

P-aktuell

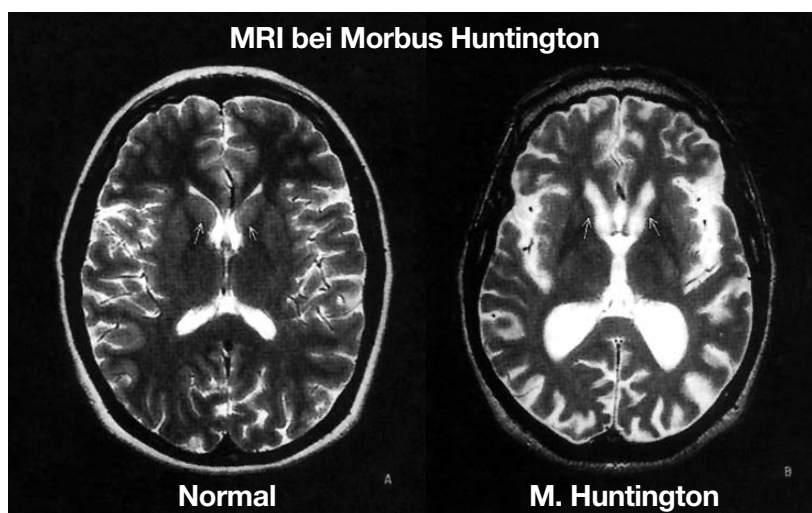
Informationen zu Morbus Parkinson und extrapyramidalen Bewegungsstörungen

Newsletter der Österreichischen Parkinson Gesellschaft

Choreatische Syndrome

F Cardoso, K Seppi, KJ Mair, GK Wenning und W Poewe. *Seminars on chorea. Lancet Neurol 2006;5:589-602.*

Übersetzung von Dr. A. Zangerl, Innsbruck



Editorial

In der vorliegenden 4. Ausgabe des P-aktuell Newsletters 2006 möchten wir eine alte Tradition wieder aufgreifen. Statt des gewohnten Parkinson Themenschwerpunkts sollen im letzten Quartal andere Bewegungsstörungen systematisch bezüglich Ätiopathogenese, Diagnostik und Therapie besprochen werden.

Im vorliegenden Heft geht es um choreatische Syndrome. Sie sind charakterisiert durch unwillkürliche, unregelmäßige, abrupt auftretende, kurzzeiti-

ge, nichtrepetitive Muskelkontraktionen, unterschiedlichster Ursache. Die Diagnosestellung ist relativ einfach bei Patienten mit einer positiven Familienanamnese oder bei akutem Beginn einer Hemichorea im Rahmen eines lakunären Strokes. Diagnostische Schwierigkeiten können vor allem bei seltenen autoimmun oder genetisch bedingten Formen von Chorea auftreten. Das Management zielt auf die Beseitigung der Ursache sofern möglich oder symptomatische Therapieansätze. Vorbeugende Maßnahmen sind bei Morbus Huntington im Sinne genetischer Beratung möglich.

Im vorliegenden Text, der von Frau Dr. Zangerl (Univ.-Klinik für Neurologie, Innsbruck) aus einem englischen Review (s.o.) übersetzt wurde, werden der derzeitige Wissensstand über die Neuroanatomie, Pathophysiologie, Ätiologie sowie die Möglichkeiten der Diagnostik und Management bei choreatischen Syndromen zusammengefasst.

Gregor K. WENNING

1. Einführung

Bereits auf einem Papyrus der Pharaonenzeit und im alten Testament liegen zutreffende Beschreibungen der Chorea vor. Paracelsus hat diese Bewegungsstörung erstmals mit einer Störung des Gehirns in Zusammenhang gebracht und zwischen organischen Formen (»Chorea naturalis«) und nicht-organischen Formen (»Chorea imaginativa« und »Chorea lasciva«) unterschieden. Im Mittelalter wurde die Chorea als tanzende Manie, Tarantismus und Veitstanz beschrieben und als Besessenheit vom Teufel angesehen. Heilung erhoffte man sich durch Anrufen des heiligen Vitus und Tanz bis zur Erschöpfung. Im 17. Jahrhundert beschrieb Thomas Sydenham eine nicht-

hereditäre Chorea als Folge von rheumatischem Fieber (Chorea minor). Die erbliche Form der Chorea wurde im 19. Jahrhundert durch George Huntington bekannt. Heute ist Chorea als eine der häufigsten Bewegungsstörungen bekannt.

2. Definition und klinischer Phänotyp

Chorea ist charakterisiert durch abrupt auftretende, unwillkürliche, unregelmäßige, kurzzeitige Muskelkontraktionen mit Bewegungseffekt, die alle Körperregionen betreffen und von einer Körperregion zur anderen wandern können. Von Ballismus spricht man bei Auftreten von heftigen, schleudernden Bewegungen. Viele Krankheiten sind

mit dem Phänomen choreatischer Bewegungsstörungen assoziiert. Die Ursachen sind jedoch überaus vielfältig. Der unvorhersehbare Verlauf der Chorea ist eine Besonderheit, welche Chorea von Tremor und Dystonie unterscheidet. Chorea ist charakterisiert durch rhythmische und »oszillierende« Bewegungen, wohingegen das Kennzeichen der Dystonie anhaltende Muskelkontraktionen sind, die häufig zu Drehbewegungen oder Fehlhaltungen führen. Myoklonien sind plötzlich auftretende, unwillkürliche, kurz dauernde (<200 ms) Muskelzuckungen. Stereotypen sind ebenfalls eher rhythmische Bewegungen, welche jedoch im Unterschied zur Chorea aus repetitiven, koordinierten, teilweise zweckge-

richtet erscheinenden Bewegungen und Haltungen bestehen. Motorische Tics können ebenfalls leicht davon unterschieden werden, da sie stets die gleichen Muskelgruppen betreffen und willkürlich unterdrückt werden können.

