderlich, um eine gültige Diagnose zu stellen.

Diagnostische Tests

(1) Jedes diagnostische Verfahren, ob prädiktiv oder klinisch, darf nur mit vollständig informierter Zustimmung der Person durchgeführt werden, die diese Informationen sucht. Alle sinnvollen diagnostischen und unterstützenden Verfahren müssen angeboten und auf Wunsch der Person durchgeführt werden, jedoch dürfen ihr keine unerwünschten Tests oder Verfahren aufgezwungen werden.

(2) Es muss erklärt werden, dass die HK-Diagnose weitreichende Folgen für die gesamte Familie der diagnostisch anfordernden Person hat. Es muss auch erklärt werden, dass es keinen bestimmten Zeitpunkt des Krankheitsbeginns gibt, sondern dass die Huntington-Krankheit ein kontinuierlicher Prozess von der normalen Gehirnfunktion bis zum klinischen Stadium mit allmählich zunehmenden Behinderungen ist.

(3) Den diagnostische Auskunft Suchenden ist darzulegen, dass die grundlegende diagnostische Untersuchung die molekulargenetische Untersuchung der CAG-Wiederholungen im Htt-Gen ist. Ohne die dokumentierte Ausdehnung der CAG-Wiederholungen über den normalen Bereich hinaus ist keine HK-Diagnose endgültig. Wenn also die Größe der CAG-Wiederholung nicht bekannt ist, ist die Messung der erste logische Schritt bei der Diagnose der Huntington-Krankheit.

Testergebnisse

(1) Liegt die Expansion der CAG-Wiederholung über den Normbereich hinaus nicht vor, ist die HK ausgeschlossen und andere Symptomursachen erfordern eine gezielte Diagnostik.

(2) Wenn die Expansion der CAG-Wiederholung über den normalen Bereich hinaus dokumentiert ist, sollte die HK diagnostiziert und gemäß den klinischen Anzeichen der HK und dem Vorhandensein von MRT-Befunden oder anderen Biomarkern eingestuft werden (siehe unten unter Diagnose).

Bei Personen mit 29 bis 42 CAG-Wiederholungen im HTT-Gen besteht eine Grauzone, die Wahrscheinlichkeit, Symptome zu entwickeln, steigt von extrem niedriger bis zu fast vollständiger Penetranz.

Diagnose

(1) Wenn - basierend auf der gesamten klinischen Diagnostik (motorische, kognitive, psychiatrische, verhaltensbezogene, autonome und funktionelle Komponenten), vorzugsweise unterstützt durch diagnostische Tests, die für die HK relevant sind oder um andere Ursachen der Symptome auszuschließen - es mehr wahrscheinlich als unwahrscheinlich ist, dass dieser Patient Symptome oder Anzeichen hat, die (teilweise oder vollständig) als Folge der Huntington-Pathologie aufgetreten sind,

ist bei Vorhandensein der erhöhten CAG-Wiederholung eine HK-Diagnose am wahrscheinlichsten und sollte angeboten werden, auch wenn zum Zeitpunkt der Abklärung keine neurologischen Symptome vorhanden sind.

(2) Die Stadien der HK müssen erklärt werden.

- **Stadium 0 - Prämanifest:** keine Anzeichen oder Symptome bei neurologischer und psychiatrischer Untersuchung und keine funktionellen Einschränkungen, normale Befunde bei relevanten Biomarkern.

Maßnahmen: Diesen Personen muss klar gemacht werden, dass sie bezüglich der HK gesund sind. Keine Maßnahmen erforderlich, die über einen gesunden Lebensstil und die Vermeidung von chronischem Stress hinausgehen.

- **Stadium 1 – Biomarker-Phase:** keine Anzeichen oder Symptome und keine funktionellen Einschränkungen, abnorme Befunde bei Biomarkern, die im Zusammenhang mit dem Ausbruch der Krankheit stehen.

Maßnahmen: Diesen Personen muss klar gemacht werden, dass sie keine manifeste Huntington-Krankheit haben.

