



Leitlinie „Chorea“

der Dt. Ges. f. Neurologie (DGN)

in Zusammenarbeit mit der Dt. Ges. f. Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) und der Ges. f. Humangenetik (GfH)

AWMF-Register Nr.	030/028	Klasse:	S1
--------------------------	----------------	----------------	-----------

Chorea - Was gibt es Neues?

- Seit dem 1. Februar 2010 ist das neue Gendiagnostikgesetz in Deutschland in Kraft. Es beinhaltet besondere Anforderungen an Patientenaufklärung, Einwilligung und Datenschutz. Pränatale Diagnostik für spätmanifestierende Erkrankungen (wie Huntington-Erkrankung) ist verboten (§15 Abs. 2). Unklar bleibt die Situation bei möglicher Frühmanifestation.
- Pridopidine konnte in der europäischen „MermaiHD-“ und nordamerikanischen „HART“-Studie den primären Endpunkt nicht erreichen, jedoch zeigte sich ein milder positiver Effekt auf den motorischen Gesamtscore des UHDRS. Voraussichtlich wird eine dritte Studie zu dem Wirkstoff notwendig, bevor über eine Zulassung entschieden werden kann.
- Eine wirksame neuroprotektive Therapie für die Huntington-Erkrankung ist weiterhin nicht verfügbar.
- Zur symptomatischen Therapie der kognitiven und psychiatrischen Symptome der Huntington-Erkrankung ist die Datenlage weiterhin sehr unbefriedigend. Auch mit Hilfe des Wirkstoffs Latrepirdin (Dimebon) konnte kein signifikanter Effekt auf die Kognition und Funktion erreicht werden.
- Verfahren der Stammzelltransplantation und der Tiefenhirnstimulation sind experimentell und nur im Rahmen von klinischen Studien sinnvoll.
- Große Multizenterstudien wie TRACK-HD oder PREDICT-HD konnten erste Veränderungen im Sinne eines Prodromalstadiums, für Mutationsträger ohne diagnosesichernde motorische Symptomatik, 10 bis 20 Jahre vor einem wahrscheinlichen Erkrankungsbeginn nachweisen.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Molekulargenetische Untersuchung empfohlen bei typischem klinischen Bild, sofern die Familienanamnese positiv ist, aber auch bei negativer Familienanamnese sofern keine strukturelle Läsion in der Bildgebung nachgewiesen wurde oder die Symptomatik anders erklärt werden kann. Die

Untersuchung darf nur nach einer ausführlichen Beratung und mit Einverständnis des Betroffenen durchgeführt werden (GenDG; *EFNS guidelines on the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: general issues, Huntington's disease, Parkinson's disease and dystonias*).⁽¹⁾

(Interpretation: CAG-Blockexpansion >39 im *Huntingtin*-Gen bestätigt die Diagnose; bei Befund zwischen 36 und 39 liegt eingeschränkte Penetranz vor, autosomal-dominanter Erbgang; 50%iges Vererbungs-Risiko bei Mutationsträgern, Antizipation mit weiterer CAG-Block-Verlängerung wird selten beobachtet, insbesondere jedoch bei paternaler Weitergabe).

Wenn nach dem molekulargenetischen Testergebnis keine Huntington-Mutation vorliegt, weitere differentialdiagnostische Abklärung wie unten ausgeführt.

Therapie

Bislang ist keine neuroprotektive Therapie für die Huntington-Erkrankung zugelassen. Empfehlungen zur symptomatischen Therapie beruhen zumeist auf offenen Studien, Kasuistiken und Expertenwissen. Allerdings gibt es inzwischen ein erstes zugelassenes Medikament mit Klasse Ib Evidenz (Tetrabenazin).

- Behandlung der Hyperkinesen: Dopamin-depletierende Substanzen (z. B. Tetrabenazin), klassische Dopaminrezeptorantagonisten (z.B. Tiaprid) und sogenannte atypische Antipsychotika. Vergleichende Studien zu den Präparaten liegen nicht vor. Aufgrund möglicher extrapyramidaler Nebenwirkungen ist unbedingt ein sparsamer Einsatz aller Substanzen zu empfehlen. Vor einer Behandlung der Hyperkinesen sollte die Relevanz der Symptominderung im Einzelfall individuell abgewogen werden.
- Behandlung von Verhaltensstörungen und psychiatrischen Symptomen mit niedriger Evidenz:
 - Depression: selektive Serotonin-*Reuptake-Inhibitoren*; Venlafaxin, Mirtazapin, Sulpirid
 - Psychosen: Antipsychotika
 - Zwangsartige Störungen: Antidepressiva, Antipsychotika
 - Schlafstörungen: pflanzliche Mittel, Mirtazapin, Chloralhydrat, Benzodiazepinrezeptor-Agonisten
 - Angststörungen: selektive Serotonin-*Reuptake-Inhibitoren*
 - Reizbarkeit: Stimmungsstabilisierer, Antipsychotika

1. Einführung: Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

1.1. Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie

Die Differentialdiagnose einer Chorea kann komplex sein. Hier wollen die Autoren Hilfestellungen geben für das Prozedere. Bei der Behandlung der Huntington-Erkrankung sind Nebenwirkungen und geeignete Dosierungen der Medikation zu beachten. Die Behandlung sollte symptomorientiert erfolgen. Die Behandlungsvorschläge beruhen größtenteils auf Erfahrungen von Experten, da die Datenlage aus Studien bei der Huntington-Erkrankung sehr begrenzt ist.