3. Neuroanatomie und Neurophysiologie der Chorea

Chorea entsteht durch eine Dysfunktion des komplexen neuronalen Schaltkreises, welcher den motorischen Kortex und die Basalganglien (Nucleus caudatus, Putamen, Globus pallidus internus und externus, Nucleus subthalamicus, Substantia nigra) verbindet. Exzitatorische glutamaterge Neurone der Hirnrinde aktivieren inhibitorische GABAerge Neurone im Neostriatum (Caudatum und Putamen). Auf direktem Pfad hemmen GABA und Substanz P enthaltende sowie GABA und Dynorphin enthaltende Neurone, die zu Pallidum internum und Substantia nigra pars compacta projizieren. Dies hat eine verminderte Aktivität inhibitorischer GABA-Neurone, die zum Thalamus projizieren, zur Folge. Dadurch werden glutamaterge Projektionsneurone zum prämotorischen und motorischen Kortex aktiviert. Dies führt durch Aktivierung von Pyramidenbahnneuronen zu Hyperkinesen. Auf dem indirekten Pfad führt eine verminderte Aktivität inhibitorischer GABA- und enkephalinerger Neurone, die vom Striatum zu Pallidum externum projizieren, zur Aktivierung GABAerger Neurone, die vom Pallidum externum zum Nucleus subthalamicus projizieren. Dadurch werden exzitatorische Glutamatneurone, die vom Nucleus subthalamicus zum Pallidum internum projizieren, gehemmt. Dies führt ebenfalls zu einer Deaktivierung GABAerger Neurone, die vom Pallidum internum zum Thalamus projizieren. Dadurch wird die Wirkung des direkten Pfades verstärkt. Bei der Huntington-Krankheit steht der Verlust striataler GABAerger Projektionsneurone zu Pallidum und Substantia nigra pars reticulata im Vordergrund.

4. Ätiologische Klassifizierung der Chorea

Die Ursachen von Chorea und choreatischen Bewegungsstörungen sind überaus vielfältig und in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1

Ätiologische Klassifizierung

Genetische Chorea

- Chorea Huntington (HD)
- HDL-2 und andere HD-ähnliche Syndrome
- Dentatorubropallidolulysische Atrophie (DRPLA)
- Neuroacanthocytose
- Ataxia teleangiectasia (AT)
- Benigne hereditäre Chorea (BHC)
- Spinocerebelläre Ataxie (SCA types 2, 3 or 17)
- Paroxysmale kinesiogene Choreoathetose (PKC)

Strukturelle Läsion der Basalganglien

- Vaskulär bedingte Chorea bei Schlaganfall
- Neoplasien (z.B. ZNS-Lymphom, Hirnmetastasen)
- MS-Plaques
- Extrapontine Myelinolyse

Parainfektöse und autoimmunologische Erkrankungen

- Sydenham Chorea
- Systemischer Lupus erythematosus
- Chorea gravidarum
- Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom
- Post-infections / post-vaccinal encephalitis
- Paraneoplastische Chorea

Infektiöse Chorea

- HIV Enzephalopathie
- Toxoplasmose
- Zystizerkose
- Diphtherie
- Bakterielle Endokarditis
- Neurosyphilis

- Scharlach
- Virale Enzephalitis (Mumps, Masern, Varicella)

Metabolisch/toxische Enzephalopathie

- Akute intermittierende Porphyrrie
- Hypo / Hypernatriämie
- Hypokalziämie
- Hyperthyroidismus
- Hypoparathyroidismus
- Hepatische/renale Erkrankung
- Kohlenmonoxid
- Mangan
- Quecksilber
- Phosphatvergiftung

4.1 Morbus Huntington

Der M. Huntington ist eine autosomal-dominant vererbte, progressive neurodegenerative Erkrankung. Sie ist gekennzeichnet durch Bewegungsstörungen (vor allem choreatische Hyperkinesen), psychische und kognitive Störungen. Epidemiologische Studien aus den USA und Europa ergeben eine Prävalenz von 3-7/100.000 und eine jährliche Inzidenz von ca. 2-7/1.000.000.

Vom Neuronenverlust ist das Striatum am meisten betroffen (vor allem mittelgroße Neurone sowie große Neurone in den Schichten III, IV und V speziell im Frontokortex). Das zytopathologische Kennzeichen der Huntington-Krankheit sind intranukleäre Einschlüsse, fibrilläre Aggregate, bestehend aus Huntingtin, Ubiquitin, Synuclein und anderen Proteinen.

1993 konnte das Huntington-Gen auf dem Chromosom 4 (4p16.3) identifiziert werden. Durch eine Mutation in diesem Huntington-Gen kommt es zu einer Verlängerung einer Sequenz aus Wiederholungen des Nucleotidtriplets Cytosin-Adenin-Guanin (CAG-Repeat). Die genaue Funktion des funktionstüchtigen Huntington-Gens ist immer noch unbekannt.

Bei Gesunden wiederholt sich diese CAG-Sequenz weniger als 35 Mal, bei CAG-Repeats von 40 oder mehr kommt es zur Manifestation der Huntington-Krankheit mit vollständiger Penetranz. Bei 36-39 CAG-Repeats liegt eine unvollständige Penetranz vor. 27-35 CAG Repeats sind zwar normal, das Risiko



einer Huntington Krankheit ist jedoch bei paternalem Erbgang erhöht. Je mehr Repeats vorliegen, desto früher ist mit dem Ausbruch der Erkrankung zu rechnen und desto ungünstiger die Prognose. Krankheitsbeginn liegt zwischen 30.-40. LJ, kann jedoch stark zwischen Frühmanifestation (Kindesalter) und Spätmanifestation (bis zum 80. LJ) variieren. Eine Erkrankung vor dem 20. LJ (Westphal-Variante) ist immer mit einer sehr hohen CAG-Repeat-Länge gekoppelt (>55).

