

Aus dem Institut für Humangenetik
der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Neuropsychologische Testungen bei Patienten mit Morbus Huntington im manifesten
Stadium zur Entwicklung von klinisch anwendbaren, prognostischen Biomarkern

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin

der Universitätsmedizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
vorgelegt von

Stephanie Buresch
aus Zehdenick

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher

Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 19. Juli 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IX
Abbildungsverzeichnis	XI
Einleitung	1
Literaturdiskussion	3
Allgemeine Einführung	3
Die Huntington´sche Erkrankung	5
Epidemiologie	5
Neuropathologische Aspekte	6
Zellbiologie- Funktion des Proteins	9
Krankheit-modifizierende Faktoren.....	11
Genetik	13
Der Gendefekt - das Huntingtin- Gen	13
Die CAG Repeat Expansion und die Instabilität des Repeats	14
Vererbung.....	15
Pathophysiologie	17
Polyglutamin- Erkrankungen- Überblick.....	17
Klinik	19
Stadieneinteilung.....	19
Prä- manifestes Stadium.....	19
Manifestes Stadium	20
Bewegungsstörungen	21
Kognitive Störungen	22
Psychiatrische Störungen	23
Klinische Variabilität	24
Variabilität des Erkrankungsbeginns.....	24
Variabilität des Krankheitsverlaufs	24
Variabilität der prädominierenden Symptomatik.....	24
Genetische Beratung und Diagnostik	25
Genetische Beratung	25
Diagnostik.....	25

Molekulargenetische Testung	25
Der Prädiktive Test- Bedingungen und Schwierigkeiten	27
Pränataldiagnostik bei Morbus Huntington	31
Präimplantationsdiagnostik bei Morbus Huntington	32
Material und Methoden.....	33
Stichprobe	33
Patientengruppe.....	33
Kontrollgruppe.....	35
Untersuchungsinstrumente	37
Die neuropsychologische Testbatterie CERAD	38
Farb-Wort Interferenztest	42
Symbol-Digit-Modality Test (SDMT)	43
Rey- Osterrieth Complex Figure Test (ROCF).....	44
Verbal fluency Test (F-A-S)	45
Stop- Signal Task (SST)	46
Statistische Verfahren	47
Mann-Whitney-U-Test.....	48
Fehlerbalkendiagramme.....	48
Mixed Design ANOVA.....	48
Ergebnisse	49
Statistische und deskriptive Analyse der neuropsychologischen Testverfahren	50
Progression der individuellen Testverfahren	50
Die neuropsychologische Testbatterie CERAD	50
Der Farb- Wort Interferenztests (FWIT).....	52
Der Symbol Digit Modality Test (SDMT)	56
Der Rey- Osterrieth Complex Figure Test (ROCF)	58
Der Verbal fluency Test.....	59
Der Stop-Signal Task (SST)	63
Diskussion	68
Die Kognition bei Patienten mit Chorea Huntington	68
Welche Faktoren beeinflussen die Kognition bei HE-Patienten?.....	69
Diskussion der Untersuchungsergebnisse.....	70
Bewertung der Studienpopulation	70
Bewertung der Testbatterien.....	70
Der Symbol-Digit-Modality-Test (SDMT)	71

Der Farb-Wort-Interferenztest (FWIT)	71
Der Verbal Fluency Test (F-A-S)	72
AUSBLICK	74
Zusammenfassung	76
Literatur	78
Anhang	94

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
ad	auf
AS	Aminosäure
BDNF	brain derived neurotrophic factor
bp	Basenpaare
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAG	Cytosin-Adenin-Guanin
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CBP	CREB binding protein
Da	Dalton
DD	Differentialdiagnose
del	Deletion
d.h.	das heißt
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EA	Erstmanifestationsalter
<i>et al.</i>	und andere
ff.	folgend
FAS	Functional Assessment Scale
FSB	Farbstriche benennen
FWIT	Farb- Wort Interferenztest
FWL	Farbwörter lesen
HE	Huntington'sche Erkrankung
HIP1	huntingtin interacting protein 1
HTT	Huntingtin, Genprodukt des Gens auf Chromosom 4
ins	Insertion
INT	Interferenzversuch
kb	Kilobasen
kDa	kilo Dalton

KI	Konfidenzintervall
MMSE	Mini Mental State Examination
mRNA	messenger RNA
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NCCEA	Neurosensory Center Comprehensive Examination for Aphasia
Nr.	Nummer
ns	nicht signifikant
PCR	Polymerase Kettenreaktion
PID	Präimplantationsdiagnostik
PND	Pränataldiagnostik
ROCF	Rey-Osterrieth Complex Figure
RT	reactiontime
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
SDMT	Symbol-Digit-Modalities Test
s.o.	siehe oben
SSRT	stop-signal reactiontime
SST	Stop-Signal Test
s.u.	siehe unten
Tab.	Tabelle
TMT	Trail making-task
Nukleobasen/Nukleotide:	
A	Adenin/Adenosin
C	Cytosin/Cytidin
G	Guanin/Guanidin
T	Thymin/Thymidin
vgl.	vergleiche

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Autosomal dominante Vererbung der HE. Ist ein Elternteil Träger der HTT- Gen Mutation, wird diese an die Hälfte der Nachkommen vererbt, das Wiederholungsrisiko beträgt demnach 50% (Quelle: http://www.onmeda.de/krankheiten/chorea_huntington-ursachen-1576-3.html , 10.März 2016).	15
Abbildung 2: Fehlerbalkendiagramm Intrusionen	51
Abbildung 3: Fehlerbalkendiagramm Farb- Wort Interferenztest, T- Wert FWL	53
Abbildung 4: Fehlerbalkendiagramm Farb- Wort Interferenztest, T- Wert FSB	54
Abbildung 5: Fehlerbalkendiagramm Farb- Wort Interferenztest, T- Wert INT	55
Abbildung 6: Fehlerbalkendiagramm Symbol Digit Modalities Test	57
Abbildung 7: Fehlerbalkendiagramm Rey Figur	58
Abbildung 8: Fehlerbalkendiagramm Verbal Fluency Test (R)	60
Abbildung 9: Fehlerbalkendiagramm Verbal fluency Test (A)	61
Abbildung 10: Fehlerbalkendiagramm Verbal fluency Test (F)	62
Abbildung 11: Fehlerbalkendiagramm SSRT	64
Abbildung 12: Fehlerbalkendiagramm RT_stop_incorrect	65
Abbildung 13: Fehlerbalkendiagramm omission_error_of_gotrial	66
Abbildung 14: Test Wortliste Gedächtnis, geschätztes Randmittel	98
Abbildung 15: Q-Q-Diagramm zur Untersuchung der Normalverteilungsannahme, Wortliste Gedächtnis total, Patientengruppe	104
Abbildung 16: Q-Q-Diagramm zur Untersuchung der Normalverteilungsannahme, Wortliste Gedächtnis total, Kontrollgruppe	105
Abbildung 17: Q-Q-Diagramm zur Untersuchung der Normalverteilungsannahme, Wortliste Gedächtnis total Durchgang 1, Patientengruppe	105
Abbildung 18: Q-Q-Diagramm zur Untersuchung der Normalverteilungsannahme, Wortliste Gedächtnis total Durchgang 1, Kontrollgruppe	106
Abbildung 19: Q-Q-Diagramm zur Untersuchung der Normalverteilungsannahme, Wortliste Gedächtnis total Durchgang 2, Patientengruppe	106
Abbildung 20: Q-Q-Diagramm zur Untersuchung der Normalverteilungsannahme, Wortliste Gedächtnis total Durchgang 2, Kontrollgruppe	107
Abbildung 21: Q-Q-Diagramm zur Untersuchung der Normalverteilungsannahme, Wortliste Gedächtnis total Durchgang 3, Patientengruppe	107
Abbildung 22: Q-Q-Diagramm zur Untersuchung der Normalverteilungsannahme, Wortliste Gedächtnis total Durchgang 3, Kontrollgruppe	108

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Polyglutamin- Erkrankungen (Orr and Zoghbi, 2007).....	18
Tabelle 2: Mögliche Vor- und Nachteile genetischer Untersuchungen (Zerres, 1993)	29
Tabelle 3: Einschlusskriterien der Patienten.....	33
Tabelle 4: Ausschlusskriterien der Patienten.....	33
Tabelle 5: Einschlusskriterien der Probanden.....	35
Tabelle 6: Ausschlußkriterien der Probanden.....	36
Tabelle 7: statistische Auswertung Wortliste Intrusionen	50
Tabelle 8: statistische Auswertung Farb- Wort Interferenztest, T-Wert FWL	52
Tabelle 9: statistische Auswertung Farb- Wort Interferenztest, T- Wert FSB	53
Tabelle 10: statistische Auswertung Farb- Wort Interferenztest, T- Wert INT.....	54
Tabelle 11: statistische Auswertung Symbol Digit Modalities Test	56
Tabelle 12: statistische Auswertung Rey Figur.....	58
Tabelle 13: statistische Auswertung Verbal Fluency Test (R)	59
Tabelle 14: statistische Auswertung Verbal fluency Test (A)	60
Tabelle 15: statistische Auswertung Verbal fluency Test (F)	62
Tabelle 16: statistische Auswertung SSRT_mean.....	63
Tabelle 17: statistische Auswertung RT_stop_incorrect	65
Tabelle 18: statistische Auswertung omission_error_of_gotrial	66
Tabelle 20: statistische Auswertung verbale Flüssigkeit	95
Tabelle 21: statistische Auswertung Boston Naming Test	95
Tabelle 22: statistische Auswertung Mini Mental Status.....	96
Tabelle 23: statistische Auswertung Wortliste Gedächtnis, Tests der Innersubjekteffekte.....	97
Tabelle 24: statistische Auswertung Wortliste abrufen	99
Tabelle 25: statistische Auswertung Wortliste Savings.....	100
Tabelle 26: statistische Auswertung Wortliste Wiedererkennen	100
Tabelle 27: statistische Auswertung Konstruktive Praxis.....	101
Tabelle 28: statistische Auswertung Konstruktive Praxis abrufen	101
Tabelle 29: statistische Auswertung Trail making Test A	102
Tabelle 30: statistische Auswertung Trail making Test B	102
Tabelle 31: statistische Auswertung Trail making Test B/A	103
Tabelle 32: statistische Auswertung phonematische Flüssigkeit S- Wörter	103
Tabelle 33: statistische Auswertung Wortliste Gedächtnis, Mauchly-Test auf Sphärizität	104
Tabelle 34: statistische Auswertung Wortliste Gedächtnis, Tests der Zwischensubjekteffekte, transformierte Variable: Mittel.....	108
Tabelle 35: Interaktionspartner Huntingtin	109

Einleitung

Die Huntington'sche Erkrankung (HE, OMIM #143100) ist eine autosomal dominant erbliche, progressive, neurodegenerative Erkrankung mit einem komplexen Phänotyp (Hödl & Bonelli, 2005; Rawlins et al., 2016). Zu den Hauptsymptomen zählen Dystonie und Chorea, daneben gehören aber auch Verhaltensauffälligkeiten und kognitive Defizite zum Krankheitsbild.

Der Erkrankung liegt eine Trinukleotidexpansion in Exon 1 des Huntingtin-Gens (HTT, OMIM *613004) zugrunde, die zur Synthese von Polyglutaminsträngen führt (Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993). Diese lagern sich in Neuronen zu unlöslichen toxischen Aggregaten zusammen (Walker, 2007).

Die für die Erkrankung typischen nukleären und zytoplasmatischen Huntingtin-Polyglutamin-Einschlusskörperchen sind bereits vor dem Auftreten der ersten klinischen Symptome nachweisbar (Gomez-Tortosa et al., 2001).

Neurone in verschiedenen Hirnstrukturen zeigen bereits im frühen Stadium der HE eine verminderte Nachweisbarkeit von Proteinen, die mit synaptischen Funktionen und axonalem Transport in Verbindung stehen (Gutekunst et al., 2002; Rubinstein, 2003; Aylward et al., 2004; Heinsen et al., 1999; DiProspero et al., 2004).

Die genauen pathophysiologischen Mechanismen, die zur Ausprägung der neurologischen Symptomatik führen, sind Gegenstand intensiver Forschung (Krauss et al., 2013; Qin and Gu, 2004; Majumder et al., 2007; Ratovitski et al., 2009).

Die Symptomatik der HE beginnt typischerweise im mittleren Lebensalter (35. bis 50. Lebensjahr), die Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Versterben beträgt etwa 20 Jahre (Folstein, 1989). Die klinische Diagnose wird meist erst zu einem Zeitpunkt gestellt, an dem es bereits zu deutlichen motorischen Ausfällen, psychiatrischen Veränderungen und zu einem Rückgang der intellektuellen Fähigkeiten gekommen ist. Die Degeneration von Neuronen sowie substantielle Veränderungen dieser setzen aber bereits zu einem viel früheren Zeitpunkt ein, an dem klinisch noch keine oder nur minimale Symptome zu bemerken sind (Folstein, 1989).

In der sogenannten prädiagnostischen Phase der HE, d.h. vor dem Auftreten der choreatischen Bewegungsstörungen, können Konzentrationsschwierigkeiten, eine erhöhte psychische Irritabilität, Vergesslichkeit sowie motorische Unruhe und die Unfähigkeit, eine Muskelkontraktion auf einem konstanten Level zu halten (Inpersistenz) auftreten. Außerdem kann es zu Persönlichkeitsstörungen, manischen

oder psychotischen Episoden, Depressionen oder Suizidalität kommen (Kipps et al., 2005; Rosas et al., 2002; Jenkins et al., 1998; Albin, 1995; Albin et al., 1992).

Aufgrund der intensiven Forschung und des fortschreitenden Verständnisses bezüglich der biochemischen und pathophysiologischen Mechanismen in der Entstehung der HE, ist damit zu rechnen, dass in näherer Zukunft Substanzen identifiziert werden könnten, welche die Entwicklung eines Therapieregimes ermöglichen (Krauss et al., 2013; Li et al., 2010; Tsvetkov et al., 2010; Roscic et al., 2011). Wünschenswert wären therapeutische Eingriffe in einem frühen Stadium der HE, also bereits vor der Entstehung von irreversiblen Störungen neuronaler Strukturen (Kipps et al., 2005). Um einen frühen Zeitpunkt für mögliche therapeutische Eingriffe zu ermöglichen, ist die Entwicklung von spezifischen Untersuchungsmethoden notwendig, mit denen Krankheitserscheinungen auch im präklinischen Stadium beschrieben werden können (Durr et al., 2012; Paulsen et al., 2004).

Ziel der in dieser Doktorarbeit dargestellten Studie war es, messbare Parameter zu entwickeln, die im klinischen Alltag eine Unterscheidung von Patienten mit einer präklinischen HE von Gesunden ermöglichen.

Zur Entwicklung dieser Biomarker wurden neuropsychologischen Testungen bei Patienten mit HE im manifesten Stadium und Kontrollpersonen durchgeführt.

Literaturdiskussion

Allgemeine Einführung

Namensgeber der Erkrankung ist Dr. George Huntington, der die HE 1872 erstmals beschrieb (Hödl & Bonelli, 2005; Adam & Jankovic, 2008; Wexler, Wild, & Tabrizi, 2016). Er untersuchte eine größere nordamerikanische Familie mit dieser Erkrankung (Purdon et al., 1994). Erst circa 100 Jahre später, 1983, wurde der für die HE verantwortliche Defekt auf dem kurzen Arm von Chromosom 4 lokalisiert (Gusella et al., 1983). Weitere 10 Jahre später konnte das HTT-Gen identifiziert und charakterisiert werden (The Huntington Disease Collaborative Research Group, 1993). Die HE ist eine genetisch bedingte, autosomal dominant erbliche neurodegenerative Erkrankung, die nicht nur mit motorischen Dysfunktionen einhergeht, sondern auch durch psychiatrische und kognitive Störungen geprägt ist (Reiner et al., 1988; Hödl & Bonelli, 2005).

Die Huntington'sche Erkrankung

Epidemiologie

Die HE tritt weltweit auf, hat jedoch die höchste Prävalenz in Europa und Nordamerika mit 5 bis 10 betroffenen Personen pro 100.000 Einwohnern (Meierkord et al., 1994; Hödl & Bonelli, 2005; Meinecke, Kosinski, Zerres, & Maio, 2003). Im Vergleich zur der afrikanischen und asiatischen Bevölkerung ist die Inzidenz der HE in der weißen Bevölkerung höher, bedingt durch das vermehrte Auftreten von Huntingtin-Allelen mit CAG-Repeat-Zahlen zwischen 28 und 35 in der weißen Population (Walker, 2007; Baig, Strong, & Quarrell, 2016).

Die Prävalenz der Erkrankung ist zunehmend, was vor allem auch durch die Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten bedingt ist (Baig, Strong, & Quarrell, 2016; Wexler et al., 2016). Rawlins et al. (2016) beschrieben eine Zunahme der Prävalenz in Westeuropa, Nordamerika und Australien von 15 bis 20 % pro Dekade. Eine englische Studie ergab eine Prävalenzrate von 7,2 % (Wexler et al., 2016). Demgegenüber lag die Prävalenzrate auf Menorca bei 5,9 Patienten pro 100.000 (Caffaro & Salom Castell, 2017).

In Deutschland zeigte sich ein besonderes Bild. Die HE sollte während des Dritten Reichs durch Sterilisation und Euthanasie der Betroffenen beseitigt werden. Durch die in der Nazi-Politik gebotene Verfolgung und Tötung von Erkrankten und die nach dem Dritten Reich herrschende Zurückhaltung, über die Krankheit offen zu sprechen, lässt sich erklären, warum in einer Studie im Jahre 1950 die Prävalenz der HE in Deutschland nur 2 pro 100.000 betrug (Wendt et al., 1959).

Neuropathologische Aspekte

Die neuropathologischen Veränderungen der HE sind im Anfangsstadium vor allem durch den progressiven Zellverlust und die Atrophie in Nucleus caudatus und Putamen gekennzeichnet (Looi et al., 2012; Kim et al., 2017). Im Verlauf sind auch andere Bereiche der Basalganglien und des Kortex mit Betonung des frontalen Kortex vom Zelluntergang betroffen (Walker, 2007). Die Reduktion der Neurone im Striatum kann bis zu 60% betragen (Vonsattel et al., 1985; Cabanas, Bassil, Mons, Garret, & Cho, 2017). Daneben zeigt sich bei den Patienten auch eine veränderte Struktur und Funktion der Neurone im Striatum und im Thalamus (Deng & Reiner, 2016; André et al., 2011; Tang, Chen, Liu, & Bezprozvanny, 2007).

Es gibt verschiedene Theorien über die pathophysiologischen Abläufe, die für den Untergang von Neuronen und die Entstehung der HE verantwortlich sind.

Die gängigste Theorie besagt, dass intranukleäre und zytoplasmatische Einschlüsse durch das Falten der verlängerten Polyglutamin-Ketten des mutierten Huntingtins in eine β -Form entstehen (Hague et al., 2005; Davies et al., 1997; Hosp et al., 2017; Arrasate & Finkbeiner, 2012). Eine gute Übersicht über weitere Theorien liefert Hague et al., 2005.

Durch die Fehlfaltung des mutierten HTT entsteht ein Verlust der Proteinfunktion. Darüber hinaus gewinnt das mutierte HTT zusätzliche Funktionen beziehungsweise verändert bestehende Funktionen, die für die Krankheitsentstehung relevant sind. So bindet es verschiedene Proteine, darunter HIP1, CREB und p53 und stört die dazugehörigen Signalkaskaden (Gonzales, Tanenhaus, Zhang, Chaffee, & Yin, 2016; Choi et al., 2009; Fontaine, Bauer, Lin, Poorfarahani, & Ybe, 2012). Diese Proteine können ebenfalls in den entstehenden zytoplasmatischen und intranukleären Einschlüssen nachgewiesen werden.

Die Bindung von mutiertem HTT an andere Proteine führt dazu, dass diese Proteine ihre Funktion verlieren (Liot et al., 2013). Beispielweise werden Proteine, die den zellulären Abbau steuern und somit für die Entsorgung fehlgefalteter Proteine verantwortlich sind, in ihrer Funktion gestört. Das hat zur Folge, dass das mutierte HTT nicht abgebaut werden kann und sich das intrinsische Krankheitsgeschehen der HE verstärkt (Clabough, 2013).

In verschiedenen Tier- und Zellmodellen konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Nachweis von intranukleären und zytoplasmatischen Einschlüssen in histopathologischen Proben und dem Beginn der neurologischen Symptomatik

nachgewiesen werden (Liu et al., 2015). Ob diese Beobachtungen auch auf die humane Form der HE zutreffen, wurde bislang nur unzureichend beschrieben (Gomez-Tortosa et al., 2001; Arrasate et al., 2004; Menalled et al., 2003; Zuccato et al., 2005). Es gibt zahlreiche Hinweise dafür, dass neuronale Dysfunktionen bereits bei asymptomatischen Betroffenen auftreten, obwohl in der frühen Phase der HE keine Neurodegeneration im Gehirn nachzuweisen ist (Gomez-Tortosa et al., 2001; Myers et al., 1991; Mizuno et al., 2000). Ein niedriger Body-Mass Index und eine vergrößerte Hirnmasse bei jugendlichen Genträgern, aber ein verringertes intrakraniales Volumen bei erwachsenen Mutationsträgern weisen auf Abläufe der HE hin, die lange vor dem Auftreten erster klinischer Symptome beginnen (Nopoulos et al., 2011; Clabough, 2013).

Sehr wahrscheinlich treten bei Genträgern bereits sehr früh minimale zelluläre Veränderungen beispielweise im Cortex und Hippokampus auf, die zu einer Entwicklungsstörung neuronaler Strukturen führen und den Beginn des Ablaufs der Zelltodereignisse über eine Verbindung zum Striatum möglicherweise anstoßen.

Zellbiologie- Funktion des Proteins

HTT ist ein lösliches cytosolisches, circa 360 kDa schweres Protein, das ubiquitär exprimiert wird, überwiegend aber im Gehirn. Im Gehirn ist das HTT mehrheitlich in Neuronen nachweisbar, aber auch in Gliazellen (Strong et al., 1993). Innerhalb der Neurone ist das Protein wiederum vor allem im Zellkörper, in den Dendriten und Nervenenden zu finden (Sharp et al., 1995).

In dem am stärksten von Neurodegeneration betroffenen Hirnareal, dem Striatum, ist keine Anreicherung von HTT nachweisbar (Sharp et al., 1995) und die Repeat-Expansion führt auch nicht zum Verlust der HTT-Genexpression. Die striatalen Neurone von präsymptomatischen Trägern der HE exprimieren die gleiche Menge der HTT mRNA wie gesunde Kontrollen (Landwehrmeyer et al., 1995). Es kommt jedoch aufgrund der Expansion der Polyglutaminkette zu einer Veränderung der Faltung und der räumlichen Anordnung des Proteins.

HTT hat in der Zelle mehrere Funktionen. Eine wichtige Funktion ist die antiapoptotische Wirkung. HTT zeigt eine neuroprotektive Wirkung in Gehirnzellen, wenn diese apoptotischen Stimuli ausgesetzt sind (Cattaneo et al., 2005; Harjes and Wanker, 2003; Rigamonti et al., 2000).

Außerdem spielt HTT eine wichtige Rolle als Transportprotein, das unter anderem daran beteiligt ist, intrazelluläre Vesikel an das Zytoskelett zu binden (DiFiglia et al., 1995).

Des Weiteren kontrolliert HTT die Produktion von BDNF (brain derived neurotrophic factor), einem neurotrophen Faktor, der für das Überleben von striatalen Neuronen bedeutend ist (Stansfield, Bichell, Bowman, & Guilarte, 2014; Ma, Yang, Li, Milner, & Hempstead, 2015; Baquet, Gorski, & Jones, 2004). Nur das Wildtyp- HTT regt die kortikale BDNF-Produktion an, das mutierte HTT jedoch nicht (Zuccato et al., 2001; Zuccato et al., 2005).

Darüber hinaus besitzt das HTT-Protein eine prolinreiche Region, über die es mit verschiedenen Proteinen kommunizieren kann (Faber et al., 1998). HTT reagiert mit vielen unterschiedlichen Interaktionspartnern (siehe Tabelle 35 im Anhang), von denen im Folgenden nur einige beispielhaft beschrieben werden.

So interagiert es mit HIP1 (huntingtin interacting protein 1), einem Protein, das vorwiegend im ZNS exprimiert wird und für den Aufbau und die Funktion des Zytoskeletts und der Membran verantwortlich ist (Fontaine, Bauer, Lin, Poorfarahani, & Ybe, 2012; Wilbur et al., 2008). Die Stärke der Interaktion verringert sich mit

zunehmender Expansion des Glutamintrakts (Wanker et al., 1997; Kalchman et al., 1997). Ähnliche Wechselwirkungen konnten auch für andere Proteine dargestellt werden. So beispielweise für GAPDH (Glyceraldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase), welches ein bedeutsames Enzym der Glykolyse darstellt und somit eine wichtige Rolle im Energiemetabolismus der Zelle spielt (Boutell et al., 1998; Burke et al., 1996; Bae et al., 2006; Wu, Lin, & Qin, 2007). Hier konnte allerdings bezüglich der HE noch keine anormale GAPDH-Funktion beobachtet werden.

Außerdem interagiert HTT mit dem p53-Protein, welches ein wichtiges Protein der Expression von Genen, die für die Steuerung von Apoptose und DNA-Reparatur zuständig sind, darstellt (La Spada & Morrison, 2005; Bae et al., 2005). Diese Transkriptionsregulation kann durch das mutierte HTT moduliert sein und durch die Interaktion unterdrückt werden (Steffan et al., 2000).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass HTT ein multifunktionelles Protein ist, das transkriptionale Prozesse kontrolliert und reguliert, an der Organisation des Zytoskeletts, am Vesikel-Transport sowie an Signalübertragungsvorgängen beteiligt ist und temporäre Proteinkomplexe bildet.

Krankheit-modifizierende Faktoren

Die Ausprägung der Symptome, der Verlauf der HE und das Erkrankungsalter variieren erheblich. In großen Studien konnte gezeigt werden, dass die Expansion der CAG-Repeats, wie oben bereits erwähnt, etwa 60 – 70% der Variabilität des Krankheitsbeginns erklärt. Die HE manifestiert sich umso früher, je länger die CAG Expansion ist (Arning et al., 2005; Gusella and MacDonald, 1995, Rosenblatt et al., 2001). Jedoch kann bei Betroffenen im Einzelfall keine zuverlässige Aussage über den Krankheitsbeginn getroffen werden, da bei gleicher CAG- Anzahl ein Unterschied von mehreren Jahren im Erkrankungsbeginn beobachtet werden kann (Saft et al., 2011). Weitere modifizierende Faktoren, die die übrigen knapp 40 % der Variabilität der HE ausmachen, werden zu einem großen Teil ebenfalls genetisch bestimmt, von sogenannten modifizierenden Genen (Walker, 2007). Wie bereits beschrieben, wird angenommen, dass bestimmte Proteine, die mit HTT interagieren, wie beispielsweise HIP1 (Taherzadeh-Fard et al., 2010; Kaltenbach et al., 2007; Metzger et al., 2008), nukleäre Transkriptionsfaktoren (Holbert et al., 2001) und andere Faktoren, welche in die Apoptose involviert sind (Arning et al., 2005; Andresen et al., 2007), modifizierende Effekte haben.

Weitere Modifizierer sind Gene, die den Energiehaushalt und die mitochondriale Funktion betreffen. Der Transkriptions- Kofaktor PPAR γ Koaktivator 1 α (PGC-1 α), der unter anderem auch die mitochondriale Biogenese beeinflusst, zeigte modifizierende Effekte, die bis zu 5 % zusätzliche Varianz erklären können (Weydt et al., 2009; Taherzadeh-Fard et al., 2011; Che et al., 2011).

Außerdem scheinen weniger bekannte Umweltfaktoren bei der Entstehung der HE eine Rolle zu spielen (Walker, 2007).

Die Lebensführung und insbesondere die körperliche und geistige Betätigung im jungen Erwachsenenalter können ebenfalls einen Einfluss auf die Variabilität der Krankheitsentstehung haben (Wallace et al., 2016; Harrison et al., 2013). So wurden Untersuchungen mit Huntington Mäusen durchgeführt, in denen gezeigt wurde, dass vermehrte Aktivität und eine abwechslungsreiche Umgebung sich positiv auf den Beginn der HE, die kognitive Entwicklung und das Überleben der Tiere auswirkte (van Dellen et al., 2008; Wood et al., 2010). Für Patienten mit der HE sind darüber wenig wissenschaftlich fundierte Kenntnisse vorhanden. Eine australisch- neuseeländische Arbeitsgruppe zeigte jedoch, dass eine aktive Lebensführung mit einem verzögerten Krankheitsbeginn einhergeht. Anders herum besteht ein Zusammenhang zwischen

höheren CAG-Repeat-Zahlen und einer erhöhten Passivität im Verlauf der Erkrankung (Trembath et al., 2010).

Genetik

Der Gendefekt - das Huntingtin- Gen

Das HTT-Gen (IT 15-Gen) liegt auf dem kurzen Arm von Chromosom 4 (4p16.3).

Das Gen ist 180 Kilobasen (kb) groß und kodiert für ein Protein von 3144 Aminosäuren (AS). Es besteht aus 67 Exons (Ambrose et al., 1994; Albin and Tagle, 1995). In Exon 1 befindet sich ein polymorpher CAG-Trinukleotidblock, der in eine variable Anzahl von Glutaminresten übersetzt wird.

Das HTT-Gen wird ubiquitär exprimiert, mit einem Expressionsmaximum im Gehirn (Landwehrmeyer et al., 1995; Sharp et al., 1995).