1.2. Ziele der Leitlinie

Darstellung diagnostischer Schritte und therapeutischer Möglichkeiten

1.3. Patientenzielgruppe

Patienten mit Huntington-Erkrankung und anderen choreatiformen Bewegungsstörungen

1.4. Versorgungsbereich

Ambulante, teilstationäre, stationäre Versorgung im Bereich der Neurologie, Psychiatrie und Humangenetik

1.5. Adressaten der Leitlinie

Neurologen, Psychiater, Humangenetiker, Patienten mit Huntington-Erkrankung und unklaren hyperkinetischen Bewegungsstörungen

1.6. Schlüsselwörter

Chorea (G25.5), Huntington-Erkrankung (G10)

2. Definition und Klassifikation

2.1. Begriffsdefinition

Choreatische Bewegungsstörungen sind charakterisiert durch unwillkürliche, plötzliche, rasche, unregelmäßige und nicht vorhersehbare Bewegungen der Extremitäten, des Gesichts, des Halses und des Rumpfes. Die Bewegungen können sowohl in Ruhe wie auch während willkürlicher Bewegungen auftreten. Sie nehmen in der Regel an Intensität durch Stress und körperliche Aktivität zu und sistieren weitgehend in tiefen Schlafstadien. Choreatische Hyperkinesen treten häufig zusammen mit dystonen Fehlhaltungen der Extremitäten oder des Rumpfes auf.

2.2. Klassifikation

Unterschieden werden kann in hereditäre (erbliche) und nicht-hereditäre (nicht erbliche) Formen der Chorea, daher ist die Familienanamnese maßgeblich. Unauffällige Familienanamnesen schließen eine hereditäre Form jedoch keinesfalls sicher aus (z.B. wegen Spontanmutationen im Huntingtin-Gen in den pathogenen Längenbereich hinein bei CAG-Blockexpansion zwischen 27 und 35 in der Elterngeneration möglich (Antizipation); Unsicherheit in biologischen Verwandtschaftsverhältnissen).

2.3. Aspekte, die diese Leitlinien nicht behandelt

Die Abgrenzung zu anderen Bewegungsstörungen, sowie mögliche Komorbiditäten der Huntington-Erkrankung werden nur am Rande behandelt.

3. Diagnostik

3.1. Präambel

Viele Patienten nehmen erste Bewegungsstörungen selbst nicht wahr, so dass zur sicheren Festlegung des Erkrankungsbeginns auch immer eine Fremdanamnese erfolgen sollte. Dieses Nicht-Wahrnehmen von Symptomen scheint bei der Huntington-Erkrankung immanent zu sein und ist in den meisten Fällen **nicht** durch das Verdrängen von Symptomen bedingt. Die choreatische Bewegungsstörung ist zunächst als Symptom zu betrachten, das verschiedene Ursachen haben kann. Den motorischen Störungen können kognitive und/oder psychiatrische Störungen (z.B. Depression) um Jahre vorausgehen.

3.2. Diagnostik

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer hereditäre Erkrankung:

- Huntington-Erkrankung
- Spinozerebelläre Ataxie 17 (entspricht *Huntington's disease-like 4*)
- Spinozerebelläre Ataxie Typ 3, 2 und 1
- Dentato-rubro-pallido-luysiane Atrophie (DRPLA)
- Neuroakanthozytose-Syndrome (McLeod-Syndrom, Chorea-Akanthozytose)
(Akanthozyten im Blutaussstrich ↑, CK ↑, Chorein-Bestimmung bei Prof. A Danek, LMU, München; ggf. Bestimmung des Kell/Kx-Blutgruppenphänotyps bzw. von Mutationen in den *XK*-; bzw. *CHAC*-Genen (Nachweis: McLeod-Syndrom, Prof. H. Jung, USZ, Zürich; *CHAC*-Gen, MGZ München))
- *Huntington's disease-like 2* vorwiegend bei Patienten afrikanischer Herkunft
- *Huntington's disease-like 1 und 3* nur in einzelnen Familien beschrieben
- Friedreich Ataxie
- Pantothenat-kinase-assoziierte Neurodegeneration (PKAN 2)
- Neuroferritinopathien
- Aceruloplasminaemie
- Morbus Wilson
- Ataxia telangiectasia und *Ataxia telangiectasia like disease*
- Ataxie mit okulomotorischer Apraxie (AOA1 (Albumin i. S. ↓) und AOA2 (alpha-Fetoprotein i. S. ↑))
- *TAR DNA binding protein*-Variation (TARDBP)
- Lesch-Nyhan-Syndrom
- Paroxysmale kinesiogene Dyskinesie (PKD; paroxysmale kinesiogene Choreoathetose; Dystonie 10)
- Paroxysmale nicht kinesiogene Dyskinesie (PNKD; Dystonie Typ 8)
- paroxysmale Choreoathetose mit infantilen Fieberkrämpfen (ICCA)
- Benigne hereditäre Chorea (u.a. *thyroid transcription factor 1*-Gen (TITF1))

Bei fehlendem Hinweis auf das Vorliegen einer hereditären Erkrankung:

• Autoimmun und paraneoplastisch bedingte choreatische Syndrome

Sydenham Chorea (Chorea minor, Post-Streptokokkeninfektions-Erkrankung, Anti-Basalganglien Antikörper, AST (können > 2 Monate nach Infektion wieder abfallen); *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infection* (PANDAS); Systemischer Lupus erythematodes; Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom; Chorea gravidarum; Paraneoplastische Chorea (Paraneoplastische Antikörper (Anti CV2/CRMP-5, Anti-Hu, Anti-Yo)); Rasmussen-Syndrom; Postinfektiöse oder postvakzinale Enzephalitis

• Infektiöse Ursachen

HIV-Enzephalopathie; Virale Enzephalitis (Mumps, Masern, Varizella Zoster Virus, Herpes simplex Virus, Viren der ECHO-Gruppe); neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung; Diphtherie; bakterielle Endokarditis; Neurobrucellose; Neurolyues; Neuroborreliose; andere bakterielle Encephalitiden; Zerebrale Toxoplasmose; ZNS Kryptokokkose; Neuro-Zystizerkose

• Strukturelle Läsionen der Basalganglien

Ischämische oder hämorrhagische Infarkte; Neoplasien; abszedierende Läsionen (inkl. Toxoplasmoseabszesse und Tuberkulome); demyelinisierende Läsionen; zentrale pontinen/extrapontine Myelinolyse