Neben den choreatischen Hyperkinesien kommen auch okulomotorische Störungen, Parkinsonsymptome, Dys-tonie (vor allem beim juvenilen Huntington), Myoklonus, Tics, Ataxie, Dysarthrie, Dysphagie, Spastik mit Hyperreflexie und positive Pyramidenzeichen vor. Mit fortschreitender Krankheitsdauer nehmen Dys-tonie oder akinetisch-rigide Formen zu. Psychische und kognitive Störungen sind sehr häufig und können oft den Hyperkinesien vorausgehen. Das häufigste Symptom sind Depressionen mit einer hohen Suizidrate, sowie Angststörungen und Panikattacken. Weiters kommen Persönlichkeitsveränderungen, Psychosen, Zwangshandlungen, Reizbarkeit, Aggressivität, Affektlabilität, Sexualverhaltensstörung und Apathie vor. In der Folgezeit entwickelt sich eine schleichend progrediente Demenz mit allmählichem Abbau intellektueller Fähigkeiten, beginnend mit Merkfähigkeits- und Gedächtnisstörungen sowie verlangsamten Denken.

Die Krankheitsdauer beträgt durchschnittlich 15-20 Jahre nach Symptombeginn. Beim juvenilen Huntington, welcher einen rasch progredienten Verlauf zeigt, ist die Überlebenszeit deutlich kürzer. Im Endstadium sind die Patienten in einem akinetisch-rigidigen Zustand, dement und stumm. Die häufigste Todesursache ist Aspirationspneumonie, meist infolge von Schluckstörungen und Immobilität.

Bislang gibt es keine kausale Therapie. Eine symptomatische Therapie sollte begonnen werden, wenn der Patient durch die Bewegungsstörung beeinträchtigt ist oder soziale Aspekte dies erfordern. Atypische Antipsychotika,

wie Olanzapin, Quetiapin, Risperidon reduzieren die Hyperkinesien, sind aber weniger wirksam als typische Neuroleptika. Es muss jedoch eine Nutzen-Risiko-Abwägung hinsichtlich Benefit und Nebenwirkungen (Entwicklung eines Parkinsonsyndroms, Zunahme von Rigor, posturaler Instabilität, Dysphagie) erfolgen. Mild bis mäßig ausgeprägte Symptome sprechen auch gut auf Tétrabenazin (führt präsynaptisch zur Entleerung der Dopaminspeicher) oder Glutamatantagonisten (Amantadin, Riluzol) an. Atypische Neuroleptika werden auch zur Behandlung von psychischen Störungen wie Reizbarkeit, Aggressionstendenz, Wahnvorstellungen und Affektlabilität verwendet. Zur Behandlung von Depressionen können SSRI's, Mirtazapin, Reboxetin, Venlafaxin eingesetzt werden. Es gibt dafür jedoch hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit keine Daten aus klinischen Studien. Bei kognitiven Störungen können Cholinesterasehemmer versucht werden (ebenfalls keine adäquate Studien vorhanden).

4.2 Andere genetisch bedingte Chorea-Formen

Bei bis zu 7% der Patienten mit typischer klinischer Symptomatik liegt keine Mutation des Huntington-Gens vor, sondern eine andere genetische Ursache. Hierzu zählen die autosomal-dominante Heredoataxie, Huntington's disease like 2 (HDL2), benigne hereditäre Chorea und Neuroakanthozytose (Chorea-Akanthozytose, McLeod Syndrom).

HDL 2 wird durch eine Mutation des Junctophilin-3-Gens verursacht, ist sehr selten und kommt vor allem bei Menschen afrikanischer Abstammung vor. Weitere Varianten sind HDL 1 (Huntington's disease-like phenotype) sowie seltenere Mutationen wie HDL 3, HDL 4 und Neuroferritinopathien. Einigen Formen der spinocerebellären Ataxie (Typ 2, 3 oder 17) sowie die Dentatorubropallidolysische Atrophie (Chromosom 12, Atrophin-1-Protein) haben eine klinische Ähnlichkeit mit Chorea. Seltener Ursachen sind weiters die autosomal-rezessive cerebelläre Ataxie mit okulomotorischer Apraxie, M. Wilson, paroxysmale kinesiogene Cho-

reoathetose, paroxysmale Choreoathetose mit infantilen Fieberkrämpfen und die Pantothenatekinase-assoziierte Neurodegeneration (Mutation im PANK 2 Gen).

4.3 Sydenham-Chorea

Die Sydenham-Chorea kommt bei 26 % der Patienten nach rheumatischem Fieber vor. Obwohl sie sich auf Länder außerhalb von Nordamerika und Westeuropa konzentriert, ist sie weltweit immer noch die häufigste Ursache für Chorea bei Kindern.

Sie tritt überwiegend im Kindesalter (8.-9. LJ) auf. Vor dem 5. LJ ist Sydenham-Chorea sehr selten. Es gibt Berichte von Patienten, die erst im 30. LJ Symptome entwickelt haben. Frauen sind häufiger davon betroffen. Ca. 4 bis 8 Wochen nach einer Infektion mit beta-hämolyisierenden Streptokokken (GABHS)-Infektionen (Gelenksrheumatismus, Angina, Endokarditis) treten die choreatischen Symptome auf. Bei mehr als 80 % der Erkrankten treten die Symptome generalisiert, bei 20 % einseitig als Hemichorea auf. Typischerweise besteht eine Muskelhypotonie, in weniger als 2% der Fälle werden die Patienten bettlägerig (Chorea paralytica). Neben den choreatischen Hyperkinesien zeigen sich Verhaltensstörungen mit erhöhter Reizbarkeit, Zwangsideen, Zwangshandlungen, Aufmerksamkeitsdefiziten und Hyperaktivität bei 20 – 30 % der Patienten. Die meisten der Patienten mit rheumatischem Fieber haben auch noch andere Symptome: 60-80% haben eine kardiale Beteiligung, speziell Mitralklappendysfunktionen. Arthritis kommt in 30 % der Fälle vor.

