

Neurologische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. B. Conrad)

**Die Huntington´sche Krankheit:
Epidemiologie und Nosologie**

Melanie Hackenberg

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München
zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. A. Weindl, Ph.D.
2. apl. Prof. Dr. A. O. Ceballos-Baumann
3. Univ.- Prof. Dr. Dr. Th. R. Tölle

Die Dissertation wurde am 26.04.2006 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.03.2007 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	3
1 EINLEITUNG	
1.1 Die Huntington´sche Krankheit	5
1.2 Neuropathologische, neurochemische und neurobiologische Aspekte	10
1.3 Transmitterimbancen	15
1.4 Exzitotoxizität und oxidativer Stress	18
1.5 Genetik	20
1.6 Trinukleotiderkrankungen	22
1.7 Huntingtin	23
1.8 Therapeutische Ansätze	28
1.9 Neuropsychologie	29
2 PROBLEMSTELLUNG	32
3 PATIENTENGUT UND METHODIK	32
4 ERGEBNISSE	
4.1 Stammbaumauswertung	34
4.1.1 Herkunft und Wohnorte	36
4.2 Epidemiologische, genetische und klinische Aspekte	37
4.2.1 Fertilität	37
4.2.2 Maternalität und Paternalität	39
4.2.3 Alter bei Manifestation und Erfassung	40
4.2.4 Sterbealter	48
4.3 Symptomatik	50
4.4 Soziomedizinische Aspekte	56
4.5 Soziale Aspekte	58
4.5.1 Ausbildungssituation	58
4.5.2 Familiensituation	61
4.6 Neuropsychologie	65

5 DISKUSSION	72
5.1 Stammbaumauswertung	72
5.1.1 Prävalenz	72
5.1.2 Herkunft und Wohnorte	74
5.2 Epidemiologische, genetische und klinische Aspekte	74
5.2.1 Fertilität	74
5.2.2 Vererbungsmodus: Maternalität und Paternalität	76
5.2.3 Alter bei Manifestation	77
5.2.4 Sterbealter	79
5.3 Klinische Symptomatik	80
5.3.1 Symptomatik	80
5.3.2 Erstmanifestation	84
5.4 Soziomedizinische Aspekte	87
5.5 Soziale Aspekte	89
5.5.1 Ausbildungsstatus und Berufsleben	89
5.5.2 Familiensituation	90
5.6 Neuropsychologie	92
6 ZUSAMMENFASSUNG	96
7 LITERATURVERZEICHNIS	98
8 ANHANG	112
8.1 Abbildungsverzeichnis	112
8.2 Tabellenverzeichnis	113
8.3 Familienerfassung	114
8.4 Patientenerfassungsbogen - Persönlicher Teil.....	132
9 DANKSAGUNG	133

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
ACh	Acetylcholin
AMPA	alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisooxazole-propionic-acid (Rezeptor)
APL	Autonomie in praktischen Lebensbereichen
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAG	Cytosin-Adenosin-Guanin
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
D1/D2	Dopamin 1, Dopamin 2 (Rezeptoren)
DNA	Desoxy ribonucleine acid
DHH	Deutsche Huntingtonhilfe
EM	Erbmodus
Enk	Enkephalin
EOG	Elektrookulogramm
FA	Familienanamnese
FWIT	Farbe-Wort-Interferenz-Test (Stroop)
GABA	Gammaaminobutyric Acid
GAPDH	Glyceraldehyde-3-Phosphate-Dehydrogenase
GLT	Glutamat-Transporter-Protein
Glu	Glutamat
GPe/GPi	Globus pallidus-pars externa / interna
HA	Hausarzt
HAP, HIP	Huntingtin-associated-protein, Huntingtin-interacting-protein
HD	Huntington's Disease
HDCRG	Huntington Disease Collaborative Research Group
Htt	Huntingtin
IQ	Intelligenz Quotient
IST-70	Intelligenz-Struktur-Test
IT	Interesting Transcript
Kb	Kilobasen
M.	Morbus

MA	Manifestationsalter
MAT	Maternalität
MCST	Modified Card Sorting Test
Mio.	Millionen
MRT	Magnetresonanztomographie
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Test
n	Anzahl
NADPH-D	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat-Diaphorase
Nc	Nucleus caudatus
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NO	Nitric Oxide (Stickoxid)
NP-Typ	Neurologisch-psychiatrischer Manifestationstyp
N-Typ	Neurologischer Manifestationstyp
NPY	Neuropeptid Y
o.g.	oben genannt
PAT	Paternalität
PET	Positronenemissionstomographie
P-Typ	Psychiatrischer Manifestationstyp
s	Standardabweichung
S.	Seite
SCA	Spinocerebelläre Ataxie
SNc/SNr	Substantia nigra pars compacta / pars reticulata
SP	Substanz P
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
SS	Somatostatin
SSEP	Somatosensibel evozierte Potentiale
STN	Nucleus subthalamicus
Tab.	Tabelle
TH	Tyrosinhydroxylase
u.a.	unter anderem
UHDRS	Unified Huntington's Disease Rating Scale
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 EINLEITUNG

1.1 Die Huntington'sche Krankheit

„...The hereditary chorea, as I shall call it, is confined to certain and fortunately a few families, and has been transmitted to them, an heirloom from generations away back in the dim past. It is spoken of by those in whose veins the seeds of the disease are known to exist, with a kind of horror, and not at all alluded to except through dire necessity, when it is mentioned as 'that disorder'. It is attended generally by all the symptoms of common chorea, only in an aggravated degree hardly ever manifesting itself until adult or middle life, and then coming on gradually but surely, increasing by degrees, and often occupying years in its development, until the hapless sufferer is but a quivering wreck of his former self...”
(Huntington, 1872, S.320-321)

In seinem 1872 veröffentlichten Artikel „On Chorea“ beschrieb George Huntington Beobachtungen über ein Krankheitsbild, die er und weitere zwei Generationen von Ärzten in seiner Familie vor ihm in East Hampton (Long Island) gesammelt hatten. Dabei beinhalteten seine Ausführungen bereits damals wesentliche und teilweise bis heute gültige Eigenschaften dieser Form von Chorea:

- der Charakter einer dominanten Erbkrankheit
- das Auftreten ausschließlich im Erwachsenenalter
- die choreatischen und hyperkinetischen Manifestationen
- eine Tendenz zu Geisteskrankheit und Suizid
- das schwere und unnachgiebige Fortschreiten von Invalidität.

Schon bald gewann er damit internationale Aufmerksamkeit und sein Name wurde im folgenden mit der Krankheit fest in Verbindung gebracht: Geschätzt wurden die Klarheit, Kürze und Verständlichkeit seiner Darstellung; es war der erste vollständige Entwurf einer eigenständigen Krankheitsentität in Abgrenzung zu anderen Choreaformen.

Jedoch hatten sich bereits vorher schon einige Autoren mit der Erkrankung auseinandergesetzt: u.a. hatte der Engländer Elliotson 1832 die chronische Erwachsenenchorea und deren hereditären Charakter erwähnt, Charles Oscar Waters (S.312)

lieferte 1842 eine detaillierte Beschreibung, ebenso 1846 Charles Gorman (S.218) und 1863 Irving Lyon (S.289-290; Hayden, 1981, S.6-7; Harper, 1996, S.10-11). Unabhängig davon schrieb der Norweger Johan Christian Lund 1860 (S.137; Hayden, 1981, S.6) einen auf gleichen Beobachtungen beruhenden medizinischen Bericht über betroffene Familien in der Region Saetersdal; dieser fand jedoch aufgrund der sprachlichen Barriere erst sehr viel später über die Landesgrenzen hinaus Beachtung.

Konkrete Angaben zur Huntington'schen Krankheit (engl. Huntington's Disease – HD; Synonyme: Chorea Huntington, vererbte Chorea, chronische Chorea, Chorea major, erblicher Veitstanz) aus der Zeit vor dem 19. Jahrhundert lassen sich leider nicht finden. Chorearten und –ursachen wurden nicht nach heutigem Verständnis differenziert. Wesentlich dafür mag sein, dass aus einem grundsätzlich anderen Weltbild heraus Symptome dieser Krankheit eher mystisch verklärt und dämonisiert wurden.

Der Begriff Chorea stammt aus dem Griechischen („choreia“) und meint übersetzt „der Tanz“. Im 16. Jahrhundert klassifizierte Paracelsus den Begriff und verwendete ihn gleichzeitig als erster, um eine Krankheit des Zentralen Nervensystems (Goetz et al, 2001, S.331) zu bezeichnen.

Im 17. Jahrhundert beschrieb schließlich Thomas Sydenham präzise die juvenile Chorea, welche er ebenfalls Veitstanz nannte und somit zur begrifflichen Verwirrung beitrug. Heute ist die Sydenham Chorea auch als Chorea minor, und der Veitstanz als Chorea major bekannt. Zwischenzeitlich existierte mangels nosologischer Klarheit und Einigung eine wahre Flut an Synonymen für Bewegungsstörungen.

Ein detaillierter Einblick in die medizinhistorischen Hintergründe lässt sich bei Gries (1987, S.3-7) finden; darüber hinaus sei auf Hayden (1981, S.1-12) verwiesen.

Die HD ist eine autosomal dominant vererbte degenerative Erkrankung des Zentralen Nervensystems. Charakteristisch ist der progrediente Verlauf mit unwillkürlichen choreatischen Hyperkinesen, psychiatrischen Veränderungen und kognitiven Beeinträchtigungen bis hin zu dementiellem Abbau. Die Penetranz ist vollständig.

Epidemiologische Studien belegen ein weltweites Vorkommen. Aufgrund des dominanten Erbgangs lässt sich durch die Familienforschung die Krankheit relativ leicht zurückverfolgen. Dies führte lange Zeit zu der Ansicht, dass der Ursprung der HD in Nordwesteuropa läge (Hayden, 1981, S.28-29), und durch Emigrationswellen und Seehandel Verbreitung in den verschiedensten Teilen der Erde fand; nach Kenntnis der molekulargenetischen

Zusammenhänge und unabhängigen Berichten über HD-Vorkommen aus aller Welt ist diese Theorie jedoch nicht mehr tragbar. Entgegen der früheren Annahme, dass die Rate der Neumutationen weniger als 0,1% (Shaw und Caro, 1982, S.161) beträgt, schätzen neuere Studien nach Kenntnis des HD-Gens den Anteil der Neumutationen wesentlich höher, auf ca. 3% (Kremer et al., 1994, S.1401), ein. Die Prävalenz der HD wird in Europa (mit regionalen Unterschieden) auf ca. 4-10/100 000 Einwohner geschätzt (Harper, 1996, S.216).

Das Krankheitsbild ist sehr vielseitig und variiert bisweilen erheblich in der Ausprägung von o.g. Symptomen, wodurch Fehldiagnosen nicht selten sind und die exakte Diagnosestellung zeitlich sehr hinausgezögert werden kann. Neben Klinik und genetischer Testung kommt der positiven Familienanamnese bzw. Stammbaumsforschung eine große Bedeutung zu.

Differentialdiagnostisch kommen sämtliche Choreaarten und Bewegungsstörungen anderer Genese in Betracht. Shoulson (1986, S.1258-1267) listet mehr als 140 verschiedene - wenn auch oft mehr als seltene - Ursachen für choreatische Bewegungsstörungen auf. Die häufigeren vererbaren sind neben der HD die Benigne Hereditäre Chorea, Neuroankanthozytose, Paroxysmale Choreoathetose, Morbus Wilson, Neuronale Lipofuszinose, Dentato-Rubro-Pallido-Luysinische Atrophie, Spinozerebelläre Ataxien; nicht-hereditär sind die Chorea Sydenham, Schwangerschafts- und senile Chorea, Basalganglieninfarkte, Tardive Dyskinesien, Systemischer Lupus Erythematodes, Thyreotoxikose, Creutzfeld-Jakob-Krankheit, Medikamenten und Alkohol induzierte Chorea. Wichtig sind M. Parkinson und M. Alzheimer abzugrenzen. Eine Reihe psychiatrischer Erkrankungen sind auszuschließen, besonders Depressionen, Psychosen, Schizophrenien und v.a. auch Demenzen anderer Genese.

Auch die Bestimmung des exakten Manifestationsalters ist aufgrund der Vielseitigkeit der Symptome und häufig vorausgehenden subtilen unspezifischen psychischen Veränderungen oft schwierig. In Übereinstimmung stützt man sich daher auf den Zeitpunkt des Auftretens erster deutlicher neurologischer/psychiatrischer Auffälligkeiten mit bleibender Abweichung vom vorher normalen Zustand, so dass in der Literatur das durchschnittliche Manifestationsalter mit 35-42 Jahre beschrieben wird (Martin, 1984, S.1060).

In ungefähr 3% der Fälle (Martin, 1984, S.1060) besteht eine Manifestation der Symptome zwischen dem 2. und 20. Lebensjahr, was als Frühmanifestation bezeichnet wird. Im Gegensatz zur adulten Form der HD überwiegen bei einem Teil dieser Patienten, bei der sogenannten „Westphal-Variante“, der intellektuelle Abbau, epileptische Anfallsleiden und

früh persistierende Rigidität. In der Mehrzahl der Fälle wird das HD-Gen durch den Vater, d.h. paternal übertragen. Der Verlauf ist rasch progredient mit schlechter Prognose.

Dahingegen wird ein Krankheitsausbruch nach dem 50. Lebensjahr als Spätmanifestation definiert. Dies trifft in 10-25% (Myers et al., 1983, S.208; Kremer et al., 1993, S.991) zu. In diesen Fällen ist der Krankheitsverlauf eher leichter; die Bewegungsstörungen ähneln der adulten HD-Form, können aber über mehr als 20 Jahre fortbestehen (Myers et al., 1985b, S.530-534). Kognitive Beeinträchtigungen sind weniger ausgeprägt (Martin, 1984, S.1061) bzw. kann die Demenz sogar ganz fehlen (Britton et al., 1995, S.446). Überwiegend wird das HD-Gen maternal, d.h. durch die Mutter übertragen (Myers et al., 1983, S.208; Martin, 1984, S.1061), allerdings berufen sich andere Autoren auf Studien mit von beiden Elternteilen gleich häufiger Transmission.

Nach Pericak-Vance et al. (1983, S.4959) variiert das Manifestationsalter innerhalb einer erkrankten Familie nicht so deutlich wie zwischen verschiedenen Sippen. Dabei bestehen größere Parallelen bei Verwandten ersten Grades als bei zweitem oder drittem Grad. Dies legt die Vermutung nahe, dass zusätzliche Gene die Expression des HD-Gens modifizieren (Martin, 1984, S.1061). Studien an monozygoten Zwillingspaaren ergaben eine hohe Konkordanz bezüglich des Manifestationsalters, jedoch geht man davon aus, dass auch Umweltfaktoren einen entscheidenden Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben. Unerheblich ist das Geschlecht der betroffenen Person auf Krankheitsbeginn oder Ausmaß/Art der Symptomatik, im Gegensatz zum Geschlecht des Gen übertragenden Elternteils: bei paternalen Transmission ist häufiger ein früheres Manifestationsalter in der folgenden Generation zu beobachten. Dieses Phänomen wird auch als Antizipation bezeichnet (Myers et al., 1982, S.487). Bereits erwähnt wurden die Fälle mit juveniler Chorea bzw. Frühmanifestation, bei denen das HD-Gen vorwiegend vom Vater übertragen wurde. Nachkommen männlicher Patienten mit juveniler Chorea wiederum haben ein erhöhtes Risiko, ebenfalls an der juvenilen Choreaform zu erkranken.

Auch für das Sterbealter ist die Transmissionsart von Bedeutung: Nachkommen von väterlichen Genträgern sterben signifikant früher als bei maternalen Transmission (Bird et al., 1974, S.259).

Zur Diagnosefindung und Verlaufsbeurteilung eignen sich neben Klinik und Familienanamnese eine Reihe von bildgebenden und elektrophysiologischen Verfahren; Bestätigung liefert molekulargenetisch die DNA-Analyse, die allerdings nur nach sorgfältiger

Absprache, Aufklärung und Beratung von Patient und Familie durchgeführt werden sollte. Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) zeigen strukturelle, volumetrische und quantitative Veränderungen, wie z.B. Atrophie von Kortex und Striatum. Letztere lässt sich z.B. mit Hilfe des Bicaudatum-Indexes (FH/CC) messen: Man bestimmt den Quotienten aus größtem Abstand der Vorderhörner der Seitenventrikel (FH) und kleinster Distanz zwischen beiden Caudatumköpfen (CC), analog kann auch der Quotient aus CC und biparietalem Schäeldurchmesser (OT), CC/OT, gemessen werden. FH/CC-Werte unter 1,8 gelten als pathologisch. Bei den somatosensibel evozierten Potentialen (SSEP) sind Amplitudenminderungen, bei den motorisch evozierten Potenzialen zentral motorische Latenzverlängerungen sowie eine Verlängerung der zentralen Überleitungszeit zu erkennen; im Elektrookulogramm (EOG) imponieren früh verlangsamte Willkürsakkaden (zuerst vertikale, dann horizontale Blickrichtung) und deutliche Verlangsamung von optokinetischem Nystagmus.

Gegenstand ausführlicher Studien sind zudem PET- (Positronenemissionstomographie) und SPECT- (Single-Photon-Emissions-Computertomographie) Untersuchungen. Sie erlauben Rückschlüsse auf zerebralen Blutfluss, Sauerstoff- und Glucosestoffwechsel sowie Neurotransmitter- und Neurorezeptorsysteme. Auffällig ist bei der HD ein Glucosehypometabolismus in Striatum (Kuhl et al., 1982, S.430) und Kortex, insbesondere frontal, frontoparietal und temporo-okzipital (Kuwert et al., 1990, S.1405-1423). Diese Beobachtungen lassen sich bereits in Frühstadien und vor manifesten CT-Alterationen nachvollziehen (Garnett et al., 1984, S.233; Hayden et al., 1986, S.889; Kuhl et al., 1984, S.119-124). Weiterhin konnte festgestellt werden, dass Glucosehypometabolismus in Putamen und Nucleus caudatus eng mit dem Grad von Hyperkinesen und kognitiven Defiziten korreliert (Young et al., 1986, S.300-302; Berent et al., 1988, S.543-544).

Weniger in der Routinediagnostik als eher im Rahmen umfangreicher Studien kommt die funktionelle Kernspintomographie (fMRT) zum Einsatz. Basierend auf dem sogenannten BOLD-Kontrast („blood oxygenation level dependent“) werden unter Verwendung unterschiedlichster Stimulationsarten und -verfahren die lokalen Veränderungen neuronaler Erregungszustände erfasst und indirekt in Form von Aktivierungslandkarten dargestellt (Lautenbacher und Gauggel, 2004, S.99). Auf diese Weise wird ein nichtinvasiver Einblick in die Arbeitsprozesse des lebenden Gehirns möglich. Zu erwähnen sei hier auch die MR-Spektroskopie, die eine Bildgebung aufgrund biochemischer Vorgänge liefert.

1.2 Neuropathologische, neurochemische und neurobiologische Aspekte

Makroskopisch imponiert bei der Huntington'schen Krankheit eine generalisierte Atrophie von Basalganglien (besonders Nucleus caudatus (Nc), Putamen und Globus pallidus) und zerebralem Kortex, aber auch thalamische und subthalamische Kerngebiete können betroffen sein. Es resultiert eine Dilatation der Seitenventrikel, Verschmälerung der Gyri und Erweiterung der Sulci. Die ersten Veränderungen werden in den medialen paraventriculären Anteilen des Nucleus caudatus, im Nc-Schwanz und im dorsalen Putamen beschrieben (Vonsattel et al., 1985, S.559). Die höhere Pigmentierung der Substantia nigra weist auf atrophische Veränderungen hin, und zwar ausgeprägter in der Pars reticulata als in der Pars compacta (Bird, 1979, S.357). Der Untergang verschiedener Bereiche im Hypothalamus vermag zahlreiche hormonelle Regulationsstörungen nach sich zu ziehen. In fortgeschrittenen Stadien kann das Gehirn bis zu 20-30% seines Gewichts eingebüßt haben (Martin und Gusella, 1986, S.1268). Mikroskopisch ist die Neuropathologie charakterisiert durch Neuronenverlust, reaktive Gliose und intraneuronale Proteinaggregate.

Martin und Gusella (1986, S.1268) gehen von einem programmierten vorzeitigen Untergang selektiver Nervenzellen aus. Dieser Mechanismus der Apoptose ist gekennzeichnet durch proteolytische Vorgänge, bei denen Zellbestandteile nacheinander abgebaut werden und die Zelle schrumpft. Charakteristisch gespaltene DNA-Fragmente konnten im Striatum von HD-Patienten nachgewiesen werden (Dragunow et al., 1995, S.1054).

Während die Atrophie fortschreitet, kommt es zu einer Vermehrung von Astrogliazellen. Allerdings ist dieser Vorgang vorwiegend im Striatum und weniger im Globus pallidus zu finden, und fehlt sogar ganz im Kortex (Martin und Gusella, 1986, S.1268).

Nach Vonsattel et al. (1985, S.559) vollzieht sich die Entwicklung von neuropathologischen Veränderungen im zeitlichen Abstand nach den klinischen Veränderungen. In post-mortem Studien wurde jeweils die Schwere der neurodegenerativen Zeichen mit dem klinischen Stadium der Person korreliert. Dabei wurde der Atrophiegrad nach makroskopischen und mikroskopischen Kriterien auf einer Skala von 0-4 bewertet, wobei mit 0 keine feststellbaren und mit 4 ausgedehnte Defekte (u.a. 95% Neuronenverlust im Nc) definiert wurden. Obwohl der Grad meistens bei 2-3 lag und adäquat mit dem klinischen Stadium in Einklang zu bringen war, gab es ebenfalls Patienten mit deutlicher Klinik ohne jegliches neuropathologisches Korrelat. Allerdings bestand nur eine leichte Korrelation zwischen Atrophiegrad und

Krankheitsdauer bis zum Tod, während die Korrelation zwischen Atrophiegrad und rückwirkend erfasstem Manifestationsalter wiederum sehr hoch war, im Sinne von früher Manifestation mit ausgeprägterer Beeinträchtigung. Nach MacDonald et al. (2003, S.9) beginnen die neurologischen Bewegungsstörungen, wenn etwa 30% der Neurone im Striatum verloren sind und der Rest dysfunktional ist.

Entgegen früherer Annahmen, dass die Gliavermehrung als Reaktion auf den neuronalen Zelluntergang zu bewerten ist, gehen Hedreen und Folstein (1995, S.107) davon aus, dass sie zum Zelltod beiträgt und daher bereits vor Neuronendegeneration bzw. auch vor Krankheitsbeginn vorhanden ist.

Weitere Beobachtungen beschreiben eine variable Eisenvermehrung in Striatum und Pallidum, welche allerdings nicht spezifisch für die HD ist und u.a. auch bei Patienten mit M. Parkinson, M. Pick oder seniler Demenz auftauchen kann (Hayden, 1981; S.95).

Im normalen humanen Striatum konnten durch Färbetechniken und verschiedene andere Verfahren fünf Arten von Neuronen anhand von Größe, dendritischer Verzweigung und Dornen sowie axonalem Verlauf identifiziert werden. Dies sind: mittelgroße bedornte (Typ 1) und kaum bedornte (Typ 2), unbedornte mittelgroße und große Neuronen und kleine Neuronen mit variabler dendritischer Morphologie. Von diesen sind die mittelgroßen bedornten Zellen weitaus am häufigsten und machen etwa 80% aller striatalen Neurone aus. Beobachtungen ergaben, dass dieser Neuronentyp am frühesten und schwersten beeinträchtigt ist. Dabei zeigten sich Windungen, neue Ausknospungen und Verzweigungen der Dendriten, was zugleich das Vorhandensein von präterminalen zellulären Regenerationsversuchen nahe legt (Martin und Gusella, 1986, S.1268).

Eine neuere Klassifikation fokussiert nicht so sehr diese eher deskriptive Morphologie, sondern funktionelle und neurochemische Zusammenhänge. Somit werden zum einen drei Typen von intrinsischen Interneuronen (10%) und zum anderen vier verschiedene Typen von Projektionsneuronen (90%) unterschieden, die zwar alle unterschiedliche Zielkernegebiete haben, aber über zahlreiche Synapsen miteinander in Verbindung stehen. Die lokalen striatalen Interneurone (kleine, mittelgroße und große unbedornte Neurone) enthalten entweder Acetylcholin, Somatostatin, NADPH-Diaphorase oder Neuropeptid Y. Die Projektionsneurone (mittelgroße und große bedornte Neurone) führen zur Substantia nigra und zum Globus pallidus. Betrachtet man die Projektionen im einzelnen, so finden sich in den Verbindungen zum externen Segment des Globus pallidus neben GABA (gamma-aminobutyric acid) hohe Konzentrationen an Enkephalinen und in denen zum inneren

Segment zudem zahlreich Substanz P und Dynorphin. Efferenzen zur Pars reticulata der Substantia nigra enthalten GABA und Substanz P. Bei der HD sind vorwiegend GABAerge und damit inhibitorisch wirksame Projektionsneurone im Striatum vom Untergang betroffen, was eine quantitative GABA-Verminderung zur Folge hat.

Im Striatum konvergieren eine Reihe von Projektionen aus zerebralem Kortex, Thalamus und Hirnstamm, dazu dopaminerge Projektionen von der Pars compacta der Substantia nigra und noradrenerge von Locus coeruleus und serotonerge Projektionen von Raphekernen. Efferenzen des Striatum selbst führen zur Pars reticulata der Substantia nigra und zu innerem und äußerem Segment des Globus pallidus. Dabei können die Pars reticulata der Substantia nigra (SNr) und das innere Segment des Globus pallidus (GPi) funktionell und entwicklungsgeschichtlich als Einheit betrachtet werden, so dass sie strukturell und chemisch identisch sind. Das innere Segment des Globus pallidus überträgt zu ventroanteriorem und ventrolateralem Thalamus, von dort besteht Verbindung zum Kortex; dies schließt die motorische Kontrollschleife des extrapyramidalen Systems. Dabei ordnet man im Striatum die motorische Zone vorwiegend dem Putamen zu, die assoziative dem Nucleus caudatus und die limbische Zone dem Nucleus accumbens, welcher ein Teil des Caudatumkopfes ist. Diese Verschaltungen sind kein absolut geschlossenes System, sondern stehen mit einigen anderen Regionen wie Hirnstamm, Hypothalamus und limbischem System in Verbindung und werden durch diese moduliert.

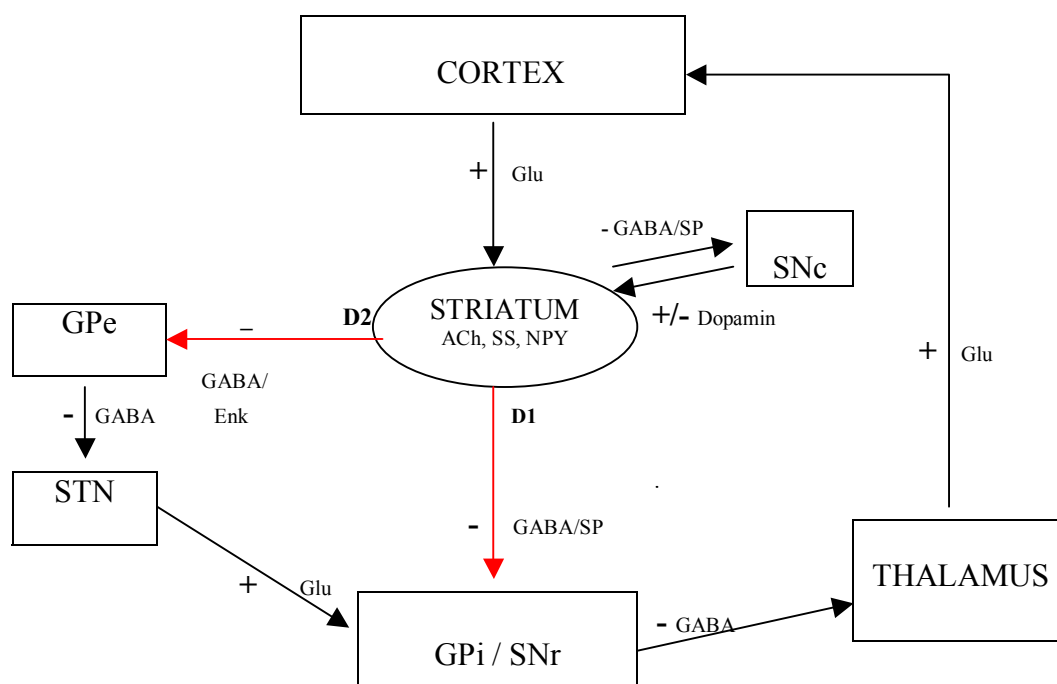
Das exzitatorisch wirksame Glutamat ist dabei der Neurotransmitter des corticostriatalen Systems. Wie bereits erwähnt verfügt das Striatum selbst über mehrere Transmitter und Neuromodulatoren, die dann jeweils verschiedenen Zelltypen zugeordnet werden können.

Im Zuge detaillierter neurochemischer Analysen an Hirngewebe von an HD verstorbenen Patienten wurde die selektive Degeneration der chemisch definierten neuronalen Systeme demonstriert: des striatalen cholinergen intrinsischen, des striatonigralen GABAergen und des striatalen peptidergen Systems mit relativem Aussparen anderer Systeme wie z.B. des nigrostriatalen (Sanberg und Coyle, 1984, S.39; Ferrante et al., 1985, S.561-563; Ferrante et al., 1987, S.162). Dabei zeigte sich eine bestimmte zeitliche Reihenfolge, innerhalb derer die verschiedenen Systeme untergehen (Reiner et al., 1988, S.5733). Als erstes sind die striatalen Substanz-P-haltigen Projektionsneurone zur Pars compacta der Substantia nigra (SNc) betroffen (Hedreen und Folstein, 1995, S.105), gefolgt von enkephalinerger Projektionen zum externen Segment des Globus pallidus, und mit zeitlicher Latenz schließlich Substanz-P-

haltige Neurone zum internen Segment des Globus pallidus und zur Pars reticulata der Substantia nigra. Interneurone sind insgesamt weniger betroffen: die GABA-haltigen erst sehr spät und Acetylcholin-haltige nur funktionell. Kowall et al. (1987, S.27) beschrieben sogar, dass der Prozentanteil von Neuronen, die Somatostatin, Neuropeptid Y und das Enzym NADPH-Diaphorase (morphologisch unbedornte striatale Interneurone) enthalten, von 2% auf bis zu 30% in fortgeschrittenen HD-Fällen ansteigt. Unbeschadet bleibt darüber hinaus das dopaminerge nigrostriatale System.

Betrachtet man die cortical-subcorticalen neuronalen Verschaltungen zum Verständnis des klinischen Bildes der HD genauer, so finden sich ein direkter und ein indirekter Weg vom Striatum zu Substantia nigra und Globus pallidus.

Abb.1: Cortico-subcorticaler Schaltkreis. Modifiziert nach Martin und Gusella (1986, S.1269).



+: exzitatorisch, -: inhibitorisch, ACh: Acetylcholin, Enk: Enkephalin, GABA: Gammaaminobutyric Acid, GPe: Globus pallidus–externes Segment, GPi: Globus pallidus-internes Segment, Glu: Glutamat, NPY: Neuropeptid Y, SNc: Substantia nigra pars compacta, SNr: Substantia nigra pars reticulata, SP: Substanz P, SS: Somatostatin, STN: Nucleus subthalamicus. **→** : Beeinträchtigung des Pfades

In Ruhe sind die striatalen Efferenzen physiologisch inaktiv, während GPi/SNr-GABAerge Neurone aktiv sind (Gerfen, 1992, S.133).

Ziel dieses Schaltkreises ist es, die corticalen Impulse in balancierter antagonistischer Weise mittels des direkten Pfades zu amplifizieren, während störende unwichtige Informationen über den indirekten Weg unterdrückt werden sollen. Beim indirekten Weg ist zwischen externem Segment des Globus pallidus (GPe) und GPi/SNr der Nucleus subthalamicus zwischengeschaltet. Degenerieren die inhibitorischen GABA-Enkephalin haltigen Neurone zum GPe, verstärkt sich die Hemmung auf den Nucleus subthalamicus (STN), GPi/SNr werden weniger stimuliert und daraus folgend der Thalamus wiederum weniger gehemmt. Aus der gesteigerten Aktivität der thalamocorticalen Projektionen resultieren die choreatischen Hyperkinesen. Diese indirekte Schleife ist nun bei der HD früh im Krankheitsverlauf beeinträchtigt. Der direkte Weg mit Affektion der inhibitorischen GABA-Substanz-P-haltigen Projektionen zu GPi/SNr führt zur stärkeren Hemmung des Thalamus und damit zu Rigidität und Bradykinesie (Reiner et al., 1988, S.5733; Albin et al., 1989, S.369; Gerfen, 1992, S.135).

Tatsächlich konnten in Abhängigkeit der vorherrschenden Klinik unterschiedliche quantitative Transmitterveränderungen gefunden werden. So war z.B. bei choreatischen Patienten der GABA-Gehalt im GPe stärker vermindert als im GPi verglichen mit rigiden Patienten (Storey und Beal, 1993, S.1210).

Darüber hinaus degenerieren früh die inhibitorischen Projektionen zur SNc (Hedreen und Folstein, 1995, S.105), was zu einer gesteigerten Stimulation der dopaminergen nigrostriatalen Neurone führt. Üblicherweise modifizieren diese (und unterliegen gleichfalls der striatalen GABAergen Kontrolle) die striatalen Efferenzen über zwei verschiedene Rezeptoren, und zwar exzitatorisch über D1-Rezeptoren an GABA-Substanz-P-Neuronen und inhibitorisch über D2-Rezeptoren an GABA-Enkephalin-Neuronen. Bei Überaktivität dieser nigrostriatalen Projektionen resultiert nun über D2 eine herabgesetzte Aktivität der GABA-Enkephalin haltigen Neuronen im Vergleich zur über D1 erhöhten Aktivität der GABA-Substanz-P haltigen Nervenzellen (mit folgender ungebremster Hemmung von GPi/SNr), was der Auswirkung eines beeinträchtigten indirekten Pfades gleicht. Turjanski et al. (1995, S.690) beobachteten, dass sowohl D1- als auch D2- Rezeptorbindungsstellen bei Patienten unabhängig ob mit Chorea oder Rigidität vermindert waren; jedoch zeigten rigide Patienten einen größeren Verlust (Harper, 1996, S.337).

1.3 Transmitterimbilancen

Neben diesen Erkenntnissen konnten im Striatum mehr als 30 verschiedene Transmitter identifiziert werden. Dies hat ausgiebig zur Erforschung der Korrelation von untergehendem Neuronentyp zu vorherrschendem neuronalem Überträgerstoff angeregt. Tatsächlich konnte neben o.g. GABA-Beeinträchtigung eine Reihe von pathologischen Konzentrationen von Transmittern, Enzymen und Rezeptorstrukturen bei Huntington-Patienten demonstriert werden. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der veränderten Konzentrationen:

Tab.1: Veränderte Neurotransmitterkonzentrationen nach Martin und Gusella (1986, S.1269)

Neurotransmitter	Striatum	Globus pallidus	Substantia nigra
GABA	↓	↓	↓
Acetylcholin	↓	unverändert	unverändert
Dopamin	unverändert oder ↑	unverändert oder ↑	unverändert oder ↑
Substanz P	unverändert oder ↓	↓	↓
Met-enkephalin	unverändert	↓	↓
Dynorphin	↓	↓	↓
Somatostatin	↑	↑ oder unverändert	unverändert
Neuropeptid Y	↑	unverändert	unverändert
Cholezystokinin	unverändert	↓	↓
Vasoaktives intestinales Polypeptid	unverändert	unverändert	unverändert

↑ : erhöht ; ↓ : erniedrigt

Andere gefundene Neuromodulatoren sind u.a. Aspartat, LANT-6 (Lys-Asn-Neurotensin) und Cannabinoid.

Als eine der Hauptveränderungen im zerebralen HD-Gewebe wird der Verlust GABA enthaltender Neurone angesehen. Verschiedene Studien fanden in post mortem Studien bei HD-Patienten eine zu mehr als 70% herabgesetzte Aktivität der Glutamatdecarboxylase (ein Enzym der GABA-Synthese) im Striatum und zu 60% in Substantia nigra, Putamen und Globus pallidus (Bird und Iversen, 1974, S.468; Martin und Gusella, 1986, S.1270). Unverändert scheint sie im Cortex zu sein (Bird, 1980, S.533). Ebenfalls sind die GABA-

Rezeptoren reduziert (Bird, 1980, S.533). Versuche, den GABA-Mangel therapeutisch durch u.a. Baclofen, Isoniazid oder Valproat auszugleichen, schlugen fehl.

Daneben ist die Aktivität von Cholinacetyltransferase im Striatum bei Huntington Patienten um die Hälfte reduziert (Bird and Iversen, 1974, S.470). Jedoch scheinen diese Alterationen eher den anderen neurochemischen Veränderungen nachgeordnet und nicht zwangsläufig mit dem klinischen Bild verbunden zu sein. Trotzdem ist man der Meinung, dass das Ungleichgewicht zwischen Dopamin- und AcetylcholinKonzentration wesentlich zur Klinik der Chorea beiträgt. Therapeutische Versuche mit dem Cholinesterasehemmer Physostigmin erwiesen sich als ineffektiv.

Besondere Aufmerksamkeit wurden den Neuropeptiden und ihrem modulatorischen Einfluss auf die motorische Kontrolle zugewandt. Substanz P, ein exzitatorischer Neurotransmitter, findet sich in seiner höchsten Konzentration in der Substantia nigra und ist bei Huntington-Patienten spezifisch in den striatopallidalen (zu GPi) und striatonigralen (zu SNr) Projektionen erniedrigt (Martin et al., 1984, S.1064; Bird et al., 1980, S.540; Emson et al., 1980, S.147; Cramer et al., 1981, S.185), nicht aber in anderen ZNS-Regionen oder im Liquor cerebrospinalis. Die Enkephaline sind analog reduziert v.a. im GPe und auch in GPi, SNr und SNc.

Besonders die Entdeckung des Dopaminmangels in den nigrostriatalen Projektionen bei Parkinson-Patienten und die Möglichkeit, durch medikamentöse Gabe von L-Dopa ihre Symptome effektiv verbessern zu können, lenkte die Aufmerksamkeit auf das Dopamin und sein synthetisierendes Enzym Tyrosinhydroxylase (TH) auch bei Huntington-Patienten. Wie bereits beschrieben, konnte demonstriert werden, dass bei der HD gerade die nigrostriatalen Bahnen nicht betroffen und sogar durch den Verlust der inhibitorischen GABA-haltigen Neurone darüber hinaus enthemmt werden; daher ist insgesamt eher ein relativer Dopaminüberschuss die Folge. Therapeutisch versuchte man, sich antidopaminerge Substanzen zur Behandlung der Chorea zu Nutzen zu machen. In diesem Sinne kommen Dopaminrezeptorblocker wie Tiaprid und Sulpirid, und die Phenothiazine Chlorpromazin und Thioridazin oder das Butyrophenon Haloperidol zum Einsatz, genauso wie die Dopaminwiederaufnahmehemmer Reserpin oder Tetrabenazine.

Nicht nur Transmitterungleichgewichte, sondern auch Störungen in Rezeptorstruktur, -funktion sowie –dichte beeinflussen die Pathogenese der HD. Wie bereits erwähnt, wird eine

Abnahme der D1- und D2-Rezeptoren beschrieben, was als downregulatorische Maßnahme im Hinblick auf die enthemmten nigrostriatalen Projektionen gewertet wird. Während lange die Untersuchungen zu neurochemischen Veränderungen allein auf post-mortem Studien und histochemischen Verfahren basieren mussten, stellen heute moderne bildgebende Verfahren sensitive Alternativen dar, um bereits präklinisch striatale Dysfunktionen aufzudecken.

Der exzitatorische Neurotransmitter Glutamat zeigte keine Konzentrationsveränderungen (Sanberg et al., 1981b, S.463) in post-mortem Studien, im Gegensatz zu nachweisbar erhöhtem Gehalt im Liquor bei lebenden HD-Patienten (Perry und Hansen, 1990, S.20-24). Schließlich konnten in-vivo mittels Magnetresonanz-Spektroskopie striatal erhöhte Glutamatkonzentrationen gemessen werden (Tayler-Robinson et al., 1996, S.167).

Somatostatin, sowie auch das ZNS spezifische Neuropeptid Y, ist in weiten Teilen des menschlichen Gehirns verbreitet, darunter auch im zerebralen Kortex und in den Basalganglien. Martin et al. (1984, S.1065) berichten von drei- bis fünffach erhöhten Somatostatinkonzentrationen in Nucleus caudatus, Putamen und Globus pallidus bei an HD verstorbenen Patienten, wohingegen in anderen zerebralen Regionen keine signifikanten Erhöhungen gefunden wurden. Wie schon erwähnt, bleiben die striatalen Interneurone weitgehend unangetastet vom selektiven Neuronenuntergang (Kowall et al., 1987, S. 26), insbesondere, wenn sie das offenbar neuroprotektive Enzym Nikotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat-Diaphorase (NADPH-D) enthalten. Dies führte zu Überlegungen, ob die pathologische Klinik mitunter auf die erhöhten Konzentrationen von Somatostatin und Neuropeptid Y zurückzuführen sei. Für diese Hypothese spricht eindeutig die Tatsache, dass Somatostatin tierexperimentell dopaminerge Reaktionen hervorruft, Dopaminfreisetzung und -umsatz gesteigert werden und damit zu den motorischen Störungen beiträgt.

Neuropeptidimbilanzen therapeutisch angehen zu wollen, erweist sich als schwierig, da sie die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren, und die Interaktion mit Rezeptorbindungsstellen im Putamen problematisch ist. Wenig Erfolg versprechende Versuche, die Somatostatinkonzentration selektiv zu senken, wurden nichts desto trotz mit Cysteamin durchgeführt.