Eine besondere Rolle hat das Geschlecht des HE-übertragenden Elternteils auf den Umfang der Repeatlängen-Veränderungen. Bei der mütterlichen Vererbung bleibt die Wiederholungsanzahl im Mittel konstant (Ranen et al., 1995). Wird das expandierende HTT-Gen vom Vater vererbt, so kommt es beim Nachkommen zu einer durchschnittlich vier CAG Tripletts längeren Wiederholungsanzahl und somit zu einem früheren Krankheitsbeginn im Vergleich zum Vater (Antizipation) und gegebenenfalls auch zum Auftreten einer juvenilen Verlaufsform.

Die Untersuchung der Repeatlänge in Spermien von erkrankten Patienten zeigte, dass eine somatische Instabilität in den Keimzellen vorherrscht. Ein Großteil der männlichen Keimzellen trägt ein längeres Allel als in den Zellen des peripheren Blutes. Das Ausmaß der somatischen Instabilität des CAG-Repeats steht mit dem Ausmaß der Repeatexpansion bei den Nachkommen in direktem Zusammenhang (Telenius et al., 1995).

Die CAG Repeat Expansion und die Instabilität des Repeats

In der Normalbevölkerung finden sich 6 bis 35 Kopien des CAG- Basentriplets. Im Mittel liegt die Repeatlänge bei gesunden Kontrollpersonen bei 18 bis 19 Wiederholungen (Todorov, Todorova, Georgieva, & Mitev, 2010). Ein CAG- Repeat dieser Länge wird stabil vererbt. Dies bedeutet, die Anzahl der CAG- Repeats bleibt bei der Transmission auf die Nachkommen nahezu konstant.

Bei einer Wiederholungszahl zwischen 36 bis 39 Repeats spricht man von einer Prämutation (Jarem & Delaney, 2011). Diese Repeatlänge ist meiotisch instabil, was bedeutet, dass es bei der Vererbung zu einer Verlängerung oder Verkürzung der Repeats kommen kann. So können beispielsweise Neumutationen der HE auftreten. CAG Wiederholungen zwischen 36 und 39 zeigen eine unvollständige Penetranz, das heißt Anlageträger mit diesen Wiederholungszahlen können ein hohes Alter erreichen, ohne eine Symptomatik zu entwickeln (Panegyres and Goh, 2011).

Allele in der Größe von 40 oder mehr Repeats verursachen die HE bei allen Mutationsträgern. Hier liegt das Mittel bei 42 bis 46 CAG- Repeats (Duayo et al., 1993; Sneel et al., 1993; Read, 1993; Andrew et al., 1993; Kremer et al., 1994; Lee et al., 2012).

Der Grad der CAG-Repeatexpansion hat einen direkten Einfluss auf das Manifestationsalter der HE: Je höher die CAG-Repeatanzahl, desto früher treten erste Symptome der HE auf (Duayo et al., 1993; Sneel et al., 1993; MacMillan et al., 1993; Reiner, Dragatsis, & Dietrich, 2011; Paulsen et al., 2014). Hierbei hat sich allerdings gezeigt, dass erkrankte Patienten mit gleicher Repeatlänge signifikante Unterschiede in ihrem Manifestationsalter zeigen können. Aus diesem Grund ist es kaum möglich, genaue Aussagen über den Krankheitsbeginn zu treffen. Diese Unterschiede im Manifestationsalter lassen sich nur zu 60 bis 70% auf die oben beschriebene umgekehrte Wechselbeziehung zwischen der CAG- Repeatanzahl und dem Manifestationsalter zurückführen (Rosenblatt et al., 2001). Daraus folgt, dass auch zusätzliche Faktoren wie zum Beispiel modifizierende Gene einen Einfluss auf die Entstehung der HE haben (Rosenblatt et al., 2001; MacMillan et al., 1993).

Vererbung

Die HE ist durch eine Expansion des Basentriplets CAG im Exon 1, das für die AS Glutamin kodiert. Die Vererbung folgt dem autosomal dominanten Erbgang. Das bedeutet, dass beide Geschlechter gleichermaßen betroffen sein können und dass es bereits ausreicht, wenn eine der beiden Anlagen des HTT Gens verändert ist. Das Wiederholungsrisiko für Nachkommen von Betroffenen beträgt 50%.

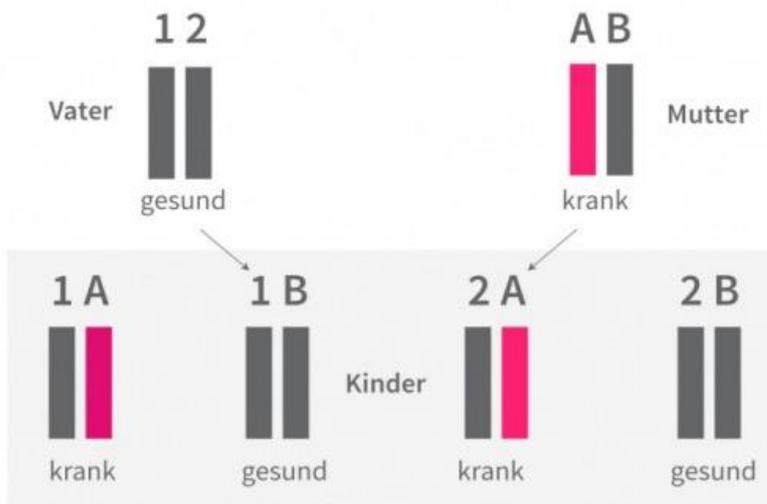


Abbildung 1: **Autosomal dominante Vererbung der HE.** Ist ein Elternteil Träger der HTT- Gen Mutation, wird diese mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% an die Nachkommen vererbt. (Quelle: http://www.onmeda.de/krankheiten/chorea_huntington-ursachen-1576-3.html, 10.März 2016).

Pathophysiologie

Polyglutamin- Erkrankungen- Überblick

Die HE zählt zu einer in den letzten Jahren stetig wachsenden Gruppe von hereditären neurodegenerativen Erkrankungen, die als gemeinsame Eigenschaft eine Expansion von CAG- Tripletts Wiederholungen aufweisen. Diese CAG- Wiederholung kodiert für eine Polyglutamin- Sequenz, daher der Name Polyglutamin- Erkrankung.

Die Gene, welche in die verschiedenen Polyglutamin- Erkrankungen involviert sind (siehe Tbl...), haben außer der Expansion des CAG-Basentriplets keine Ähnlichkeiten in der Sequenz. Allerdings zeigen sie als weitere Gemeinsamkeiten eine Expression im neuronalen Gewebe, einen progressiven Phänotyp (Gusella et al., 1996), neuronale Zellkerneinschlüsse (ausgenommen die Spinozerebelläre Ataxie Typ 2) (Davies et al., 1997; DiFiglia et al., 1997; Sieradzan and Mann, 2001) sowie subkortikale und kortikale Atrophie (Koshy and Zoghbi, 1997).

Die Polyglutamin-Erkrankungen treten im Erwachsenenalter auf und zeichnen sich durch fortschreitende Neurodegeneration aus.

Tabelle 1: Polyglutamin- Erkrankungen (Orr and Zoghbi, 2007)

Erkrankung	Erbgang	Gen/Locus MIM number	Normale Repeatlänge	Pathogene Repeatlänge
Chorea Huntington	AD	HTT; 613004	6-35	36-121
Spinozerebelläre Ataxie Typ 1	AD	ATXN1; 601556	6-44	39-82
Spinozerebelläre Ataxie Typ 2	AD	ATXN2; 601517	15-24	32-200
Spinozerebelläre Ataxie Typ 6	AD	CACNA1A; 601011	4-19	10-33
Spinozerebelläre Ataxie Typ 7	AD	ATXN7; 607640	4-35	37-306
Spinozerebelläre Ataxie Typ 17	AD	TBP; 600075	25-42	47-63
Spinobulbäre Muskelatrophie Typ Kennedy	XLR	Androgen- Rezeptor; 313700	9-36	38-62
Dentatorubro- Pallidoluysische Atrophie	AD	ATN1; 607462	7-34	49-88

Klinik

Die klinische Symptomatik der HE lässt sich durch die typische Trias aus Bewegungsstörungen, kognitive Störungen und psychiatrische Störungen beschreiben (Moser et al., 2017; Roos, 2010).

Aufgrund der prädiktiven Gendiagnostik besteht heutzutage die Möglichkeit, Genträger genauer zu untersuchen und zu beobachten, bevor Symptome der Erkrankung apparent werden (McCusker & Loy, 2017). So konnte der Verlauf vor Beginn des manifesten Stadiums charakterisiert werden.

Diese Entwicklung der Gendiagnostik ermöglichte eine Einteilung der HE in ein prä-manifestes und ein manifestes Stadium (Niccolini et al., 2015). Dabei ist das manifeste Stadium durch das Auftreten von motorischen Symptomen definiert.

Stadieneinteilung

Prä- manifestes Stadium

Um das Fortschreiten der HE einschätzen zu können, kann mithilfe des sogenannten CAP-Score (CAGxAge-Product-Score), der sich aus der CAG-Repeatlänge und dem Alter des Betroffenen errechnet, eine ungefähre Einordnung des Betroffenen in eine von drei prä-manifesten Phasen erfolgen (Ross et al., 2014). Hierbei ist der geschätzte Beginn des manifesten Stadiums der Referenzpunkt und wird in der zeitlichen Entfernung hierzu angegeben. Dies bedeutet, nahe an (weniger als 9 Jahre), mittelnah (9 - 15 Jahre), und weit entfernt von (mehr als 15 Jahre) dem Beginn des manifesten Stadiums.

Anhand von Ergebnissen großer multizentrischer Studien mit Verlaufsuntersuchungen an prä-manifesten Trägern der Mutation wie TRACK-HD und PREDICT-HD (Predictors of Biologic Markers in HD) konnte bestätigt werden, dass bereits bis zu 20 Jahre vor der Manifestation der HE eine Vielzahl von subtilen Befunden festzustellen sind, vor allem in volumetrischen bildgebenden Verfahren und quantitativ motorischen Tests (Tabrizi et al., 2009; Paulsen et al., 2008). Auch Eigenschaften der kognitiven Funktion wie kognitive Flexibilität, affektive Impulskontrolle, Inversionen, Perseverationen, Konfabulationen (Sprachbeherrschung) sowie die Aufmerksamkeit und Psychomotorik sind bereits im prä-manifesten Stadium gestört (Stout et al., 2011). Daher wird das prä-manifeste Stadium auch in eine prä-symptomatische und eine symptomatische Phase unterschieden.

Neuropsychiatrische Symptome lassen sich im prämanifesten Stadium ebenfalls feststellen, jedoch zeigen diese eine unterschiedliche Progression. Beispielsweise treten Depressionen jederzeit vom prämanifesten bis manifesten Stadium auf, eine gesteigerte Reizbarkeit dagegen meist nur im prämanifesten bis frühen manifesten Stadium (Duff et al., 2007).

Manifestes Stadium

Der Übergang zur manifesten HE ist meist schleichend. Für die klinische Diagnose der HE wird definitionsgemäß das Vorhandensein von charakteristischen motorischen Symptomen gefordert, außerdem sollte bei dem Betroffenen eine pathologische CAG-Expansion im HTT- Gen nachgewiesen worden sein und/oder eine positive Familienanamnese vorliegen (Walker, 2007; Duff et al., 2007).

In den meisten Fällen (60-75 %) manifestiert sich die HE im Alter von 35-50 Jahren und die Lebenserwartung beträgt etwa 20 Jahre nach motorischem Krankheitsbeginn. Es zeigen sich variable motorische und psychiatrische Symptome (Meinecke, Kosinski, Zerres, Maio, 2003).

Die juvenile Form der HE (Westphal- Variante) tritt eher selten auf (1-10 %). Sie beginnt vor dem 20. Lebensjahr und hat eine mittlere Überlebenszeit von 10 Jahren. Diese Form der HE zeigt häufig Rigor, Akinese, Dystonie, Tremor und Ataxie, meist jedoch keine choreatischen Symptome.

Der Beginn nach dem 50. Lebensjahr spricht für die Altersform der HE. Sie tritt mit einer Häufigkeit von 20-30% auf und verläuft eher milde. Die Altersform der HE ist vor allem gekennzeichnet durch choreatische Symptome und Gangstörungen, meist ohne psychiatrische Symptome (Ross et al., 2014).

Bewegungsstörungen

Die kennzeichnende Bewegungsstörung der HE ist die Chorea (griech. Tanz). Bei der Chorea handelt es sich um unwillkürliche, rhythmische, tänzelnd- drehende Bewegungen, die initial distal oder perioral betont auftreten und die bei Anstrengung und Aufregung zunehmen können. Diese Hyperkinesen stellen bei der Mehrzahl der Erkrankten das auffälligste Merkmal dar. Zu Beginn können die Hyperkinesen sehr diskret und nur durch viel Erfahrung zu erkennen sein, unter anderem da die Betroffenen versuchen, ihre unwillkürlichen Bewegungen mit Hilfe von Verlegenheitsgesten zu maskieren.

Daneben finden sich bei fast allen Betroffenen auch Beeinträchtigungen der willkürlichen Bewegungen mit allgemeiner Bradykinese und abnormalen Blickfolgebewegungen (Ngyen, 2013). Dieses Spektrum der Bewegungsstörungen wird als Folge der Degeneration des Striatums aufgefasst.

Die stark beeinträchtigte Bewegungskoordination führt im Verlauf der HE zu erheblichen Schluckstörungen. Zusammen mit einer katabolen Stoffwechsellage kann dies zu einem Gewichtsverlust bis hin zu Kachexie führen. Aufgrund der Schluckbeschwerden treten gehäuft Aspirationspneumonien auf, die die häufigste Todesursache der HE darstellen.

Die Sprache der Betroffenen wird undeutlich, verlangsamt und dysarthrisch und ist von einer phonetischen Dysfunktion begleitet (Rusz, Saft, Schlegel, Hoffman, & Skodda, 2014; Hinzen et al., 2018).

Vegetative Symptome, wie Schlafstörungen, Verlust des zirkadianen Rhythmus, Kopfschmerzen, Hyperhidrosis und Harn- und/oder Stuhlinkontinenz können im Verlauf der HE zusätzlich vorkommen. Im Rahmen der Krankheitsprogression der HE verlieren die Betroffenen die Kontrolle über ihre Willkürmotorik und sind damit auf eine pflegerische Versorgung angewiesen.

Kognitive Störungen

Der Verlust der kognitiven Fähigkeiten führt im Verlauf der HE zu einer subkortikalen Demenz (Meinecke, Kosinski, Zerres, Maio, 2003; Hödl & Bonelli, 2005).

Zunächst betrifft der Abbau der intellektuellen Fähigkeiten die Konzentrationsfähigkeit sowie die Merk- und Gedächtnisleistung im Kurzzeitgedächtnis. Eine starke Denkverlangsamung und Auffassungsstörung treten zusätzlich häufig auf. Dadurch ist ein zielgerichtetes und strukturiertes Vorgehen stark beeinträchtigt und wird zunehmend durch impulsives Handeln ersetzt.

Das Erkennen emotionaler Gesichtsausdrücke ist in besonderem Maße betroffen, wobei eine Störung des Erkennens von negativen Emotionen im Vordergrund steht (Johnson et al., 2007).

Der Schweregrad der kognitiven Störungen ist abhängig vom Kontext (Anforderungen des Berufs usw.) und erscheint deshalb im klinischen Alltag variabler als andere neuropsychiatrische Fähigkeiten.

Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass der vorherrschende motorische Phänotyp eine Vorhersage für kognitive Fähigkeiten im Alltag sein könnte. Beispielsweise zeigten Betroffene, die vorwiegend choreatische Bewegungen aufwiesen ein besseres kognitives Leistungsniveau als Betroffene mit hypokinetischen Bewegungsstörungen (Hart et al., 2013).

Besonders häufig zeigen Mutationsträger der juvenilen Form der HE kognitive Störungen.

Psychiatrische Störungen

Psychiatrische Symptome treten bei bis zu 60 % der Patienten auf (Meinecke, Kosinski, Zerres, Maio, 2003). Hierbei gehören Verhaltens- und Wesensveränderungen, gesteigerte Reizbarkeit und depressive Symptome zu den häufigsten psychiatrischen Störungen der HE (Wheelock et al., 2003; Hödl & Bonelli, 2005). Interessenverlust, Gleichgültigkeit und zunehmender sozialer Rückzug sind außerdem charakteristisch (Tost, Schmitt, Brassens, Wendt, & Braus, 2004). Auch bei den psychiatrischen Störungen hängt die Art der Persönlichkeitsveränderung und besonders der affektiven Störung von der Primärpersönlichkeit ab. Introvertierte Persönlichkeiten neigen eher zur gehemmten Depression, wohingegen extrovertierte Persönlichkeiten eher zu Agitiertheit und Aggressivität neigen.

Nicht selten zeigen Betroffene im Verlauf der HE eine Neigung zur Perseveration, aber auch Zwangssymptome können auftreten. Taktile und visuelle Halluzinationen sowie wahnhaft oder paranoid psychotische Symptome wurden ebenfalls beobachtet.

Klinische Variabilität

Variabilität des Erkrankungsbeginns

Das Auftreten der ersten klinischen Symptome der HE geht, wie oben bereits beschrieben, statistisch mit der Länge der CAG-Expansion einher. Dies bedeutet je länger die CAG-Expansion, desto früher die Manifestation der Erkrankung. Es ist jedoch eher unwahrscheinlich, dass zwei Betroffene mit identischer Länge CAG-Expansion, in genau dem gleichen Alter erste klinische Symptome, identische Beeinträchtigungen oder exakt den gleichen Krankheitsverlauf zeigen.

Variabilität des Krankheitsverlaufs

Die HE tritt meist zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr als adulte Form auf, kann aber auch statistisch gesehen bereits ab dem 1. oder erst im 75. Lebensjahr beginnen. Ein Krankheitsbeginn vor dem 20. Lebensjahr (juvenile Form) ist, wie oben bereits beschrieben, eher selten (< 10 %), tritt dabei aber gehäuft bei paternaler Vererbung auf und hängt von der CAG- Repeatanzahl ab. Nach dem 60. Lebensjahr erkranken noch 15% der Risikopersonen. Ein später Krankheitsbeginn bedeutet in der Regel einen milden Krankheitsverlauf und umgekehrt (Lange, 2002).

Variabilität der prädominierenden Symptomatik

Zu Beginn der HE werden die Hyperkinesen von Patienten meist in Bewegungen und Stereotypen integriert. Die an HE erkrankten Patienten werden häufig durch Persönlichkeitsveränderungen und das Auftreten von psychischen Merkmalen, wie Reizbarkeit, Apathie und/oder Depressionen in ihrem alltäglichen Leben eingeschränkt (Klucken, 2004). Die psychischen Veränderungen treten meist mehrere Jahre vor den motorischen Symptomen auf, ohne dass eine Diagnose gestellt wird. Die psychischen Symptome nehmen hier ein sehr charakteristisches Muster mit frontal- exekutiven Beeinträchtigungen an. Diese Art der psychischen Veränderung scheint die Lebensqualität der an HE erkrankten Patienten stärker einzuschränken als die motorischen Symptome (Rothlind et al., 1993).

In der Spätphase der HE ist die Kommunikation der Patienten durch die Dysarthrie meist stark beeinträchtigt.

Genetische Beratung und Diagnostik

Genetische Beratung

Die genetische Beratung wird von einem Facharzt für Humangenetik durchgeführt und erfolgt non-direktiv.

Bei diesem Gespräch geht es darum, eine Person oder deren Verwandte mit einem Risiko für eine Erbkrankheit (HE) über die Vererbung, Wahrscheinlichkeit des Auftretens, mögliche Präventionsmaßnahmen, Verlaufsformen und Behandlungsoptionen sowie Folgen der Erkrankung zu beraten oder zu informieren, damit die Ratsuchenden in der Lage sind, für sich selbst die richtige Entscheidung zu treffen (Deutsche Gesellschaft für Humangenetik, 2011).

Die Beratung sollte außerdem stets wertfrei erfolgen, so sollten Begriffe wie „defekte Gene“ oder Ähnliche vermieden werden.

Diagnostik

Molekulargenetische Testung

1993 wurde, wie oben beschrieben, das HTT-Gen identifiziert, kloniert und charakterisiert. Seither spielt die molekulargenetische Analyse eine entscheidende Rolle.

Die molekulargenetische Untersuchung der HE erfolgt über die Längenbestimmung von spezifisch verdoppelten PCR-Produkten und der sich daraus ableitenden Anzahl der CAG-Triplett Wiederholungen.

Die Untersuchung wird bei Risikopatienten ohne Krankheitszeichen als prädiktive DNA-Diagnostik durchgeführt. Darüber hinaus kann die molekulargenetische Analyse aber auch zur differentialdiagnostischen Abklärung von Krankheitssymptomen indiziert sein. Sollte die Analyse zur Differentialdiagnostik angewendet werden, so beispielsweise, um eine eventuelle HE bei einem Patienten mit entsprechenden Symptomen zu bestätigen oder auszuschließen.

Die molekulargenetische Untersuchung erfolgt in Deutschland nach den Vorgaben des Gendiagnostikgesetzes.

Das Gesetz beschreibt als genetische Untersuchung zu medizinischen Zwecken die diagnostische sowie die prädiktive Untersuchung (§ 3 Nr.6) und legt detailliert Regelungen der Anforderungen an eine Aufklärung der betroffenen Person sowie an die genetische Beratung fest.

Für jede genetische Untersuchung ist eine rechtswirksame Einwilligung der betroffenen Person Voraussetzung.

Es gilt das Grundprinzip der informationellen Selbstbestimmung. Daraus ergibt sich, dass die Patienten auf ihr „Recht auf Nichtwissen“ und ihr Recht auf Widerruf der Einwilligung hingewiesen werden müssen.

Genetische Untersuchungen zu medizinischen Zwecken dürfen nur von einem Arzt durchgeführt werden. (Genenger, 2010).

Der Prädiktive Test- Bedingungen und Schwierigkeiten

Für gesunde Angehörige von betroffenen Patienten ist eine prädiktive genetische Diagnostik möglich, um festzustellen, ob eine Anlageträgerschaft vorliegt. Die prädiktive genetische Diagnostik erlaubt somit die Vorhersage des späteren Auftretens oder der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Krankheit (Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, 2003).

Die prädiktive Untersuchung kann von jeder volljährigen Person in Anspruch genommen werden, ist freiwillig und findet bei einem Facharzt für Humangenetik statt. Für diese Untersuchung wurden von der Internationalen Vereinigung der Huntington-Selbsthilfeorganisation (IHA) und des Weltverbandes der Neurologen (WFN) Richtlinien entwickelt, nach welchen auch die Diagnostik in Deutschland durchgeführt wird (International Huntington Association and the World Federation of Neurology, 1994).

Die Einhaltung klarer Richtlinien ist bei der Durchführung prädiktiver Testungen insbesondere bei Krankheitsbildern, bei denen eine Testung keine therapeutische Konsequenz hat (z.B. HE), von fundamentaler Wichtigkeit. Der Ablauf der prädiktiven Diagnostik erfolgt nach vorgegebenen Rahmenbedingungen. In einem Erstgespräch wird eine ausführliche Familien- und Eigenanamnese erhoben, außerdem findet ein Informationsgespräch über die Erkrankung sowie deren Erbgang und die Erkrankungsrisiken statt. Des Weiteren werden die Möglichkeiten und Konsequenzen der molekulargenetischen Diagnostik sowie die Bedeutung der Ergebnisse für andere Familienmitglieder mit dem Ratsuchenden besprochen.

Vor der Blutentnahme sollte dem Ratsuchenden ein Gespräch mit einem Psychologen empfohlen werden, der mit der HE, deren Besonderheiten sowie der prädiktiven Diagnostik vertraut ist und auch nach Abschluss der Diagnostik für weitere Gespräche zur Verfügung steht. Dazu sollte bereits im Erstgespräch ein Kontakt zu einem kooperierenden Psychologen hergestellt werden. Darüber hinaus sollte sich der psychotherapeutische Berater im Gespräch vergewissern, dass eine prädiktive Diagnostik von dem Ratsuchenden gewollt wird und dass der Ratsuchende insbesondere eine ungünstige Diagnosemitteilung verarbeiten kann.

Außerdem besteht die Möglichkeit, dass sich der Ratsuchende eine Vertrauensperson wählt, die ihn während der Vorbereitungsphase auf die Diagnostik, vor und bei der Befundmitteilung und auch danach begleitet. Bei der Vertrauensperson kann es sich

beispielweise um den Partner, einen Freund oder einen Arzt handeln. Die Vertrauensperson sollte aber möglichst nicht selbst Risikoperson sein.

Zwischen der genetischen Beratung und dem Entschluss, eine DNA- Diagnostik durchführen lassen zu wollen, sollte eine ausreichende Bedenkzeit liegen.

Die Blutentnahme und die folgende molekulargenetische Untersuchung werden nur durchgeführt, wenn die oben beschriebenen Rahmenbedingungen garantiert sind und wenn die Risikoperson und der psychotherapeutische Berater ihr Einverständnis gegeben haben.

Das Ergebnis wird dem Arzt, der die genetische Beratung durchgeführt hat, zugestellt. Die Mitteilung des Ergebnisses durch das durchführende Labor erfolgt so, dass die Berater selbst nicht über das Ergebnis informiert sind, zum Beispiel durch die Zusendung des Befundes in einem verschlossenen Umschlag. Erst der Ratsuchende entscheidet, ob der Brief mit dem Ergebnis geöffnet und mitgeteilt wird oder nicht.

Nach Mitteilung des Ergebnisses sollte eine Nachbetreuung durch den genetischen Berater und/ oder den psychotherapeutischen Berater gewährleistet sein (International Huntington Association and the World Federation of Neurology, 1994).

Die prädiktive genetische Diagnostik ist aber nicht nur mit Vorteilen, wie der oben beschriebenen Möglichkeit der Feststellung einer Anlageträgerschaft für die HE verbunden, sondern auch mit einigen Nachteilen beziehungsweise Risiken verbunden (Zerres, 1993), siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Mögliche Vor- und Nachteile genetischer Untersuchungen (Zerres, 1993)

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> • Beseitigung von Ungewissheit, Schaffung von Sicherheit, Kontrollierbarkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Diskriminierung (Arbeitsplatz, Versicherung)
<ul style="list-style-type: none"> • Teilweise medizinisch-therapeutische Vorsorgemaßnahmen möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • Stigmatisierung
<ul style="list-style-type: none"> • Familienplanung 	<ul style="list-style-type: none"> • Belastung für Partnerschaft
<ul style="list-style-type: none"> • Lebensplanung und-gestaltung, Entlastung der Risikoperson 	<ul style="list-style-type: none"> • Belastung für das Individuum (Angst, Depression, Schuldgefühle)
<ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der Lebensqualität 	<ul style="list-style-type: none"> • Einschränkung der Lebensqualität
<ul style="list-style-type: none"> • Verringerung von Angst und Unsicherheit 	<ul style="list-style-type: none"> • Irreversibilität des gewonnenen Wissens

Wenn prädiktive genetische Tests einer ethischen Bewertung unterzogen werden sollen, ist die Identifizierung der in Tabelle 2 aufgeführten Risiken von zentraler Bedeutung.

Da genetische Daten immer auch Angaben über die biologischen Verwandten eines Ratsuchenden enthalten, können durch eine Testung intrafamiliäre Konflikte auftreten. Wird ein Ratsuchender mit einem an der HE erkrankten Großelternteil positiv getestet, so bedeutet dies im Umkehrschluss, dass der entsprechende Elternteil Träger dieser Mutation ist. Das Recht auf Wissen des Ratsuchenden kann in diesem Fall mit dem Recht auf Nichtwissen des Elternteils kollidieren (informationelle Selbstbestimmung). Weiterhin kann es durch ein positives (auffälliges) Testergebnis einer prädiktiven genetischen Untersuchung zu erheblichen psychischen Belastungen einer ratsuchenden Person kommen. Die Komplexität von genetischen Untersuchungsergebnissen kann diese Belastungen noch verstärken. Denn wenn eine Erkrankung beispielsweise eine geringe Penetranz oder wie im Fall der HE, eine variable Expressivität aufweist, sind die individuellen Auswirkungen auf den weiteren Lebensweg und damit verbundene Entscheidungen schwierig einzuschätzen.

Ein weiteres Risiko von prädiktiven Testungen ist die genetische Diskriminierung. Diskriminierung beschreibt die Ungleichbehandlung einer Person aufgrund eines oder mehrerer irrelevanter Merkmale ohne einen sachlichen Grund. Bezogen auf prädiktive Gentests bedeutet dies, dass eine positiv getestete Person als „gesunder Kranker“ angesehen wird, wodurch ihr soziale Nachteile innerhalb der Gesellschaft entstehen können, beispielweise in Bezug auf Versicherungs- und Arbeitsverhältnisse.

Pränataldiagnostik bei Morbus Huntington

Die pränatale Diagnostik (PND) bezeichnet Untersuchungen vor der Geburt eines Kindes, mit welchen festgestellt werden soll, ob die CAG-Repeatexpansion beim Kind vorliegt oder nicht.

PND auf spät manifestierende Erkrankungen, wie die HE, ist laut Gendiagnostikgesetz §15 Absatz 2, in Deutschland verboten (Genenger, 2010).

International allerdings kann bei Personen im reproduktiven Alter mit einem erhöhten genetisch bedingten Risiko für eine HE, im Rahmen einer genetischen Beratung die Möglichkeiten einer PND angesprochen werden (Blancato, Wolfe, & Sacks, 2017; Bouchghoul et al., 2016). Es ist ratsam, vor allem bei familiären Vorbelastungen, eine genetische Beratungsstelle aufzusuchen.

