

## Chorea

### Was gibt es Neues?

- Eine wirksame neuroprotektive Therapie für die Huntington-Erkrankung ist weiterhin nicht verfügbar. In einer randomisierten, doppelblinden Studie zeigte Riluzol keine signifikanten Effekte auf die Krankheitsprogression (↓↓).
- Ein symptomatischer Effekt von Tetrabenazin auf die Chorea wurde nachgewiesen (↑). Tetrabenazin ist zudem nun in Deutschland zur symptomatischen Therapie der Chorea zugelassen. Andere symptomatische Therapiestudien mit randomisiertem, doppelblindem Studiendesign verliefen negativ (z. B. 2 Studien in Europa und in Nordamerika mit der ungesättigten Fettsäure Ethyl-Icosapent (↓↓).
- Zur symptomatischen Therapie der kognitiven und psychiatrischen Symptome der Huntington-Erkrankung ist die Datenlage weiterhin sehr unbefriedigend. Verfahren der Stammzelltransplantation sind bisher experimentell.
- Differenzialdiagnostisch sind mittlerweile mehrere andere, jedoch sehr seltene genetische Defekte bekannt, die ebenfalls mit choreatischen Hyperkinesen und anderen Symptomen der Huntington-Krankheit einhergehen können.

### Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

**Diagnostik** Bei Patienten mit choreatischer Bewegungsstörung bislang ungeklärter Ätiologie ist folgende diagnostische Abklärung notwendig:

- Neurologischer und neuropsychologischer Status
- Psychiatrische Untersuchung
- Internistische Untersuchung
- Familienanamnese
- Molekulargenetische Untersuchung (CAG-Blockexpansion >39 im Huntingtin-Gen bestätigt die Diagnose; bei einem Befund zwischen 36 und 39 liegt eine eingeschränkte Penetranz vor)
- Zerebrale Bildgebung (CCT, MRT)

Wenn nach dem molekulargenetischen Testergebnis keine Huntington-Erkrankung vorliegt, sollten eine umfangreiche Labordiagnostik inklusive Liquoruntersuchung sowie eine neurophysiologische Diagnostik erfolgen (A).

**Therapie** Bislang ist keine neuroprotektive Therapie der Huntington-Erkrankung in Deutschland zugelassen. Empfehlungen zur symptomatischen Therapie beruhen zumeist auf offenen Studien, Kasuistiken und Expertenwissen.

- **Behandlung der Hyperkinesen:** Hyperkinesen werden gebessert durch Antihyperkinetika (z. B. Tiaprid, Tetrabenazin), klassische Neuroleptika und atypische Neuroleptika. Aufgrund der Nebenwirkungen ist ein sparsamer Einsatz aller Substanzen zu empfehlen (A).
- **Behandlung von Verhaltensstörungen und psychiatrischen Symptomen:**
  - **Depression:** selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer; Sulpirid (C)
  - **Psychosen:** atypische Neuroleptika (C)
  - **Angst/Schlafstörungen:** pflanzliche Mittel, Benzodiazepine, Chloralhydrat, Benzodiazepinrezeptor-Agonisten (C)

## Ziel der Leitlinie

Darstellung der notwendigen diagnostischen Schritte und therapeutischen Möglichkeiten bei Patienten mit Huntington-Erkrankung und Differenzialdiagnose anderer choreatischer Syndrome.

## Definition

Das klinische Symptom der Chorea bzw. der choreatischen Bewegungsstörung ist 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 als auch während willkürlicher Bewegungen auftreten. Sie nehmen in der Regel an Intensität durch Stress zu und sistieren weitgehend in tiefen Schlafstadien. Choreatische Hyperkinesen sind häufig mit dystonen Fehlhaltungen der Extremitäten oder des Rumpfes verbunden (choreodystones Syndrom). Andere unwillkürliche Hyperkinesen, die von der Chorea unterschieden werden, sind der **Ballismus**, der durch proximale, großamplitudige Bewegungen charakterisiert ist, und der **Myoklonus**, bei dem zumeist nur einzelne Muskeln betroffen sind.