1.4 Exzitotoxizität und oxidativer Stress

Obwohl der exakte Mechanismus, wie es zum Zelltod bei neurodegenerativen Erkrankungen kommt, noch nicht aufgeklärt ist, ist man der übereinstimmenden Meinung, dass der möglichen toxischen Wirkung von exzitatorischen Neurotransmittern (Exzitotoxizität) eine entscheidende Rolle zukommt. Physiologischerweise werden die exzitatorischen Aminosäuren möglichst schnell wieder inaktiviert oder aus dem synaptischen Spalt entfernt.

Verschiedene Glutamat-Rezeptortypen konnten identifiziert werden, über die exzitatorische Transmitter ihren Wirkmechanismus und somit auch im pathologischen Fall Toxizität entfalten können: N-methyl-D-aspartat- (NMDA-), Kainat- und AMPA- (alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisooxazole-propionic-acid) Rezeptoren mit eigenem Ionenkanal, und der Quisqualat-Rezeptor, der mittels Signaltransduktion Informationen überträgt. Glutamat ist an allen Rezeptortypen wirksam.

Die Hypothese der Exzitotoxizität resultiert daher, dass intrastriatale Injektionen von exzitatorischen Aminosäureanaloga die neurochemische und histologische Pathologie sowie die Bewegungsstörungen von HD in Tierexperimenten reproduzieren konnten. Als Konsequenz folgerte man, dass die Dysfunktion von exzitatorischer Aminosäurenneurotransmission die selektive neuronale Degeneration von HD hervorrufen könnte (Sanberg und Coyle, 1984, S.1).

Bei der Verwendung von Kainsäure (über Kainat-Rezeptor) wurde bei Ratten beobachtet, dass der Untergang solche GABAerge und cholinerge Neurone betraf, die ihren Zellkörper im Striatum hatten und andere aussparte, deren Axone ebendort nur endeten (Coyle und Schwarcz, 1976, S.244-246). Jedoch gingen bei diesem Modell auch NADPH-D haltige Interneurone zugrunde, die ja bei der HD auffälligerweise ausgespart sind. Mittels dem Tryptophanmetaboliten Quinolinsäure, einem NMDA-Rezeptor-Agonisten, wurden sie nur wenig angegriffen (Beal et al., 1986, S.168). Allerdings liegen die endogenen Quinolinsäure-Konzentrationen im HD-Gehirn im Normbereich, was nicht von der Annahme abhält, dass die für die HD typische Exzitotoxizität hauptsächlich über den NMDA-Rezeptor vermittelt wird. Cross et al. (1986, S.200) postulierten, dass die Neurotoxizität von Glutamat erhöht sein könnte, wenn die präsynaptische Wiederaufnahme gestört ist. Diese Annahme würde von der Tatsache unterstützt, dass die intrastriatale Injektion von Glutamat im Tierversuch keine Neurotoxizität erzeugte, weil dort möglicherweise eine intakte Neutralisierung eine Akkumulation von Glutamat ausschließen würde. Tatsächlich konnte in post-mortem Gewebe

eine Verminderung des wichtigsten Glutamat-Transporter-Proteins (GLT 1) nachgewiesen werden (Arzberger et al., 1997, S.440-454).

Das Gehirn bezieht den Hauptanteil seiner benötigten Energie aus dem oxidativen Metabolismus der mitochondrialen Atmungskette. Dabei fallen als Nebenprodukte eine Reihe an freien Sauerstoffradikalen an, welche Proteine, Nukleinsäuren und Lipidmembranen angreifen und somit das normale Funktionieren der Zelle stören.

Durch Aktivierung des NMDA-Rezeptor strömt Calcium in die Zelle, infolgedessen eine Reihe von Enzymen wie Endonukleasen, Phospholipasen und Proteasen aktiviert werden. Stickoxid (NO: nitric oxide) und andere freie Radikale entstehen, die in der Summe die mitochondriale Zellatmung durch Oxidation schädigen und somit den Zellstoffwechsel bis hin zum Zelltod beeinträchtigen. Mitochondriale Dysfunktion erhöht die zelluläre Empfindlichkeit für die durch den NMDA-Rezeptor vermittelte Exzitotoxizität (Beal, 1992, S.119) und steigert nach Art eines Circulus vitiosus die Produktion von zytotoxischen freien Radikalen. Diese erleichtern wiederum die Ausschüttung von Glutamat und verhindern dessen Wiederaufnahme und Inaktivierung (Coyle und Puttfarcken, 1993, S.689-695). In den geschädigten Neuronen wird die oxidative Phosphorylierung behindert, wodurch die ATP-Produktion abnimmt. Die membranständige Natrium/Kalium-ATPase wird durch die fehlende zelluläre Energiebereitstellung in ihrer Aktivität eingeschränkt und kann das Ruhepotential nicht mehr aufrecht erhalten.

Bei dieser nun erleichterten Depolarisation der Zellmembran wird ein spannungsabhängiger Magnesium-Block von dem an den NMDA-Komplex grenzenden Calciumkanal entfernt, der Rezeptor kann leichter und permanent aktiviert werden. Auch normale Glutamatmengen sind zu diesem Zeitpunkt in der Lage, neurotoxisch zu wirken. Durch die verlängerte Depolarisation strömt verstärkt Chlorid in die Zelle, durch den nachfolgenden Kationen- und Wasserinflux wird die Zelle zerstört (Turski et Turski, 1993, S.1064).

Anhand verschiedener Studien konnte demonstriert werden, dass intrastriatale Injektion von Mitochondriengiften dieselbe selektive Neurotoxizität wie NMDA-Agonisten hervorrufen kann (Beal, 1994, S.542-547; Beal et al., 1989, S.38). NMDA-Antagonisten können die neuronale Degeneration blockieren. Der verspätete Krankheitsbeginn der neurodegenerativen Erkrankungen könnte mit der progredienten Beeinträchtigung der mitochondrialen oxidativen Phosphorylierung, die ja auch normales Altern begleitet, zusammenhängen (Beal, 1992, S.124).

Verschiedene striatale Mitochondriendefekte konnten gezeigt werden. Überaus häufig, wenn auch nicht übereinstimmend, wies man reduzierte Aktivitäten der Enzyme der Atmungskette insbesondere von Komplex II und III nach.

Therapeutisch versucht man verschiedene Antioxidantien einzusetzen. Bei BN82451 konnte bereits in Tiermodellen eine Abnahme von Atrophie, Verbesserung der Bewegungsstörungen und Überlebenszeit beobachtet werden (Klivenyi et al., 2003, S.267). Vielversprechend zeigte sich auch die Applikation von mitochondrialem Kofaktor Coenzym 10 (essentiell in Elektronentransportkette) oder dem NMDA-Antagonist Remacemide (Ferrante et al., 2002, S.1596-1598), die im transgenen Mausmodell beide die Entwicklung von Bewegungsstörungen, Gewichtsverlust, zerebraler Atrophie und zytopathologischer Veränderungen hinauszögern konnten.

1.5 Genetik

Anhand der Analyse des Genoms von zwei großen HD-Familien in den USA und Venezuela gelang es 1983 Gusella et al., mittels Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismen (durch ein bakterielles Enzym spezifisch geschnittene DNA-Abschnitte) einen DNA-Marker in enger Nachbarschaft zu dem bisher unaufgeschlüsselten HD-Gen auf dem kurzem Arm des Chromosoms 4 (4p16.3) zu identifizieren. In der nachfolgenden Zeit konnten weitere Marker gefunden werden, deren Genort immer enger an das eigentliche HD-Gen heranrückte. Dies machte man sich als indirekten Gentest für eine prädiktive Testung von Risikopersonen bereits zu Nutzen, obwohl man mit einer relativ hohen Irrtumswahrscheinlichkeit von ca. 3% zu rechnen hatte. Für genetische Heterogenität ergab sich kein Beweis. Allerdings sollte es noch 10 Jahre dauern, bis die Huntington Disease Collaborative Research Group (HDCRG) den genauen Defekt fand: eine expandierte Wiederholung der Nucleotidbasenabfolge Cytosin-Adenosin-Guanin (CAG-Repeat) in einem Gen (IT 15: interesting transcript) mit unbekannter Funktion. Ein ca. 10-11 Kilobasen (Kb) großes Transkript in diesem ca. 210 Kb umfassenden Gen kodiert für ein als Huntingtin (Htt) bezeichnetes Protein mit 3144 Aminosäuren. Am 5'-Ende weist IT 15 im beschriebenen Abschnitt eine polymorphe, d.h. in der Länge variable CAG-Sequenz auf (die Aminosäure Glutamat kodierend), die bei der Normalbevölkerung durchschnittlich 11-24 Kopien enthält und bei HD-Patienten mehr als 37-80 Wiederholungen (Brandt et al., 1996, S.527) zeigen kann. Der Intermediärbereich dazwischen wird von Goldberg et al. (1993b, S.174) mit 30-38 Repeats beschrieben. Die größte Expansion wurde bei Patienten mit juveniler Verlaufsform (mehr als 60 Repeats) beobachtet. Das Vorfinden

unterschiedlicher CAG-Repeats innerhalb von Familien zeigt, dass eine Instabilität bei der Übertragung auf die nächste Generation vorliegt (Gusella und MacDonald, 1994, S.1450-1451). Der Grund hierfür wird in der Spermatogenese vermutet, da nach Art eines Mosaik die Spermienzellen unterschiedliche Repeatlängen aufweisen. Dies scheint auch ein ausschlaggebender Pathomechanismus bei HD-Vorkommen von Patienten mit leerer Familienanamnese zu sein. In vielen Fällen liegt der asymptotische Vater im intermediären Bereich der Repeats; es kommt zur CAG-Expansion (Goldberg et al., 1993b, S.176). Erwähnenswert ist ebenfalls, dass neben einer Verlängerung auch eine CAG-Verkürzung bei dieser dynamischen Mutation bei HD möglich ist.

Mit diesen bahnbrechenden Entdeckungen war die Basis für die genaue Testung asymptotischer Risikopersonen gelegt. Anhand von Lymphozyten-DNA wird die Anzahl der CAG-Repeats bestimmt und somit ein eindeutiges Ergebnis erzielt.

Die nächste Herausforderung bestand und besteht weiterhin in der Entdeckung genetischer oder pharmakologischer Therapiemöglichkeiten, um den Krankheitsprozess aufzuhalten. Nach Gusella und MacDonald (1994, S.1451) ist der Gentest ein gemischter Segen, da denen, bei welchen das defekte Gen gefunden wird, trotzdem keine effektive Therapie angeboten werden kann.

Das HD-Gen ist nicht nur in den selektiv degenerierenden Nervenzellen, sondern ubiquitär in allen Körpergeweben vorhanden (Gusella et MacDonald, 1994, S.1450); IT 15 –Expression findet überall statt, wenn auch im Gehirn zu einem höheren Grad als in anderen Körperregionen (Li et al., 1994, S.985; Strong et al., 1993, S.262; Landwehrmeyer et al., 1995, S.218-230). Im Htt findet sich nahe dem N-terminalen Ende ein Polyglutamatschwanz. HD-Huntingtin und normales Htt weichen hauptsächlich bezüglich der Länge der Polyglutamatssequenz in ihrer Struktur auseinander. Es konnte keine Korrelation zwischen der ubiquitären Distribution und dem rein lokalen und selektiven Nervenzellverlust hergestellt werden. Die Lokalisation ist sowohl nuklear und zytoplasmatisch im Gehirn und nur zytoplasmatisch in anderen Geweben (DiFiglia et al., 1995, S.1075; Gutekunst et al., 1995, S.8710; Sharp et al., 1995, S.1065; Trottier et al., 1995, S.104; Wood et al., 1995, S.595). Elektronenmikroskopisch konnte ein Vorhandensein im Zellkörper Membran- und Mikrotubuli assoziiert, im terminalen Axon in Verbindung zu den synaptischen Bläschen und auch postsynaptisch, und in den Dendriten zu Membranvesikeln beobachtet werden (DiFiglia et al., 1995, S.1075).

1.6 Trinukleotiderkrankungen

Auffällige Parallelen zur HD zeigen eine Reihe anderer genetischer Erkrankungen, denen ebenfalls eine Expansion einer Trinukleotidsequenz zugrunde liegt. Sie werden in zwei Gruppen eingeteilt, abhängig davon, ob das Repeat innerhalb (Typ 1, z.B. die HD) oder außerhalb (Typ 2) der kodierenden Region liegt und damit in das Protein überführt wird oder nicht.

Eine entscheidendes Merkmal von Trinucleotid-Repeat-Mutationen im Gegensatz zu anderen Mutationstypen ist ihr instabiler Charakter im Sinne einer dynamischen Mutation (Sutherland und Richards, 1993, S.978-981). Die klinische Konsequenz daraus ist Variation innerhalb der Familie bzw. der Generationen. Allen gemeinsam ist das Phänomen der Antizipation mit ausgeprägterem Phänotyp und früherem Manifestationsalter bei hoher Repeatlänge und paternalen (bei Typ 1) oder maternalen (Typ 2) Transmission (Duyao et al., 1993, S.387; Snell et al., 1993, S.393-397; MacMillan et al., 1993, S.954). Außerdem liegt der Charakter einer neurodegenerativen Erkrankung mit neuronalem Zelltod vor, welcher neben vielen Parallelen sehr spezifisch bei jeder einzelnen Krankheit ein anderes Muster aufweist (Crosby, 2003, S.266). Bei Typ 1 werden die Repeats in Polyglutamatsequenzen übersetzt, wobei die krankheitsauslösende Anzahl wenig variiert. Mit der langsam progredienten Degeneration ist ab einer bestimmten Schwelle zu rechnen. In den meisten Fällen resultiert aus dem expandierten Repeat ein „gain of function“, d.h. dass das mutierte Genprodukt neue Eigenschaften erlangt. Bis auf den Polyglutamatschwanz besitzen sie keine Gemeinsamkeiten, jedoch wird eine ähnliche Interaktion, Fragmentierung und Aggregation der Moleküle und insbesondere der expandierten Sequenz beobachtet. Es wird angenommen, dass diese einen entscheidenden Pathomechanismus triggert. Die nicht übersetzten Trinukleotidrepeats bei Typ 2 sind für Störungen in Transkription und Translation verantwortlich.

Tab.2: Trinukleotiderkrankungen. Modifiziert nach Harper (1996, S.306)

Krankheit	Chromosom	Repeat	Normaler Bereich	Pathologischer Bereich
Fragiles X-Syndrom A und E	Xq	CGG bzw. CCG	6-54 bzw. 6-25	200-4000 bzw. >200
Myotone Dystrophie	19q	CTG	5-30	200-1000
Friedreich Ataxie	9q	GAA	7-22	200-900
Spinobulbäre Muskuläre Atrophie	Xp	CAG	15-31	40-62
HD	4p	CAG	9-34	40-100+
Spinocerebelläre Ataxie 1 (SCA 1)	6p	CAG	25-36	41-81
SCA 2	12q	CAG	14-32	33-37
SCA 3 (Machado-Joseph-Krankheit)	14q	CAG	13-36	68-79
SCA 7	3p	CAG	7-17	38-130
Dentato-Rubro-Pallido-Luysische Atrophie	12p	CAG	7-23	49-75

1.7 Huntingtin

Die Funktionen des Huntingtins waren lange Zeit unbekannt; und auch wenn heute zahlreiche Prozesse aufgeklärt sind, existieren über den genauen Zusammenhang immer noch viele Theorien. Ein exponentieller Aktivitätszuwachs mit zerstörerischen Folgen wurde diskutiert (Strong et al., 1993, S.262), oder aber, dass das HD-Htt negative Effekte ausübe, die schließlich sein normales Gegenstück inaktivieren und dessen normale Funktion stören. Die abnorme zusätzliche Interaktion des HD-Htt aufgrund neu erworbener Eigenschaften mit zellulären Komponenten wird auch heute noch postuliert.

Die Lokalisation könnte Aufschluss über die Funktion geben. Eine hohe Assoziation zu den synaptischen Bläschen führte zu Vermutungen, dass das mutierte Huntingtin in gewisser Weise mit den Vesikeln interagiert und sie in ihrer Funktion und damit die Neurotransmission an der Synapse beeinträchtigt. Trotzdem ist die biochemische Basis für diese Htt vermittelte synaptische Dysfunktion bislang unklar (Li et al., 2003, S.2021).

Huntingtin existiert in einer Membran gebundenen und einer gelösten Form (Wood et al., 1996, S.486), die sich in ihrem Molekulargewicht unterscheiden. Dies könnte dadurch zustande kommen, dass eine Reihe von Proteinen einen Komplex mit Htt bilden. Auch ändert sich teilweise das Molekulargewicht in Abhängigkeit von Calciumionen (Bao et al., 1996, S.5037-5042).

Die Polyglutamatsequenzen besitzen eine sehr polare Amidgruppe am Ende einer Seitenkette, so dass sehr schnell antiparallele Bindungen nach Art eines Reißverschlussprinzips ausgebildet werden können (Perutz et al., 1994, S.1629). Die Assoziation zu anderen Molekülen, die diese Polyglutamatkette enthalten, ist dabei umso fester und stabiler, je länger diese Sequenz ist.

Daneben wird angenommen, dass es zu einer Konformationsänderung in der Proteinstruktur kommt, sobald die Polyglutamatkette eine gewisse Länge erreicht. Durch diese neue Struktur werden neue und abnorme Interaktionen möglich.

Alle HD-Huntingtin/Protein-Interaktionen zeigen, dass je länger der Polyglutamatschwanz, umso stärker die Interaktion ist. In den letzten Jahren konnten zumindest in vitro 18 verschiedene mit Htt interagierende Proteine identifiziert werden, ohne dass deren Funktion in allen Fällen auch bekannt wäre, und in vivo ist diese Zahl sicher nur ein Bruchteil (Peters und Ross, 2001, S.3188-3194). Sie werden Huntingtin-interacting-proteins (HIP), Huntingtin-yeast-partners (HYP) und Huntingtin-associated-proteins (HAP) genannt. So konnte beispielsweise ein Zusammenspiel mit HAP1, HYP-J, SH3GL3 (Endophilin III) und HIP1 gefunden werden (Li et al., 2003, S.414; Li et al., 1995, S.398-402; Li et al., 2000, S.179), von denen man glaubt, dass sie in Zusammenhang mit Zytoskelett- und Vesikel- assoziierten Transportvorgängen und Recycling stehen. Sie zeigen große Konzentrationen in den bei der HD besonders betroffenen Gehirnregionen Striatum und Cortex. Es konnte beobachtet werden, dass mutiertes Htt mit HAP1 um die Bindung an synaptische Vesikel im terminalen Axon konkurriert und dabei fester bindet als normales Htt (Li et al., 2003, S.2027). Dabei zeigte sich eine gestörte Glutamatfreisetzung (Li et al., 2003, S.414). Andere Interaktoren sind mit Endozytose, Apoptose, Morphogenese oder nukleären Funktionen verbunden, was die Involvierung auch von Htt in diese Prozesse nahe legt.

Weiterhin bindet und blockiert Huntingtin das Enzym GAPDH (glyceraldehyde-3-phosphate-dehydrogenase), welches neben seiner Involvierung in die Glykolyse auch an Mikrotubuliverpackung, DNA-Reparaturvorgängen und Endozytose beteiligt ist (Burke et al., 1996, S.347-350; Roses, 1996, S.267-269). Wie bereits erwähnt, ist der Energiemetabolismus bei der HD empfindlich gestört. Allerdings kommt GAPDH ubiquitär vor.

Tab.3: Huntingtin interagierende Proteine (modifiziert nach Harjes und Wanker, 2003; Cattaneo et al., 2001)

Interagierendes Protein	Abhängigkeit der Interaktion von Polyglutamat-Länge	Funktion des Protein
α -adaptin C/HYP-J	Ja (↓)	Endozytose
Akt/PKB	Nein	Kinase
CA 150	Nein	Transkriptionsaktivator
CBP	Ja (↑)	Transkriptions-Koaktivator
CtBP	Ja (↓)	Transkriptionsfaktor
FIP2	Unbekannt	Zellmorphogenese
GAPDH	Ja (↑)	Glykolyseenzym, Translationsregulator
Grb2	Unbekannt	Wachstumsfaktor Rezeptor- bindendes Protein
HAP1	Ja (↑)	Membrantransport
HAP40	Unbekannt	Unbekannt
HIP1	Ja (↓)	Endozytose, proapoptotisch
HIP14/HYP-H	Ja (↓)	Transport, Endozytose
N-CoR	Ja (↑)	Nukleärer Rezeptor-Korepressor
NF κ B	Unbekannt	Transkriptionsfaktor
p53	Nein	Transkriptionsfaktor
PACSIN1	Ja (↑)	Endozytose, Aktin-Zytoskelett
PSD-95	Ja (↓)	Synaptisches Gerüstprotein
RasGAP	Unbekannt	Ras GTPase aktivierendes Protein
SH3GL3	Ja (↑)	Endozytose
Sin3a	Ja (↑)	Transkriptionsrepressor
Sp1	Ja (↑)	Transkriptionsfaktor
TAFII-130	Nein	Transkriptionsfaktor

Htt könnte in den programmierten Zelltod involviert sein (Zeitlin et al., 1995, S.155) und dabei eine anti-apoptische Funktion haben. Bei der Züchtung von transgenen knocked-out

Mäusen waren die Folgen schon embryonal bei homozygoter Deletion des HD-Gens letal. Inzwischen ist man der übereinstimmenden Auffassung, dass Htt für die Embryogenese essentiell ist (Reiner et al., 2003, S.259-271). Dies wird auf seine wichtige Rolle im vesikulären Nährstofftransport zurückgeführt. Auch für das Überleben von Neuronen im adulten ZNS scheint es eine entscheidende Rolle zu erfüllen.

Es wurde beobachtet, dass bei der HD Htt durch oben beschriebene Bindungsfreudigkeit in neuronalen Zellen aggregiert. Auch spalten proteolytische Enzyme wie Caspasen den N-terminalen und Polyglutamat enthaltenden Anteil des Moleküls ab. Dabei ist nicht geklärt, welcher Caspasentyp diese Aufgabe übernimmt und ob eine regionale Expression dessen zum selektiven Neuronenverlust beiträgt. Jedoch wurde beobachtet, dass Caspase 2 Htt spezifisch spaltet und ein Apoptose ähnlicher Komplex gebildet wird. Caspase 2- Konzentrationen sind in mittelgroßen bedornten Neuronen des Striatums und den Projektionsneuronen des Cortex am höchsten (Hermel et al., 2004, S.437). Mutierte Htt-Fragmente mit Polyglutamatschwanz bilden resistente Aggregate mit fibrillärer Morphologie, Li et al. (1998, S.780) zufolge v.a. bei Repeatanzahlen von mehr als 66. Sie können das sonst nicht aggregierende normale Htt ebenfalls zu einer gemeinsamen gemischten Fibrillenbildung bringen. Dieser Prozess ist neben der Sequenzlänge auch von den umgebenden Aminosäuren abhängig. Der Verlust der Funktion (loss of function) des normalen Htt's könnte zur Pathogenese der HD beitragen (Busch et al., 2003, S.41452).

Auch intranukleär konnten in Neuronen bei der HD Partikel gefunden werden, bestehend aus mutiertem Htt und fibrillären Aggregaten von Polyglutamatketten, abnormen Proteininteraktionen und aggregierten Sequestern von einer Vielfalt von Proteinen, darunter besonders auch Transkriptionsfaktoren. Sequestriertes HD-Htt mit Polyglutamat scheint mehr Aggregate zu bilden als längere Moleküle (Ross et al., 1999, S.1005-1011). Die intranukleare Translokation von löslichen Polyglutamatfragmenten schon vor Manifestation erster neurologischer Symptome legt eine gewisse Neurotoxizität dieser nahe, zumindest könnten sie als Primärmechanismus entscheidend zur HD-Pathogenese beitragen (Peters et al., 1999, S.121-128). Trotzdem bleibt bislang unklar, wie diese Aggregate ihre Toxizität entfalten und zum Krankheitsprozess beitragen.

Das mutierte Htt könnte ebenfalls das Zusammenwirken mit für das Überleben der Zelle wichtigen Proteinen verändern. So wurden Interaktionen mit zahlreichen Transkriptionsfaktoren beschrieben: mit TATA-bindendem Protein (TBR), N-Cor, mSin3a,

cAMP-responsive element-binding protein-binding (CREB) -protein (CBP) und p53. Diese Faktoren zeigten eine unübliche Lokalisation in Zellen, die das Polyglutamat-Htt enthielten und waren oftmals Teil der Aggregate.

Nucifora et al. (2001; S.2423) fanden heraus, dass eine Interaktion mit dem transkriptionellen Co-Aktivatoren CBP stattfindet. Anhand von HD-Zellkulturmodellen, transgenen Mäusen und menschlichem post-mortem Hirngewebe konnte demonstriert werden, dass CBP von seiner normalen Lokalisation im Kern verschwindet und anschließend in Polyglutamataggregaten auch im Zytoplasma auftaucht. Durch diesen Mechanismus könnte es zu einem genetischen Funktionszuwachs kommen. Eine vermehrte Expression von CBP konnte die Polyglutamat induzierte Toxizität aufheben.

Ein CBP abhängiger Transkriptionsvorgang, der durch cAMP-response-element (CRE) reguliert wird, zeigt früh Störungen bei HD und wird downreguliert (Sugars et al., 2004, S.4988-4999). Bei Drosselung der CRE abhängigen Transkription wird CREB überexprimiert. Weder der Polyglutamat induzierte Zelltod noch die Aggregation kann verhindert werden. Ob die Dysregulation dieser CRE-abhängigen Transkription wirklich als Antwort auf das expandierte Polyglutamat stattfindet ist unklar. Obrietan et al. (2004, S.791) hingegen berichten über eine experimentell beobachtete Steigerung der CRE abhängigen Transkription in mehreren Hirnregionen (Striatum, Hippokampus, Cortex).

Es wurde beobachtet, dass mutiertes Htt den Expressionsgrad verschiedener Gene beeinträchtigt, darunter auch Neurotransmitter-Rezeptorgene und intrazelluläre Signalproteine (Cha, 2000, S.387).

Neben der Theorie der transkriptionellen Dysfunktion durch die N-terminalen Fragmente messen andere Autoren der Hemmung der Proteolyse von ungespaltenem HD-Htt im Zytoplasma eine entscheidende Bedeutung zu. Dabei kommt es durch primäre - wenn auch reversible - Mechanismen zu einer Destabilisierung der Mikrotubuli, woran das Htt beteiligt ist. Es wird vermutet, dass diese Zerstörung des Zytoskeletts das Eindringen des fragmentierten Huntingtins in den Kern ermöglicht (Trushina et al., 2003, S.12171). Bereits erwähnt wurde die bevorzugte Mikrotubuli assoziierte Lokalisation des Htt im Zytoplasma.

Es konnte demonstriert werden, dass die Htt-Expression autophagische bzw. lysosomale Prozesse aktiviert, jedoch ist unklar, ob diese Vorgänge das Huntingtin und besonders dessen N-terminale Fragmente aufspalten. Experimentelle Blockierung der Autophagie erhöhte jedenfalls die Zahl der Zellen, die mutierte Htt-Aggregate enthalten, während eine Stimulation

den Htt-Abbau inklusive der mittels Caspase gespaltenen Fragmente förderte. Auch stieg bei Htt-Expression die Konzentration des lysosomalen Enzyms Cathepsin D an (Autophagie unabhängig), welches den Abbau von normalem Htt zu fördern scheint. Diese Beobachtungen legen nahe, dass dem gestörten Abbau von mutiertem Htt durch Autophagie und Cathepsin D eine entscheidende pathogenetische Rolle zugewiesen werden muss (Qin et al., 2003, S.3231)

Die aufgeführten Theorien zeigen, dass es eine Vielzahl an Ansätzen zur Erklärung der HD-Pathogenese gibt, die an verschiedenste zytoplasmatische und nukleäre Funktionsstörungen anknüpfen. Dies stellt ebenfalls eine neue Basis für eine Reihe von unterschiedlichen Therapieprinzipien dar.

Obwohl die genaue Funktion des Huntingtin bislang ungeklärt ist, legen die beschriebenen Interaktionen und Beobachtungen nahe, dass es eine entscheidende Rolle für das Funktionieren und die Lebensfähigkeit der Zelle spielt. Spekulativ bleibt ebenfalls, wie es zu der selektiven Vulnerabilität der striatalen Neurone kommt.

Die regionale Verteilung des mutierten Htt korreliert nicht mit dem neuropathologischen Muster der HD (Strong et al., 1993, S.262), da das HD-Htt auch (wenn auch in niedrigen Konzentrationen) in nichtneuronalem Gewebe zu finden ist.

1.8 Therapeutische Ansätze

Mehr als ein Jahrhundert nach George Huntingtons Beschreibung der HD sind die effektiven und spezifischen therapeutischen Möglichkeiten immer noch äußerst begrenzt. Symptomatische Therapieansätze können Manifestation und Progression der Krankheit bisher wenig aufhalten, jedoch bieten die immer wieder neuen Forschungsergebnisse auch Hoffnung für wirksame neue pharmakologische Strategien. Daneben kommt den nicht-medikamentösen Behandlungen eine hohe Bedeutung zu: Physiotherapie, Massagen, Bäder, Kur- und Klinikaufenthalte, Hirnleistungstraining, Entspannungstechniken, Ergotherapie, Logopädie und Schlucktraining und Kalorien und Vitamin reiche Ernährung. Essentiell sind auch eine psychosoziale Betreuung und genetische Beratung, und nicht zuletzt die Präsenz der Selbsthilfegruppen.

Medikamentös kommen zur Behandlung der Bewegungsstörungen in erster Linie antidopaminerge Substanzen zum Einsatz, die das nigrostriatale dopaminerge Übergewicht dämpfen sollen. Tiaprid und Sulpirid hemmen die striatalen D2-Rezeptoren, letzteres wird daher auch den mit dopaminergen und anticholinergen Eigenschaften behafteten tri- und

tetrazyklischen Antidepressiva in der Therapie von Depressionen bei HD-Patienten vorgezogen. Ferner kommen Clozapin, Perphenazin und Haloperidol zum Einsatz. Andere Antidopaminergika wie Tetrabenazin entleeren präsynaptische Dopaminspeicher. Grundsätzlich sollte der Beginn einer medikamentösen Behandlung ausreichend überlegt werden, da die Nebenwirkungen oft erheblicher sein können als die Bewegungsstörungen selbst.

Substitutionstherapien wie bei Morbus Parkinson mit L-Dopa zeigten bei der HD wenig Erfolge, da mehrere Transmittersysteme betroffen sind, und auch der Neurotransmitterersatz den progressiven Neuronen- und Rezeptorverlust nicht aufhalten kann. Außerdem bereitet die Passage der Blut-Hirn-Schranke Schwierigkeiten.

Benzodiazepine wie z.B. Clonazepam finden aufgrund ihrer anxiolytischen, sedativen und antikonvulsiven Eigenschaften Anwendung.

Aufgrund der Exzitotoxizitätstheorie und des gestörten Energiestoffwechsels werden neuroprotektive Strategien mit Glutamat- oder NMDA-Antagonisten verfolgt. Substanzen, die die Glutamatfreisetzung präsynaptisch reduzieren und v.a. einen symptomatischen anti-choreatischen Effekt haben, sind z.B. Lamotrigin oder Riluzol. Letzteres erhöhte in Tierversuchen mit Mäusen die Überlebenszeit (Schiefer et al., 2002, S.748).

Die langfristige Wirksamkeit von Creatin, welches den mitochondrialen Stoffwechsel stabilisiert, konnte im klinischen Verlauf außerhalb von in vitro und Tierexperimenten noch nicht bestätigt werden (Verbessem et al., 2003, S.925; Bender et al., 2005, S.40). Andere therapeutische Ansätze umfassen Antioxidantien und Calciumblocker.

Die Transplantation embryonaler striataler Neuroblasten stellt möglicherweise eine weitere Strategie für zumindest einen Teil der Patienten dar, die noch umfangreicher Erfahrungen bedarf.

1.9 Neuropsychologie

Vielfältige neuropsychologische Testserien stehen zur Verfügung, um bestimmte Hirnareale auf ihre Funktionstüchtigkeit hin zu untersuchen. Dabei andererseits der einzelnen Leistung ihre genaue neuronale Repräsentation oder Lokalisation zuzuordnen, ist vielfach sicherlich eher nur ansatzweise möglich. Aufgrund funktioneller bildgebender Verfahren mittels u.a. PET, SPECT, MRT versucht man komplexe Strukturen zu lokalisieren. Qualität und Quantität psychischer Veränderungen lassen sich jedoch v.a. mittels neuropsychologischer Testverfahren erfassen. Dabei sollten Anamnese und Verhaltensbeobachtung bei der

Beurteilung gleichwertig mit einbezogen werden, auch soziale und emotionale Faktoren können das Messergebnis beeinflussen.

Die bei HD-Patienten festgestellten Defizite ähneln denen von Patienten mit Frontalhirnläsionen (Henry et al., 2005, S.243; Caine et al., 1978, S.37), obwohl neuropathologisch in erster Linie subcortico-frontale Veränderungen auffallen (Cummings, 1993, S.873). Frontalhirnsyndrome können sowohl durch eine Schädigung des Kortex oder aber auch durch Erkrankungen der Basalganglien und einer Unterbrechung der fronto-subcorticalen Verbindungen resultieren. Das bei HD-Patienten wesentlich beeinträchtigte Striatum, insbesondere das Caput Nuclei caudati, erhält das größte kortikale Input vom Frontalhirn. Insbesondere exekutive Funktionen, die als handlungsassoziierte Fähigkeiten typischerweise vom Frontalhirn vermittelt werden, scheinen beeinträchtigt zu sein (Henry et al., 2005, S.243). Dazu zählen Problemlösung, Planung, Initiierung (Antrieb) und Inhibierung von Handlungen, die aufmerksame Konzentration auf eine Handlung bei gleichzeitiger Flexibilität, von einer Handlung abzulassen um sich aufgrund neuer Information auf eine neue zu konzentrieren, Fähigkeit zur Kategorisierung und zu komplexen Aufmerksamkeitsprozessen. Auch werden Beeinträchtigungen des Gedächtnisses, der Sprache und diverser komplexer motorischer Leistungen beobachtet.

Zur Anwendung kommende Testverfahren sind u.a.:

- Beurteilung der Spontansprache (Automatismen, Stereotypien, Neologismen, Intonation, Perseveration etc), Benennen (z.B. Aachener Aphasia Test, AAT), semantische und lexikalische Wortproduktion (Supermarktaufgabe: Nennung von möglichst vielen im Supermarkt erhältlichen Produkten innerhalb einer Minute; FAS: Nennung möglichst vieler Worte mit den Anfangsbuchstaben F, A oder S innerhalb einer vorgegebenen Zeiteinheit)
- präorbider IQ anhand Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Test (MWT-B) zur Beurteilung der verbalen Intelligenz: Zwischen Pseudowörtern muss das tatsächlich existierende Wort herausgefunden werden
- formale Intelligenz anhand Wechsler-Intelligenz-Test (WIT)
- Zahlenverbindungstest (ZVT-G) misst kognitive Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit
- Kurztest für allgemeine Basisgrößen der Informationsverarbeitung (KAI) mit Berechnung von Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Gegenwartsdauer, Kurzspeicherkapazität

- **Syndrom-Kurztest** zur Erfassung von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen (SKT)
- **Intelligenz-Struktur-Test (IST-70)**: an sogenannten Intelligenzfähigkeiten werden u.a. erfasst: verbale Intelligenz (Satzergänzung, Analogien, Gemeinsamkeiten), numerische Intelligenz (Rechenaufgaben, Zahlenreihen, Rechenzeichen), figurale Intelligenz (Figurenauswahl, Würfelaufgaben, Matrizen), Merkfähigkeit (Kurzzeitgedächtnis mit zwei Aufgabengruppen, figural und verbal), schlussfolgerndes Denken, fluide und kristallisierte Intelligenz mit Wissenstest
- **Lern- und Gedächtnistests** (z.B. **Continous Visual Memory Test, CVMT**): Lernen einer Wortliste, die mehrmals, auch nach zeitlicher Verzögerung abgerufen und durch späteres Wiedererkennen (Recognition) abgerufen wird
- **Nicht-verbaler Gedächtnistest (Benton-Test)** zur Beurteilung des kurzfristigen visuellen Gedächtnisses: Nachzeichnen von geometrischen Figuren aus dem Gedächtnis
- **Prüfung des organisierten Wahrnehmens und Handelns, visuokonstruktiver Fähigkeiten**, z.B. durch Abzeichnen einer komplexen geometrischen Figur
- **Stroop- bzw. Farbe-Wort-Interferenz-Test (FWIT)**: Erfassung elementarer Fähigkeiten der Informationsverarbeitung: Nomination (Geschwindigkeit der Namenfindung, Benennung), Selektivität (Widerstand gegenüber Interferenzneigung), Alertness (Grundgeschwindigkeit der Informationsverarbeitung) sowie Lesegeschwindigkeit. Lesen auf Zeit einer Liste von Farbnamen, Benennung der Farbe einer Liste aus Farbstrichen, korrekte Farberkennung und -benennung einer Liste aus Farbnamen, die nicht in entsprechender Farbe abgedruckt sind (Farbe-Wort-Inkongruenzprinzip): Prüfung des Ausmaßes der Interferenz automatisierter Verarbeitungsstrategien mit kontrollierter Verarbeitung
- **Turm von Hanoi (TvH)**: Planendes Denken/prozessorientiertes Problemlösen. Umplazierung eines von auf Stäben aufgefädelt Turms aus Scheiben nach Größe in möglichst wenigen Schritten
- **Wisconsin-Card-Sorting-Test (WCST)**: Fähigkeit zur Konzeptbildung und Kategorisierung, Einschätzen von Perseverationen und abstrakter Schlussfolgerung. Sortieren von Karten nach z.B. Muster, Farbe, Nummer anhand der Richtig-/Falsch-Rückmeldung des Untersuchers, selbständiges Erkennen von Kategorienwechseln

2 PROBLEMSTELLUNG

An der Neurologischen Klinik der Technischen Universität München werden seit 1984 epidemiologische Studien über die Huntington'sche Krankheit durchgeführt. So konnten bereits Gries (1987), Maue (1987), Kauf (1989), Knöbel (1995), Müller (1996) und Rehm (2004) Daten von an HD erkrankten Familien vorwiegend im bayrischen Raum erheben, und bzgl. Genealogie, Krankheitsverlauf und psychosozialer Aspekte hin auswerten. Ziel dieser Untersuchungen ist es, anhand eines möglichst großen Patientenkollektivs ein umfassendes Bild über Ausbreitung der Krankheit in weiten Teilen Bayerns, über klinische Symptomatik und über Auswirkungen auf familiäre und berufliche Situation zu gewinnen.

Diese Studie soll mit vorliegender Arbeit fortgeführt werden. Dazu wurden einerseits Stammbäume der einzelnen Familien erstellt und andererseits verschiedene Gesichtspunkte hinsichtlich Krankheitsmanifestation, medizinischer Versorgung und psychosozialer Faktoren untersucht und diskutiert.

Weiterhin werden neuropsychologische Aspekte berücksichtigt. Ein Kollektiv an HD-Patienten wurde einer neuropsychologischen Testserie unterzogen. Die Ergebnisse wurden zusammen mit aus den Fragebögen gewonnenen Daten analysiert und in den Kontext entsprechender Literaturberichte gebracht.

3 PATIENTENGUT UND METHODIK

Der Zugang zu den an HD erkrankten Personen und deren Familien erfolgte auf unterschiedlichen Wegen. Seit Beginn der Studie 1984 wurden niedergelassene Neurologen und Psychiater, neurologische und psychiatrische Kliniken und Bezirkskrankenhäuser im Raum Bayern, zudem die Selbsthilfegruppen der Deutschen Huntington Hilfe (DHH) in Süddeutschland kontaktiert. Dadurch konnten bis zum Beginn der vorliegenden Arbeit 180 Patienten aus 168 Familien rekrutiert werden, hinzu kamen mit dieser Arbeit 64 weitere Patienten. Die erhobenen Daten stützen sich auf einen zweiteiligen Fragebogen, der einer modifizierten Form des Erhebungsbogens des Department of Medical Genetics, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, USA, entspricht. So wurde er auch in den vorangegangenen Studien verwendet. Ein erster persönlicher Teil dient der Untersuchung anamnestischer und klinischer Daten hinsichtlich Manifestationsart und -alter, Krankheitsverlauf, soziomedizinischen und psychosozialen Auswirkungen. Im zweiten

familienorientierten Teil werden die einzelnen Familienmitglieder des HD-Erkrankten als Basis zur Erstellung eines Stammbaumes der Familie erfasst.

In der vorliegenden Untersuchung kam der Kontakt bei einem großen Teil der Betroffenen (80 Patienten) durch frühere ambulante oder stationäre Aufenthalte in der Neurologischen Klinik der Technischen Universität zustande. Diesen bisher noch nicht in die Studie eingegangenen Personen wurde der Fragebogen entweder zugesandt oder wenn möglich mit ihnen und ihren Angehörigen bei entsprechenden ambulanten Terminen oder auch stationären Aufenthalten persönlich ausgefüllt. Auf diese Weise fanden 36 Betroffene Eingang in das Kollektiv. Mit Hilfe von eventuell vorliegenden Krankenakten konnten die Daten zusätzlich vervollständigt werden. Durch das regelmäßige Aufsuchen der Treffen der Selbsthilfegruppen im süddeutschen Raum konnten ebenfalls 5 Probanden gewonnen werden. Zahlreiche Kontakte ergaben sich durch das Choreazentrum Bezirkskrankenhaus Taufkirchen/Vils, wodurch 23 Patienten hinzukamen.

Es liegen nun zwei verschiedene Studienpopulationen vor, einerseits das Patientenkollektiv aus dem persönlichen Teil der Erhebung mit 64 Betroffenen und andererseits das Familienkollektiv aus der Stammbaumaufstellung mit nun 53 neuen Familien.