Hinsichtlich der Pathogenese geht man von einer autoimmunologisch induzierten Erkrankung aus. Durch die Infektion mit GABHS kommt es zu einer Kreuzreaktion der durch die Streptokokken induzierten Antikörper mit neuronalen zytoplasmatischen Antigenen der Basalganglien bei genetisch prädisponierten Patienten. Verschiedene Studien zeigten die Präsenz dieser zirkulierenden Antikörper bei 50-90 % der Patienten mit Sydenham-Chorea. Der Verlauf ist normalerweise selbstlimitierend mit einer spontanen Re-

mission nach 8-9 Monaten. Prospektive Studien haben jedoch bei bis zu 50 % der Patienten einen prolongierten Verlauf von bis zu 2 Jahren gezeigt, und bei 50 % wurde ein erneutes Auftreten der Symptome beobachtet. Therapeutisch wird eine Sekundärprophylaxe mit Penicillin oder Sulfoamiden (bei Penicillinallergie) bis zum Alter von 21 empfohlen. Für die symptomatische Therapie liegen keine Daten aus kontrollierten Studien vor. Dennoch werden als erste Wahl Valproinsäure oder andere Antiepileptika wie Carbamazepin empfohlen, da sie sehr wirksam sind und gut vertragen werden. Dopaminrezeptorblocker (Pimozid) werden bei Patienten, die nicht auf Valproinsäure ansprechen, sowie bei Chorea paralytica eingesetzt. Als Nebenwirkung können ein Parkinsonsyndrom, Dystonie oder beides induziert werden. Steroide werden nur bei Patienten, die persistierende beeinträchtigende Hyperkinesien aufweisen und auf die antichoreatischen Medikamente nicht ansprechen, verwendet. Es gibt auch einige Berichte, die die Nützlichkeit von Plasmaaustausch und intravenöser Immunglobulingabe bei Sydenham-Chorea beschreiben. Aufgrund der guten Wirksamkeit der anderen Medikamente, häufiger Komplikationen und der hohen Kosten werden diese Möglichkeiten jedoch im Allgemeinen nicht empfohlen.

4.4. Andere autoimmune Erkrankungen

Andere immunologisch bedingte Ursachen (1-2%) für Chorea sind der systemische Lupus erythematoses, das primäre Antiphospholipidantikörper-Syndrom, Vaskulitis und paraneoplastische Syndrome (anti-Hu und anti-CRMP5 vermittelt, v.a. bei kleinzelligen Bronchialkarzinom).

4.5. Chorea bei infektiöser Ätiologie

HIV ist eine der häufigsten entzündlichen Ursachen für Chorea. In einer Studie mit 42 Patienten mit nicht-genetisch bedingter Chorea war AIDS bei 12% die Ursache. Chorea entsteht entweder durch die direkte Aktion des

Virus, durch opportunistische Infektionen (Toxoplasmose, Syphilis oder andere) oder durch die verabreichten Medikamente. Weitere entzündliche Ursachen sind die neue Variante der Jakob-Creutzfeldt Erkrankung sowie Tuberkulose.

4.6. Medikamenteninduzierte Chorea

Chorea kann durch die Einnahme verschiedener Medikamente verursacht werden, und dies stellt wahrscheinlich die häufigste Ursache in der neurologischen Praxis dar (Tabelle 2). Gewisse

Andere

- Lithium
- Baclofen
- Digoxin
- Trizyklische Antidepressiva
- Cyclosporine
- Steroide / Orale Kontrazeptiva
- Theophyllin

Medikamente scheinen eine präexistente Dysfunktion der Basalganglien zu benötigen, wie zum Beispiel orale Kontrazeptiva. Diese verursachen Chorea vor allem bei Patientinnen, welche bereits früher eine choratischen Episode hatten (z.B. Sydenham-Chorea, SLE oder Schwangerenchorea). Eine wichtige Rolle spielt L-Dopa, welches bei Patienten mit M. Parkinson oder anderen Parkinsonsyndromen choreatische Symptome verursachen kann. Auf der anderen Seite induzieren Dopaminantagonisten Dyskinesien ohne eine prä-existierende Basalganglienabnormalität. Das bukkolinguale-mastikatorische Syndrom ist charakterisiert durch unwillkürliche Kau- und Schmatzbewegungen und Zungenprotrusionen und ist die häufigste Form der Neuroleptika-induzierten tardiven Dyskinesie bei älteren Personen. Patienten mit schwerer tardiver Dyskinesie und Schizophrenie haben zusätzliche choreoathetische Bewegungen an Stamm und Extremitäten, welche dem klassischen M. Huntington ähneln. Nach Absetzen der Medikamente kann sich die Bewegungsstörung bessern, kann aber ebenso bestehen bleiben und sich im Laufe der Zeit sogar verschlechtern. Die