Die choreatische Bewegungsstörung ist zunächst als Symptom zu betrachten, das verschiedene Ursachen haben kann. Die häufigste Ursache ist die autosomal-dominant vererbte Huntington-Erkrankung. **Differenzialdiagnostisch** können vorliegen:

- Andere hereditäre Erkrankungen wie spinocerebelläre Ataxie Typ 3 oder 17
- Dentato-rubro-pallido-luysiane Atrophie
- Neuroakanthozytose-Syndrome (McLeod-Syndrom, Chorea-Akanthozytose)
- Benigne hereditäre Chorea
- Morbus Wilson
- Neuroferritinopathien
- Symptomatische Ursachen, wie z. B. metabolische Störungen (Hyperthyreose)
- Infektiöse Ursachen (z. B. Chorea minor als Post-Streptokokkeninfektions-Erkrankung, HIV)
- Kollagenosen (z. B. systemischer Lupus erythematoses, Antiphospholipid-Syndrom)
- Schwangerschaft (Chorea gravidarum)
- Medikamentennebenwirkungen
- Vaskuläre bzw. neoplastische Basalganglienläsionen

## Untersuchungen

### Notwendig

- Anamnese unter besonderer Berücksichtigung der Familienanamnese (ggf. Erstellung des Familienstammbaums), einer möglichen Vorgeschichte von psychiatrischen Problemen, des Vorliegens anderer relevanter Erkrankungen (s. o.) und Medikamentenanamnese (insbesondere Fragen nach Neuroleptika, Antiemetika, L-Dopa, Dopamin-Agonisten, Antidepressiva, orale Kontrazeptiva, Antiepileptika, Antimalaria-Mittel, Kalziumantagonisten) (**A**)
- Neurologischer Status mit besonderer Berücksichtigung des motorischen Systems und des Verteilungsmusters unwillkürlicher Bewegungen (**A**)
- Neuropsychologischer Status unter Berücksichtigung folgender Defizite: psychomotorische Verlangsamung, frontal-exekutive Störungen, Gedächtnisstörungen, Abnahme des Sprachflusses, räumlich-visuelle Störungen (**B**)
- Zur standardisierten Beurteilung der motorischen und neuropsychologischen Auffälligkeiten der Patienten und zur Beurteilung des individuellen Krankheitsverlaufs sollte die „ Unified Huntington' s Disease Rating Scale“ (UHDRS) eingesetzt werden.

- Psychiatrische Untersuchung mit besonderer Berücksichtigung des Vorliegens von Persönlichkeitsveränderungen, Antriebsstörungen, Aggressivität, Depression, Suizidalität, Wahn, Halluzinationen und Sexualstörungen (A)
- Internistischer Status (B)
- Zerebrale Bildgebung (CCT oder MRT) zum Ausschluss fokaler Läsionen und zum Nachweis des Ausmaßes der Kaudatum- und/oder Kortex-Atrophie bei Huntington-Erkrankung (B)
- Untersuchung der Genmutation (Bestimmung der CAG-Triplet-Wiederholungen im Huntingtin-Gen) nach Aufklärungsgespräch und schriftlicher Einwilligung. Bei klinisch asymptomatischen Risikopersonen sind die Aufklärungsrichtlinien der International Huntington Association zu berücksichtigen (Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. International Huntington Association [IHA] and the World Federation of Neurology [WFN] Research Group on Huntington's Chorea Neurology 1994;44:1533– 1536) (A). Wird bei der molekulargenetischen Untersuchung keine CAG-Blockverlängerung nachgewiesen, sollte auch an andere hereditäre neurodegenerative Erkrankungen gedacht werden, die mit choreatischen Symptomen einhergehen (z. B. Dentato-rubro-pallido-luysiane Atrophie [DRPLA], SCA3 und SCA17, Neuroferritinopathie). Ferner wurden in den letzten Jahren einzelne Familien beschrieben, bei denen keine Mutation im Huntingtin-Gen gefunden werden konnte, obwohl klinische und neuropathologische Befunde mit einer Huntington-Erkrankung vereinbar waren (z. B. Huntington's disease-like 2 (HDL 2) bei Patienten afrikanischer Herkunft).