Für jede diagnostische und therapeutische Maßnahme, das gilt auch für die PND, ist eine ärztliche Aufklärung und die Zustimmung der Betroffenen erforderlich.

Präimplantationsdiagnostik bei Morbus Huntington

Die Präimplantationsdiagnostik (PID) ist ein Verfahren, welches eine genetische Untersuchung von Embryonen vor der Übertragung in den Uterus ermöglicht. Mit der Bestimmung des Gesetzes zur Regelung der PID (Präimplantationsdiagnostikgesetz, im November 2011) und der Verordnung zur Regelung der PID (PIDV, im Februar 2013) wurden die rechtlichen Voraussetzungen für eine PID in Deutschland geschaffen.

Die PID ist in Deutschland seit 2014 in einem sehr engen Rahmen möglich und besteht für Paare mit einem hohen Risiko für schwerwiegende Erkrankungen. Jeder einzelne Fall benötigt das zustimmende Votum der zuständigen PID-Ethikkommission und die Durchführung darf nur durch ein zertifiziertes Zentrum erfolgen. Der Antrag an die Ethikkommission muss von der Frau gestellt werden. Eine PID kann nur im Rahmen einer künstlichen Befruchtung erfolgen. Durch eine hormonelle Stimulationsbehandlung der Frau können in einem Zyklus mehrere Eizellen parallel heranreifen. Diese werden mithilfe einer sogenannten Follikelpunktion unter Ultraschallkontrolle mit einer Nadel entnommen. Die gewonnenen Eizellen werden den Spermazellen befruchtet und können sich zu Embryonen entwickeln. Zu einem bestimmten Zeitpunkt der Embryonalentwicklung (Blastozystenstadium) können einige wenige Zellen, die später die Plazenta bilden (Trophektodermbiopsie) entnommen werden um sie für die Diagnostik (hinsichtlich HE und wahlweise auch hinsichtlich Chromosomenfehlverteilungsstörungen) zu benutzen. Nicht von HE betroffene Embryonen können in einem Folgezyklus in die Gebärmutter implantiert werden. In Deutschland werden hierbei maximal zwei Embryonen zeitgleich implantiert, um das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft zu minimieren. (Steinke et al., 2009).

Material und Methoden

Stichprobe

Patientengruppe

Die Patientengruppe bestand aus 10 Personen mit einem auffälligen molekulargenetischen Untersuchungsbefund im Huntington-Gen mit 40 Repeats oder mehr auf einem Allel und gleichzeitig mit motorischen Symptomen der Chorea Huntington, die von einem Facharzt für Neurologie dokumentiert wurden (vgl. Tabelle 3). Die Chorea Huntington Patienten stammen aus dem Einzugsgebiet des Instituts für Humangenetik der Universitätsmedizin Mainz.

Tabelle 3: Einschlusskriterien der Patienten

Einschlusskriterien der Patienten (n=10), alle Kriterien müssen erfüllt sein
1. unterschriebene Einverständniserklärung der Patienten
2. Patienten, mit einem auffälligen molekulargenetischen Untersuchungsbefund im Huntingtin- Gen mit 40 Repeats oder mehr auf einem Allel
3. motorische Symptome der Chorea Huntington

Die Ausschlusskriterien bildeten Personen, die die Einschlusskriterien nicht erfüllen, sowie Patienten, die an der juvenilen Form der Chorea Huntington (über 60 Repeats auf einem Allel des Huntingtin-Gens) erkrankt sind (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4: Ausschlusskriterien der Patienten

Ausschlusskriterien der Patienten (n=10), kein Kriterium darf zutreffen
1. Patienten, welche die Einschlusskriterien nicht erfüllen
2. juvenile Form der Chorea Huntington (>60 Repeats auf einem Allel des Huntingtin-Gens)

Alle Einschlusskriterien mussten erfüllt sein und keines der Ausschlusskriterien durfte erfüllt sein.

Alle Patienten hatten vor Beginn der Testungen die Möglichkeit zu einem ausführlichen Gespräch mit dem Studienarzt. Die Patienten haben auch nach Studienende die Möglichkeit einer Beratung. Für Fragen zur Vererbung und genetischer Testung, beispielweise vor Familienplanung, steht die genetische Sprechstunde zur Verfügung.

Zur Beratung hinsichtlich Symptomatik, Management und Therapie der HE ist im Rahmen des Huntington Behandlungs- und Diagnostikzentrums eine genetische Sprechstunde eingerichtet worden.

So können beispielsweise psychiatrische Auffälligkeiten und vor allem auch suizidale Tendenzen durch regelmäßige intensive Betreuung und Gespräche rechtzeitig erkannt und behandelt werden.

Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe bestand aus 10 Probanden, die mit ihren Testergebnissen die Vergleichswerte für alle Einzeltests bildeten. Die Probanden wurden über krankenhauserne Aushänge, Krankenhauspersonal und Bekanntenkreis rekrutiert. Die Probanden erhielten für die Teilnahme an den Testverfahren eine finanzielle Aufwandsentschädigung.

Die Einschlusskriterien beinhalteten für die Probanden das Alter, welches nicht mehr als +/- fünf Jahre Unterschied zur erkrankten Person liegen sollte. Außerdem sollte keine erstgradige Verwandtschaft zu einer an der HE erkrankten Person vorliegen und der Proband sollte nicht in einer Familie aufgewachsen sein, in welcher eine an der HE erkrankte Person lebt (vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5: Einschlusskriterien der Probanden

Einschlusskriterien der Probanden (n=10)
1. unterschriebene Einverständniserklärung der Probanden
2. Alter +/- fünf Jahre im Vergleich zum Patienten
3. keine erstgradige Verwandtschaft mit einer an Morbus Huntington erkrankten Person
4. nicht in einer Familie mit einer an Morbus Huntington betroffenen Person aufgewachsen

Zu den Ausschlusskriterien zählten ein Alter unter 18 Jahren, sowie eine bestehende Schwangerschaft. Außerdem wurden alle akuten oder anamnestisch festgestellten neurologischen und psychischen Erkrankungen und systemische Erkrankungen, die Einfluss auf das ZNS nehmen könnten (Schlaganfall, Parkinson- Erkrankung, Multiple Sklerose oder Alzheimer- Erkrankung), von der Studie ausgeschlossen (vgl. Tabelle 6)

Tabelle 6: Ausschlußkriterien der Probanden

Ausschlußkriterien der Probanden (n=10)
1. Personen, die die Einschlusskriterien nicht erfüllen
2. Alter unter 18 Jahren
3. Schwangere
4. neurologische Erkrankungen
5. psychische Erkrankungen
6. systemische Erkrankungen, welche die Leistungen des ZNS beeinträchtigen können
7. detailliert erfragt: Schädel- Hirnverletzungen
8. Medikamente, welche die Leistungen des ZNS beeinflussen könnten

Durch die Ein- und Ausschlusskriterien sollte eine falsche Darstellung der Testergebnisse, beispielsweise durch eine systemische Erkrankung oder Medikamente mit möglichem negativen Einfluss auf Leistungen des ZNS verhindert werden. Alle Einschlusskriterien mussten erfüllt sein und keines der Ausschlusskriterien durfte erfüllt sein.

Untersuchungsinstrumente

Die Patienten- und die Probandengruppe wurden mit folgenden neuropsychologischen Methoden untersucht: der neuropsychologischen Testbatterie CERAD Plus, dem Farb-Wort Interferenztest, dem Symbol-Digit-Modality Test, der Rey Figur, dem Verbal fluency Test und dem Stop-Signal Task.

Ziel war es, durch die unterschiedlichen Testanordnungen zu untersuchen, ob und in welcher Weise kognitive Defizite bei Patienten mit Chorea Huntington im manifesten Stadium im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisbar sind.

Die neuropsychologische Testbatterie CERAD

Das Consortium to Establish a Registry for Alzheimer`s Disease (CERAD) wurde 1986 vom National Institute of Aging (NIA) gegründet (Morris et al., 1989).

Das Ziel dieser standardisierten neuropsychologischen Testbatterie ist, spezifische Parameter zu entwickeln, um klinisch neuropathologische Anzeichen einer Demenz vom Alzheimer Typ zu erfassen und die bisherigen unterschiedlichen Untersuchungsansätze zu vereinheitlichen (Heyman et al., 1997).

CERAD erfasst Hirnleistungen aus spezifischen Funktionsbereichen, welche bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer Typ deutlich beeinträchtigt sein können, so beispielsweise die Sprache, das Gedächtnis, die Orientierung, sowie die Praxis (Morris et al., 1988; Welsh et al., 1994).

Insgesamt besteht die neuropsychologische Testbatterie aus acht verschiedenen Aufgaben, die im Folgenden vorgestellt werden:

1. Verbale Flüssigkeit, Kategorie Tiere (Isaacs and Kennie, 1973)

Die Probanden werden aufgefordert, eine Minute lang so viele Tiere wie möglich zu nennen. Gewertet wird die Anzahl genannter verschiedener Tiere.

Mit dieser Aufgabe werden die Geschwindigkeit und die Leichtigkeit der verbalen Produktionsfähigkeit, semantisches Gedächtnis, Sprache, exekutive Funktionen und kognitive Flexibilität untersucht (Morris et al., 1989).

2. Modifizierter Boston Naming Test (Kaplan et al., 1978)

Die Probanden sollen 15 Objekte benennen, welche in Form von Strichzeichnungen dargestellt sind. Gezählt wird die Anzahl spontan richtig benannter Objekte.

Damit werden die visuelle Wahrnehmung und das Benennen sowie die Wortfindung erfasst.

3. Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975)

Das weit verbreitete Screeninginstrument MMSE erfasst allgemeine kognitive Funktionsniveaus, mit besonderer Gewichtung der Orientierung, der Konzentrationsfähigkeit, der Merkfähigkeit, der Sprache und der konstruktiven Praxis. Die maximale Punktzahl beträgt 30 Punkte.

4. Wortliste Gedächtnis (Rosen et al., 1984)

Die Probanden lesen nacheinander 10 gedruckte Wörter laut vor und sollen diese anschließend aus dem Gedächtnis frei abrufen. In zwei weiteren Durchgängen werden die Wörter in einer anderen Reihenfolge nochmals gezeigt und sollen anschließend jeweils wieder frei reproduziert werden. Die maximale Anzahl korrekter Antworten über alle drei Durchgänge beträgt 30.

Mit dieser Aufgabe wird die Fähigkeit erfasst, neue, nicht assoziierte verbale Informationen zu erlernen.

5. Konstruktive Praxis (Rosen et al., 1984)

Bei diesem Test werden die Probanden gebeten, vier Figuren steigender Komplexität möglichst genau abzuzeichnen (Kreis, Rhombus, zwei sich überschneidende Rechtecke, Würfel). Die maximale Punktzahl ist 11.

6. Wortliste abrufen

Die Probanden werden aufgefordert, die zuvor in Aufgabe 4 gelernten 10 Wörter frei wieder aufzurufen. Die maximale Anzahl korrekter Antworten beträgt 10.

Damit wird das verbale episodische Gedächtnis getestet, dies bedeutet es wird überprüft, ob die Probanden neu gelernte verbale Informationen über einen Zeitraum von einigen Minuten behalten können.

7. Wiedererkennen (Mohs et al., 1986)

Die Probanden sollen die 10 Wörter aus Aufgabe 4 von 10 anderen Wörtern unterscheiden.

Diese Aufgabe ermöglicht es zu überprüfen, ob die Probanden von erleichterten Abrufbedingungen profitieren können, und damit zu differenzieren, ob bei Gedächtnisstörungen primär ein Abruf- oder ein Speicherdefizit vorliegt.

8. Konstruktive Praxis abrufen

Zum Schluss werden die Probanden aufgefordert, die zuvor abgezeichneten Figuren aus dem Gedächtnis nochmals zu zeichnen.

Damit wird das Gedächtnis in der nonverbalen Modalität untersucht.

Zusätzlich können folgende Skalen berechnet werden:

Intrusionen

Als Intrusion zählen beim Erinnern falsch genannte Wörter, die nicht in der Wortliste enthalten waren. Berechnet wird die Summe der Intrusionen aus den drei Lerndurchgängen und dem verzögerten Abrufen.

Wortliste Savings (in%)

Die Savings stellen einen Wert für die Behaltensleistung dar.

Es wird ein Zeitraum von circa 30 bis 45 Minuten benötigt, um die Testbatterie durchzuführen. Jedoch ist es bei älteren gesunden Probanden möglich, die komplette Testdurchführung auf bis zu 20 Minuten zu reduzieren.

Die neuropsychologische Testbatterie CERAD wurde in den USA entwickelt und für sie wurde dort eine gute Auswertungsobjektivität, Reliabilität (Retest-Reliabilität) und Validität nachgewiesen (Morris et al., 1988; Morris et al., 1989; Welsh et al., 1994).

An der Memory Clinic des Universitätsspitals Basel, Schweiz, wurde die autorisierte deutschsprachige Version der CERAD entwickelt.

Diese Testbatterie wurde um die zusätzlichen Tests Trail Making Test A + B und Phonematische Flüssigkeit (S-Wörter) zur CERAD-Plus erweitert.

Diese zusätzlichen Tests ermöglichen eine bessere Befundung bei subkortikalen Defiziten.

1. Trail A Test

Dieser Test misst die psychomotorische Geschwindigkeit.

2. Trail B Test

Der Trail B Test, sowie der Quotient aus Trail B/A zeigen die Leistungen der exekutiven Funktionen auf.

3. S- Wörter

Bei den S-Wörtern wird die verbale Flüssigkeit geprüft. Dieser Test ist dabei weniger vom semantischen Gedächtnis abhängig.

Farb-Wort Interferenztest

Dieser mehrdimensionale Leistungstest wurde 1935 von J.R. Stroop veröffentlicht und ermittelt Fähigkeiten der Informationsverarbeitung im optisch- verbalen Spektrum (Bäumler, 1985; Stroop, 1935).

Der Test besteht aus drei Aufgabenarten, die mit Hilfe von neun Testtafeln durchgeführt werden. Die Subtests sind: Lesen von Farbwörtern (FWL), Benennen der Farben von Farbstrichen (FSB) und Benennen von Farben bei „Farbe- Wort- Inkongruenz“ (sogenannter Interferenzversuch, INT).

Mit Hilfe des Farb- Wort Interferenztest werden die Wahrnehmung, die begriffliche Umsetzung und die verbale Wiedergabe von Reizen durch das Lesen bezüglich ihrer Verarbeitungsgeschwindigkeit erfasst.

Die messbaren kognitiven Leistungsfunktionen sind: Nomination (Geschwindigkeit der Namenfindung, Benennung), Selektivität (konzentrativer Widerstand gegenüber dominierenden Reaktionstendenzen oder Interferenzneigung), Alertness (Grundgeschwindigkeit der Informationsverarbeitung) sowie unter bestimmten Voraussetzungen die Lesegeschwindigkeit. Die Auswertung liefert ein dreidimensionales Leistungsprofil.

Symbol-Digit-Modality Test (SDMT)

Der SDMT wurde 1945 von D. Wechsler entwickelt (Wechsler, 1945). Dieser Test verbindet visuelles Einprägen, Aufspüren und Reagieren auf ein grafisches Symbol. Er ist ein Test für anhaltende Aufmerksamkeit und Konzentration.

Bei diesem Test werden die Zahlen 1 bis 9 gezeigt, die neun Symbolen zugeordnet sind. Diese Zuordnung soll sich die Testperson kurz einprägen. In einer Reihe mit wahllos aufeinander folgenden Symbolen soll die Testperson nun möglichst viele Zahlen den entsprechenden Symbolen zuordnen und die Lösung jeweils benennen. Dazu sind 90 Sekunden Zeit. Die Testperson kann jederzeit einen Blick auf die vorgegebene Zuordnung werfen. Die Anzahl der richtig zugeordneten Zahlen ergibt das Testergebnis.

Rey- Osterrieth Complex Figure Test (ROCF)

Der ROCF Test wurde ursprünglich 1941 von André Rey entwickelt und 1944 von Paul Alexandre Osterrieth standardisiert (Rey, 1941; Osterrieth, 1944).

Dieser Test ist ein neuropsychologischer Test, der die Eigenschaft der räumlich visuellen Konstruktion, der visuellen Gedächtnisleistung sowie die kognitive Kontrolle erfasst.

Das Ziel des Tests ist es, zwischen Wahrnehmungs- und Gedächtnisstörungen unterscheiden zu können, außerdem soll der Test zeigen, ob die kognitiven Defizite durch Lernschwierigkeiten oder hirnorganische Ursachen begründet sind.

Der Test kann bei Kindern und Erwachsenen eingesetzt werden. Außerdem eignet sich der Test gut bei Menschen mit Planungsschwierigkeiten, Gedächtnisstörungen oder mit konstruktiver Apraxie.

Der ROCF besteht aus einem Muster verschiedener geometrischer Elemente, die in 18 Einheiten zerlegt werden können.

Der Ablauf des Tests erfolgt in drei Abschnitten (Shin et al., 2006):

Abzeichnen: Die Probanden bekommen die Figur vorgelegt und werden gebeten, diese so genau wie möglich abzuzeichnen.

Unmittelbarer Abruf: Nach etwa drei Minuten werden die Probanden gebeten, die Figur aus dem Gedächtnis zu zeichnen.

Verzögerter Abruf: Nach etwa 30 Minuten werden die Probanden erneut gebeten, die Figur aus dem Gedächtnis zu zeichnen.

Verbal fluency Test (F-A-S)

Der F-A-S-Test ist eines von insgesamt 24 Testverfahren des Spreen- Benton oder Neurosensory Center Comprehensive Examination for Aphasia (NCCEA) Tests und wurde ursprünglich 1977 von O. Spreen und A.L. Benton beschrieben und entwickelt (Spreen and Benton, 1977).

Der F-A-S Test beschreibt ein Maß für die phonematische Sprachbeherrschung. Hierbei soll ein Proband so viele Wörter wie möglich nennen, welche jeweils mit dem Buchstaben F, A beziehungsweise S beginnen. Dabei gibt es jeweils einen Zeitrahmen von 60 Sekunden.

Stop- Signal Task (SST)

Wenn es um die Untersuchung von Inhibitionsprozessen (*Response Inhibition*) geht, ist der SST ein dafür verbreitetes und bevorzugt eingesetztes Messinstrument. Ein solcher Verhaltenstask setzt sich aus zwei konkurrierenden Komponenten zusammen: *Go*- und *Stop*-Durchgänge. In den *Go*-Trials sind die Probanden gefordert, auf einen Stimulus (*Go*-Signal) so schnell und korrekt wie möglich zu antworten. Da der Großteil eines SST durch solche *Go*-Durchgänge konstituiert wird, kommt es zur Ausbildung einer vorherrschenden Antworttendenz. In den weniger häufigen *Stop*-Durchgängen hingegen werden die Probanden durch ein zusätzliches und zeitlich verzögertes *Stop*-Signal instruiert, ihre bisherige Antwort zurückzuhalten (Verbruggen and Logan, 2008). Dem Probanden werden an einem Monitor nacheinander für die Dauer von je einer Sekunde Pfeile gezeigt, die entweder nach links oder nach rechts zeigen. Der Proband muss so schnell wie möglich bei einem nach links zeigendem Pfeil auf die Taste „5“ und bei einem nach rechts zeigenden Pfeil auf die Taste „6“ drücken. Von insgesamt 100 gezeigten Pfeilen muss der Proband bei 76 tatsächlich die motorische Antwort (Drücken der Taste) durchführen (*Go*-Trial). Nach 24 der präsentierten Reize ertönt dagegen für eine Dauer von 100 Millisekunden ein akustisches *Stop*-Signal mit einer Höhe von 1000 Hz. Der Proband wurde zuvor informiert, dass er bei Hören dieses *Stop*-Signals die bereits eingeleitete motorische Reaktion unterdrücken und die Taste nicht betätigen soll (*Stop*-Trial).

Abhängig von der Leistung des Probanden wird der zeitliche Abstand zwischen der Präsentation der Pfeile und dem Ertönen des *Stop*-Signals variiert - ein größerer zeitlicher Abstand erschwert hierbei die Aufgabenstellung (Logan and Cowan, 1984; Verbruggen and Logan, 2009).

Die Ermittlung und Analyse der SST wird bei der Schizophrenie und auch bei anderen psychiatrischen Störungen, etwa der Aufmerksamkeitsdefizit- /Hyperaktivitätsstörung (ADHS) oder Zwangsstörungen genutzt, um Aufschluss über inhibitorische Defizite zu erhalten (Chamberlain et al., 2006; Lijffijt et al., 2005).

Statistische Verfahren

Die Analyse wurde mit der Software IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS 22) durchgeführt. Für alle vorliegenden statistischen Tests wurde als Signifikanzniveau 5% festgelegt. Somit zeigt sich bei der Analyse ein signifikantes Ergebnis, wenn der zugehörige p-Wert kleiner als 0,05 ist (* entspricht $p < 0,05$; ** entspricht $p < 0,01$; *** entspricht $p < 0,001$).

Da die Gruppengrößen bei dieser Analyse mit maximal 10 Probanden sehr klein sind, wird der Großteil der Untersuchungen mittels nicht-parametrischer statistischer Tests durchgeführt.

Das zentrale Kennzeichen von parametrischen Verfahren ist die Annahme, dass die Stichproben normalverteilten Grundgesamtheiten entstammen. Da dies für kleine Stichproben nicht überprüft werden kann, eignen sich in diesem Zusammenhang nicht-parametrische Verfahren besser als parametrische zur Analyse von Daten (Büning and Trenkler, 1994). Darüber hinaus unterliegen nicht-parametrische Methoden im Vergleich zu parametrischen statistischen Verfahren weniger und nicht so „harten“ Annahmen. Beispielweise machen nicht-parametrische Verfahren keine Annahmen über die Wahrscheinlichkeitsverteilung der untersuchten Parameter, sodass sie auch angewendet werden können, wenn die notwendigen Verteilungsvoraussetzungen nicht erfüllt sind.

Mann-Whitney-U-Test

Ein nicht-parametrisches Gegenstück zum t-Test für unverbundene Stichproben ist der Mann-Whitney-U-Test. Von unverbundenen Stichproben spricht man, wenn Gruppen verglichen werden, bei denen sich die Probanden unterscheiden (Fall- und Kontrollanalysen). Das heißt, das zu untersuchende Merkmal wurde an verschiedenen Probandengruppen erhoben und die Gruppen dann mittels der gewählten Analyse auf Unterschiede untersucht (Bortz and Lienert, 2008).

Fehlerbalkendiagramme

Die Testung erfolgt zweiseitig. Es wird geprüft, ob sich die Gruppen signifikant unterscheiden und die Richtung der signifikanten Unterschiede wird grafisch dargestellt. Hierzu werden die Mittelwerte als Balken pro Gruppe in einem Diagramm dargestellt. Die gruppenspezifische Standardabweichung (SD) wird als vertikale Linie um den Mittelwert dargestellt, um die Streuung innerhalb der Gruppen visuell aufzuzeigen (Field, 2013).

Mixed Design ANOVA

Einzig der Test „Wortliste Gedächtnis“ wurde mithilfe der Mixed-Design ANOVA (analysis of variance) untersucht (Field, 2013).

Dieses Verfahren wurde gewählt, da für dieses spezielle Versuchsdesign keine nicht-parametrischen Verfahren existieren.

Der Test beruht auf einem Vergleich der Varianz der Daten, die durch systematische Unterschiede bedingt sind (Gruppen), gegenüber der Varianz, die durch den Zufall zustande kommt (Varianzanalyse). Weitere Ausführungen zu den Voraussetzungen der Varianzanalyse und der Annahme der Varianzhomogenität können im Anhang nachgelesen werden (S. 89).

Ergebnisse

Bei der Analyse der Ergebnisse wurden diverse Vergleiche zwischen Patienten- und Kontrollgruppe bezüglich der neuropsychologischen Testverfahren durchgeführt und überprüft, ob signifikante Unterschiede zwischen den Leistungen der Gruppen bestehen. Da die Vielfältigkeit an in Frage kommenden Differentialdiagnosen bei der HE sehr ausgedehnt und damit die Gefahr einer Fehldiagnose groß ist, wurden in die statistische Analyse nur Patienten mit einem auffälligen molekulargenetischen Untersuchungsbefund im Huntingtin- Gen mit 40 Repeats oder mehr auf einem Allel aufgenommen.

Im Folgenden werden die Testverfahren in folgender Reihenfolge erläutert:

- neuropsychologische Testbatterie CERAD mit ihren verschiedenen Aufgaben verbale Flüssigkeit, Boston Naming Test, Mini Mental Test, Wortliste Gedächtnis, Wortliste abrufen, Wiedererkennen, Intrusionen, Wortliste Savings, Konstruktive Praxis, Konstruktive Praxis abrufen, Trail making Test A/B/BA sowie S-Wörter erläutert
- Farb-Wort Interferenztest
- Symbol-Digit-Modality Test
- Rey Figur
- Verbal Fluency Test
- Stop Signal Task.

Statistische und deskriptive Analyse der neuropsychologischen Testverfahren

Progression der individuellen Testverfahren

Die neuropsychologische Testbatterie CERAD

Die Aufgabe Wortliste Intrusionen zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen ($U = 23,000$ und $p = 0,043$, siehe Tabelle 7).

Um die Richtung der signifikanten Unterschiede darzustellen, erfolgte die graphische Darstellung. Hierbei zeigte sich, dass die Patientengruppe signifikant geringere Punktzahlen erreichte als die Kontrolle (siehe Abbildung 2).

Tabelle 7: statistische Auswertung Wortliste Intrusionen

Statistik für Test^a

	Wortliste Intrusionen
Mann-Whitney-U	23,000
Wilcoxon-W	78,000
Z	-2,042
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,041
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,043 ^b

a. Gruppenvariable: Gruppe

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

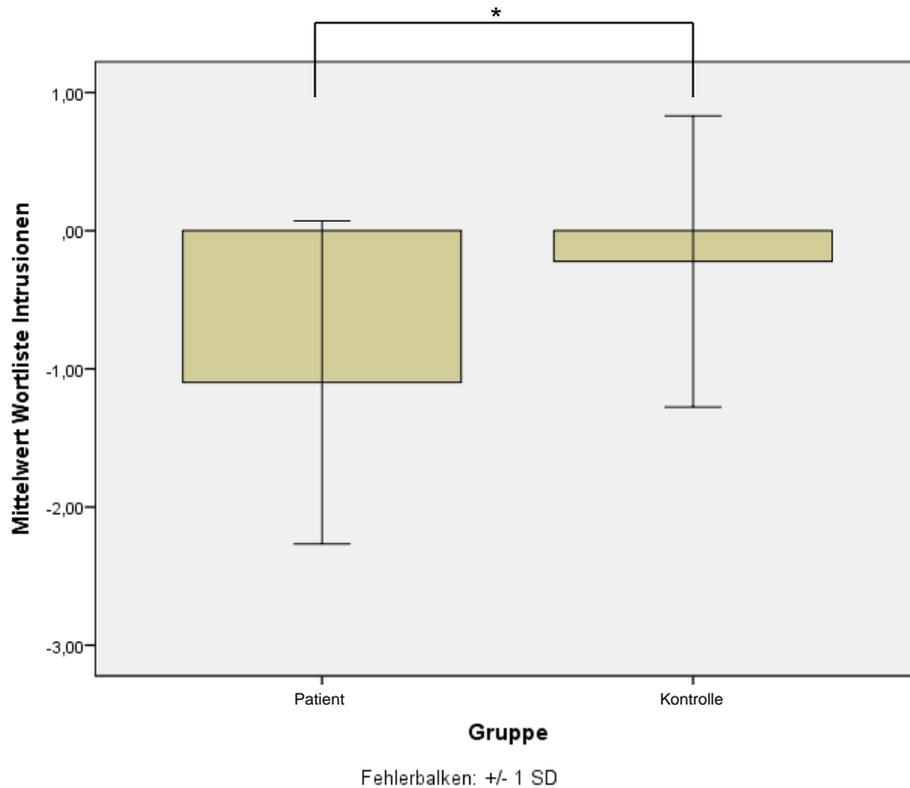


Abbildung 2: Fehlerbalkendiagramm Intrusionen

Die Untersuchung der Testbatterie CERAD Plus ergab für die Aufgaben verbale, Flüssigkeit, Boston Naming- Test, Mini Mental Status, Wortliste Gedächtnis, Wortliste abrufen, Wortliste Savings, Konstruktive Praxis, Konstruktive Praxis abrufen, Trail-making Test A/B/AB sowie S- Wörter keine signifikanten Unterschiede (für die Ergebnisse, inklusive Tabellen und Grafiken siehe Anhang, S. 89 ff).

Der Farb- Wort Interferenztests (FWIT)

Die Untersuchung der Testergebnisse des FWIT ergab für alle Subtests (FWL, FSB und INT) signifikante Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe (Mann-Whitney-U-Test).

Für den Subtest FWL ist graphisch zu erkennen, dass die Patientengruppe signifikant geringere Ergebnisse bei diesem Test erzielt als die Kontrollgruppe (U = 0,000 und p = 0,000, siehe Tabelle 8 und Abbildung 3).