• Metabolische, endokrine und toxische Ursachen

Nicht-ketotische Hyperglykämie bei Diabetes mellitus, Hypoglykämie; Hypo/Hybernatriämie, Hypokalziämie; Hypoparathyroidismus; Hyperthyreose; Steroid-responsive Enzephalopathie bei Autoimmunthyroiditis (SREAT); akute intermittierende Porphyrie; Leberversagen inkl. chronisch erworbene hepato-zerebrale Degeneration; Nierenversagen; Kohlenmonoxid; Mangan; Quecksilber; Thallium; Organophosphate

• Medikamenten- und Drogen-induzierte Chorea

Dopaminrezeptorantagonisten (z.B. Phenothiazin, Butyrophenon, Benzamide) inkl. Antiemetika (Metoclopramid); Medikamente zur Behandlung des M. Parkinson (L-DOPA, Dopaminagonisten, Anticholinergika); Antiepileptika (z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Gabapentin, Lamotrigin); Kalziumkanalblocker (Cinnarizin, Flunarizin, Verapamil); Lithium; Tricyclische Antidepressiva; Anti-Malaria Medikamente; Steroide/orale Kontrazeptiva; Antihistaminika (H1 und H2); Psychostimulantien (Methylphenidat, Amphetamine, Pemolin, Kokain); Baclofen, Digoxin, Ciclosporin, Theophyllin, u.a.

• Andere Ursachen

Polycythemia vera; Post-Pump-Chorea nach herzchirurgischen Eingriffen

Notwendige Untersuchungen

- Anamnese, insbesondere Familienanamnese, Medikamentenanamnese, Vorliegen anderer relevanter Erkrankungen (s.o.)
- Neurologischer Status (inklusive *Unified Huntington's Disease Rating Scale* (UHDRS))
- Neuropsychologischer Status (psychomotorische Verlangsamung, frontal-exekutive Störungen, Gedächtnisstörungen, Abnahme des Sprachflusses, räumlich-visuelle Störungen)
- Psychiatrische Untersuchung (Persönlichkeitsveränderungen, Antriebsstörungen, Reizbarkeit, Aggressivität, Depression, Suizidalität, Wahn, Halluzinationen, zwangsartige Störungen und Sexualstörungen)
- Internistischer Status
- Zerebrale Bildgebung (MRT, falls Kontraindikation CCT; fokale Läsion? Kaudatum- und/oder Kortex-Atrophie?)
- Die molekulargenetische Untersuchung (Bestimmung der CAG-Wiederholungen im *Huntingtin*-Gen, Chromosom 4p) kann zur **differentialdiagnostischen** Untersuchung unter Angabe der Krankheitssymptome nach Aufklärungsgespräch und schriftlicher Einwilligung durchgeführt werden. Patienten müssen auf ihr „Recht auf Nichtwissen“ und ihr Recht auf Widerruf der Einwilligung hingewiesen werden. Diese Untersuchung ist in einer Übergangsfrist weiterhin nach ausführlicher Aufklärung durch jeden betreuenden Arzt möglich, eine Beratung sollte angeboten werden. Die Untersuchung darf nur auf völlig freiwilliger Basis geschehen und niemand ist berechtigt, auf eine Risikoperson Druck auszuüben. In Österreich und der Schweiz dürfen genetische Untersuchungen nur von Fachärzten aus dem jeweiligen Indikationsgebiet (Zulassung notwendig) bzw. von einem Facharzt für Humangenetik veranlasst werden. Bei negativem Mutationstest-Ergebnis im *Huntingtin*-Gen Abklärung oben genannter Punkte.

Im Einzelfall weiterführend

- Positronen-Emissionstomographie (z.B. FDG-PET, Raclopid-PET, DAT-SCAN) zum Nachweis eines Hypometabolismus oder Dopaminrezeptordefizits (Hyperperfusion und Glucosehypermetabolismus im Bereich der Basalganglien bei der Sydenham Chorea; Hypometabolismus sowie Verminderung der Dopamin D2 Rezeptorbindung bei Huntington Patienten; striatale Hypoperfusion kontralateral zur Hemichorea bei Patienten mit nicht ketotischer Hyperglykämie; Hypometabolismus im Bereich der Basalganglien bei der Chorea durch SLE)
- Schwermetallbestimmung (Quecksilber, Magnesium, Thallium), „Drogentest“ im Serum und/oder Urin

Prädiktive, pränatale und Präimplantations-Diagnostik

Bei klinisch asymptomatischen Risikopersonen sind die Aufklärungsrichtlinien der *International Huntington Association* unbedingt zu berücksichtigen.(2) Seit dem 1. Februar 2010 ist in Deutschland das neue Gendiagnostikgesetz in Kraft. Dieses Gesetz beinhaltet erweiterte Anforderungen an Patientenaufklärung,

Einwilligung und Datenschutz. Die genetische Beratung ist verpflichtend durch einen dafür qualifizierten Arzt vor und nach jeder prädiktiven genetischen Untersuchung durchzuführen. Pränatale Diagnostik auf spätmanifestierende Erkrankungen (wie Huntington-Krankheit) ist in Deutschland demnach verboten (§15 Abs. 2), in Österreich und der Schweiz weiterhin wie zuvor möglich. Unklar bleibt derzeit die Situation in Deutschland bei möglicher Frühmanifestation.

Am 7. Juli 2011 stimmte der deutsche Bundestag einem Gesetzesentwurf zu, der die Präimplantations-Diagnostik (PID) im Grundsatz verbietet, sie aber in engen Grenzen zulässt, wenn aufgrund der genetischen Disposition der Eltern oder eines Elternteils eine schwerwiegende Erbkrankheit beim Kind wahrscheinlich ist. Gefordert ist u.a. eine medizinische und psychosoziale Beratung von fachlich geschulten Ärzten, das positive Votum einer interdisziplinär zusammengesetzten Ethikkommission, die PID darf nur in lizenzierten Zentren vorgenommen werden (<http://dipbt.bundestag.de/dip21/btd/17/054/1705451.pdf>). In Österreich und in der Schweiz ist die PID verboten, in der Schweiz wird das Verbot jedoch derzeit diskutiert.