Eingang in die Studie fanden nur Personen, bei denen die Diagnose Huntington'sche Krankheit als gesichert galt. Da sie zu einem beliebigen und zufälligem Zeitpunkt, und damit in unterschiedlichen Krankheitsstadien rekrutiert wurden, handelt es sich hierbei um eine retrospektive Querschnittsstudie.

Insgesamt wurden in einem Zeitraum von Dezember 2000 bis Oktober 2002 im Patientenkollektiv demnach erfasst: 64 Patienten, davon 36 Männer und 28 Frauen.

Seit Beginn der Untersuchung 1984 sind dies zusammen mit den Daten von Maue (1987), Gries (1987), Kauf (1989), Knöbel (1995), Müller (1996) und Rehm (2004) 244 Patienten, davon 121 Männer und 123 Frauen. Familien mit unvollständigen oder mangelhaften Daten wurden nicht aufgenommen; ebenfalls wurden schon in früheren Studien auftauchende Individuen nicht erneut berücksichtigt.

4 ERGEBNISSE

4.1 Stammbaumauswertung

Tab.4: Übersicht über neu erfasstes Familienkollektiv

Anzahl der neu erfassten Familien/Patienten	53 / 64			
Anzahl der Generationen	2-6			
Zeitlich erfasst seit	1818			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	364	360	12	736
Sicher erkrankte Personen	57	56	1	114
Wahrscheinlich erkrankte Personen*	19	14	0	33
Möglicherweise erkrankte Personen	14	16	1	31
Nicht erkrankte Personen	236	251	11	498
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	36	23	0	59

* einschließlich asymptomatischer Genträger (Gentest positiv)

Tab.5: Übersicht über gesamt erfasstes Familienkollektiv

Anzahl der erfassten Familien	221 / 244			
Anzahl der Generationen	2-7			
Zeitlich erfasst seit	1800			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	2467	2312	194	4973
Sicher erkrankte Personen	317	351	1	669
Wahrscheinlich erkrankte Personen	92	77	0	169
Möglicherweise erkrankte Personen	63	63	4	130
Nicht erkrankte Personen	1724	1469	117	3310
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	269	252	73	594

53 Familien wurden neu in die Studie aufgenommen. Davon enthalten zwei Familien jeweils zwei in das Patientenkollektiv eingegangene Individuen. Neun der in das Patientenkollektiv eingegangene Personen stammen aus neun bekannten Familien, die bereits in einer der vorherigen Untersuchungen berücksichtigt wurden.

Eingang in das Familienkollektiv als sicher erkrankte Personen fanden diejenigen, bei denen die Diagnose Huntington'sche Krankheit gestellt wurde. Dabei wurden die Patienten, die im Patientenkollektiv analysiert wurden, anhand bestimmter Fragestellungen gesondert betrachtet und diese Unterscheidung jeweils durch separate Auflistung kenntlich gemacht.

Als wahrscheinlich erkrankt sind diejenigen definiert, die deutliche Symptome einer HK zeigen, bei denen jedoch die definitive Diagnose nicht gestellt wurde. Sie werden im Folgenden zusammen mit den sicher erkrankten Personen als erkrankt bezeichnet. Somit beträgt die Zahl der Erkrankten aus insgesamt 221 Familien 838 (669 sicher erkrankte, 169 wahrscheinlich erkrankte Personen).

Die Anzahl der möglicherweise erkrankten Personen beinhaltet Individuen mit diskreter Symptomatik bzw. einer generellen Verhaltensabnormität.

Schließlich findet sich in der Unterteilung die Gruppe der als nicht erkrankt bezeichneten Personen. Darunter fallen nach unserer Erfassung zum einen diejenigen mit negativem Gentest, andererseits aber auch asymptomatische Personen mit bisher nie durchgeführter Testung- die Risikopersonen. An dieser Stelle wäre sicherlich bei einer Fortführung dieser epidemiologischen Studie eine gezieltere Differenzierung mit der Aufschlüsselung „durchgeführter Gentest ja/nein“ sinnvoll.

Personen mit unklarem Gesundheitszustand schließen diejenigen ein, bei denen aufgrund fehlender Informationen keine näheren Angaben gemacht werden können.

Unverheiratete Paare, die außerdem kinderlos sind, wurden nicht als Familie gewertet. Der Partner wurde somit nicht in unserer Auswertung erfasst. Ebenfalls wurden geschiedene Partner nicht mit in die Studie einbezogen.

Die Auflistung der Familien im einzelnen findet sich im Anhang.

4.1.1 Herkunft und Wohnorte

Wie in den vorangegangenen Studien auch, wurde der jetzige Wohnort und die Herkunft ermittelt. Als Kriterium wurde ein Wohnortwechsel innerhalb der Generationen Patient-Eltern-Großeltern betrachtet.

Tab.6: Wohnorte der erfassten Familien (n=53 bzw. gesamt n=221)

Wohnort	Anzahl der Familien
Deutschland gesamt	53 (221)
Bayern gesamt	44 (187)
Mittelfranken	3 (18)
Oberfranken	0 (4)
Unterfranken	4 (7)
Oberpfalz	2 (10)
Niederbayern	6 (34)
Großraum München	10 (59)
Restl. Oberbayern	15 (41)
Schwaben	4 (21)
Baden-Württemberg	4 (25)
Übrige Bundesländer*	5 (8)
Ausland**	0 (2)

* davon 3(4)x Hessen, 1(2)x Thüringen, 1(1)x Sachsen, 0(1)x Nordrhein-Westfalen

** (je 1x Österreich, Schweiz)

Tab.7: Herkunft der in Deutschland lebenden Familien (n=48 bzw. gesamt n=214)

	Anzahl der Familien
Deutschland (gesamt)	37 (173)
Bayern	20 (111)
Baden-Württemberg	6 (21)
Übrige Bundesländer	11 (41)
Ausland (gesamt)	11 (41)
Osteuropa	10 (33)

Bei fünf Familien war die Herkunft nicht auszumachen. 81% (214 Familien, bei denen Wohnort und Herkunft bekannt sind) der in Deutschland lebenden Familien (173) stammen aus Deutschland, davon 52% (111 Familien) aus Bayern, 10% (21 Familien) aus Baden-Württemberg und 19% (41 Familien) aus den übrigen Bundesländern. 19% (41 Familien) haben ihren Ursprung im Ausland (allein 15% /33 Familien aus Osteuropa).

Von den 11 aus den übrigen Bundesländern neu hinzugekommenen Sippen stammen eine aus Hessen, vier aus Sachsen, eine aus Thüringen, eine aus Schleswig-Holstein, zwei aus Nordrhein-Westfalen und zwei aus Niedersachsen. Von den elf aus dem Ausland stammenden Familien kommen eine aus Kroatien, zwei aus Ungarn, eine aus Rumänien, vier aus Tschechien, zwei aus Polen und eine aus Österreich.

4.2 Epidemiologische, genetische und klinische Aspekte

4.2.1 Fertilität

Zur Ermittlung der Fertilität von erkrankten im Vergleich zu gesunden Personen eignen sich nur Individuen, an deren endgültiger Kinderzahl sich aller Voraussicht nach nichts mehr ändern wird. Daher wurden hier nur diejenigen berücksichtigt, die entweder über 50 Jahre alt waren oder aber in ihrer Krankheit sehr weit fortgeschritten bzw. schon verstorben waren. Als gesunde Familienmitglieder wurden Geschwister, Cousinen und Cousins der Gen tragenden Personen hinzugezogen. Es wurde wiederum auf das größere Familienkollektiv zurückgegriffen.

In den vorherigen Studien wurden die Jahrgänge 1880-1919 gesondert betrachtet, da sie bezüglich Kinderplanung als sogenannte „abgeschlossene“ Jahrgänge gelten. Um jedoch einer Überschätzung der durchschnittlichen Kinderzahl dieser Jahrgänge entgegenzuwirken, - denn kinderlose Personen werden durch dieses Vorgehen automatisch ausgelassen - , wurden seit Knöbel (1995) auch die neueren Jahrgänge unter o.g. Kriterien untersucht.

Die folgenden Tabellen zeigen die Fertilität zum einen des neuen Familienkollektivs und zum anderen unter Einbeziehung des gesamten Familienkollektivs.

Tab.8: Durchschnittliche Fertilitätsrate von erkrankten und gesunden Familienmitgliedern
(isolierte Betrachtung der neuen Werte)

Jahrgang/ Anzahl der Kinder	Männer		Frauen		gesamt		Relative Fertilität
	krank	gesund	krank	gesund	krank	gesund	
Alle Jahrgänge seit 1880* neue Werte	(n=57) 2,5	(n=28) 2,5	(n=48) 3,0	(n=28) 2,4	(n=105) 2,7	(n=56) 2,5	(2,7/2,5) 1,0
1880 – 1919 neue Werte	(n=21) 3,0	(n=3) 3,3	(n=12) 3,7	(n=4) 3,8	(n=33) 3,2	(n=7) 3,6	(3,2/3,6) 0,9

* kinderlose Personen wurden nicht berücksichtigt

Tab.9: Durchschnittliche Fertilitätsrate von erkrankten und gesunden Familienmitgliedern

Jahrgang/Anzahl der Kinder	Erkrankte Mitglieder	Gesunde Mitglieder	Relative Fertilität
Alle Jahrgänge seit 1880 Werte seit Knöbel (1995)*	(n=305) 2,7	(n=177) 2,4	(2,7/2,4) 1,1
1880 – 1919 Werte seit Knöbel (1995)	(n=209) 3,2	(n=102) 2,6	(3,2/2,6) 1,2

* kinderlose Personen wurden nicht berücksichtigt

Im Durchschnitt haben gesunde wie auch erkrankte Männer aller Jahrgänge zusammen im neuen Familienkollektiv zwei bis drei Kinder. Dies ist deutlich weniger als bei den Mitgliedern der Jahrgänge 1880-1919, wo es noch mehr als drei Kinder sind.

Auffallend ist eine hohe Fertilität von erkrankten Frauen im Vergleich zu gesunden Frauen, aber auch zu erkrankten sowie gesunden Männern, wobei gesunde Frauen der Jahrgänge 1880-1919 eine ähnlich hohe Kinderzahl haben. Mehrfach, besonders bei den älteren Jahrgängen, sind in einer Familie 6-11 Kinder zu finden. In einigen Fällen stellte sich heraus, dass verschiedene Familienmitglieder (Patient selbst, Elternteil, Großeltern) von Pflegeeltern bzw. als Waisen großgezogen wurden, so dass zur leiblichen Familie kein Kontakt besteht.

Durchschnittlich ist die Fertilität bei erkrankten Personen höher als bei gesunden.

Bezieht man die kinderlosen Fälle mit ein, so erniedrigt sich die Fertilität auf 2,5 (319 erkrankte Personen haben 802 Kinder; allein 63 sind kinderlos).

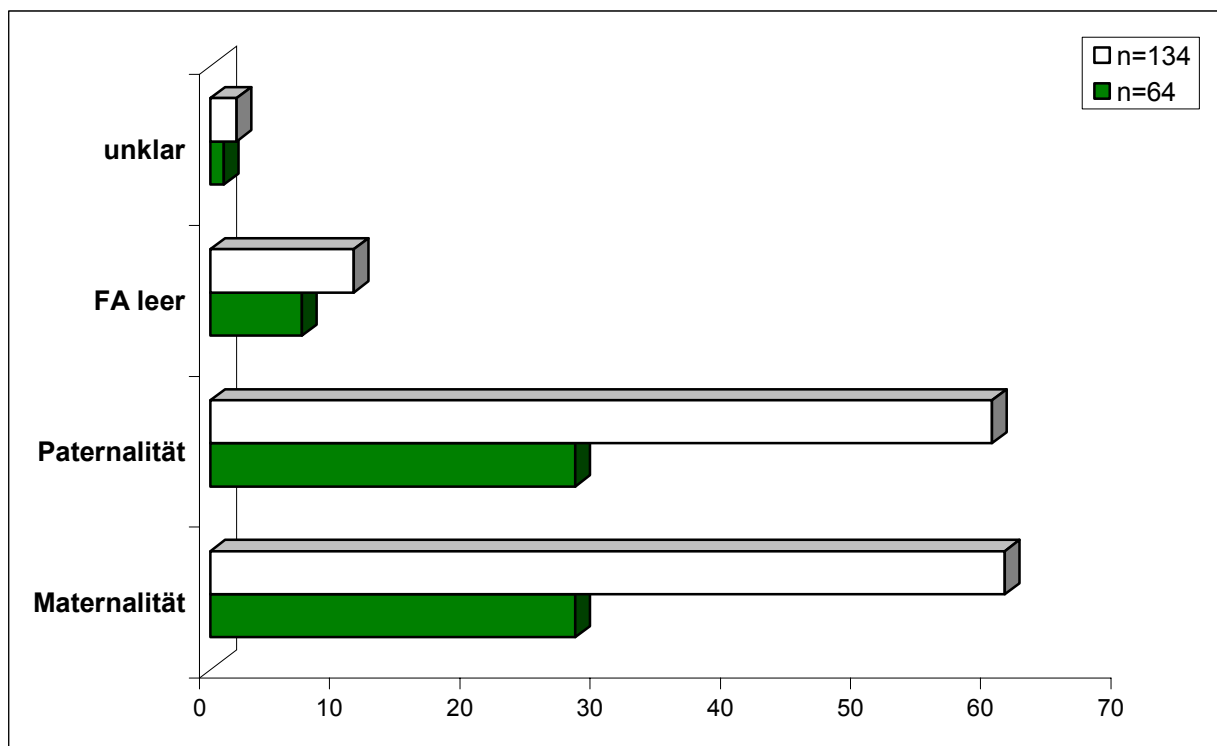
4.2.2 Maternalität und Paternalität

Um den Einfluss von Maternalität und Paternalität im Patientenkollektiv näher vergleichen zu können, wurde die Verteilung des Vererbungsmodus untersucht.

Von den 64 neu in die Studie aufgenommenen Patienten geschah die Transmission 28x paternal, wobei in zwei Fällen ein Elternteil nicht sicher, sondern wahrscheinlich erkrankt war, und 28x maternal. In sieben Fällen war die Familienanamnese leer, aber der Gentest in sechs Fällen davon positiv. Bei einer Person waren diesbezüglich keine Angaben erhältlich, so dass hier die Familienanamnese als unklar bezeichnet wird; sie blieb in unseren Berechnungen im folgenden unberücksichtigt.

Somit finden sich Paternalität und Maternalität mit jeweils 43,8% gleich häufig. In 12,5% ist die Familienanamnese leer. Betrachtet man die Ergebnisse zusammen mit den seit Müller (1996) vorliegenden Daten, so liegt Paternalität nur geringfügig seltener vor als Maternalität.

Abb.2: Verteilung des Vererbungsmodus im neuen Patientenkollektiv (n=64) und zusammen mit Müller (1996) und Rehm (2004) (n=134)



Maternalität: neu n=28 bzw. 43,8%; gesamt n=61 bzw. 45,5%

Paternalität: neu n=28 bzw. 43,8%; gesamt n=60 bzw. 44,8%

Familienanamnese (FA) leer: neu n=7 bzw. 12,5%; gesamt n=11 bzw. 8,2%

Unklar: neu n=1 bzw. 1,5%; gesamt n=2 bzw. 1,5%

4.2.3 Alter bei Manifestation und Erfassung

An dieser Stelle sollen das durchschnittliche Manifestationsalter, d.h. das Alter, in dem die ersten Symptome (neurologisch, psychiatrisch, neurologisch-psychiatrisch) aufgetreten sind, das Alter zur Zeit der Datenerfassung bzw. Tod und die daraus resultierende Verlaufsdauer betrachtet werden. Es wurde das gesamte zur Verfügung stehende Patientenkollektiv betrachtet.

Tab.10: Durchschnittliches Manifestationsalter

	Lebende		Verstorbene		Gesamt nach Geschlecht		Gesamt
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	
Eigene Werte	n=35 42,1 s=12,98	n=27 40,7 s=10,3	n=1 38	n=0	n=36 42,0 s=12,8	n=27 40,7 s=10,3	n=63** 41,4 s=11,7
Gesamte Werte	n=220 41,2 *		n=23 36,8 *		n=121 40,8 s=11,6	n=122 40,7 s=10,4	n=243 40,8 s=10,9

* Standardabweichung konnte aufgrund der Datenlage hier nicht berechnet werden

**Bei einem Patienten im neuen Kollektiv hatte sich die Krankheit zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht manifestiert

Die leicht unterschiedlichen Manifestationsalter bei Männern und Frauen sind nicht signifikant, sondern zufallsbedingt (eigene Werte: $t=0,43 < t_{61;0,975}$; gesamte Werte: $t=0,071 < t_{241;0,975}$).

Abb.3: Manifestationsalter gesamt (neu n=63; gesamt n=243)

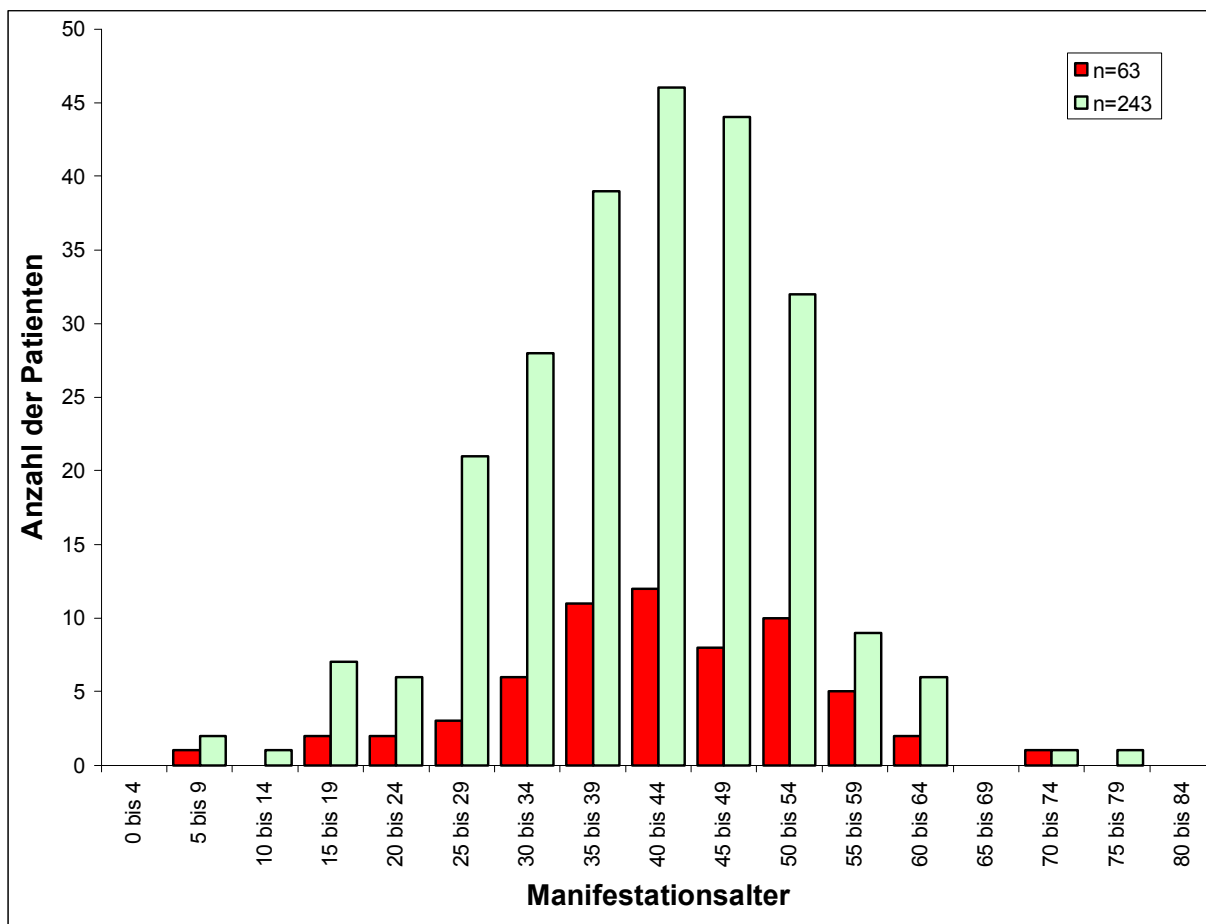
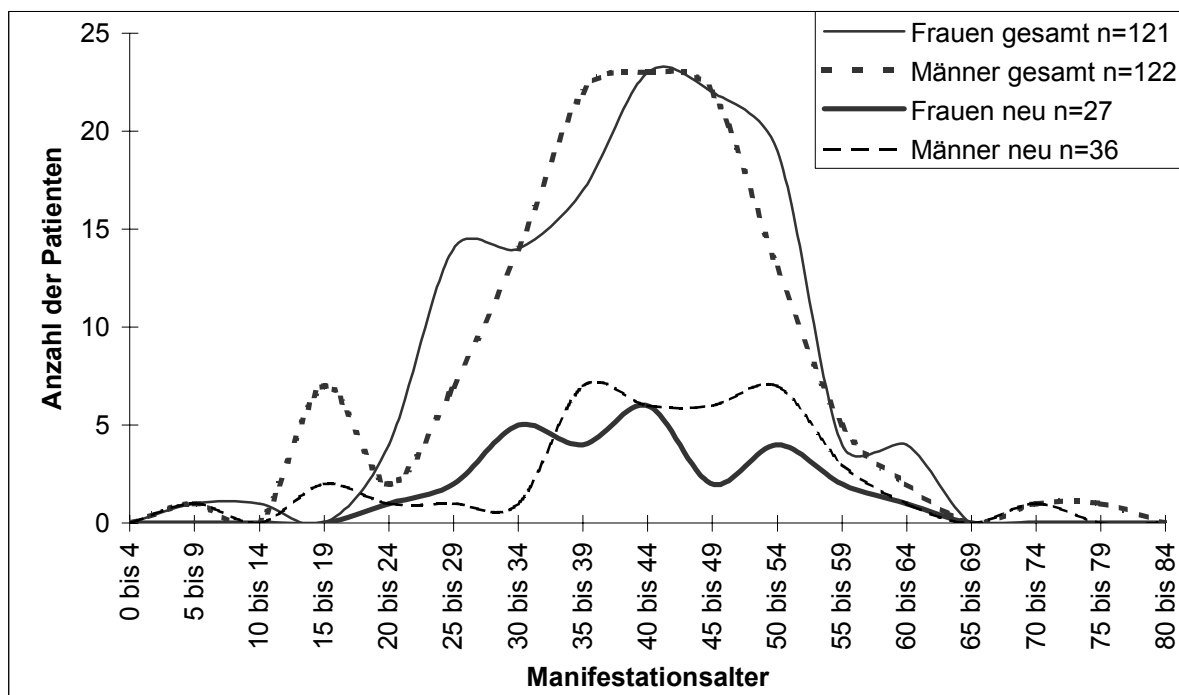


Abb.4: Manifestationsalter bei Männern und Frauen



Betrachtet man den Einfluss des Vererbungsmodus auf das Manifestationsalter, lässt sich im neu erfassten Patientenkollektiv im Gegensatz zum Gesamtkollektiv ein späterer Krankheitsbeginn bei Paternalität erkennen, jedoch bei einer größeren Varianz. Bei leerer Familienanamnese liegt der Krankheitsbeginn später.

Tab.11: Einfluss des Vererbungsmodus auf das Manifestationsalter

	Maternalität	Paternalität	Leere FA
Manifestationsalter			
Eigene Werte (n= 63*)	(n=28)	(n=27)	(n=7)
	40,1	41,1	44,1
	s=10,6	s=12,3	s=10,1
Gesamt (n=131**)	(n=61)	(n=59)	(n=11)
	41,0	38,6	45,6
	***	***	***

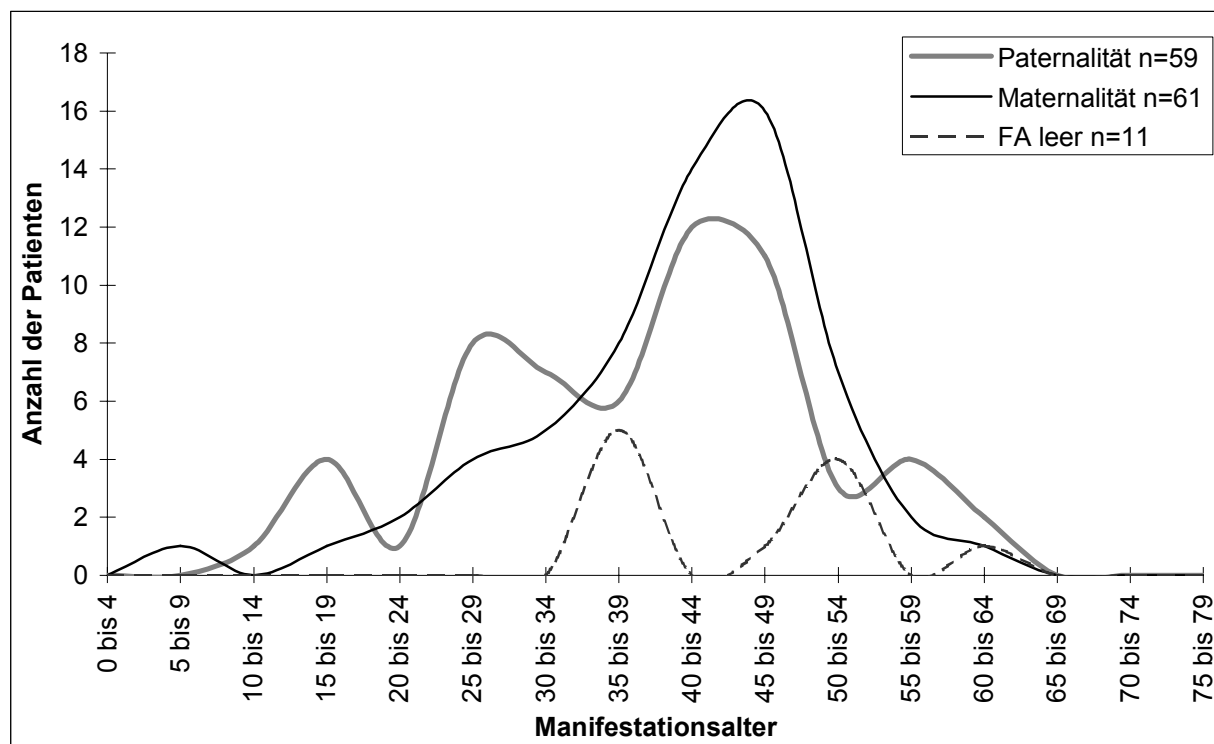
* Unberücksichtigt blieb der Patient mit unklarer FA (= Familienanamnese)

** Gesamte Werte zusammen mit Müller (1996) und Rehm (2004)

*** Standardabweichung konnte aufgrund der Datenlage hier nicht berechnet werden

Würde man hier im neuen Patientenkollektiv die beiden mittleren Manifestationsalter auf signifikante Unterschiede hinsichtlich der Transmission untersuchen, würden sie sich als nur zufallsbedingt verschieden herausstellen ($t=0,323 < t_{57}; 0,975=2,002$). Dies steht im Gegensatz zum Ergebnis der vorherigen Arbeiten, wo sich die HD bei Paternalität deutlich früher manifestiert hatte und somit eine signifikante Differenz aufzeigte.

Abb.5: Manifestationsalter und Vererbungsmodus (gesamte Werte n=131)



Bis auf eine Frühmanifestation mit maternalem Erbgang ist hier zu erkennen, dass bei Ausbruch der Krankheit in jüngerem Alter häufiger Paternalität vorliegt, und dass maternale Transmission mit einer Manifestation vorwiegend in der fünften und sechsten Lebensdekade einherging. Die Fälle mit unklarer Familienanamnese traten mit Ausnahme einer Spätmanifestation ebenfalls im mittleren Lebensalter auf.

Weiterhin liegt von insgesamt 37 Patienten die Anzahl der CAG-Repeats vor. Bei den übrigen Personen ist nur in zwei Fällen sicher bekannt, dass kein Gentest durchgeführt wurde.

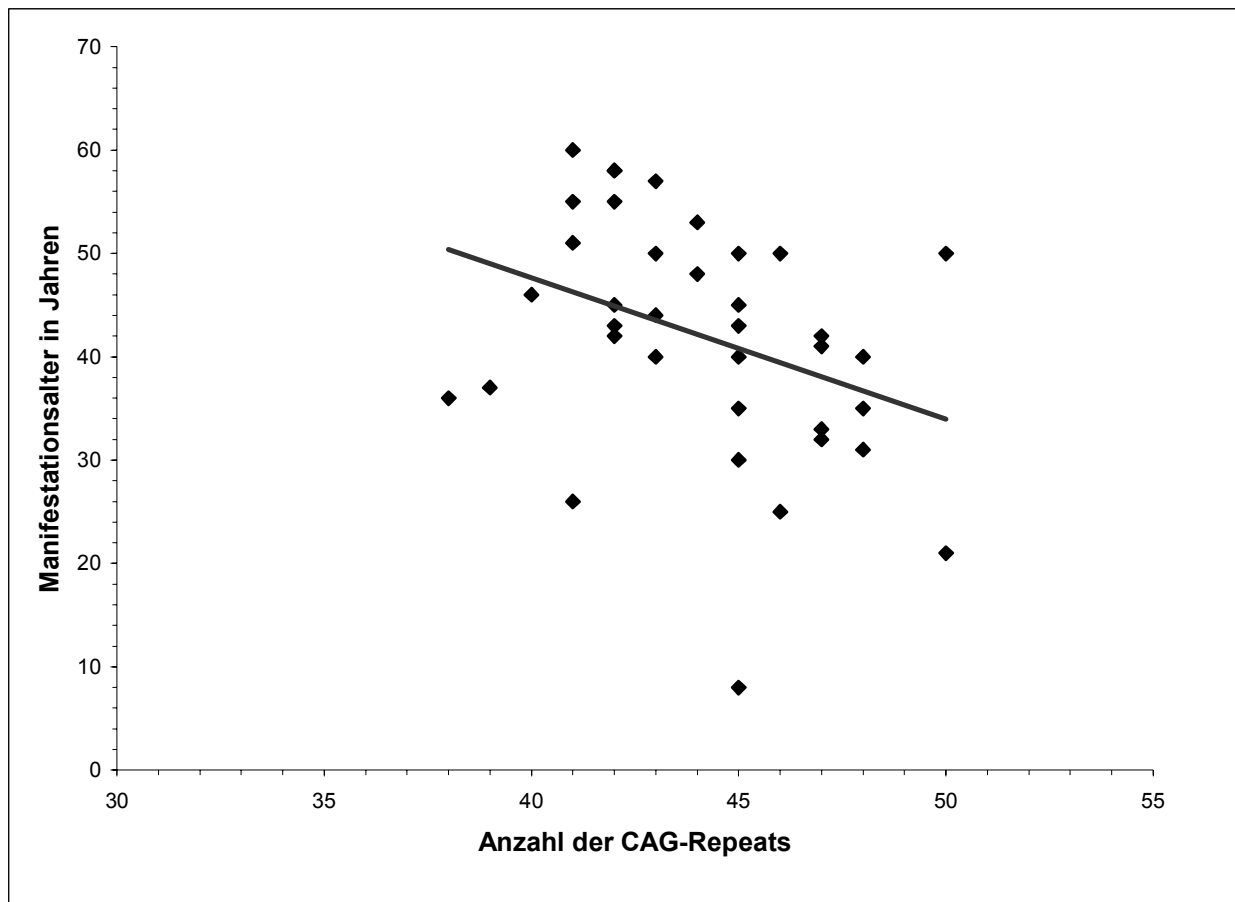
Tab.12: Geschlecht, Manifestationsalter (MA), Erbmodus (EM) und CAG-Repeatanzahl bei
n=37 Patienten

Geschlecht	MA	EM	CAG	Geschlecht	MA	EM	CAG
m	51	PAT	41	w	58	PAT	42
m	55	PAT	42	w	58	MAT	42
m	45	MAT	42	w	46	PAT	40
w	44	PAT	43	m	nicht	PAT	42
w	30	PAT	45	w	41	MAT	47
m	8	MAT	45	w	40	MAT	48
m	45	PAT	45	w	32	MAT	47
w	36	leer	38	m	53	PAT	44
w	50	leer	43	w	40	MAT	45
w	31	PAT	48	m	42	MAT	47
w	60	PAT	41	*	21	*	50
m	35	MAT	48	*	43	*	42
m	50	PAT	46	*	42	*	42
w	35	MAT	45	*	40	*	43
w	25	MAT	46	*	37	*	39
m	57	PAT	43	*	50	*	45
m	55	PAT	41	*	43	*	45
m	26	PAT	41	*	33	*	47
m	48	PAT	44				

MA= Manifestationsalter; EM= Erbmodus; CAG= CAG-Repeatanzahl

*Bei diesen n=8 Patienten von Rehm (2004) waren Geschlecht und Erbgang nicht nachvollziehbar

Abb.6: CAG-Repeats und Manifestationsalter von n=36 Patienten



Es ist eine leichte Beziehung zwischen niedriger Repeatzahl und hohem Manifestationsalter sowie hoher Repeatzahl und niedrigem Manifestationsalter zu erkennen. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson beträgt $r=-0,35$.

Tab.13: Durchschnittliches Alter bei Erfassung bzw. Tod

	Lebende	Verstorbene	Gesamt
Eigene Werte	n=62 51 s=12,0	n=1 49	n=63 51 11,87
Gesamte Werte	n=220 51 s=11,4	n=23 50 *	n=223 51 *

* Standardabweichung konnte aufgrund der Datenlage hier nicht berechnet werden

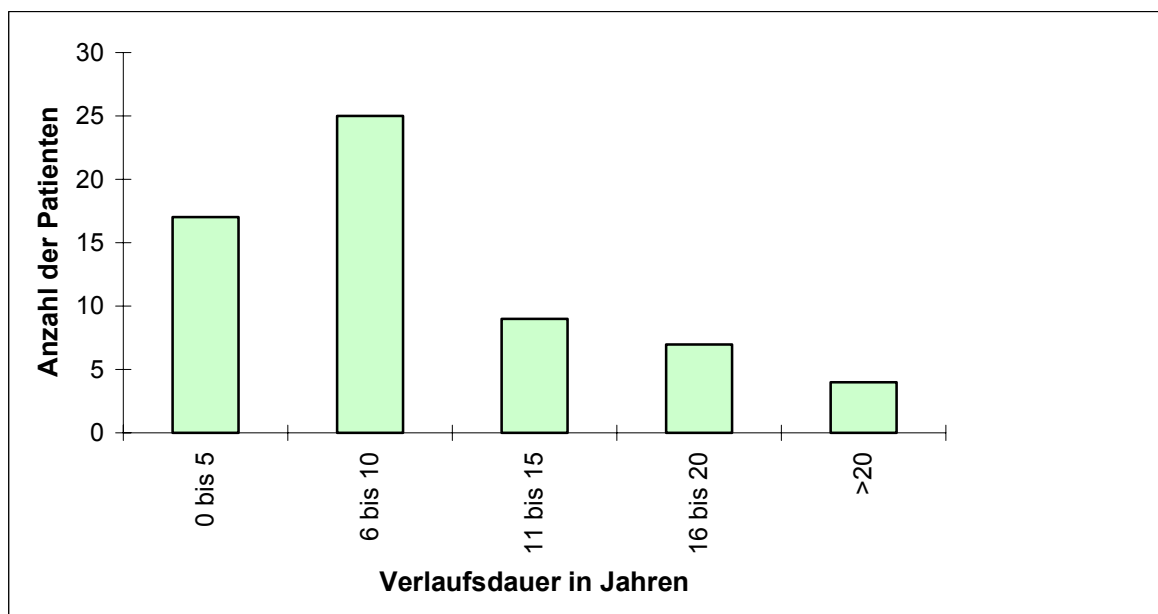
Tab.14: Durchschnittliche Verlaufsdauer von der Erstmanifestation bis zu Erfassung/Tod

	Lebende	Verstorbene	Gesamt
Eigene Werte	n=62 9,0 s=6,5	n=1 13	n=63 9,0 6,4
Gesamte Werte	n=220 9,6 *	n=23 14,3 *	n=223 10,0 *

* Standardabweichung konnte aufgrund der Datenlage hier nicht berechnet werden

Die Patienten waren durchschnittlich zum Zeitpunkt der Datenerhebung 51 Jahre alt. Damit beträgt die mittlere bisherige Verlaufsdauer der HD vom Manifestationsalter bis dahin neun Jahre bei den neu Hinzugekommenen (ein bis maximal 33 Jahre) und zehn Jahre im gesamten Patientenkollektiv. Die mittlere absolute Verlaufsdauer vom Manifestationsalter bis zum Tod zählt bei den 23 bereits Verstorbenen 14,3 Jahre.

Abb.7: Mittlere Verlaufsdauer (in Jahren) der Erkrankung im Patientenkollektiv (n=63)



Tab.15: Durchschnittliches Alter bei Diagnosestellung

	Lebende	Verstorbene	Gesamt
Eigene Werte	n=62 44,9 s=12,2	n=1 42	n=63 44,9 s=12,1

Tab.16: Durchschnittl. Dauer von der Erstmanifestation bis zur Diagnosestellung (in Jahren)

	Lebende	Verstorbene	Gesamt
Eigene Werte	n=62 3 s=3,5	n=1 4	n=63 3 s=3,5

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung beträgt bei den neu in die Studie eingegangenen Patienten 44,9 Jahre, d.h. etwa drei Jahre, nachdem die ersten Symptome der Krankheit aufgetreten sind. Bei einer Patientin stand bereits 12 Jahre vor Krankheitsbeginn fest, dass sie das Gen in sich trägt, bei einer anderen waren es fünf Jahre, und bei zwei Patienten ein Jahr.

4.2.4 Sterbealter

In den bisherigen Studien konnten 234 bereits verstorbene Patienten ermittelt werden. Hinzu kommen nun 46 weitere erkrankte Personen des neuen Familienkollektivs, bei denen vollständige Angaben über Geburts- und Todesdatum vorliegen. Unberücksichtigt bleibt dabei die genaue Todesursache, d.h., dass diese auch nicht unmittelbar HD-assoziiert sein kann (Unfall, Suizid, andere Erkrankungen). Damit ergeben sich die folgenden Werte (Gesamtwerte in Klammern):

Mittleres Sterbealter in Jahren bei n=46 (280) : **60,0 (54,5)**; s=15,6 (*)

Gesondert betrachtet wurden die Jahrgänge 1880-1919 (unter Ausschluss der zwischen 1936 und 1945 Verstorbenen; dies sind in dieser Arbeit n=2), da sie bezüglich der Untersuchung des Sterbealters als „abgeschlossen“ gelten. Damit ergibt sich:

Mittleres Sterbealter in Jahren bei n=21 (146) : **69,0 (59,4)**; s=13,5 (*)

Jedoch sind die Jahrgänge 1910-1919 möglicherweise noch nicht ganz abgeschlossen, so dass bei alleiniger Darstellung des Jahrgangs 1880-1910 bei n=16 sich ein mittleres Sterbealter von 70,0 Jahre (s=12,1) ergibt.

Es wird deutlich, dass sich bei Einbeziehung auch der jüngeren Jahrgänge das Sterbealter erniedrigt.

Tab.17: Durchschnittliches Sterbealter in Jahren nach Geburtsjahrgängen (n=280)

Jahr- gang	1810	1870	1880	1890	1900	1910	1920	1930	1940	1950	1960	Ge- samt
	-69	-79	-89	-99	-09	-19	-29	-39	-49	-59	-69	
n	9	15	19	26	52	49	48	39	14	5	4	280
m	53,2	58,4	61,2	59,3	60,9	57,0	54,3	46,7	41,2	29,2	21,5	54,5
s	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	6,7	*

n: Anzahl der Patienten

m: mittleres Sterbealter

s: Standardabweichung

Unterteilt man den Jahrgang 1880-1919 nach Geschlecht und untersucht ferner, ob dieses einen Einfluss auf das durchschnittliche Sterbealter hat, ergeben sich die in der Tabelle sichtbaren Daten. Männer versterben im Mittel um 2,5 Jahre früher als Frauen.