Tabelle 8: statistische Auswertung Farb- Wort Interferenztest, T-Wert FWL

Statistik für Test^a

	T-Wert FWL
Mann-Whitney-U	,000
Wilcoxon-W	28,000
Z	-3,249
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,001
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,000 ^b

a. Gruppenvariable: Gruppe

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

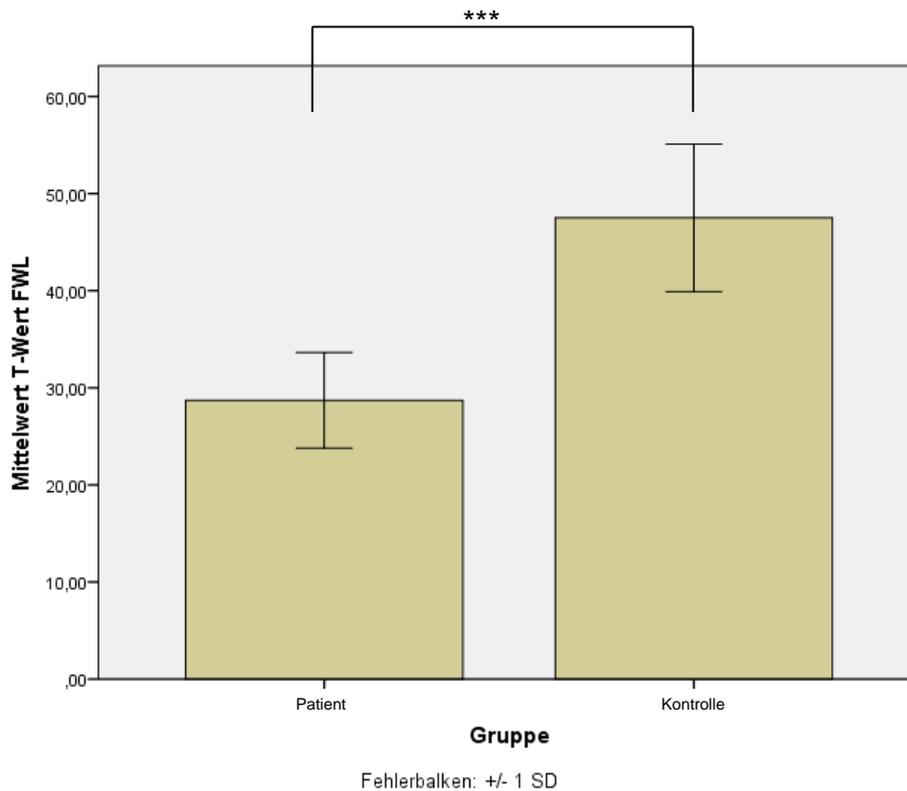


Abbildung 3: Fehlerbalkendiagramm Farb- Wort Interferenztest, T- Wert FWL

Auch für den Subtest FSB ist graphisch zu erkennen, dass die Patientengruppe im Mittel signifikant geringere Testergebnisse erzielte als die Kontrollgruppe (U = 0,000 und $p = 0,000$, siehe Tabelle 9, Abbildung 4).

Tabelle 9: statistische Auswertung Farb- Wort Interferenztest, T- Wert FSB

Statistik für Test^a

	T-Wert FSB
Mann-Whitney-U	,000
Wilcoxon-W	28,000
Z	-3,240
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,001
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,000 ^b

a. Gruppenvariable: Gruppe

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

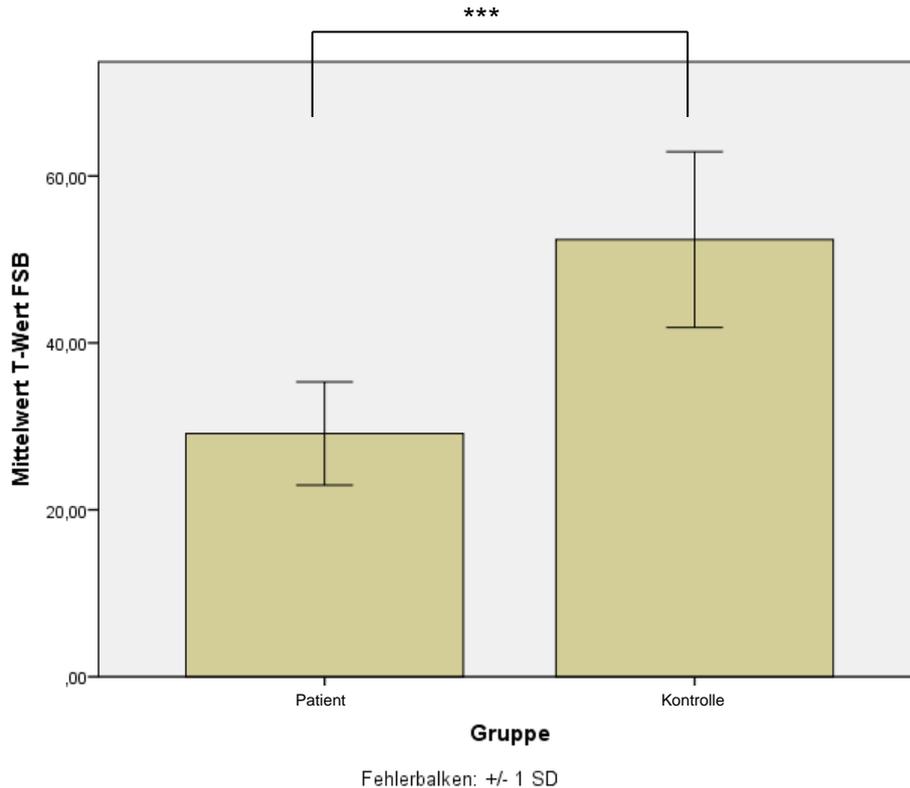


Abbildung 4: Fehlerbalkendiagramm Farb- Wort Interferenztest, T- Wert FSB

Aus der statistischen Analyse und der visuellen Darstellung des Subtests INT folgt, dass die Ergebnisse in der Fallgruppe signifikant geringer ausfallen als bei den Kontrollpatienten ($U = 2,000$ und $p = 0,001$, siehe Tabelle 10 und Abbildung 5).

Tabelle 10: statistische Auswertung Farb- Wort Interferenztest, T- Wert INT

Statistik für Test^a

	T-Wert INT
Mann-Whitney-U	2,000
Wilcoxon-W	30,000
Z	-3,020
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,003
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,001 ^b

a. Gruppenvariable: Gruppe

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

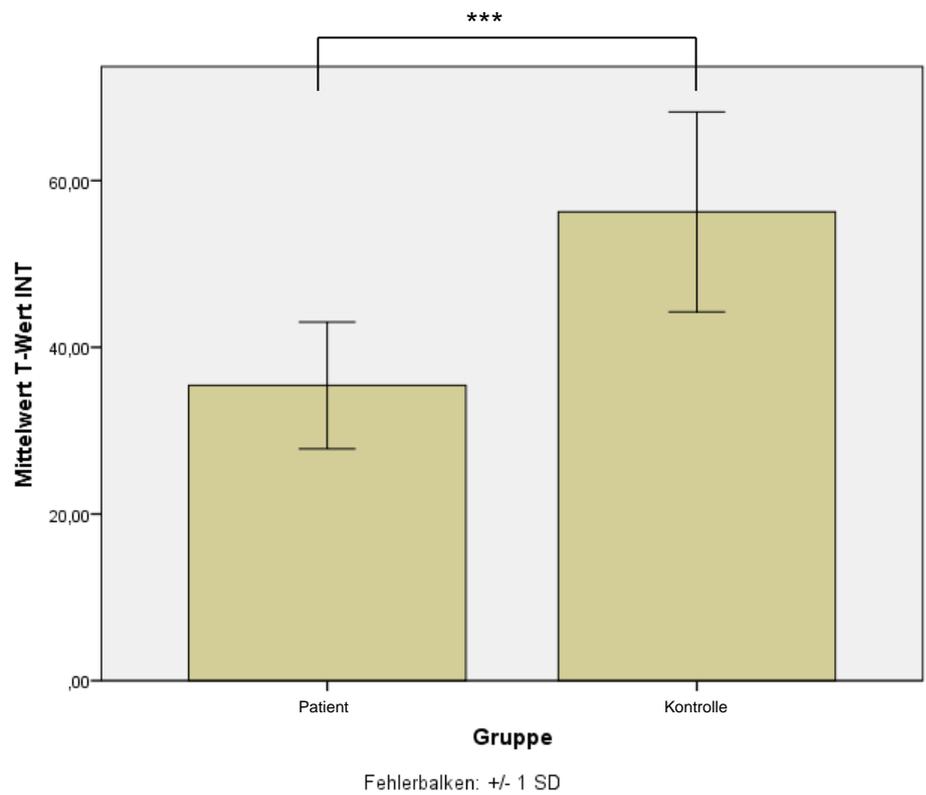


Abbildung 5: Fehlerbalkendiagramm Farb- Wort Interferenztest, T- Wert INT

Der Symbol Digit Modality Test (SDMT)

Beim SDMT konnten mittels Mann-Whitney-U-Test signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen nachgewiesen werden ($U = 1,5$ und $p = 0,000$, siehe Tabelle 11 und Abbildung 6). Die graphische Darstellung zeigt kleinere Mittelwerte der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Tabelle 11: statistische Auswertung Symbol Digit Modalities Test

Statistik für Test^a

	Symbol Digit Modalities Test
Mann-Whitney-U	1,500
Wilcoxon-W	56,500
Z	-3,675
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,000 ^b

a. Gruppenvariable: Gruppe

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

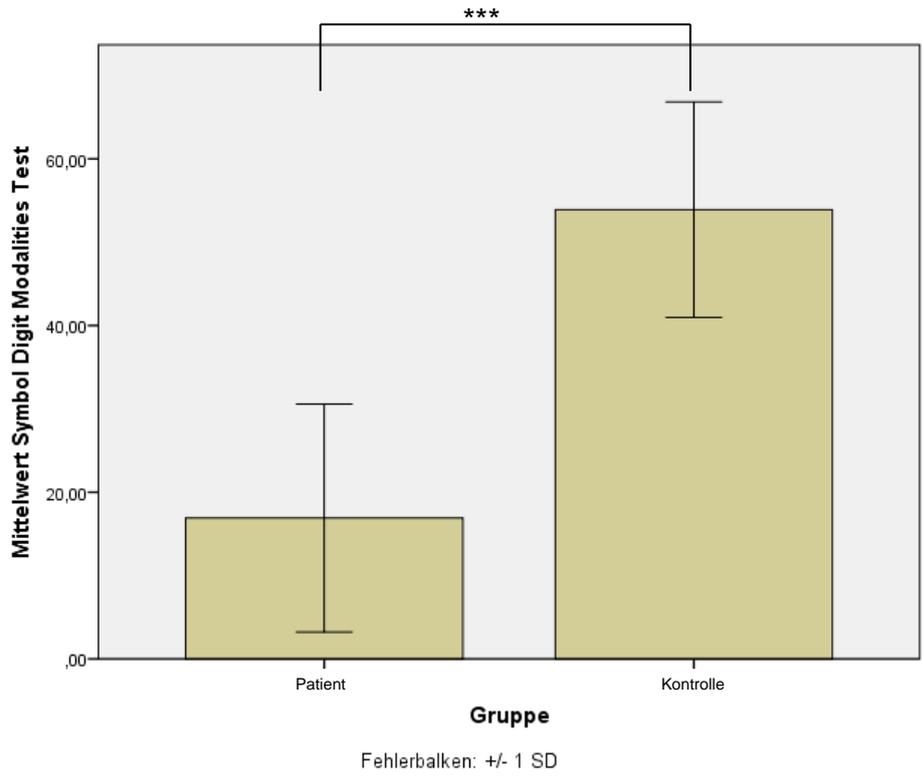


Abbildung 6: Fehlerbalkendiagramm Symbol Digit Modalities Test

Der Rey- Osterrieth Complex Figure Test (ROCF)

Die Untersuchung von Patienten- und Kontrollgruppe bezüglich Ihrer Ergebnisse bei der Rey Figur zeigten signifikante Unterschiede ($U = 14,000$ und $p = 0,01$, siehe Tabelle 12 und Abbildung 7). Es zeigten sich insgesamt signifikant kleinere Testergebnisse bei der Patientengruppe im Vergleich zu der Kontrolle.

Tabelle 12: statistische Auswertung Rey Figur

Statistik für Test^a

	Rey Figur
Mann-Whitney-U	14,000
Wilcoxon-W	69,000
Z	-2,539
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,011
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,010 ^b

- a. Gruppenvariable: Gruppe
- b. Nicht für Bindungen korrigiert.

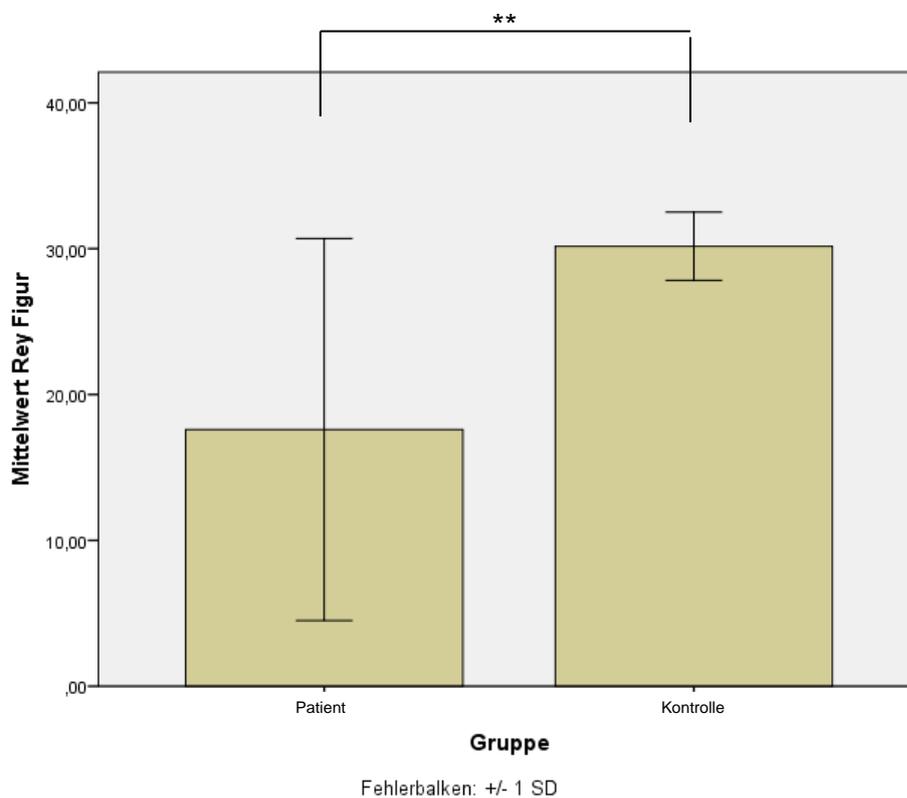


Abbildung 7: Fehlerbalkendiagramm Rey Figur

Der Verbal fluency Test

Die Untersuchung der Testergebnisse des Verbal fluency Tests ergab für alle Subtests (R, A und F) signifikante Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe (Mann-Whitney-U-Test).

Für den Verbal Fluency Test (R) zeigte die statistische Auswertung signifikante Unterschiede zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe ($U = 0,50$ und $p = 0,000$, siehe Tabelle 13 und Abbildung 8). Es ist zu erkennen, dass die Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe einen deutlich geringeren Mittelwert besitzt.

Tabelle 13: statistische Auswertung Verbal Fluency Test (R)

Statistik für Test^a

	Verbal Fluency Test (R)
Mann-Whitney-U	,500
Wilcoxon-W	55,500
Z	-3,750
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,000 ^b

a. Gruppenvariable: Gruppe

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

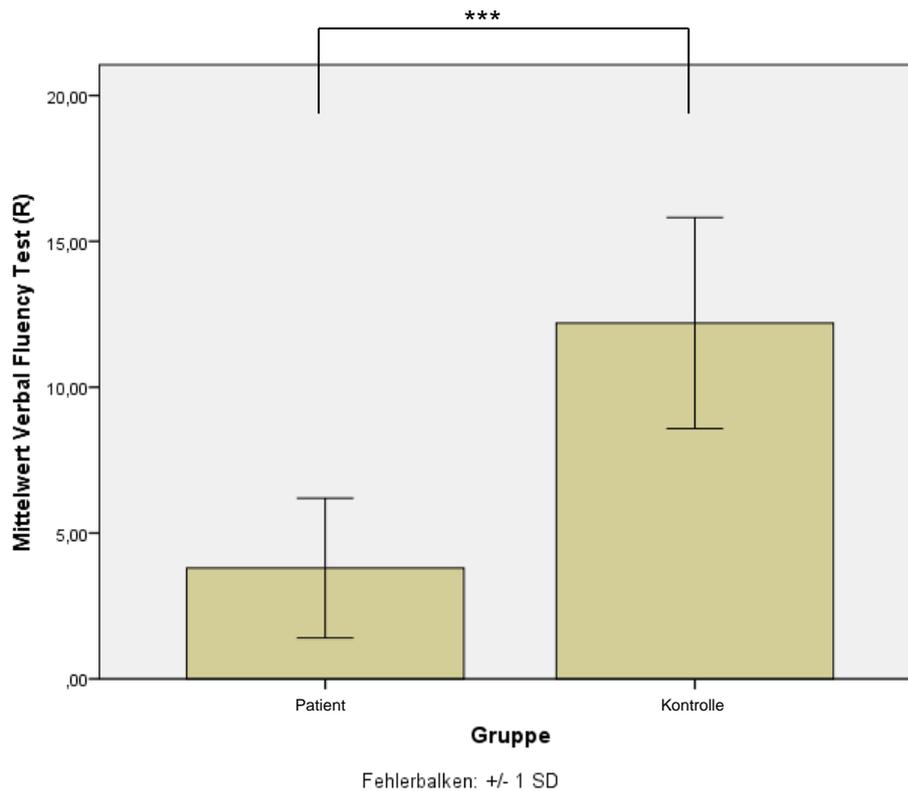


Abbildung 8: Fehlerbalkendiagramm Verbal Fluency Test (R)

Auch bei der Untersuchung des Verbal Fluency Tests (A) erzielte die Patientengruppe insgesamt eine signifikant kleinere Punktzahl als die Kontrollgruppe ($U = -4,5$ und $p = 0,000$, siehe Tabelle 14 und Abbildung 9).

Tabelle 14: statistische Auswertung Verbal fluency Test (A)

Statistik für Test^a

	Verbal Fluency Test (A)
Mann-Whitney-U	4,500
Wilcoxon-W	59,500
Z	-3,459
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,001
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,000 ^b

a. Gruppenvariable: Gruppe

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

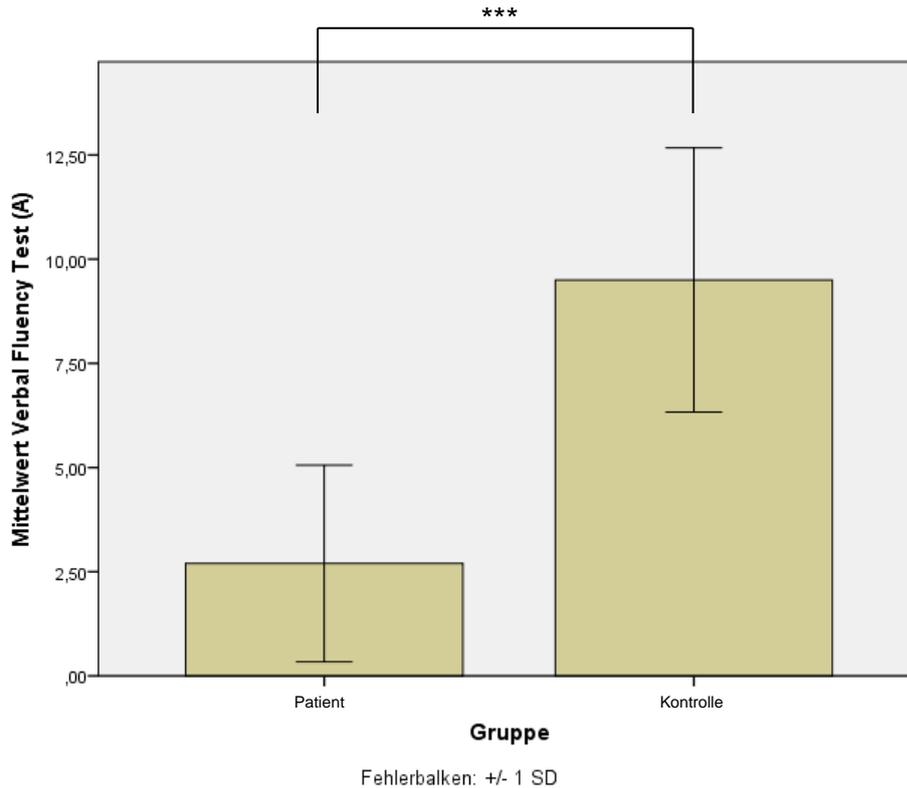


Abbildung 9: Fehlerbalkendiagramm Verbal fluency Test (A)

Ebenfalls konnten für den Verbal Fluency Test (F) signifikante Unterschiede nachgewiesen werden ($U = 2,5$ und $p = 0,000$, siehe Tabelle 15 und Abbildung 10). Wieder zeigte sich graphisch bei der Patientengruppe ein kleinerer Mittelwert als bei der Kontrollgruppe. Somit schnitt die Patientengruppe bei diesen drei Tests mit einer signifikant geringeren Punktzahl ab als die Kontrolle.

Tabelle 15: statistische Auswertung Verbal fluency Test (F)

Statistik für Test^a

	Verbal Fluency Test (F)
Mann-Whitney-U	2,500
Wilcoxon-W	57,500
Z	-3,649
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,000 ^b

- a. Gruppenvariable: Gruppe
- b. Nicht für Bindungen korrigiert.

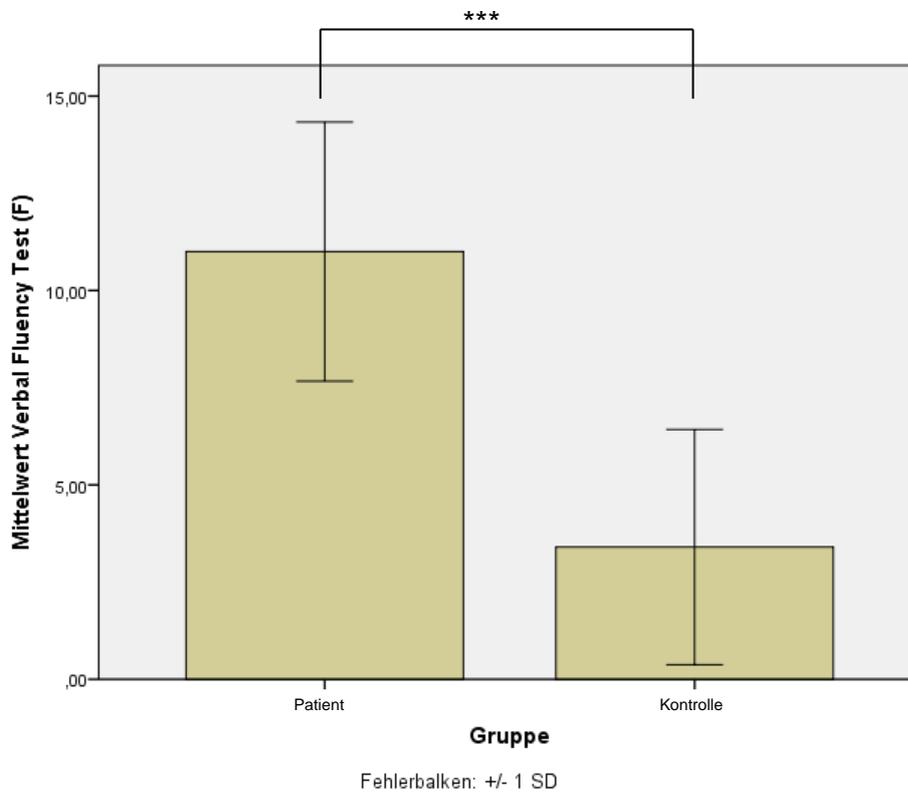


Abbildung 10: Fehlerbalkendiagramm Verbal fluency Test (F)

Der Stop-Signal Task (SST)

Die Testergebnisse des SST wurden hinsichtlich verschiedener Variablen untersucht. Diese Variablen stellen geeignete Parameter zur Messung von kognitiven Kontrollprozessen dar.

Die erste Variable SSRT_mean bezieht sich auf die Stop Signal Reaktionszeit (Stop-Signal Reaction Time; SSRT). Hier wurde die Reaktionszeit gemessen, die der Proband benötigt um bei einem Stop- Durchgang die Antwort zurückzuhalten. Diese Reaktionszeit kann nicht direkt gemessen, aber laut dem unabhängigen race model von Logan und Cowan geschätzt werden und als Maß für die Geschwindigkeit von Inhibitionsprozessen herangezogen werden (Logan et al., 1984).

Die statistische Auswertung zeigte hier signifikante Unterschiede zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe (U = 14,000 und p = 0,043, siehe Tabelle 16 und Abbildung 11). Es ist zu erkennen, dass die Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe einen deutlich höheren Mittelwert besitzt. Damit sind die Ergebnisse in der Patientengruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

Tabelle 16: statistische Auswertung SSRT_mean

Statistik für Test^a

	SSRT_mean
Mann-Whitney-U	14,000
Wilcoxon-W	69,000
Z	-2,049
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,040
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,043

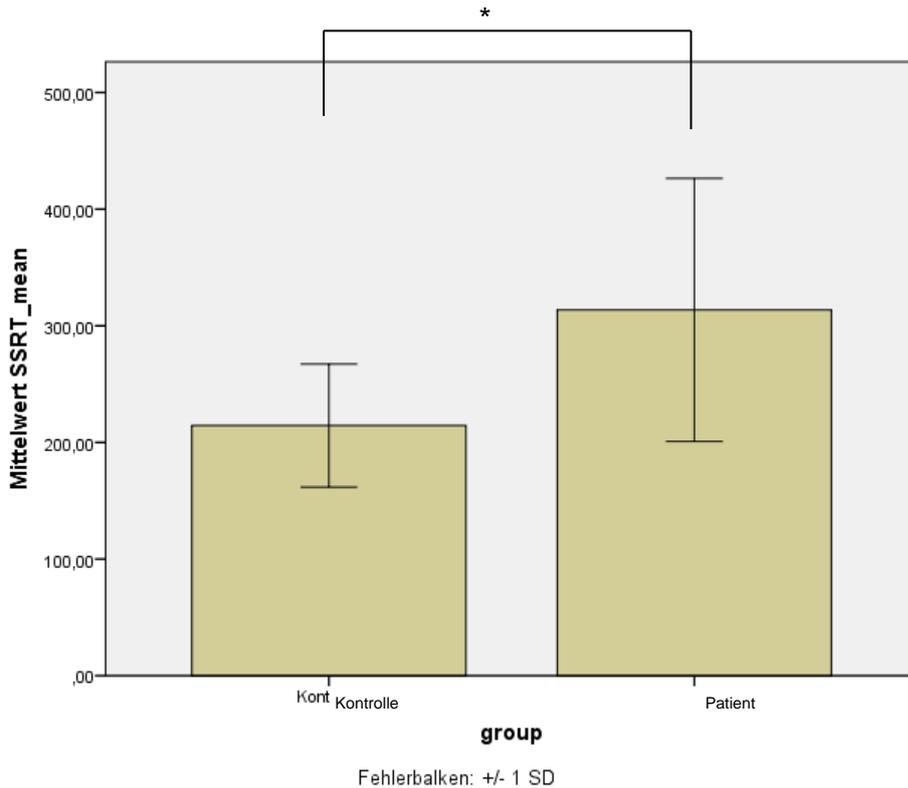


Abbildung 11: Fehlerbalkendiagramm SSRT

Die zweite Variable stellt die Reaktionszeit bezüglich eines Go-Signals (RT_go_correct) dar. Hier wird die Zeit gemessen, die ein Proband benötigt, um auf ein Go-Signal mit einem Tastendruck zu reagieren. Beispielweise zeigt ein zu schnelles Reagieren auf die Go-Signale meist einen Misserfolg bei den Stop-Signalen, also der Verhaltensinhibition.

Hier konnte in der statistischen Auswertung kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden, für das Ergebnis, inklusive Tabelle und Grafik siehe Anhang S. 106 ff.).

Eine weitere Variable ist die Reaktionszeit, die benötigt wird, wenn auf ein Stop-Signal falsch reagiert wird, also ein Tastendruck durch den Probanden erfolgt (RT_stop_incorrect).

Die Untersuchung von Patienten- und Kontrollgruppe bezüglich Ihrer Ergebnisse bei dieser Variablen zeigten signifikante Unterschiede (U = 12,000 und p = 0,025, siehe Tabelle 17 und Abbildung 12). Es zeigten sich insgesamt signifikant höhere Testergebnisse bei der Patientengruppe im Vergleich zu der Kontrolle.

