

Diplomarbeit

## **Schizophrenie oder Chorea Huntington?**

**Literaturstudie und Fallbericht zu psychiatrischen Symptomen bei  
Chorea Huntington mit besonderem Augenmerk auf psychiatrische  
Frühsymptome.**

eingereicht von

**Rita Hafenscherer**

Mat. Nr.: 0106370

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Psychiatrie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr. Dr. Hans-Peter Kapfhammer**

**Univ.-Ass. Dr. Karin Reisinger**

Graz, am 6.4.2009

.....

(Unterschrift)

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen/Hilfsmittel nicht benutzt, und die den benutzten Quellen wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 6.4.2009

.....

(Unterschrift)

# Danksagung

Während des Studiums und der Erarbeitung der vorliegenden Diplomarbeit haben mich viele Personen begleitet und unterstützt. Dafür möchte ich mich ganz herzlich bedanken.

Ganz besonderer Dank gilt:

*Univ.-Prof. Dr. Dr. Hans-Peter Kapfhammer*, für die Betreuung der Diplomarbeit.

*Univ.-Ass. Dr. Karin Reisinger*, meiner Zweitbetreuerin für die vielen guten Ratschläge.

*Meiner Familie* sowie meinem Freund *Elias* für die jahrelange großzügige Unterstützung und die Hilfe beim Layout und Korrekturlesen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>Chorea Huntington</b>	<b>11</b>
2.1	Geschichte . . . . .	11
2.2	Genetik . . . . .	11
2.3	Epidemiologie . . . . .	12
2.4	Pathophysiologie . . . . .	13
2.5	Klinische Symptomatik . . . . .	13
2.5.1	Bewegungsstörungen . . . . .	14
2.5.2	Gangstörungen und Sturzgefahr . . . . .	16
2.5.3	Dysphagie . . . . .	16
2.5.4	Sprachstörungen . . . . .	16
2.5.5	Kognitive Störungen . . . . .	17
2.5.6	Psychiatrische Auffälligkeiten . . . . .	18
2.6	Juvenile Chorea Huntington . . . . .	18
2.7	Genetische Testung . . . . .	19
2.7.1	Pränatale genetische Testung . . . . .	20
2.8	Therapie . . . . .	20
2.8.1	Symptomorientierte Therapie . . . . .	21
2.8.2	Therapiestudien . . . . .	21
<b>3</b>	<b>Psychiatrische Probleme bei Chorea Huntington PatientInnen</b>	<b>23</b>
3.1	Bildgebende Verfahren . . . . .	25
3.2	Depression . . . . .	26
3.3	Manie . . . . .	29
3.4	Psychotische Symptome und Schizophrenie . . . . .	30
3.5	Angst und Angststörung . . . . .	34
3.6	Zwangssymptome . . . . .	35
3.7	Suizidalität . . . . .	37
3.8	Apathie . . . . .	39
3.9	Reizbarkeit und Aggression . . . . .	40
3.10	Störungen der Sexualität . . . . .	42

3.11 Delirium . . . . .	43
3.12 Dysfunktion des exekutiven Systems, Frontalhirnsyndrom . . . . .	44
<b>4 Psychiatrische Frühsymptome bei Chorea Huntington GenträgerInnen</b>	<b>46</b>
4.1 Studien zu psychiatrischen Auffälligkeiten bei Chorea Huntington GenträgerInnen versus familiär belasteten ProbandInnen ohne Risikogen . .	48
4.2 Vergleich der Studienergebnisse und Diskussion . . . . .	53
<b>5 Fallbericht – Herr O.</b>	<b>58</b>
5.1 Diskussion . . . . .	60
<b>6 Resümee</b>	<b>62</b>
<b>7 Literaturverzeichnis</b>	<b>64</b>
<b>A Lebenslauf</b>	<b>69</b>

# Abkürzungsverzeichnis

- apoE: Apolipoprotein E Genotyp
- CAG: Cytosin-Adenosin-Guanin-Basentriplet
- CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
- CIDI: Composite International Diagnostic Interview
- CRF: Corticotropin Releasing Factor
- CT: Computertomographie
- DSM-III Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, third edition
- DSM-IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition
- EEG: Elektroenzephalografie
- fMRI: funktionelle Magnetresonanztomographie
- HD: Huntington's disease
- ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision
- IQ: Intelligenzquotient
- IVF: In-Vitro-Fertilisation
- MHPG: 5-3-methoxy-4-hydroxyphenylglcol
- MR: Magnetresonanztomographie
- NPI: Neuropsychiatric Inventory
- PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale
- PBA-HD: Problem Behavior Assessment Scale for Huntingtons Disease
- PEG: perkutane endoskopische Gastrostomie

- PET: Positronen-Emissions-Tomographie
- SCID: Structured Clinical Interview for DSM-IV/ DSM-III
- SCL-90-R: Symptom Checklist 90 - Revised
- SSRIs: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors
- UHDRS: Unified Huntingtons Disease Rating Scale
- Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

# Zusammenfassung

Chorea Huntington ist eine neurodegenerative Erkrankung mit einer Prävalenz von 5 bis 7 pro 100.000 Einwohnern in Europa. Sie wird autosomal dominant vererbt und hat eine Penetranz von 100 Prozent; bei einem betroffenen Elternteil ergibt sich daher ein eigenes Erkrankungsrisiko von 50 Prozent. Seit 1993 ist ein genetischer Test zur Feststellung einer Prädisposition verfügbar; daneben lässt sich aus der Schwere der Genmutation eine Aussage zum Krankheitsbeginn treffen.

Das klinische Erscheinungsbild ist durch eine Kombination aus Bewegungsstörungen, kognitiven Einschränkungen und psychischen Störungen gekennzeichnet, die definitive Diagnose erfolgt meist aber erst mit dem Auftreten der charakteristischen choreatischen Überbewegungen. Chorea Huntington ist derzeit nicht kausal therapierbar, eine Vielzahl an Medikamenten wird jedoch zur Linderung der Symptome eingesetzt. Die Krankheit führt in ihrem Verlauf zu einer zunehmenden Behinderung und endet durchschnittlich 15 bis 20 Jahre nach Erstdiagnose mit dem Tod der PatientInnen.

Lange Zeit wurde das Hauptaugenmerk in der Betreuung von Chorea Huntington PatientInnen auf die klassischen Bewegungsstörungen gelegt. Jedoch zeigte sich, dass psychiatrische Symptome nicht nur bei einer großen Mehrheit der PatientInnen im Krankheitsverlauf auftreten, sondern auch die Lebensqualität stark beeinträchtigen und zu den belastendsten Symptomen für Betroffene wie deren Angehörige zählen. Die Bandbreite der beobachteten Psychopathologien ist erheblich: Sie reicht von affektiven Störungen über Psychosen bis hin zu Zwangssymptomen und Suizidalität. Ob die auftretende psychiatrische Symptomatik eine Reaktion auf die Belastung durch die Diagnose der Erkrankung und den funktionellen Abbau darstellt, oder eine direkte Folge der Neuropathologie ist, ist bis heute weitgehend offen. Interessanterweise konnte jedoch in einigen Studien eine erhöhte Prävalenz gewisser psychiatrischer Symptome auch schon bei neurologisch asymptomatischen GenträgerInnen ohne Wissen um den eigenen Genstatus gezeigt werden.