Tab.18: Mittleres Sterbealter der Jahrgänge 1880-1919 nach Geschlecht
10

	Gesamt	Männer	Frauen
Sterbealter in Jahren	n=146 59,4 s=*	n=66 58,0 s=*(14,7)	n=80 60,5 s=*(12,3)

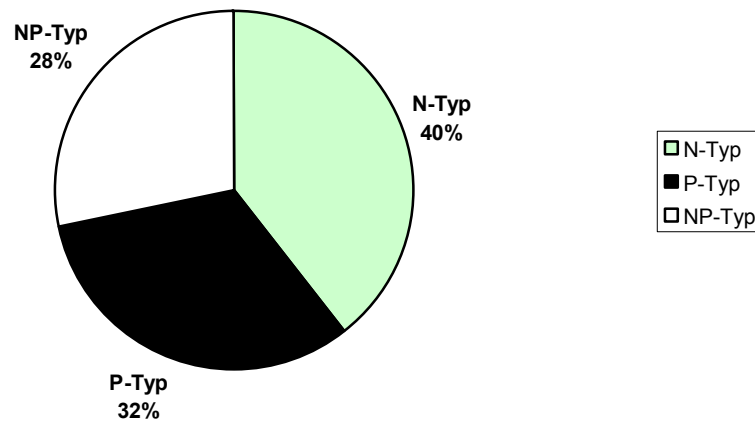
4.3 Symptomatik

Tab.19: Art und Häufigkeit der klinischen Symptome

Art der Symptome zum Zeitpunkt der Erfassung	Männer n=36 (121)	Frauen n=28 (123)	Zusammen n=64 (244)	Angaben in Prozent
Somatische Symptome				
Unwillkürliche Bewegungen	33 (118)	26 (117)	59 (235)	96 %
Gesicht	23 (85)	13 (76)	36 (161)	66 %
Kopf/ Nacken	20 (77)	11 (76)	31 (153)	63 %
Arme / Hände / Finger	27 (86)	21 (101)	48 (187)	77 %
Rumpf	22 (57)	13 (73)	35 (130)	49 %
Beine / Füße /Zehen	30 (84)	17 (92)	47 (176)	72 %
Gangstörungen	29 (103)	22 (103)	51 (206)	84 %
Gleichgewichtsstörungen	26 (89)	20 (63)	46 (152)	62 %
Ungeschicklichkeit	28 (99)	20 (88)	48 (187)	77 %
Steifigkeit	10 (38)	9 (31)	19 (69)	28 %
Schluckstörungen	25 (77)	15 (66)	40 (143)	59 %
Sprech- / Artikulationsstörungen	25 (98)	23 (94)	48 (192)	79 %
Gewichtsverlust	20 (63)	8 (51)	28 (114)	47 %
Gewichtszunahme	4 (?)	6 (?)	10 (26)	11 %
Schlafstörungen	18 (71)	19 (72)	37 (143)	59 %
Harninkontinenz	15 (43)	12 (46)	27 (89)	36 %
Stuhlinkontinenz	21 (44)	9 (31)	30 (75)	27%
Kognitive Defizite				
Allgemeine Leistungsminderung	47 (123)	20 (100)	67 (223)	83 %
Konzentrationschwächen	27 (102)	20 (93)	47 (195)	80 %
Gedächtnisstörungen	19 (78)	19 (72)	38 (150)	61 %
Probleme bei komplexen Aufgaben	35 (108)	18 (92)	53 (200)	75 %
Psychische Symptome				
Traurigkeit / Depression	21 (73)	15 (79)	36 (152)	62 %
Antriebsminderung	31 (88)	21 (93)	52 (181)	74 %
Kontaktprobleme / soz. Rückzug	25 (80)	16 (76)	41 (156)	64 %
Tendenz zu Schweigsamkeit	21 (75)	11 (59)	32 (134)	55 %
Reizbarkeit / Aggressivität	18 (75)	13 (71)	31 (146)	60 %
Misstrauen	7 (31)	8 (40)	15 (71)	29 %
Verfolgungsängste	9 (31)	5 (24)	14 (55)	23 %
Eifersucht	8 (29)	6 (27)	14 (56)	23 %
Suizidgedanken	2 (29)	1 (28)	3 (57)	23 %
davon Suizid versucht	?	?	? (15)	6 %
Sexuelle Probleme	12 (57)	12 (49)	24 (106)	43 %
Nikotinabusus	8 (29)	9 (22)	17 (51)	21 %
Alkoholabusus	2 (18)	4 (13)	6 (31)	13 %
Drogenabusus	0 (1)	0 (3)	0 (4)	2 %
Kriminalität	1 (7)	0 (3)	1 (10)	4 %

Betrachtet man die Art der Erstsymptomatik (neurologisch, psychiatrisch, neurologisch-psychiatrisch) bei Manifestation, ergeben sich im Patientenkollektiv verschiedene Verteilungsmuster:

Abb.8: Manifestationstypen (gesamt n=243*)



*Bei einem der neu aufgenommenen Patienten hatte sich die Krankheit noch nicht manifestiert

Am häufigsten ist hier mit 40% (96 Patienten) der Manifestationstyp mit neurologischen Symptomen, gefolgt von P-Typ mit 32% (78 Patienten) und NP-Typ mit 28% (69 Patienten). Bei den neu in die Studie aufgenommenen Betroffenen liegt allerdings der NP-Typ mit 48% (30 Patienten) deutlich vorne. Der N-Typ folgt mit 40% (25 Patienten), dagegen liegt der P-Typ mit nur 13% (8 Patienten) zurück.

Tab.20: Manifestationsalter und Verlaufsdauer (bis zu Erfassung/Tod) in Abhängigkeit von Erstsymptomatik, Erbmodus und Geschlecht

Manifestationstyp	Manifestationsalter		Verlaufsdauer
	Eigene Werte	Gesamte Werte	Eigene Werte
N-Typ	n=25 45,2 s=9,48	n=96 42,8 *	n=25 9,0 s=6,28
P-Typ	n=8 37,4 s=14,32	n=78 37,8 *	n=8 14,0 s=9,11
NP-Typ	n=30 39,4 s=12,21	n=69 40,5 *	n=30 9,0 s=5,4
MAT	n=28 40,1 s=10,6	n=61 41,0 *	n=28 9,0 s=5,77
PAT	n=27 41,1 s=12,3	n=59 38,6 *	n=27 8,0 s=4,92
Männlich	n=36 42,0 s=12,8	n=121 40,8 s=11,6	n=35 9,0 s=5,81
Weiblich	n=27 40,7 s=10,3	n=122 40,7 s=10,4	n=27 10,0 s=7,11

* Standardabweichung konnte hier aufgrund der Datenlage nicht berechnet werden

N-Typ: Neurologischer Manifestationstyp

P-Typ: Psychiatrischer Manifestationstyp

NP-Typ: Neurologisch-psychiatrischer Manifestationstyp

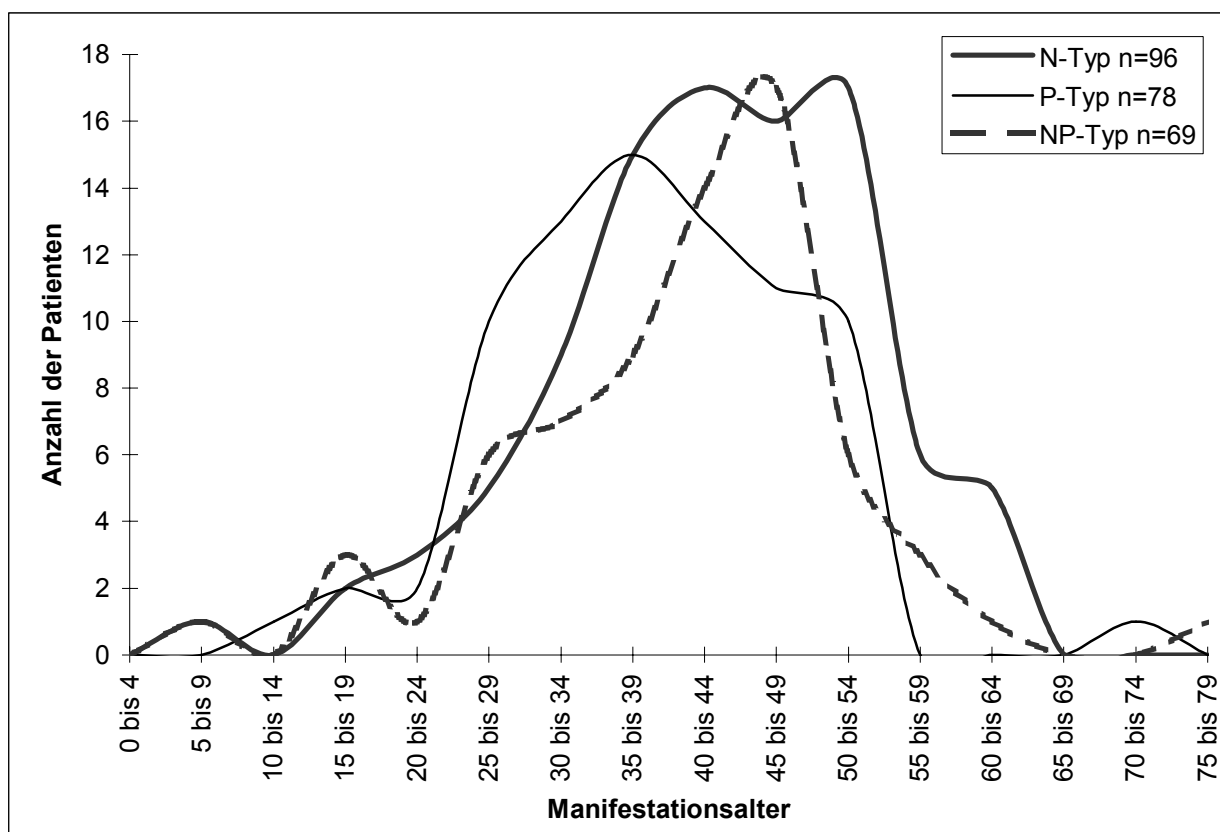
MAT: Maternalität

PAT: Paternalität

Untersucht man das mittlere Manifestationsalter in Abhängigkeit der Art der Erstsymptomatik, so erkennt man einen deutlich späteren Erkrankungsbeginn bei vorwiegend neurologischen Symptomen: im gesamten Kollektiv (n=243) fünf Jahre später als beim P-Typ und 2,3 Jahre später als beim NP-Typ. Im neuen Kollektiv sind dies sogar fast 8 bzw. fast 6 Jahre. Diese Unterschiede sind signifikant ($t=1,784 > t_{31;0,975}$ bzw. $t=1,94 > t_{53; 1,675}$). Die Verlaufsdauer ist beim P-Typ am längsten mit durchschnittlich 14 Jahren gegenüber 9 Jahren bei N-/NP-Typ. Dies kann als signifikant gewertet werden ($t=1,75 > t_{31;0,975}=1,695$).

Dementsprechend graphisch aufgetragen sieht man einen früheren Anstieg und Höhepunkt der P-Typ-Kurve im Vergleich zu den anderen beiden Kurven.

Abb.9: Manifestationsalter nach Art der Erstsymptomatik (n=243)

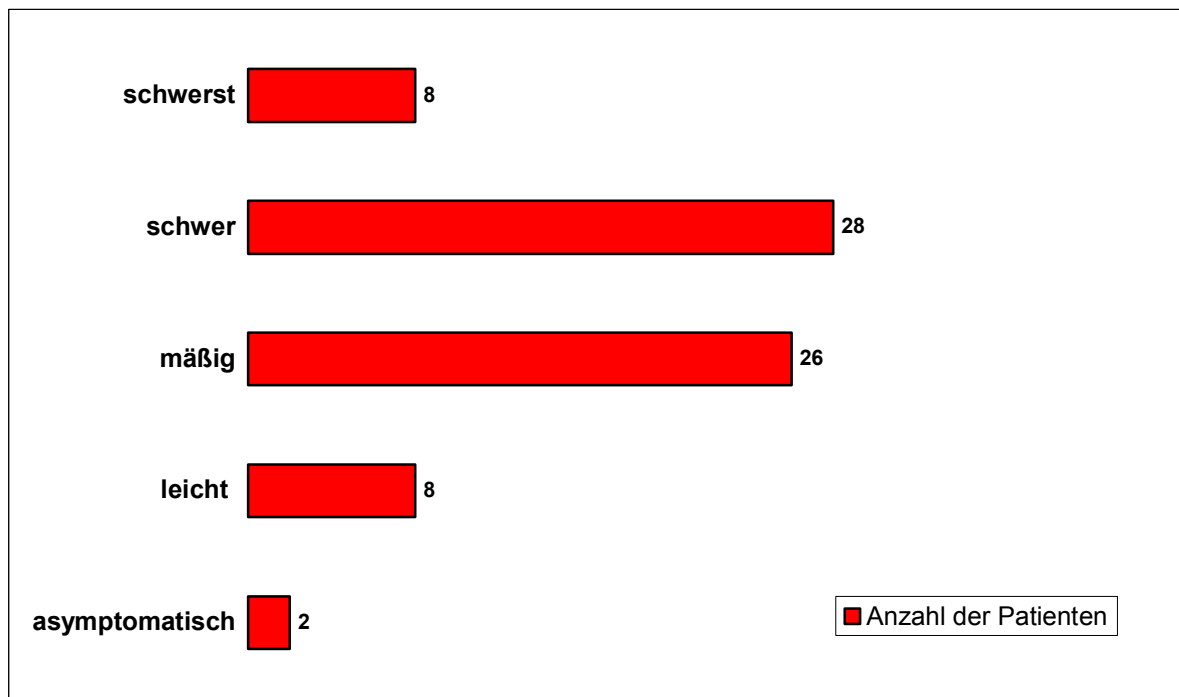


Weiterhin ist ersichtlich, dass die mittlere Verlaufsdauer hinsichtlich Erbgang und Geschlecht jeweils um 1 Jahr abweicht (MAT 9 Jahre, PAT 8 Jahre; männlich 9 Jahre, weiblich 10 Jahre). Diese Unterschiede sind nicht signifikant.

Seit der Untersuchung von Rehm (2004) wurden klinische Symptomatik und besonders deren Schweregrad genauer untersucht. Dies soll im folgenden analog und zusammen mit den neuen Ergebnissen weitergeführt werden.

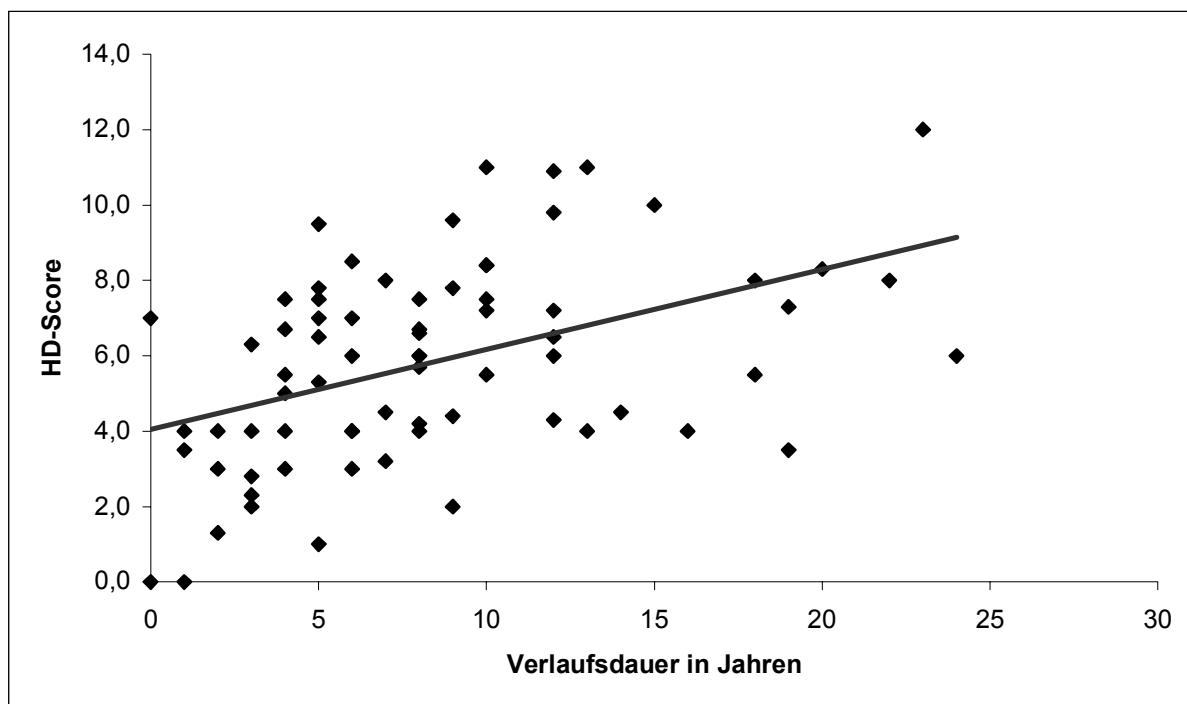
Mithilfe einer Vergabe von jeweils 0-3 Punkten für die Ausprägung von Bewegungsstörungen, kognitiven Defiziten und psychischen Beeinträchtigungen wurde der klinische Schweregrad der Erkrankung bei jeder Person (0: nicht vorhanden; 1: leicht; 2: mittel; 3: schwer) bemessen. Zusätzlich wurde anhand der APL-Skala (Autonomie in praktischen Lebensbereichen), einer leicht modifizierten Form der „Functional Capacities Scale“ von Shoulson u. Fahn (1979), der Einfluss auf Aktivitäten des täglichen Lebens (Berufstätigkeit, Haushalt, Finanzen, persönliche Verrichtungen, Mobilität, Kommunikation, Freizeitgestaltung, Unterbringung) analysiert. Hier ergaben sich wiederum 0-3 Punkte. Als Resultat findet sich ein Huntington's Disease-Score mit 0-12 Punkten, wobei 0 als asymptomatisch und 12 als schwerst erkrankt zu interpretieren ist (0 Punkte: asymptomatisch; bis 3 Punkte: leicht; bis 6 Punkte: mäßig; bis 9 Punkte: schwer; bis 12 Punkte schwerst erkrankt). Zu den 41 Patienten kamen nun 31 weitere hinzu (n=72 Patienten). Insgesamt waren 2,8% Personen asymptomatisch, 11,1% leicht, 36,1% mäßig, 38,9% schwer und 11,1% schwerst erkrankt.

Abb.10: Schweregrade der HD bei n=72 Patienten



In der folgenden Abbildung wurde der Schweregrad (HD-Score) gegen die Verlaufsdauer (Manifestationsalter bis Erfassung bzw. Tod) aufgetragen. Anhand der linearen Trendlinie lässt sich verdeutlichen, dass mit zunehmender Verlaufsdauer ebenfalls der HD-Score zunimmt. Der Korrelationskoeffizient (nach Pearson) beträgt $r=0,45$.

Abb.11: Verlaufsdauer in Abhängigkeit von HD-Score



4.4 Soziomedizinische Aspekte

Tab.22: Diagnosestellende Institution

Diagnosestellung durch	Eigene Werte (n=61)	Gesamte Werte (n=241)
Klinik	53 (87%)	193 (80%)
Bezirkskrankenhäuser/Choreazentrum/ Psychiatrie	11 (18%)	67 (28%)
Uniklinik/Neurologische Kliniken	42 (69%)	116 (48%)
Andere Kliniken		10 (4%)
Niedergelassener Arzt	6 (10%)	46 (19%)
Medizinisch genetische Beratungsstelle (ausschließlich)	2 (3%)	2 (0,8%)

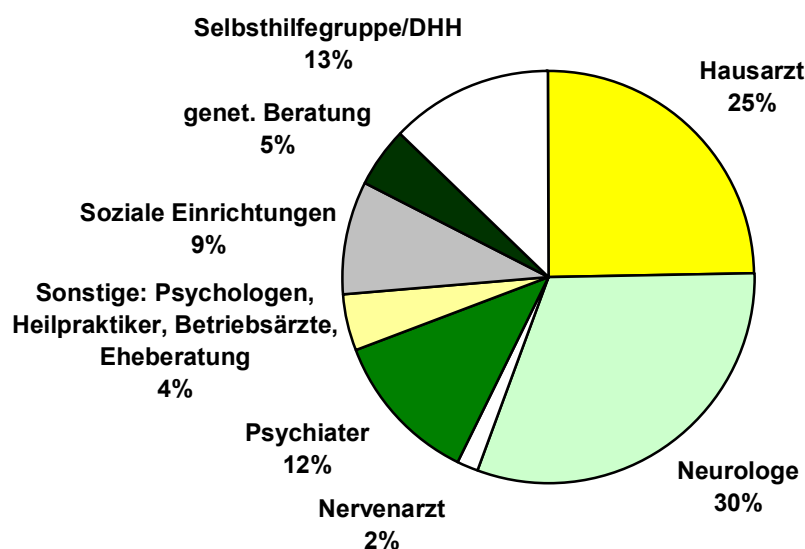
Bei drei der neu in die Studie eingegangenen Patienten war der Ort der Diagnosestellung nicht eruiert, so dass hier nur n=61 Personen berücksichtigt wurden.

Insgesamt war in 80% der Fälle eine Klinik die diagnosestellende Institution, bei den neu Hinzugekommenen in sogar 87%. Betraf dies zuvor nur in 41% eine neurologische Klinik, fällt im neuen Patientenkollektiv zu 69% die Diagnosestellung letztendlich auf eine neurologische Klinik/Abteilung/Uniklinik zurück, und in nur noch 18% auf eine Psychiatrie (zuvor in 31%). Zu 9% (gesamt 19%) stellten allein niedergelassene Ärzte die Diagnose. Erstmals gaben 3% an, dass ausschließlich eine genetische Beratungsstelle bei positiver Familienanamnese das Ergebnis erbracht hätte.

In 16 Fällen des neuen Patientenkollektivs wurden zunächst Fehldiagnosen gestellt. Diese umfassen Alkoholismus, Verdacht auf psychogene/psychosomatische Ursachen inklusive nervöse Unruhezustände, Myoklonien, mykoplasmenassoziierte Chorea, Psychosen, Schizophrenien und Depressionen. Eine Patientin leidet zusätzlich an einer Multiplen Sklerose, ein anderer an Epilepsie, bei zwei anderen besteht in der Vorgeschichte außerdem ein schweres Schädelhirntrauma. Alkoholabusus ist in mehreren Fällen bekannt.

Im folgenden wurde das Verhalten der Patienten bezüglich der weiteren Inanspruchnahme von medizinischen und nicht-medizinischen Einrichtungen betrachtet.

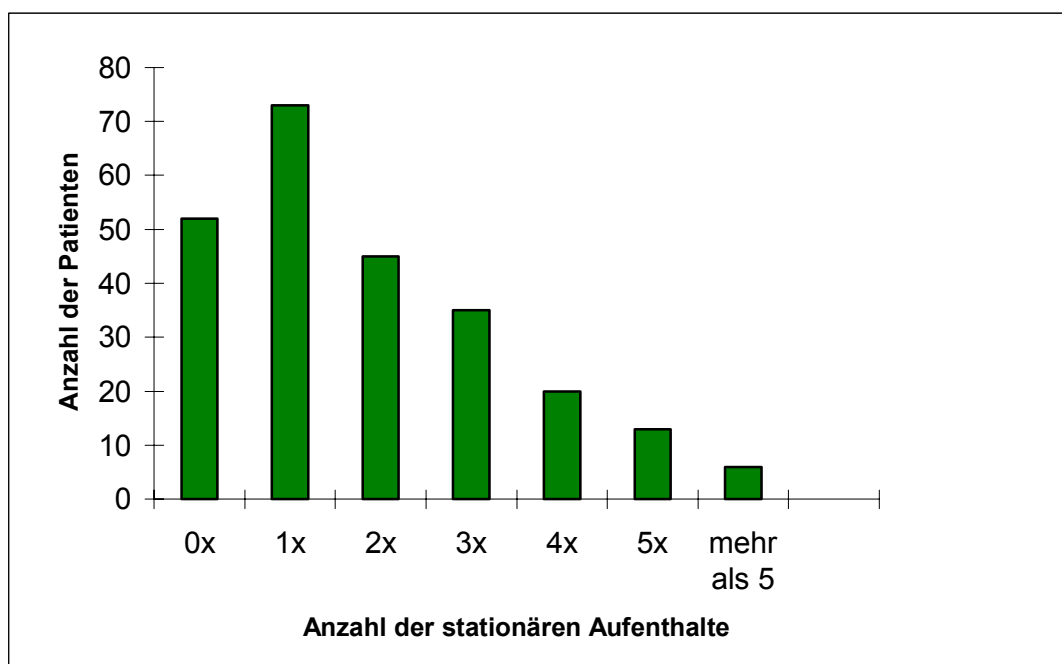
Abb.12: Aufgesuchte Institutionen (Mehrfachnennungen möglich)



Weitaus häufiger noch als die Hausärzte werden Fachärzte (Neurologen/Psychiater/Nervenärzte) aufgesucht. Eine besondere Bedeutung kommt den Selbsthilfegruppen, insbesondere der Deutschen Huntington-Hilfe (DHH), zu. Insgesamt 13% der betroffenen Patienten und auch Angehörigen suchen sie auf, im hinzugekommenen Patientenkollektiv zeigt sich ein wachsender Einfluss dieser hilfestellenden Einrichtung: 41% der Befragten geben eine Konsultation der DHH an. Andere Institutionen werden, wie oben gezeigt, etwas weniger in Anspruch genommen.

Stationäre Aufenthalte im Zuge der HD erfolgten bei der Mehrheit der Patienten, insgesamt bei 79%, und zwar bei diesen durchschnittlich 2,4 mal. Nur 21% hatten bisher keine stationäre Behandlung nötig. Berücksichtigt man diese in dieser Überlegung ebenfalls, ergibt sich daraus insgesamt eine durchschnittliche Anzahl der stationären Aufenthalte von 1,9.

Abb.13: Anzahl der stationären Aufenthalte



4.5 Soziale Aspekte

4.5.1 Ausbildungssituation

Tab.22: Schul- und Berufsausbildung

Art der Ausbildung	Männer n=35 (112)	Frauen n=21 (110)	Gesamt n=57 (222)
Kein Schulabschluss	1 (5)	0 (8)	1 (13)
Hauptschulabschluss	26 (73)	12 (73)	38 (146)
Mittlere Reife	5 (20)	6 (21)	11 (41)
Abitur	3 (14)	3 (8)	6 (22)
Keine Berufsausbildung	4 (12)	5 (42)	9 (54)
Lehre	24 (73)	13 (56)	37 (129)
Handelsschule	1 (9)	1 (8)	2 (17)
Fachhochschule	3 (8)	0 (0)	3 (8)
Universitätsstudium	3 (10)	2 (4)	5 (14)

* Bei 8 (21) Patienten ist die Schul- bzw. Berufsausbildung nicht bekannt, wovon 1 neu aufgenommener Patient zum Zeitpunkt der Datenerfassung noch im Schulalter ist

Tab.23: Sozialer Status *

Sozialschicht	Männer n=35 (108)	Frauen n=28 (103)	Gesamt n=63 (211)
Unterschicht **	17 (49)	23 (68)	40 (117)
Mittelschicht ***	13 (47)	3 (31)	16 (78)
Oberschicht ****	5 (12)	2 (4)	7 (16)

* 32 Patienten von Kauf (1989) wurden diesbezüglich nicht ausgewertet

** keine Berufsausbildung, Hilfsarbeiter, einfache Handwerker, niedere Angestellte und Beamte

*** selbständige Handwerker, Facharbeiter, mittlere Angestellte und Beamte

**** Großunternehmer, Akademiker, höhere Angestellte und Beamte

Nur 12 der neu in die Studie eingegangenen Patienten waren noch berufstätig, wobei bei drei Personen ein Berufswechsel krankheitsbedingt vorgenommen wurde. Auch von den übrigen gaben acht der vormals berufstätigen Patienten an, vor dem endgültigen Ausscheiden den Arbeitsplatz hinsichtlich eines anderen einfacheren Tätigkeitsfeldes entweder innerhalb oder außerhalb der Firma gewechselt zu haben. Zwei brachen verschiedene angefangene Lehren ab, ein anderer befand sich in Haft. Sieben Patientinnen sind krankheitsunabhängig ausschließlich im Haushalt tätig gewesen.

Tab.24: Gründe für das vorzeitige Ausscheiden aus dem Berufsleben n=35 (129) *

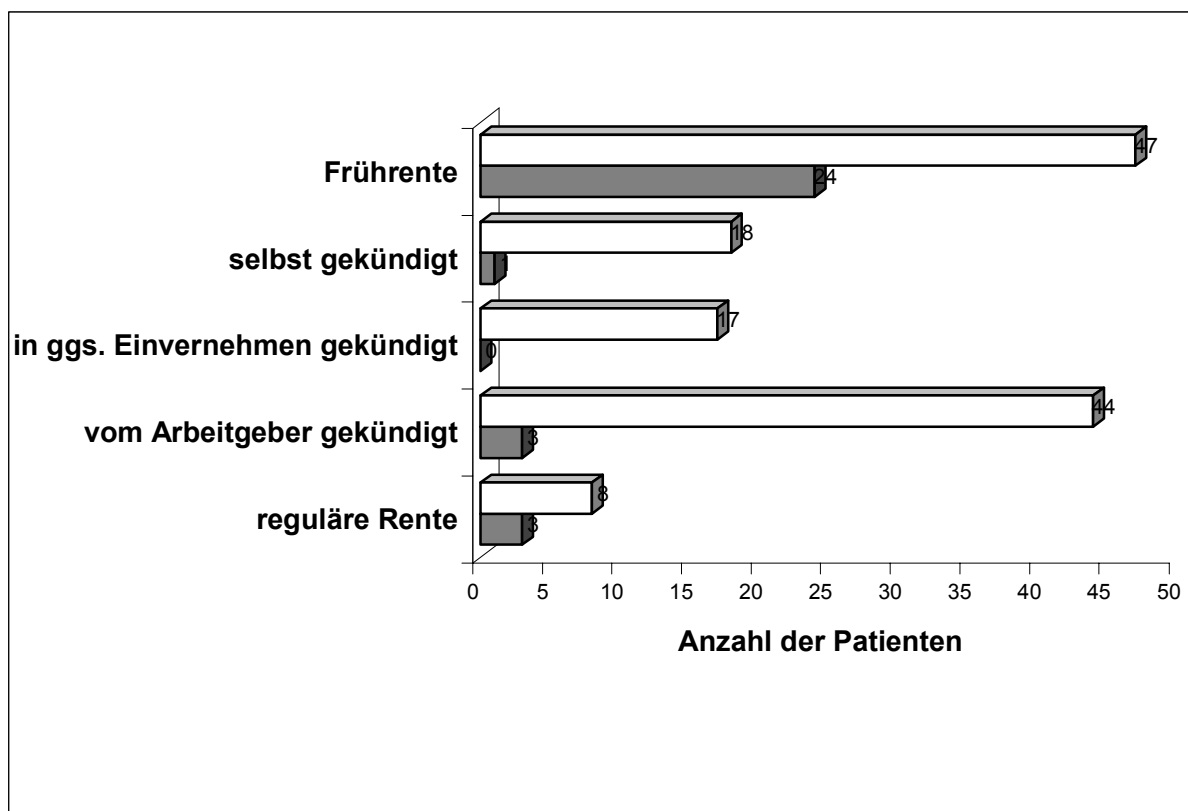
Generelle Überforderung	14
Psychische Veränderungen	15 (79)
Bewegungsstörungen	14 (73)
Kognitive Beeinträchtigung	21 (54)
Straftaten	1 (3)

* Bei 7 (18) Patienten liegen diesbezüglich keine Angaben vor; Mehrfachnennungen möglich.

Für das endgültige Ausscheiden aus dem Berufsleben wurden insgesamt am häufigsten psychische Veränderungen verantwortlich gemacht. Oft wird auch eine generelle Überforderung im Arbeitsalltag beschrieben, die alleine oder in Verbindung mit Bewegungsstörungen und kognitiven Beeinträchtigungen zur Aufgabe der Beschäftigung führten.

24 der Betroffenen aus dem neuen Patientenkollektiv beziehen inzwischen bereits eine Erwerbsunfähigkeitsrente, eine Person wartet noch auf die Genehmigung des Rentenanspruchs, und drei erhalten eine normale Altersrente. Ein Patient gibt an, arbeitslos zu sein, eine andere Patientin ist seit einem Jahr krankgeschrieben. In einem Fall führte der Firmenbankrott zum Ende des möglichen Berufslebens. Bei den übrigen ist die genaue Situation nicht nachzuvollziehen.

Abb.14: Art des Ausscheidens aus dem Berufsleben: Eigene (gesamte) Werte n=31 (134)



4.5.2 Familiensituation

Abb.15: Ehestand Männer (gesamt n=121)

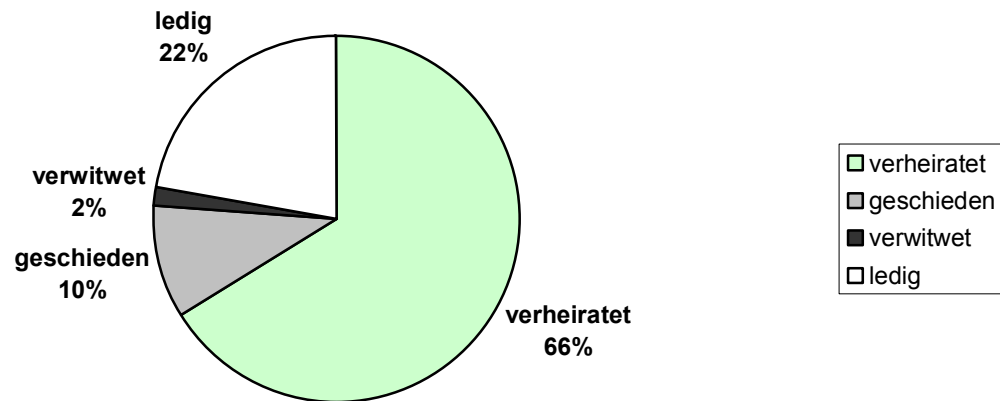
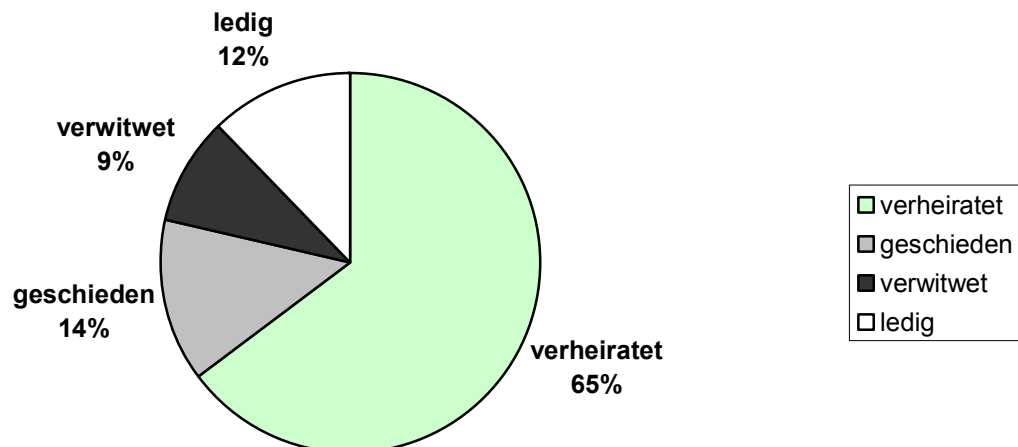


Abb.16: Ehestand Frauen (gesamt n=123)



Bei der Betrachtung des Ehestandes ergeben die Daten, dass jeweils mehr als die Hälfte der Patienten verheiratet sind. Der Anteil der Ledigen ist bei den Männern (22%) um 10% höher

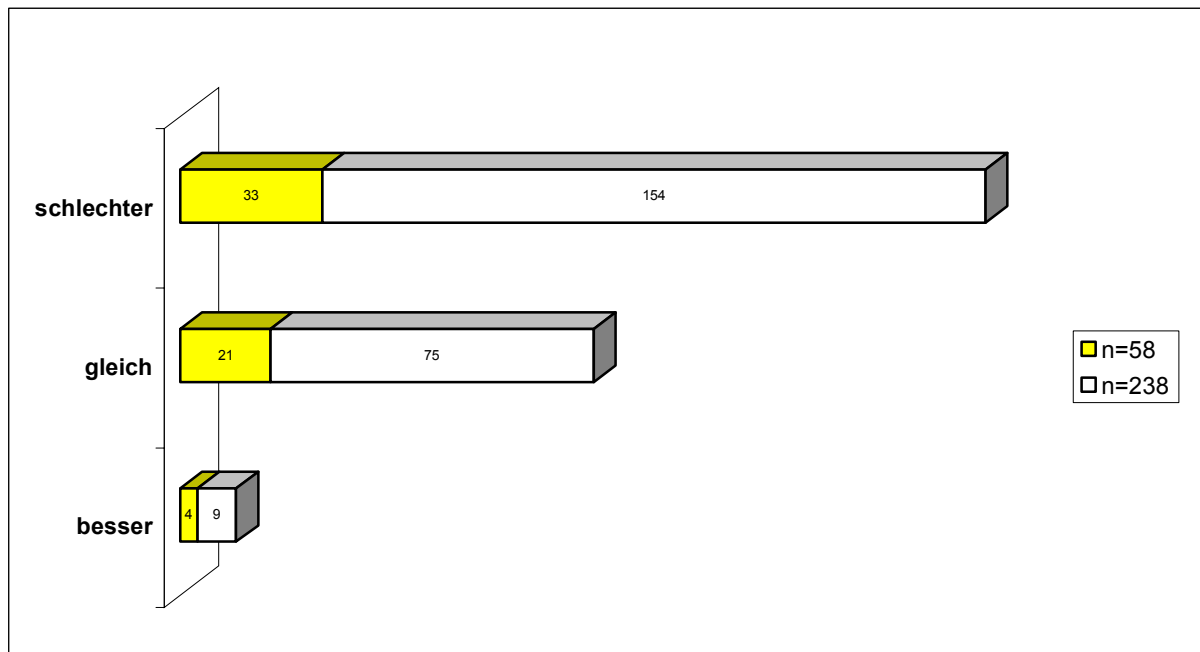
als bei den Frauen (12%). Geschieden sind bei den Frauen 14% im Vergleich zu den Männern mit 10%.

Tab.25: Ehestand und durchschnittliches Manifestationsalter (in Jahren)

Ehestand	Manifestationsalter	
	Eigene Werte (n=63)*	Gesamte Werte (n=243)
ledig	(n=13) 29,7 s=10,2	(n=41) 30,8
verheiratet/verwitwet	(n=43) 45,9 s=9,0	(n=172) 43,3
geschieden	(n=7) 36,0 s=9,0	(n=30) 37,5

* Bei einem verheirateten Patienten hatte sich die Krankheit zum Zeitpunkt der Datenerfassung noch nicht manifestiert

Abb.17: Einfluss der HD auf die familiäre Situation (eigene Werte n=58; ges. Werte n=238)



Sechs der neu in die Studie eingegangenen Patienten machten hierzu keine Angaben.

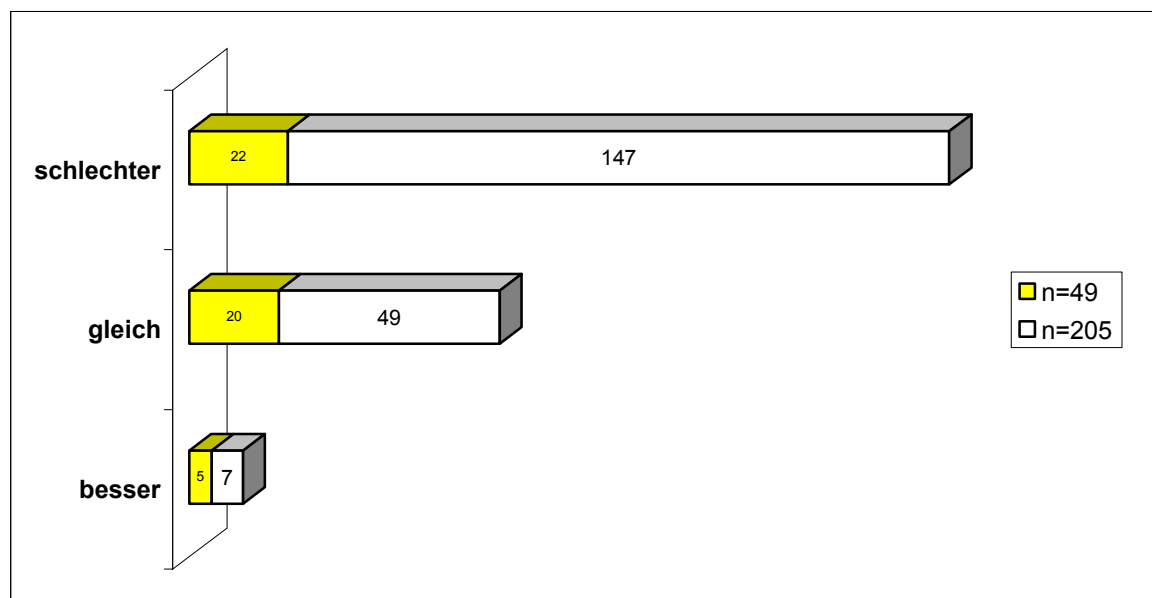
65% (154/238) sehen eine Verschlechterung der familiären Situation. Als belastend abhängig von der unterschiedlichen Ausprägung werden vor allem die psychischen Veränderungen des Erkrankten empfunden. Besonders häufig werden hier Misstrauen, Depressionen, sozialer Rückzug, Antriebslosigkeit, aber auch aggressives sowie förderndes Verhalten und Rücksichtslosigkeit erwähnt. Die Bewegungs- und Sprachstörungen tragen ebenfalls das ihrige bei, was u.a. zu häufigen Verletzungen führt. Hinzu kommt die beanspruchende durchgehende Hilfsbedürftigkeit, Betreuung und Versorgungsnotwendigkeit, die in erster Linie vom Partner, aber auch von der ganzen Familie getragen wird.

Eine Familie berichtet über eine fehlende Krankheitseinsicht, Distanzlosigkeit und Logorrhoe des Erkrankten und dass sich die Familie aus Pflichtgefühl um ihn kümmert. Aus der teilweise als ablehnend und ausfällig beschriebenen Haltung mancher Patienten sehen andere Angehörige eine zunehmende Distanz von Familie und Freunden.

Für viele erfolgt eine Ausrichtung des Lebens auf die HD. Nicht selten bestimmen auch Zukunftsängste und materielle Sorgen das Familienleben. Ein belastender Faktor ist ebenfalls die Ungewissheit über die Möglichkeit der Kinder und Enkel als Risikopersonen.

Dahingegen beschreiben jedoch insgesamt 32% (75/238), dass sich die familiäre Situation nicht verändert hätte. 4% (9/238) sehen sogar eine Verbesserung und begründen dies damit, dass sich ein größerer Zusammenhalt, in einem Fall sogar eine Wiederaufnahme des Kontakts ergeben hätte.

Abb.18: Einfluss der HD auf die Partnersituation (eigene Werte n=49; gesamte Werte n=205)



Bei zwei der verheirateten Patienten gab es hierzu keine Angaben.