Tabelle 17: statistische Auswertung RT_stop_incorrect

Statistik für Test^a

	Mean_RT_s top_incorr
Mann-Whitney-U	12,000
Wilcoxon-W	67,000
Z	-2,245
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,025
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,025

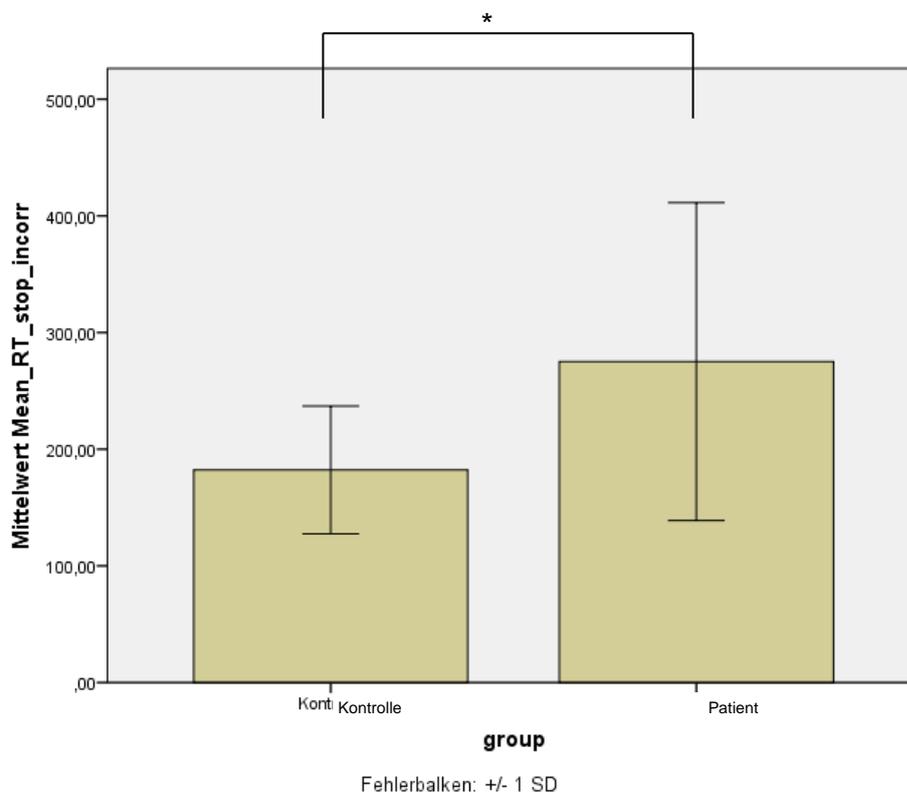


Abbildung 12: Fehlerbalkendiagramm RT_stop_incorrect

Ein weiterer Subtest bezieht sich auf die Tastendrücke, die trotz des Stoppsignals abgegeben werden (commission_error_of_stoptrials).

Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, für das Ergebnis inklusive Tabelle und Grafik siehe Anhang.

Als letzte Variable werden die ausgelassenen Tastendrucke gezählt, die bei einem Go-Signal nicht abgegeben werden.

Bei diesem Subtest konnten erneut signifikante Unterschiede zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe festgestellt werden ($U=6,000$, $p=0,003$, siehe Tabelle 18 und Abbildung 13). In der graphischen Untersuchung ist zu erkennen, dass der Mittelwert der Patientengruppe deutlich höher ausfällt als bei der Kontrollgruppe.

Tabelle 18: statistische Auswertung omission_error_of_gotrial

Statistik für Test^a

	Percent_omission_error_of_gotrials
Mann-Whitney-U	6,000
Wilcoxon-W	61,000
Z	-2,865
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,004
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,003

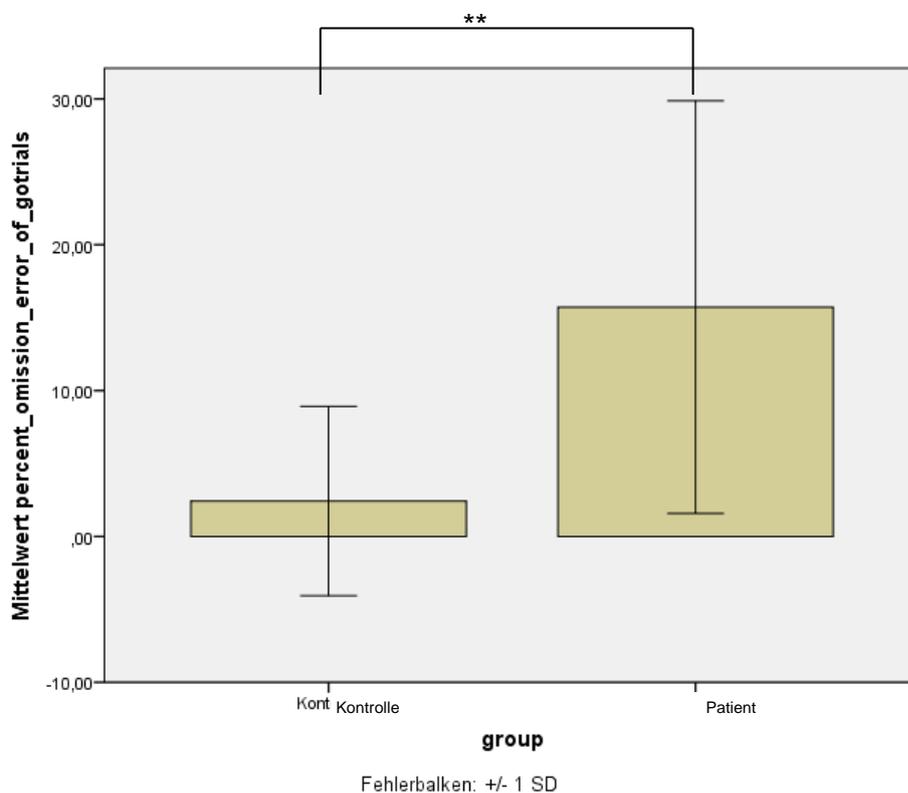


Abbildung 13: Fehlerbalkendiagramm omission_error_of_gotrial

Diskussion

Bis heute handelt es sich bei der Huntington'schen Erkrankung um eine nicht kausal behandelbare Erkrankung (Cruickshank et al., 2015). Um Mutationsträger bereits frühzeitig therapieren zu können, müssen Symptome möglichst früh - sofern möglich noch im präklinischen Stadium – erfassbar sein. Hierfür ist die Identifizierung von geeigneten Parametern und Testbatterien erforderlich, mit denen einerseits ein präklinisches Stadium erfasst und andererseits dieses von der prodromalen und klinisch manifesten Form der HE abgegrenzt werden kann. Vor diesem Hintergrund wurde die hier vorgestellte Studie durchgeführt. Ziel war die Untersuchung, ob sich die Patienten im manifesten Stadium der HE hinsichtlich Kognition, Informationsverarbeitung, Aufmerksamkeit und Konzentration, räumlich-visueller Gedächtnisleistung, Sprachkompetenz und inhibitorischer Defizite von gesunden Kontrollprobanden unterscheiden. Nur Parameter, in denen klinisch manifeste Patienten von gesunden Probanden abweichen, können später zur Differenzierung zwischen präklinischem und klinisch manifestem Stadium herangezogen werden.

Die Kognition bei Patienten mit Chorea Huntington

Die Ergebnisse der hier präsentierten Untersuchung unter Verwendung verschiedener Testbatterien bestätigen, dass die HE mit kognitiven Einschränkungen verbunden ist. Aufgrund der unterschiedlichen Zielparameter der verwendeten Testbatterien ist davon auszugehen, dass die kognitiven Beeinträchtigungen nicht nur einzelne Bereiche betreffen. Die Patienten weisen neben Defiziten der Sprachkompetenz auch Beeinträchtigungen des Gedächtnisses, der Orientierung und der Informationsverarbeitung auf. Hervorgerufen werden diese vielfältigen Einschränkungen durch die Beeinflussung unterschiedlicher Hirnareale bei HE-Patienten. In der Literatur wurde für das präklinische Stadium beschrieben, dass die HE alle Hirnbereiche in unterschiedlichem Ausmaß betrifft und dort zu Störungen führen kann (Nopoulos, 2016).

Verantwortlich für die Beeinträchtigungen der Kognition bei HE-Patienten sind insbesondere Veränderungen der grauen Substanz des Gehirns (Cruickshank et al.,

2015). Betroffen von diesen Veränderungen sind besonders das Striatum und die Hirnrinde (Paulsen, 2011). Darüber hinaus kommt es auch zu einem Rückgang der weißen Substanz, der GABAergen Neurone und der cholinergen Interneurone (Paulsen, 2011).

Neben dem Stadium der Erkrankung ist auch die Lokalisation der neuronalen Degeneration relevant für die Art und den Umfang der kognitiven Beeinträchtigung. Mithilfe geeigneter Therapien können die kognitiven Defizite bei HE-Patienten zwar nicht behoben, der Umgang damit jedoch verbessert werden. Dies ist besonders wichtig, da kognitive Beeinträchtigungen unter anderem die Lebensqualität und die Unabhängigkeit der Patienten im Alltag negativ beeinflussen (Eddy & Rickards, 2013).

Welche Faktoren beeinflussen die Kognition bei HE-Patienten?

Die Degeneration im Zentralnervensystem bei HE-Patienten mit den damit verbundenen kognitiven Defiziten wird durch verschiedene nicht krankheitsspezifische Faktoren beeinflusst (Cruickshank et al., 2015). Zu diesen Faktoren gehören beispielsweise der Bildungsstand, der Intelligenzquotient oder der Lebensstil der Patienten (López-Dendón et al., 2011; Trembath et al., 2010). Je höher Bildungsstand und Intelligenz sind, umso stärker ist die sogenannte kognitive Reserve ausgebildet. Neurobiologisch zeigt sich diese Reserve nach Bonner-Jackson et al. (2013) in einem geringeren Volumenverlust des Nucleus caudatus und des Putamen. Vor allem im präklinischen Stadium ist eine hohe kognitive Reserve mit einem längeren Erhalt der kognitiven Fähigkeiten assoziiert (Bonner-Jackson et al., 2013).

Diskussion der Untersuchungsergebnisse

Insgesamt nahmen 20 Probanden an der Studie teil. Zehn Personen, bei denen ein auffälliger molekulargenetischer Befund (> 40 Repeats, < 60 Repeats, Ausschluss der juvenilen Form) im Huntingtin-Gen sowie motorische Symptome vorlagen, wurden der Patientengruppe zugewiesen. Die Kontrollgruppe umfasste zehn altersabgeglichene gesunde Probanden.

Bewertung der Studienpopulation

Die Größe der Studienpopulation von 20 Probanden (10 Patienten, 10 Gesunde) ist mit denen anderer Studien vergleichbar. Größere Patientenkollektive aufgrund der niedrigen Prävalenz der HE (in der europäischen Bevölkerung 1:10.000 bis 1:20.000) sind nur durch große, multizentrische Studien zu erreichen. Bei einer kleinen Studienpopulation sind Verzerrungen (Bias) nicht auszuschließen.

Bewertung der Testbatterien

Insgesamt wurden für die hier vorgestellte Untersuchung sechs Testbatterien mit insgesamt 20 Subtests gewählt.

Um Untersuchungen im präklinischen Stadium regelmäßig im klinischen Alltag einsetzen zu können, werden Testbatterien oder Tests benötigt, welche wenig zeitaufwendig sowie gut vergleichbar sind und dennoch eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen.

Bei der Durchführung des Symbol-Digit-Modality-Test, des Farb-Wort-Interferenztests und des Verbal-Fluency Tests trafen die oben genannten Kriterien zu. Zudem zeigten diese Tests signifikant schlechtere Ergebnisse bei den Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Der Symbol-Digit-Modality-Test (SDMT)

Der SDMT diene der Bestimmung der anhaltenden Aufmerksamkeit und Konzentration und somit der Erfassung von Exekutivfunktionen. In der hier vorgestellten Studie schnitten die HE-Patienten gegenüber der Kontrollgruppe im SDMT signifikant schlechter ab.

Bereits in früheren Studien konnte die kognitive Dysfunktion in Form einer gestörten Informationsverarbeitung bei HE-Patienten gezeigt werden (Kloos et al., 2017; Musso et al., 2015). Sie zeigten eine signifikante und starke Korrelation zwischen den Ergebnissen des SDMT und der Erkrankungsschwere, wobei Exekutivfunktionen und die selektive Aufmerksamkeit bevorzugt betroffen sind (Kloos et al., 2017).

Bereits im prämanifesten Stadium der HE zeigt sich eine Beeinträchtigung der Konzentration (Stout et al., 2011), weshalb der SDMT ein guter Kandidatenparameter zur Unterscheidung von Betroffenen mit einer präklinischen HE von Gesunden eignet.

Der Farb-Wort-Interferenztest (FWIT)

Mit Hilfe des Farb-Wort-Interferenztests werden die Fähigkeiten der Informationsverarbeitung im optisch-verbale Spektrum ermittelt.

Unsere Untersuchung zeigte eine schlechtere Informationsverarbeitung im optisch-verbale Spektrum bei HE-Patienten gegenüber den Kontrollprobanden, wodurch die Ergebnisse früheren Studien bestätigt werden konnten (Unschuld et al., 2012; Harrington et al., 2012). In der Literatur wurden die Fähigkeiten der Informationsverarbeitung im optisch-verbale Spektrum bei HE-Patienten jedoch mit anderen Tests erfasst, was den Vergleich der Studienergebnisse erschwerte. Dennoch wurden das verbale Lernen/verbales Gedächtnis und die Aufmerksamkeit-Informationenintegration unter den sechs Faktoren genannt, welche sich unter dem Progress der Erkrankung, d. h. vom prämanifesten zum manifesten Stadium verschlechtern (Harrington et al., 2012).

Daher ist auch der FWIT ein guter Kandidat zur Unterscheidung von Patienten mit einer präklinischen HE von Gesunden.

Der Verbal Fluency Test (F-A-S)

Das Ziel des F-A-S bestand in der Erfassung der phonematischen Sprachbeherrschung als Bestandteil der Sprachkompetenz.

Die in der Literatur bereits beschriebenen Einschränkungen der Phonematik bei HE-Patienten konnten bestätigt werden. (Robins Wahlin et al., 2015).

Da auch HE-Mutationsträger im prämanifesten Stadium eine schlechtere phonematische Sprachbeherrschung (Stout et al., 2011) zeigen, ist auch die F-A-S Testbatterie einen vielversprechenden Kandidaten zur Unterscheidung von Patienten mit einer präklinischen HE von Gesunden.

Auch in der CERAD- Testbatterie sowie im Rey-Osterrieth-Complex-Figure (RODF) Test zeigten die HE-Patienten signifikant schlechtere Ergebnisse im Vergleich zur Kontrollgruppe. Da die CERAD Testbatterie jedoch sehr zeitaufwendig und wenig sensitiv ist, eignet sie sich nicht zur Untersuchung im präklinischen Stadium.

Auch die ROCF zeichnet sich durch eine geringe Sensitivität und Spezifität aus sowie durch eine geringe Reliabilität, sodass dieser Test auch nicht zur präklinischen Testung herangezogen werden sollte.

Der Stop-Signal-Test zeigte in dieser Studie keine signifikanten Ergebnisse im Vergleich zur Kontrollgruppe, weshalb sich dieser Test ebenfalls nicht zur präklinischen Testung eignet.

Aufgrund der oben dargestellten Ergebnisse und Überlegungen sind für weiterführende Studien zu Früherkennungsuntersuchungen des präklinischen Stadiums folgende Tests oder Testbatterien zu empfehlen: der Symbol-Digit-Modality-Test, der Farb-Wort-Interferenztests und der Verbal-Fluency Test.

AUSBLICK

Die vorliegende Studie hat gezeigt, dass bestimmte Tests (Symbol-Digit-Modality-Test, Farb-Wort-Interferenztests, Verbal-Fluency Test) deutlich besser zur Unterscheidung von HE-Patienten und gesunden Probanden geeignet sind, weshalb sich diese Untersuchungen für weiterführende Studien zum präklinischen Stadium der HE eignen.

Dennoch sollte die Testauswahl weiter optimiert werden. Die Ausweitung der Studie zu einer multizentrischen, multinationalen Studie zur Erhöhung der Probandenanzahl und somit auch zur Erhöhung der Aussagekraft der verschiedenen Testparameter ist erforderlich.

Darüber hinaus sollte in der weiteren Forschung der Beitrag der Motorik in den Anfangsstadien der Erkrankung Berücksichtigung finden. Motorik ist, wie oben beschrieben, ein Kern-Symptom der HE und das Verständnis über subklinische motorische Symptome im präklinischen Stadium ist für die Früherkennung unabdingbar.

Auf dem Gebiet der Chorea Huntington Forschung bestehen noch viele unbeantwortete Fragen. Mit den zu erhoffenden Fortschritten der therapeutischen Möglichkeiten in den nächsten Jahren oder Jahrzehnten wird die Prävention und Früherkennung der Erkrankung eine immer größere Bedeutung gewinnen.

Gegenwärtig gibt es keine kausale Heilung für die Huntington'sche- Erkrankung und die Pharmakotherapie beschränkt sich auf die symptomatische Behandlung von Bewegungsstörungen und psychischen Symptomen.

Eine vielversprechende Behandlung scheint zum aktuellen Zeitpunkt die Unterbindung der Produktion der mutierten HTT durch Verwendung von beispielsweise Antisense- Oligonukleotiden (ASOs) und RNAi zu sein (Kingwell, K. 2021).

Jede der verschiedenen Strategien hat jedoch spezifische Vor- und Nachteile. In Anbetracht des individuellen Verlaufs der Huntington'schen- Erkrankung kann möglicherweise die Unterdrückung der wiederholten Expansion das Fortschreiten der Krankheit stoppen oder verzögern.

Das Ziel muss sein, die Symptome zu erkennen - sei es mit neuropsychologischen oder motorischen Markern - und einer Behandlung zugänglich zu machen, bevor Beeinträchtigungen im Alltag auftreten. Denn sobald es Therapiemöglichkeiten der HE gibt, ist die Untersuchung des präklinischen Stadiums der HE nicht mehr nur von akademischem Interesse, sondern Grundstein der Therapieoptimierung für Betroffene.

Zusammenfassung

Mit Hilfe der vorliegenden Studie sollten messbare Parameter entwickelt werden, die im klinischen Alltag eine Unterscheidung von Patienten mit einer HE von Gesunden ermöglichen. Hierfür wurden zehn Patienten mit klinisch manifester Chorea Huntington mit einer altersgematchten Gruppe von zehn gesunden Kontrollprobanden verglichen. Zur Verifizierung der kognitiven Defizite wurden die Testbatterien CERAD-plus, der Farb-Wort-Interferenztest, der Symbol-Digit-Modality-Test, der Rey Figur Test, der Verbal Fluency Test und der Stop-Signal Test herangezogen.

Es zeigte sich, dass sich die neurokognitiven Fähigkeiten zwischen HE-Patienten und Gesunden signifikant unterscheiden, wobei die Patienten in den Testbatterien schlechter abschnitten. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass in den einzelnen Testbatterien nicht alle Subtests signifikante Unterschiede aufwiesen. Andere Studien zeigten darüber hinaus, dass sich die Ergebnisse der hier durchgeführten Tests auch zur Abgrenzung zwischen dem prämanifesten und dem manifesten Stadium eignen, was vor allem für den F-A-S und den SDMT nachgewiesen werden konnte.

Aufgrund dessen ist es denkbar anhand der gewonnenen Ergebnisse prognostische Biomarker zur Detektion der präklinischen HE zu entwickeln. Hierfür ist es jedoch notwendig die Befunde zum einen in einem größeren Studienkollektiv zu reevaluieren, um für die klinische Anwendung entsprechende Cut-off-Werte entwickeln zu können. Zum anderen muss geprüft werden, ob und inwieweit diese Parameter von anderen hier nicht erfassten Faktoren (z. B. Tageszeit, Alter, Geschlecht, physische Aktivität) beeinflusst werden.

Literatur

Memory Clinic - universitäre Altersmedizin.

- ADAM, O.R. & JANKOVIC, J. 2008. Symptomatic Treatment of Huntington Disease. *NeuroTherapeutics*, 5, 181-197.
- ALBIN, R. L. 1995. Selective neurodegeneration in Huntington's disease. *Ann Neurol*, 38, 835-6.
- ALBIN, R. L., REINER, A., ANDERSON, K. D., DURE, L. S. T., HANDELIN, B., BALFOUR, R., WHETSELL, W. O., JR., PENNEY, J. B. & YOUNG, A. B. 1992. Preferential loss of striato-external pallidal projection neurons in presymptomatic Huntington's disease. *Ann Neurol*, 31, 425-30.
- ALBIN, R. L. & TAGLE, D. A. 1995. Genetics and molecular biology of Huntington's disease. *Trends Neurosci*, 18, 11-4.
- AMBROSE, C. M., DUYAO, M. P., BARNES, G., BATES, G. P., LIN, C. S., SRINIDHI, J., BAXENDALE, S., HUMMERICH, H., LEHRACH, H., ALTHERR, M. & ET AL. 1994. Structure and expression of the Huntington's disease gene: evidence against simple inactivation due to an expanded CAG repeat. *Somat Cell Mol Genet*, 20, 27-38.
- ANDRÉ, V.M., CEPEDA, C., FISHER, Y.E., HUYNHM, M., BARDAKJIAN, N., SINGH, S., YANG, X.W. & LEVINE, M.S. 2011. Differential electrophysiological changes in striatal output neurons in Huntington's disease. *J Neurosci*, 31 (4), 1170-1182.
- ANDRESEN, J. M., GAYAN, J., CHERNY, S. S., BROCKLEBANK, D., ALKORTA-ARANBURU, G., ADDIS, E. A., GROUP, U. S.-V. C. R., CARDON, L. R., HOUSMAN, D. E. & WEXLER, N. S. 2007. Replication of twelve association studies for Huntington's disease residual age of onset in large Venezuelan kindreds. *J Med Genet*, 44, 44-50.
- ANDREW, S. E., GOLDBERG, Y. P., KREMER, B., TELENIOUS, H., THEILMANN, J., ADAM, S., STARR, E., SQUITIERI, F., LIN, B. & KALCHMAN, M. A. 1993. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. *Nat Genet*, 4, 398-403.
- ARNING, L., KRAUS, P. H., VALENTIN, S., SAFT, C., ANDRICH, J. & EPPLEN, J. T. 2005. NR2A and NR2B receptor gene variations modify age at onset in Huntington disease. *Neurogenetics*, 6, 25-8.
- ARRASATE, M., MITRA, S., SCHWEITZER, E. S., SEGAL, M. R. & FINKBEINER, S. 2004. Inclusion body formation reduces levels of mutant huntingtin and the risk of neuronal death. *Nature*, 431, 805-10.
- ARRASATE, M. & FINKBEINER, S. 2012. Protein aggregates in Huntington's disease. *Exp Neurol*. 238 (1), 1-11.
- AYLWARD, E. H., SPARKS, B. F., FIELD, K. M., YALLAPRAGADA, V., SHPRITZ, B. D., ROSENBLATT, A., BRANDT, J., GOURLEY, L. M., LIANG, K., ZHOU, H., MARGOLIS, R. L. & ROSS, C. A. 2004. Onset and rate of striatal atrophy in preclinical Huntington disease. *Neurology*, 63, 66-72.
- AZAMBUJA, M.J., HADDAD, M.S., RADANOVIC, M., BARBOSA, E.R. & MANSUR, L.L. 2007. Semantic, phonologic, and verb fluency in Huntington's disease. *Dement Neuropsychol*, 1 (4), 381-385.
- BAE, B.I., XU, H., IGARASHI, S., FUJIMURO, M., AGRAWAL, N., TAYA, Y., HAYWARD, S.D., MORAN, T.H., MONTELL, C., ROSS, C.A., SNYDER, S.H.

- & SAWA, A. 2005. p53 mediates cellular dysfunction and behavioral abnormalities in Huntington's disease. *Neuron*, 47 (1), 29-41.
- BAE, B.I., HARA, M.R., CASCIO, M.B., WELLINGTON, C.L., HAYDEN, M.R., ROSS, C.A., HA, H.C., LI, X.J., SNYDER, S.H. & SAWA, A. 2006. Mutant huntingtin: nuclear translocation and cytotoxicity mediated by GAPDH. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103 (9), 3405-3409.
- BAIG, S.S., STRONG, M. & QUARRELL, O.W. 2016. The global prevalence of Huntington's disease: a systematic review and discussion. *Neurodegener Dis Manag*, 6 (4), 331-343.
- BAQUET, Z.C., GORSKI, J.A. & JONES, K.R. 2004. Early striatal dendrite deficits followed by neuron loss with advanced age in the absence of anterograde cortical brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci*, 24 (17), 4250-4258.
- BÄUMLER, G. 1985. *Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop*, Verlag für Psychologie.
- BLANCATO, J.K., WOLFE, E.M. & SACKS, P.C. 2017. Preimplantation genetics and other reproductive options in Huntington disease. *Handb Clin Neurol*, 144, 107-111.
- BONNER-JACKSON, A., LONG, J.D., WESTERVELT, H., TREMONT, G., AYLWARD, E., PAULSEN, J.S. & PREDICT-HD INVESTIGATORS AND COORDINATORS OF THE HUNTINGTON STUDY GROUP. 2013. Cognitive reserve and brain reserve in prodromal Huntington's disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 19, 739-750.
- BONZANO, L., TaACCHINO, A., BRICHETTO, G., ROCCATAGLIATA, L., DESSIPYRIS, A., & FERACO, P. 2014. Upper limb motor rehabilitation impacts white matter microstructure in multiple sclerosis. *NeuroImage*, 90,107-116.
- BORTZ, J. & LIENERT, G. A. 2008. *kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung*, Berlin, Springer.
- BOUCHGHOUL, H., CLÉMENT, S.F., VAUTHIER, D., CAZENEUVE, C., NOEL, S., DOMMERGUES, M., HÉRON, D., NIZARD, J., GARGIULO, M. & DURR, A. 2016. Prenatal testing in Huntington disease: after the test, choices recommence. *Eur J Hum Genet*, 24 (11), 1535-1540.
- BOUTELL, J. M., WOOD, J. D., HARPER, P. S. & JONES, A. L. 1998. Huntingtin interacts with cystathionine beta-synthase. *Hum Mol Genet*, 7, 371-8.
- BÜNING, H. & TRENKLER, G. 1994. *Nichtparametrische statistische Methoden*, Berlin, Walter de Gruyter.
- BURKE, J. R., ENGHILD, J. J., MARTIN, M. E., JOU, Y. S., MYERS, R. M., ROSES, A. D., VANCE, J. M. & STRITTMATTER, W. J. 1996. Huntingtin and DRPLA proteins selectively interact with the enzyme GAPDH. *Nat Med*, 2, 347-50.
- CABANAS, M., BASSIL, F., MONS, N., GARRET, M. & CHO, Y.H. 2017. Changes in striatal activity and functional connectivity in a mouse model of Huntington's disease. *PLoS One*, 12 (9), e0184580.
- CÁFFARO ROVIRA, M. & SALOM CASTELL, M.M. 2017. [Huntington's Disease in Balearic Islands Population-Based Registry of Rare Diseases: Prevalence and Mortality during the Period 2010-2013. Spain]. *Rev Esp Salud Publica*, 91.
- CATTANEO, E., ZUCCATO, C. & TARTARI, M. 2005. Normal huntingtin function: an alternative approach to Huntington's disease. *Nat Rev Neurosci*, 6, 919-30.
- CHAMBERLAIN, S. R., FINEBERG, N. A., BLACKWELL, A. D., ROBBINS, T. W. & SAHAKIAN, B. J. 2006. Motor inhibition and cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *American Journal of Psychiatry*, 163 (7), 1282-1284.

- CHE, H. V., METZGER, S., PORTAL, E., DEYLE, C., RIESS, O. & NGUYEN, H. P. 2011. Localization of sequence variations in PGC-1 α influence their modifying effect in Huntington disease. *Mol Neurodegener*, 6, 1.
- CHOI, Y.S., LEE, B., CHO, H.Y., REYES, I.B., PU, X.A., SAIDO, T.C., HOYT, K.R. & OBRIETAN, K. 2009. CREB is a key regulator of striatal vulnerability in chemical and genetic models of Huntington's disease. *Neurobiol Dis*, 36 (2), 259-268.
- CIAROCHI JA, LIU J, CALHOUN V, JOHNSON H, MISIURA M, BOCKHOLT HJ, ESPINOZA FA, CAPRIHAN A, PLIS S, TURNER JA, PAULSEN JS; PREDICT-HD INVESTIGATORS AND COORDINATORS OF THE HUNTINGTON STUDY GROUP. 2018. High and Low Levels of an NTRK2-Driven Genetic Profile Affect Motor- and Cognition-Associated Frontal Gray Matter in Prodromal Huntington's Disease. *Brain Sci*, 8 (7).
- CLABOUGH, E. B. 2013. Huntington's disease: the past, present, and future search for disease modifiers. *Yale J Biol Med*, 86, 217-33.
- Cruickshank, T.M., Thompson, J.A., Domínguez, D.J.F., Reyes, A.P., Bynevelt, M., Georgiou-Karistianis, N., Barker, R.A., & Ziman, M.R. (2015). The effect of multidisciplinary rehabilitation on brain structure and cognition in Huntington's disease: an exploratory study. *Brain Behav*, 5(2), e00312.
- DAVIES, S. W., TURMAINE, M., COZENS, B. A., DIFIGLIA, M., SHARP, A. H., ROSS, C. A., SCHERZINGER, E., WANKER, E. E., MANGIARINI, L. & BATES, G. P. 1997. Formation of neuronal intranuclear inclusions underlies the neurological dysfunction in mice transgenic for the HD mutation. *Cell*, 90, 537-48.
- DENG, Y.P. & REINER, A. 2016. Cholinergic interneurons in the Q140 knockin mouse model of Huntington's disease: Reductions in dendritic branching and thalamostriatal input. *J Comp Neurol*, 524 (17), 3518-3529.
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HUMANGENETIK 2011. S2k- Leitlinie Humangenetische Diagnostik. AWMF online.
- DIFIGLIA, M., SAPP, E., CHASE, K., SCHWARZ, C., MELONI, A., YOUNG, C., MARTIN, E., VONSATTEL, J. P., CARRAWAY, R., REEVES, S. A. & ET AL. 1995. Huntingtin is a cytoplasmic protein associated with vesicles in human and rat brain neurons. *Neuron*, 14, 1075-81.
- DIFIGLIA, M., SAPP, E., CHASE, K. O., DAVIES, S. W., BATES, G. P., VONSATTEL, J. P. & ARONIN, N. 1997. Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain. *Science*, 277, 1990-3.
- DIPROSPERO, N. A., CHEN, E. Y., CHARLES, V., PLOMANN, M., KORDOWER, J. H. & TAGLE, D. A. 2004. Early changes in Huntington's disease patient brains involve alterations in cytoskeletal and synaptic elements. *J Neurocytol*, 33, 517-33.
- DUAYO, M., AMBROSE, C. M. & MYERS, R. H. 1993. Trinucleotide repeat length and age of onset in Huntington's disease. *Nature Genetica*, 4, 387-392.
- DUFF, K., PAULSEN, J. S., BEGLINGER, L. J., LANGBEHN, D. R., STOUT, J. C. & PREDICT, H. D. I. O. T. H. S. G. 2007. Psychiatric symptoms in Huntington's disease before diagnosis: the predict-HD study. *Biol Psychiatry*, 62, 1341-6.
- DURR, A., GARGIULO, M. & FEINGOLD, J. 2012. The presymptomatic phase of Huntington disease. *Rev Neurol (Paris)*, 168, 806-8.
- EDDY, C.M. & RICKARDS H.E. 2013. Impact of cognitive and behavioural changes on quality of life in Huntington's disease. *Basal Ganglia*, 3,123-126.
- EMERICH, D. F. & THANOS, C. G. 2006. Intracompartmental delivery of CNTF as therapy for Huntington's disease and retinitis pigmentosa. *Curr Gene Ther*, 6, 147-59.