Ergänzt wird der Überblick über psychiatrische Symptome bei Chorea Huntington PatientInnen durch den Fallbericht eines jungen Mannes mit schizophrener Symptomatik bei bekannter Familienanamnese für Chorea Huntington.

# Abstract

Huntington's disease is a neurodegenerative disorder with a prevalence of 5 to 7 per 100,000 in Europe. It is inherited autosomal-dominantly and has a penetrance of 100 percent; thus the risk of developing Huntington's disease is 50 percent for individuals with one affected parent. In 1993, genetic testing became available, allowing not only to predict whether an individual will develop Huntington's disease, but also to estimate the age at onset.

The disorder is characterized by a triad of motor signs, cognitive deterioration and psychiatric disturbances; however, Huntington's disease is usually only diagnosed once the patient shows characteristic motor signs such as chorea. So far, no causal treatment for Huntington's disease has been found, whereas a great number of drugs are available for the palliative treatment of the symptoms. Affected patients become increasingly impaired; life expectancy after clinical diagnosis ranges in most cases from 15 to 20 years.

For many years, treatment of Huntington's disease patients focused mainly on the motor signs of the disorder. However, psychiatric symptoms not only occur in a vast majority of patients, they reduce patients' and caregivers' quality of life to such an extent as to be among the most distressing aspects of the disorder. A great variety of psychiatric disturbances, such as affective disorders, psychoses, obsessive-compulsive disorders, and anxiety, have been observed in Huntington's disease patients. The etiology of these psychiatric disturbances remains unclear; possible causes include a reaction to the diagnosis or the functional impairment, as well as the neuropathological damage itself. Interestingly, an elevated prevalence of certain psychiatric disturbances has been shown to occur even in asymptomatic gene carriers unaware of their genetic status.

The overview of psychiatric symptoms in Huntington's disease gene carriers is complemented by the case report of a young man with a family history of Huntington's disease, who suffered from symptoms of schizophrenia.

# 1 Einleitung

Psychiatrische Symptome werden bei der Mehrzahl der Chorea Huntington PatientInnen beobachtet und stellen eine große Belastung für die PatientInnen und deren Angehörige dar. In der vorliegenden Diplomarbeit wird ein umfassender Überblick über die psychiatrischen Störungen geboten, insbesondere wird auf die psychiatrischen Auffälligkeiten bei neurologisch asymptomatischen GenträgerInnen eingegangen. Die Grundlage hierfür bildet eine ausführliche Literaturrecherche, die überwiegend auf PubMed im Zeitraum von September 2008 bis März 2009 erfolgte.

Interessant erscheint neben dem Vorkommen und der Häufigkeit der psychiatrischen Symptomatik besonders die Frage nach deren Behandlung. Ebenso stellt sich die Frage nach dem potentiellen Nutzen oder Schaden eines genetischen Tests bei Risikopersonen. Ein besseres Wissen über die neuropathologische versus reaktive Ätiologie der Psychopathologie könnte hilfreich für das Verständnis der verschiedensten psychiatrischen Symptome und deren Entwicklung im Krankheitsverlauf sein.

Die psychiatrische Frühsymptomatik bei neurologisch asymptomatischen GenträgerInnen muß im Kontext des oft belastenden sozialen Umfeldes gesehen werden, eine erhöhte Prävalenz psychiatrischer Erkrankungen dürfte allgemein bei Verwandten von Chorea Huntington PatientInnen gegeben sein. In dieser Hinsicht erscheinen besonders jene Studien interessant, welche die Psychopathologie neurologisch asymptomatischer GenträgerInnen mit der familiärer Risikopersonen mit negativem Genstatus vergleichen.

In der vorliegenden Diplomarbeit werden zunächst generelle Aspekte der Chorea Huntington Erkrankung in Kapitel 2 besprochen. Danach werden in Kapitel 3 psychiatrische Symptome bei manifesten Chorea Huntington PatientInnen behandelt, auf die wichtigsten Störungen, deren Ätiologie und Behandlung wird dabei spezifisch eingegangen. In Kapitel 4 wird die psychiatrische Symptomatik bei neurologisch asymptomatischen GenträgerInnen untersucht, dabei werden die wichtigsten Studien der letzten Jahre zum Thema besprochen, verglichen und diskutiert. Die Literaturrecherche wird in Kapitel 5 ergänzt durch den Fallbericht eines jungen Mannes mit schizophrenen Symptomen bei bekannter Chorea Huntington Familienanamnese.

# 2 Chorea Huntington

## 2.1 Geschichte

Der Name Chorea Huntington geht auf George Huntington, den Erstbeschreiber der Krankheit, zurück. Huntington berichtete bereits 1872 von einer Erbkrankheit, die zu grotesken unwillkürlichen Bewegungen, Demenz und psychiatrischen Auffälligkeiten führte. (Hogarth, 2003) Im deutschen Sprachraum wurde lange der Begriff erblicher Veitstanz verwendet, um die Krankheit zu beschreiben. Dieser geht bis in das 16. Jahrhundert zurück und begründet sich auf die Anbetung des heiligen Veits um Hilfe bei solchen hyperkinetischen Krankheitsbildern. Nachdem der Name Veitstanz jedoch in Verbindung mit der Eugenik im Nationalsozialismus gebracht wurde, ist heute die Bezeichnung Chorea Huntington üblich, in Fachkreisen auch der englische Name Huntington's Disease (HD). (Wikipedia, 2009)

Nach der Erstbeschreibung im Jahre 1872 dauerte es noch mehr als hundert Jahre, bis es einer internationalen Gruppe von WissenschaftlerInnen 1993 gelang, das verantwortliche Gen zu isolieren. Bald darauf wurden die ersten Gentests für Risikopersonen entwickelt. (Cattaneo *et al.*, 2004)

## 2.2 Genetik

Die für Chorea Huntington verantwortliche Gensequenz befindet sich am kurzen Arm des 4. Chromosoms. Ein unauffälliges Chromosom 4 enthält im Bereich des ersten Exons eine Sequenz von 6 bis 26 Wiederholungen des Basentriplets Cytosin-Adenosin-Guanin (CAG). Bei mehr als 40 Wiederholungen dieses Basentriplets ist beim betroffenen Individuum mit einem Auftreten der Chorea Huntington zu rechnen. Eine Anzahl von 36 bis 39 CAG-Wiederholungen führt zu einer eingeschränkten Penetranz; nur ein Teil der Betroffenen erkrankt tatsächlich. Individuen mit 27 bis 35 CAG-Wiederholungen erkranken zwar selbst nicht an Chorea Huntington, können jedoch eine Prädisposition für die Erkrankung an ihre Nachkommen vererben, da es unter gewissen Umständen zu einer erheblichen Vermehrung der CAG-Wiederholungen im Erbgang kommt. (Hogarth, 2003)