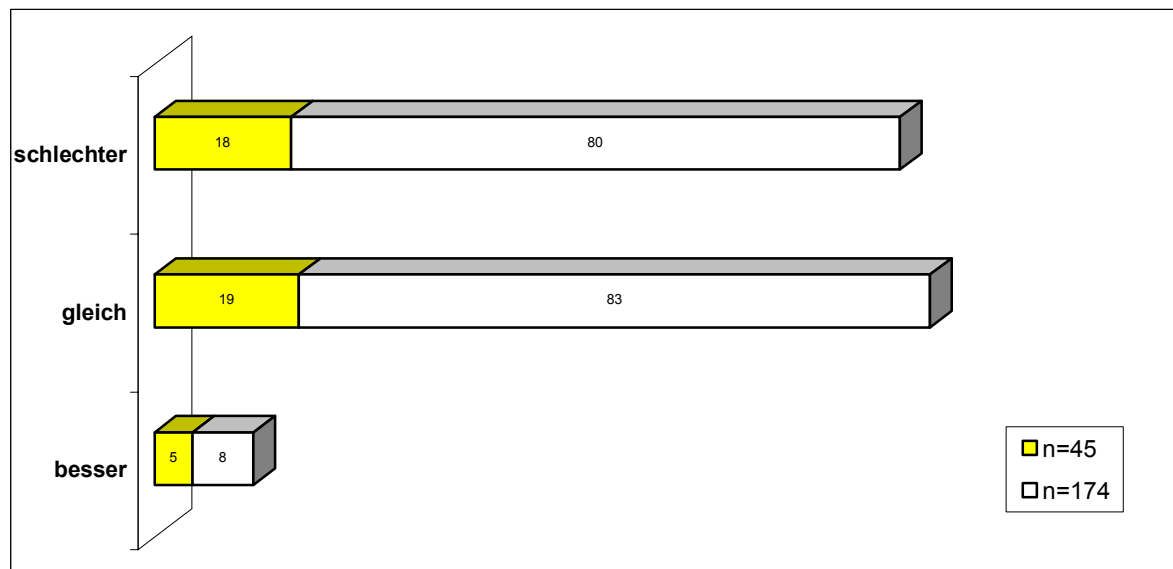
Insgesamt 205 der 244 Patienten leben in einer Partnerschaft. Bei 72% (147/205) wird die Situation mit dem Partner als schwieriger eingestuft. Verantwortlich hierfür werden neben den schon zuvor in Bezug auf die Familiensituation genannten Aspekten wiederum in Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad der HD zusätzlich Spannungen, Überforderung und auch sexuelle Probleme gemacht. In einem Fall wird angegeben, dass sich die Verantwortung für das positive Testergebnis der Kinder als besonders belastend auf die Partnerbeziehung niederschlägt.

24% (29/205) sehen das Verhältnis als unverändert an, und lediglich 3% sind der Meinung, dass es sich gebessert hätte, zumeist im Sinne einer gefestigteren Bindung und eines größeren Zusammenhaltes.

Zu 57% (117/205) wird die erkrankte Person als „abhängig“ eingestuft, und nur in 22% (46/205) als gleichwertiger Partner im Rahmen eines ausgeglichenen Verhältnisses; 51% (104/205) der Patienten werden als pflegebedürftig angesehen.

Eine Tendenz über die Krankheit sprechen zu wollen, liegt bei 47% (115/244) der Erkrankten vor. In den übrigen Fällen wird dies von den Patienten selbst entweder abgelehnt oder sie sind nicht mehr in der Lage dazu.

Abb.19: Einfluss der HD auf die Eltern-Kind-Beziehung (eigene Werte n=45; gesamt n=174)



Drei der Betroffenen mit Kindern gaben hierzu keine Auskunft.

Insgesamt 174 HD-Patienten im Kollektiv haben Kinder. 46% (80/174) geben eine Verschlechterung der Eltern-Kind-Beziehung an. Als vorrangige Gründe hierfür werden

wiederum psychische Veränderungen des erkrankten Elternteils genannt, u.a. Desinteresse, Distanz sowie Aggressivität. Weiterhin wird als besonders belastend die Demenz empfunden, und nur in wenigen Fällen die Bewegungsstörungen. 48% empfinden keine grundlegenden Veränderungen durch die Erkrankung hinsichtlich der Eltern-Kind-Situation, und 5% geben eine Wendung zum Besseren an im Sinne einer gefestigteren und innigeren Beziehung. In einem Fall war es durch die HD-Diagnose erst wieder zu einem regerem Kontakt gekommen. Allgemein ist das Verhältnis zu den Kindern in besonderem Maße durch die Problematik als mögliche Risikoperson gekennzeichnet.

4.6 Neuropsychologie

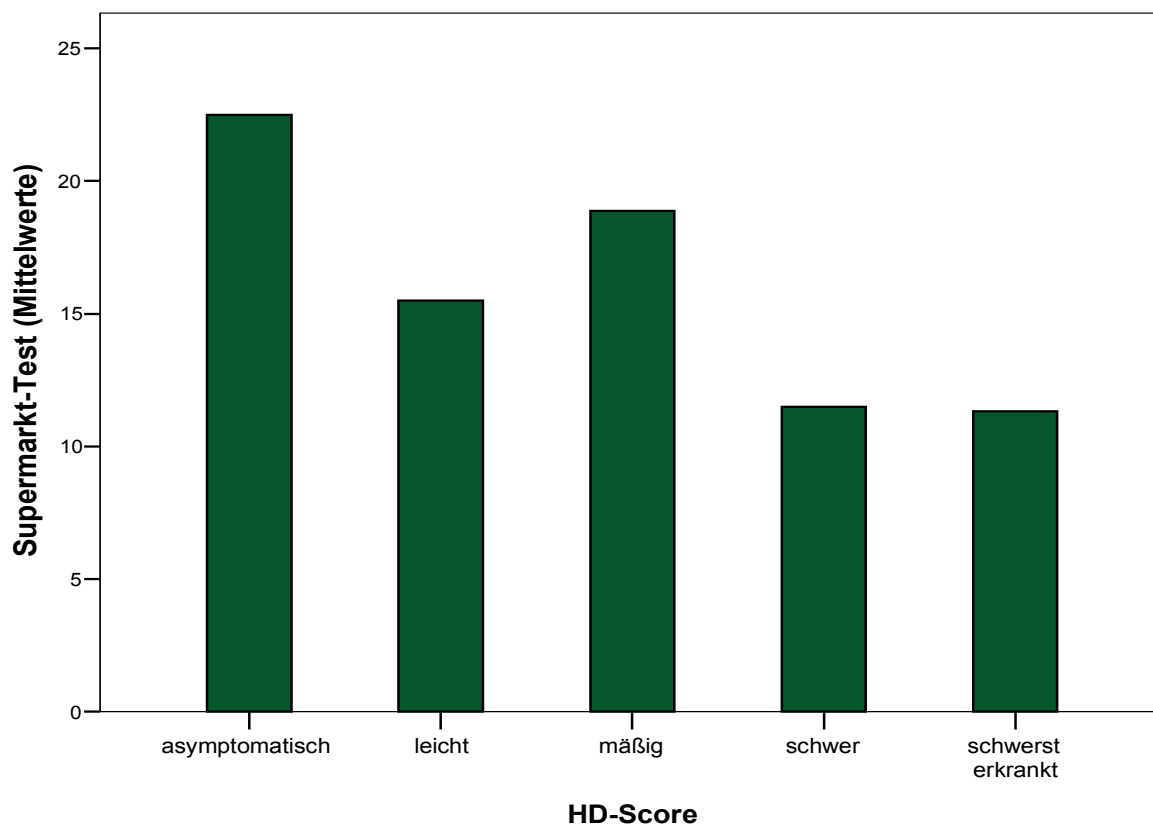
Im Rahmen der Untersuchungen zur Huntington'schen Erkrankung ließen wir Patienten neuropsychologisch testen. Die Daten von 25 gleichzeitig bereits im Patientenkollektiv erfassten Patienten sollen hier genauer betrachtet werden. Potentiell einflussreiche Faktoren wie Medikation, Begleiterkrankungen, Ausbildung etc wurden nicht im einzelnen berücksichtigt.

Mittels des Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Test (MWT-B) ließ sich überwiegend ein durchschnittlicher prämorbid Intelligenzquotient schätzen.

Untersucht wurden ferner die semantische und lexikalische Wortproduktion sowie planendes Denken, kognitive Flexibilität und Kategorienbildung als Ausdruck exekutiver Funktionen.

Durchschnittlich wurden im Supermarkttest 15,68 Wörter (Standardabweichung 8,16; n = 22 Patienten) genannt. Trägt man die einzelnen Ergebnisse in Abhängigkeit des bereits zuvor ermittelten HD-Scores auf, erhält man folgende Graphik:

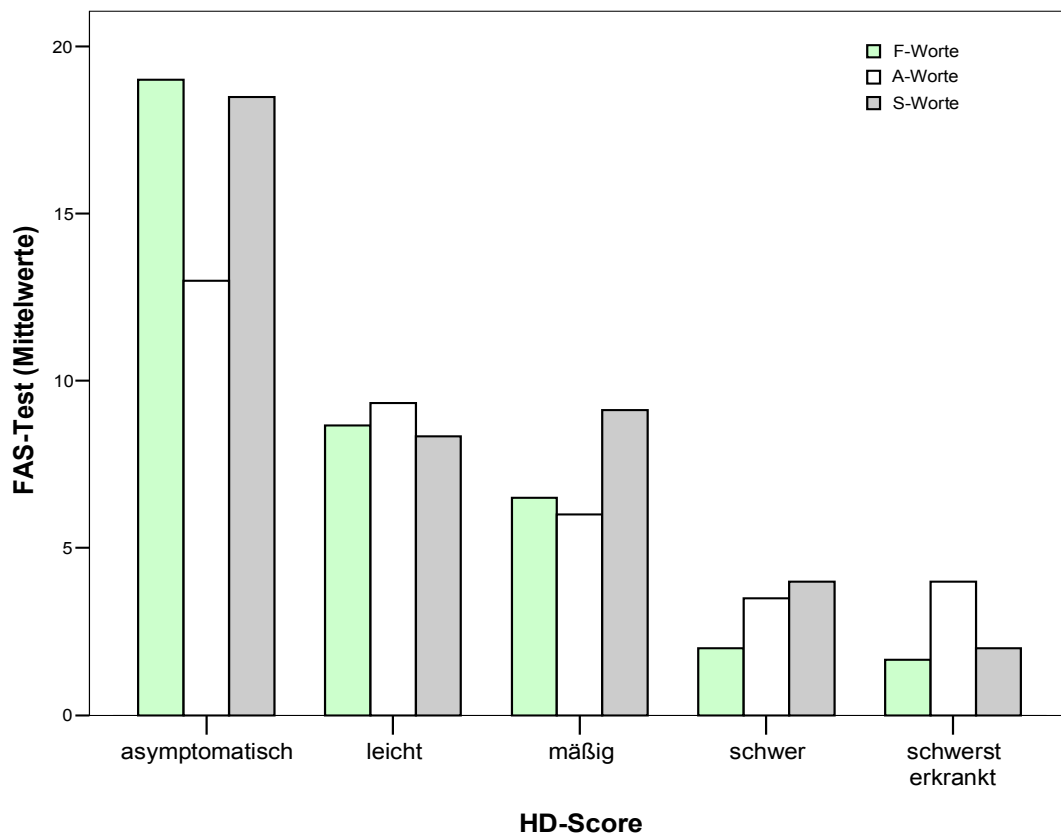
Abb.20: Supermarkttest in Abhängigkeit von HD-Score



Die semantische Wortproduktion war bei den schwer und schwerst erkrankten Personen vermindert.

Analog zeigte sich mit zunehmender Krankheitsschwere eine deutlich abnehmende lexikalische Wortproduktion im FAS-Test.

Abb.21: FAS-Test in Abhängigkeit von HD-Score



Zehn Patienten waren aus den unterschiedlichsten Gründen nicht in der Lage, die Aufgabe „Turm von Hanoi“ zu bewältigen; der Test musste abgebrochen werden. Zwei Patienten schafften es nur mit Hilfe von Regelverstößen. Sich an die Spielregeln haltend lösten vier Personen mit hoher Zugzahl, neun hingegen erzielten ein durchschnittliches bis gutes Ergebnis.

Ein klarer Zusammenhang unserer Testergebnisse zu der mittleren klinischen Verlaufsdauer geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor. Die Gruppe, die den Test gut bewältigen konnte, zeigt eine große Streubreite hinsichtlich der bisherigen Verlaufsdauer. Bei vier von ihnen hatte die Erkrankung mit gemischt neurologisch-psychiatrischen Symptomen begonnen, bei jeweils zweien mit rein neurologischen bzw. psychiatrischen Symptomen. In fünf Fällen wurde hier das Gen durch den Vater übertragen, bei dreien durch die Mutter. In der Abbruch-Gruppe geschah die Transmission in sieben Fällen paternal und in drei Fällen maternal; nach Manifestationsart waren sieben Patienten NP-Typen, drei N-Typen und niemand P-Typ.

Abb.22: Turm von Hanoi und Verlaufsdauer

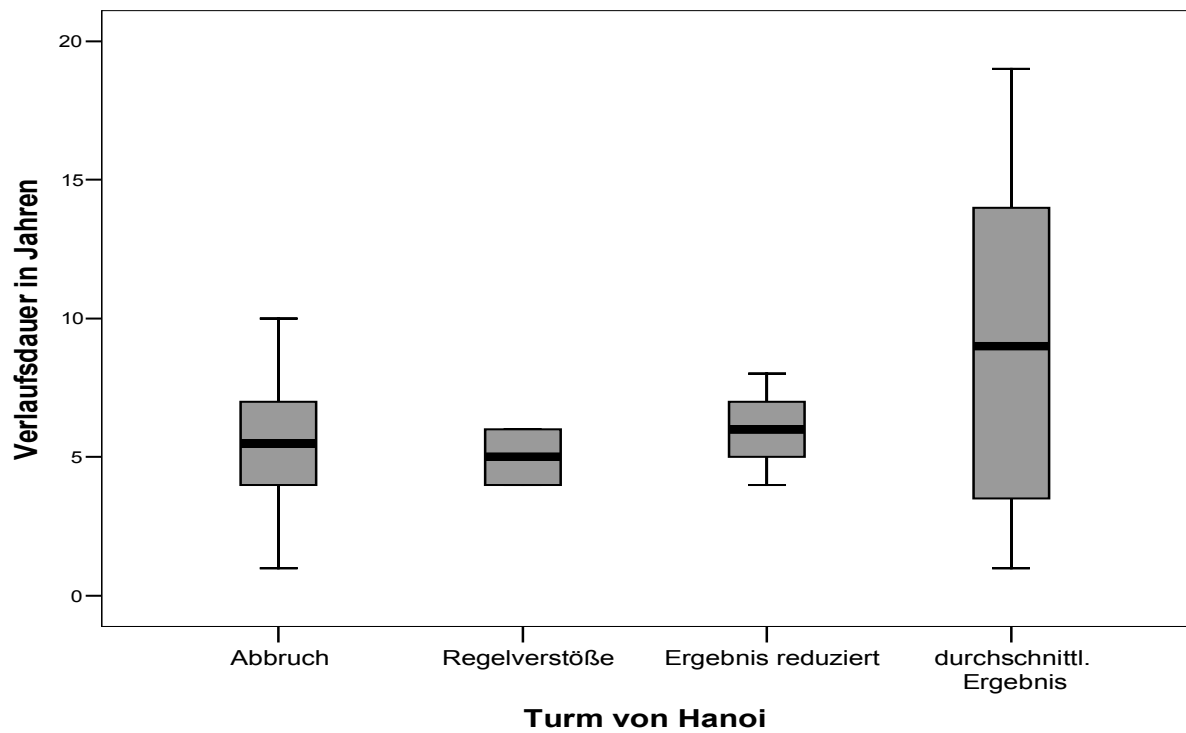
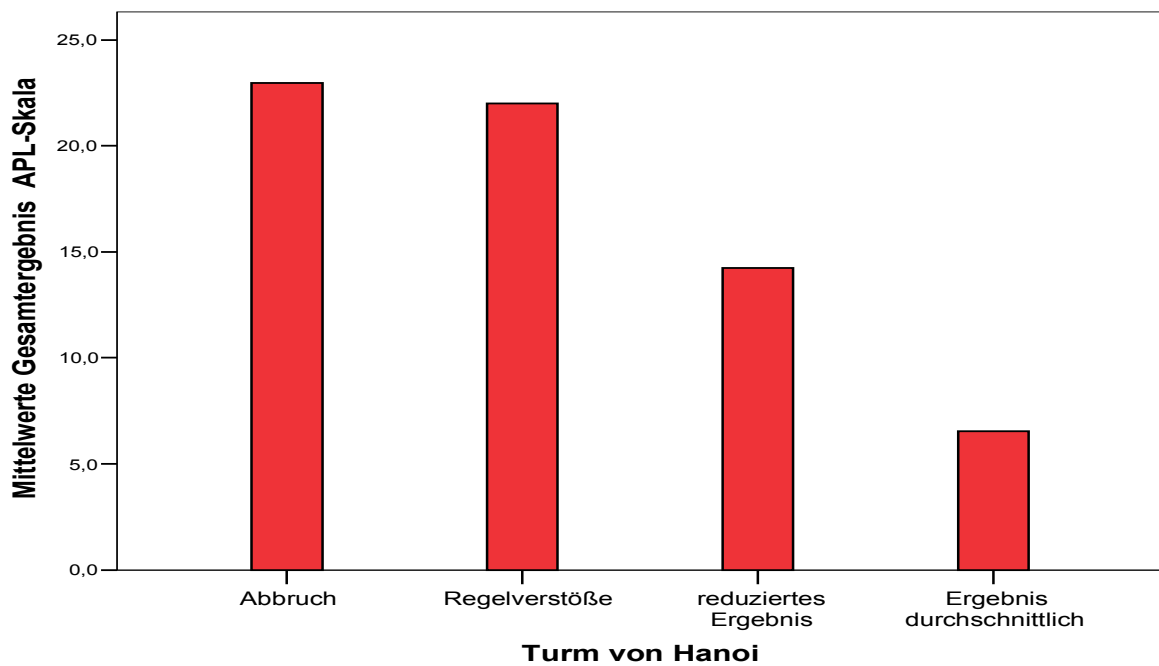


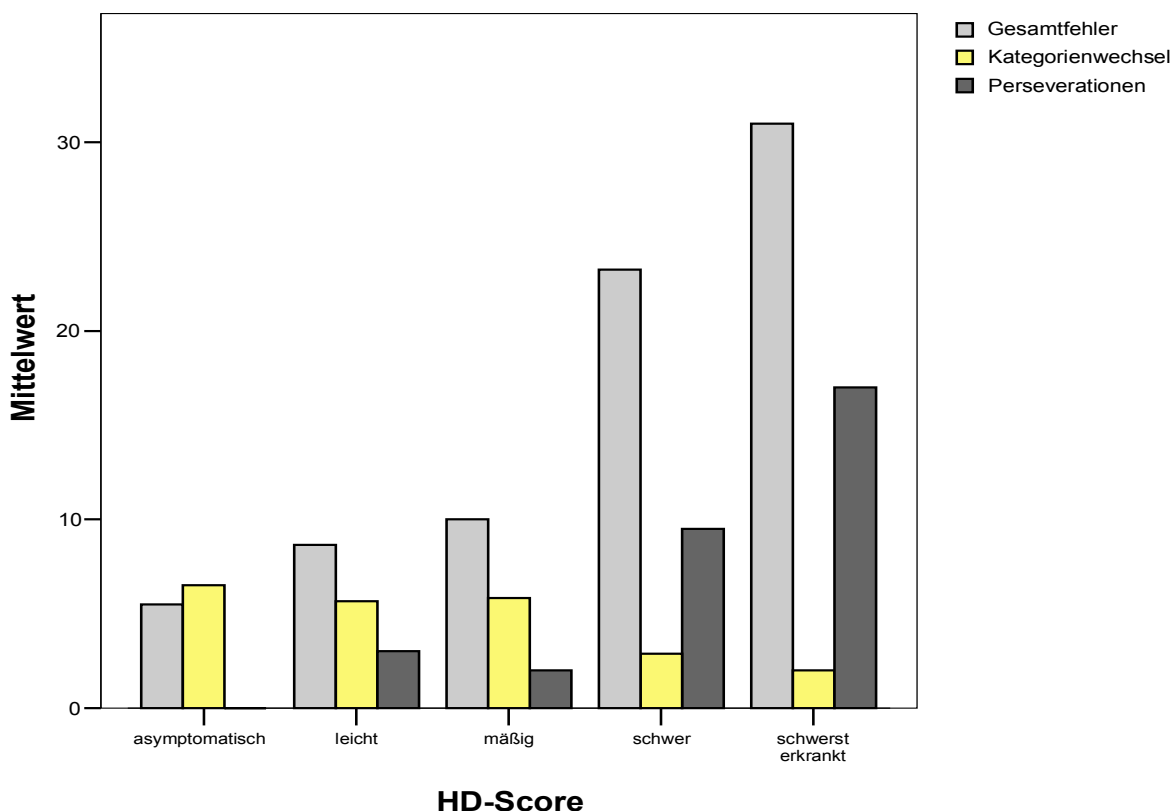
Abb.23: Turm von Hanoi und APL-Skala



Vergleicht man hingegen das Testergebnis mit der Punktzahl in der APL-Skala, ging ein schlechtes Abschneiden in unserer Aufgabe mit einer hohen Beeinträchtigung in praktischen Lebensbereichen einher.

Hinsichtlich kognitiver Flexibilität und Kategorienbildung erzielten neun Patienten unauffällige Ergebnisse im Modified Card Sorting Test (MCST). Auffälligerweise war mit diesem Resultat nicht ausschließlich auch eine kurze Verlaufsdauer oder ein niedriger HD-Score assoziiert. In einem Fall betrug die Verlaufsdauer sogar 16 Jahre bei einem HD-Score von 2 (schwer erkrankt; NP-Typ). Vier Patienten brachen die Aufgabe ab. Deutliche Beeinträchtigungen, im Sinne von Gesamtfehlerzahl, Kategorienwechsel und Perseverationen zeigten sich bei sieben Personen; vier Patienten wiesen leichte Einbußen auf, wobei hier neben hoher Gesamtfehlerzahl v.a. Perseverationen, weniger die Kategoriebildung pathologisch auffielen.

Abb.24: MCST in Abhängigkeit von HD-Score



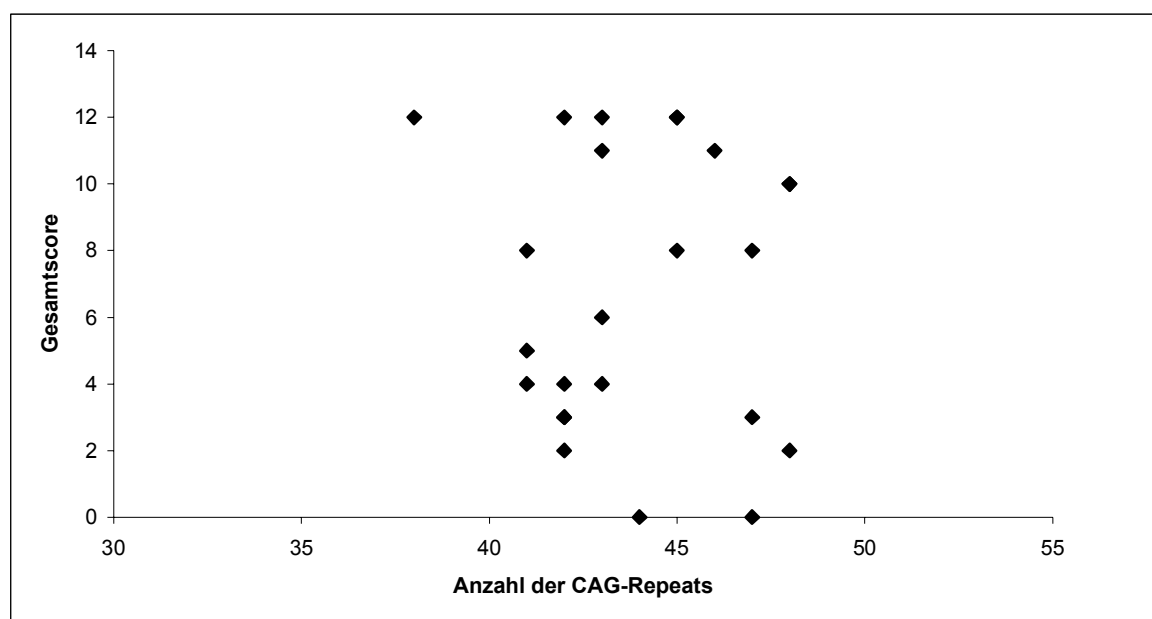
Defizite im verbalen Abstraktionsvermögen und schlussfolgernden Denken (gemessen durch IST-70: Analogienbildung) wurden bei 11 Patienten beobachtet, die übrigen zeigten hier keine Beeinträchtigungen.

Schließlich wurde die Interferenzneigung im Farbe-Wort-Interferenztest (Stroop) geprüft. Sie war überwiegend (bei 15 Patienten) nicht erhöht, jedoch war in einigen Fällen das Lesetempo verlangsamt. In zwei Fällen wurde abgebrochen, vier Patienten wiesen eine erhöhte Anfälligkeit auf.

Anhand der erzielten Ergebnisse bildeten wir einen kognitiven Gesamtscore von 0-12 Punkten, wobei 0 Punkte sehr ausgeprägten exekutiven Funktionseinbußen und 12 Punkte keinerlei Defiziten in diesen Bereichen entsprechen.

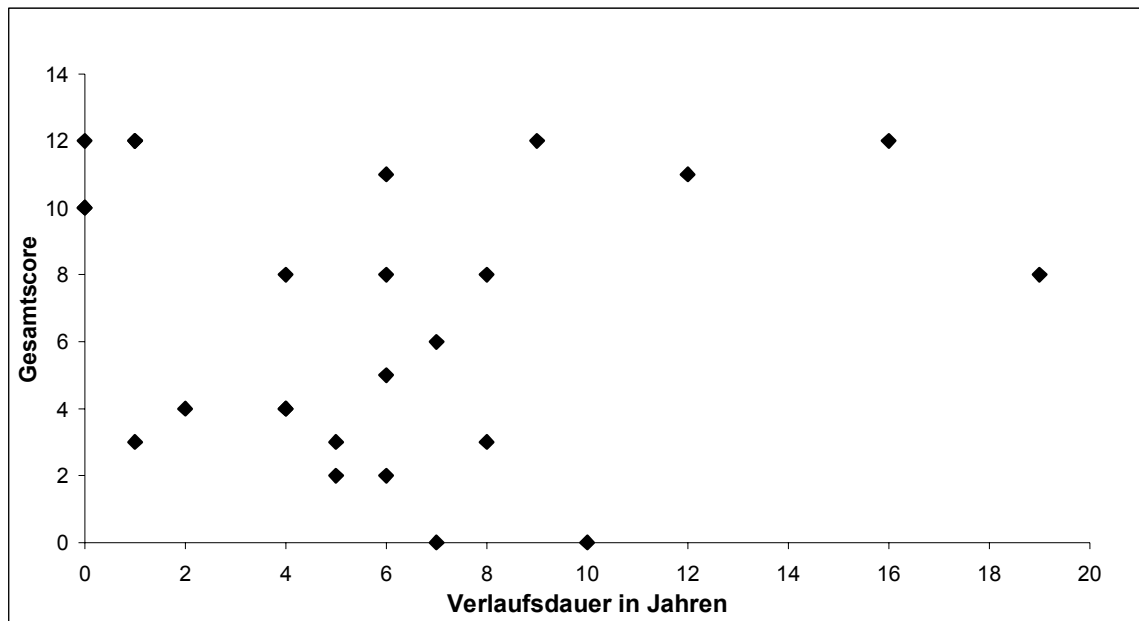
Der für jeden Patienten ermittelte Score wurde mit verschiedenen Parametern korreliert:

Abb.25: Kognitiver Gesamtscore in Abhängigkeit von CAG-Repeatanzahl



Der Korrelationskoeffizient nach Pearson beträgt $r = -0,034$. Ein direkter linearer Zusammenhang kann hier nicht beobachtet werden.

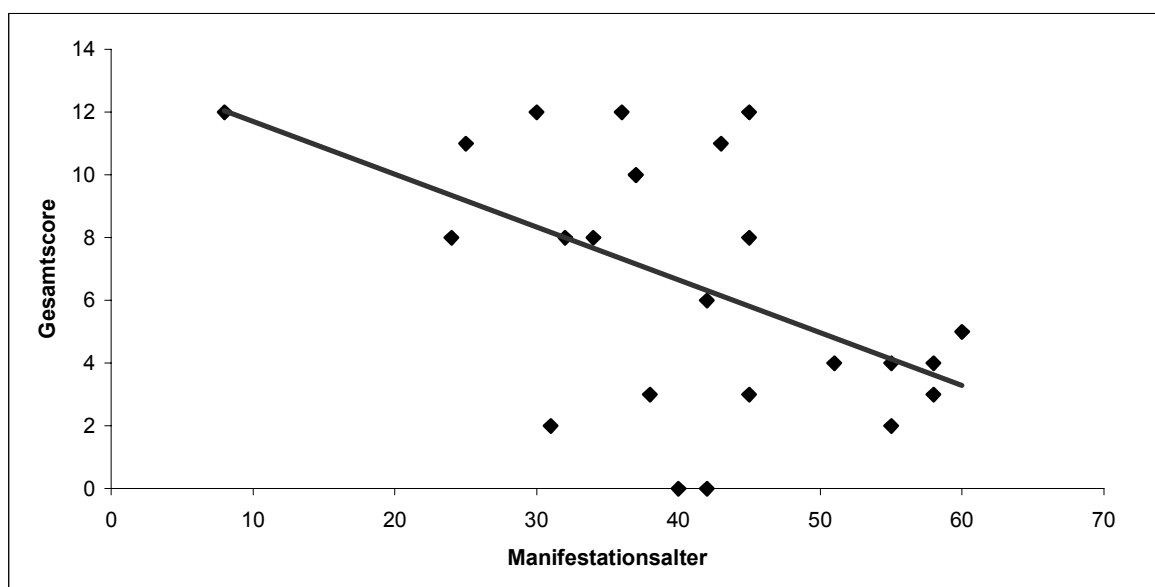
Abb.26: Kognitiver Gesamtscore in Abhängigkeit der Verlaufsdauer



Auch hier ließ sich kein direkter Zusammenhang nach Pearson berechnen ($r = -0,02$), es finden sich viele outliers. Korrigiert man z.B. durch Ausschluss einer Patientin mit VD=16 Jahre/Gesamtscore 12 Punkte, beträgt $r = -0,15$. Mit steigender Verlaufsdauer würde man einen niedrigeren Gesamtscore erwarten.

Betrachtet man schließlich das Verhältnis von Manifestationsalter und Gesamtscore zueinander, ergibt sich $r = -0,51$. Patienten mit spätem Manifestationsalter zeigten eine deutliche Beeinträchtigung exekutiver Funktionen, jedoch absolvierten gerade Patienten mit mittlerem Manifestationsalter die Tests äußerst unterschiedlich.

Abb.27: Kognitiver Gesamtscore in Abhängigkeit vom Manifestationsalter



5 DISKUSSION

In den letzten Jahren ist nicht zuletzt aufgrund der wachsenden Aufklärung sowie Kenntnisse und Fortschritte in der Erforschung der Huntington'schen Krankheit einschließlich der Entschlüsselung des verantwortlichen Genes das Bewusstsein um die Erkrankung sowohl bei Betroffenen und deren Angehörigen als auch Ärzten deutlich gestiegen.

Bei der Patientenrekrutierung zu vorliegender Fortsetzung der epidemiologischen Studie machten sich ähnliche Schwierigkeiten bemerkbar wie in den Arbeiten zuvor. Annähernd die Hälfte aller Befragten lehnte eine Teilnahme an der Erhebung aus den verschiedensten Gründen ab, andere konnten aufgrund der uns zur Verfügung gestellten lückenhaften Daten nicht berücksichtigt werden oder hatten bereits in den Jahren zuvor Eingang in die Studie gefunden. Immerhin belief sich jedoch das nun neu hinzugekommene Patientenkollektiv auf einen Umfang von 64 HD-Betroffenen.

Es wurde die Erfahrung gemacht, dass trotz allem die Erkrankung noch vielfach innerhalb der Familien tabuisiert oder auch verdrängt wurde.

5.1 Stammbaumauswertung

5.1.1 Prävalenz

Zur Bestimmung der Häufigkeit der HD orientiert man sich an der Prävalenz, der Anzahl der Erkrankten in einer bestimmten Population, d.h. in der Regel pro 100 000 Personen, zu einem bestimmten Zeitpunkt. Obwohl in dieser Studie die Patienten relativ flächendeckend über Kliniken, Bezirkskrankenhäuser, niedergelassene Ärzte und Selbsthilfegruppen im Raum Bayern rekrutiert wurden, bleibt eine recht hohe Dunkelziffer offen. Die daraus resultierenden Schwierigkeiten lassen somit nur eine annähernde Schätzung der Prävalenz zu. Bereits Folstein et al. (1989; S. 91-92) beschreiben derartige Unsicherheiten. Betrachtet man nun jedoch die 244 Patienten dieser Studie seit 1984 und berücksichtigt, dass hiervon bereits 23 verstorben sind und konzentriert sich ausschließlich auf die in Bayern wohnhaften, so verbleiben letztendlich insgesamt 173 Patienten. Würde man nun annehmen, dass ca. die Hälfte aller befragten, an HD erkrankten Personen entweder aufgrund unvollständiger Daten oder weil sie eine Teilnahme an der Studie ablehnten nicht berücksichtigt werden konnten, erhielte man 346 Patienten. Schätzt man die erwähnte Dunkelziffer auf etwa ein Drittel der Patienten, würde dies die Zahl der in Bayern lebenden HD-Patienten auf 461 erhöhen. Bezogen auf eine durchschnittliche Einwohnerzahl von 11,67 Millionen Menschen in Bayern

im Zeitraum 1984-2002 ergibt dies eine mutmaßliche Prävalenz von 39,5/1 Mio. Einwohner, d.h. 3,95/100.000 Einwohner.

Auch Wendt und Drohm (1972; S.8) weisen auf die erheblichen Schwierigkeiten bei der Bestimmung der Häufigkeit hin. Nennenswert sei hier u.a. die breite Streuung des Manifestationsalters, welche vom frühen Kindes- bis ins hohe Greisenalter reicht. Daher wird die Wahl eines um Jahre zurückliegenden Stichtages gefordert, um dadurch den Erfassungsfehler zu verringern, der durch die nicht selten zu Beginn der Erkrankung gestellten Fehldiagnosen bedingt ist. Sterben asymptomatische Genträger vor Manifestation, werden sie selbstverständlich nicht erfasst, so dass die Prävalenz dadurch künstlich erniedrigt wird. Zumindest die letzte Unsicherheit hinsichtlich der definitiven Diagnose und der Genträger ließe sich heutzutage aufgrund der Möglichkeit des Gentestes ausschließen. Dadurch fällt die Forderung nach Untersuchung v.a. abgeschlossener Jahrgänge nicht so sehr ins Gewicht.

Ihren Kriterien zufolge errechnen Wendt und Drohm (1972; S.15-17) eine Häufigkeit der HD-Patienten unter 100 000 Lebendgeborenen der Geburtsjahrgänge 1870-1899 von 2,2 für die Bundesrepublik (ausgenommen Berlin und Saarland). Jedoch demonstrieren sie regionale Schwankungen, so z.B. ein relativ seltenes HD-Vorkommen in einigen Gebieten von Rheinland-Pfalz im Gegensatz zu sogenannten „Nestern“ in Franken. Steigerwald (1984; S.69) kam hier auf eine Prävalenz von 4,79 pro 100 000 in Unterfranken. Als einer der ersten Autoren untersuchte Panse (1942) eine sehr große Population (7,7 Millionen) und erbrachte ein Ergebnis von 3,2/100 000 für das Rheinland. In der Zusammenschau der Ergebnisse würde die geschätzte Prävalenzrate in unserem Patientenkollektiv einen mittleren Stellenwert einnehmen. Im internationalen Vergleich geben – jeweils bezogen auf 100 000 - Folstein et al. (1989, S.95) eine Häufigkeit für Maryland (USA) von 5,15 an; MacMillan und Harper (1991; S.411) für South Wales (Großbritannien) 8,4, Arena et al. (1979, S.123ff) für die Toskana (Italien) 2,34 und Saugstad und Odegard (1986, S.39ff) für Norwegen 6,7. Die höchste Prävalenz findet sich in Tasmanien (Australien) mit 12,1 (Pridmore et al., 1990, S.133). In Japan dagegen beobachteten Kishimoto et al. (1957, S.195ff) eine Prävalenz von nur 0,38/100.000. Allgemein gibt Hayden (1981, S.34ff) für westliche Regionen eine Häufigkeit von 3-7/100 000 an.

Schon vor langer Zeit ist die ausgedehnte HD-Verbreitung beobachtet worden. Über viele Jahre hinweg glaubte man, dass alle Fälle der Erkrankung auf wenige englische Emigranten

zurückzuführen seien. Diese Ansicht ist nicht zuletzt aufgrund der Kenntnis um Neumutationen überholt worden. Dennoch konnte überaus oft die HD in verschiedensten Populationen genealogisch nach Nordeuropa zurückverfolgt werden.

5.1.2 Herkunft und Wohnorte

Betrachtet man nun Verteilung und Migration unserer erfassten Familien, so fällt ein häufiger Wohnortwechsel auf. Dies wurde bereits in den vorangegangenen Studien beschrieben. 19% sind nach Bayern zugezogen. Laut Bayerischem Landesamt für Statistik ist Bayern das Zuwanderungsland Nr.1 in Deutschland, allein 2002 mit 57 637 Personen. Eine Ballung der HD-Patienten fällt im Großraum München auf, was gegenüber ländlichen Bezirken neben der besseren medizinischen Versorgung auch in einer größeren Anonymität begründet sein dürfte. Andererseits sind sicherlich einige Patienten aus ländlichen Gebieten der Erfassung entgangen, die zu Hause eher ohne Anbindung an einen Spezialisten versorgt werden. Durch die Kontakte zum Choreazentrum Süd des BKH Taufkirchen und zu den Selbsthilfegruppen wurden Familien auch aus entfernteren Regionen miterfasst. Aus dem Ausland stammende Personen kamen überwiegend aus Osteuropa, eine Tendenz, die sich bereits in den vorausgegangenen Studien abzeichnete (Knöbel,1995, S.84; Müller, 1996, S.53).

Es bleibt anzumerken, dass einige der erfassten Patienten in Pflegeeinrichtungen untergebracht sind. Dies kann natürlich eine Überbewertung der Heimorte mit Huntington-Häufung bedingen, obwohl die Patienten vormals möglicherweise auch aus anderen Regionen stammten.

5.2 Epidemiologische, genetische und klinische Aspekte

5.2.1 Fertilität

Zur Betrachtung der Kinderzahl der HD-Patienten und ihrer Verwandten eignen sich Stammbaumanalysen des größeren Familienkollektivs. Wendt und Drohm fordern 1972 (S.50-51) eine isolierte Untersuchung der bzgl. der Kinderplanung „abgeschlossenen“ Geburtsjahrgänge zwischen 1870 und 1899, so dass in den vorangegangenen Arbeiten dieser Studie analog nur die „abgeschlossenen“ Geburtsjahrgänge 1880-1919 untersucht wurden. Zum Ausschluss einer Überschätzung der durchschnittlichen Kinderzahl dabei – denn kinderlose Personen werden bei dieser retrospektiven Methodik mit höherer

Wahrscheinlichkeit übersehen, da sie bei der Datenerfassung eher verloren gehen- wurden seit Knöbel (1995) in dieser Studienreihe auch neuere Jahrgänge mit einbezogen. Jedoch wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die entweder schon verstorben oder bei denen aufgrund des Alters (über 50 Jahre) bzw. des fortgeschrittenen Krankheitszustands keine weiteren Kinder zu erwarten waren.

319 erkrankte Familienmitglieder (mit Einbeziehung der kinderlosen Patienten) haben durchschnittlich 2,5 Kinder; ähnlich verhält es sich bei den gesunden Verwandten mit 2,4 Kindern (relative Fertilität bei 1,1). Es besteht kein wesentlicher geschlechtsspezifischer Unterschied. Im Gegensatz zu Hayden (1981, S.117) finden Müller (1996, S.59) und auch Steigerwald (1984, S.49) eine höhere Fertilität bei Huntington-Patienten heraus. Adams und Victor (1993, S.970) mutmaßen eine vergleichsweise fast sexuelle Enthemmung und Urteilsschwäche durch die psychischen Veränderungen der Erkrankten, während gesunde Familienangehörige sich angstvoll um die Zukunft sorgten und deshalb möglicherweise auch die Kinderzahl einschränkten.

Allerdings sind die meisten Genträger zum Zeitpunkt der Zeugung ihrer Kinder asymptomatisch, nur 10% der Kinder von erkrankten Personen werden nach Ausbruch der Krankheit geboren (Wendt und Drohm; 1972, S.53).

Auffallend ist jedoch eine höhere Fertilität bei weiblichen im Vergleich zu männlichen HD-Patienten, obwohl doch normalerweise bei einer autosomal-dominanten Erbkrankheit eine ausgewogene Geschlechtsverteilung besteht. Nach Hayden (1981, S.118) könnte dies u.a. ein biologischer Effekt des Genes sein oder auch soziologische Sachverhalte widerspiegeln, wie z.B. eine Abnahme der heirats- und zeugungswilligen männlichen Genträger.

Bei isolierter Betrachtung der Jahrgänge 1880-1899 fällt eine durchschnittliche Kinderzahl der HD-Patienten von über 3 auf (im Einzelfall mehrfach auch 6-11 Kinder), im Gegensatz zu den gesunden Familienmitgliedern mit 2,6. Im allgemeinen ist über die Zeit hinweg eine Abnahme der Geburtenziffer aus den verschiedensten Gründen in der Gesamtbevölkerung zu verzeichnen.