- FABER, P. W., BARNES, G. T., SRINIDHI, J., CHEN, J., GUSELLA, J. F. & MACDONALD, M. E. 1998. Huntingtin interacts with a family of WW domain proteins. *Hum Mol Genet*, 7, 1463-74.
- FEKETE, R., DAVIDSON, A. & JANKOVIC, J. 2012. Clinical assessment of the effect of tetrabenazine on functional scales in huntington disease: a pilot open label study. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, 2.
- FELLOWS, R.P., DAHMEN, J., COOK, D. & SCHMITTER-EDGECOMBE, M. 2017. Multicomponent analysis of a digital Trail Making Test. *Clin Neuropsychol*, 31 (1), 154-167.
- FIELD, A. 2013. *Discovering Statistic using IBM SPSS STATISTICS* London, Sage.
- FOLSTEIN, M. F., FOLSTEIN, S. E. & MCHUGH, P. R. 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12, 189-98.
- FOLSTEIN, S. E. 1989. Huntington's disease: a disorder of families. *Maryland: The Johns Hopkins University Press*.
- FONTAINE, S.N., BAUER, S.P., LIN, X., POORFARAHNI, S. & YBE, J.A. 2012. Replacement of charged and polar residues in the coiled-coiled interface of huntingtin-interacting protein 1 (HIP1) causes aggregation and cell death. *FEBS Lett*, 586 (19), 3030-3036.
- GENENGER, A. 2010. Das neue Gendiagnostikgesetz. *Neue Juristische Wochenschrift*, 3, 113-117.
- GEORGIU-KARISTIANIS, N., FARROW, M., WILSON-CHING, M., CHURHCYARD, A., BRADSHAW, J.L., & SHEPPARD, D.M. 2012. Deficits in selective attention in symptomatic Huntington disease: assessment using an attentional blink paradigm. *Cogn Behav Neurol*, 25,1-6.
- GOMEZ-TORTOSA, E., MACDONALD, M. E., FRIEND, J. C., TAYLOR, S. A., WEILER, L. J., CUPPLES, L. A., SRINIDHI, J., GUSELLA, J. F., BIRD, E. D., VONSATTEL, J. P. & MYERS, R. H. 2001. Quantitative neuropathological changes in presymptomatic Huntington's disease. *Ann Neurol*, 49, 29-34.
- GONZALES, E.D., TANENHAUS, A.K., ZHANG, J., CHAFFEE, R.P. & YIN, J.C. 2016. Early-onset sleep defects in Drosophila models of Huntington's disease reflect alterations of PKA/CREB signaling. *Hum Mol Genet*, 25 (5), 837-852.
- GUSELLA, J. F. & MACDONALD, M. E. 1995. Huntington's disease. *Semin Cell Biol*, 6, 21-8.
- GUSELLA, J. F., MCNEIL, S., PERSICHETTI, F., SRINIDHI, J., NOVELLETTO, A., BIRD, E., FABER, P., VONSATTEL, J. P., MYERS, R. H. & MACDONALD, M. E. 1996. Huntington's disease. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 61, 615-26.
- GUSELLA, J. F., WEXLER, N. S. & CONNEALLY, P. M. 1983. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature*, 306, 234-238.
- GUTEKUNST, C., NORFLUS, F. & HERSCH, S. M. 2002. The neuropathology of Huntington's disease. *New York: Oxford University Press*, 251-275.
- HAGUE, S. M., KLAFFKE, S. & BANDMANN, O. 2005. Neurodegenerative disorders: Parkinson's disease and Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76, 1058-63.
- HARBO, H. F., FINSTERER, J., BAETS, J., VAN BROECKHOVEN, C., DI DONATO, S., FONTAINE, B., DE JONGHE, P., LOSSOS, A., LYNCH, T., MARIOTTI, C., SCHOLS, L., SPINAZZOLA, A., SZOLNOKI, Z., TABRIZI, S. J., TALLAKSEN, C., ZEVIANI, M., BURGUNDER, J. M., GASSER, T. & EFNS 2009. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: general issues, Huntington's disease, Parkinson's disease and dystonias. *Eur J Neurol*, 16, 777-85.

- HARJES, P. & WANKER, E. E. 2003. The hunt for huntingtin function: interaction partners tell many different stories. *Trends Biochem Sci*, 28, 425-33.
- HARRINGTON, D.L., SMITH, M.M., ZHANG, Y., CARLOZZI, N.E., PAULSEN, J.S. & PREDICT-HD INVESTIGATORS OF THE HUNTINGTON STUDY GROUP. 2012. Cognitive domains that predict time to diagnosis in prodromal Huntington disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83 (6), 612-619.
- HARRINGTON, D.L., LIU, D., SMITH, M.M., MILLS J.A., LONG, J.D., & AYLWARD, E.H. 2014. Neuroanatomical correlates of cognitive functioning in prodromal Huntington disease. *Brain Behav*, 4, 29-40.
- HARRISON, D.J., BUSSE, M., OOENSHAW, R., ROSSER, A.E., DUNNETT, S.B. & BROOKS, S.P. 2013. Exercise attenuates neuropathology and has greater benefit on cognitive than motor deficits in the R6/1 Huntington's disease mouse model. *Exp Neurol*, 248, 457-469.
- HART, E., MIDDELKOOP, H., JURGENS, C.K., WITJES-ANÉ, M.N. & ROOS, R.A. 2011. Seven-year clinical follow-up of premanifest carriers of Huntington's disease. *PLoS Curr*, 3, RRN1288.
- HART, E. P., MARINUS, J., BURGUNDER, J. M., BENTIVOGLIO, A. R., CRAUFURD, D., REILMANN, R., SAFT, C., ROOS, R. A. & NETWORK, R. I. O. T. E. H. S. D. 2013. Better global and cognitive functioning in choreatic versus hypokinetic-rigid Huntington's disease. *Mov Disord*, 28, 1142-5.
- HARTUNG, J., ELPELT, B. & KLÖSENER, K. H. 2005. *Statistik. Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik*, München, Oldenbourg.
- HEINSEN, H., RUB, U., BAUER, M., ULMAR, G., BETHKE, B., SCHULER, M., BOCKER, F., EISENMENGER, W., GOTZ, M., KORR, H. & SCHMITZ, C. 1999. Nerve cell loss in the thalamic mediodorsal nucleus in Huntington's disease. *Acta Neuropathol*, 97, 613-22.
- HEYMAN, A., PETERSON, B., FILLENBAUM, G. & PIEPER, C. 1997. Predictors of time to institutionalization of patients with Alzheimer's disease: the CERAD experience, part XVII. *Neurology*, 48, 1304-9.
- HINZEN, W., ROSSELLÓ, J., MOREY, C., CAMARA, E., GARCIA-GORRO, C., SALVADOR, R. & DE DIEGO-BALAGUER, R. 2018. A systematic linguistic profile of spontaneous narrative speech in pre-symptomatic and early stage Huntington's disease. *Cortex*, 100, 71-83.
- HO, A., SAHAKIAN, B., BROWN, R., BARKER, R., HODGES, J. & ANE, M.N. (2003). Profile of cognitive progression in early Huntington's disease. *Neurology*, 61, 1702-1706.
- HOLBERT, S., DENGHIEN, I., KIECHLE, T., ROSENBLATT, A., WELLINGTON, C., HAYDEN, M. R., MARGOLIS, R. L., ROSS, C. A., DAUSSET, J., FERRANTE, R. J. & NERI, C. 2001. The Gln-Ala repeat transcriptional activator CA150 interacts with huntingtin: neuropathologic and genetic evidence for a role in Huntington's disease pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98, 1811-6.
- HÖDL, A.K. & BONELLI, R.M. 2005. Chorea Huntington - Ätiologie, Klinik und Therapie. *Psychiatrie & Psychotherapie*, 1/1, 9-15.
- HÖDL, A.K., HÖDL, E., OTTI, D.V., HERRANHOF, B., ILLE, R. & BONELLI, R.M. 2008. Ideomotor limb apraxia in Huntington's disease: a case-control study. *J Neurol*, 255 (3), 331-339.
- HOPS, F., GUTIÉRREZ-ÁNGEL, S., SCHAEFER, M.H., COX, J., MEISSNER, F., HIPPEL, M.S., HARTL, F.U., KLEIN, R., DUDANOVA, I. & MANN, M. 2017. Spatiotemporal Proteomic Profiling of Huntington's Disease Inclusions Reveals Widespread Loss of Protein Function. *Cell Rep*, 21 (8), 2291-2303.

- HUNTINGTON'S DISEASE COLLABORATIVE RESEARCH GROUP. 1993. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*, 72, 971-987.
- INTERNATIONAL HUNTINGTON ASSOCIATION & THE WORLD FEDERATION OF NEUROLOGY 1994. International Huntington Association and the World Federation of Neurology Research Group on Huntington's Chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *J Med Genet*, 31, 555-9.
- ISAACS, B. & KENNIE, A. T. 1973. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry*, 123, 467-70.
- JACOBS, M., HART, E.P., VAN ZWET, E.W., BENTIVOGLIO, A.R., BURGUNDER, J.M., CRAUFURD, D., REILMANN, R., SAFT, C., ROOS, R.A. & REGISTRY INVESTIGATORS OF THE EUROPEAN HUNTINGTON'S DISEASE NETWORK. 2016. Progression of motor subtypes in Huntington's disease: a 6-year follow-up study. *J Neurol*, 263 (10), 2080-2085.
- JAREM, D.A. & DELANEY, S. 2011. Premutation huntingtin allele adopts a non-B conformation and contains a hot spot for DNA damage. *Biochem Biophys Res Commun*, 416 (1-2), 146-152.
- JENKINS, B. G., ROSAS, H. D., CHEN, Y. C., MAKABE, T., MYERS, R., MACDONALD, M., ROSEN, B. R., BEAL, M. F. & KOROSHETZ, W. J. 1998. ¹H NMR spectroscopy studies of Huntington's disease: correlations with CAG repeat numbers. *Neurology*, 50, 1357-65.
- JOHNSON, S. A., STOUT, J. C., SOLOMON, A. C., LANGBEHN, D. R., AYLWARD, E. H., CRUCE, C. B., ROSS, C. A., NANCE, M., KAYSON, E., JULIAN-BAROS, E., HAYDEN, M. R., KIEBURTZ, K., GUTTMAN, M., OAKES, D., SHOULSON, I., BEGLINGER, L., DUFF, K., PENZINER, E., PAULSEN, J. S. & PREDICT, H. D. I. O. T. H. S. G. 2007. Beyond disgust: impaired recognition of negative emotions prior to diagnosis in Huntington's disease. *Brain*, 130, 1732-44.
- KALCHMAN, M. A., KOIDE, H. B., MCCUTCHEON, K., GRAHAM, R. K., NICHOL, K., NISHIYAMA, K., KAZEMI-ESFARJANI, P., LYNN, F. C., WELLINGTON, C., METZLER, M., GOLDBERG, Y. P., KANAZAWA, I., GIETZ, R. D. & HAYDEN, M. R. 1997. HIP1, a human homologue of *S. cerevisiae* Sla2p, interacts with membrane-associated huntingtin in the brain. *Nat Genet*, 16, 44-53.
- KALTENBACH, L. S., ROMERO, E., BECKLIN, R. R., CHETTIER, R., BELL, R., PHANSALKAR, A., STRAND, A., TORCASSI, C., SAVAGE, J., HURLBURT, A., CHA, G. H., UKANI, L., CHEPANOSKE, C. L., ZHEN, Y., SAHASRABUDHE, S., OLSON, J., KURSCHNER, C., ELLERBY, L. M., PELTIER, J. M., BOTAS, J. & HUGHES, R. E. 2007. Huntingtin interacting proteins are genetic modifiers of neurodegeneration. *PLoS Genet*, 3, e82.
- KAPLAN, GOODGLASS & WEINTRAUB 1978. The Boston Naming Test. *Lea & Febiger*.
- KIM, H., KIM, J.H., POSSIN, K.L., WINER, J., GESCHWIND, M.D., XU, D. & HESS, C.P. 2017. Surface-based morphometry reveals caudate subnuclear structural damage in patients with premotor Huntington disease. *Brain Imaging Behav*, 11 (5), 1365-1372.
- KINGWELL, K. 2021. Double setback for ASO trials in Huntington disease. *Nat Rev Drug Discov*.
- KIPPS, C. M., DUGGINS, A. J., MAHANT, N., GOMES, L., ASHBURNER, J. & MCCUSKER, E. A. 2005. Progression of structural neuropathology in preclinical Huntington's disease: a tensor based morphometry study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76, 650-5.

- KLOOS, A.D., KEGELMEYER, D.A., FRITZ, N.E., DALEY, A.M., YOUNG, G.S. & KOSTYK, S.K. 2017. Cognitive Dysfunction Contributes to Mobility Impairments in Huntington's Disease. *J Huntingtons Dis*, 6 (4), 363-370.
- KLUCKEN J, K. Z., WINKLER J. M 2004. *Huntington und andere seltene Basalganglienerkrankungen*, Winkler, Ludolph. Neurodegenerative Erkrankungen des Alters. Thieme Verlag.
- KOSHY, B. T. & ZOGHBI, H. Y. 1997. The CAG/polyglutamine tract diseases: gene products and molecular pathogenesis. *Brain Pathol*, 7, 927-42.
- KRAUSS, S., GRIESCHE, N., JASTRZEBSKA, E., CHEN, C., RUTSCHOW, D., ACHMULLER, C., DORN, S., BOESCH, S. M., LALOWSKI, M., WANKER, E., SCHNEIDER, R. & SCHWEIGER, S. 2013. Translation of HTT mRNA with expanded CAG repeats is regulated by the MID1-PP2A protein complex. *Nat Commun*, 4, 1511.
- KREMER, B., GOLDBERG, P., ANDREW, S. E., THEILMANN, J. & TELENUS, H. 1994. A worldwide study of the Huntington's disease mutation. The sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. *The New England Journal of Medicine*, 330, 1401-1406.
- KÜHN, S., GLEICH, T., LORENZ, R., LINDENBERGER, U., & GALLINAT, J. 2014. Playing Super Mario induces structural brain plasticity: gray matter changes resulting from training with a commercial video game. *Mol Psychiatry*, 19, 265-271.
- LANDWEHRMEYER, G. B., MCNEIL, S. M., DURE, L. S. T., GE, P., AIZAWA, H., HUANG, Q., AMBROSE, C. M., DUYAO, M. P., BIRD, E. D., BONILLA, E. & ET AL. 1995. Huntington's disease gene: regional and cellular expression in brain of normal and affected individuals. *Ann Neurol*, 37, 218-30.
- LANGE, H. W. 2002. Morbus Huntington- Klinik, Diagnose und Therapie. *psycho* 28, 479-486.
- LA SPADA, A.R. & MORRISON, R.S. 2005. The power of the dark side: Huntington's disease protein and p53 form a deadly alliance. *Neuron*, 47 (1), 1-3.
- LEE, J. M., RAMOS, E. M., LEE, J. H., GILLIS, T., MYSORE, J. S., HAYDEN, M. R., WARBY, S. C., MORRISON, P., NANCE, M., ROSS, C. A., MARGOLIS, R. L., SQUITIERI, F., OROBELLO, S., DI DONATO, S., GOMEZ-TORTOSA, E., AYUSO, C., SUCHOWERSKY, O., TRENT, R. J., MCCUSKER, E., NOVELLETTO, A., FRONTALI, M., JONES, R., ASHIZAWA, T., FRANK, S., SAINT-HILAIRE, M. H., HERSCH, S. M., ROSAS, H. D., LUCENTE, D., HARRISON, M. B., ZANKO, A., ABRAMSON, R. K., MARDER, K., SEQUEIROS, J., PAULSEN, J. S., GROUP, P.-H. S. O. T. H. S., LANDWEHRMEYER, G. B., NETWORK, R. S. O. T. E. H. S. D., MYERS, R. H., GROUP, H.-M. S., MACDONALD, M. E., GUSELLA, J. F. & HSG, C. S. O. T. 2012. CAG repeat expansion in Huntington disease determines age at onset in a fully dominant fashion. *Neurology*, 78, 690-5.
- LI, X., WANG, C. E., HUANG, S., XU, X., LI, X. J., LI, H. & LI, S. 2010. Inhibiting the ubiquitin-proteasome system leads to preferential accumulation of toxic N-terminal mutant huntingtin fragments. *Hum Mol Genet*, 19, 2445-55.
- LIJFFIJT, M., KENEMANS, J. L., VERBATEN, M. N. & VAN ENGELAND, H. 2005. A meta-analytic review of stopping performance in attention-deficit/hyperactivity disorder: deficient inhibitory motor control? *Journal of Abnormal Psychology*, 114 (2), 216-222.
- LIOT, G., ZALA, D., PLA, P., MOTTET, G., PIEL, M. & SAUDOU, F. 2013. Mutant Huntingtin alters retrograde transport of TrkB receptors in striatal dendrites. *J Neurosci*, 33 (15), 6298-6309.

- LIU, K.Y., SHYU, Y.C., BARBARO, B.A., LIN, Y.T., CHERN, Y., THOMPSON, L.M., JAMES SHEN, C.K. & MARSH, J.L. 2015. Disruption of the nuclear membrane by perinuclear inclusions of mutant huntingtin causes cell-cycle re-entry and striatal cell death in mouse and cell models of Huntington's disease. *Hum Mol Genet*, 24 (6), 1602-1616.
- LOGAN, G. D. & COWAN, W. B. 1984. On the ability to inhibit thought and action: a theory of an act of control. *Psychological Review*, 91(3), 295-327.
- LOGAN, G. D., COWAN, W. B. & DAVIS, K. A. 1984. On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 10, 276-91.
- LOOI, J.C., RAJAGOPALAN, P., WALTERFANG, M., MADSEN, S.K., THOMPSON, P.M., MACFARLANE, M.D., CHING, C., CHUA, P. & VELAKOULIS, D. 2012. Differential putaminal morphology in Huntington's disease, frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Aust N Z J Psychiatry*, 46 (12), 1145-1158.
- LOPÉZ-SENDÓN, J.L., ROYUELA, A., TRIGO, P., ORTH, M., LANGE, H., & REILMANN, R. 2011. What is the impact of education on Huntington's disease? *Mov Disord*, 26, 1489-1495.
- MA, Q., YANG, J., LI, T., MILNER, T.A. & HEMPSTEAD, B.L. 2015. Selective reduction of striatal mature BDNF without induction of proBDNF in the zQ175 mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol Dis*, 82, 466-477.
- MACMILLAN, J. C., SNELL, R. G., TYLER, A., HOULIHAN, G. D., FENTON, I., CHEADLE, J. P., LAZAROU, L. P., SHAW, D. J. & HARPER, P. S. 1993. Molecular analysis and clinical correlations of the Huntington's disease mutation. *Lancet*, 342, 954-8.
- MAJUMDER, P., RAYCHAUDHURI, S., CHATTOPADHYAY, B. & BHATTACHARYYA, N. P. 2007. Increased caspase-2, calpain activations and decreased mitochondrial complex II activity in cells expressing exogenous huntingtin exon 1 containing CAG repeat in the pathogenic range. *Cell Mol Neurobiol*, 27, 1127-45.
- MALEK, A., HEKMATI, I., AMIRI, S., PIRZADEH, J. & GHOLIZADEH, H. 2013. *Arch Iran Med*, 16 (7), 380-384.
- MCCUSKER, E.A. & LOY, C.T. 2017. Huntington Disease: The Complexities of Making and Disclosing a Clinical Diagnosis After Premanifest Genetic Testing. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, 7, 467.
- MEIERKORD, H., PFEIFFER, L. & LUDOLPH, A. 1994. [New knowledge of the etiology and pathogenesis of Huntington chorea]. *Nervenarzt*, 65, 519-26.
- MEINECKE, U., KOSINSKI, C., ZERRES, K., & MAIO, G. 2003. Psychiatrische und ethische Aspekte genetischer Diagnostik am Beispiel der Chorea Huntington. *Nervenarzt*, 74, 413-419.
- MENALLED, L. B., SISON, J. D., DRAGATIS, I., ZEITLIN, S. & CHESSELET, M. F. 2003. Time course of early motor and neuropathological anomalies in a knock-in mouse model of Huntington's disease with 140 CAG repeats. *J Comp Neurol*, 465, 11-26.
- METZGER, S., RONG, J., NGUYEN, H. P., CAPE, A., TOMIUK, J., SOEHN, A. S., PROPPING, P., FREUDENBERG-HUA, Y., FREUDENBERG, J., TONG, L., LI, S. H., LI, X. J. & RIESS, O. 2008. Huntingtin-associated protein-1 is a modifier of the age-at-onset of Huntington's disease. *Hum Mol Genet*, 17, 1137-46.
- MIZUNO, H., SHIBAYAMA, H., TANAKA, F., DOYU, M., SOBUE, G., IWATA, H., KOBAYASHI, H., YAMADA, K., IWAI, K., TAKEUCHI, T., HASHIMOTO, N., ISHIHARA, R., IBUKI, Y., OGASAWARA, S. & OZEKI, M. 2000. An autopsy case with clinically and molecular genetically diagnosed Huntington's disease

- with only minimal non-specific neuropathological findings. *Clin Neuropathol*, 19, 94-103.
- MOHS, R. C., KIM, Y., JOHNS, C. A., DUNN, D. D. & DAVIS, K. L. 1986. Assessing changes in Alzheimer's disease: Memory and language. *Neurology*, 34, 939-944.
- MORRIS, J. C., HEYMAN, A., MOHS, R. C., HUGHES, J. P., VAN BELLE, G., FILLENBAUM, G., MELLITS, E. D. & CLARK, C. 1989. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 39, 1159-65.
- MORRIS, J. C., MOHS, R. C., ROGERS, H., FILLENBAUM, G. & HEYMAN, A. 1988. Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacol Bull*, 24, 641-52.
- MOSER, A.D., EPPING, E., ESPE-PFEIFER, P., MARTIN, E., ZHORNE, L., MATHEWS, K., NANCE, M., HUDGELL, D., QUARRELL, O. & NOPOULOS, P. 2017. A survey-based study identifies common but unrecognized symptoms in a large series of juvenile Huntington's disease. *Neurodegener Dis Manag*, 7 (5), 307-315.
- MUSSO, M., WESTERVELT, H.J., LONG, J.D., MORGAN, E., WOODS, S.P., SMITH, M.M., LU, W., PAULSEN, J.S. & PREDICT-HD INVESTIGATORS OF THE HUNTINGTON STUDY GROUP. 2015. Intra-individual Variability in Prodromal Huntington Disease and Its Relationship to Genetic Burden. *J Int Neuropsychol Soc*, 21 (1), 8-21.
- MYERS, R. H., VONSATTEL, J. P., PASKEVICH, P. A., KIELY, D. K., STEVENS, T. J., CUPPLES, L. A., RICHARDSON, E. P., JR. & BIRD, E. D. 1991. Decreased neuronal and increased oligodendroglial densities in Huntington's disease caudate nucleus. *J Neuropathol Exp Neurol*, 50, 729-42.
- NGYEN, H.P. 2013. Morbus Huntington und Huntington-ähnliche Erkrankungen. *medgen*, 25, 221-227.
- NICCOLINI, F., HAIDER, S., REIS MAEQUES, T., MUHLERT, N., TZIORTZI, A.C., SEARLE, G.E., NATESAN, S., PICCINI, P., KAPUR, S., RABINER, E.A., GUNN, R.N., TABRIZI, S.J. & POLITIS, M. 2015. Altered PDE10A expression detectable early before symptomatic onset in Huntington's disease. *Brain*, 138 (Pt 10), 3016-3029.
- NOPOULOS, P.C. 2016. Huntington disease: a single-gene degenerative disorder of the striatum. *Dialogues Clin Neurosci*, 18 (1), 91-98.
- NOPOULOS, P. C., AYLWARD, E. H., ROSS, C. A., MILLS, J. A., LANGBEHN, D. R., JOHNSON, H. J., MAGNOTTA, V. A., PIERSON, R. K., BEGLINGER, L. J., NANCE, M. A., BARKER, R. A., PAULSEN, J. S., INVESTIGATORS, P.-H. & COORDINATORS OF THE HUNTINGTON STUDY, G. 2011. Smaller intracranial volume in prodromal Huntington's disease: evidence for abnormal neurodevelopment. *Brain*, 134, 137-42.
- ORR, H. T. & ZOGHBI, H. Y. 2007. Trinucleotide repeat disorders. *Annu Rev Neurosci*, 30, 575-621.
- O'ROURKE, J.J., BEGLINGER, L.J., SMITH, M.M., MILLS, J., MOSER, D.J., ROWE, K.C., LANGBEHN, D.R., DUFF, K., STOUT, J.C., HARRINGTON, D.L., CARLOZZI, N. & PAULSEN, J.S. 2011. The Trail Making Test in prodromal Huntington disease: contributions of disease progression to test performance. *J Clin Exp Neuropsychol*, 33 (5), 567-579.
- OSTERRIETH, P. A. 1944. Filetest de copie d'une figure complex: Contribution a l'etude de la perception et de la memoire [The test of copying a complex figure:

- A contribution to the study of perception and memory]. *Archives de Psychologie*, 30, 286-356.
- PADOWSKI, J.M., WEAVER, K.E., RICHARDS, T.L., LAURINO, M.Y., SAMII, A., AYLWARD, E.H. & CONLEY, K.E. 2014. Neurochemical correlates of caudate atrophy in Huntington's disease. *Mov Disord*, 29 (3), 327-335.
- PALMER, C.E., LANGBEHN, D., TABRIZI, S.J., & PAPOUTSI, M. 2018. Test-Retest Reliability of Measures Commonly Used to Measure Striatal Dysfunction across Multiple Testing Sessions: A Longitudinal Study. *Front Psychol*, 8, 2363.
- PANEGYRES, P. K. & GOH, J. G. 2011. The neurology and natural history of patients with indeterminate CAG repeat length mutations of the Huntington disease gene. *J Neurol Sci*, 301, 14-20.
- PAULSEN, J.S. 2011. Cognitive impairment in Huntington disease: diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 11(5), 474-483.
- PAULSEN, J. S., ZIMBELMAN, J. L., HINTON, S. C., LANGBEHN, D. R., LEVERONI, C. L., BENJAMIN, M. L., REYNOLDS, N. C. & RAO, S. M. 2004. fMRI biomarker of early neuronal dysfunction in presymptomatic Huntington's Disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, 25, 1715-21.
- PAULSEN, J. S., LANGBEHN, D. R., STOUT, J. C., AYLWARD, E., ROSS, C. A., NANCE, M., GUTTMAN, M., JOHNSON, S., MACDONALD, M., BEGLINGER, L. J., DUFF, K., KAYSON, E., BIGLAN, K., SHOULSON, I., OAKES, D., HAYDEN, M., PREDICT, H. D. I. & COORDINATORS OF THE HUNTINGTON STUDY, G. 2008. Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the Predict-HD study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79, 874-80.
- PAULSEN, J.S., LONG, J.D., ROSS, C.A., HARRINGTON, D.L., ERWIN, C.J., WILLIAMS, J.K., WESTERVELT, H.J., JOHNSON, H.J., AYLWARD, E.H., ZHANG, Y., BOCKHOLT, H.J., BARKER, R.A. & PREDICT-HD INVESTIGATORS AND COORDINATORS OF THE HUNTINGTON STUDY GROUP. 2014. Prediction of manifest Huntington's disease with clinical and imaging measures: a prospective observational study. *Lancet Neurol*, 13 (12), 1193-1201.
- Piira, A., Van Walsem, M.R., Mikalsen, G., Nilsen, K.H., Knutsen, S., & Frich, J.C. (2013). Effects of a one year intensive multidisciplinary rehabilitation program for Patients with Huntington's disease: a prospective intervention study. *PLoS Curr*, 5, 1-18.
- PURDON, S. E., MOHR, E., ILIVITSKY, V. & JONES, B. D. W. 1994. Huntington's disease: pathogenesis, diagnosis and treatment. Review. *Psychiatric Neuroscience*, 19, 359-367.
- QIN, Z. H. & GU, Z. L. 2004. Huntingtin processing in pathogenesis of Huntington disease. *Acta Pharmacol Sin*, 25, 1243-9.
- RANEN, N. G., STINE, O. C., ABBOTT, M. H., SHERR, M., CODORI, A. M., FRANZ, M. L., CHAO, N. I., CHUNG, A. S., PLEASANT, N., CALLAHAN, C. & ET AL. 1995. Anticipation and instability of IT-15 (CAG)_n repeats in parent-offspring pairs with Huntington disease. *Am J Hum Genet*, 57, 593-602.
- RATOVITSKI, T., GUCEK, M., JIANG, H., CHIGHLADZE, E., WALDRON, E., D'AMBOLA, J., HOU, Z., LIANG, Y., POIRIER, M. A., HIRSCHHORN, R. R., GRAHAM, R., HAYDEN, M. R., COLE, R. N. & ROSS, C. A. 2009. Mutant huntingtin N-terminal fragments of specific size mediate aggregation and toxicity in neuronal cells. *J Biol Chem*, 284, 10855-67.
- RAWLINS, M.D., WEXLER, N.S., WEXLER, A.R., TABRIZI, S.J., DOUGLAS, I., EVANS, S.J. & SMEETH, L. 2016. The Prevalence of Huntington's Disease. *Neuroepidemiology*, 46 (2), 144-153.
- READ, A. P. 1993. Huntington's disease: testing the test. *Nature Genetics*, 4, 329-330.