Zwischen der Anzahl der CAG-Wiederholungen und dem Erkrankungsalter des Genträgers besteht ein inverser Zusammenhang; die Krankheit tritt umso früher auf, je mehr CAG-Wiederholungen das betroffene Allel aufweist. Bei einer CAG-Zahl von über 60 muss mit einer juvenilen Chorea Huntington, also einem Auftreten der Krankheitssymptome vor dem vollendeten 20. Lebensjahr, gerechnet werden. Eine CAG-Zahl von über 45 macht eine Krankheitsmanifestation vor dem 30. Lebensjahr wahrscheinlich. Umgekehrt weisen PatientInnen mit einem hohen Manifestationsalter, also einer Erkrankung ab dem 60. Lebensjahr, meist weniger als 45 CAG-Wiederholungen am betroffenen Gen auf. Die Anzahl der CAG-Wiederholungen erklärt jedoch nur einen Teil der Variabilität des Manifestationsalters; in der Literatur wird von 30 bis 70 Prozent berichtet. Faktoren, denen ebenfalls ein Einfluss auf das Erkrankungsalter zugesprochen wird, sind der Apolipoprotein-E-(apoE)-Genotyp, der Glutamatrezeptor R6, das Transaktivatorprotein CA150, das Erkrankungsalter des betroffenen Elternteils sowie möglicherweise nicht näher bezeichnete Umwelteinflüsse. (Hogarth, 2003; Lange, 2002)

Die Vererbung der Chorea Huntington erfolgt autosomal dominant, folglich reicht ein defektes Huntington-Gen aus um zu erkranken. Ist ein Elternteil Genträger, vererbt er/sie die Krankheitsveranlagung mit einer Wahrscheinlichkeit von je 50 Prozent an seine/ihre Nachkommen. Im Laufe der Meiose kann es zu einer Veränderung der CAG-Zahl am betroffenen Gen kommen, daher unterscheidet sich die Anzahl der CAG-Wiederholungen der Nachkommen gelegentlich von denen der Eltern. Während bei der Übertragung des defekten Gens durch die Mutter die CAG-Zahl meist stabil bleibt, wurden bei Vererbung durch den Vater erhebliche Zunahmen der Anzahl an CAG-Wiederholungen beschrieben, wodurch das Erkrankungsalter der Nachkommen teilweise deutlich unter jenem des Vaters lag. Gelegentlich tritt Chorea Huntington bei Personen ohne entsprechende Familienanamnese auf; man spricht dann von Neumutationen. Jedoch haben die klinisch gesunden Väter dieser PatientInnen meist selbst eine CAG-Zahl von 30 bis 35 am Huntington-Gen, die sich dann, durch die Verlängerung der CAG-Kette während der Meiose, in der folgenden Generation klinisch bemerkbar macht. (Lange, 2002)

### 2.3 Epidemiologie

Chorea Huntington weist unter der weißen Bevölkerung der westlichen Länder eine Prävalenz von 5 bis 7 Erkrankten pro 100000 EinwohnerInnen auf. Die asiatische und afrikanische Bevölkerung zeigt eine deutlich niedrigere Prävalenz, in Japan liegt sie beispielsweise bei nur 0,5 Erkrankten pro 100000 EinwohnerInnen. Eine höhere Prävalenz wurde in einigen Gegenden, in denen die heutige Bevölkerung von wenigen Ahnen

abstammt, beispielsweise in der Gegend um den Lake Maracaibo in Venezuela, beobachtet. (Walker, 2007)

## 2.4 Pathophysiologie

Das Basentriplett CAG kodiert für die Aminosäure Glutamin. Eine Vermehrung der Anzahl an CAG-Wiederholungen führt dadurch zu einer Verlängerung der Glutaminsäurekette im Huntingtin-Protein, welches durch das Huntingtin-Gen kodiert wird. Chorea Huntington zählt daher zu den Polyglutaminerkrankungen, zu denen beispielsweise auch die spinocerebellären Ataxien gehören. Die verlängerte Glutaminsäurekette verursacht eine Aggregation in den Neuronen der Betroffenen, was mittlerweile sowohl in den Gehirnen transgener Mäuse als auch bei Obduktionen verstorbener PatientInnen nachgewiesen werden konnte. (Bates, 2003) Bisher gibt es nur Hypothesen warum und auf welchem Weg das veränderte Huntingtin-Protein zu einer Funktionsstörung beziehungsweise zum Absterben der betroffenen Neurone führt; eine besondere Rolle dürfte jedoch eine Störung im Glukose-Metabolismus spielen. (Lange, 2002)

Die Schädigung der Neurone findet im Zentralnervensystem der PatientInnen statt. Betroffen sind bevorzugt das Caudatum und das Putamen, wobei die mittelgroßen „spiny“ Neurone im Striatum am stärksten geschädigt werden. Zu den übrigen stark betroffenen Hirnarealen zählen die Substantia nigra, gewisse Kortex-Areale, die CA1-Region des Hippocampus sowie der Gyrus angularis. Bereits bei asymptomatischen GenträgerInnen wurden mit Hilfe der *Positronen-Emissions-Tomographie (PET)* und *funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI)* Hinweise für eine neuronale Dysfunktion dieser Bereiche entdeckt. Im Verlauf der Krankheit kommt es dann zu einer neuronalen Degeneration, die sich auch mit konventionellen *Computertomographie- (CT)* und *Magnetresonanztomographie- (MR)* Untersuchungen nachweisen lässt. (Walker, 2007)

## 2.5 Klinische Symptomatik

Chorea Huntington ist im Vollbild durch eine Kombination aus Bewegungsstörungen, kognitiven Einschränkungen und psychischen Störungen gekennzeichnet. Eine Diagnose der symptomatischen Chorea Huntington erfolgt meist erst mit dem Auftreten der Bewegungsstörungen, denen jedoch psychiatrische Auffälligkeiten und kognitive Störungen um Jahre voraus gehen können. (Hogarth, 2003) Der Krankheitsausbruch liegt typischerweise in der vierten oder fünften Lebensdekade, wobei das Erkrankungsalter auch deutlich niedriger oder höher sein kann. Die durchschnittliche Überlebenszeit nach Krankheitsausbruch beträgt 15 bis 20 Jahre. (Ekestern und Lebhart, 2005) Die

häufigste Todesursache ist eine – oft durch Aspiration ausgelöste – Pneumonie gefolgt von den Herz-Kreislaufkrankungen. (Lange, 2002)

Zur Messung und zum Vergleich der Huntington Symptomatik wurde die *Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS)* entwickelt. Die *UHDRS*-Skala besteht aus vier Teilbereichen zur Beurteilung der motorischen, kognitiven und funktionellen Leistungen sowie der Verhaltensauffälligkeiten. (Marder *et al.*, 2000)