Tabelle 2

Choreainduzierende Medikamente

Dopaminrezeptorblocker

- Phenothiazine
- Butyrophenone
- Benzamide

Anti-Parkinson Medikamente

- L-Dopa
- DA-Agonisten
- Anticholinergika

Antiepileptika

- Phenytoin
- Carbamazepin
- Valproat

Psychostimulanzien

- Amphetamine
- Pemolin
- Cocain

Kalziumkanalblocker

- Cinnarizin
- Flunarizin
- Verapamil

Bezeichnung des Arzneimittels: TOPAMAX 25mg, 50mg, 100mg, 200 mg Filmtabletten und TOPAMAX 15mg, 25 mg Granulat in Kapseln; Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 25mg, 50mg, 100mg bzw. 200 mg Topiramate, Granulat in Kapseln enthält 15mg bzw. 25 mg Topiramate. Anwendungsgebiete: Epilepsie: Als Zusatz- oder Monotherapie für Erwachsene und Kinder (ab 2 Jahren) mit partiellen Anfallsformen und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Als Zusatztherapie für die Behandlung von Anfällen mit Lennox-Gastaut Syndrom bei Erwachsenen und Kindern. Migräne: Bei ungenügender Wirksamkeit der Standardtherapie kann Topamax zur Prophylaxe der Migräne bei Erwachsenen angewendet werden. Die Verwendung in der Akutbehandlung von Migräne wurde nicht untersucht. Gegenanzeigen: Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil des Präparates. Schwangerschaft und Stillzeit: Schwangerschaft: Topiramate zeigte in Tierstudien (Mäuse, Ratten und Kaninchen) teratogene Wirkungen. Bei Ratten ist Topiramate Plazenta-gängig, Studien über die Anwendung bei Schwangeren liegen nicht vor. TOPAMAX sollte daher beim Vorliegen einer Schwangerschaft nur nach genauester Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden. Stillzeit: Im Tierversuch wird Topiramate in der Milch nachgewiesen. Die Ausscheidung von Topiramate in die Muttermilch wurde in kontrollierten Studien nicht bewertet. Limitierte Beobachtungen an Patienten lassen auf eine extensive Ausscheidung von Topiramate in die Muttermilch schließen. Deshalb sollte überlegt werden, entweder abzustillen oder die Behandlung abzusetzen, wobei die Bedeutung des Medikaments für die Mutter zu berücksichtigen ist. Post-marketing Erkenntnisse haben Fälle von Hypospadie bei Knaben gezeigt, die Topiramate mit oder ohne anderen Antikonvulsiva in utero ausgesetzt waren; ein kausaler Zusammenhang mit Topiramate wurde nicht festgestellt. Wirkstoffgruppe: Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, ATC Code: N03AX11; Sonstige Bestandteile: Filmtablette: Laktose-monohydrat, mikrokristalline Zellulose, Natriumstärkeglykolat, gelatinierte Stärke, Magnesiumstearat, Carnaubawachs, OPADRY weiss; Granulat in Kapseln: Saccharose (36mg), Maisstärke, Povidon, Zelluloseacetat, Gelatine, Titandioxid (E 171), Drucktinte/schwarz. Pharmazeutischer Unternehmer: JANSSEN-CILAG Pharma, 1232 Wien. Verschreibungspflichtig/ Apothekenpflichtig: Rp, apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Nebenwirkungen (sowie Hinweisen betreffend Gewöhnungseffekte) entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.



zugrunde liegende Pathophysiologie der medikamenten-induzierten Chorea ist unbekannt und eventuell durch eine postsynaptische Dopaminhypersensitivität oder striatale neuroplastische Veränderung zurückzuführen. L-Dopa induzierte Chorea entsteht bei mehr als 40% der Patienten mit PD (abhängig von Alter, Krankheitsdauer und L-Dopa-Dosis). Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von oral eingenommenem L-Dopa kommt es zu einer pulsatilen Stimulation der postsynaptischen Dopaminrezeptoren, was wahrscheinlich die Grundlage bildet für eine Veränderung der striatalen Konnektivität und den daraus resultierenden meist choreatischen Dyskinesien. Nicht-dopaminerge Bahnen wie striatale Opioid- und Glutamatrezeptoren sind nach derzeitigem Wissensstand ebenso involviert.

Verschiedene andere Medikamente sind mit Chorea assoziiert (siehe Tabelle 2). Dazu zählen trizyklische Antidepressiva und SSRI's. Phenytoin kann unwillkürliche Bewegungen (orofaziale Chorea) induzieren, vor allem in Verbindung mit anderen Antiepileptika. Es gibt Berichte über choreatische Dyskinesien verursacht durch Carbamazepin und Lamotrigine. Chronische Einnahme von Amphetaminen oder anderen Stimulanzien verursacht vor allem orofaziale Dyskinesien und choreatische Bewegungen von Stamm und Extremitäten.

4.7. Vaskuläre Chorea

Eine Studie zeigte, dass zerebrovaskuläre Erkrankungen eine häufige Ursache für nicht-genetisch bedingte Chorea ist. Umgekehrt ist Chorea eine seltene Komplikation bei akuten vaskulären Läsionen (weniger als 1% der Patienten mit akutem Schlaganfall). Die häufigste Ursache von vaskulärer Hemichorea oder Hemiballismus sind Ischämien oder Blutungen insbesondere in Nucleus subthalamicus, Putamen, Caudatum, Capsula interna und Thalamus. Obwohl eine spontane Remission die Regel ist, wird in der Akutphase die Behandlung mit Neuroleptika oder Dopamin-Speicherentleerern (Tetrabenzin) als antichoreatische Therapie empfohlen. Bei wenigen Patienten persistieren die Bewegungsstörungen. Unter diesen Umständen können die Pa-

tienten von einer stereotaktischen Operation wie Thalamotomie oder posteroventraler Pallidotomie profitieren.

Eine seltene Ursache ist die Moyamoya-Krankheit, eine intrakranielle Gefäß-erkrankung, die sich mit Ischämie oder Blutung in den Basalganglien präsentiert. Eine weitere sehr seltene Ursache ist die »Post-Pump-Chorea«, als Komplikation nach Herzoperationen mit kardiopulmonalem Bypass. Ursächlich für die Bewegungsstörung wird ein während der OP entstandener vaskulärer Insult der Basalganglien angenommen. Der Verlauf ist prognostisch günstig mit spontaner Remission in den meisten Fällen.