- REINER, A., ALBIN, A. L., ANDERSON, K. D., D'AMATO, C. J., PENNEY, J. B. & YOUNG, A. B. 1988. Differential loss of striatal projection neurons in Huntington disease. *Neurobiology*, 85, 5733-5737.
- REINER, A., DRAGATIS, I. & DIETRICH, P. 2011. Genetics and neuropathology of Huntington's disease. *Int Rev Neurobiol*, 98, 325-372.
- REY, A. 1941. L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique.(Les problems.). *Archives de Psychologie*, 28, 215-285.
- RIGAMONTI, D., BAUER, J. H., DE-FRAJA, C., CONTI, L., SIPIONE, S., SCIORATI, C., CLEMENTI, E., HACKAM, A., HAYDEN, M. R., LI, Y., COOPER, J. K., ROSS, C. A., GOVONI, S., VINCENZ, C. & CATTANEO, E. 2000. Wild-type huntingtin protects from apoptosis upstream of caspase-3. *J Neurosci*, 20, 3705-13.
- ROBINS WAHLIN, T.B., LUSZCZ, M.A., WAHLIN, Å. & BYRNE, G.J. 2015. Non-Verbal and Verbal Fluency in Prodromal Huntington's Disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 5 (3), 517-529.
- ROOS, RA. 2010. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis*, 5, 40.
- ROSAS, H. D., LIU, A. K., HERSCH, S., GLESSNER, M., FERRANTE, R. J., SALAT, D. H., VAN DER KOUWE, A., JENKINS, B. G., DALE, A. M. & FISCHL, B. 2002. Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology*, 58, 695-701.
- ROSCIC, A., BALDO, B., CROCHEMORE, C., MARCELLIN, D. & PAGANETTI, P. 2011. Induction of autophagy with catalytic mTOR inhibitors reduces huntingtin aggregates in a neuronal cell model. *J Neurochem*, 119, 398-407.
- ROSEN, W. G., MOHS, R. C. & DAVIS, K. L. 1984. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 141, 1356-64.
- ROSENBLATT, A., BRINKMAN, R. R., LIANG, K. Y., ALMQVIST, E. W., MARGOLIS, R. L., HUANG, C. Y., SHERR, M., FRANZ, M. L., ABBOTT, M. H., HAYDEN, M. R. & ROSS, C. A. 2001. Familial influence on age of onset among siblings with Huntington disease. *Am J Med Genet*, 105, 399-403.
- ROSS, C. A., AYLWARD, E. H., WILD, E. J., LANGBEHN, D. R., LONG, J. D., WARNER, J. H., SCAHILL, R. I., LEAVITT, B. R., STOUT, J. C., PAULSEN, J. S., REILMANN, R., UNSCHULD, P. G., WEXLER, A., MARGOLIS, R. L. & TABRIZI, S. J. 2014. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nat Rev Neurol*, 10, 204-16.
- ROTHLIND, J. C., BYLSMA, F. W., PEYSER, C., FOLSTEIN, S. E. & BRANDT, J. 1993. Cognitive and motor correlates of everyday functioning in early Huntington's disease. *J Nerv Ment Dis*, 181, 194-9.
- RUBINSTEIN, J. L. 2003. Molecular biology of Huntington's disease (HD) and HD- like disorders. *California: Academic Press* 365-377.
- RUSZ, J., SAFT, C., SCHLEGEL, U., HOFFMAN, R. & SKODDA, S. 2014. Phonatory dysfunction as a preclinical symptom of Huntington disease. *PLoS One*, 9 (11), e113412.
- SAFT, C., EPPLIN, J. T., WIECZOREK, S., LANDWEHRMEYER, G. B., ROOS, R. A., DE YEBENES, J. G., DOSE, M., TABRIZI, S. J., CRAUFURD, D., NETWORK, R. I. O. T. E. H. S. D. & ARNING, L. 2011. NMDA receptor gene variations as modifiers in Huntington disease: a replication study. *PLoS Curr*, 3, RRN1247.
- SCAHILL, R.I., HOBBS, N.Z., SAY, M.J., BECHTEL, N., HENLEY, S.M., & HYARE, H. 2013. Clinical impairment in premanifest and early Huntington's disease is associated with regionally specific atrophy. *Hum Brain Mapp*, 34, 519-529.
- SCARPINA, F. & TAGINI, S. 2017. The Stroop Color and Word Test. *Front Psychol*, 8, 557.

- SHARP, A. H., LOEV, S. J., SCHILLING, G., LI, S. H., LI, X. J., BAO, J., WAGSTER, M. V., KOTZUK, J. A., STEINER, J. P., LO, A. & ET AL. 1995. Widespread expression of Huntington's disease gene (IT15) protein product. *Neuron*, 14, 1065-74.
- SHIN, M. S., PARK, S. Y., PARK, S. R., SEOL, S. H. & KWON, J. S. 2006. Clinical and empirical applications of the Rey-Osterrieth Complex Figure Test. *Nat Protoc*, 1, 892-9.
- SIERADZAN, K. A. & MANN, D. M. 2001. The selective vulnerability of nerve cells in Huntington's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 27, 1-21.
- SNEEL, R. G., MACMILLAN, J. C., CHEADLE, J. P., FENTON, I., LAZAROU, L. P., DAVIES, P., MACDONALD, M. E., GUSELLA, J. F., HARPER, P. S. & SHAW, D. J. 1993. Relationship between trinucleotide repeat expansion and phenotypic variation in Huntington's disease. *Nat Genet*, 4.
- SPREEN, O. & BENTON, A. L. 1977. Neurosensory Center Comprehensive Examination for Aphasia (NCCEA). *Neuropsychology Laboratory*.
- STANSFIELD, K.H., BICHELL, T.J., BOWMAN, A.B. & GUILARTE, T.R. 2014. BDNF and Huntingtin protein modifications by manganese: implications for striatal medium spiny neuron pathology in manganese neurotoxicity. *J Neurochem*, 131 (5), 655-666.
- STEFFAN, J. S., KAZANTSEV, A., SPASIC-BOSKOVIC, O., GREENWALD, M., ZHU, Y. Z., GOHLER, H., WANKER, E. E., BATES, G. P., HOUSMAN, D. E. & THOMPSON, L. M. 2000. The Huntington's disease protein interacts with p53 and CREB-binding protein and represses transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 6763-8.
- STEINKE, V., RAHNER, N., MIDDEL, A. & SCHRÄER, A. 2009. Präimplantationsdiagnostik. *Verlag Karl Alber*, 10.
- STOUT, J. C., PAULSEN, J. S., QUELLER, S., SOLOMON, A. C., WHITLOCK, K. B., CAMPBELL, J. C., CARLOZZI, N., DUFF, K., BEGLINGER, L. J., LANGBEHN, D. R., JOHNSON, S. A., BIGLAN, K. M. & AYLWARD, E. H. 2011. Neurocognitive signs in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology*, 25, 1-14.
- STOUT, J.C., JONES, R., LABUSCHAGNE, I., O'REGAN, A.M., SAY, M.J., & DUMAS, E.M. (2012). Evaluation of longitudinal 12 and 24 month cognitive outcomes in premanifest and early Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83, 687-694.
- STRONG, T. V., TAGLE, D. A., VALDES, J. M., ELMER, L. W., BOEHM, K., SWAROOP, M., KAATZ, K. W., COLLINS, F. S. & ALBIN, R. L. 1993. Widespread expression of the human and rat Huntington's disease gene in brain and nonneural tissues. *Nat Genet*, 5, 259-65.
- STROOP, J. R. 1935. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 18, 643-662.
- TABRIZI, S. J., LANGBEHN, D. R., LEAVITT, B. R., ROOS, R. A., DURR, A., CRAUFURD, D., KENNARD, C., HICKS, S. L., FOX, N. C., SCAHILL, R. I., BOROWSKY, B., TOBIN, A. J., ROSAS, H. D., JOHNSON, H., REILMANN, R., LANDWEHRMEYER, B., STOUT, J. C. & INVESTIGATORS, T.-H. 2009. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol*, 8, 791-801.
- TAHERZADEH-FARD, E., SAFT, C., AKKAD, D. A., WIECZOREK, S., HAGHIKIA, A., CHAN, A., EPPLIN, J. T. & ARNING, L. 2011. PGC-1alpha downstream transcription factors NRF-1 and TFAM are genetic modifiers of Huntington disease. *Mol Neurodegener*, 6, 32.

- TAHERZADEH-FARD, E., SAFT, C., WIECZOREK, S., EPPLEN, J. T. & ARNING, L. 2010. Age at onset in Huntington's disease: replication study on the associations of ADORA2A, HAP1 and OGG1. *Neurogenetics*, 11, 435-9.
- TANG, T.S., CHEN, X., LIU, J. & BEZPROZVANNY, I. 2007. Dopaminergic signaling and striatal neurodegeneration in Huntington's disease. *J Neurosci*, 27 (30), 7899-7910.
- TELENIUS, H., ALMQVIST, E., KREMER, B., SPENCE, N., SQUITIERI, F., NICHOL, K., GRANDELL, U., STARR, E., BENJAMIN, C., CASTALDO, I. & ET AL. 1995. Somatic mosaicism in sperm is associated with intergenerational (CAG)_n changes in Huntington disease. *Hum Mol Genet*, 4, 189-95.
- THE HUNTINGTON DISEASE COLLABORATIVE RESEARCH GROUP 1993. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosome. *Cell*, 72, 971-983.
- THOMPSON, J.A., CRUICKSHANK, T.M., PENAILILLO, L.E., LEE, J.W., NEWTON, R.U., & BARKER, R.A. 2013. The effects of multidisciplinary rehabilitation in patients with early-to- middle-stage Huntington's disease: a pilot study. *Eur J Neurol*, 20, 1325-1329.
- TIAN, Q., AN, Y., RESNICK, S.M. & STUDENSKI, S. 2017. The relative temporal sequence of decline in mobility and cognition among initially unimpaired older adults: Results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Age Ageing*, 46 (3), 445-451.
- TODOROV, T., TODOROVA, A., GEORGIEVA, B. & MITEV, V. 2010. A Unified Rapid PCR Method for Detection of Normal and Expanded Trinucleotide Alleles of CAG Repeats in Huntington Chorea and CGG Repeats in Fragile X Syndrome. *Mol Biotechnol*, 45, 150-154.
- TOST, H., SCHMITT, A., BRASSEN, S., WENDT C.S. & BRAUS, D.F. 2004. Neuropsychiatrische Aspekte der Chorea Huntington. *Nervenarzt*, 75, 258-266.
- TREMBATH, M. K., HORTON, Z. A., TIPPETT, L., HOGG, V., COLLINS, V. R., CHURCHYARD, A., VELAKOULIS, D., ROXBURGH, R. & DELATYCKI, M. B. 2010. A retrospective study of the impact of lifestyle on age at onset of Huntington disease. *Mov Disord*, 25, 1444-50.
- TSVETKOV, A. S., MILLER, J., ARRASATE, M., WONG, J. S., PLEISS, M. A. & FINKBEINER, S. 2010. A small-molecule scaffold induces autophagy in primary neurons and protects against toxicity in a Huntington disease model. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107, 16982-7.
- UNSCHULD, P.G., JOEL, S.E., PEKAR, J.J., READING, S.A., OISHI, K., MCENTEE, J., SHANAHAN, M., BAKKER, A., MARGOLIS, R.L., BASSETT, S.S., ROSENBLATT, A., MORI, S., VA, N., ZIJL, P.C., ROSS, C.A. & REDGRAVE, G.W. 2012. Depressive symptoms in prodromal Huntington's Disease correlate with Stroop-interference related functional connectivity in the ventromedial prefrontal cortex. *Psychiatry Res*, 203 (2-3), 166-174.
- VALENZA, M., CHEN, J.Y., DI PAOLO, E., RUOZI, B., BELLETTI, D., FERRARI BARDILE, C., LEONI, V., CACCIA, C., BRILLI, E., DI DONATO, S., BOIDO, M.M., VERCELLI, A., VANDELLI, M.A., FORNI, F., CEPEDA, C., LEVINE, M.S., TOSI, G., & CATTANEO, E. 2015. Cholesterol-loaded nanoparticles ameliorate synaptic and cognitive function in Huntington's disease mice. *EMBO Mol Med*, 7(12), 1547-1564.
- VAN DELLEN, A., CORDERY, P. M., SPIRES, T. L., BLAKEMORE, C. & HANNAN, A. J. 2008. Wheel running from a juvenile age delays onset of specific motor deficits but does not alter protein aggregate density in a mouse model of Huntington's disease. *BMC Neurosci*, 9, 34.

- VEENHUIZEN, R.B., KOOTSTRA, B., VINK, W., POSTHUMUS, J., VAN BEKKUM, P., & ZIJLSTRA, M. 2011. Coordinated multidisciplinary care for ambulatory Huntington's disease patients. Evaluation of 18 months of implementation. *Orphanet J Rare Dis*, 6, 1-6.
- VERBRUGGEN, F. & LOGAN, G. D. 2008. Response inhibition in the stop-signal paradigm. *Trends Cogn Sci*, 12, 418-24.
- VERBRUGGEN, F. & LOGAN, G. D. 2009. Proactive adjustments of response strategies in the stop-signal paradigm. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 35 (3), 835-854.
- VONSATTEL, J. P., MYERS, R. H., STEVENS, T. J., FERRANTE, R. J., BIRD, E. D. & RICHARDSON, E. P., JR. 1985. Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 44, 559-77.
- WALKER, F. O. 2007. Huntington's Disease. *Semin Neurol*, 27, 143-50.
- WALLACE M, DOWNING N, LOURENS S, MILLS J, KIM JI, LONG J, PAULSEN J, PREDICT-HD INVESTIGATORS AND COORDINATORS OF THE HUNTINGTON STUDY GROUP. 2016. Is There an Association of Physical Activity with Brain Volume, Behavior, and Day-to-day Functioning? A Cross Sectional Design in Prodromal and Early Huntington Disease. *PLoS Curr*, 8.
- WANKER, E. E., ROVIRA, C., SCHERZINGER, E., HASENBANK, R., WALTER, S., TAIT, D., COLICELLI, J. & LEHRACH, H. 1997. HIP-1: a huntingtin interacting protein isolated by the yeast two-hybrid system. *Hum Mol Genet*, 6, 487-95.
- WECHSLER, D. 1945. A Standardized Memory Scale for Clinical Use. *The Journal of Psychology*, 19, 87-95.
- WELSH, K. A., BUTTERS, N., MOHS, R. C., BEEKLY, D., EDLAND, S., FILLENBAUM, G. & HEYMAN, A. 1994. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery. *Neurology*, 44, 609-14.
- WENDT, G. G., LANDZETTEL, H. J. & UNTERREINER, I. 1959. [Age of onset in Huntington's chorea]. *Acta Genet Stat Med*, 9, 18-32.
- WEXLER, A., WILD, E.J. & TABRIZI, S.J. 2016. George Huntington: a legacy of inquiry, empathy and hope. *Brain*, 139 (Pt 8), 2326-2333.
- WEXLER, N.S., COLLETT, L., WEXLER, A.R., RAWLINS, M.D., TABRIZI, S.J., DOUGLAS, I., SMEETH, L. & EVANS, S.J. 2016. Incidence of adult Huntington's disease in the UK: a UK-based primary care study and a systematic review. *BMJ Open*, 6 (2), e009070.
- WEYDT, P., SOYAL, S. M., GELLERA, C., DIDONATO, S., WEIDINGER, C., OBERKOFER, H., LANDWEHRMEYER, G. B. & PATSCH, W. 2009. The gene coding for PGC-1alpha modifies age at onset in Huntington's Disease. *Mol Neurodegener*, 4, 3.
- WHELOCK, V. L., TEMPKIN, T., MARDER, K., NANCE, M., MYERS, R. H., ZHAO, H., KAYSON, E., ORME, C., SHOULSON, I. & HUNTINGTON STUDY, G. 2003. Predictors of nursing home placement in Huntington disease. *Neurology*, 60, 998-1001.
- WILBUR, J.D., CHEN, C.Y., MANALO, V., HWANG, P.K., FLETTERICK, R.J. & BRODSKY, F.M. 2008 Actin binding by Hip1 (huntingtin-interacting protein 1) and Hip1R (Hip1-related protein) is regulated by clathrin light chain. *J Biol Chem*, 283 (47), 32870-32879.
- WILLIAMS, J.K., KIM, J.I., DOWNING, N., FARIAS, S., HARRINGTON, D.L., LONG, J.D., MILLS, J.A., PAULSEN, J.S. & PREDICT-HD INVESTIGATORS AND COORDINATORS OF THE HUNTINGTON STUDY GROUP (2015). Everyday cognition in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology*, 29(2), 255-267.

- WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT DER BUNDESÄRZTEKAMMER 2003. Richtlinie zur prädiktiven genetischen Diagnostik. *Dtsch Arztebl*, 100, A1297-1305.
- WOOD, N. I., CARTA, V., MILDE, S., SKILLINGS, E. A., MCALLISTER, C. J., ANG, Y. L., DUGUID, A., WIJESURIYA, N., AFZAL, S. M., FERNANDES, J. X., LEONG, T. W. & MORTON, A. J. 2010. Responses to environmental enrichment differ with sex and genotype in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *PLoS One*, 5, e9077.
- WU, J., LIN, F. & QIN, Z. 2007. Sequestration of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase to aggregates formed by mutant huntingtin. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 39 (11), 885-890.
- ZERRES, K. 1993. *Prädiktive Diagnostik und genetisches Screening in der Bevölkerung*, Stuttgart: Enke, K. Zerres & R. Rüdel.
- ZUCCATO, C., CIAMMOLA, A., RIGAMONTI, D., LEAVITT, B. R., GOFFREDO, D., CONTI, L., MACDONALD, M. E., FRIEDLANDER, R. M., SILANI, V., HAYDEN, M. R., TIMMUSK, T., SIIPIONE, S. & CATTANEO, E. 2001. Loss of huntingtin-mediated BDNF gene transcription in Huntington's disease. *Science*, 293, 493-8.
- ZUCCATO, C., LIBER, D., RAMOS, C., TARDITI, A., RIGAMONTI, D., TARTARI, M., VALENZA, M. & CATTANEO, E. 2005. Progressive loss of BDNF in a mouse model of Huntington's disease and rescue by BDNF delivery. *Pharmacol Res*, 52, 133-9.

Anhang

Zu statistischen Verfahren und der Mixed-Design ANOVA:

Die Voraussetzungen der Varianzanalyse mit Messwiederholungen sind unter anderem die Varianzhomogenität (Sphärizität) sowie die Normalverteilung der Residuen (Abweichungen der individuellen Werte vom jeweiligen Gruppenmittelwert). Die Annahme der Varianzhomogenität kann mittels des Mauchly- Tests überprüft werden, die der Normalverteilung der Residuen mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests.

Da die Varianzanalyse im Falle gleicher Gruppengrößen, auch bei Verletzung dieser Annahme, valide Ergebnisse liefert (Field, 2013), wird auf eine Prüfung der Normalverteilung der Residuen verzichtet.

Somit wird die Prüfung normalverteilter Residuen und die Annahme der Sphärizität überprüft. Dies geschieht mittels Quantil- Quantil- Plots. Hierbei werden die Quantile der Residuen und die Quantile einer Normalverteilung in einem Koordinatensystem gegeneinander aufgetragen. Liegen die Punkte annähernd auf einer Geraden, so kann die Normalverteilung angenommen werden.

Bei den Residuen handelt es sich um die Abweichungen der geschätzten Werte der abhängigen Variablen und den Beobachtungen der abhängigen Variablen, die mittels Regression ermittelt wurden (Hartung et al., 2005; Field, 2013).

Auswertung CERAD:

Bei der Untersuchung der ersten Aufgabe der Testbatterie CERAD, verbale Flüssigkeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, $U = 47,000$ und $p = 0,853$. Für die Ergebnisse, vergleiche die nachfolgende Tabelle.

Tabelle 19: statistische Auswertung verbale Flüssigkeit

Statistik für Test^a

	Verbale Flüssigkeit
Mann-Whitney-U	47,000
Wilcoxon-W	102,000
Z	-,227
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,821
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,853 ^b

a. Gruppenvariable: Gruppe

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

Die Untersuchung der Gruppenunterschiede des Boston Naming-Tests zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen, $U = 27,500$ und $p = 0,089$.

Tabelle 20: statistische Auswertung Boston Naming Test

Statistik für Test^a

	Boston Naming Test
Mann-Whitney-U	27,500
Wilcoxon-W	82,500
Z	-1,701
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,089
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,089 ^b

a. Gruppenvariable: Gruppe

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

Auch die Untersuchung der Gruppenunterschiede des Mini Mental Status zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen, $U = 45,000$ und $p = 0,739$.

Tabelle 21: statistische Auswertung Mini Mental Status

Statistik für Test^a

	Mini Mental Status
Mann-Whitney-U	45,000
Wilcoxon-W	100,000
Z	-,378
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,705
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,739 ^b

a. Gruppenvariable: Gruppe

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

Die Untersuchung der Aufgabe Wortliste Gedächtnis der CERAD Testbatterie wurde mithilfe des Mixed- Design ANOVA durchgeführt.

Zunächst wurden die verschiedenen Annahmen dieses statistischen Verfahrens überprüft.

Zur Prüfung der Sphäritäts- Annahme wurde der Mauchly- Test verwendet. Er liefert ein signifikantes Ergebnis, $\chi^2(5) = 26,336$ und $p = 0,000$, vgl. Tabelle ... im Anhang. Somit muss die Annahme der Sphärität verworfen werden. Aus diesem Grund wurden bei der Betrachtung der Ergebnisse robuste Schätzer (Greenhouse- Geiser Schätzer) verwendet.

Die Annahme der Varianzhomogenität zwischen den Gruppen muss nicht geprüft werden, da die Gruppengröße gleich ist und die ANOVA in diesem Fall, trotz einer potenziellen Verletzung Ihrer Annahmen, valide Ergebnisse zeigt.

Zur Untersuchung der Normalverteilungsannahme wurden Q-Q- Diagramme erstellt, vgl. Abbildung...-... im Anhang.

Bei den meisten Grafiken liegen die Punkte nahe der Hilfslinie, sodass für diese Grafiken, beziehungsweise der dazugehörigen Residuen des Modells, eine Normalverteilung angenommen werden kann.

Bei einigen Grafiken sind leichte Abweichungen von einer Normalverteilung zu erkennen, jedoch sind diese Abweichung eher marginal, weswegen im Rahmen dieser Arbeit, die Normalverteilungsannahme erfüllt erscheint.

Nachfolgend können die ersten Ergebnisse der ANOVA betrachtet werden.

Die Testergebnisse der Durchgänge unterscheiden sich nicht signifikant voneinander, $F(1,971, 35,479) = 1,666$ und $p = 0,204$.

Ebenfalls ist die Interaktion zwischen den Messzeitpunkten und der Gruppenzugehörigkeit nicht signifikant, $F(1,971, 25,479)=1,403$ und $p = 0,259$. Die Gruppenzugehörigkeit beziehungsweise deren Einfluss auf die ANOVA können Tabelle... im Anhang entnommen werden.

Tabelle 22: statistische Auswertung Wortliste Gedächtnis, Tests der Innersubjekteffekte

Maß: MEASURE_1

Quelle		Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig
Durchgänge	Sphärizität angenommen	3,018	3	1,006	1,666	,185
	Greenhouse-Geisser	3,018	1,971	1,531	1,666	,204
	Huynh-Feldt	3,018	2,335	1,293	1,666	,197
	Untergrenze	3,018	1,000	3,018	1,666	,213
Durchgänge * Gruppe	Sphärizität angenommen	2,541	3	,847	1,403	,252
	Greenhouse-Geisser	2,541	1,971	1,289	1,403	,259
	Huynh-Feldt	2,541	2,335	1,088	1,403	,257
	Untergrenze	2,541	1,000	2,541	1,403	,252
Fehler(Durchgänge)	Sphärizität angenommen	32,596	54	,604		
	Greenhouse-Geisser	32,596	35,479	,919		
	Huynh-Feldt	32,596	42,023	,776		
	Untergrenze	32,596	18,000	1,811		

Nachfolgend können die geschätzten Mittelwerte, deren Verlauf über die Messzeitpunkte und nach Gruppen grafisch betrachtet werden.

Es ist zu erkennen, dass in der Kontrollgruppe die mittleren Punktzahlen über die Messzeitpunkte leicht ansteigen. In der Patientengruppe steigt die mittlere Punktzahl zum zweiten Messzeitpunkt deutlich an und fällt über die beiden letzten Messzeitpunkte auf einen Wert knapp über den Ausgangswert zurück, vergleiche die nachfolgende Abbildung.

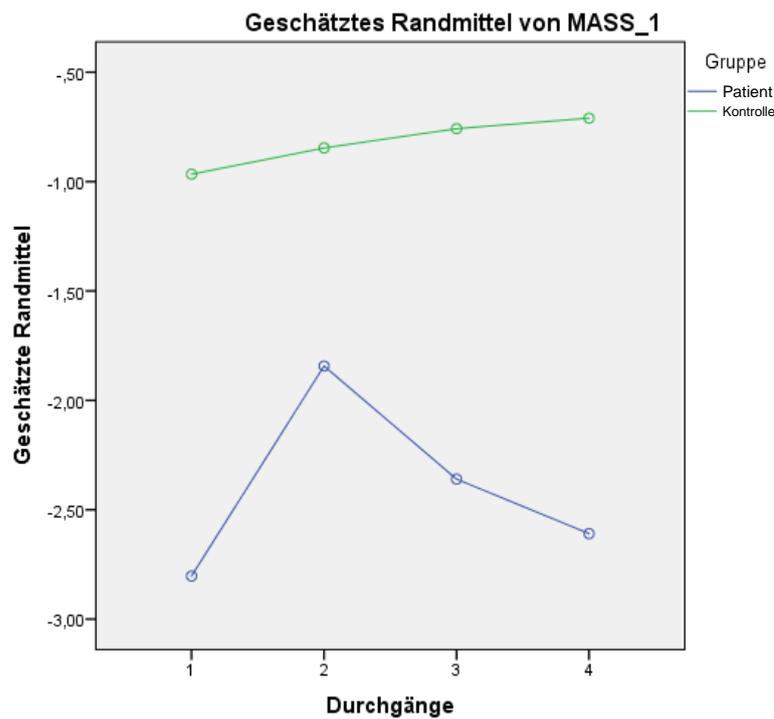


Abbildung 14: Test Wortliste Gedächtnis, geschätztes Randmittel

Der Test Wortliste abrufen, liefert mithilfe des Mann-Whitney-U-Test ein nicht signifikantes Ergebnis, $U = 29,500$ und $p = 0,123$.

Damit konnten bezüglich dieses medizinischen Tests keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Tabelle 23: statistische Auswertung Wortliste abrufen

Statistik für Test^a

	Wortliste abrufen
Mann-Whitney-U	29,500
Wilcoxon-W	84,500
Z	-1,550
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,121
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,123 ^b

a. Gruppenvariable: Gruppe

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

Bei dem Test Wortliste Savings konnten mittels des Mann-Whitney-U-Test keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden, $U = 26,000$ und $p = 0,417$.

Tabelle 24: statistische Auswertung Wortliste Savings

Statistik für Test^a

	Wortliste Savings
Mann-Whitney-U	26,000
Wilcoxon-W	54,000
Z	-,878
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,380
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,417 ^b

a. Gruppenvariable: Gruppe

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

Ebenfalls konnten bei der Wortliste Wiedererkennen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, $U = 36,000$ und $p = 0,315$.

Tabelle 25: statistische Auswertung Wortliste Wiedererkennen

Statistik für Test^a

	Wortliste Wiedererkennen
Mann-Whitney-U	36,000
Wilcoxon-W	91,000
Z	-1,058
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,290
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,315 ^b

a. Gruppenvariable: Gruppe

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

Gleiches gilt für den Test Konstruktive Praxis. Ebenso, wie zuvor, konnten hier keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden, $U = 39,500$ und $p = 0,436$.

Tabelle 26: statistische Auswertung Konstruktive Praxis

Statistik für Test^a

	Konstruktive Praxis
Mann-Whitney-U	39,500
Wilcoxon-W	94,500
Z	-,794
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,427
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,436 ^b

a. Gruppenvariable: Gruppe

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

Auch die Aufgabe Konstruktive Praxis abrufen zeigte keine signifikanten Unterschiede, U = 32,000 und p = 0,813.