Zum molekulargenetischen Untersuchungsbefund

Die Ergebnisse genetischer Untersuchungen dürfen nur der untersuchten Person persönlich und nur durch den untersuchenden bzw. beratenden Arzt mitgeteilt werden. Eine spätere Weitergabe der Befunde an Dritte darf nur mit schriftlicher Einwilligung des Patienten erfolgen. Arbeitgebern und Versicherungsunternehmen ist der Zugang zu genetischen Befunden grundsätzlich verwehrt. Dies gilt auch wenn eine pauschale Entbindung von der Schweigepflicht vorliegt. Nach einer Aufbewahrungsfrist von 10 Jahren müssen genetische Untersuchungsbefunde vernichtet werden. Falls jedoch mit der Vernichtung auch schutzwürdige Interessen der untersuchten Person beeinträchtigt sein könnten, müssen die Untersuchungsergebnisse gesperrt werden. Zum letzten Punkt steht eine genaue Regelung noch aus. Auch in der Schweiz (Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen [GUMG]) darf niemand wegen seines Erbguts diskriminiert werden, Versicherungseinrichtungen dürfen jedoch in Ausnahmefällen die Offenlegung von Ergebnissen verlangen.

4. Therapie

4.1. Allgemeine Empfehlungen zur Therapie

Die symptomatische Therapie sollte sich an der Ausprägung und Art der Befunde des einzelnen Patienten orientieren und muss im Krankheitsverlauf häufig angepasst werden (ggf. auch Dosisreduktion). Bei akuten Verschlechterungen nach Stürzen sollte auch immer ein Subduralhämatom bedacht werden. Neuropsychologische Defizite und die Demenz sind bislang pharmakologisch nicht behandelbar.(3-6)

Pharmakotherapie

Bei symptomatischer Chorea

Behandlung der Grunderkrankung, zusätzlich können Tiaprid oder Tetrabenazin zum Einsatz kommen. Bei Chorea minor (Sydenham) kann neben Dopaminantagonisten weiterhin Valproat und Carbamazepin hilfreich sein, in vereinzelt Fällen muss eine Immuntherapie mit Kortikosteroiden, ivIG oder Plasmapherese erwogen werden. Ferner wird eine prophylaktische Antibiotikatherapie aufgrund einer möglichen subklinisch aktiven Valvulitis diskutiert.

Valproat kann auch bei anderen symptomatischen Choreaformen wie bei Kernikterus, bei posthypoxischer Chorea oder bei vaskulärer Chorea hilfreich sein; Carbamazepin, Phenytoin und Clonazepam bei PKD und PNKD; Topiramate und Levetiracetam bei sympt (vask.) Chorea; Clonazepam und eventuell Tetrabenazin bei tardiven Dyskinesien.

Bei Huntington-Erkrankung

Neuroprotektion

Zurzeit ist keine Substanz zur neuroprotektiven Therapie zugelassen.(5)

Derzeitige Studienlage

Für Coenzym Q 10 (600 mg/d) zeigte sich ein positiver, jedoch nicht signifikanter Trend in einer Studie über 30 Monate.(8) In zwei Folge-Studien wird daher derzeit Coenzym Q10 weiter untersucht.

Eine erste Pilotstudie zu Kreatin hat keinen positiven Effekt nachweisen können (9), auch Kreatin wird weiter untersucht.

Valide negative Studienergebnisse liegen vor für Riluzol, Baclofen, Idebenone, Lamotrigin, Remacemid, Ethyl-EPA (ungesättigte Fettsäuren) und Alpha-Tocopherol (Vitamin).(3-6) Auch Minocyclin kann nicht empfohlen werden.(10)

Therapieverfahren, wie z. B. die stereotaktische Implantation von Stammzellen, sind weiterhin experimentell und werden in Studien evaluiert. In einer dieser Studien konnte bei drei von fünf Probanden eine kurze Stabilisierung beobachtet werden, bevor es zur Verschlechterung kam.(11)

Ein früherer Erkrankungsbeginn scheint mit einem eher passiven Lebensstil einherzugehen, andererseits schien aber auch ein passiver Lebensstil einen früheren Erkrankungsbeginn zu begünstigen.(12)

Gesicherte Empfehlungen zu Lebensführung oder Ernährung können derzeit nicht gegeben werden.

Eine Vielzahl von Substanzen werden derzeit untersucht (u.a. Allel-spezifische-siRNA oder sog. *Antisense*-Oligonukleotide; siehe auch: <http://www.hdlighthouse.org>, <http://hdbuzz.net>).(13, 14)

Symptomatische Therapie

• Hyperkinesen

Zur Behandlung von choreatischen Hyperkinesen sind Tiaprid (D2/D3-Dopamin-Rezeptor-Antagonist) und Tetrabenazin (Monoamin-depletierend und schwacher Dopaminrezeptorantagonist) zugelassen.

Vergleichende Studien liegen nicht vor. Die Qualität der Daten aus Studien zur anti-choreatischen Behandlung ist für Tetrabenazin derzeit am besten.(3-6,15)

Die Kombination der beiden antidopaminerg wirkenden Präparate Tiaprid und Tetrabenazin kann unter Umständen sinnvoll sein, um eine Dosisreduktion der Einzelsubstanzen zur Verringerung von Nebenwirkungen zu erzielen. Studien hierzu liegen nicht vor (vgl. Tabelle).