### 2.5.1 Bewegungsstörungen

Die durch Chorea Huntington hervorgerufenen Bewegungsstörungen lassen sich im Wesentlichen in hyper- und hypokinetische Störungen unterteilen. (Bonelli *et al.*, 2004) Hyperkinetische Bewegungsstörungen sind durch das unwillkürliche Auftreten von Bewegungen gekennzeichnet, während es bei den hypokinetischen Störungen zu Einschränkungen bei der Durchführung willkürlicher Bewegungen kommt. (Mumenthaler und Mattle, 2006) Neben den choreatischen Bewegungen zählen die okkulomotorischen Störungen wie schnelle sakkadenartige Augenbewegungen und vertikale Blickparesen sowie die Dysdiadochkinese (die Unfähigkeit rasche, rhythmisch alternierende Bewegungen auszuführen) zu den markantesten neurologischen Auffälligkeiten Betroffener in Frühstadien. Im Krankheitsverlauf kommt es typischerweise zu einer relativen Abnahme der choreatischen Bewegungen zu Gunsten von Dystonien, Bradykinesen und Rigidität. (Bonelli *et al.*, 2004; Masuhr und Neumann, 2005; Poeck und Hacke, 2006)

In der Literatur werden verschiedene Subtypen der Chorea Huntington beschrieben: neben der klassischen Chorea-dominierten Form, eine Dystonie-betonte Form der Chorea Huntington, die Westphal-Variante mit primär hypokinetisch-rigidem Syndrom ohne choreatische Hyperkinesen, die bevorzugt bei juveniler Chorea Huntington auftritt, sowie eine akinetisch-rigide Form der Erkrankung. (Bonelli *et al.*, 2004; Masuhr und Neumann, 2005; Poeck und Hacke, 2006)

### Chorea

Für die Chorea Huntington typisch und besonders im Anfangsstadium charakteristisch sind die sogenannten choreatischen Bewegungsstörungen. Darunter versteht man unwillkürliche, nicht vorhersehbare, rasche und unregelmäßige Bewegungen die an den Extremitäten, am Hals, am Rumpf oder im Gesicht auftreten. Diese Bewegungen können sowohl in Ruhelage als auch während einer willkürlich ausgeführten Bewegung auftreten, auf Beobachtende wirken sie häufig wie Teile von intendierten Bewegungen. Während die choreatischen Bewegungen nicht im Schlaf oder in Narkose vorkommen,

können sie sich bei psychischer Erregung deutlich steigern und gelegentlich zu so genannten choreatischen Bewegungsstürmen führen. Besonders auffällig bei Chorea Huntington sind auch die im Gesicht auftretenden Hyperkinesien. (Poeck und Hacke, 2006)

Viele PatientInnen versuchen anfangs die ungewollten motorischen Impulse in Bewegungen einzufügen, was den Eindruck einer psychomotorischen Unruhe erwecken und die Bewegungsstörung zunächst noch verschleiern kann. Mit Fortschreiten der Erkrankung wird dies jedoch unmöglich. Die unwillkürlichen motorischen Impulse können an den Extremitäten halbseitig beginnen, breiten sich jedoch im späteren Verlauf auch auf die Gegenseite aus. Im Gegensatz zu anderen choreatischen Erkrankungen wie der Chorea minor ist bei Chorea Huntington der Muskeltonus meist nicht gleichmäßig herabgesetzt. Typisch für Chorea Huntington ist eine Zunahme der Hyperkinesien beim Gehen, wodurch bald eine erhöhte Sturzgefahr besteht. (Poeck und Hacke, 2006) Bereits im Frühstadium treten auch unwillkürliche motorische Impulse der Sprech- und Atemmuskulatur und dadurch eine Dysarthrophonie auf. Auffällig kann auch ein abruptes Herausstrecken und Zurückziehen der Zunge sein, dieses Phänomen nennt man Chamäleonzunge. (Masuhr und Neumann, 2005)

### **Dystonie**

Der Begriff Dystonie beschreibt unwillkürliche, anhaltende und phasische Muskelkontraktionen, die teilweise durch Tremor begleitet werden. Dystonien, die zu der Gruppe der hyperkinetischen Bewegungsstörungen gehören, werden bei der Mehrheit der Huntington PatientInnen im Krankheitsverlauf beobachtet; eine 1999 publizierte Studie an 42 Chorea Huntington PatientInnen berichtete von einer Prävalenz von 95 Prozent. Die beschriebenen Dystonien traten typischerweise an mehreren Körperteilen zugleich auf, am häufigsten waren die Schulter, die Hände sowie der Kniebereich betroffen. (Zitiert in Bonelli *et al.*, 2004)

### **Bradykinese**

Unter Bradykinese versteht man die Verlangsamung willkürlicher Bewegungen. (Masuhr und Neumann, 2005) Eine Bradykinese tritt bei Chorea Huntington PatientInnen häufig auf, die Pathophysiologie sowie der Zeitpunkt des Auftretens sind derzeit noch fraglich und Gegenstand verschiedener Diskussionen. (Fenney *et al.*, 2008) Einige Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die Einschränkungen der willkürlichen Bewegungen, wie etwa die Bradykinese, stärker mit den funktionellen Einschränkungen korrelieren als die Hyperkinesen. (Bonelli *et al.*, 2004)

### 2.5.2 Gangstörungen und Sturzgefahr

Gangstörungen und daraus resultierende Stürze treten gehäuft in späteren Huntington-Krankheitsstadien auf und reduzieren die Lebensqualität sowie die Selbstständigkeit der PatientInnen deutlich. (Bonelli *et al.*, 2004) Gangstörungen dürften daneben jedoch bereits früh im Krankheitsverlauf eine Rolle spielen. Eine Studie an 45 Huntington PatientInnen in frühen bis mittleren Stadien zeigte das bereits für dieses PatientInnenkollektiv hohe Sturzrisiko: 60 Prozent der Betroffenen hatten zumindest 2 Stürze im Jahr zuvor erlitten, wovon ein Großteil zu Verletzungen geführt hatte. Als Ursache für die erhöhte Sturzneigung wurde eine Kombination aus Bewegungsstörungen und kognitiven Veränderungen genannt; möglicherweise könnten auch Verhaltensveränderungen eine Rolle spielen. Unter den Bewegungsstörungen schienen sich in der Studie vor allem die Bradykinese der Gehbewegung, eine erhöhte Variabilität der Schreitbewegung, sowie choreatische Bewegungen mit daraus resultierenden starken Stammschwankungen negativ auf die Gangsicherheit auszuwirken. Im Gangvergleich zu gesunden ProbandInnen zeigten die Huntington PatientInnen darüber hinaus eine verminderte Schrittlänge und Gehgeschwindigkeit. (Grimbergen *et al.*, 2008)