#### Notwendig bei negativer Mutationsdiagnostik im Huntingtin-Gen

- Zerebrale Bildgebung (MRT) zum Ausschluss symptomatischer Ursachen (A)
- Bestimmung der Kupfermenge im 24-h-Urin, des Coeruloplasminspiegels im Serum (Ausschluss Morbus Wilson) (A)
- Schilddrüsenwerte (Ausschluss Hyperthyreose)
- Kollagenosediagnostik (Ausschluss systemischer Lupus erythematoses, Sarkoidose, Antiphospholipid-Syndrom)
- Zum Ausschluss einer Neuroakanthozytose: Akanthozyten im Blutaussstrich (3 unabhängige Wiederholungen) und Bestimmung der CK. Bei positivem Akanthozytennachweis Chorea-Bestimmung im Erythrozyten (Nachweis ChAc) und Bestimmung des Kell/Kx-Blutgruppenphänotyps (Nachweis McLeod-Syndrom)

#### Im Einzelfall erforderlich

- Positronen-Emissionstomographie (z. B. FDG-PET, Raclopride PET) zum Nachweis eines Hypometabolismus oder Dopaminrezeptordefizits im Striatum bei Huntington-Erkrankung zur Evaluation der Basalganglien in Therapiestudien. Die Kosten der Untersuchung werden zurzeit nicht von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen (C).
- Neurophysiologische Untersuchungen (SEP, Blinkreflex, Elektronystagmographie mit Bestimmung der maximalen Sakkadengeschwindigkeit) (B)
- Liquor mit serologischen Untersuchungen (neurotrope Viren, HIV, Borrelien), wenn eine Huntington-Erkrankung nach genetischer Testung nicht vorliegt (A)
- Schwermetallbestimmung (Quecksilber, Magnesium, Thallium) im Serum und/oder Urin (B)

## Therapie

### Bei symptomatischer Chorea

Behandlung der Grunderkrankung (z. B. thyreostatische Therapie bei Hyperthyreose, Kortisontherapie bei systemischem Lupus erythematoses).

### Bei Huntington-Erkrankung

Zurzeit ist keine Substanz zur neuroprotektiven Therapie zugelassen. Nach Studienlage ist bislang

auch keine nachweislich effektive neuroprotektive Therapie bekannt. Lediglich für Coenzym Q 10 (600 mg/d) zeigte sich ein positiver, jedoch nicht signifikanter Trend in mehreren unterschiedlichen Beobachtungsskalen in einer verblindeten Multicenter-Studie über 30 Monate, so dass hier weitere Studienergebnisse abzuwarten sind.

Hoffnungen auf einen neuroprotektiven Effekt des NMDA-Antagonisten Riluzol, die aus Ergebnissen kleiner Studien stammten, konnten in einer großen randomisierten, doppelblinden Studie über 3 Jahre in Europa nicht bestätigt werden (↓↓). Eine Reihe von anderen Substanzen wurde in randomisierten klinischen Studien untersucht. Valide negative Studienergebnisse liegen vor für Baclofen (↓↓), Idebenone (↓↓), Lamotrigin (↓↓), Remacemid (↓) und Alpha-Tocopherol (Vitamin E) (↓↓). Dabei zeigte eine Post-hoc-Analyse einen eben signifikanten Effekt mit Alpha-Tocopherol bei Patienten in frühem Erkrankungsstadium.