Alternativ können atypische Antipsychotika eingesetzt werden. Olanzapin (bis 30 mg/d) zeigte einen günstigen Effekt in 2 von 3 kleinen offenen Studien. Für Quetiapin, Zotepin, Ziprasidon und Aripiprazol liegen nur kleinere Studien und Fallberichte vor, die einen positiven Effekt auf die motorische Funktion beschreiben. Für Risperidon wurde in fünf Fällen ein positiver Effekt auf motorische und psychische Funktionen nach Einsatz eines Depot-Präparates beschrieben.(3-6, 16-18) Der positive Effekt wäre unter Umständen auch durch Besserung einer psychomotorischen Unruhe erklärbar, die sich dann günstig auf die Hyperkinesen auswirkt. Clozapin zeigte zur Behandlung von Hyperkinesen unbefriedigende Effekte.

Viele andere Studien mit klassischen Dopaminrezeptorantagonisten (Trifluoperidol, Thioproperazin, Phenothiazin, Trifluoperazin, Perphenazin, Chlorpromazine, Melperon) sind bezüglich des antichoreatischen Effekts nicht eindeutig, sie sollten daher eher nicht eingesetzt werden.(3, 19)

Wegen ungünstiger Effekte auf eine häufig gleichzeitig bestehende Bradykinese sollten alle Antihyperkinetika immer nur sparsam bei subjektiv hindernden Hyperkinesen eingesetzt werden (ggf. also auch nur halbe Tabletten). Der vollständige Therapieerfolg zeigt sich möglicherweise erst nach einer Behandlungsdauer von 4 – 6 Wochen (siehe Anwendungsbeschreibung Tiaprid). Daher sollte eine Aufdosierung, aber auch eine Dosisreduktion, immer nur vorsichtig und schrittweise erfolgen. Aufgrund der häufig sedierenden Nebenwirkungen der Medikation, mit im Extremfall Umkehr des Tag-Nacht-Rhythmus, kann es hilfreich sein, den Schwerpunkt der Dosis auf eine vierte Gabe zur Nacht zu verlagern. Im weiteren Krankheitsverlauf mit Entwicklung eines hypokinetisch-rigiden Krankheitsbildes oder bei Parkinsonoid ist häufig eine **Dosisreduktion** der antidopaminergen Medikation oder der Wechsel auf Präparate mit geringerem Risiko extrapyramidaler Nebenwirkungen hilfreich. Häufig können Schluckstörungen durch eine Dosisreduktion etwas verbessert werden.

Ein vermehrter Speichelfluss kann ebenfalls eine Nebenwirkung der antidopaminergen Therapie sein und bei gleichzeitig bestehender Dysphagie unter Umständen ursächlich für die Entwicklung einer Pneumonie sein. Hilfreich kann niedrig dosiert ein trizyklisches Antidepressivum (z.B. Amitryptilin oder Imipramin), Pirenzepin oder ein Scopolamin-Pflaster sein. Auch Parasympatholytika wie z.B. nur wenige Atropintropfen lokal im Mund (z.B. Belladonnysat Tropfen) können hilfreich sein. Der Einsatz von

SI-Leitlinie „Chorea“

Anticholinergika sollte mit Vorsicht erfolgen, auf mögliche kognitive/psychiatrische Nebenwirkungen ist zu achten.

Ethyl-EPA zeigte nach sechsmonatiger Therapie keine Besserung der motorischen Symptome der Patienten. Eine bisher nicht publizierte europäische Phase-3-Studie bestätigt dieses negative Ergebnis. Die Datenlage zu Amantadin ist teilweise widersprüchlich, Amantadin scheint aber antichoreatisch wirken zu können. Auch Levetiracetam wurde als hilfreich beschrieben.(3)

Präparat	Dosierung	Besonderheiten / besonders zu beachtende Nebenwirkungen
Tetrabenazin	2 × 12,5 mg bis 3 × 75 mg pro Tag / max. Tagesdosis bei 200 mg / Bei sedierenden NW ggf. auf 4 Dosen verteilen	V.a. Depression/Suizidalität, Sedierung, Schlafstörungen und extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen. Ganz vereinzelt Fälle eines malignen neuroleptischen Syndroms. Nicht mit MAO-Hemmern kombinieren!
Tiaprid	2 × 50 mg bis 4 × 300 mg pro Tag, empfohlene Tagesdosis 300-1000 mg, in einer Studie wurden bis zu 3000 mg eingesetzt	NW wie andere klassische Dopaminrezeptorantagonisten
Atypische Antipsychotika	ähnlich psychiatrischen Indikationen	Nur kleinere Studien und Fallberichte, vereinzelt Parkinsonoid
Haloperidol	ähnlich psychiatrischen Indikationen	Nebenwirkungen eines klassischen Dopaminrezeptorantagonisten, insbes. Parkinsonoid, nicht Medikament der ersten Wahl, ggf. sinnvoll bei gleichzeitiger Psychose oder Aggressivität (19)
Amantadin	100 - 400 mg Tagesdosis (aufgeteilt auf 2 bis 4 Einzeldosen)	Datenlage teilweise widersprüchlich / Cave: Psychose!
Valproat	Wirkung wahrscheinlich dosisabhängig	Selten indiziert, bei myokloniformen Hyperkinesen / a.e. Aktionsmyoklonus (3,20)

Levetiracetam	bis zu 2 x 1500 mg pro Tag	Nur kleinere Studien und Fallberichte. Zu beachtende Nebenwirkungen: Parkinsonoid, Sedierung
---------------	----------------------------	--

Tabelle 1: Hauptmedikamente zur Behandlung der Hyperkinesien bei Morbus Huntington

• **Dystonie**

Die Behandlung von Dystonien bei der Huntington-Erkrankung ist schwierig. Versucht werden können Tetrabenazin niedrigdosiert (21), Amantadin, Baclofen, Clonazepam. Keine ausreichenden Erfahrungen liegen zu Botox-Injektionen oder tiefer Hirnstimulation vor. Der Einsatz von Anticholinergika sollte mit Vorsicht erfolgen, auf mögliche kognitive/psychiatrische Nebenwirkungen ist zu achten.