### 2.5.3 Dysphagie

Dysphagie – eine Störung des Schluckvorganges – wird häufig bei symptomatischen Chorea Huntington PatientInnen beobachtet und kann unbehandelt zu potentiell tödlichen Komplikationen wie der Aspirationspneumonie führen. (Bonelli *et al.*, 2004; Masuhr und Neumann, 2005) Bei PatientInnen mit dominanten choreatischen Überbewegungen entsteht die Dysphagie überwiegend durch eine Kombination von choreatischen Bewegungen der Zunge, unkoordinierten und sich rasch wiederholenden Schluckbewegungen, einer verlängerten Anhebung des Kehlkopfes, eines unwillkürlichen Einatmens während des Schluckvorganges, sowie dem häufigen Aufstoßen von Speiseanteilen. (Bonelli *et al.*, 2004)

### 2.5.4 Sprachstörungen

Sprachstörungen treten bei Huntington PatientInnen häufig auf; verminderter Sprechantrieb bis hin zum Mutismus, Wortfindungsstörungen sowie Paraphasien sind nur einige der oft bei PatientInnen beobachteten Auffälligkeiten. Die Störungen der Sprache können dabei auf verschiedensten Ebenen entstehen. Einerseits gibt es die rein neurologisch bedingten Sprachstörungen, andererseits werden auch Störungen mit psy-

chogenen oder neuropsychologischen Ursachen beobachtet. Beides kann auch in Kombination auftreten. Unter den neurologisch bedingten Sprachstörungen steht besonders die sogenannte Dysarthrie im Vordergrund, darunter versteht man eine Störung der Sprechmotorik mit ungenauer Lautmotorik. (Bonelli *et al.*, 2004; Masuhr und Neumann, 2005)

Die neuropsychologischen Sprachstörungen bei Chorea Huntington PatientInnen stehen vor allem im Zusammenhang mit dem kognitiven Abbau (siehe folgendes Unterkapitel). Bereits bei asymptomatischen PatientInnen dürften subtile Defizite festzustellen sein, wobei sich die Angaben hinsichtlich eines schnelleren Abbaus der phonemischen beziehungsweise der semantischen Sprachleistungen widersprechen. (Henry *et al.*, 2005; Larsson *et al.*, 2008)

### 2.5.5 Kognitive Störungen

Kognitive Störungen und Demenz gehören zu den Kardinalsymptomen bei Huntington PatientInnen, wobei es sich um eine subkortikale Demenzform handelt. Bereits bei asymptomatischen Chorea Huntington GenträgerInnen konnten einige Studien leichte neuropsychologische Defizite nachweisen. (Bonelli *et al.*, 2004)

Mit fortschreitender Erkrankung kommt es zu einer zunehmenden Einschränkung der kognitiven Fähigkeiten; 15 Jahre nach Krankheitsbeginn weisen sämtliche PatientInnen Demenzsymptome auf. Die Demenz äußert sich typischerweise zunächst anhand verschiedener fokaler Defizite wie einer Verlangsamung der kognitiven Funktionen bei Bewältigung verschiedener Aufgaben, einer Reduktion der Merkfähigkeit und Aufmerksamkeit, einer verminderten Lernfähigkeit, sowie einer Einschränkung der visuellen Perception. Häufig haben PatientInnen Probleme, Emotionen im Gesicht ihres Gegenübers zu deuten. Diese frühen Demenzsymptome und das dadurch veränderte Verhalten der PatientInnen führen teilweise schon früh zu sozialen Problemen am Arbeitsplatz oder in der Familie. (Lange, 2002)

Mehrere neuropsychologische Studien führten zur Annahme, dass im Krankheitsverlauf besonders der Abbau der exekutiven Funktionen, ähnlich wie bei einer präfrontalen Demenz, im Vordergrund stehen könnte, jedoch wurden neuropathologisch besonders subkortikale und frontale Auffälligkeiten beobachtet. In neuropsychologischen Testungen erreichten Chorea Huntington PatientInnen auffällig schlechte Ergebnisse bei gezielten Untersuchungen der exekutiven Funktionen, etwa beim *Wisconsin Card Sorting Test*, beim *Stroop Interference Test*, sowie bei Sprachleistungsuntersuchungen. Ein Vergleich des Ausmaßes mit den allgemeinen und nicht an die exekutiven Funktionen gekoppelten kognitiven Defiziten war jedoch nur eingeschränkt möglich. (Henry *et al.*, 2005)

In fortgeschrittenen Krankheitsstadien tritt schließlich bei starker kortikaler und subkortikaler Atrophie des Hirngewebes eine globale Beeinträchtigung der Hirnleistung der Betroffenen auf. (Lange, 2002)

### 2.5.6 Psychiatrische Auffälligkeiten

Die psychiatrischen Auffälligkeiten bei Chorea Huntington PatientInnen werden getrennt im Kapitel 3 ab Seite 23 besprochen.

## 2.6 Juvenile Chorea Huntington

Unter juveniler Chorea Huntington versteht man eine Chorea Huntington mit sehr frühem Krankheitsbeginn, je nach Definition etwa vor dem 21. Lebensjahr. Der Anteil der PatientInnen mit juveniler Chorea Huntington wird auf etwa 3 bis 10 Prozent der Huntington PatientInnen geschätzt. (Gonzalez-Alegre und Afifi, 2006) Die Betroffenen weisen typischerweise über 60 CAG-Wiederholungen auf, der höchste bisher beobachtete Wert waren 250 CAG-Wiederholungen. (Ribai *et al.*, 2007) Das Erscheinungsbild der PatientInnen unterscheidet sich zum Teil deutlich von dem der erwachsenen Betroffenen. Neben dem klassischen Phänotyp der juvenilen Chorea Huntington mit Chorea und einem der adulten Form ähnlichen Erscheinungsbild gibt es den atypischen Phänotyp mit stark progressiver Rigidität, muskulärer Hypertonie, massiver kognitiver Beeinträchtigung, epileptischen Anfällen und Zeichen einer cerebellären Schädigung. (Gonzalez-Alegre und Afifi, 2006) Teilweise stehen massive psychiatrische Auffälligkeiten im Vordergrund, die zu einer Diagnoseverzögerung von vielen Jahren führen können. (Ribai *et al.*, 2007) Diese Auffälligkeiten werden in Kapitel 3 ab Seite 23 und in Kapitel 4 ab Seite 46 behandelt.