4.8. Chorea bei Neoplasien

Fokale choreatische Bewegungen der Extremitäten oder Hemichorea kann auch ein seltenes Symptom primärer oder sekundärer zerebraler Neoplasien sein, welche die Basalganglien, N. subthalamicus oder angrenzende Gebiete betreffen. Dies wurde vor allem bei primären ZNS-Lymphomen beschrieben, kann aber bei allen Arten von Tumoren vorkommen, die die striatopallidothalamokortikale Bahn unterbrechen. Deshalb ist bei allen Erstmanifestationen eines fokalen oder hemichoreatischen Syndroms eine zerebrale Bildgebung zwingend erforderlich.

4.8. Chorea bei Neoplasien

Fokale choreatische Bewegungen der Extremitäten oder Hemichorea kann auch ein seltenes Symptom primärer oder sekundärer zerebraler Neoplasien sein, welche die Basalganglien, N. subthalamicus oder angrenzende Gebiete betreffen. Dies wurde vor allem bei primären ZNS-Lymphomen beschrieben, kann aber bei allen Arten von Tumoren vorkommen, die die striatopallidothalamokortikale Bahn unterbrechen. Deshalb ist bei allen Erstmanifestationen eines fokalen oder hemichoreatischen Syndroms eine zerebrale Bildgebung zwingend erforderlich.

4.9. Chorea bei metabolischer und toxischer Enzephalopathie

Die chronisch erworbene hepatolentikuläre Degeneration war die erste gut beschriebene metabolisch induzierte Cho-

rea. Ursprünglich im Zusammenhang mit einer alkoholischen Hepatopathie beschrieben, kann sie bei jeder Form von Lebererkrankung vorkommen. Das klinische Bild ist verschiedenartig, da sich die Patienten mit einer variablen Kombination von neurologischen und hepatologischen Symptomen präsentieren. Viele Patienten haben eine Kombination aus verschiedenen Bewegungsstörungen, einige wenige präsentieren sich mit einer isolierten Chorea. Das cerebrale MRT zeigt nicht nur eine Hohlrumbildung in den Basalganglien (hyperintenses Signal in T2 und hypointens in T1), sondern auch hyperintenses T1-Signal im Pallidum, Putamen und oberem Hirnstamm. Letzteres wird durch eine Ablagerung von Mangan erklärt.

Zunehmendes Interesse besteht im Zusammenhang zwischen Chorea und nichtketotischer Hyperglykämie bei Diabetes mellitus II. Im Gegensatz zu der üblichen Form der nichtketotischen Hyperglykämie kommt es bei diesen Patienten zu keiner Änderung des Bewusstseinsniveaus, sondern zum Auftreten von unilateraler oder generalisierter Chorea bis Ballismus. Das MRT ist charakterisiert durch ein hyperintenses Signal im Pallidum in T1, möglicherweise auf Grund von Mikroblutungen. Wenn die Hyperglykämie kontrolliert ist, kommt es zu einer schrittweisen Remission der Chorea.

Einige Patienten mit Hyperthyreoidismus entwickeln eine generalisierte Chorea oder Ballismus assoziiert mit der endokrinen Dysfunktion. Das Fehlen einer strukturellen Veränderung im Hirn, eine Schilddrüsenüberfunktion und die Remission nach Stabilisierung der Hormonwerte im Normbereich weisen auf eine hormoninduzierte Dysfunktion der Basalganglien hin. Andere seltene mögliche metabolische Ursachen sind Hypoglykämie, Niereninsuffizienz und ketogene Diät.

5. Diagnostik

Wichtig für die Differentialdiagnose sind Alter bei Krankheitsbeginn, Familien- und Medikamentenanamnese, Begleitsymptome, Krankheitsverlauf und Zusatzuntersuchungen.



5.1. Vorgeschichte

5.1.1. Alter bei Krankheitsbeginn

Chorea mit Beginn in der Kindheit hat ein etwas anderes Diagnosespektrum als beim Erwachsenen. Die Diagnostik sollte autoimmunologische Chorea wie Sydenham-Chorea, SLE, infektiöse Chorea (virale oder durch eine Impfung verursachte Enzephalitis) sowie metabolische Krankheiten (siehe Tabelle 1), Medikamenteneinnahme (siehe Tabelle 2), Enzephalopathien oder seltene Tumorerkrankungen in den Basalganglien abdecken. Einige seltene genetische Formen der Chorea, welche typischerweise in der Kindheit oder Jugend auftreten, sind die benigne hereditäre Chorea, paroxysmale kinesiogene Choreoathetose, paroxysmale Choreoathetose mit infantilen Fieberkrämpfen, Ataxie mit oculomotorischer Apraxie, Ataxia telangiectasia, M. Wilson oder Pantothenatekinase assoziierte Neurodegeneration, wohingegen der juvenile M. Huntington nicht choreatisch ist.

5.1.2. Familienanamnese

Patienten mit positiver Familienanamnese sollten molekular-genetisch auf M. Huntington, HDL2, dentatorubropallidoluysiane Atrophie, spinocerebelläre Ataxie (Typ 2, 3 und 17), Ataxia telangiectasia, Ataxia mit oculomotorischer Apraxie (Typ 1 und 2) pantothenate-kinase-assoziiierter Neurodegeneration, M. Wilson und benigne hereditäre Chorea getestet werden. Andere molekulare Tests für andere genetische Ursachen werden nur für wissenschaftliche Zwecke verwendet (Chorea-Akanthozytose, McLeod Syndrom, Neuroferritinopathien, paroxysmale kinesiogene Choreoathetose, paroxysmale Choreoathetose mit infantilen Fieberkrämpfen).