• **Depressionen, Apathie**

Depressionen sind bei der Huntington-Erkrankung häufig und schwerwiegend. Hervorzuheben ist die hohe Suizidrate. Antriebsarmut kann Symptom einer Depression sein oder auch eigenständig als Apathie auftreten mit zunehmender Prävalenz im Krankheitsverlauf. Auch bezüglich der Behandlung psychischer Beschwerden gibt es kaum wissenschaftlich abgesicherte Daten. Die Empfehlungen basieren daher überwiegend auf Expertenmeinung. Die Therapie erfolgt im Wesentlichen nach den Grundsätzen der üblichen psychiatrischen Therapie, wobei MAO-Hemmer gemieden werden sollten (Kontraindikation bei Tetrabenazin).

Die antidepressive Behandlung kann mit Sulpirid (Dogmatil 400– 600 mg/d), einem nahezu selektiven D2-Antagonisten, der daher auch die Hyperkinesen bessert, erfolgen. Der Einsatz von SSRIs und insbesondere von Venlafaxin (22) scheint effektiver bei schweren Depressionen. Bei gleichzeitigen Schlafstörungen kann der Einsatz von Mirtazapin erfolgen. Der Einsatz von trizyklischen Antidepressiva sollte vermieden werden oder nur niedrig dosiert erfolgen, da diese aufgrund des anticholinergen Wirkprofils die Hyperkinesen und potentiell auch die Kognition verschlechtern. Zur antidepressiven Therapie der Huntington-Erkrankung und auch zur Behandlung von Apathie gibt es bisher keine adäquaten Studien. In Einzelfällen wurden Bupropion und Modafinil zur Behandlung von Apathie bei Huntington-Erkrankten eingesetzt.

• **Zwangsartige Störungen**

Es handelt sich bei diesen häufigen psychischen Störungen im Rahmen der Huntington-Erkrankung in der Regel nicht um Zwänge im klassischen Sinn der ICD-10 Definition. Bislang gibt es keine Therapiestudien, so dass Behandlungsversuche mit SSRI, atypischen Neuroleptika, Clomipramin sowie psychotherapeutische oder verhaltenstherapeutische Maßnahmen im Einzelfall in Erwägung gezogen werden können.

• **Angst, Unruhe, Schlafstörungen**

Bei leichteren Formen können pflanzliche Mittel, Anxiolytika wie Buspiron, Hydroxyzin, nichttricyclische Antidepressiva (z. B. Mirtazapin) und sedierende Antipsychotika mit geringem anticholinergen Nebenwirkungsprofil eingesetzt werden. Beim im Rahmen einer Nutzen-Risiko-Abwägung therapeutisch gerechtfertigten Einsatz von Benzodiazepinen oder Benzodiazepinrezeptor-Agonisten (Zolpidem, Zopiclon) kann deren Abhängigkeitsrisiko bei der chronisch-progredient verlaufenden Huntington-Erkrankung vernachlässigt werden, allerdings ist eine Toleranzentwicklung zu berücksichtigen.

• **Reizbarkeit, Aggressivität**

Reizbarkeit und Aggressivität sind häufig ein Problem in der Versorgung von Patienten, die an der Huntington-Erkrankung leiden. Verbesserungen wurden in Einzelfällen unter Quetiapin, Risperidon, Olanzapin, Valproat, Benzodiazepinen und Betablockern, SSRI sowie Buspiron berichtet.(3,23) In schweren Fällen können unter Umständen Zuclopenthixol und Haloperidol hilfreich sein.(19, 24) Adäquate Studien hierzu liegen nicht vor. Sehr selten auftretender Exhibitionismus wurde in einem Fall erfolgreich mit Leuprorelin, Hypersexualität mit Medroxyprogesteron behandelt.(3)

• **Psychosen**

Psychosen sollten mit atypischen Antipsychotika behandelt werden. Aussagekräftige Studien zur Psychosebehandlung fehlen bislang. Erfahrungen liegen zu Olanzapin, Aripiprazol, Risperidon, Quetiapine, Clozapin und Amisulprid vor. Insbesondere unter Amisulprid und Risperidon (hochdosiert) sind jedoch auch extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen zu beobachten. Clozapin kann bei schweren Psychosen aufgrund der fehlenden extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen hilfreich sein, allerdings sollte dann die regelmäßige Blutbildkontrolle gewährleistet sein.

• **Bradykinese, Rigidität**

Einzelne Fallberichte berichten über eine Verbesserung unter L-Dopa, Amantadin oder dem Dopaminagonisten Pramipexol. Diese Medikamente sollten bei der juvenilen Westphal-Variante vorwiegend zum Einsatz kommen. Als mögliche Nebenwirkung sind aber Psychosen zu beachten.

• **Demenz**

Bislang sind keine ausreichend validen Therapieempfehlungen möglich. Es gibt für die Anwendung von Memantine keine Evidenz. Cholinesterase-Inhibitoren waren nicht wirksam.(3-6) In der kürzlich durchgeführten HORIZON-Studie konnte auch mit Hilfe des Wirkstoffs Latrepirdin (Dimebon) keine Besserung der Kognition oder Funktion erreicht werden (Pressemitteilung vom 11.04.2011).

• **Inkontinenz**

Gelegentlich kommt es bei Patienten mit der Huntington-Erkrankung zum Auftreten von sog. „precipitate micturations“, d. h. einem plötzlichen Urinabgang ohne Vorwarnung und einer Unfähigkeit, die Blasenentleerung zu stoppen, bevor die Blase völlig entleert ist. Anticholinergika sind hier unwirksam, Carbamazepin (200 mg/d) hingegen ist häufig wirksam.(3)

4.2. Weitere nicht medikamentöse Therapieformen

- Tiefe Hirnstimulation / DBS

Verfahren der tiefen Hirnstimulation bei der Huntington-Erkrankung werden zurzeit in kleineren Pilot-Studien erprobt und stellen bisher ein experimentelles Verfahren dar.