Kreatin wurde als Substanz zum Ausgleich des vermuteten Defizits im Energiestoffwechsel der Mitochondrien von Huntington-Patienten in mehreren Studien getestet (open label und verblindet). Es wurde bisher auch über Zeiträume von 12– 24 Monaten kein Effekt von Kreatin auf motorische oder kognitive Funktionen nachgewiesen, so dass es bisher keine Evidenz gibt, die zu einer Anwendungsempfehlung von Kreatin ausreicht.

Auch die Anwendung von ungesättigten Fettsäuren ergab bisher keine positiven Effekte in einer längeren Studie über 12 Monate (Puri et al. 2005) (↓↓).

Die Anwendung von Minocyclin kann bisher ebenfalls nicht empfohlen werden.

Innovative Therapieverfahren, wie z. B. die stereotaktische Implantation von Stammzellen in das Striatum, sind weiterhin experimentell und werden zurzeit in ersten klinischen Studien evaluiert.

### Symptomatische Therapie

Hyperkinesen und psychiatrische Symptome sprechen phasenweise gut auf eine symptomatische pharmakologische Therapie an. Neuropsychologische Defizite und die Demenz sind bislang pharmakologisch nicht behandelbar. Die folgende Aufstellung enthält Empfehlungen, die z. T. auf kontrollierten Studien, oft aber auf Kasuistiken und Expertenwissen beruhen.

#### ○ Hyperkinesen

Eingesetzt werden z. B. Substanzen mit bevorzugtem Antagonismus an D 2-Rezeptoren, vor allem **Tiaprid** (Tiapridex 3 × 100 mg bis 4 × 300 mg pro Tag).

Alternativ oder in Ergänzung zu Tiaprid werden Monoamin-depletierende Substanzen wie **Tetrabenazin** (Nitoman 3 × 25 mg bis 3 × 75 mg pro Tag) verabreicht. Die Wirksamkeit von Tetrabenazin wurde in einer großen Studie der Huntington Study Group (2006) und in mehreren kleineren Studien nachgewiesen (↑). Tetrabenazin ist daher seit Anfang 2007 in Deutschland u. a. zur Behandlung choreatischer Hyperkinesen zugelassen. Zu beachten ist, dass es unter Tetrabenazin ganz vereinzelt zu Fällen eines malignen neuroleptischen Syndroms gekommen ist.

Alternativ können **atypische Neuroleptika** eingesetzt werden. Olanzapin zeigte einen günstigen Effekt in 2 von 3 kleinen offenen Studien (Zyprexa bis 30 mg/d). Olanzapin bewirkte auch eine Verbesserung der Gangstörung und Fingermotorik in einer der Studien. Clozapin zeigte zur Behandlung von Hyperkinesen bei Huntington-Erkrankung unbefriedigende Effekte und hat relevante Nebenwirkungen (Leukopenie).

Wegen ungünstiger Effekte auf häufig bestehende Hypokinese und Bradykinese sollten **Antihyperkinetika** einschließlich klassischer Neuroleptika nur sparsam bei subjektiv behindernden Hyperkinesen eingesetzt werden.

Zwei große Multi-Center-Studien in Europa und in Nordamerika mit der ungesättigten Fettsäure **Ethyl-Icosapent** zeigten keine Besserung der motorischen Symptome der Patienten nach

sechsmonatiger Therapie (↓↓). Die Datenlage zu Amantadin ist widersprüchlich (↔).

Verfahren der **tiefen Hirnstimulation** bei der Huntington-Erkrankung werden zurzeit in kleineren Studien erprobt und stellen bisher ein experimentelles Verfahren dar. Empfehlungen können erst nach Veröffentlichung dieser Studienergebnisse abgegeben werden (↔).