Das typische klinische Bild und die Familienanamnese mit einer autosomal dominanten Vererbung sind hinweisend für M. Huntington. Bei einem Viertel der neu diagnostizierten Patienten mit M. Huntington liegt eine negative oder unzureichende Familienanamnese (non-paternity, Vorfahren vor Krankheitsbeginn verstorben, eine de-novo CAG-Expansion oder eine inkomplette Penetranz) vor weshalb eine genetische Testung bei Patienten mit progressiver Chorea und negativer Familienanamnese empfohlen wird.

Präsymptomatische Testung bei Risikopatienten und pränatale Testung kann angeboten werden, um den Huntington-Carrier Status zu bestimmen. Aufgrund der fehlenden Präventivmassnahmen und Behandlungsmöglichkeiten ist während des ganzen Procedere der genetischen Testung eine psychologische Betreuung notwendig.

5.1.3. Medikamentenanamnese

Aufgrund der Häufigkeit einer medikamenten-induzierten Chorea ist die ausführliche Medikamentenanamnese außerordentlich wichtig, speziell wenn keine andere Ursache ersichtlich ist. (Medikamente siehe Tabelle 2).

5.1.4. Verlauf

Chronische und progressive Chorea ist typisch für neurodegenerative Ursachen wie Huntington-Krankheit, spinocerebelläre Ataxie (Typ 2, 3 und 17), dentatorubropallidoluysische Atrophie und andere Typen genetischer Chorea. Intermittierend auftretende Symptome sind hinweisend für eine paroxysmale Chorea, wohingegen fluktuierende Intensität für eine metabolische oder autoimmunologisch bedingte Chorea spricht.

5.2. Neurologische Untersuchung

Die topische Aufteilung der choreatischen Bewegungen und die assoziierten neurologischen Abnormalitäten sind die Hauptzeichen zur Planung des diagnostischen Work-up. Fokale Chorea und Hemichorea sollte immer den Verdacht auf eine strukturelle Läsion der Basalganglien (vaskuläre Läsion, Neoplasma) lenken und machen ein MRT erforderlich. Hemichorea ist ebenfalls sehr häufig bei autoimmunologisch bedingter Chorea wie Sydenham. Zusätzliche Symptome wie Ataxie, Dystonie, Parkinsonismus, Demenz oder periphere Neuropathie bieten alle ihre eigenen differentialdiagnostischen Möglichkeiten.

5.3. Laboruntersuchungen

Die Resultate der hämatologischen Laboruntersuchungen sind gewöhnlich im Normbereich, können aber bei metabolisch bedingter Chorea (Hepatopathie, Hyper- und Hypoglykämie, Urämie) sowie Neuroakanthozytose hinweisend sein. Ein Antikörperscreening ist bei autoimmunologisch bedingter Chorea hilfreich. Ein Test für

Antibasalganglien-AK ist derzeit in der Routine noch nicht verfügbar. Bei der Diagnose der Sydenham-Chorea sind vor allem die Bestimmung von Entzündungsparametern (CRP, BSG, Leukozytose, Rheumafaktor, Mukoprotein, Proteinelektrophorese, Antistreptolysin-O, AntiDNAse-B, Antistreptococcus-AK sowie Titerbestimmungen) notwendig. Weiters sollte eine echokardiographische Abklärung zum Ausschluß einer Sydenham Chorea assoziierten Karditis erfolgen.

5.4. Neuroimaging

Im Gegensatz zum CT ermöglicht die höhere Strukturauflösung des MRT eine bessere Analyse regionaler Veränderungen. Es können vaskuläre von entzündlichen Ursachen unterschieden sowie Neoplasien in den Basalganglien oder angrenzenden Arealen dargestellt werden. Weiters zeigt das MRT bei immunologischen (Sydenham) oder metabolischen (Hyperglykämie) Ursachen Veränderungen in den Basalganglien.

Bei der Huntingtonkrankheit ist die Atrophie vor allem innerhalb des Caudatum sowie frontal betont (siehe Abb Titelseite). Bei der spinocerebellären Ataxie Typ 3 findet sich eine zerebelläre Atrophie und bei Neuroakanthozytose-Syndromen eine striatale Hyperintensität. Die funktionelle Bildgebung mittels PET oder Single-Photon-Emissions-CT wird vor allem zu wissenschaftlichen Zwecken verwendet. Es zeigt sich hier eine Hyperperfusion der Basalganglien bei Sydenham Chorea, ein striataler Hypometabolismus bei der Huntingtonkrankheit und ein Hypometabolismus in den Basalganglien (im Single-Photon-Emissions-CT) bei Chorea durch SLE.

6. Prinzipien des Managements

Das therapeutische Management bei Chorea sollte darauf abzielen, dass die Ursache dafür beseitigt wird. Dies ist möglich bei medikamentös-induzierter, metabolisch oder endokrinologisch bedingter Chorea und teilweise auch bei der Sydenham-Chorea (Penicillinprophylaxe). Präventivmaßnahmen kommen vor allem bei genetisch bedingter Chorea (M. Huntington) in Frage, bei welcher eine genetische Be-

ratung der Betroffenen und Angehörigen notwendig ist.

Bei den meisten Choreapatienten ist eine kausale Therapie jedoch nicht möglich und beschränkt sich auf eine symptomatische Therapie. Die pharmakologische Therapie stützt sich vor allem auf die antidopaminerg wirkenden Medikamente, unabhängig von der Ursache. Je höher die D2-Rezeptorblockierung ist, desto größer ist der antichoreatische Effekt, der erzielt werden kann. Obwohl es keine Daten aus kontrollierten Studien dazu gibt, zeigen doch Open-label-Berichte und die klinische Erfahrung, dass atypische Neuroleptika wie Olanzapin, Quetiapin und Clozapin nur eine begrenzte Rolle in der Behandlung bei Chorea spielen. Typische Neuroleptika zeigten zwar eine effektivere Wirkung in der Behandlung der choreatischen Symptome, sind jedoch oft mit unangenehmen Nebenwirkungen verbunden wie Sedierung, akuten dystonen Reaktionen, tardiven Dyskinesien und Parkinsonismus, was vor allem im weiteren Krankheitsverlauf sehr oft zum Problem wird. Risperidon und Olanzapin sind Antipsychotika, welche eine gute antichoreatische Wirkung haben und im Gegensatz zu typischen Neuroleptika weniger häufiger Parkinsonsymptome verursachen. Tetrabenazin, ein präsynaptischer Dopaminspeicherentleerer mit schwacher D2-Blockierung, zeigte sich