- Gewichtsverlust

Patienten mit Huntington-Erkrankung sind katabol und bedürfen daher einer hochkalorischen Kost, ggf. bis zu 6–8 Mahlzeiten pro Tag und/oder hochkalorische Nahrungsergänzung. Bei Schluckstörungen kann ein Andicken von Flüssigkeiten hilfreich sein (Quick & Dick, Nutrilis, o.a.). Unter Umständen kann eine frühzeitige PEG-Anlage sinnvoll sein.

- Psychosoziale Betreuung

Die symptomatische Behandlung sollte neben der Pharmakotherapie auch psychologische, psychosoziale, krankengymnastische, ergotherapeutische und logopädische Maßnahmen beinhalten. Auf Selbsthilfegruppen sollte verwiesen werden (Deutsche Huntington Hilfe (www.dhh-ev.de); Die Schweizerische Huntington Vereinigung (www.shv.ch), Österreichische Selbsthilfegruppen (www.huntington.at).

- Nicht-medikamentöse Hilfen

Huntingtonssessel (*Halesworth chair*, ggf. bei Selbsthilfegruppen nachfragen), Sturzhelm, Nestbau (Kontakt zu „Bettrolle“ im Rücken kann Unruhe lindern), Basale Stimulation (beruhigende Ganzkörperwaschung, atemstimulierende Einreibung), Zahnpflege frühzeitig beachten.

5. Versorgungskoordination

Aufgrund der schwerwiegenden Implikationen sollte die Diagnosestellung der Huntington-Erkrankung in einem Spezialzentrum erfolgen. In Deutschland, Österreich und der Schweiz bestehen inzwischen mehrere spezialisierte Zentren. Zur medikamentösen Einstellung bei komplexeren Krankheitsverläufen oder zur differentialdiagnostischen Abklärung ist unter Umständen eine mehrwöchige stationäre Behandlung notwendig. Informationen finden sich auf den Internetseiten des *European Huntington's Disease* Netzwerks (<http://www.euro-hd.net>) und der „Deutschen Huntington Hilfe, e. V.“ (<http://www.dhh-ev.de>).

Teilnahme an klinischen Studien

Das *European Huntington's Disease Network* (EHDN) koordiniert klinische Studien zu neuen Medikamenten in Deutschland und Europa und bietet die Registrierung von Patienten in klinischen Beobachtungsstudien zur Verbesserung der Diagnostik und Therapie der Huntington-Erkrankung an (<http://www.euro-hd.net>, Zentren unter: <http://www.euro-hd.net/html/network/locations>).

6. Redaktionskomitee

6.1. Mitglieder

Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Klinik für Psychiatrie

(stellv. Vertreter DGPPN)

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

Prof. Dr. Jean-Marc Burgunder, Neurologische Klinik, Universität Bern.

Prof. Dr. Matthias Dose, Huntington-Zentrum Süd; Isar-Amper-Klinikum, Klinik Taufkirchen
(Vertreter DGPPN und für den wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Huntington-Hilfe)

Prof. Dr. Jörg T. Epplen, HZ NRW, Humangenetik, Ruhr-Universität Bochum (Vertreter GfH)

Prof. Dr. Hans H. Jung, Klinik für Neurologie, Universitätsspital Zürich

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

Prof. Dr. Bernhard Landwehrmeyer, Neurologische Universitätsklinik Ulm

Prof. Dr. Josef Priller, Abteilung für Neuropsychiatrie, Charité, Berlin

Dr. Ralf Reilmann, Huntington Zentrums Münster, Klinik und Poliklinik für Neurologie,
Universitätsklinikum Münster

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

Prof. Dr. Klaus Seppi, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

Prof. Dr. Rudolf Töpfer, Neurologische Abteilung, Asklepios-Klinik Harburg

Federführend: PD Dr. Carsten Saft, Huntington-Zentrum NRW, Neurologische Klinik der Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital, Bochum

E-Mail: Carsten.Saft@ruhr-uni-bochum.de

7. Interessenkonflikte

Keiner der Leitlinienautoren sieht Interessenskonflikte .

8. Finanzierung der Leitlinie

Keine.

9. Methodik der Leitlinienentwicklung

9.1. Zusammensetzung der Leitliniengruppen, Beteiligung von Interessensgruppen

Als Fachgesellschaften bei der Erstellung der Leitlinien waren beteiligt die „Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)“, die „Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)“ und die „Gesellschaft für Humangenetik (GfH)“. Beratend war beteiligt Herr H.-Jürgen Brosig, als Vorsitzender der Deutsche Huntington Hilfe e.V.

9.2. Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Der Leitlinientext der vorherigen Auflage wurde aktualisiert, als Quellen systematisch aufbereiteter Evidenz (Systematic Reviews) wurden die Arbeiten von Bonelli und Wenning, 2006 und Bonelli und Hofmann, 2007, sowie Mestre et al., 2009a und b (Cochrane Library gelistet; Suchbegriff „huntington“ und „chorea“) herangezogen. Ferner erfolgte eine Pubmed – Recherche unter dem Stichwort „huntington's disease treatment“ zurückreichend bis Januar 2009. Es existieren keine Berichte des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu den Themen: „Chorea“, „Huntington“ oder „Hyperkinesie“.

9.3. Verfahren zur Konsensfindung

Der Leitlinientext der vorherigen Auflage wurde aktualisiert und an die Expertengruppe verteilt. Die von den Autoren vorgenommenen Änderungen und Ergänzungen wurden in mehreren Durchgängen wiederum mit der Möglichkeit des Feedbacks an die Expertengruppe und zuletzt an den Vertreter der Selbsthilfegruppe versandt. Letzte Veränderungen wurden in einer telefonischen Konferenz der Autoren am 18.05.2011 im nominalen Gruppenprozess besprochen und abgestimmt. Eine abschließende Korrektur erfolgte durch die Kommission Leitlinien der DGN.