Aufgrund des wachsenden verfügbaren Informationsflusses um die HD und der 50%igen Wahrscheinlichkeit der Genübertragung wird die HD-Häufigkeit auf einem bestimmten Spiegel gehalten bzw. ist in Zukunft insgesamt eher eine Abnahme der Fertilität zu erwarten, sofern nicht Neumutationen dieser Tendenz entgegenwirken. Entscheidend ist nach Wendt und Drohm (1972, S.76) u.a. die Grundeinstellung der Gesellschaft zur Empfängnisverhütung.

5.2.2 Vererbungsmodus: Maternalität und Paternalität

In unserem neuen Kollektiv erfolgte die Transmission gleich häufig maternal und paternal (jeweils zu 43,8%). Eine leere Familienanamnese bei positivem Gentest kommt in 12,5% vor. Schon Huntington selbst erkannte den Charakter der HD als eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit vollständiger Penetranz, die keine Generation überspringt um sich zu manifestieren (Hayden, 1981; S.105). Dies impliziert, dass die Eltern gleich welchen Geschlechts das Gen an die Kinder geschlechtsunspezifisch weitergeben, so dass jedes Kind dieselbe 50%ige Chance hat zu erkranken. Trotz der Vererbung getreu der Mendel'schen Gesetze bleibt jedoch eine recht hohe Variation hinsichtlich Manifestationsalter, Art der Symptome und Verlauf bestehen.

Die leere Familienanamnese bei positivem Gentest könnte neben einem vor Ausbruch der Krankheit verstorbenen getragenden Elternteil bzw. außerordentlich später Manifestation oder einer unbekanntem außerehelichen Zeugung auch auf Neumutationen zurückzuführen sein. Wie bereits einleitend geäußert wird in der Literatur die Rate für Neumutationen durchschnittlich mit 3% angegeben (Goldberg et al., 1993b, S.177). In der vorliegenden Studie sind die Eltern mit hoher Wahrscheinlichkeit keine Genträger, da sie im hohen Lebensalter verstorben sind. Jedoch kommt in zwei Fällen auch ein früher Tod (z.B. im Krieg) und einmal ein noch relativ junges Alter der Eltern vor, so dass hier streng genommen die Kriterien (Myers et al., 1993, S.168; Goldberg et al., 1993b, S.174) für das Vorliegen eines sporadischen HD-Falles nicht erfüllt sind. Das typische Krankheitsbild lag bei den Patienten jedoch vor; die Transmission des Gens zur nächsten Generation als weitere Voraussetzung kann noch nicht beurteilt werden.

Als Ursache der Mutationen wird eine besonders beim väterlichen Elternteil des HD-Erkrankten zu findende, im intermediären Bereich liegende Repeatanzahl von etwa 30-38 angesehen (Harper, 1996, S.270; Goldberg et al., 1993b, S.174; De Rooij et al., 1993, S.997). Besonders in der männlichen Meiose wird die langsame CAG-Expansion in den klinisch signifikanten HD-Bereich beobachtet (genetische Instabilität), bis schließlich evtl. erst nach Generationen die Krankheit auftritt. Eine genaue Schätzung des Auftretens der Expansion ist dabei unklar (Goldberg et al., 1993a, S.989). Die zu erwartende eher niedrige und im unteren pathologischen Bereich zu findende Tripletanzahl der Kinder kann am vorliegenden Beispiel nicht ausreichend erörtert werden, da sie uns nur in zwei Fällen vorliegt: 38 bzw. 43 Repeats. Das Manifestationsalter unserer sieben Patienten mit leerer Familienanamnese reicht von 36

bis 62 Jahre; allein in drei Fällen liegt eine späte Manifestation mit >50 Jahren vor. Aufschlussreich hinsichtlich Mutationen wäre hier eine genaue Gentestung der Eltern.

5.2.3 Alter bei Manifestation

Die ersten sich manifestierenden Symptome können sehr unterschiedlicher Art (neurologisch, psychiatrisch, Mischbild) sein. Den exakten Krankheitsbeginn zu bestimmen bereitet nicht selten Schwierigkeiten, gerade wenn die Veränderungen im psychischen Bereich liegen. Wir berücksichtigten hier nicht das gesamte Familienkollektiv, sondern nur die uns genau bekannten 244 Patienten. Unabhängig vom klinischen Bild wurde in der Studie ein durchschnittliches Manifestationsalter, d.h. der Zeitpunkt des ersten Auftretens von Symptomen, von 40,8 Jahren ohne signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied ermittelt. Die Literatur gibt eine Schwankungsbreite von 35-44 Jahren an, wobei hier Unterschiede sowohl in der statistischen Methodik wie auch in der Definition des Erkrankungsbeginnes mit einfließen. Harper (1996, S.124) listet einen internationalen Vergleich auf: So kam u.a. Panse (1942) in Deutschland auf ein durchschnittliches Manifestationsalter von 36,2 Jahren, Reed et al. (1958) in den USA (Michigan) auf 35,3, Bolt (1970) in Schottland auf 42,5, Dewhurst et al. (1970) in England (Northampton) auf 39,0 Jahre, Walker et al. (1981) in Wales auf 41,6, Myers et al. (1985) in den USA (Boston) auf 40,9 und Folstein et al. (1987) ebenfalls in den USA (Maryland) auf 40,3 Jahre.

Wendt und Drohm (1972, S.28) stoßen durch ihre Berücksichtigung nur der abgeschlossenen Jahrgänge der zwischen 1870 und 1899 geborenen Patienten (n=762) auf ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 43,4 Jahren.

In 4,1% der Fälle liegt bei uns eine Manifestation unter dem 20.Lebensjahr, d.h. eine juvenile HD-Form, vor. Dies ist durchaus vergleichbar mit anderen Ergebnissen wie z.B. von Wendt und Drohm (1972, S.29) 2,2%, Wallace (1972, S.299-307) 3,5%, Brothers (1964, S.405-420) 7%. Andere Autoren kommen auf deutlich höhere Prozentzahlen, wie Bell (1934; S.1) mit 10% oder Reed et al. (1958, S.201-225) mit 12%. Die Symptome einer Westphal-Variante wie von Bruyn und Went (1986; S.286) beschrieben (Rigidität, Akinese, epileptische Anfälle) wiesen 4 Patienten auf.

Eine ähnlich große Variationsbreite der Ergebnisse zeigt sich bei der späten Manifestation nach dem 50. Lebensjahr von 1% bei Stevens (1976) bis zu 10,9% bei Cameron und Venters (1967, S.152-156). In unserer Studie waren es 3,3%.

Die Patienten erkrankten bei durch den Vater übertragenem Gen durchschnittlich um 2,4 Jahre früher als bei Maternalität. Bei der isolierten Betrachtung des neuen Kollektivs zeigte sich überraschend eine entgegengesetzte Tendenz, die sich nach genauerer Prüfung allerdings als zufallsbedingt herausstellte. Über den Einfluss des Vererbungsmodus ist man sich in der Literatur einig: Paternalität zeichnet für einen frühen Erkrankungsbeginn sowie für die meisten juvenilen HD-Fälle verantwortlich (Bruyn und Vinken, 1968, S.316ff; Went et al., 1983, S.205-214; Barbeau, 1970, S.937; Farrer et al., 1992, S.528-535; Mahant et al., 2003, S.1090). Die Grundlagen für die Beobachtungen sind durch die genetische Instabilität der Repeats während der Spermatogenese und die teilweise exzessive CAG-Verlängerung zu erklären. In unserer Befragung erwiesen sich 71% der Frühmanifestationen als paternal übertragen. Bei einem achtjährigen Jungen übertrug allerdings die Mutter das Gen. Maternalität ist weitaus häufiger mit einer eher späteren Manifestation kombiniert (Myers et al., 1983, S.208; Myers et al., 1985a, S.511-523; Farrer und Conneally, 1985, S.350), wengleich die Ergebnislage hier nicht immer so eindeutig ist. Bei unseren Spätmanifestationen (unter Ausschluss der Patienten mit leerer Familienanamnese) lag bei der Mehrzahl (67%) eine Transmission durch den Vater vor.

Bei einer größeren Anzahl von Patienten (n=37) liegt mit dieser Fortsetzung der Studie die genaue CAG-Repeatzahl vor. Bringt man diese in Zusammenhang mit dem Manifestationsalter, so zeigt sich eine negative Korrelation zwischen Tripletanzahl und Manifestationsalter. Diese Ergebnisse stimmen mit der Literatur überein (Duyao et al., 1993, S.387; Kremer et al., 1993, S.991-995; Illarioshkin et al., 1994, S.630-635; Brandt et al., 1996, S.527; De Rooij et al., 1993, S.997). Eine große Altersspanne korrespondiert dagegen mit unbestimmter Repeatzahl (zwischen 40-50 Repeats), so dass die Repeatlänge nicht der einzige entscheidende Faktor zur Bestimmung des Manifestationsalters sein kann, sondern dass auch andere modifizierende Gene scheinbar beteiligt sind. Die höchste Repeatlänge von 50 weist ein im Alter von 20 Jahren erkrankter Patient auf; die Art der Transmission konnte hier nicht ermittelt werden. Der im Alter von acht Jahren erkrankte Junge wies wie seine Mutter 45 Triplets auf. Die Korrelation von Repeatlänge und Manifestationsalter bei Spätmanifestationen wird als weniger signifikant eingeschätzt (Kremer et al., 1993, S.991). Friedman et al. (2005, S.996) vermuteten im Rahmen einer Untersuchung an einem an HD erkrankten monozygoten Zwillingspärchen, dass die Empfindlichkeit gegenüber modulierenden Umweltfaktoren bei späterem Manifestationsalter oder intermediärer

Tripletanzahl größer sein könnte. Trotz gleicher Repeatlänge von 39 CAG erkrankte der eine Zwilling im Alter von 65 Jahren um sieben Jahre eher als der andere.

Mit hoher CAG-Anzahl wird von einigen Autoren eine schnellere Krankheitsprogression in Verbindung gebracht (Brandt et al., 1996, S.530; Illarioshkin et al., 1994, S.634); die Präsentation der Anfangssymptomatik scheint jedoch davon unbeeinflusst zu sein.

Eine CAG-Expansion von einer Generation auf die nächste konnte in einer Studie von Kremer et al. (1995, S.343-350) in 70% gesehen werden, wobei kleinere Verlängerungen bis zu 7 Repeats bei Transmissionen sowohl durch Vater wie auch durch Mutter zustande kamen, Verlängerungen über 7 Repeats jedoch nur bei paternaler Übertragung vorlagen.

5.2.4 Sterbealter

Nur in ca. 70% der Todesursachen von HD-Patienten besteht nach Wendt et al. (1960, S.300) ein direkter Zusammenhang mit der Erkrankung. In einer Untersuchung von 253 Todesbescheinigungen von HD-Patienten durch Haines und Conneally (1986, S.417-423) waren Pneumonien und kardiovaskuläre Erkrankungen mit 42% und 33% die häufigsten alleinigen oder begleitenden Todesursachen, keine andere Ursache erreichte 10% (außer der HD selbst). Jedoch ist ein HD-Patient in fortgeschrittenem Krankheitsstadium allein durch die Kombination von generalisierter Schwäche, Gewichtsverlust, Immobilität, und Aspirationsgefahr sicherlich generell anfällig für jegliche Komplikationen. Lanska et al. (1988, S.769) geben neben den beiden o.g. führenden Todesursachen Ernährungsdefizite, mentale Störungen, Unfälle, Vergiftungen und Gewalt als andere häufige Todesursachen an.

Wir beriefen uns für die Ermittlung des Sterbealters auf das größere Familienkollektiv und ließen dabei die Todesursache unberücksichtigt. Das durchschnittliche Sterbealter der 280 Patienten lag hier bei 54,5 Jahren. Nach Ansicht von Wendt und Drohm (1972, S.30) erhält man jedoch durch eine solche Vorgehensweise bei den ältesten Geburtsjahrgängen einen Überschuss an spät sterbenden und bei den jüngsten Geburtsjahrgängen einen Überschuss an früh sterbenden HD-Patienten, wobei letztere überwiegen. So erhalte man einen irrtümlich zu niedrigen Wert. Daher fordern sie auch hier eine isolierte Betrachtung von bereits abgeschlossenen Jahrgängen, so dass wir die Jahrgänge 1880-1919 (unter Ausschluss der zwischen 1936 und 1945 Verstorbenen) untersuchten. Es ergab sich bei n=146 Patienten ein mittleres Sterbealter von 59,4 Jahren. Wendt und Drohm (1972, S.30) kommen auf 56,6 Jahre bei den Jahrgängen 1880-1899. Eine allgemeine Zunahme der Lebenserwartung ist für die

Gesamtbevölkerung genauso wie für HD-Patienten zu erwarten. Auch ohne bislang kausal mögliche Therapie kann sowohl symptomatisch behandelt werden wie auch Sekundärerkrankungen bekämpft werden können.

In einer von Hayden (1981, S.51) veröffentlichten Übersicht über 16 internationale Studien erstreckt sich das mittlere Sterbealter von 51,4 Jahren bei Brothers (1964) in Victoria (Australien) bis zu 56,7 Jahre bei Stevens (1976) in Leeds (England).

Aufgeteilt nach Geschlecht erhalten wir ein durchschnittliches Sterbealter bei Männern von 58,9 Jahren und bei Frauen um 2,5 Jahre später. Dies führen wir auf eine allgemein höhere Lebenserwartung von Frauen zurück. Reed et al. (1958, S.201-225) ermitteln 53,05 Jahre bei Männern, 54,11 Jahre bei Frauen; Petit und Husquinet (1969) kommen auf 55,25 bei Männern und 56,0 bei Frauen.

Subtrahiert man unter Rückgriff auf die zwei verschiedenen Patientenkollektive das Manifestationsalter (40,8 Jahre) vom Sterbealter (59,4 Jahre), ergibt sich daraus eine durchschnittliche Verlaufsdauer von 18,6 Jahren.

5.3 Klinische Symptomatik

5.3.1 Symptomatik

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung befanden sich die Patienten in den unterschiedlichsten Krankheitsstadien; sie waren durchschnittlich 51 Jahre alt. Es ergibt sich eine mittlere bisherige Verlaufsdauer vom Alter bei Manifestation bis zur Erfassung von 9,6 Jahren (1-33 Jahre). Wie bereits erwähnt manifestiert sich die HD in unterschiedlicher Art und Ausprägung mit neurologischen, psychiatrischen und kognitiven Defiziten, wobei Mischbilder sehr häufig sind.

Wir analysierten die äußerst verschieden ausfallenden Symptome des Krankheitsbildes bei jedem Patienten. Geschlechtsspezifische Unterschiede lagen nicht vor.

96% der Patienten litten an unwillkürlichen Bewegungsstörungen. Der Muskeltonus ist zunächst hypoton, so dass die Motorik überschießend scheint. Typischerweise ist v.a. zu Beginn der Erkrankung auch das Gesicht betroffen, bei unseren Befragten in 66%. Unkontrolliertes Grimassieren, Blinzeln, Zuckungen und Kopfbewegungen werden zunächst nicht selten als Nervosität fehlgedeutet. Auch die hyperkinetischen Bewegungen der Extremitäten können zuweilen erst als eine übertriebene Form normaler Ruhelosigkeit imponieren, und auch z.B. nur während emotionalem Stress oder einer komplizierten Aufgabenstellung auftreten. Zu diesem Zeitpunkt können sie oft vom Patienten kaschiert und

in andere willkürliche Bewegungsabläufe eingebracht werden. Mit fortgeschrittener Krankheitsdauer wird die Amplitude größer und ist nur noch schwer zu verbergen bzw. kann meistens nicht mehr unterdrückt werden. Im Verlauf sind alle Muskelgruppen beteiligt, was auch als simultane Kontraktion von Agonist und Antagonist in EMG-Studien bewiesen werden konnte (Thompson et al., 1988, S.223-244).

Motorische Störungen in den oberen Extremitäten wurden von 77% der Patienten angegeben. Dies kann von einer Ungeschicklichkeit (62%), leichten Koordinationsstörungen oder Beeinträchtigung nur der Feinmotorik bis zu ausladenden Bewegungen reichen. In den Händen sind sie meistens verhältnismäßig langsam und haben einen athetoiden Charakter (Hayden, 1981, S.65).

In Mitleidenschaft gezogene Beine und Füße sowie Rumpf haben in der Regel Haltungs-, Gang- (84%) und Gleichgewichtsstörungen (62%) zur Folge, so dass es zu Stürzen und Verletzungen kommen kann. Verwechslungen mit Alkoholismus oder Betrunkenheit sind nicht ungewöhnlich.

Emotionen, Aufregung und Anspannung verstärken die Symptome, wohingegen die Chorea während des Schlafes aufhört (Hayden, 1981, S.65). Im Verlauf der HD ist bei ca. 90% der Betroffenen eine Chorea zu beobachten. Die Art und das Ausmaß der hypotonen Hyperkinesen sind individuell sehr verschieden, laufen jedoch bei jedem Patienten recht stereotyp ab (Hayden, 1981, S.69).

In den späteren Krankheitsstadien erreicht die Chorea ein Plateau oder wird zunehmend von Rigidität und Bradykinesie überlagert, auch dystone Bewegungen werden beobachtet. Rigidität kann aber auch als Variante schon früher auftreten, hier sei besonders auf die Westphal-Variante verwiesen.

Als sensibles Zeichen einer beginnenden HD werden neben beeinträchtigter Feinmotorik häufig Störungen der Blickmotorik (Willkürsakkaden) beobachtet (Folstein, 1989, S.21; Lasker et al., 1987, S.427).

Artikulationsschwierigkeiten werden von 79% angegeben. Das Sprechen ist bereits früh angestrengt, verlangsamt und oft schwer zu verstehen (Folstein, 1989, S.24-25), obwohl das Sprachverständnis zu diesem Zeitpunkt vielleicht nur minimal oder gar nicht beeinträchtigt ist. Die Gesprächsinitiative nimmt ab, oft wird eine Schweigsamkeit beobachtet. Mit zunehmender Demenz nimmt allerdings auch das Sprachverständnis ab (Speedie et al., 1990, S.609). Die fehlende Muskelkoordination betrifft auch den Schluckapparat, so dass eine Dysphagie (59%) in den Endstadien zum Tragen kommt. Durch Aspiration von fester und

flüssiger Nahrung kommt es daher oft zu lebensbedrohlichen Pneumonien (Leopold und Kagel, 1985; S.58-59).

47% der Patienten bemerkten einen Gewichtsverlust, eine Tatsache, die von vielen Autoren aufgeführt wird (Mahant et al., 2003, S.1090; Sanberg et al., 1981a, S.407-409). Trotz hyperkalorischer Ernährung findet u.a. ein exzessiver kataboler Energieverbrauch statt, dessen Pathomechanismus letztlich noch nicht ganz geklärt ist (Harper, 1996, S.42). 11% gaben dagegen eine Gewichtszunahme an.

Obwohl die choreiformen Bewegungsstörungen während des Schlafs weitgehend sistieren, gaben 59% der Patienten Schlafstörungen an. Diese umfassen besonders Ein- oder Durchschlafstörungen (Hansotia, 1985, S.1672).

Harn- (36%) sowie Stuhlinkontinenz (27%) sind weitere häufige Symptome vorwiegend in fortgeschrittenen Krankheitsstadien.

Kognitive Beeinträchtigungen lassen sich regelmäßig finden. Es wurde bei unseren Patienten über eine allgemeine Leistungsminderung (83%), Konzentrationsschwierigkeiten (80%), Gedächtnisstörungen (61%) und Probleme beim Lösen von komplexen Aufgaben (75%) berichtet. Verschiedene Studien (Aminoff et al., 1975; S. 172; Caine et al., 1977, S.1087) konnten bei Prüfungen des Kurzzeitgedächtnisses von HD-Patienten keine wesentlichen Unterschiede zu gesunden Probanden feststellen im Gegensatz zu Untersuchungen des Langzeitgedächtnisses. Das Denken wird zunehmend umständlicher, assoziatives und komplexes Denken sowie Organisations- und Planungsvermögen werden immer weniger möglich. Im Allgemeinen wird bei der HD von einer subcorticalen Demenz (Cummings und Benson, 1984, S.874-875) mit Abbau kognitiver Leistungen, Schwerfälligkeit des Denkprozesses, Persönlichkeitsveränderungen mit Depression oder Apathie gesprochen, da die Merkmale einer corticalen Demenz (Aphasie, Apraxie, Agnosie) hier nicht im Vordergrund stehen. Da neuropathologisch auch eine corticale Atrophie zu finden ist, kam dieses Konzept in die Kritik (Whitehouse, 1986, S.2-4).

Obleich die augenscheinlichsten und vorherrschenden Symptome neurologischer Art sind, haben sich bei genauerer Befragung auch nahestehender Angehöriger subtile mentale Veränderungen oder Persönlichkeitsalterationen mit Reizbarkeit, Launenhaftigkeit und Impulsivität oft bereits schon vorher langsam eingeschlichen. Watt und Seller (1993, S.40) geben in ihrer Veröffentlichung eine Prävalenz psychiatrischer Störungen von 67% zu bedenken, wobei keine Abhängigkeit von Alter oder Geschlecht gefunden wurde. Panse

(1942) beobachtete, dass bei 20% von 700 HD-Patienten Persönlichkeitsveränderungen dem Auftreten von neurologischen Symptomen vorausgingen. Hayden (1981, S.74). beschreibt eine häufiger zu findende Überspitzung der prämorbidem Persönlichkeitsstruktur, so dass der Ruhige noch introvertierter, während der Extrovertiertere vielleicht aggressiv und gewalttätig wird. Es entwickeln sich ungekannte Schwierigkeiten im täglichen Leben, mangelnde Geschicklichkeit und auch Gewissenhaftigkeit sowie häufig eine verminderte Belastbarkeit. Subtil mag sich eine generelle Überforderung in Alltag, Haushalt oder Beruf präsentieren. Sehr häufig wird eine zunehmende Apathie und ein mangelndes Interesse sich selbst und den Bedürfnissen der Umgebung gegenüber geäußert.

Übereinstimmend mit der Literatur (Watt und Seller, 1993, S.40; Folstein et al., 1983, S.45-52) sind in unserer Untersuchung affektive Störungen wie Depressionen (hier: 62%) mit am häufigsten, wobei eine generelle Antriebslosigkeit (74%), Kontaktprobleme und ein sozialer Rückzug (64%) sehr oft einhergehen. Ob hier von endogenen Depressionen oder eher reaktiven Phasen gesprochen werden kann, wurde nicht untersucht. Depressionen wurden vor Manifestation als eine Art Resultat der Persönlichkeitsveränderungen gesehen wie auch im Rahmen der Ahnung um die HD und v.a. durch schwerwiegende Erfahrungen mit schwer erkrankten Familienmitgliedern. Die Tendenz zu Schweigsamkeit (55%) kann in diesem Zusammenhang oder auch als Folge der erwähnten Dysarthrie gesehen werden.

Über eine Neigung zu Reizbarkeit und Aggressivität berichten 60% der Patienten, was in der Literatur ähnlich erwähnt wird (Burns et al., 1990, S.24). In einer Studie von Bolt (1970, S.270) wird berichtet, dass mehr als die Hälfte der Patienten eine Art von schlechter Laune mit Reizbarkeit, Aggressivität und Wutausbrüchen an den Tag gelegt hätten. Typischerweise wird dieses Verhalten hauptsächlich gegenüber dem nahen Umfeld des Patienten beobachtet. Jedoch wird auch eine erhöhte Kriminalitätsrate (in unserem Kollektiv gaben 4% kriminelle Verwicklungen an) v.a. durch Gewaltverbrechen, aber auch geringfügigere Delikte beschrieben.

Schizophrene Psychosen v.a. mit paranoiden Symptomen werden nach Hayden (1981, S.74) mit einer Häufigkeit zwischen 5 und 12% angegeben, wobei Verfolgungsängste nicht unüblich seien, akustische oder optische Halluzinationen jedoch eher nicht vorkämen. Nach Harper (1996, S.83) sind Eifersuchtswahn und wahnhafte Vorstellungen der Partneruntreue ein vorherrschendes Syndrom. In unserer Studie werden Misstrauen mit 29%, Verfolgungsängste mit 23% und Eifersucht ebenfalls mit 23% angegeben.

Widersprüchliche Meinungen existieren zum Thema Alkoholabusus. Jensen et al. (1993, S.790) und auch Folstein (1989, S.59) schlussfolgerten, dass der Missbrauch von Alkohol und

anderen Substanzen bei HD-Patienten nicht höher im Vergleich zur Gesamtgesellschaft sei. In unserer Erhebung gaben 13% einen erhöhten Alkoholkonsum und 21% einen Nikotinabusus, Drogengebrauch in 2% an. Eine genauere Klassifizierung liegt bei diesen Beobachtungen jedoch nicht vor, so dass ein Vergleich mit anderen Ergebnissen nicht möglich ist. Andere Studien gehen von exzessivem Alkoholismus bei Huntington-Patienten aus (DeJong, 1973; S.19).

Sexuelle Probleme werden von 43% angegeben. Die häufigste Ursache dafür ist bei Männern Impotenz, auch wenn keine Behandlung mit Neuroleptika zuvor erfolgte (Folstein, 1989, S.59). Daneben wird Interessensverlust genauso wie eine Hypersexualität erwähnt.

Verschiedene veröffentlichte Studien zeigen eine höhere Suizidrate, v.a. in frühen Krankheitsstadien (Schoenfeld et al., 1984, S.1283), unter HD-Patienten im Vergleich zur Gesamtbevölkerung. Di Maio et al. (1993b, S.293) ermittelten 205 Selbstmorde bei 2793 HD-Patienten (7,3%); dabei betonten sie, dass das Risiko auch bei Risikopersonen, gesunden Familienangehörigen sowie Geschwistern und Eheleuten erhöht sei. Dies wird in einer dänischen Studie von Sorensen et al. (1992; S.911-914) bestätigt. Harper (1996, S.91) gibt einen Überblick über 15 internationale Arbeiten, die sich mit der Suizidrate bei HD-Patienten beschäftigten: Sie reicht von 0,5% bei Saugstad und Odegad (1986) in Norwegen bis zu 12,7% bei Schoenfeld et al. (1984) in den USA. 6% der Patienten in unserer Studie gaben an, einen Suizidversuch hinter sich zu haben, allein 23% berichteten über Suizidgedanken, 5 Suizide waren erfolgreich (2%). Dies würde eine Suizidrate von 22% (5/23 Verstorbene) ergeben, was in Anbetracht der niedrigen Fallzahl sicherlich nicht repräsentativ ist. Zahlreiche Faktoren wie Vorhandensein einer Depression, Stadium und Krankheitsschwere sowie der Grad der Unterstützung spielen eine Rolle.

5.3.2 Erstmanifestation

Je nach Art der vorherrschenden Erstsymptome wird nach einem neurologischen (N-Typ), psychiatrischen (P-Typ) und einem gemischten Manifestationstyp (NP-Typ) unterschieden. Die kognitiven Beeinträchtigungen wurden dem psychiatrischen Typ zugerechnet.

Unterschiedliche Ergebnisse liegen in Bezug auf die initialen Symptome vor. Einige Autoren (Brothers, 1964; Stevens, 1976, Walker et al., 1981, Di Maio et al., 1993a) berichteten über hauptsächlich neurologische Erstsymptome. Dies wird von anderen (Minski und Guttmann, 1938; Hayden, 1979) widerlegt. Nach Kirkwood et al. (2001, S.277) kennzeichnen Bewegungsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten wie Traurigkeit, Depression und Jähzorn

im allgemeinen v.a. das erste Jahr nach Krankheitsausbruch. In unserem Kollektiv überwog der neurologische Manifestationstyp mit 40% vor dem P-Typ mit 32% und NP-Typ mit 28%. Das Verhältnis stimmt mit Untersuchungen von Brothers (1964), Bolt (1970) und Di Maio et al. (1993a) überein. Betrachtet man einzig die neu hinzu gekommenen Patienten (n=63) ist der NP-Typ mit 48% am häufigsten. Zu betonen ist, dass die Ergebnisse sehr von der subjektiven Betrachtungsweise von Patienten, Angehörigen und Untersucher abhängen und durchaus auch Fehleinschätzungen unterliegen können. Gerade bei psychiatrischen Symptomen sind anfängliche Fehldiagnosen nicht selten. Neurologische Manifestationen fallen in der Regel offensichtlicher ins Auge, obwohl wie bereits erörtert psychiatrische Symptome vorausgegangen sein können. Dadurch kommt es in einigen Fällen zu einer künstlichen Erhöhung der Bestimmung des Erkrankungsbeginnes beim N-Typ.

In unserer Erhebung lag das durchschnittliche Manifestationsalter dementsprechend beim N-Typ bei 42,8 Jahre und beim P-Typ um 5 Jahre früher. Der NP-Typ nahm eine Mittelstellung ein (40,5 Jahre). Mahant et al. (2003, S.1089) vermuten, dass eher leichte Bewegungsstörungen zu Anfang unerkannt bleiben als eine psychiatrische Veränderung, die vielleicht zusätzlich behandlungsbedürftig wird. Auch könnten jegliche vorausgehende psychische Veränderungen mit dem vermeintlichen HD-Beginn gleichgesetzt werden und so das Manifestationsalter künstlich senken.

Die Verlaufsdauer war beim N-Typ mit 9 Jahren um 5 Jahre signifikant kürzer als beim P-Typ. Ob dies mit den fehldiagnostizierten bzw. nicht korrekt erkannten psychiatrischen Symptomen in Zusammenhang steht oder der N-Typ tatsächlich einen schwereren Verlauf darstellt, bleibt zu spekulieren.

Wir haben versucht, die Patienten in ihrem jeweiligen Krankheitsstadium zu erfassen. Als Kriterium für den Schweregrad der Erkrankung berücksichtigten wir zum einen die schon erwähnte Symptomatik (Bewegungsstörungen/kognitive Defizite/psychische Veränderungen) nach einem klinischen Globalurteil, aber auch den Grad der Beeinträchtigung im täglichen Leben nach der APL-Skala (modifiziert nach Shoulson und Fahn, 1979). Insgesamt ergibt sich ein Huntington's Disease – Score (HD-Score) mit 0 (asymptomatisch) bis 12 (schwerst erkrankt) Punkten. Der Anteil von mäßig bis schwer erkrankten Patienten überwog in unserem Patientenkollektiv. Der HD-Score korrelierte mit der Verlaufsdauer nur mäßig, so dass im Einzelfall anhand der Verlaufsdauer nicht präzise auf den Schweregrad des Patienten geschlossen werden kann. Der Krankheitsverlauf ist demnach individuell verschieden und wohl auch von anderen Faktoren abhängig. So sind sicher soziale Umstände wie auch

Komplikationen von einigermaßen großer Bedeutung; hier werden auch Ernährungsgewohnheiten aufgeführt. Anhand der umfassenderen Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) untersuchten Feigin et al. (1995, S.211-214) die Krankheitsprogression von 129 Patienten und fanden keine klare Korrelation zu Manifestationsalter, elterlicher Transmission oder Körpergewicht. Darüber hinaus hat auch das Geschlecht keinen Einfluss (Currier et al., 1982, 907-909; Roos et al., 1993, S.98-100; Marder et al., 2000, S.452). Dagegen wirkte sich eine depressive Symptomatik eher ungünstig aus.

In einer Untersuchung von Mahant et al. (2003, S.1085) war der Krankheitsverlauf unabhängig von der vorherrschenden Erstsymptomatik, jedoch rascher fortschreitend bei jüngeren Manifestationsalter. Sie vermuten eine entscheidende Rolle der CAG-Repeatlänge für die Geschwindigkeit des Krankheitsverlaufes, was jedoch in der Literatur sehr kontrovers diskutiert wird. Gusella und MacDonald (2002, S.78) gehen davon aus, dass nach Manifestation das Krankheitsfortschreiten nicht mehr mit der Repeatlänge korreliert und eher von Vorgängen beeinflusst wird, in die das mutierte Huntingtin nicht involviert ist. Auch andere Autoren sehen keine signifikante Korrelation zwischen Verlauf und Trinukleotidrepeats (Foroud, 1999, S.52-56; Brandt et al., 1996, S.527-531; Kiebertz et al., 1994, S.872-874). Juvenile HD-Fälle haben jedoch öfter eine kürzere Verlaufsdauer als Patienten mit Manifestation im Erwachsenenalter. Hier wurde eine schneller fortschreitende Atrophie der Basalganglien beobachtet (Aylward et al., 1997, S.394-399; Myers et al., 1988, S.341-347). Eine mögliche Folgerung wäre, dass das HD-Genprodukt hier schnell zu einer toxischen Menge akkumuliert und dass hier festere Bindungen von HAP-1 und HIP-1 (oder einem anderen Huntingtin-bindenden Protein) zum Polyglutaminschwanz des Huntingtin auftreten (Foroud, 1999, S.52-56).

Die Krankheitsdauer bei Spätmanifestationen hingegen fiel in manchen Fällen länger, in anderen Untersuchungen auch kürzer (Conneally, 1984, S.506-526) aus als bei Patienten mit mittlerem Manifestationsalter. Entscheidend dürfte hier allerdings auch das Hinzutreten anderer normalerweise mit dem höheren Lebensalter vergesellschafteter Mortalitätsfaktoren sein. Es werden Spätmanifestationen mit langsamerer Progression und z.B. wenig ausgeprägter bis sogar fehlender Demenz erwähnt (Myers et al., 1983, S.208; Martin, 1984, S.1061; Britton et al., 1995, S.446).

Newcombe et al. (1981, S.387-396) fanden sogar weder Unterschiede bzgl. des Überlebens der juvenilen HD-Fälle im Gegensatz zu mittleren Krankheitsbeginn, noch irgendeine Relation zum Geschlecht des übertragenden Elternteils. Jedoch war hier die Anzahl der

Patienten mit Westphal-Variante, die innerhalb der juvenilen Fälle einen verkürzten und schwereren Krankheitsverlauf aufweisen, sehr gering (Dijk et al., 1986, S.235-239; Farrer und Conneally, 1987, S.110).

Anhand der 23 bereits verstorbenen Patienten in unserem Kollektiv ermittelten wir eine absolute Verlaufsdauer von 14,3 Jahren vom Alter bei Manifestation bis zum Tod. Hier sind fünf Fälle von Suizid miteinbezogen. In der Literatur wird eine Spanne von 10-17 Jahren angegeben, so ermittelten z.B. Reed et al. (1958, S.201-225) bei n=153 Patienten 15,8 Jahre, Petit (1970, S.901) bei n=65 14,4 Jahre, Brackenridge (1971, S.267-286) bei n=191 11,9 Jahre und Hayden (1979) bei n=94 14,1 Jahre, Conneally (1984, S.506-526) kam bei n=227 auf 17,1 Jahre.

5.4 Soziomedizinische Aspekte

Das mittlere Alter bei Diagnosestellung betrug 44,9 Jahre, ein Zeitpunkt, zu dem die Menschen mitten im Leben standen.

Diagnosestellende Institutionen waren in 80% der Fälle Kliniken, wobei hier neurologische Abteilungen mit 48% vor 4% anderen Kliniken klar überwogen. Einen besonderen Stellenwert nehmen Bezirkskrankenhäuser, darunter auch Choreazentren und Psychiatrien ein (28%), die im Vergleich zu den früheren Erhebungen deutlich häufiger genannt wurden. Zu 19% waren niedergelassene Ärzte, besonders Fachärzte, die diagnosestellende Einrichtung. Ein Großteil der Patienten wird jedoch mit der Verdachtsdiagnose an eine Klinik überwiesen. Medizinisch genetische Beratungsstellen waren insgesamt erst in zweiter Linie die aufgesuchte Anlaufstelle, auch wenn diese natürlich im Zuge der in den letzten Jahren rapide gewachsenen Erkenntnisse um die HD zunehmend an Bedeutung gewinnen und sich erst seit dieser Arbeit in den Ergebnissen widerspiegeln.

Die Zeit von der Erstmanifestation bis zur Diagnosestellung betrug bei unseren Patienten durchschnittlich 3 Jahre, was sich im Verhältnis zur Arbeit von Müller (1996, S.57), zu dessen Zeit der Patientenrekrutierung die genaue genetische Aufschlüsselung der HD noch unbekannt war, geradezu halbiert hat. Dieser Trend war damals schon vermutet worden. Neben den diagnostischen Möglichkeiten ist aber auch die verbesserte Informationslage und Aufklärung innerhalb betroffener Familien sowie Unterstützung von außerhalb durch Selbsthilfegruppen, genetische Beratung, Arzt etc entscheidend.

Trotzdem gaben auch in dieser Erhebung 25% der Patienten an, dass anfangs Fehldiagnosen gestellt wurden. Bolt (1970, S.259) fand bei seinen Untersuchungen heraus, dass zwei Drittel

dieser Fehldiagnosen psychiatrischen Erkrankungen zugeschrieben wurden, wie z.B. Schizophrenien und paranoiden Psychosen. In unserem Kollektiv fiel der primäre Verdacht zudem überaus häufig auf Alkoholismus. Folstein (1989) gab zu bedenken, dass in ihrer Studie umgekehrt die Symptome einiger Patienten mit vermeintlich diagnostizierter HD letztlich anderer Genese waren. Mögliche Differentialdiagnosen wurden bereits einleitend aufgeführt. Ferner bleibt zu erwähnen, dass eine endgültige Diagnosestellung z.B. mittels genetischer Testung gerade von Risikopatienten gar nicht immer gewünscht oder zumindest erheblich hinausgezögert wurde. Das Wissen um ein positives Testergebnis impliziert eine enorme psychische Belastung für Patient und Familie, so dass Verleugnungstendenzen eine nachvollziehbare Praxis sind. Psychotherapeutische Begleitung sowie die genetische Beratung können hier von entscheidender Bedeutung sein.

Im Verlauf der Erkrankung wurde Unterstützung bei verschiedenen niedergelassenen Ärzten, besonders Fachärzten (Neurologe 30% / Psychiater 12% / Nervenarzt 2%) und Hausärzten (25%) gesucht. Aber auch paramedizinische Berufsgruppen und soziale Einrichtungen waren maßgeblich in die Versorgung der Erkrankten involviert. So wurden u.a. Psychologen, Sozialarbeiter, Heilpraktiker und Eheberatungen kontaktiert. Selbsthilfegruppen wie die Deutsche Huntingtonhilfe (DHH) dienen dem wertvollen Austausch von Informationen, Erfahrungen, Kontakten, Bewältigung von Problemen auch versicherungs- und arbeitsrechtlicher sowie finanzieller Art. 41% der neu hinzugekommenen Patienten geben die DHH als aufgesuchte Institution an. Krankengymnastik, Logopädie, Ergotherapie, kognitives Training und Entspannungsübungen sollen die funktionellen Fähigkeiten des Patienten möglichst lange trainieren. Es wird deutlich, dass gerade angesichts einer fehlenden kausalen Therapie umfassende Hilfestellungen und psychosoziale Betreuungen fester Bestandteil einer therapeutischen Bemühung sind (Hayden, 1981, S.149; Helder et al., 2001, S.329). Andererseits stoßen angebotene Hilfeleistungen oder auch Unterbringungen in Tageszentren bei fehlender Krankheitseinsicht nicht selten auf Ablehnung von Seiten des Patienten.

Stationäre Aufenthalte wurden bei 79% der Patienten erforderlich, und zwar durchschnittlich 2,4 Mal; nur in wenigen Fällen war eine stationäre Versorgung mehr als 5 Mal notwendig. Mehr Patienten (21%) als noch in den vorherigen Arbeiten dieser Studie (Müller, 1996, S.64) mussten sich trotz der Diagnosestellung HD noch nie in stationäre Behandlung begeben.

20% der Patienten sind in Langzeitpsychiatrien oder Pflegeheimen untergebracht. Die zunehmend aufwendiger werdende Pflege zu Hause, oder auch eine nicht mehr mögliche Selbstversorgung, Überforderung oder Altern/Tod des pflegenden Familienangehörigen sind

Hauptgründe für die Unterbringung in professionellen Einrichtungen. Es bleibt anzumerken, dass ein Großteil unserer Kontakte über Bezirkskrankenhäuser zustande kam.

Aber auch die Familie benötigt nicht unbeträchtliche Unterstützung, gerade wenn ernsthafte Verhaltensstörungen auftreten oder der Abhängigkeitsgrad exzessiv zunehmen.

Angemessene Wohnbedingungen, z.B. Erdgeschosswohnung oder Aufzüge, entsprechender Pflegestandard inklusive geeigneter Hilfsmittel, ambulante Pflegedienste, Haushaltshilfe, Essen auf Rädern sollten vorhanden sein, damit der Patient zur Erhaltung einer zufriedenstellenden Lebensqualität solange wie möglich in seiner gewohnten Umgebung leben und weiterhin am sozialen Umfeld teilhaben kann. Die zu bewältigenden Kosten im Laufe einer HD-Erkrankung implizieren eine enorme finanzielle Bürde für Patient wie auch Familie.

5.5 Soziale Aspekte

5.5.1 Ausbildungsstatus und Berufsleben

Einige Studien kamen zu dem Ergebnis, dass im allgemeinen HD-Patienten eher zu sozioökonomisch schwächeren Gesellschaftsschichten zu gehören scheinen (Panse, 1942; Reed et al., 1958; Bruyn und Vinken, 1968, Przuntek und Steigerwald, 1987, S.426), bei Wendt und Drohm (1972, S.7) waren dies 28,3%. Da die Zuordnung zu einzelnen Schichten in unserer Erhebung hauptsächlich auf dem erlernten Beruf des Patienten beruht, sollten unsere Resultate mit Zurückhaltung interpretiert werden. In unserem Kollektiv war bei 21 Patienten die Schul- oder Berufsausbildung nicht eruierbar, wobei ein erkranktes Kind noch zur Schule ging. 6% hatten gar keinen Schulabschluss, 66% einen Hauptschulabschluss, 18% die Mittlere Reife und 9% das Abitur. Der überwiegende Teil (60%) hatte eine Lehre absolviert, nur 3% hatten eine Fachhochschule und 6% eine Universität besucht. 24% verfügten über keine Berufsausbildung, davon ein hoher Anteil an Frauen. Gründe für die Ergebnisse könnten sein, dass die angespannte Familiensituation mit einem erkrankten Mitglied möglicherweise bereits die Kinder in ihrer Schulausbildung stark belastet (Harper, 1996, S. 141), die Finanzierung für eine Ausbildung nicht geleistet werden kann, die Kinder dadurch bereits früh die Schule verlassen oder schlecht abschließen. Eine frühe Manifestation kann den Abbruch der Lehre/Studium etc erforderlich machen.