Tabelle 27: statistische Auswertung Konstruktive Praxis abrufen

Statistik für Test^a

	Konstruktive Praxis abrufen
Mann-Whitney-U	32,000
Wilcoxon-W	60,000
Z	-,293
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,770
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,813 ^b

a. Gruppenvariable: Gruppe

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

Die Testverfahren Trail making Test A (U= 21,000 und p=0,193), Trail making Test B (U = 23,000 und p = 0,613) und Trail making Test B/A (U = 21,000 und p = 0,463) zeigten jeweils mittels Mann-Whitney-U-Test keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 28: statistische Auswertung Trail making Test A

Statistik für Test^a

	Trail making Test A
Mann-Whitney-U	21,000
Wilcoxon-W	76,000
Z	-1,366
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,172
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,193 ^b

a. Gruppenvariable: Gruppe

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

Tabelle 29: statistische Auswertung Trail making Test B

Statistik für Test^a

	Trail making Test B
Mann-Whitney-U	23,000
Wilcoxon-W	59,000
Z	-,579
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,563
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,613 ^b

a. Gruppenvariable: Gruppe

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

Tabelle 30: statistische Auswertung Trail making Test B/A

Statistik für Test^a

	Trail making Test B/A
Mann-Whitney-U	21,000
Wilcoxon-W	57,000
Z	-,810
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,418
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,463 ^b

a. Gruppenvariable: Gruppe

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

Bei dem Test der phonematischen Flüssigkeit S-Wörter konnten mittels des Mann-Whitney-U-Tests keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden, $U = 43,000$ und $p = 0,631$.

Tabelle 31: statistische Auswertung phonematische Flüssigkeit S- Wörter

Statistik für Test^a

	Phonematis che Flüssigkeit S-Wörter
Mann-Whitney-U	43,000
Wilcoxon-W	98,000
Z	-,529
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,597
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,631 ^b

a. Gruppenvariable: Gruppe

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

Tabelle 32: statistische Auswertung Wortliste Gedächtnis, Mauchly-Test auf Sphärizität

Maß: MEASURE_1

Innersubjekt effekt	Mauchly-W	Approx. Chi- Quadrat	df	Sig.
Durchgänge	,207	26,336	5	,000

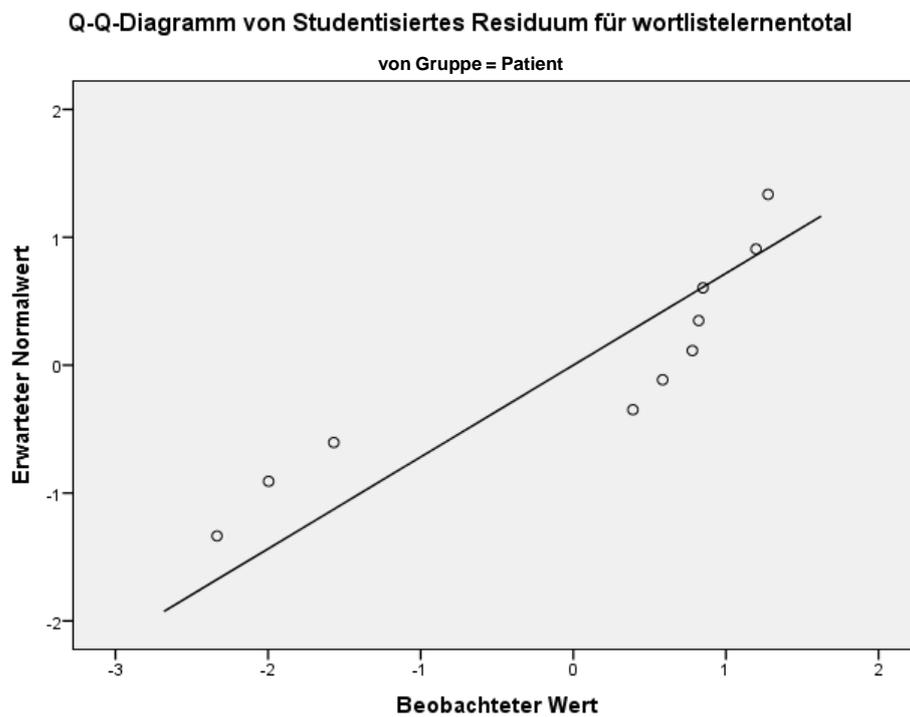


Abbildung 15: Q-Q-Diagramm zur Untersuchung der Normalverteilungsannahme, Wortliste Gedächtnis total, Patientengruppe

Q-Q-Diagramm von Studentisiertes Residuum für wortlistelernentotal

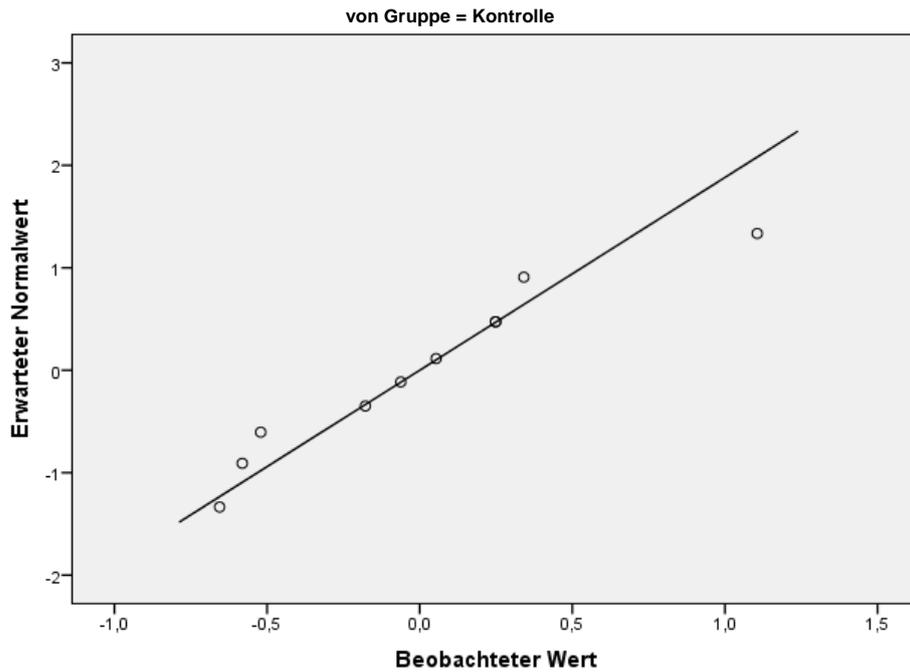


Abbildung 16: Q-Q-Diagramm zur Untersuchung der Normalverteilungsannahme, Wortliste Gedächtnis total, Kontrollgruppe

Q-Q-Diagramm von Studentisiertes Residuum für wortlistelernentotaldurchgang1

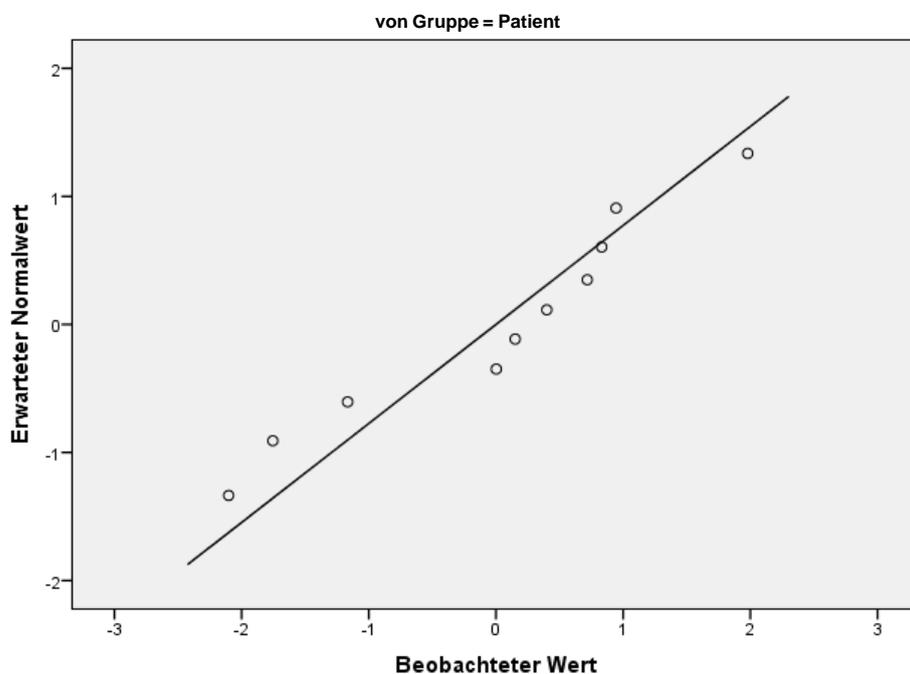


Abbildung 17: Q-Q-Diagramm zur Untersuchung der Normalverteilungsannahme, Wortliste Gedächtnis total Durchgang 1, Patientengruppe

Q-Q-Diagramm von Studentisiertes Residuum für wortlisterntotaldurchgang1

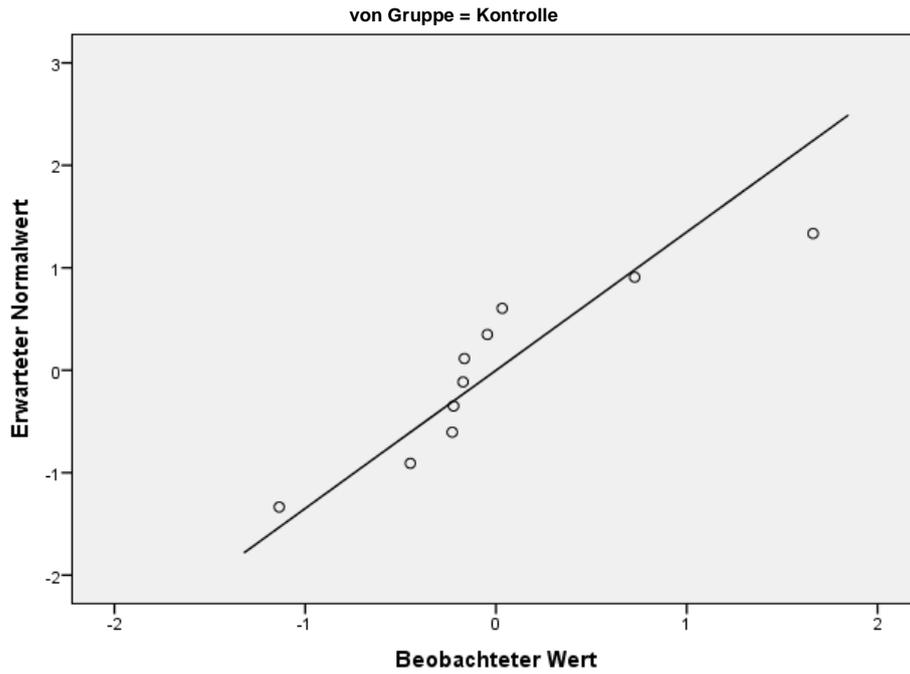


Abbildung 18: Q-Q-Diagramm zur Untersuchung der Normalverteilungsannahme, Wortliste Gedächtnis total Durchgang 1, Kontrollgruppe

Q-Q-Diagramm von Studentisiertes Residuum für wortlisterntotaldurchgang2

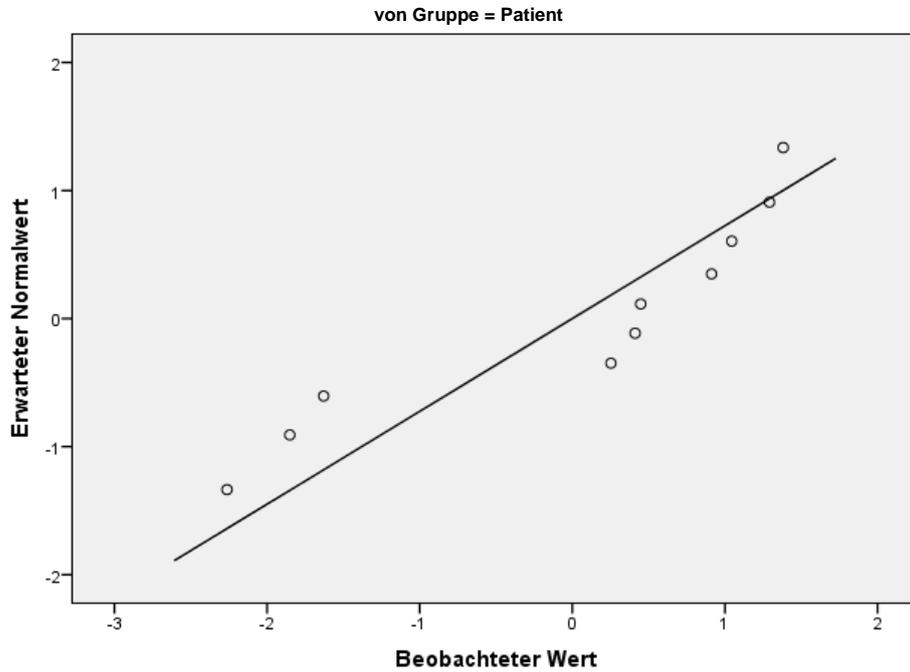


Abbildung 19: Q-Q-Diagramm zur Untersuchung der Normalverteilungsannahme, Wortliste Gedächtnis total Durchgang 2, Patientengruppe

Q-Q-Diagramm von Studentisiertes Residuum für wortlistelernentotaldurchgang2

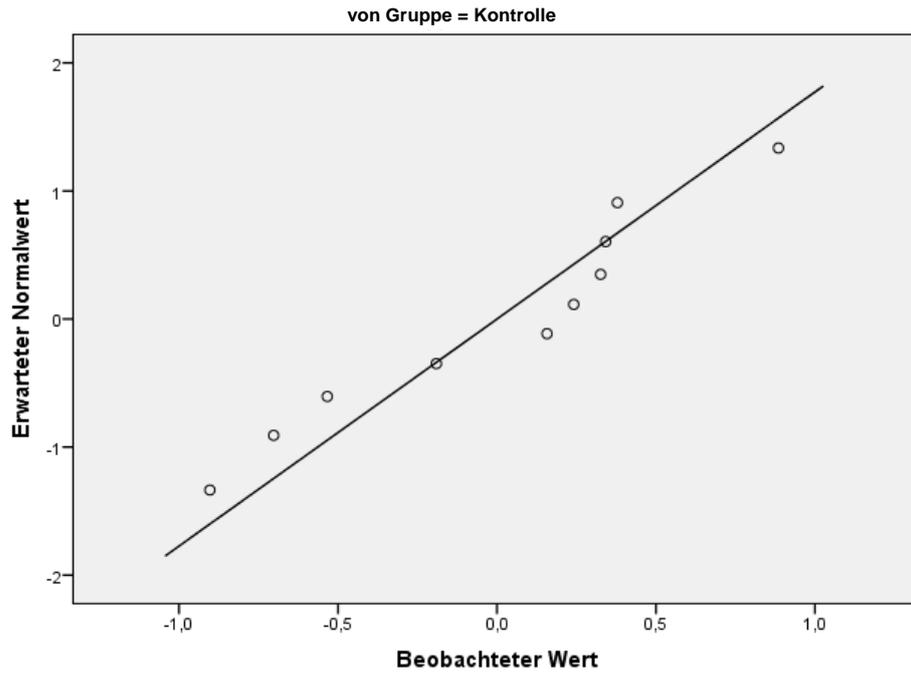


Abbildung 20: Q-Q-Diagramm zur Untersuchung der Normalverteilungsannahme, Wortliste Gedächtnis total Durchgang 2, Kontrollgruppe

Q-Q-Diagramm von Studentisiertes Residuum für wortlistelernentotaldurchgang3

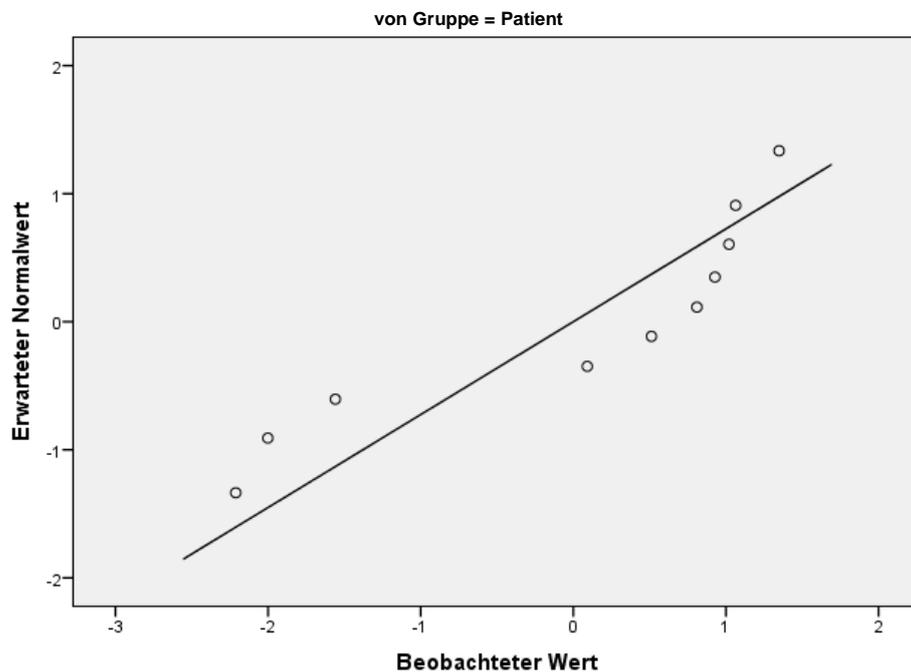


Abbildung 21: Q-Q-Diagramm zur Untersuchung der Normalverteilungsannahme, Wortliste Gedächtnis total Durchgang 3, Patientengruppe

Q-Q-Diagramm von Studentisiertes Residuum für wortlistelernentotaldurchgang3

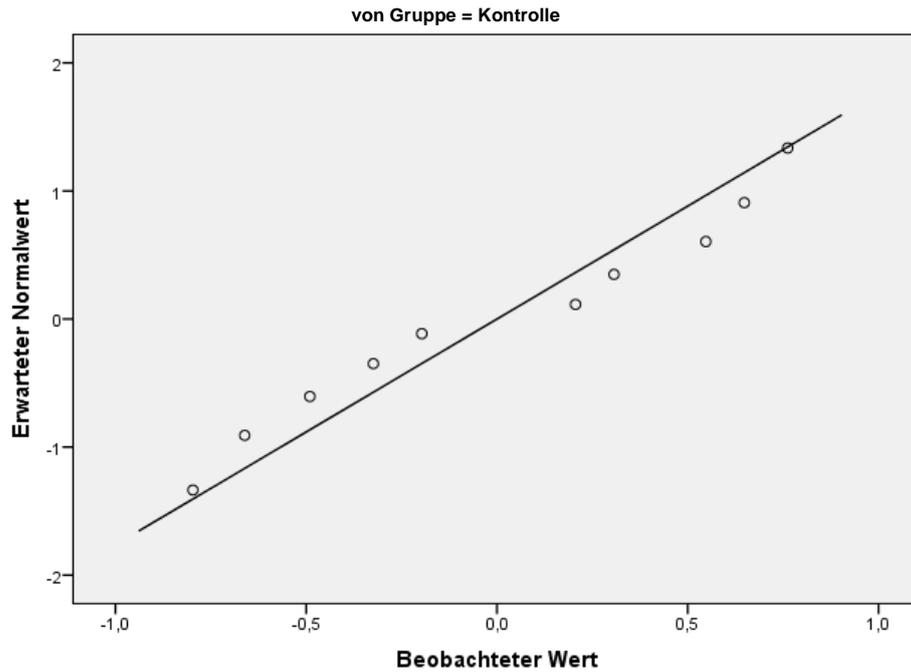


Abbildung 22: Q-Q-Diagramm zur Untersuchung der Normalverteilungsannahme, Wortliste Gedächtnis total Durchgang 3, Kontrollgruppe

Tabelle 33: statistische Auswertung Wortliste Gedächtnis, Tests der Zwischensubjekteffekte, transformierte Variable: Mittel

Maß: MEASURE_1

Transformierte Variable: Mittel

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Konstanter Term	207,851	1	207,851	13,528	,002
Gruppe	50,165	1	50,165	3,265	,088
Fehler	276,567	18	15,365		

Tabelle 34: Interaktionspartner Huntingtin

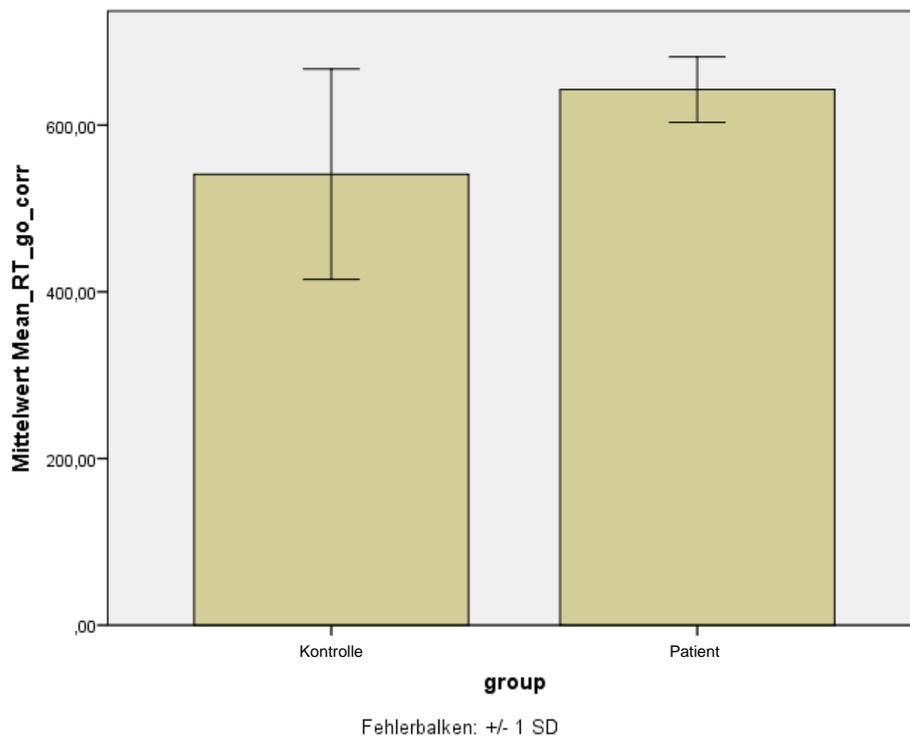
Protein	Gen-ID
<i>Transkriptionskontrolle und DNA- Stabilität</i>	
BARD1	580
CA150	10915
GADD45G	10912
hADA3	10474
HBO1	11143
HYP A	55660
HZFH	1107
IKAP	8518
Ku70	2547
NAG4	29117
PIASy	51588
p53	7157
mp53	7157
PLIP	10524
SETDB1	9869
SUMO-2	6612
SUMO-3	6613
ZHX1	11244
ZNF33B	7582
<i>Zelluläre Organisation und Proteintransport</i>	
APP1	333
CLH-17N	1213
HP28	7802
mHAP1	9001
HIP1	3092
HMP	10989
KPNA2	3838
KPNB1	3837
MAP1lc3	84557
NEFL	4747
PFN2	5217

PTN	5764
SH3GL3	6457
VIM	7431
VIMc	7431
<i>Signalkaskaden</i>	
ALEX2	9823
CLK1	1195
DRP-1	1400
FEZ1	9638
GDF9	2661
GIT1	28964
PTPK	5796
<i>Metabolismus</i>	
GAPDH	2597
IMPD2	3615
TAL1	6888
<i>Proteinbiosynthese und Proteinabbau</i>	
EF1A	1915
EF1G	1937
HIP2	3093
MOV34	10980
TCPG	7203

Stop Signal Task- Ergebnisse

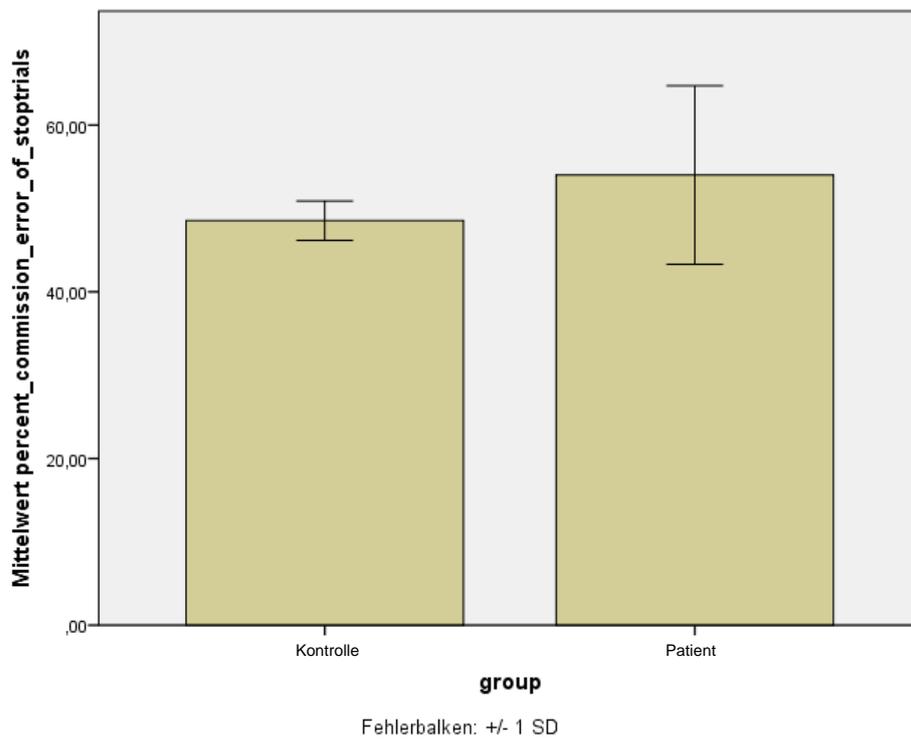
Statistik für Test^a

	Mean_RT_g o_corr
Mann-Whitney-U	16,000
Wilcoxon-W	71,000
Z	-1,854
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,064
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,070



Statistik für Test^a

	Percent_commission_error_of_sto_prtials
Mann-Whitney-U	23,500
Wilcoxon-W	78,500
Z	-1,146
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,252
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,270



Persönliche Angaben

Name:	Stephanie Buresch
Geboren am:	27. Juli 1983
Geburtsort:	Zehdenick
Familienstand:	Verheiratet
Staatsangehörigkeit:	Deutsch

Schulbildung

08/1990 – 06/1996	Grundschule in Liebenwalde
09/1996 – 06/2003	Friedlieb Ferdinand Runge Gymnasium in Oranienburg Abschluss: Abitur
10/2003 – 09/2006	Frankfurter Diakonie Kliniken Institut für Aus-, Fort- und Weiterbildung Abschluss: Examen Gesundheits- u. Krankenpflegerin

Berufliche Tätigkeit

10/2006 – 12/2012	Gesundheits- und Krankenpflegerin Frankfurter Diakonie Kliniken
01/2010 – 03/2010	Stellvertretende Stationsleitung
01/2013 – 12/2016	Gesundheits- und Krankenpflegerin Universitätskliniken Frankfurt am Main
01/2017 – 03/2022	Assistenzärztin in der Abteilung für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungsmedizin GPR- Klinikum Rüsselsheim
04/2022 – 04/2023	Assistenzärztin in der Abteilung für Innere Medizin Helios Klinik Idstein
Seit 05/2023	Assistenzärztin in der Allgemeinmedizin Praxis Dr. med. Stephan Kipping & Karsten Holl Niederbrechen

Praktische Tätigkeit

04/2013- 12/2014	Studentische Hilfskraft Gemeinschaftspraxis für plastische Chirurgie Wingenbach, Holle & Peek
08/2015 – 12/2016	Studentische Hilfskraft Plastische Chirurgie Hochtaunus/ Frankfurt

Hochschulausbildung

04/2010- 09/2012	Johannes-Gutenberg-Universität, in Mainz Vorklinisches Studium
14.09.2012	Landesprüfungsamt Rheinland-Pfalz Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
10/2012-10/2015	Johannes-Gutenberg-Universität, in Mainz Klinisches Studium
05.11.2015	Landesprüfungsamt Rheinland- Pfalz Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
11/2015-10/2016	Praktisches Jahr Wahlfach Anästhesie GPR Klinikum Rüsselsheim
02.11.2016	Landesprüfungsamt Rheinland-Pfalz Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Promotion

19.07.2023	Promotion im Fachbereich Humangenetik der Johann-Gutenberg-Universität in Mainz Thema: Neuropsychologische Testungen bei Patienten mit Morbus Huntington im manifesten Stadium zur Entwicklung von klinisch anwendbaren, prognostischen Biomarkern
------------	---

Stipendium

04/2011- 06/2016	Aufstiegsstipendium SBB – Stiftung Begabtenförderung berufliche Bildung Gemeinnützige Gesellschaft mbH
------------------	---

Publikationen

04/2012	Chirurgische Praxis, chir. Praxis 74, 623- 634(2011/2012) Folgeoperation bei Decubitus sacralis O. Wingenbach, S. Buresch, K. Exner
---------	--

Mitgliedschaften

Seit 2011	Fördermitglied INTERPLAST Germany e.V.
-----------	--

Sonstige Erfahrungen

Sprache

Englisch in Wort und Schrift
Lateinisch in Wort und Schrift

EDV

Word, Excel, PowerPoint, Orbis, Nexus, Medical
Office, Q-Med, SAP, M1 Pro

Stephanie Buresch

Glashütten, 06. August 2023