in open-label-Studien sowie in den neuesten Huntingtonstudien als sehr wirkungsvoll. Mit Amantadin (NMDA-Antagonist) gibt es nur wenige kontrollierte Studien, wobei die Ergebnisse widersprüchlich waren. Es zeigte sich doch insgesamt eine schwache antichoreatische Wirkung. Valproinsäure wird vor allem bei der Sydenham-Chorea eingesetzt. Carbamazepin wird hingegen eher selten bei dieser Indikation verwendet.

Valproinsäure wirkt weiters bei posttraumatischer Chorea, post-anoxischer Chorea und vaskulär bedingtem Hemiballismus und Hemichorea. Autoimmunologisch bedingte Chorea (Sydenham, SLE, primäres Antiphospholipid-AK-Syndrom) sprechen auch auf Kortikosteroide an.

Operative Behandlungsmaßnahmen sind sehr selten indiziert. Bei Patienten mit vaskulär bedingter Chorea (länger als 1 Jahr anhaltend) sind stereotaktische OP wie Thalamotomie oder posteroventrale Pallidotomie wirkungsvoll. Es liegen jedoch nur wenige Berichte über eine wirksame operative Behandlung bei Chorea assoziiert mit Zerebralparese, seniler Chorea und der dentatorubralpallidoluyischen Atrophie vor. Zur Behandlung der Huntingtonkrankung wurden bislang die Pallidotomie, die hochfrequente Pallidum Stimulation und die Transplantation fetaler Nervenzellen versucht.

7. Zusammenfassung

Ogleich das Syndrom, charakterisiert durch die unwillkürlichen Bewegungen, leicht zu diagnostizieren ist, sind die Differentialdiagnosen doch komplex. Sie beinhalten genetische neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Huntington, Autoimmunprozesse (Sydenham Chorea) und strukturelle Läsionen der Basalganglien sowie medikamentös-induzierte, toxische und metabolische Störungen. Eine ausführliche Anamnese und sorgfältige klinisch-neurologische Untersuchung sind unerlässlich. Die Durchführung einer molekulargenetischen Untersuchung, spezielle Laboruntersuchungen und die zerebrale Bildgebung sollten sich auf sinnvolle differentialdiagnostische Überlegungen stützen und somit eine korrekte Klassifizierung in den meisten Fällen möglich machen. Die Behandlung ist bei der progredient fortschreitenden neurodegenerativen Chorea wie bei M. Huntington vor allem palliativ, kann jedoch bei anderen Ursachen für Chorea sehr wirkungsvoll sein.

Literatur bei den Verfassern

Diese Sonderausgabe konnte erstellt werden mit freundlicher Unterstützung der Drucklegung von AVENTIS Pharma GmbH

Kontaktadresse:

Aventis Pharma GmbH
Saturn Tower
Leonard-Bernstein-Straße 10
A-1220 Wien
T: +43/1/80 185-0
F: +43/1/80 185-8000
www.sanofi-aventis.at

Die Jahrestagung der Österreichischen Parkinsongesellschaft fand heuer von 23. bis 25. November im Millennium Tower in Wien statt. Das Programm war gekennzeichnet durch ein breites Spektrum an Themen und durch eine Reihe renommierter internationaler Sprecher. Ein besonderes Highlight war die Verleihung der Ehrenmitgliedschaft der ÖPG an zwei der herausragendsten Wissenschaftler auf dem Gebiet der Bewegungsstörungen: Professor Oleh Hornykiewicz, dem Anfang der 1960er-Jahre in Wien die Entdeckung des Dopamindefizits beim M. Parkinson gelang und der in der Folge erstmals eine Substitution mit L-Dopa beim Patienten durchführte; und Professor Andrew Lees aus London, dem



Leiter des Reta Lila Weston Institute des University College London, der auf eine jahrzehntelange äußerst fruchtbare Forschungstätigkeit zurückblickt und weltweit junge Wissenschaftler auf dem Gebiet der Bewegungsstörungen fördert. Im Bild u.l.n.r.: Prof. Dr. W. Poewe, Prof. Dr. O. Hornykiewicz, Prof. Dr. A. Lees, Prof. Dr. E. Auff, ÖPG-Konferenzpräsident)

Impressum:

Herausgeber: Österreichische Parkinson Gesellschaft, Universitätsklinik für Neurologie, Anichstr. 35, 6020 Innsbruck, Tel: +43/512/504/23850, Fax: +43/512/504-23852 • Für den Inhalt verantwortlich: O. Univ.-Prof. Dr. W. Poewe, A.Univ.-Prof. Dr. G.K. Wenning, Doz. Dr. R. Katzenschlager • Editor: A.Univ.-Prof. Dr. G.K. Wenning, Univ.-Klinik für Neurologie, Anichstr. 35, A-6020 Innsbruck, Tel: +43/512/504/81811, Fax: +43/512/504-23852, e-mail: gregor.wenning@i-med.ac.at; Co-Editor: Doz. Dr. R. Katzenschlager, Neurolog, Abteilung SMZ-Ost/Donauspital Wien, e-mail: regina.katzenschlager@chello.at • Konzeption: Helmut Haid, Bettelwurfstraße 2, A-6020 Innsbruck • Druck: Tiroler Repro, A-6020 Innsbruck • Dezember 2006