Nur 8% der Patienten waren noch berufstätig, wobei einige krankheitsbedingt den Beruf gewechselt hatten. Auch die anderen gaben Berufswechsel in einfachere Tätigkeitsfelder vor

dem endgültigen Ausscheiden aus dem Arbeitsleben an; einige Frauen waren unabhängig von der Erkrankung nur im Haushalt tätig. Gründe für das Ausscheiden aus dem Beruf gab nur etwa die Hälfte an, wobei 10% eine generelle Überforderung dafür verantwortlich machten und für 61% psychische Veränderungen, für 56% die Bewegungsstörungen und für 42% kognitive Beeinträchtigungen Ausschlag gebend waren. Helder et al. (2001, S.327) kommen im Rahmen einer in den Niederlanden durchgeführten Untersuchung über die Beeinträchtigung der Lebensqualität bei HD-Patienten zu dem Schluss, dass neben den physischen gerade schwerwiegende Beeinträchtigungen in der Alertness (wie Vergesslichkeit, Defizite in Aufmerksamkeit und Problemlösefähigkeit) das weitere Arbeiten unmöglich machten.

Nur 6% konnten regulär in Rente gehen, 35% beantragten Frührente. Dass 13% selbst ihren Arbeitsplatz aufgaben und 33% vom Arbeitgeber gekündigt wurden, legt die Vermutung nahe, dass hier eventuell der Arbeitgeber nicht über die Erkrankung aufgeklärt wurde. Nur in wenigen Fällen konnte nach Inkenntnissetzung des Arbeitgebers über die chronische neurologische Erkrankung ein Wechsel in ein alternatives Tätigkeitsfeld oder eine Teilzeitbeschäftigung angestrebt werden. Durch die Erlangung eines Schwerbehindertenausweises genießt der Arbeitnehmer entweder Kündigungsschutz oder Anspruch auf eine Erwerbsunfähigkeitsrente. 13% gingen im gegenseitigen Einverständnis. Die erheblichen negativen Auswirkungen der HD auf das Berufsleben wird anhand der Daten deutlich, es folgt für viele ein sozialer und finanzieller Abstieg.

5.5.2 Familiensituation

Die sozialen Auswirkungen als Resultat der langsam fortschreitenden, schweren mentalen und physischen Beeinträchtigungen wie auch der Eigenschaft als autosomal-dominante Erbkrankheit stellen eine große Bewährungsprobe für Patient und Familie dar.

Einen objektiven und quantitativen Vergleich über Lebensumstände und soziale Probleme zu erstellen gestaltet sich als schwierig. Eine Tendenz der Familien, die wahren Bedingungen und stigmatisierenden Daten herunterzuspielen, lässt sich häufig finden.

Die meisten Patienten unseres Kollektivs waren verheiratet (65%), von den Männern 10% und von den Frauen 14% geschieden, verwitwet waren auffälligerweise bei den Frauen bereits 9% und bei Männern 2%. Vor allem bei Männern imponierten 22% als ledig, bei den Frauen waren es dagegen nur 12%. Ein Zusammenhang zum relativ frühen Manifestationsalter in dieser Gruppe (durchschnittlich etwa 30 Jahre) könnte vermutet werden, obwohl einige von

ihnen in einer Partnerschaft leben. Das Heiratsalter liegt in der Regel vor Ausbruch der Erkrankung, so dass die gesunden Partner zu dem Zeitpunkt vielleicht noch nichts von der Existenz der Erkrankung innerhalb der Familie wussten. 72% gaben in unserer Erhebung einen negativen Einfluss der HD auf die Partnersituation an, 24% hatten keine Veränderung bemerkt und 3% resümierten eine Wendung zum Guten. In einer in South Wales durchgeführten Studie kamen Harper et al. (1996, S.144) zu dem Schluss, dass die HD zum Scheitern der Ehe entscheidend beiträgt. Die Partner gaben als häufigste Gründe für die Trennung vom Partner dessen Aggressivität, Gewalttätigkeit und beleidigendes Verhalten, oder auch Depressionen, Schlampigkeit, Nachlässigkeit, Desinteresse an der Umwelt und Eifersucht an. Weitere Faktoren dürften in der zunehmenden und auch pausenlosen Belastung und Überforderung liegen, überaus häufig wurde beklagt, dass sich die Beziehung zu einem Abhängigkeits- und Pflegeverhältnis gewandelt habe. Oft lege der Patient ein rücksichtsloses und forderndes Verhalten an den Tag. Sein ausfälliges Benehmen würde Freunde und Verwandte in zunehmendem Maße abschrecken. Dazu müssen Kindererziehung, Haushalt und finanzielle Versorgung bewältigt werden. Als bedrückend wurde auch die Verantwortung für eine mögliche Genübertragung an die Kinder angesehen. 65% berichten von einem negativen Einfluss der HD auf die familiäre Situation. Trotz der genannten Schwierigkeiten wird die Aufgabe im allgemeinen von den Partnern akzeptiert. Oft wurde dagegen auch berichtet, dass die neue Situation die Partnerschaft und auch Familie enger zusammengeschweißt habe.

Hayden (1981, S.131) bezeichnet die HD daher als Familienkrankheit. Steht die Familie den neuen Herausforderungen eher ablehnend gegenüber, kann sich dies ebenfalls negativ auf den Krankheitsprozess des Betroffenen mit Resignation und Selbstaufgabe (Jarka, 1986, S.67ff) auswirken. Schuldgefühle und Angst kennzeichnen allzu häufig HD-Familien aufgrund des hereditären Charakters. Paradoxerweise sind davon oft auch Nicht-Genträger betroffen (Harper, 1996, S.155). Nicht alle Patienten streben einen kommunikativen Austausch über ihre Krankheit an. Dies könnte v.a. an Verdrängungsmechanismen liegen, später aber auch im Zuge der Progression nicht mehr möglich sein.

46% beschrieben eine Verschlechterung der Eltern-Kind-Beziehung, für 48% war sie unverändert. Die Erfahrungen mit der HD prägen jedoch ebenfalls die Kinder. Früh müssen sie enorme Verantwortungen tragen. Während sie den zunehmenden intellektuellen und körperlichen Abbau des Elternteils miterleben, lastet zusätzlich das Wissen um das genetische Risiko auf ihnen.

Manche ziehen sicher ein weiteres Leben in Ungewissheit vor, als das Risiko einzugehen, zu erfahren, dass man definitiv das Gen in sich trägt. Anlass für eine Testung ist dann jedoch meistens der Kinderwunsch.

Die Möglichkeit einer präsymptomatischen DNA-Analyse geht mit mehr oder wenigen festen Richtlinien einher. Dazu muss die Risikoperson volljährig sein, die Entscheidung freiwillig, eine ausführliche genetische Beratung sowie ausführliche psychologische bzw. psychotherapeutische Betreuung vorgesehen sein. Nach Wiggins et al. (1992, S.1404) kommt es im allgemeinen durch den Entschluss zur Durchführung des Tests zu einer psychischen Entlastung unabhängig davon, ob das Ergebnis positiv oder negativ ausfällt.

5.6 Neuropsychologie

Die hier verwendeten neuropsychologischen Tests bewerten v.a. exekutive Funktionen, Sprachfähigkeiten und Intelligenz. Störungen der Exekutivfunktionen werden in Zusammenhang mit Läsionen des präfrontalen Kortex beschrieben, aber auch mit Schädigungen anderer kortikaler Areale und subkortikaler Strukturen wie des medialen Thalamus, des Nucleus caudatus oder des Globus pallidus (Hartje und Poeck, 2002, S.393) und der Verbindungen dorthin. Baker et al. (1996, S.515) untersuchten 6 gesunde Versuchspersonen mittels PET beim Bearbeiten der Aufgabe Tower of London (der Versuchsanordnung Turm von Hanoi ähnlich) sowie einer Kontrollaufgabe. Es zeigte sich ein weites Netzwerk kortikaler Strukturen involviert, nämlich neben präfrontalen Kortexarealen auch Teile des prämotorischen, cingulären, parietalen und okzipitalen Kortex.

Andere Autoren weisen im Rahmen ihrer Untersuchungen bei HD-Patienten auch auf Defizite in Gedächtnistests und visuospatialen Aufgaben (Josiassen et al., 1983, S.791; Fedio et al., 1979, S.139; Münte et al., 1997, S.1096) sowie in der Wahrnehmung (Hayward et al., 1985, S.384) hin.

Im Rahmen von Gedächtnistests wurde beobachtet, dass HD-Patienten neue Informationen zwar abspeichern, aber nicht in der Lage sind, auf diese auf Abruf zugreifen zu können (Caine et al., 1986, S.249). Das Wiedererkennen bei Präsentation ist dabei zumeist intakt.

Zur Prüfung der Wortflüssigkeit wurden bei unserer Untersuchung Supermarkttest und FAS-Test hinzugezogen. Neben der Sprachanalyse kann auf einfache Weise der verbale Antrieb und somit die Handlungsinitiierung getestet werden (eine Aphasie sollte vorher

ausgeschlossen sein). In unserer Auswertung lag die mittlere Wortproduktion bei 15,68 Wörtern pro Minute im Supermarkttest, was nach Schnider (2004, S.37) an der unteren Grenze des Normalen liegt. Aufgetragen gegen den HD-Score im einzelnen zeigte sich hier eine abnehmende Wortproduktion v.a. bei den schwer und schwerst erkrankten Patienten.

Ähnliche Tendenzen zeichneten sich im FAS-Test ab; auch hier war mit zunehmender Krankheitsschwere eine größere Leistungseinbuße zu verzeichnen. In einem Fall lag gleichzeitig eine Dysarthrie vor. Insgesamt zeigte sich die lexikalische Wortflüssigkeit deutlicher und eher beeinträchtigt als die semantische. Henry et al. (2005, S.250) beschreiben eine vergleichbare Beeinträchtigung in beiden Tests im Gegensatz zu Alzheimer-Patienten, bei denen eine deutlichere Einschränkung der semantischen Wortproduktion vorlag. Die Autoren betonen, dass Defizite in semantischer oder lexikalischer Wortflüssigkeit kein Beweis für eine Dysfunktion exekutiver Funktionen oder des semantischen Gedächtnisses sind. Sie könnten dagegen auch eine generelle verbale Beeinträchtigung oder psychomotorische Verlangsamung widerspiegeln. Folstein et al. (1989, S.44) beschreiben die frühen Beeinträchtigungen im FAS-Test als charakteristisch für HD-Patienten, in scharfem Gegensatz zu guten Leistungen z.B. im Bildererkennen (Boston Naming Test) selbst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Eine Antriebsverminderung äußerten viele unserer befragten Patienten. In der Literatur wird eine Einschränkung des produktiven Denkens beschrieben (Hartje und Poeck, 2002, S.413); die Patienten fallen durch Teilnahmslosigkeit, Vernachlässigung früher gewohnter Tätigkeiten und eine Gleichgültigkeit der Empfindungen auf.

Planendes Denken anhand der Bearbeitung der Aufgabe „Turm von Hanoi“ zeigte sich bei 64% der Patienten in unterschiedlicher Ausprägung kompromittiert: 10 Patienten mussten abbrechen, zwei schafften die Bewältigung nur mit Regelverstößen und vier Patienten lösten unterdurchschnittlich. Die übrigen 36% zeigten keine Beeinträchtigung im Umgang mit dem gestellten Problem. Unsere Ergebnisse scheinen unabhängig von der mittleren klinischen Verlaufsdauer zu sein. Auch Patienten, bei denen sich die Krankheit vor mehreren Jahren manifestiert hatte, waren mit der Aufgabenbewältigung offenbar nicht immer überfordert. Sowohl in der Abbruch-Gruppe wie auch in der lösenden Gruppe hatte sich die Erkrankung vorwiegend mit neurologisch-psychiatrischen Symptomen manifestiert. In der Abbruch-Gruppe war kein P-Typ vorhanden.

Die Unfähigkeit zum vorausschauenden Denken und damit konstruktiven Planen der Teilschritte für ein komplexeres Ziel macht auch eine gewisse Spontaneität schwierig. Neue Handlungen oder Projekte können auf diese Weise kaum angegangen werden. Selbst in

Alltagssituationen oder im Haushalt stellen sich erhebliche Probleme ein. Diese Beziehung ließ sich anhand von APL-Skala und Turm von Hanoi graphisch eindrucksvoll darstellen; mit zunehmender Beeinträchtigung in der APL-Skala geht ein schlechteres Ergebnis beim Turm von Hanoi einher.

Zum effizienten Handlungsablauf muss die Person sich auf die Aufgabe konzentrieren und sollte sich nicht durch irrelevante Reize ablenken lassen. Die Testung dieser Interferenzanfälligkeit geschah anhand des Stroop-Tests (FWI-Test). Bei 60% der Patienten war sie nicht erhöht.

Anhand des Modified Card Sorting Tests soll die Fähigkeit zu Konzeptbildung und Kategorisierung sowie zu Aufrechterhaltung einer adäquaten Problemstrategie unter wechselnden Reizbedingungen erfasst werden. Von Angehörigen wurde in den Befragungen häufig eine gewisse Unflexibilität und Schwerfälligkeit der Patienten angegeben, unfähig eine Routine zu ändern. Parallelen zu den Testergebnissen können hier sicherlich gezogen werden (Folstein et al., 1989, S.46). Zentrale Maße des Verfahrens sind einerseits die nachvollzogenen bzw. erkannten Kategorienwechsel und andererseits die Anzahl perseverativer Fehler.

37,5% unserer Patienten erkannten die richtige Strategie und kamen mit dem Test gut zurecht. 16,6% brachen ab, 45,8% zeigten leichte bis gravierende Leistungseinbußen. Wenn zunächst auch noch Kategorien gebildet werden konnten, fiel besonders eine Perseverationsneigung auf. Hartje und Poeck (2002, S.401) halten v.a. Perseverationsfehler für kritische Parameter. Nach Folstein et al. (1989, S.46) erkennen HD-Patienten bei dieser Versuchsanordnung eventuell die initiale Kategorie, sind aber unfähig auf eine andere zu wechseln bzw. kehren stets zu der anfänglichen zurück. Analog bereiten ihnen komplexe Aufgaben, häufige Wechsel der Gegebenheiten mit neuen, vielleicht auch mehreren parallelen Anforderungen ohne vorher bekannte Regeln Schwierigkeiten. Josiassen et al. (1983, S.791) stellen fest, dass eine Beeinträchtigung der kognitiven Flexibilität eher in fortgeschritteneren Krankheitsstadien auftritt, was auch mit unseren Testergebnissen übereinstimmt. Dagegen stellen visuospatiale und (auditive) Gedächtnisdefizite ihren Untersuchungen zufolge eher frühe Symptome dar, die auch bei asymptomatischen Risikopersonen vorhanden sein können.

Anhand der Resultate bildeten wir einen kognitiven Gesamtscore zur Beurteilung der allgemeinen Funktionsbeeinträchtigung in unseren Tests. Es ließ sich keine klare Korrelation

zur Anzahl der CAG-Repeats beobachten. Auch Jason et al. (1997, S.1084) fanden in ihrer Analyse keinen signifikanten Zusammenhang zwischen kognitiver Beeinträchtigung und Repeatanzahl bei symptomatischen HD-Patienten, wohl aber bei asymptomatischen Risikopatienten. Insgesamt testeten sie zusätzlich Gedächtnis, Aufmerksamkeit sowie räumliche und sensorische Funktionen und vergaben anhand dessen ihre Gesamtpunktzahl. Fouroud et al. (1995, S.657) finden eine negative Korrelation zwischen Intelligenzmessungen und CAG-Repeatanzahl bei Risikopatienten.

In unseren Ergebnissen erreichten die Patienten unterschiedliche Gesamtscores scheinbar unabhängig von der Verlaufsdauer, wobei hier untypische Krankheitsverläufe zu erwähnen sind, wie z.B. eine Patientin mit Manifestation vor 16 Jahren und offensichtlich kaum ausgeprägter klinischer Symptomatik. Auch finden sich rapide Verläufe, was mit der Auffassung einhergehen könnte, dass der kognitive Abbau bereits vor klinischer Krankheitsmanifestation wenigstens bei einigen Individuen beginnt (Jason et al., 1997, S.1086; Kirkwood et al., 2000, S.773). Bei unseren Daten lässt sich eine vage Korrelation zwischen spätem Manifestationsalter und Gesamtscore vermuten. In der Literatur wird ein später Manifestationsbeginn häufig mit wenig bis fehlender kognitiver Beeinträchtigung einhergehend beschrieben (Britton et al., 1995, S.443; Faught et al., 1983, S.1266).

Die Patienten, die an der neuropsychologischen Testung teilnahmen, waren in der Regel solche, die nicht hospitalisiert und in der Lage waren, weitgehend selbständig zu der Untersuchung zu gelangen. Inwieweit hier in der Beurteilung ein Selektionsfehler vorliegen könnte, bleibt spekulativ.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Studie ist eine Fortsetzung einer 1984 an der Technischen Universität München begonnenen Erhebung, in der epidemiologische Daten, klinische Symptomatik sowie erstmalig auch neuropsychologische Ergebnisse anhand eines Patientenkollektivs vorwiegend aus dem bayrischen Raum untersucht wurden. Gries (1987), Maue (1987), Kauf (1989), Knöbel (1995), Müller (1996) und Rehm (2004) werteten die bisherigen Daten aus. Einleitend sind nosologische, neuropathologische und genetische Grundlagen zur Pathogenese sowie Aspekte der gegenwärtigen Forschung dargestellt.

In einer Stammbaumaufstellung wurden 736 Personen aus 53 Familien neu erfasst, davon waren 147 Personen erkrankt. Zusammen mit den vorherigen Studien erhöht sich die Zahl auf 838 Patienten von insgesamt 4973 erfassten Personen.

Mit Hilfe von Fragebögen wurden Daten zu klinischer Manifestation, medizinischer Versorgung und psychosozialen Themen gesammelt. Hier konnten 64 Patienten neu in die Studie aufgenommen werden, so dass sich die Gesamtzahl auf insgesamt 244 Patienten erhöht. Die Ergebnisse hinsichtlich Prävalenz, Manifestation, Vererbungsmodus, Krankheitsverlauf, Symptomatik, Repeatanzahl und soziomedizinischen Auswirkungen wurden berechnet, mit einander in Verbindung gesetzt und in den Kontext zu entsprechenden Studien in der Literatur gestellt und diskutiert.

Es ergibt sich eine geschätzte Prävalenz von 3,95/100.000 Einwohner. Überwiegend manifestierte sich die Erkrankung eher mit neurologischen als mit psychiatrischen Symptomen; zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurden die Patienten in den unterschiedlichsten Krankheitsstadien und mit der im Verlauf zunehmenden und vielseitigen Symptomatik erfasst. Das Manifestationsalter lag durchschnittlich bei 40,8 Jahren ohne geschlechtsspezifischen Unterschied, jedoch bei Vererbung durch den Vater (Paternalität) im Gegensatz zu Maternalität signifikant früher. Eine negative Korrelation zwischen Manifestationsalter und CAG-Repeatlänge konnte auch in unserem Kollektiv nachgewiesen werden. Das mittlere Sterbealter lag bei 54,5 Jahren. Von der Manifestation bis zur Diagnosestellung vergingen etwa drei Jahre, was im Vergleich zu den bisherigen Arbeiten den wachsenden Informationsfluss über die Erkrankung zeigt. Fehldiagnosen wurden von 25% angegeben. Diagnosestellende Institutionen waren v.a. Kliniken; die Notwendigkeit der Unterstützung durch niedergelassenen Ärzte, Beratungsstellen, soziale Einrichtungen jeglicher Art konnte gezeigt werden. Nur 8% unserer Patienten waren noch berufstätig; Gründe für das Ausscheiden aus dem Beruf waren v.a. psychische Veränderungen und

Bewegungsstörungen. Partnerschaftliche Beziehungen und Familienleben waren durch die langsam fortschreitenden mentalen und physischen Beeinträchtigungen sowie auch das genetische Risiko der Erkrankung schwer belastet.

25 Patienten unseres Kollektivs wurden einer neuropsychologischen Testung unterzogen. Die Resultate wurden in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren wie Grad der klinischen Beeinträchtigung, Verlaufsdauer oder CAG-Repeatzahl ausgewertet und mit Ergebnissen aus der Literatur verglichen. Deutliche Beeinträchtigungen zeigten sich in semantischer und lexikalischer Wortflüssigkeit sowie planendem Denken und kognitiver Flexibilität.

Insgesamt stimmen unsere Ergebnisse mit der Literatur überein. Da die Studie noch fortgesetzt wird, sind in Zusammenhang mit der umfangreichen Forschung auf diesem Gebiet weitere Ergebnisse abzuwarten.

7 LITERATURVERZEICHNIS

Adams RD, Victor M. Principles of neurology, 5th ed.; New York u.a., Graw Hill, INC; 1993

Albin RL, Young AB, Penny JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. Trends in Neurosciences 1989; 12: 366-375

Aminoff MJ, Marshall J, Smith EM, Wyke MA. Pattern of intellectual impairment in Huntington's chorea. Psychological Medicine 1975; 5: 169-172

Arena R, Nuti M, Iudice A. Rilievi epidemiologici della corea di Huntington nella Toscana nord-occidentale. Atti 5 Riun Limpe 1979; 123-133

Arzberger T, Krampf K, Leimgruber S, Weindl A. Changes of NMDA subunit and glutamate transporter mRNA expression in Huntington's disease – an in situ hybridization study. J Neuropathol Exp Neurol 1997; 56: 440-454

Aylward EH, Li Q, Stine OC, Ranen N, Sherr M, Barta PE, Bylsma FW, Pearlson GD, Ross CA. Longitudinal changes in basal ganglia volume in patients with Huntington's disease. Neurology 1997; 48: 394-399

Baker SC, Rogers RD, Owen AM, Frith CD, Dolan RJ, Frackowiak RSJ, Robbins TW. Neural systems engaged by planning: a PET study of the Tower of London task. Neuropsychologia 1996; 34: 515-526

Bao J, Sharp AH, Wagster MV, Becher M, Schilling G, Ross CA, Dawson VL, Dawson TM. Expansion of polyglutamine repeat in huntingtin leads to abnormal protein interactions involving calmodulin. Proc Natl Acad Sci U S A 1996; 93: 5037-5042

Barbeau A. Parental ascent in the juvenile form of Huntington's chorea. Lancet, 1970; ii:937

Beal MF. Does impairment of energy metabolism result in excitotoxic neuronal death in neurodegenerative illnesses? Ann Neurol 1992; 31: 119-130

Beal MF. Neurochemistry and toxin models in Huntington's disease. Current opinion in Neurology 1994; 7: 542-547

Beal MF, Kowall NW, Ellison DW, Mazurek MF, Swartz KJ, Martin JB. Replication of neurochemical characteristics of Huntington's disease by quinolinic acid. Nature 1986; 321: 168-171

Beal MF, Kowall NW, Swartz KJ, Ferrante RJ, Martin JB. Differential sparing of somatostatin-neuropeptide Y and cholinergic neurons following striatal excitotoxic lesions. Synapse 1989; 3: 38-47

Bell J. Huntington's chorea. Treasury of Human Inheritance (ed. RA Fisher); Vol.IV, part 1, pp.1-67. Cambridge: Cambridge University Press, 1934

Bender A, Auer DP, Merl T, Reilmann R, Saemann P, Yassouridis A, Bender J, Weindl A, Dose M, Gasser T, Klopstock T. Creatine supplementation lowers brain glutamate levels in Huntington's disease. J Neurol 2005, 252: 36-41

Berent S, Giordani B, Lehtinen S, Markel D, Penney JB, Starosta-Rubinstein S, Buchtel HA, Hichwa R, Young AB. Positron emission tomographic scan investigations of Huntington's disease: Cerebral metabolic correlates of cognitive function. *Ann Neurol* 1988; 23: 541-546

Bird ED. Chemical pathology of Huntington's disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1980; 20: 533-551

Bird ED, Caro AJ, Pilling JB. A sex related factor in the inheritance of Huntington's chorea. *Annals of Human Genetics* 1974; 37: 255-260

Bird ED, Iversen LL. Huntington's chorea: post-mortem measurement of glutamic acid decarboxylase, choline acetyltransferase and dopamine in basal ganglia. *Brain* 1974; 97: 457-472

Bird ED. The brain in Huntington's chorea. Editorial. *Psychol Med* 1979; 8: 357-360

Bolt JMW. Huntington's chorea in the west of Scotland. *British Journal of Psychiatry* 1970; 116: 259-270

Brackenridge CJ. A genetic and statistical study of some sex-related factors in Huntington's disease. *Clinical Genetics*, 1971; 2: 267-286

Brandt J, Bylsma FW, Gross R, Stine OC, Ranen, N, Ross CA. Trinucleotide repeat length and clinical progression in Huntington's disease. *Neurology* 1996; 46: 527-531

Britton JW, Uitti RJ, Ahlskog JE, Robinson RG, Kremer B, Hayden MR. Hereditary late-onset chorea without significant dementia: Genetic evidence for substantial phenotypic variation in Huntington's disease. *Neurology* 1995; 45: 443-47

Brothers CRD. Huntington's chorea in Victoria and Tasmania. *Journal of the Neurological Sciences* 1964; 1: 405-420

Bruyn GW, Vinken PJ. Huntington's chorea: historical, clinical and laboratory synopsis. In: *Handbook of clinical neurology, Band 6: Diseases of the basal ganglia*. Amsterdam: North Holland, 1968; 298-378

Bruyn GW, Went LN. Huntington chorea. *Handbook of clinical neurology, Band 5: Extraparamidal disorders*. Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL (eds.); Elsevier Science Publishers B.V.; 1986; 267-313

Burke JR, Enghild JJ, Martin ME, Jou YS, Myers RM, Roses AD, Vance JM, Strittmatter WJ. Huntingtin and DRPLA proteins selectively interact with the enzyme GAPDH. *Nature Medicine* 1996; 2: 347-350

Burns A, Folstein S, Brandt J, Folstein M. Clinical assessment of irritability, aggression and apathy in Huntington and Alzheimer disease. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1990; 178: 20-24

Busch A, Engemann S, Lurz R, Okazawa H, Lehrach H, Wanker EE. Mutant huntingtin promotes the fibrillogenesis of wild-type huntingtin: a potential mechanism for loss of huntingtin function in Huntington's disease. *J Biol Chem* 2003; 278: 41452-61

Caine ED, Bamford KA, Schiffer RB, Shoulson I, Levy S. A controlled neuropsychological comparison of Huntington's disease and multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1986; 43: 249-254

Caine ED, Ebert MH, Weingartner H. An outline for the analysis of dementia: the memory disorder of Huntington's disease. *Neurology* 1977; 27: 1087-1092

Caine ED, Hunt RD, Weingartner H, Ebert MH. Huntington's dementia: Clinical and neuropsychological features. *Archives of General Psychiatry* 1978; 35: 377-384

Cameron D, Venters GA. Some problems in Huntington's chorea. *Scottish Medical Journal*, 1967; 12: 152-156

Cattaneo E, Rigamonti D, Goffredo D, Zuccato C, Squitieri F, Sipione S. Loss of normal huntingtin function: new developments in Huntington's disease research. *Trends in Neurosciences* 2001; 24: 182-188

Cha JHJ. Transcriptional dysregulation in Huntington's disease. *Trends in Neurosci* 2000; 23: 387-392

Conneally PM. Huntington's disease: genetics and epidemiology. *American Journal of Human Genetics* 1984; 36: 506-526

Coyle JT, Puttfarcken P. Oxidative stress, glutamate and neurodegenerative disorders. *Science* 1993; 262: 689-695

Coyle JT, Schwarcz R. Lesion of striatal neurones with kainic acid provides a model for Huntington's chorea. *Nature* 1976; 263: 244-246

Cramer H, Kohler J, Oepen G, Schomburg G, Schröter E. Huntington's chorea – measurements of somatostatin, substance P and cyclic nucleotides in the cerebrospinal fluid. *J Neurol* 1981; 225:183-187

Crosby AH. Disruption of cellular transport: a common cause of neurodegeneration? *Lancet Neurol* 2003; 2: 266

Cross AJ, Slater P, Reynolds GP. Reduced high-affinity glutamate uptake sites in the brains of patients with Huntington's disease. *Neuroscience Letters* 1986; 67: 198-202

Cummings JL. Frontal subcortical circuits and human behavior. *Archives of Neurology* 1993; 50: 873-880

Cummings JL, Benson DF. Subcortical dementia: Review of an emerging concept. *Arch Neurol* 1984; 41:874-879

Currier RD, Jackson JF, Meydrech EF. Progression rate and age at onset are related in autosomal dominant neurological diseases. *Neurology* 1982; 32: 907-909

DeJong RN. The history of Huntington's Chorea in the United States of America. *Advances in Neurology* 1973; 1:19-27

De Rooij KE, De Koning Gans PAM, Skraastad MI, Belfroid RDM, Vegter-Van der Vlis M, Roos RAC, Bakker E, Van Ommen GJB, Den Dunnen JT, Losekoot M. Dynamic mutation in Dutch Huntington's disease patients: increased paternal repeat instability extending to within the normal size range. *J Med Genet* 1993; 30: 996-1002

Dewhurst K, Oliver JE, McKnight AL. Socio-psychiatric consequences of Huntington's disease. *British Journal of Psychiatry* 1970; 116:255-258

DiFiglia M, Sapp E, Chase K, Schwarz C, Meloni A, Young C, Martin E, Vonsattel JP, Carraway R, Reeves SA. Huntingtin is a cytoplasmic protein associated with vesicles in human and rat brain neurons. *Neuron* 1995; 14: 1075-1081

Dijk van JG, Velde van der EA, Roos RAC, Bruyn GW. Juvenile Huntington disease. *Hum Genet* 1986; 73: 235-239

DiMaio L, Squitieri F, Napolitano G, Campanella G, Trofatter JA, Conneally PM. Onset symptoms in 510 patients with Huntington's disease. *Journal of Medical Genetics*, 1993a; 30: 289-292

Di Maio L, Squitieri F, Napolitano G, Campanella G, Trofatter JA, Conneally PM. Suicide risk in Huntington's disease. *J Med Genet*. 1993b; 30: 293-5

Dragunow M, Faull RL, Lawlor P, Beilharz EJ, Singleton K, Walker EB, Mee E. In situ evidence for DNA fragmentation in Huntington's disease striatum and Alzheimer's disease temporal lobes. *Neuroreport* 1995; 6: 1053-7

Duyao M, Ambrose C, Myers R. Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nature Genetics* 1993; 4: 387-392

Elliotson J. St Vitus's dance. *Lancet* 1832; i:162-165

Emson PC, Arregui A, Clement-Jones V, Sandberg BEB, Rossor M. Regional distribution of methionine-enkephalin and substance P-like immunoreactivity in normal human brain and in Huntington's disease. *Brain Res* 1980; 199:147-160

Farrer LA, Conneally PM. A genetic model for age at onset in Huntington disease. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 350-357

Farrer LA, Cupples LA, Kiely DK, Conneally PM, Myers RH. Inverse relationship between age at onset of Huntington disease and paternal age suggests involvement of genetic imprinting. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 528-35

Faught E, Falgout JC, Leli DA. Late-onset variant of Huntington's chorea. *South Med J* 1983; 76: 1266-1270

Fedio P, Cox CS, Neophytides A. Neuropsychological profile of Huntington's disease: patients and those at risk. *Adv Neurol*. 1979; 23: 239-255

Feigin A, Kieburz K, Bordwell K, Como P, Steinberg K, Sotack J, Zimmerman C, Hickey C, Orme C, Shoulson I. Functional decline in Huntington's disease. *Movement Disorders* 1995; 10: 211-214

Ferrante RJ, Andreassen OA, Dedeoglu A, Ferrante KL, Jenkins BG, Hersch SM, Beal MF. Therapeutic effects of coenzyme Q10 and remacemide in transgenic mouse models of Huntington's disease. *The Journal of Neuroscience* 2002; 22:1592-1599

Ferrante RJ, Beal MF, Kowall NW, Richardson EP, Martin JB. Sparing of acetylcholinesterase-containing striatal neurons in Huntington's disease. *Brain Res.* 1987; 411: 162-166

Ferrante RJ, Kowall NW, Beal MF, Richardson EP Jr, Bird ED, Martin JB. Selective sparing of a class of striatal neurons in Huntington's disease. *Science* 1985; 230: 561-563

Folstein SE. Huntington's disease: A disorder of families. Baltimore and London, The Johns Hopkins University Press, 1989.

Folstein SE, Chase GA, Wahl WE, McDonnell AM, Folstein MF. Huntington's disease in Maryland: clinical aspects of racial variation. *American Journal of Human Genetics* 1987; 41: 168-179

Folstein SE, Franz ML, Jensen BA, Chase GA, Folstein MF. Conduct disorder and affective disorder among the offspring of patients with Huntington's disease. *Psychological Medicine* 1983; 13: 45-52

Foroud T, Gray J, Ivashina J, Conneally PM. Differences in duration of Huntington's disease based on age at onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 52-56

Foroud T, Siemers E, Kleindorfer D, Bill DJ, Hodes ME, Norton JA, Conneally PM, Christian JC. Cognitive Scores in carriers of Huntington's disease gene compared to noncarriers. *Ann Neurol.* 1995; 37: 657-664

Friedman JH, Trischmann ME, Myers RH, Fernandez HH. Monozygotic twins discordant for Huntington's disease after 7 years. *Arch Neurol* 2005; 62: 995-997

Garnett ES, Firnau G, Nahmias C, Carbotte R, Bartolucci G. Reduced striatal glucose consumption and prolonged reaction time are early correlates in Huntington's disease. *Journal of the Neurological Science* 1984; 65: 231-237

Gerfen CR. The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organisation. *Trends in Neurosciences* 1992; 15:133-139

Goetz CG, Chmura TA, Lanska DJ. History of Chorea: Part 3 of the MDS-Sponsored History of Movement Disorders Exhibit, Barcelona, June 2000. *Movement Disorders* 2001; 16: 331-8

Goldberg YP, Andrew SE, Theilmann J, Kremer B, Squitieri F, Telenius H, Brown JD, Hayden MR. Familial predisposition to recurrent mutations causing Huntington's disease: genetic risk to sibs of sporadic cases. *J Med Genet* 1993a; 30: 987-990

Goldberg YP, Kremer B, Andrew SE, Theilmann J, Graham RK, Squitieri F, Telenius H, Adam S, Sajoo A, Starr E, Heiberg A, Wolff G, Hayden MR. Molecular analysis of new mutations for Huntington's disease: intermediate alleles and sex of origin effects. *Nature Genetics* 1993b; 5: 174-179

Gorman CR. In: *Practice of Medicine*, 1848, 3rd edn, Vol. 2 (ed. R Dunglison), S. 218. Philadelphia: Lee and Blanchard

Gries P. Epidemiologische Untersuchungen über die Huntington'sche Krankheit im südlichen Bayern; Dissertation. Medizinische Fakultät der Technischen Universität München; 1987

Gusella JF, MacDonald ME. Huntington's disease and repeating trinucleotids. *N Engl J Med*, 1994; 330: 1450-1451

Gusella JF, MacDonald ME. No post-genetics era in human disease research. *Nat Rev Genet* 2002; 3:72-79

Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM, Naylor SL, Anderson MA, Tanzi RE, Watkins PC, Ottina K, Wallace MR, Sakaguchi AY, Young AB, Shoulson I, Bonilla E, Martin JB. A polymorphic DNA marker genetically linked ton Huntington's disease. *Nature* 1983; 306: 234-238

Gutekunst EA, Levey AI, Heilman CJ, Whaley WL, Yi H, Nash NR, Rees HD, Madden JJ, Hersch SM. Identification and localisation of huntingtin in brain and human lymphoblastoid cell lines with antifusion protein antibodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1995; 92: 8710-8714

Haines JL, Conneally PM. Causes of death in Huntington disease as reported on death certificates. *Genet Epidemiol* 1986; 3: 417-23

Hansotia P, Wall R, Berendes J. Sleep disturbances and severity of Huntington's disease. *Neurology*, 1985; 35: 1672-1674

Harjes P, Wanker EE. The hunt for huntingtin function: interaction partners tell many different stories. *Trends in Biochemical Sciences* 2003; 28:425-433

Harper PS. *Major problems in Neurology: Huntington's disease*. Vol.31. London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokyo, W. B. Saunders Company Ltd; 1996

Hartje W, Poeck K. *Klinische Neuropsychologie*. 5. Auflage. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag; 2002

Hayden MR. *Huntington's Chorea*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag; 1981

Hayden MR. *Huntington's Chorea in South Africa*. PhD thesis, 1979, University of Cape Town

Hayden MR, Martin WRW, Stossel AJ et al. Positron emission tomography in the early diagnosis of Huntington's disease. *Neurology* 1986; 36: 888-894

- Hayward L, Zubrick SR, Hall W. Early sensory-perceptual changes in Huntington's disease. *Aust N Z J Psychiatry*, 1985; 19: 384-389
- Hedreen JC, Folstein SE. Early loss of neostriatal striosome neurones in Huntington's disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 1995; 54:105-120
- Helder DI, Kaptein AA, van Kempen GMJ, van Houwelingen JC, Roos RA. Impact of Huntington's Disease on Quality of Life. *Movement Disorders* 2001; 16: 325-330
- Henry JD, Crawford JR, Phillips LH. A meta-analytic review of verbal fluency deficits in Huntington's disease. *Neuropsychology* 2005; 19: 243-252
- Hermel E, Gafni J, Propp SS, Leavitt BR, Wellington CL, Young JE, Hackam AS, Logvinova AV, Peel AL, Chen SF, Hook V, Singaraja R, Krajewski S, Goldsmith PC, Ellerby HM, Hayden MR, Bredesen DE, Ellerby LM. Specific caspase interactions and amplification are involved in selective neuronal vulnerability in Huntington's disease. *Cell Death Differ* 2004; 11: 424-438
- Huntington G. On chorea. *Med Surg Rep*, 1872; 26: 320-321
- Illarioshkin SN, Igarashi S, Onodera O, Markova ED, Nikolskaya NN, Tanaka H, Chabrashwili TZ, Insarova NG, Endo K, Ivanova-Smolenskaya IA, Tsuji S. Trinucleotide repeat length and rate of progression of Huntington's disease. *Ann Neurol* 1994; 36: 630-635
- Jarka M. Zur Psychodynamik der Krankheitsverarbeitung. In: Oepen H (Hrsg.): *Die Huntington'sche Krankheit*. Hippokrates Verlag, Stuttgart 1986; 67-75
- Jason GW, Suchowersky O, Pajurkova EM, Graham L, Klimek ML, Garber AT, Poirier-Heine D. Cognitive manifestations of Huntington's disease in relation to genetic structure and clinical onset. *Arch Neurol*, 1997; 54: 1081-1088
- Jensen P, Sorensen SA, Fenger K, Bolwig TG. A study of psychiatric morbidity in patients with Huntington's disease, their relatives, and controls. Admissions to psychiatric hospital in Denmark from 1969 to 1991. *British Journal of Psychiatry*, 1993; 163: 790-797
- Josiassen Rc, Curry LM, Mancall EL. Development of neuropsychological deficits in Huntington's disease. *Arch Neurol*, 1983; 40: 791-796
- Kauf CP. Huntington'sche Krankheit: Epidemiologische und psychosoziale Aspekte im südlichen Bayern; Dissertation. Medizinische Fakultät der Technischen Universität München; 1989
- Kieburtz K, MacDonald M, Shih C, Feigin A, Steinberg K, Bordwell K, Zimmerman C, Srinidhi J, Sotack J, Gusella J, Shoulson I. Trinucleotide repeat length and progression of illness in Huntington's disease. *J Med Genet* 1994; 31: 872-874
- Kirkwood SC, Siemers E, Hodes ME, Conneally PM, Christian JC, Foroud T. Subtle changes among presymptomatic carriers of the Huntington's disease gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 773-779