Die juvenile Chorea Huntington weist eine deutlich raschere Krankheitsprogression als die adulte Form auf; das Überleben ist bei der juvenilen Form umso kürzer, je früher sich die Krankheit erstmanifestiert. Das mittlere Überleben beträgt je nach Angaben 8 bis 9,3 Jahre, wobei bisher Krankheitsverläufe mit einer Dauer von 2 bis 38 Jahren beobachtet wurden. Der Krankheitsfortschritt der juvenilen Chorea Huntington wird in drei Phasen eingeteilt, die im Folgenden besprochen werden. Der Initialphase mit Verhaltensauffälligkeiten, Lernproblemen, Gangstörungen und leichter Chorea folgt eine Phase mit intellektuellem Abbau, Rigidität, Sprachstörungen und epileptischen Anfällen. Schließlich wird die terminale Phase mit Bettlägrigkeit, muskulärer Hypotonie und zunehmenden epileptischen Anfällen beobachtet. (Gonzalez-Alegre und Afifi, 2006)

## 2.7 Genetische Testung

Ein genetischer Test zur Feststellung einer Prädisposition war theoretisch ab der Lokalisierung der für die Krankheit verantwortlichen Gensequenz am Chromosomenband 4p16,3 im Jahre 1983 möglich. Seit der genauen Identifikation der Mutation im Jahre 1993 ist der Test technisch deutlich weniger aufwendig und dadurch allgemein für Risikopersonen verfügbar. Vor Einführung der Testmöglichkeit kündigten über die Hälfte der Risikopersonen Interesse an. Jedoch ließen sich seit der Einführung deutlich weniger Personen als angekündigt testen; auffällig war dabei ein großer regionaler Unterschied der Testwilligen von 4 Prozent der Risikopersonen in Österreich, Deutschland und der Schweiz hin zu 24 Prozent in den Niederlanden. (Maat-Kievit *et al.*, 2000; Tibben, 2007)

Als Gründe für den Test wurden von den Betroffenen der Wunsch nach Gewissheit und einer sicheren Zukunftsplanung, sowie die Aufklärung beziehungsweise Information von Angehörigen und Kindern angegeben. Als Gründe dagegen wurden das Fehlen einer kausalen Behandlung der Erkrankung, ein möglicher Verlust der Krankenversicherung, die finanziellen Kosten des genetischen Tests, und die Unmöglichkeit, ein Wissen über die Krankheitsdisposition wieder rückgängig zu machen angegeben. Der wichtigste Grund schien jedoch die Befürchtung zu sein, ein positives Testergebnis nicht verarbeiten und verkraften zu können. (Maat-Kievit *et al.*, 2000)

Untersuchungen der letzten 15 Jahre ergaben Probleme beim Umgang mit dem Testergebnis sowohl bei GenträgerInnen als auch bei Personen ohne genetisches Risiko. Bei GenträgerInnen wurden häufig Probleme und Anpassungsstörungen bei einer notwendigen Änderung der Lebensplanung beobachtet. Diese Anpassungsstörungen traten teilweise erst Jahre nach dem Testergebnis auf, beispielsweise wenn zu einem späteren Zeitpunkt Familienplanung zu einem zentralen Thema für die Betroffenen wurde. Dabei dürften einigen GenträgerInnen erst zu diesem Zeitpunkt die massiven Auswirkungen des Testresultats auf ihr Leben klar werden. Eine kritische Phase scheint darüber hinaus das erste Auftreten früher Krankheitssymptome zu sein, wobei der Grund hier in ähnlicher Weise in einer erstmaligen Konfrontation mit den Auswirkungen des Testresultats liegen dürfte. (Tibben, 2007) Katastrophale Reaktionen wie etwa Suizide oder akute psychiatrische Erkrankungen sind jedoch kaum zu beobachten; eine Studie an 6000 getesteten Risikopersonen zeigte kein einziges katastrophales Ereignis in Folge der Testung. (Maat-Kievit *et al.* 2000; Tibben, 2007)

Einige Risikopersonen hatten bereits vor der genetischen Testung eine Huntington-Identität angenommen. Für diese Personen war ein negatives Testergebnis, also die Gewissheit, nicht GenträgerIn zu sein, teilweise problematisch: Sie brauchten Zeit, um

die Vorstellung einer Zukunft ohne Huntington Erkrankung zu verarbeiten. (Tibben, 2007)

Ein besonderes Problem stellt die genetische Testung bei Minderjährigen dar, auf die wegen möglicher verheerender sozialer Auswirkungen momentan weitgehend verzichtet wird. (Gonzalez-Alegre und Afifi, 2006)

### 2.7.1 Pränatale genetische Testung

Familienplanung stellt einen der wichtigsten Gründe für einen genetischen Test bei Risikopersonen dar. Die pränatale Testung von Embryonen und die Präimplantationsdiagnostik bieten die Möglichkeiten der Fortpflanzung mit Gewissheit über das Erkrankungsrisiko des ungeborenen Kindes. Die Präimplantationsdiagnostik sowie die pränatale Testung von Embryonen werden sowohl bei bekannten GenträgerInnen als auch bei bisher nicht genetisch getesteten Risikopersonen durchgeführt. Wollen die Eltern nicht über ihren eigenen Genstatus Bescheid wissen, werden sie ausschließlich über das Vorliegen des Risikogens am Embryo informiert. (Decruyenaere *et al.*, 2007)

Bisher wurden pränatale Testungen von Embryonen unter anderem in den Niederlanden, England, sowie seltener auch in Österreich durchgeführt, wobei nur eine Minderheit der Betroffenen die Möglichkeit der pränatalen Testung nutzen wollte. Ethische Bedenken stellten den häufigsten Grund für eine Ablehnung der Testung dar, wobei besonders der Schwangerschaftsabbruch als mögliche Folge eines ungünstigen Ergebnisses abgelehnt wird. Als weitere Ablehnungsgründe wurden die Hoffnung auf eine zukünftige Therapie der Chorea Huntington Erkrankung, Bedenken bezüglich der Sicherheit der pränatalen Diagnostik, sowie ein im Verhältnis zu den Vorbehalten bezüglich Krankheitsvererbung überwertiger Kinderwunsch genannt. (Decruyenaere *et al.*, 2007)

Ursachen für die derzeit untergeordnete Rolle der Präimplantationsdiagnostik dürften die bisher eingeschränkte Verfügbarkeit sowie die unklare Finanzierung durch die Krankenkassen darstellen. Weitere Ablehnungsgründe waren der unnatürliche Befruchtungsvorgang sowie die niedrige Schwangerschaftsrate von bis zu 20 Prozent pro in-vitro-Fertilisations (IVF) Zyklus. (Decruyenaere *et al.*, 2007)

## 2.8 Therapie

Trotz intensiver Forschungsbemühungen in den letzten 20 Jahren kam es nur zu geringen Fortschritten in der Therapie der Chorea Huntington. Während einige Krankheitssymptome relativ gut zu therapieren sind, dürfte die Medikation bisher kaum Einfluss

auf die Überlebensdauer haben. Die mittlere Überlebenszeit der ohne aufwändige medizinische Versorgung lebenden Huntington PatientInnen an der Lake Maracaibo Region in Venezuela entspricht in etwa der Überlebenszeit Betroffener mit sehr guter medizinischer Versorgung. (Walker, 2007)