10. Anhang / weiterführende Literatur

1. Harbo HF, Finsterer J, Baets J, Van Broeckhoven C, Di Donato S, Fontaine B, et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: general issues, Huntington's disease, Parkinson's disease and dystonias. *Eur J Neurol.* 2009;16(7):777-85.
2. International Huntington Association [IHA] and the World Federation of Neurology [WFN] Research Group on Huntington's Chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *Neurology* 1994;44:1533– 1536
3. Bonelli RM, Wenning GK. Pharmacological management of Huntington's disease: an evidence-based review. *Curr Pharm Des.* 2006;12(21):2701-20.

4. Bonelli RM, Hofmann P. A systematic review of the treatment studies in Huntington's disease since 1990. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8(2):141-53.
5. Mestre T, Ferreira J, Coelho MM, Rosa M, Sampaio C. Therapeutic interventions for disease progression in Huntington's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;8(3):CD006455.
6. Mestre T, Ferreira J, Coelho MM, Rosa M, Sampaio C. Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;8(3):CD006456.
8. Huntington Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 and remacemide in Huntington's disease. *Neurology.* 2001;57(3):397-404.
9. Verbessem P, Lemiere J, Eijnde BO, Swinnen S, Vanhees L, Van Leemputte M, et al. Creatine supplementation in Huntington's disease: a placebo-controlled pilot trial. *Neurology.* 2003;61(7):925-30.
10. Huntington Study Group DOMINO Investigators. A futility study of minocycline in Huntington's disease. *Mov Disord.* 2010;25(13):2219-24.
11. Bachoud-Lévi AC. Neural grafts in Huntington's disease: viability after 10 years. *Lancet Neurol.* 2009;8(11):979-81.
12. Trembath MK, Horton ZA, Tippett L, Hogg V, Collins VR, Churchyard A, et al. A retrospective study of the impact of lifestyle on age at onset of Huntington disease. *Mov Disord.* 2010;25(10):1444-50.
13. Zuccato C, Valenza M, Cattaneo E. Molecular mechanisms and potential therapeutical targets in Huntington's disease. *Physiol Rev.* 2010;90(3):905-81.
14. Johnson CD, Davidson BL. Huntington's disease: progress toward effective disease-modifying treatments and a cure. *Hum Mol Genet.* 2010;19(R1):R98-R102.
15. Huntington Study Group. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2006;66(3):366-72.
16. Ciammola A, Sassone J, Colciago C, Mencacci NE, Poletti B, Ciarmiello A, et al. Aripiprazole in the treatment of Huntington's disease: a case series. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2009;5:1-4.
17. Brusa L, Orlacchio A, Moschella V, Iani C, Bernardi G, Mercuri NB. Treatment of the symptoms of Huntington's disease: preliminary results comparing aripiprazole and tetrabenazine. *Mov Disord.* 2009;24(1):126-9.
18. Johnston TG. Risperidone long-acting injection and Huntington's disease: case series with significant psychiatric and behavioural symptoms. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011;26(2):114-9.
19. Leonard DP, Kidson MA, Brown JG, Shannon PJ, Taryan S. A double blind trial of lithium carbonate and haloperidol in Huntington's chorea. *Aust N Z J Psychiatry.* 1975;9(2):115-8.
20. Saft C, Lauter T, Kraus PH, Przuntek H, Andrich JE. Dose-dependent improvement of myoclonic hyperkinesia due to Valproic acid in eight Huntington's Disease patients: a case series. *BMC Neurol.* 2006;28;6:11.
21. Kenney C, Hunter C, Jankovic J. Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Mov Disord.* 2007;22(2):193-7.

22. Holl AK, Wilkinson L, Painold A, Holl EM, Bonelli RM. Combating depression in Huntington's disease: effective antidepressive treatment with venlafaxine XR. *Int Clin Psychopharmacol.* 2010;25(1):46-50.
23. van Duijn E. Treatment of Irritability in Huntington's Disease. *Curr Treat Options Neurol.* 2010;12(5):424-33.
24. Hässler F, Reis O. Pharmacotherapy of disruptive behavior in mentally retarded subjects: A review of the current literature. *Dev Disabil Res Rev.* 2010;16(3):265-72.

10. Abkürzungen

AOA	Ataxie mit okulomotorischer Apraxie
AST	Antistreptolysintiter
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CAG	Cytosin - Adenin – Guanin
CCT	Craniale Computertomographie
CK	Creatin-Kinase
DAT-SCAN	Dopamin-Transporter-Szintigraphie
DBS	Deep brain stimulation
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGPPN	Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DHH	Deutsche Huntington Hilfe
DRPLA	Dentato-rubro-pallido-luysiane Atrophie
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EHDN	European Huntington' s Disease Network
FDG	Fluordesoxyglucose
GenDG	Gendiagnostikgesetz
GfH	Gesellschaft für Humangenetik
GUMG	Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICCA	paroxysmale Choreoathetose mit infantilen Fieberkrämpfen
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten 10
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ivIG	Intravenöse Immunoglobuline
MAO	Monoaminoxidase
MRT	Magnetresonanztomographie
NBIA	neurodegeneration with brain iron accumulation
PANDAS	Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infection

SI-Leitlinie „Chorea“

PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PKAN	Pantothenat-kinase-assoziierte Neurodegeneration
PKD	Paroxysmale kinesiogene Dyskinesie
PKND	Paroxysmale nicht kinesiogene Dyskinesie
SCA	Spinozerebelläre Ataxie
siRNA	small interfering RNA
SLE	systemischer Lupus erythematoses
SPECT	Einzelphotonen-Emissions-Tomografie
SSRI	selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
SREAT	Steroid-responsive Enzephalopathie bei Autoimmunthyroiditis
TARDBP	TAR DNA binding protein
TITF	thyroid transcription factor
UHDRS	Unified Huntington's Disease Rating Scale
ZNS	Zentralnervensystem

Erstellungsdatum: 04/2002

Überarbeitung von: 05/2011

Nächste Überprüfung geplant: k.A.

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

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

© Deutsche Gesellschaft für Neurologie
Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online