- Kirkwood SC, Su JL, Conneally M, Foroud T. Progression of symptoms in the early and middle stages of Huntington's disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 273-278
- Kishimoto K, Nakamura M, Sotokawa Y. Population genetics study- Huntington's chorea in Japan. *Annual Report, Research Institute of Environmental Medicine*. 1957, 9:195-211
- Klivenyi P, Ferrante RJ, Gardian G, Browne S, Chabrier PE, Beal MF. Increased survival and neuroprotective effects of BN82451 in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Neurochem*. 2003; 86: 267-72
- Knöbel KKJ. Die Huntington'sche Krankheit: Epidemiologische Studie in Südbayern und somatosensibel evozierte Potentiale in der Diagnostik; Dissertation. Medizinische Fakultät der Technischen Universität München; 1995
- Kowall NW, Ferrante RJ, Martin JB. Patterns of cell loss in Huntington's disease. *Trends in Neurosciences* 1987; 10: 24-29
- Kremer B, Almqvist E, Theilmann J, Spence N, Telenius H, Goldberg YP, Hayden MR. Sex-dependent mechanisms for expansions and contractions of the CAG repeat on affected Huntington disease chromosomes. *American Journal of Human Genetics* 1995; 57: 343-350
- Kremer B, Goldberg P, Andrew SE, Theilmann J, Telenius H, Zeisler J, Squitieri F, Lin B, Basset A, Almqvist E, Bird TD, Hayden MR. A worldwide study of the Huntington's disease mutation: The sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. *N Engl J Med* 1994; 330: 1401-1406
- Kremer B, Squitieri F, Telenius H, Andrew SE, Theilmann J, Spence N, Goldberg YP, Hayden MR. Molecular analysis of late onset Huntington's disease. *J Med Genet* 1993; 30: 991-995
- Kuhl DE, Phelps ME, Markham CH, Metter EJ, Riege WH, Winter J. Cerebral metabolism and atrophy in Huntington's disease determined by 18FDG and computed tomographic scan. *Ann Neurol* 1982; 12: 425-434
- Kuhl DE, Metter EJ, Riege WH, Markham CH. Patterns of cerebral glucose utilization in Parkinson's disease and Huntington's disease. *Ann Neurol* 1984; 15: 119-125
- Kuwert T, Lange HW, Langen KJ, Herzog H, Aulich A, Feinendegen LE. Cortical and subcortical glucose consumption measured by PET in patients with Huntington's disease. *Brain* 1990; 113: 1405-1423
- Landwehrmeyer GB, McNeil SM, Dure LS 4th, Ge P, Aizawa H, Huang Q, Ambrose CM, Duyao MP, Bird ED, Bonilla E. Huntington's disease gene: regional and cellular expression in brain of normal and affected individuals. *Annals of Neurology* 1995; 37: 218-230
- Lanska DJ, Lavine L, Lanska MJ, Schoenberg BS. Huntington's disease mortality in the United States. *Neurology*. 1988; 38: 769-72
- Lasker AG, Zee DS, Hain TC, Folstein SE, Singer HS. Saccades in Huntington's disease: Initiation defects and distractibility. *Neurology* 1987; 37:427-431

- Lautenbacher S, Gauggel S (Hrsg.). Neuropsychologie psychischer Störungen. Berlin, Heidelberg, New York. Springer-Verlag; 2004
- Leopold NA, Kagel MC. Dysphagia in Huntington's disease. *Arch. Neurol.* 1985; 42: 50-57
- Li H, Wyman T, Yu ZX, Li SH, Li XJ. Abnormal association of mutant huntingtin with synaptic vesicles inhibits glutamate release. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 2021-30
- Li JY, Plomann M, Brundin P. Huntington's disease: a synaptopathy? *Trends Mol Med* 2003; 9: 414-420
- Li SH, Li H, Torre E, Li XJ. Expression of huntingtin-associated protein-1 in neuronal cells implicates a role in neuritic growth. *Molecular and Cellular Neuroscience* 2000; 16: 168-183
- Li SH, Li XJ. Aggregation of N-terminal huntingtin is dependent on the length of its glutamine repeats. *Human Molecular Genetics* 1998; 7: 777-782
- Li SH, Schilling G, Young WS 3rd, Li XJ, Margolis RL, Stine OC, Wagster MV, Abbott MH, Franz ML, Ranen NG. Huntington's disease gene (IT 15) is widely expressed in human and rat tissues. *Neuron* 1994; 11: 985-993
- Li XJ, Li SH, Sharp AH, Nucifora FC Jr, Schilling G, Lanahan A, Worley P, Snyder SH, Ross CA. A huntingtin-associated protein enriched in brain with implications for pathology. *Nature* 1995; 378: 398-402
- Lund JC. Chorea St Vitus Dance in Saetersdalen. Report of health and medicine and medical conditions in Norway in 1860. 1860; 137
- Lyon IW. Chronic hereditary chorea. *American Medical Times* 1863; 7: 289-290
- MacDonald ME, Gines S, Gusella JF, Wheeler VC. Huntington's disease. *Neuromolecular Med* 2003; 4: 7-20
- MacMillan JC, Harper PS. Single-gene neurological disorders in South Wales: an epidemiological study. *Annals of Neurology* 1991; 30: 411-414
- MacMillan JC, Snell RG, Tyler A, Houlihan GD, Fenton I, Cheadle JP, Lazarou LP, Shaw DJ, Harper PS, Tyler A et al. Molecular analysis and clinical correlations of the Huntington's disease mutation. *Lancet* 1993; 342: 954-958
- Mahant N, McCusker EA, Byth K, Graham S; Huntington Study Group. Huntington's disease: clinical correlates of disability and progression. *Neurology.* 2003; 61: 1085-92
- Marder K, Zhao H, Myers RH, Cudkovic M, Kayson E, Kieburtz K, Orme C, Paulson J, Penney JB, Siemers E, Shoulson I. Rate of functional decline in Huntington's disease. Huntington Study Group. *Neurology* 2000; 54: 452-458
- Martin JB. Huntington's disease: new approaches to an old problem. *Neurology* 1984; 34: 1059-72

- Martin JB, Gusella JF. Huntington's disease: pathogenesis and management. *N Engl J Med*, 1986; 315: 1267-1276
- Maue E. Nosologische und psychosoziale Aspekte bei Morbus Huntington. Untersuchung an einem Patientenkollektiv im südlichen Bayern; Dissertation. Medizinische Fakultät der Technischen Universität München; 1987
- Minski L, Guttman E. Huntington's chorea: a study of 34 families. *Journal of Mental Science*, 1938; 83: 21-96
- Müller ARH. Die Huntington'sche Krankheit: Epidemiologische, klinische, psychosoziale, genetische und metabolische Aspekte; Dissertation. Medizinische Fakultät der Technischen Universität München; 1996
- Münte TF, Ridao-Alonso ME, Preinfalk J, Jung A, Wieringa BM, Matzke M, Dengler R, Johannes S. An electrophysiological analysis of altered cognitive functions in Huntington's disease. *Arch Neurol*, 1997; 54:1089-1098
- Myers RH, Madden JJ, Teague JL, Falek A. Factors related to onset age of Huntington's disease. *Am J Hum Genet* 1982; 34: 481-488
- Myers RH, Goldmann D, Bird ED, Sax DS, Merrill CR, Schoenfeld M, Wolf PA. Maternal transmission in Huntington's disease. *Lancet* 1983; 2: 208-210
- Myers RH, Cupples LA, Schoenfeld M, D'Agostino RB, Terrin NC, Goldmakher N, Wolf PA. Maternal factors in onset of Huntington's disease. *Am J Hum Genet* 1985a; 37: 511-523
- Myers RH, MacDonald ME, Koroshetz WJ, Duyao MP, Ambrose CM, Taylor SAM, Barnes G, Srinidhi J, Lin CS, Whaley WL, Lazzarini AM, Schwarz M, Wolff G, Bird ED, Vonsattel JPG, Gusella JF. De novo expansion of a (CAG)_n repeat in sporadic Huntington's disease. *Nature Genetics* 1993; 5:168-173
- Myers RH, Sax DS, Schoenfeld M, Bird ED, Wolf PA, Vonsattel JP, White RF, Martin JB. Late onset of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985b; 48: 530-534
- Myers RH, Vonsattel JP, Stevens TJ, Cupples LA, Richardson EP, Martin JB, Bird ED. Clinical and neuropathological assessment of severity in Huntington's disease. *Neurology* 1988; 38: 341-347
- Newcombe RG, Walker DA, Harper PS. Factors influencing age at onset and duration of survival in Huntington's chorea. *Annals of Human Genetics*, 1981; 45: 387-396
- Nucifora FC Jr, Sasaki M, Peters MF, Huang H, Cooper JK, Yamada M, Takahashi H, Tsuji S, Troncoso J, Dawson VL, Dawson TM, Ross CA. Interference by huntingtin and atrophin-1 with cbp-mediated transcription leading to cellular toxicity. *Science* 2001; 23; 291: 2423-8.
- Obrietan K, Hoyt KR. CRE-mediated transcription is increased in Huntington's disease transgenic mice. *J Neurosci*. 2004; 24: 791-796
- Panse F. Die Erbchorea: eine klinisch-genetische Studie. Sammlung Psychiatrischer Neurologischer Einzeldarstellungen 18. Leipzig, Georg Thieme Verlag; 1942

- Pericak-Vance MA, Elston RC, Conneally PM, Dawson DV. Age-of-onset heterogeneity in Huntington disease families. *Am J Med Genet* 1983; 14: 4959
- Perry TL, Hansen, S. What excitotoxin kills striatal neurons in Huntington's disease? Clues from neurochemical studies. *Neurology* 1990; 40: 20-24
- Perutz MF. Polar zippers – their role in human disease. *Protein Science* 1994; 3: 1629-1637
- Peters MF, Nucifora FC Jr, Kushi J, Seaman HC, Cooper JK, Herring WJ, Dawson VL, Dawson TM, Ross CA. Nuclear targeting of mutant Huntingtin increases toxicity. *Mol Cell Neurosci* 1999; 14: 121-128
- Peters MF, Ross CA. Isolation of a 40-kDa Huntingtin-associated Protein. *J Biol Chem* 2001; 276: 3188-3194
- Petit H. La maladie de Huntington. *Comptes rendues 67^{ième} Congres Psychiatrie et Neurologie, langue française* (ed. P Warot), Paris : Masson, 1970; 901-1058
- Petit H, Husquinet H. La chorée de Huntington dans quatre provinces belges. Rapport de neurologie, présente au congrès de psychiatrie et de neurologie, L X VII. Session, Bruxelles 8-13 Sept. 1969, Masson, Paris
- Pridmore SA. The prevalence of Huntington's disease in Tasmania. *Medical Journal of Australia* 1990; 153: 133-134
- Przuntek H, Steigerwald A. Epidemiologische Untersuchung zur Huntington'schen Erkrankung im Einzugsgebiet der Würzburger Neurologischen Universitätsklinik unter besonderer Berücksichtigung des unterfränkischen Raumes. *Nervenarzt* 1987; 58: 424-427
- Qin ZH, Wang Y, Kegel KB, Kazantsev A, Apostol BL, Thompson LM, Yoder J, Aronin N, DiFiglia M. Autophagy regulates the processing of amino terminal huntingtin fragments. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 3231-3244.
- Reed TE, Chandler JH, Hughes EM, Davidson RT. Huntington's chorea in Michigan: demography and genetics. *American Journal of Human Genetics*, 1958; 10: 201-225
- Rehm MM. Huntington'sche Krankheit: Eine epidemiologische Studie im süddeutschen Raum. Dissertation. Medizinische Fakultät der Technischen Universität München; 2004
- Reiner A, Albin RL, Anderson KD, D'Amato CJ, Penny JB, Young AB. Differential loss of striatal projection neurons in Huntington's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1988; 85: 5733-5737
- Reiner A, Dragatsis I, Zeitlin S, Goldowitz D. Wild-type huntingtin plays a role in brain development and neuronal survival. *Mol Neurobiol* 2003; 28: 259-276
- Roos RA, Hermans J, Vegter-van der Vlis M, van Ommen GJ, Bruyn GW. Duration of illness in Huntington's disease is not related to age at onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 98-100

- Roses AD. From genes to mechanisms to therapies: lessons to be learned from neurological disorders. *Nature Medicine* 1996; 2: 267-269
- Ross CA, Wood JD, Schilling G, Peters MF, Nucifora FC Jr, Cooper JK, Sharp AH, Margolis RL, Borchelt DR. Polyglutamine pathogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999; 354: 1005-11
- Sanberg PR, Coyle JT. Scientific approaches to Huntington's disease. *CRC Crit Rev Clin Neurobiol* 1984; 1:1-44
- Sanberg PR, Fibiger HC, Mark RF. Body weight and dietary factors in Huntington's disease patients compared with matched controls. *Medical Journal of Australia* 1981a; 1: 407-409
- Sanberg PR, Johnston GA. Glutamate and Huntington's disease. *Med J* 1981b; 2: 460-465
- Saugstad L, Odegard O. Huntington's chorea in Norway. *Psychological Medicine* 1986; 16: 39-48
- Schiefer J, Landwehrmeyer GB, Luesse HG, Sprunken A, Puls C, Milkereit A, Milkereit E, Kosinski CM. Riluzole prolongs survival time and alters nuclear inclusion formation in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 748-757
- Schnider A. *Verhaltensneurologie: Die neurologische Seite der Neuropsychologie. Eine Einführung für Ärzte und Psychologen.* Stuttgart, Thiemeverlag, 2004
- Schoenfeld M, Myers RM, Cupples A, Berkman B, Sax DS, Clarke E. Increased rate of suicide among patients with Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1984; 47:1283-1287
- Sharp AH, Loev SJ, Schilling G, Li SH, Li XJ, Bao J, Wagster MV, Kotzuk JA, Steiner JP, Lo A. Widespread expression of Huntington's disease gene (IT 15) protein product. *Neuron* 1995; 14: 1065-1074
- Shaw M, Caro A. The mutation rate to Huntington's chorea. *J Med Genet* 1982; 19: 161-167
- Shoulson I. Huntington's Disease. 1986. In: *Diseases of the Nervous System* (eds AK Asbury, CM McKhann and WI McDonald), S.1258-1267. Philadelphia: WB Saunders
- Shoulson I, Fahn S. Huntington's disease: Clinical care and evaluation. *Neurology* 1979; 29: 1-3
- Snell R, MacMillan JC, Cheadle JP, Fenton I, Lazarou LP, Davies P, MacDonald ME, Gusella JF, Harper PS, Shaw DJ. Relationship between trinucleotide repeat expansion and phenotypic variation in Huntington's disease. *Nature Genetics* 1993; 4: 393-397
- Sorensen SA, Fenger K. Causes of death in patients with Huntington's disease and in unaffected first degree relatives. *J Med Genet* 1992; 29: 911-914
- Speedie LJ, Brake N, Folstein SE, Bowers D, Heilman KM. Comprehension of prosody in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1990; 53: 607-610

- Steigerwald A. Epidemiologische Untersuchung zur Huntington'schen Erkrankung im Einzugsbereich der Würzburger Neurologischen Universitätsklinik unter besonderer Berücksichtigung des Unterfränkischen Raumes. Dissertation; Bayerische-Maximilians-Universität, Würzburg, 1984
- Stevens DL. Huntington's Chorea: A demographic genetic and clinical study. MD thesis, University of London, 1976; 1-338
- Storey E, Beal MF. Neurochemical substrates of rigidity and chorea in Huntington's disease. *Brain*, 1993; 116: 1201-1222
- Strong TV, Tagle DA, Valdes JM, Elmer LW, Boehm K, Swaroop M, Kaatz KW, Collins FS, Albin RL. Widespread expression of the human and rat Huntington's disease gene in brain and non-neuronal tissues. *Nature Genetics* 1993; 5: 259-265
- Sugars KL, Brown R, J Cook L, Swartz J, Rubinsztein DC. Decreased cAMP Response Element-mediated Transcription: An early event in exon 1 and full-length cell models of Huntington's disease that contributes to polyglutamine pathogenesis. *J Biol Chem* 2004; 279: 4988-99
- Sutherland GR, Richards RI. Dynamic mutations on the move. *J Med Genet* 1993; 30: 978-981
- Taylor-Robinson, SD, Weeks RA, Bryant DJ, Sargentoni J, Marcus CD, Harding AE, Brooks DJ. Proton magnetic resonance spectroscopy: Evidence in favor of the glutamate excitotoxic theory. *Mov Disord* 1996; 11: 167-173
- Thompson PD, Berardelli A, Rothwell JC, Day BL, Dick JP, Benecke R, Marsden CD. The coexistence of bradykinesia and chorea in Huntington's disease and its implications for theories of basal ganglia control of movement. *Brain* 1988; 111: 223-244
- Trottier Y, Devys D, Imbert G, Saudou F, An I, Lutz Y, Weber C, Agid Y, Hirsch EC, Mandel JL. Cellular localisation of the Huntington's disease protein and discrimination of the normal and mutated form. *Nature Genetics* 1995; 10: 104-110
- Trushina E, Heldebrant MP, Perez-Terzic CM, Bortolon R, Kovtun IV, Badger JD 2nd, Terzic A, Estevez A, Windebank AJ, Dyer RB, Yao J, McMurray CT. Microtubule destabilization and nuclear entry are sequential steps leading to toxicity in Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100: 12171-6
- Turjanski N, Weeks R, Dolan R, Harding AE, Brooks DJ. Striatal D1 and D2 receptor binding in patients with Huntington's disease and other choreas: a PET study. *Brain* 1995; 118:689-96
- Turski L, Turski WA. Towards an understanding of the role of glutamate in neurodegenerative disorders: Energy metabolism and neuropathology. *Experientia* 1993; 49: 1064-1072
- Verbessem P, Lemièrre J, Eijnde BO, Swinnen S, Vanhees L, Van Leemputte M, Hespel P, Dom R. Creatine supplementation in Huntington's disease: A placebo-controlled pilot trial. *Neurology* 2003; 61: 925-930

- Vonsattel JP, Myers RH, Stevens TJ, Ferrante RJ, Bird ED, Richardson EP. Neuropathological classification of Huntington's disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 1985; 44: 559-577
- Walker DA, Harper PS, Wells CGC, Tyler A, Davies K, Newcombe RG. Huntington's chorea in South Wales. A genetic and epidemiological Study. *Clinical Genetics* 1981; 19: 213-221
- Wallace DC. Huntington's chorea in Queensland. A not uncommon disease. *Medical Journal of Australia*, 1972; 1: 299-307
- Waters CO. In: *Practice of Medicine*, 1842, Vol. 2 (ed. R Dunglison), S.312. Philadelphia: Lee and Blanchard
- Watt DC, Seller, A. *Psychological Medicine: A clinico-genetic study of psychiatric disorder in Huntington's chorea*. The Press Syndicate of the University of Cambridge, 1993; 1-46
- Wendt GG, Drohm D. *Die Huntingtonsche Chorea: Eine populationsgenetische Studie*. Fortschritte der allgemeinen und klinischen Humangenetik; Band IV; 1972. Georg Thieme Verlag; Stuttgart.
- Wendt GG, Langzettel I, Solth K. Krankheitsdauer und Lebenserwartung bei der Huntington'schen Chorea. *Arch. f. Psych. und Zschrft. F. d. ges. Neurol* 1960; 201: 298-312
- Went LN, Vegter-van der Vlis M, Bruyn GW, Volkers WS. Huntington's chorea in the Netherlands: the problem of genetic heterogeneity. *Annals of Human Genetics* 1983; 47: 205-214
- Whitehouse PJ. The concept of subcortical and cortical dementia: Another look. *Ann. Neurol* 1986; 19:1-6
- Wiggins S, White P, Huggins M, Adam S, Theilmann J, Bloch M, Sheps SB, Schechter MT, Hayden MR. The psychological consequences of predictive testing for Huntington's disease. *N Engl J Med*, 1992; 327: 1401-1405
- Wood J, MacMillan JC, Thomas P, Lowenstein PR, Harper PS, Jones AL. Characterising the Huntington's disease gene product. *Biochemical Society Transactions* 1995; 23: 595S
- Wood J, MacMillan JC, Harper PS, Lowenstein PR, Jones AL. Partial characterisation of murine huntingtin and apparent variation in the subcellular localisation of huntingtin in human, mouse and rat brain. *Human and Molecular Genetics* 1996; 5: 481-487
- Young AB, Penney JB, Starosta-Rubinstein S, Markel D, Berent S, Hichwa R, Giordani B, Ehrenkaufer R, Jewett D. PET scan investigations of Huntington's disease: Cerebral metabolic correlates of neurological features and functional decline. *Ann Neurol* 1986; 20: 296-303
- Zeitlin S, Liu JP, Chapman DL, Papaioannou VE, Efstratiadis A. Increased apoptosis and early embryonic lethality in mice nullizygous for the Huntington's disease gene homologue. *Nature Genetics* 1995; 11: 155-163

8 ANHANG

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Cortico-subcorticaler Schaltkreis	13
Abb.2: Verteilung des Vererbungsmodus	40
Abb.3: Manifestationsalter gesamt	42
Abb.4: Manifestationsalter bei Männern und Frauen	42
Abb.5: Manifestationsalter und Vererbungsmodus	44
Abb.6: CAG-Repeats und Manifestationsalter	46
Abb.7: Mittlere Verlaufsdauer (in Jahren) der Erkrankung im Patientenkollektiv	47
Abb.8: Manifestationstypen	51
Abb.9: Manifestationsalter nach Art der Erstsymptomatik	53
Abb.10: Schweregrade der HD	54
Abb.11: Verlaufsdauer in Abhängigkeit von HD-Score	55
Abb.12: Aufgesuchte Institutionen	57
Abb.13: Anzahl der stationären Aufenthalte	58
Abb.14: Art des Ausscheidens aus dem Berufsleben	60
Abb.15: Ehestand Männer	61
Abb.16: Ehestand Frauen	61
Abb.17: Einfluss der HD auf die familiäre Situation	62
Abb.18: Einfluss der HD auf die Partnersituation	63
Abb.19: Einfluss der HD auf die Eltern-Kind-Beziehung	64
Abb.20: Supermarkttest in Abhängigkeit von HD-Score	66
Abb.21: FAS-Test in Abhängigkeit von HD-Score	67
Abb.22: Turm von Hanoi und Verlaufsdauer	68
Abb.23: Turm von Hanoi und APL-Skala	68
Abb.24: MCST in Abhängigkeit von HD-Score	69
Abb.25: Kognitiver Gesamtscore in Abhängigkeit von CAG-Repeatanzahl	70
Abb.26: Kognitiver Gesamtscore in Abhängigkeit der Verlaufsdauer	71
Abb.27: Kognitiver Gesamtscore in Abhängigkeit vom Manifestationsalter	71

8.2 Tabellenverzeichnis

Tab.1:	Veränderte Neurotransmitterkonzentrationen	15
Tab.2:	Trinukleotiderkrankungen	23
Tab.3:	Huntingtin interagierende Proteine	25
Tab.4:	Übersicht über neu erfasstes Familienkollektiv	34
Tab.5:	Übersicht über gesamt erfasstes Familienkollektiv	34
Tab.6:	Wohnorte der erfassten Familien	36
Tab.7:	Herkunft der in Deutschland lebenden Familien	37
Tab.8:	Durchschnittl. Fertilitätsrate von erkrankten und gesunden Familienmitgliedern	38
Tab.9:	Durchschnittl. Fertilitätsrate von erkrankten und gesunden Familienmitgliedern	38
Tab.10:	Durchschnittliches Manifestationsalter	41
Tab.11:	Einfluss des Vererbungsmodus auf das Manifestationsalter	43
Tab.12:	Geschlecht, Manifestationsalter (MA), Erbmodus (EM) und CAG-Repeatanzahl ..	45
Tab.13:	Durchschnittliches Alter bei Erfassung bzw. Tod	46
Tab.14:	Durchschnittliche Verlaufsdauer von der Erstmanifestation bis zu Erfassung/Tod .	47
Tab.15:	Durchschnittliches Alter bei Diagnosestellung	48
Tab.16:	Durchschnittliche Dauer von der Erstmanifestation bis zur Diagnosestellung	48
Tab.17:	Durchschnittliches Sterbealter in Jahren nach Geburtsjahrgängen	49
Tab.18:	Mittleres Sterbealter der Jahrgänge 1880-1919 nach Geschlecht	49
Tab.19:	Art und Häufigkeit der klinischen Symptome	50
Tab.20:	Manifestationsalter und Verlaufsdauer (bis zu Erfassung/Tod) in Abhängigkeit von Erstsymptomatik, Erbmodus und Geschlecht	52
Tab.21:	Diagnosestellende Institution	56
Tab.22:	Schul- und Berufsausbildung	58
Tab.23:	Sozialer Status	59
Tab.24:	Gründe für das vorzeitige Ausscheiden aus dem Berufsleben	59
Tab.25:	Ehestand und durchschnittliches Manifestationsalter	62

8.3 Familienerfassung

Familie Nummer	169			
Anzahl der Generationen	4			
Zeitlich erfasst seit	1886			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	6	4	0	10
Sicher erkrankte Personen	1	0	0	1
Wahrscheinlich erkrankte Personen	2	0	0	2
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	3	4	0	7
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	170			
Anzahl der Generationen	3			
Zeitlich erfasst seit	?			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	2	5	0	7
Sicher erkrankte Personen	0	2	0	2
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	0	0	0
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	2	3	0	5
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	171			
Anzahl der Generationen	3			
Zeitlich erfasst seit	1945			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	3	1	0	4
Sicher erkrankte Personen	0	1	0	1
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	0	0	0
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	3	0	0	3
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	172			
Anzahl der Generationen	4			
Zeitlich erfasst seit	1906			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	9	6	0	15
Sicher erkrankte Personen	1	0	0	1
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	0	0	0
Möglicherweise erkrankte Personen	0	1	0	1
Nicht erkrankte Personen	8	5	0	13
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	173			
Anzahl der Generationen	2			
Zeitlich erfasst seit	1913			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	3	3	0	6
Sicher erkrankte Personen	2	0	0	2
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	0	0	0
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	
Nicht erkrankte Personen	1	3	0	4
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	174			
Anzahl der Generationen	4			
Zeitlich erfasst seit	?			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	4	23	5	32
Sicher erkrankte Personen	1	0	0	1
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	2	0	2
Möglicherweise erkrankte Personen	0	4	1	5
Nicht erkrankte Personen	3	16	5	24
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	175			
Anzahl der Generationen	4			
Zeitlich erfasst seit	?			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	14	10	0	24
Sicher erkrankte Personen	1	3	0	4
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	0	0	0
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	13	7	0	20
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	176			
Anzahl der Generationen	3			
Zeitlich erfasst seit	1926			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	6	4	0	10
Sicher erkrankte Personen	0	2	0	2
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	0	0	0
Möglicherweise erkrankte Personen	1	1	0	2
Nicht erkrankte Personen	2	2	0	4
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	4	0	0	4

Familie Nummer	177			
Anzahl der Generationen	3			
Zeitlich erfasst seit	1928			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	5	4	0	9
Sicher erkrankte Personen	2	1	0	3
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	0	0	0
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	3	2	0	5
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	1	0	1

Familie Nummer	178			
Anzahl der Generationen	4			
Zeitlich erfasst seit	1907			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	5	7	0	12
Sicher erkrankte Personen	2	0	0	2
Wahrscheinlich erkrankte Personen	1	0	0	1
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	2	7	0	9
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	179			
Anzahl der Generationen	4			
Zeitlich erfasst seit	1909			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	3	3	0	6
Sicher erkrankte Personen	2	1	0	3
Wahrscheinlich erkrankte Personen	1	0	0	1
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	0	2	0	2
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	180			
Anzahl der Generationen	3			
Zeitlich erfasst seit	1908			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	4	5	1	10
Sicher erkrankte Personen	2	1	0	3
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	0	0	0
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	2	4	1	7
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	181			
Anzahl der Generationen	3			
Zeitlich erfasst seit	1908			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	4	4	0	8
Sicher erkrankte Personen	3	1	0	4
Wahrscheinlich erkrankte Personen	1	0	0	1
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	0	3	0	3
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	182			
Anzahl der Generationen	3			
Zeitlich erfasst seit	1889			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	5	3	0	8
Sicher erkrankte Personen	2	0	0	2
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	1	0	1
Möglicherweise erkrankte Personen	2	2	0	4
Nicht erkrankte Personen	0	1	0	1
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	183			
Anzahl der Generationen	3			
Zeitlich erfasst seit	1937			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	2	3	0	5
Sicher erkrankte Personen	0	1	0	1
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	0	0	0
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	2	2	0	4
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	184			
Anzahl der Generationen	4			
Zeitlich erfasst seit	1930			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	4	7	0	11
Sicher erkrankte Personen	1	3	0	4
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	0	0	0
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	2	5	0	7
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	185			
Anzahl der Generationen	4			
Zeitlich erfasst seit	1910			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	7	4	0	11
Sicher erkrankte Personen	1	1	0	2
Wahrscheinlich erkrankte Personen	2	0	0	2
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	4	3	0	7
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	186			
Anzahl der Generationen	4			
Zeitlich erfasst seit	1903			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	6	5	0	11
Sicher erkrankte Personen	0	1	0	1
Wahrscheinlich erkrankte Personen	1	0	0	1
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	5	4	0	9
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	187			
Anzahl der Generationen	4			
Zeitlich erfasst seit	?			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	3	8	0	11
Sicher erkrankte Personen	0	1	0	1
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	2	0	2
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	3	5	0	8
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	188			
Anzahl der Generationen	3			
Zeitlich erfasst seit	1927			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	3	3	0	6
Sicher erkrankte Personen	1	0	0	1
Wahrscheinlich erkrankte Personen	1	0	0	1
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	1	3	0	4
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	189			
Anzahl der Generationen	5			
Zeitlich erfasst seit	?			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	12	12	4	28
Sicher erkrankte Personen	2	0	0	2
Wahrscheinlich erkrankte Personen	2	0	0	2
Möglicherweise erkrankte Personen	1	1	0	2
Nicht erkrankte Personen	7	11	4	22
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	190			
Anzahl der Generationen	4			
Zeitlich erfasst seit	1882			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	8	4	0	12
Sicher erkrankte Personen	1	0	0	1
Wahrscheinlich erkrankte Personen	1	0	0	1
Möglicherweise erkrankte Personen	1	0	0	1
Nicht erkrankte Personen	2	4	0	6
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	3	0	0	3

Familie Nummer	191			
Anzahl der Generationen	5			
Zeitlich erfasst seit	1849			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	13	10	0	23
Sicher erkrankte Personen	2	3	0	5
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	1	0	1
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	8	2	0	10
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	3	4	0	7

Familie Nummer	192			
Anzahl der Generationen	3			
Zeitlich erfasst seit	1920			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	9	2	0	11
Sicher erkrankte Personen	0	1	0	1
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	0	0	0
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	9	1	0	10
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	193			
Anzahl der Generationen	3			
Zeitlich erfasst seit	1922			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	9	9	0	18
Sicher erkrankte Personen	0	2	0	2
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	0	0	0
Möglicherweise erkrankte Personen	2	1	0	3
Nicht erkrankte Personen	7	6	0	13
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	194			
Anzahl der Generationen	3			
Zeitlich erfasst seit	1913			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	3	1	0	4
Sicher erkrankte Personen	1	0	0	1
Wahrscheinlich erkrankte Personen	1	0	0	1
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	0	1	0	1
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	1	0	0	1

Familie Nummer	195			
Anzahl der Generationen	3			
Zeitlich erfasst seit	1911			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	5	4	0	9
Sicher erkrankte Personen	1	2	0	3
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	0	0	0
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	4	2	0	6
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	196			
Anzahl der Generationen	4			
Zeitlich erfasst seit	?			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	5	6	0	11
Sicher erkrankte Personen	1	2	0	3
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	0	0	0
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	4	4	0	8
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	197			
Anzahl der Generationen	4			
Zeitlich erfasst seit	1913			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	12	8	0	20
Sicher erkrankte Personen	0	2	0	2
Wahrscheinlich erkrankte Personen	1	0	0	1
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	10	7	0	17
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	198			
Anzahl der Generationen	2			
Zeitlich erfasst seit	?			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	2	2	0	4
Sicher erkrankte Personen	0	1	0	1
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	0	0	0
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	2	1	0	3
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	199			
Anzahl der Generationen	6			
Zeitlich erfasst seit	1818			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	19	27	0	46
Sicher erkrankte Personen	1	0	0	1
Wahrscheinlich erkrankte Personen	1	0	0	1
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	17	24	0	41
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	200			
Anzahl der Generationen	4			
Zeitlich erfasst seit	1905			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	10	10	1	21
Sicher erkrankte Personen	2	4	1	7
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	0	0	0
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	7	5	0	12
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	1	1	0	2

Familie Nummer	201			
Anzahl der Generationen	4			
Zeitlich erfasst seit	1886			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	7	5	0	12
Sicher erkrankte Personen	0	1	0	1
Wahrscheinlich erkrankte Personen	2	0	0	2
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	5	4	0	9
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	202			
Anzahl der Generationen	3			
Zeitlich erfasst seit	?			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	10	10	1	21
Sicher erkrankte Personen	1	0	0	1
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	0	0	0
Möglicherweise erkrankte Personen	0	2	0	2
Nicht erkrankte Personen	6	4	1	11
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	3	4	0	7

Familie Nummer	203			
Anzahl der Generationen	3			
Zeitlich erfasst seit	?			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	3	7	0	10
Sicher erkrankte Personen	1	1	0	2
Wahrscheinlich erkrankte Personen	1	0	0	1
Möglicherweise erkrankte Personen	0	1	0	1
Nicht erkrankte Personen	0	2	0	2
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	1	3	0	4

Familie Nummer	204			
Anzahl der Generationen	4			
Zeitlich erfasst seit	1909			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	8	5	0	13
Sicher erkrankte Personen	1	0	0	1
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	0	0	0
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	6	3	0	9
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	1	1	0	2

Familie Nummer	205			
Anzahl der Generationen	3			
Zeitlich erfasst seit	1908			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	8	4	0	12
Sicher erkrankte Personen	4	0	0	4
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	0	0	0
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	3	4	0	7
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	1	0	0	1

Familie Nummer	206			
Anzahl der Generationen	4			
Zeitlich erfasst seit	1912			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	19	12	0	31
Sicher erkrankte Personen	0	1	0	1
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	1	0	1
Möglicherweise erkrankte Personen	1	1	0	2
Nicht erkrankte Personen	18	8	0	26
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	1	0	1

Familie Nummer	207			
Anzahl der Generationen	5			
Zeitlich erfasst seit	?			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	14	13	0	27
Sicher erkrankte Personen	1	0	0	1
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	0	0	0
Möglicherweise erkrankte Personen	2	0	0	2
Nicht erkrankte Personen	10	10	0	20
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	3	1	0	4

Familie Nummer	208			
Anzahl der Generationen	4			
Zeitlich erfasst seit	?			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	6	6	0	12
Sicher erkrankte Personen	1	3	0	4
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	0	0	0
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	5	3	0	8
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	209			
Anzahl der Generationen	4			
Zeitlich erfasst seit	1909			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	8	6	0	14
Sicher erkrankte Personen	2	1	0	3
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	0	0	0
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	5	5	0	10
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	210			
Anzahl der Generationen	3			
Zeitlich erfasst seit	1910			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	8	16	0	24
Sicher erkrankte Personen	1	0	0	1
Wahrscheinlich erkrankte Personen	1	4	0	5
Möglicherweise erkrankte Personen	0	2	0	2
Nicht erkrankte Personen	6	10	0	16
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	211			
Anzahl der Generationen	4			
Zeitlich erfasst seit	1871			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	13	7	0	20
Sicher erkrankte Personen	1	0	0	0
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	1	0	1
Möglicherweise erkrankte Personen	3	0	0	3
Nicht erkrankte Personen	1	5	0	6
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	8	1	0	9

Familie Nummer	212			
Anzahl der Generationen	3			
Zeitlich erfasst seit	?			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	3	5	0	8
Sicher erkrankte Personen	1	0	0	1
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	0	0	0
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	1	3	0	4
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	1	2	0	3

Familie Nummer	213			
Anzahl der Generationen	4			
Zeitlich erfasst seit	?			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	4	7	0	11
Sicher erkrankte Personen	0	4	0	4
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	0	0	0
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	4	3	0	7
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	214			
Anzahl der Generationen	3			
Zeitlich erfasst seit	1921			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	3	6	0	9
Sicher erkrankte Personen	1	2	0	3
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	0	0	0
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	1	3	0	4
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	1	1	0	2

Familie Nummer	215			
Anzahl der Generationen	4			
Zeitlich erfasst seit	1897			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	5	5	0	10
Sicher erkrankte Personen	1	0	0	1
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	0	0	0
Möglicherweise erkrankte Personen	1	0	0	1
Nicht erkrankte Personen	2	4	0	6
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	1	1	0	2

Familie Nummer	216			
Anzahl der Generationen	4			
Zeitlich erfasst seit	1897			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	4	8	0	12
Sicher erkrankte Personen	0	2	0	2
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	1	0	1
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	4	5	0	9
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	217			
Anzahl der Generationen	4			
Zeitlich erfasst seit	1903			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	10	13	0	23
Sicher erkrankte Personen	2	0	0	2
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	1	0	1
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	6	11	0	17
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	2	1	0	3

Familie Nummer	218			
Anzahl der Generationen	3			
Zeitlich erfasst seit	1933			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	10	6	0	16
Sicher erkrankte Personen	3	0	0	3
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	0	0	0
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	6	5	0	11
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	1	1	0	2

Familie Nummer	219			
Anzahl der Generationen	3			
Zeitlich erfasst seit	1905			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	8	8	0	16
Sicher erkrankte Personen	2	1	0	3
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	0	0	0
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	6	7	0	13
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Familie Nummer	220			
Anzahl der Generationen	2			
Zeitlich erfasst seit	1922			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	3	1	0	4
Sicher erkrankte Personen	1	1	0	2
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	0	0	0
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	1	0	0	1
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	1	0	0	1

Familie Nummer	221			
Anzahl der Generationen	4			
Zeitlich erfasst seit	?			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Anzahl der erfassten Familienmitglieder	5	3	0	8
Sicher erkrankte Personen	1	3	0	4
Wahrscheinlich erkrankte Personen	0	0	0	0
Möglicherweise erkrankte Personen	0	0	0	0
Nicht erkrankte Personen	4	0	0	4
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	0	0	0	0

Die Unklarheiten bzgl. der zeitlichen Erfassung bei einigen Familien ergeben sich daher, dass in die Erhebung dieser Arbeit viele Patienten eingegangen sind, die bereits im Pflegeheim untergebracht sind oder nicht von Angehörigen betreut werden, so dass der Kontakt zur Familie abgebrochen ist.

8.4 Patientenerfassungsbogen - Persönlicher Teil

1. Besteht bei der hier angegebenen Person der Verdacht auf Huntington'sche Krankheit (HD), bzw. ist die Krankheit diagnostiziert worden? Wenn ja, wo und wann?
2. Sind Fehldiagnosen gestellt worden? Wenn ja, welche?
3. War die hier angegebene Person in stationärer Behandlung? Wenn ja, wo und wie lange?
4. In welchem Alter zeigten sich die ersten Anzeichen der HD?
5. Welche Anzeichen waren das (Frühsymptome)?
6. Somatische Symptome zum jetzigen Zeitpunkt:
 Unfreiwillige Bewegungen: Kopf / Gesicht / Arme, Hände, Finger / Rumpf / Beine, Füße, Zehen;
 Schwierigkeiten beim Gehen, Ungeschicklichkeit, Schwanken, Ungleichgewicht, Schwierigkeiten,
 Dinge zu halten, Steifigkeit, Schluckbeschwerden, Sprache und Sprechen: Mühsames Sprechen /
 Tendenz zur Schweigsamkeit / Artikulationsstörungen, Gewichtsverlust / Gewichtszunahme,
 Änderung im Schlafverhalten, Harn- / Stuhlinkontinenz
 Wie stark sind die einzelnen Symptome ausgeprägt (nicht, leicht, mittel, stark)
 Wann wurden sie im Verlauf der Krankheit bemerkt?
7. Psychische Veränderungen zum jetzigen Zeitpunkt (nicht/leicht/mittel/stark)?
 Depression, Traurigkeit, Ängstlichkeit, Antriebsarmut, Kontaktschwierigkeiten, sozialer Rückzug,
 Aggressivität, Reizbarkeit, Kriminalität, Misstrauen, Verfolgungsängste, Eifersucht,
 Suizidgedanken, allgemeine geistige Leistungsminderung, Konzentrationsstörungen,
 Schwierigkeiten beim Lösen von komplizierten Problemen, Gedächtnisschwierigkeiten/-verlust,
 sexuelle Probleme, Alkohol, Nikotin, Drogen, Kriminalität, Sonstiges
8. Medikamentöse Therapie? Erfolge? Nebenwirkungen?
9. Wurden andere therapeutische Maßnahmen durchgeführt, wie z.B. Krankengymnastik,
 Sprachschulung, Psychotherapie, Sonstiges?
10. Es gibt Einrichtungen verschiedenster Bereiche, die Hilfe anbieten: Hausarzt, Neurologe,
 Nervenarzt, Psychiater, Psychologe, Sozialarbeiter, Genetische Beratung, Eheberatung,
 Selbsthilfegruppe (z.B. DHH), Sonstige. Wurden diese aufgesucht?
11. Welche Ausbildung hat die angegebene Person abgeschlossen?
12. Welchen Beruf hat die angegebene Person erlernt? War oder ist sie noch berufstätig?
13. Hat die Erkrankung auf irgendeine Weise die Arbeit beeinflusst?
14. Wurde das Arbeitsverhältnis beendet? Wenn ja, warum? Auf welche Weise?
15. Ehestand der angegebenen Person bzw. Partnerbeziehung? Scheidung bzw. Trennung?
16. Hat sich die Partnerbeziehung verändert? Wenn ja, inwiefern?
17. Hat sich die Familiensituation verändert? Wenn ja, inwiefern?
18. Hat sich die Beziehung zu den Kindern verändert? Wenn ja, inwiefern?

9 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, mit deren Hilfe und Unterstützung diese Dissertationsarbeit erstellt werden konnte.

In erster Linie gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. A. Weindl für die Überlassung des Themas und v.a. für die immer freundliche, geduldige und hilfsbereite Betreuung bei Planung und Durchführung der Arbeit.

Besonders zu erwähnen sind alle Patienten und deren Familien, die sich zu einer Teilnahme an der Studie bereit erklärt haben; ihnen möchte ich ganz herzlich danken. Für die freundliche Offenheit und wertvolle Unterstützung danke ich den Selbsthilfegruppen der Deutschen Huntingtonhilfe, v.a. in München und Augsburg.

Weiterhin sei den Ärztlichen Leitern und Mitarbeitern des Bezirkskrankenhauses Taufkirchen/Vils und der Neurologischen Klinik der Technischen Universität München für ihre Hilfsbereitschaft und Unterstützung bei der Herstellung der Patientenkontakte gedankt.

Für die hilfreiche und freundliche Beratung bei der Verfassung der Statistik danke ich den Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE), insbesondere Herrn PD Dr. S. Wagenpfeil.

Meiner Familie und insbesondere meinen Eltern, die mich während meines Studiums in jeder erdenklichen Weise großzügig unterstützt haben, möchte ich diese Arbeit in Dankbarkeit widmen.