### 2.8.1 Symptomorientierte Therapie

Zur medikamentösen Behandlung der Chorea werden meist Neuroleptika verschrieben. Pharmakologischer Angriffspunkt ist dabei die Blockade der zentralen Dopaminrezeptoren. Generell sollte eine leichte Chorea jedoch nicht behandelt werden, da die funktionelle Beeinträchtigung durch die Medikation oft stärker ist als der Profit. Bei der Behandlung mit typischen (alten) Neuroleptika stellt die Entwicklung von Spätdyskinesien neben der funktionellen Beeinträchtigung eine Gefahr dar. Atypische Neuroleptika wie Olanzapin, Risperidon und Quetiapin als Alternativen zur Behandlung werden derzeit noch untersucht. Neben den Neuroleptika wurden auch mit Amantadin – einem Glutamat-Antagonisten – Erfolge in der Chorea Behandlung erzielt. (Bonelli *et al.*, 2004)

Die Behandlung der Dystonie hat sich bisher als schwierig erwiesen. Eine Studie aus 1985 zeigte an 11 PatientInnen eine Verbesserung der Dystonie bei Sulpirid-Medikation, eine funktionelle Verbesserung konnte jedoch nicht beobachtet werden. (Zitiert in Bonelli *et al.*, 2004)

In der Behandlung der Gang-, Sprach- und Schluckstörungen sowie der Bradykinese konnten teilweise gute Erfolge durch nicht-medikamentöse Strategien wie Physiotherapie, Logopädie und Schlucktraining beobachtet werden, entsprechende Studien zur Effektivität sind jedoch größtenteils noch ausständig. Darüber hinaus wurde ein positiver Effekt auf die Gangprobleme durch hochdosierte Gabe von Olanzapin an neun PatientInnen beobachtet. In der Therapie der Schluckstörungen sowie besonders bei Aspiration bleibt die perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) eine Therapieoption als ultima ratio. (Bonelli *et al.*, 2004)

### 2.8.2 Therapiestudien

Zur Zeit laufen mehrere klinische Studien, die eine mögliche Verlangsamung des Krankheitsfortschrittes durch verschiedenste Pharmaka untersuchen. Einige dieser Wirkstoffe hatten zuvor im Tierversuchsmodell gute Erfolge gezeigt. Eines der aussichtsreichsten bisher untersuchten Pharmaka ist das Coenzym Q10, das die Funktionsleistung der Mitochondrien der betroffenen Zellen steigern soll. Im Tierversuch konnten bereits signifikante Ergebnisse erzielt werden; eine Langzeitstudie an PatientInnen ist

derzeit im Laufen. Andere vielversprechende Ansätze sind die Therapie mit Minocyclin, dem eine anti-inflammatorische und anti-apoptische Wirkung nachgesagt wird (was momentan noch an PatientInnen untersucht wird) sowie eine enzymatische Beeinflussung der Caspase 6, ohne die sich bei transgenetischen Mäusen keine Chorea Huntington entwickelt. Darüber hinaus werden derzeit unter anderem Kreatin, Riluzol, Ethyl-Eicasapentaenoic-Säure, Mercaptamin, Phenylbutyrat, OPC-14117 und Tauroursodeoxchalic-Säure in klinischen Studien an GenträgerInnen untersucht. (Walker, 2007)

### 3 Psychiatrische Probleme bei Chorea Huntington PatientInnen

Psychiatrische Symptome kommen bei Chorea Huntington PatientInnen in allen Krankheitsstadien vor (Anderson und Marder, 2001); das Auftreten bei neurologisch asymptomatischen GenträgerInnen wird getrennt in Kapitel 4 ab Seite 46 besprochen. Bereits George Huntington berichtete in seinem 1872 erschienenen Originalartikel von einer Tendenz zur *csquote*Geisteskrankheit, die gelegentlich sogar bis zum Selbstmord führe. (Zitiert in Naarding *et al.*, 2001) Die Prävalenz psychiatrischer Symptomatik scheint sehr hoch zu sein, einer Studie von Paulsen *et al.* zufolge sind bis zu 98 Prozent betroffen; in der übrigen Literatur wird eine Lebenszeitprävalenz psychiatrischer Erkrankungen bei Chorea Huntington PatientInnen von 33 bis 76 Prozent genannt. Die Bandbreite an beobachteten Symptomen ist dabei groß und erstreckt sich von Persönlichkeitsveränderungen über affektive Störungen, Agitation, Schlafstörungen, Psychosen, aggressive Durchbrüche bis zu Zwangssymptomen. (Paulsen *et al.*, 2001; Tost *et al.*, 2004; van Duijn *et al.*, 2007) Daneben kommt es bei Chorea Huntington, wie bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen, häufig zu einer Persönlichkeitsveränderung, die bereits bei neurologisch asymptomatischen GenträgerInnen beobachtet werden kann. (Naarding *et al.*, 2001; van Duijn *et al.*, 2007)

Im klinischen Alltag stellen die diversen psychiatrischen Symptome schwere Beeinträchtigungen für die PatientInnen, sowie deren Angehörige beziehungsweise Pflegepersonen dar. Sie sind ein häufiger Grund für eine stationäre Aufnahme und dürften einen stärkeren negativen Effekt auf das tägliche Leben der PatientInnen haben als die klassischen motorischen Symptome. (Naarding *et al.*, 2001; van Duijn *et al.*, 2007) Bisher konnte jedoch kein für Chorea Huntington typischer Krankheitsverlauf der psychiatrischen Symptome identifiziert werden; auch konnte kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der CAG-Wiederholungen und des Auftretens beziehungsweise des Manifestationsalters der psychiatrischen Auffälligkeiten gezeigt werden. (Anderson und Marder, 2001)

Eine große Menge an psychiatrischer Medikation wird in verschiedensten Kombinationen verschrieben, um die Beschwerden zu lindern. Zur Effektivität der verwendeten Psychopharmaka in der Behandlung der Verhaltensauffälligkeiten bei Huntington Pa-

tientInnen gab es bisher jedoch nur wenige Untersuchungen; die vorhandenen Publikationen stützten sich hauptsächlich auf Fallberichte beziehungsweise kleine case-report Studien. (Naarding *et al.*, 2001).

Im vorliegenden Kapitel wird zuerst ein genereller Überblick über die psychiatrische Symptomatik bei Chorea Huntington PatientInnen sowie allgemeine Probleme in der Durchführung der Studien zur psychiatrischen Symptomatik dieses PatientenInnenkollektivs geboten. Danach werden die wichtigsten psychiatrischen Krankheitsbilder sowie typische Einzelsymptome, deren Ätiologie und Therapie besprochen. Die wichtigsten Publikationen werden kurz zusammengefasst und diskutiert.