#### ○ Depressionen

Depressionen sind bei der Huntington-Erkrankung häufig und schwerwiegend. Hervorzuheben ist die hohe Suizidrate. Die Behandlung sollte bevorzugt mit **Sulpirid** (Dogmatil 400– 600 mg/d), einem nahezu selektiven D 2-Antagonisten, der daher auch die Hyperkinesen bessert, oder mit SSRIs erfolgen. Der Einsatz von trizyklischen Antidepressiva sollte vermieden werden, da diese aufgrund des anticholinergen Wirkprofils die Hyperkinesen häufig verschlechtern. Zur antidepressiven Therapie der Huntington-Erkrankung gibt es bisher keine adäquaten Studien.

#### ○ Angst/Unruhe/Schlafstörungen

Bei leichteren Formen können pflanzliche Mittel, Anxiolytika wie Buspiron, Hydroxyzin, nichttrizyklische Antidepressiva (z. B. Mirtazapin) und sedierende Neuroleptika mit geringem anticholinergem 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 Erkrankung vernachlässigt werden, allerdings ist eine Toleranzentwicklung zu berücksichtigen.

Aggressivität ist häufig ein Problem in der Versorgung von Patienten, die an der Huntington-Erkrankung leiden. Verbesserungen wurden in Einzelfällen unter Risperidon, Olanzapin und Betablockern berichtet.

#### ○ Psychosen

Psychosen sollten mit **atypischen Neuroleptika** behandelt werden, da bei längerer Anwendung klassischer Neuroleptika eine mögliche Überlagerung der Chorea durch Spätdyskinesien zu beachten ist. Aussagekräftige Studien zur Psychosebehandlung fehlen bislang. Erfahrungen liegen mit Olanzapin, Clozapin und Amisulprid (100– 200 mg/d) vor. Nach vereinzelt Berichten sind auch Risperidon und Quetiapin wirksam.

#### ○ Demenz

Bislang sind keine ausreichend validen Therapieempfehlungen möglich. In einer offenen Studie hat sich Memantine bezüglich der neuropsychologischen Defizite als progressionsverlangsamend erwiesen. Cholinesterase-Inhibitoren waren in zwei offenen Studien nicht wirksam.

#### ○ Inkontinenz

Gelegentlich kommt es bei Patienten mit der Huntington-Erkrankung zum Auftreten von sog. „precipitate micturitions“, 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.

#### ○ Gewichtsverlust

Patienten mit Huntington-Erkrankung sind katabol und bedürfen daher auch – unabhängig von einer eventuell zusätzlich bestehenden Schluckstörung – einer hochkalorischen Diät, ggf. bis zu 6– 8 Mahlzeiten pro Tag. Leichtes Übergewicht verbessert häufig die Chorea.

### ○ **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](http://www.dhh-ev.de); Huntington' s Disease Society of America, [www.hdsa.org](http://www.hdsa.org)).

### **Ambulant/stationär**

Aufgrund der schwerwiegenden Implikationen sollte die Diagnosestellung der Huntington-Erkrankung stationär oder tagesklinisch erfolgen. In Deutschland bestehen inzwischen mehrere spezialisierte Zentren zur stationären Behandlung von Huntington-Kranken. 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>).

Verlaufskontrollen können ambulant erfolgen.

### **Teilnahme an klinischen Studien**

Das European Huntington' s Disease Netzwerk 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 (Kontakt: <http://www.euro-hd.net>).

### **Expertengruppe**

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

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

*PD DR. Hans Jung, Neurologische Klinik, Universitätsspital Zürich*

*Prof. Dr. Christoph Kosinski, Neurologische Universitätsklinik Aachen*

*Prof. Dr. Bernhard Landwehrmeyer, Neurologische Universitätsklinik Ulm*

*Prof. Dr. Josef Priller, Neurologische und Psychiatrische Klinik, Charité, Berlin*

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

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

*Prof. Dr. Gregor K. Wenning, Sektion für klinische Neurobiologie, Neurologische Universitätsklinik Innsbruck*

**Federführend:** *Prof. Dr. Rudolf Töpfer, Neurologische Klinik, Asklepios-Klinik Harburg, Eißendorfer Pferdeweg 52, 21075 Hamburg*