In diesem Stadium müssen krankheitsmodifizierende Therapien beginnen, um das Auftreten offensichtlicher Anzeichen oder Symptome zu verhindern oder zu verzögern. Optimale medizinische Versorgung anderer Erkrankungen inkl. Zahnpflege und Ernährung sind unerlässlich. Ein gesunder Lebensstil und die Vermeidung von chronischem Stress führen zu einer besseren Prognose. Diese Personen sollten ihre zukünftige Arbeitsplanung berücksichtigen und prüfen, ob Änderungen der Arbeit in der Zukunft erforderlich sein werden. Ein früher Kontakt mit einem Huntington-Zentrum kann die langfristigen Ergebnisse verbessern und eine frühzeitige Unterstützung für Patient und Familie bieten.

- **Stadium 2 - Anfangsphase:** Symptome oder Anzeichen ohne signifikante Belastung oder Funktionseinschränkungen, abnorme Befunde bei relevanten Biomarkern.

Maßnahmen: Adäquates Symptommanagement, um eine Verschlechterung so weit wie möglich zu verhindern, optimale medizinische Versorgung anderer Erkrankungen inkl. Zahnpflege und Ernährung. Gesunder Lebensstil und Vermeidung von chronischem Stress, vielleicht einige Anpassungen bei der Arbeit einführen. Unterstützung für Patient und Familie. Optimal ist die Überweisung an ein Zentrum mit Expertise und multidisziplinärer Betreuung.

- **Stadium 3 - Klinische Phase:** Symptome oder Anzeichen mit erheblicher Belastung oder Funktionseinschränkungen, abnorme Befunde bei relevanten Biomarkern. Staging (früh, mittel, fortgeschritten) nach funktionellen Einschränkungen.

Maßnahmen: Alle oben genannten plus symptomorientierte Therapien (Medikamente, Übungen, unterstützende Therapien) sowie soziale, rechtliche und finanzielle Unterstützung. Die meisten Patienten benötigen jetzt eine Unterstützung, um weiter arbeiten zu können, und werden höchstwahrscheinlich irgendwann im Verlauf der Krankheit aufhören zu arbeiten. Optimal ist die Überweisung an ein Zentrum mit Expertise und multidisziplinärer Betreuung.

Praktische Auswirkungen

In allen Stadien Informationen über therapeutische Interventionen, einschließlich Lebensstil - insb. Drogen und Alkohol, Reha und Übungen, kognitives und Verhaltensmanagement, Therapieversuche, Familienplanung, Sozial- und Gesundheitsdienste, Laienorganisationen und Selbsthilfegruppen, ist für fundierte Entscheidungen unerlässlich und muss in Übereinstimmung mit den Bedürfnissen und Wünschen des Patienten erfolgen ihre Lebensgefährten. Angemessene medizinische, psychologische,

soziale und rechtliche Unterstützung muss verfügbar sein. Optimal ist die Überweisung an ein Zentrum mit Expertise und multidisziplinärer Betreuung bereits im Stadium 0.

Mitwirkende

Thomas Bird (Gründer des HDSA Center of Excellence der University of Washington), Travis Cruickshank (Edith Cowan University, Perth Australien), Matthias Dose (Gründer des Huntington-Zentrum Süd, München, Deutschland). Clare Eddy (Birmingham and Solihull Mental Health NHS Foundation Trust, England), Jane Paulsen (University of Wisconsin-Madison), Mayke Oosterloo (Assistant Professor, Fac. Health, Medicine and Life Sciences, Klinische Neurowissenschaften), Ralf Reilmann (George Huntington Institute, Deutschland), Hugh Rickards (University of Birmingham, England), Raymond Roos (Professor em Neurology LUMC Leiden University The Netherland), Adolf Weindl (Technische Universität München, München, Deutschland), Herwig Lange (George Huntington Institute, Deutschland), ...

James Valvano (WeHaveAFace International), Alice Wexler, Astri Arnesen (EHA)