*E-Mail: [r.toepper@asklepios.com](mailto:r.toepper@asklepios.com)*

Der Leitlinientext der vorherigen Auflage wurde an die Expertengruppe und über Prof. Dose an die Mitglieder des wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Huntington-Hilfe per E-Mail verteilt. Die von den Autoren vorgenommenen Änderungen und Ergänzungen wurden in einem zweiten Durchgang wiederum mit der Möglichkeit des Feedbacks an die Expertengruppe versandt. Eine abschließende Korrektur erfolgte durch die Kommission Leitlinien der DGN.

## Literatur

- Berardelli A, Noth J, Thompson PD, et al. Pathophysiology of chorea and bradykinesia in Huntington' s disease. *Mov Disord* 1999; 14:398– 403.
- 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.
- Beister A, Kraus P, Kuhn W, et al. The N-methyl-D-aspartate antagonist memantine retards progression of Huntington' s disease. *J Neural Transm Suppl* 2004;68:117– 122.
- Bonelli RM, Wenning GK, Kapfhammer HP. Huntington' s disease: present treatments and future therapeutic modalities. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:51– 62.
- Cubo E, Shannon KM, Tracy D, et al. Effect of donepezil on motor and cognitive features in Huntington' s disease. *Neurology* 2006; 67:1268– 1271.
- De Tommaso M, Difruscolo O, Sciricchio V, et al. Two years' follow-up of rivastigmine treatment in Huntington' s disease. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:43– 46.
- Dose M, Lange W. The benzamide tiapride: treatment of extrapyramidal motor and other clinical syndromes. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:19– 27.
- Hersch SM, Gevorkian S, Marder K, et al. Creatine in Huntington' s disease is safe, tolerable, bioavailable in brain and reduces serum 8OH' dG. *Neurology* 2006;66:250– 252.
- Holmes SE, O' Hearn E, Rosenblatt A, et al. A repeat expansion in the gene encoding junctophilin-3 is associated with Huntington disease-like 2. *Nature Genet* 2001;29:377– 378.
- Huntington Study Group. Unified Huntington' s Disease Rating Scale: reliability and consistency. *Mov Disord* 1996;11:136– 142.
- Huntington Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of coenzyme Q 10 and remacemide in Huntington' s disease. *Neurology* 2001;57:397– 404.
- Huntington Study Group. Dosage effects of riluzole in Huntington' s disease: a multicenter placebo-controlled study. *Neurology* 2003; 61:1551– 1556.
- Huntington Study Group. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington' s disease: a randomized controlled trial. *Neurology* 2006;66:366– 372.
- Keene CD, Sonnen JA, Swanson PD. Neural transplantation in Huntington' s disease: long-term grafts in two patients. *Neurology* 2007;68:2093– 2098.
- Kosinski CM, Cha JH, Young AB, Schwarz M. Tiermodelle eröffnen neue Hypothesen zu Pathophysiologie und Therapie. *Nervenarzt* 1999;70:878– 888.
- 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.
- Moro E, Lang AE, Strafella AP, et al. Bilateral globus pallidus stimulation for Huntington' s disease. *Ann Neurol* 2004;56:290– 294.
- Naarding P, Kremer HP, Zitman FG. Huntington' s disease: a review of the literature on prevalence and treatment of neuropsychiatric phenomena. *Eur Psychiatry* 2001;16:439– 445.
- Puri BK, Leavitt BR, Hayden MR, et al. Ethyl-EPA in Huntington' s disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2005;65:286– 292.
- Quinn N, Schrag A. Huntington' s disease and other choreas. *J Neurol* 1998;245:709– 716.
- Töpper R, Schwarz M, Noth J. Klinik, Pathophysiologie und klinische Neurophysiologie der Chorea. *Klin Neurophysiol* 1999;30:81– 89.