Die stark unterschiedlichen in der Literatur angegebenen Prävalenzzahlen für psychiatrische Symptomatik bei Chorea Huntington PatientInnen dürften durch die Verwendung unterschiedlichster Testmethoden in den verschiedenen Studien bedingt sein. Bisher wurden unter anderem das *Neuropsychiatric Inventory (NPI)*, das *Structured Clinical Interview for the DSM-III (SCID)*, der Verhaltensteil der *Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS)*, der *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS)*, sowie der *Problem Behavior Assessment Scale for Huntington's Disease (PBA-HD)* verwendet. (van Duijn *et al.*, 2007) Als Gründe für die verschiedensten spezifischen Testverfahren wurden unter anderem das Problem neuropsychiatrische Auffälligkeiten in die klassischen Einteilungen psychiatrischer Erkrankungen einzuordnen und die dadurch bedingte zu geringe Sensitivität der klassischen Fragebögen angegeben. (Kingma *et al.*, 2008) Durch die unterschiedlichen Testverfahren mit teilweise stark differierenden Definitionen der Psychopathologien ist jedoch kein Vergleich der Studienergebnisse möglich; darüber hinaus ist eine verlässliche Angabe der Prävalenz durch die fehlende Möglichkeit der Generalisierung der Studienergebnisse sehr schwierig. Die Definition einer Depression ist beispielsweise nach den Kriterien des *SCID* deutlich strikter als bei Verwendung des *UHDRS*, wodurch die Prävalenzschätzungen nicht miteinander vergleichbar sind. (van Duijn *et al.*, 2007)

Paulsen *et al.* publizierten 2001 die Ergebnisse einer klinischen Studie zur Prävalenz von neuropsychiatrischen Auffälligkeiten bei 52 Huntington PatientInnen unter Verwendung des *Neuropsychiatric Inventory (NPI)* Fragebogens. Nur ein einziger Proband zeigte keinerlei neuropsychiatrische Symptome; bei jeweils mehr als der Hälfte der PatientInnen wurden Dysphorie (70 %), Agitation (67 %), Reizbarkeit (65 %), Apathie (56 %) und Angstsymptome (52 %) beobachtet. Zwischen der Krankheitsdauer, kognitiven Einschränkungen, neurologischer Symptomatik und der Häufigkeit beziehungsweise Schwere der Psychopathologie konnte kein Zusammenhang beobachtet werden. Als pathophysiologischer Ansatz der psychiatrischen Symptomatik wurde die häufig

früh im Krankheitsverlauf auftretende Beeinträchtigung der exekutiven Hirnfunktionen mit möglicher Auswirkung auf die Emotions- und Verhaltenskontrolle angeführt. Eine Verschlechterung der regulatorischen Funktion könnte beispielsweise die angemessene Reaktion auf Frustration beeinträchtigen und zu Reizbarkeit und Agitation führen. Ebenso wurden für die oft im Krankheitsverlauf zunehmende Apathie neuropathologische Korrelate angeführt. Psychotische Symptome wurden in der Studie insgesamt sehr selten beobachtet; eine deutliche Häufung schien jedoch bei jüngeren PatientInnen vorzuliegen, siehe Kapitel 3.4 auf Seite 32. (Paulsen *et al.*, 2001)

Kingma *et al.* untersuchten von 2004 bis 2006 negativ getestete, familiär belastete ProbandInnen sowie GenträgerInnen mit und ohne bisherige neurologische Symptomatik auf psychiatrische Auffälligkeiten. Dabei zeigten sich Unterschiede in der Psychopathologie der GenträgerInnen im Vergleich mit familiär belasteten Personen ohne genetisches Risiko, sowie Unterschiede zwischen asymptomatischen GenträgerInnen und PatientInnen in frühen neurologischen Krankheitsstadien<sup>1</sup> beziehungsweise mit fortgeschrittener neurologischer Krankheitssymptomatik. Insgesamt nahmen 208 Betroffene an der Studie teil. Kingma *et al.* verwendeten dabei den *Problem Behavior Assessment Fragebogen (PBA)* zur Quantifizierung der verschiedenen Verhaltensauffälligkeiten. Während sich die GenträgerInnen von den Nicht-GenträgerInnen bezüglich der Auffälligkeiten in allen Komponenten unterschieden (siehe Kapitel 4.1 ab Seite 53), gab es zwischen den asymptomatischen GenträgerInnen und den PatientInnen in frühen beziehungsweise späten Krankheitsstadien nur Unterschiede in der Häufigkeit von Apathie; die Werte für Depression und Reizbarkeit unterschieden sich nicht. Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bestanden jedoch in dem Prozentsatz der PatientInnen mit psychotroper Medikation, was möglicherweise zu einer unterschiedlich starken Verschleierung mancher Symptome geführt haben könnte. (Kingma *et al.*, 2008)

## 3.1 Bildgebende Verfahren

In der Literatur wurden bisher nur zwei Studien erwähnt, die sich speziell mit bildgebenden Untersuchungen zur Erforschung der psychiatrischen Auffälligkeiten bei Chorea Huntington PatientInnen beschäftigt haben. Mayberg *et al.* verglichen 1992 die *Positronen-Emissions-Tomographie-(PET)*-Untersuchungen der Gehirne von depressiven und nicht depressiven Chorea Huntington PatientInnen mit denen gesunder ProbandInnen. Beide Gruppen von PatientInnen zeigten einen herabgesetzten Metabolismus der Basalganglien sowie des Gyrus cinguli. Depressive Chorea Huntington Patien-

---

<sup>1</sup>Bis *UHDRS* motorisch 40 auf einer Skala von 0 bis 124.

tInnen wiesen im Vergleich zu den nicht depressiven PatientInnen darüber hinaus einen geringeren Metabolismus in den orbitofrontalen und inferioren präfrontalen Cortex-arealen auf. Diese Beobachtung spricht für die Hypothese einer Störung der Verbindung zwischen Cortex und Striatum in der Pathophysiologie der affektiven Störungen bei an Chorea Huntington Erkrankten. (Zitiert in Anderson und Marder, 2001)

Kuwert *et al.* berichteten 1989 von *PET*-Untersuchungen an Huntington PatientInnen mit psychotischen Symptomen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Ihre Beobachtungen des veränderten intrazerebralen Glukose Metabolismus stützen ebenfalls die Hypothese der frontalen Dysfunktion als mögliche Ursache der psychiatrischen Symptomatik bei Chorea Huntington PatientInnen. (Zitiert in Anderson und Marder, 2001)

## 3.2 Depression

Die Prävalenz depressiver Symptomatik wird in unterschiedlichen Studien auf etwa 33 bis 69 Prozent geschätzt. (van Duijn *et al.*, 2007) Einige klinische Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die Depression bei Chorea Huntington meist simultan mit der neurologischen Symptomatik oder erst in deren Folge auftritt. Daraus wurde geschlossen, dass es sich bei der Depression um eine direkte Folge des Krankheitsfortschrittes handeln dürfte. (Paulsen *et al.*, 2001) Andere Studien wiederum ergaben das Gegenteil, nämlich einen häufigeren Beginn der depressiven Symptomatik vor dem Auftreten erster neurologischer Symptome. (van Duijn *et al.*, 2007) Unter Berücksichtigung der hohen Prävalenz einer depressiver Symptomatik und Suizidalität scheint jedenfalls eine regelmäßige Evaluierung der PatientInnen auf Zeichen einer Depression erwägenswert. (Slaughter *et al.*, 2001)

Die Depression bei Chorea Huntington PatientInnen zeigt ein sehr vielfältiges klinisches Erscheinungsbild, was die Diagnose häufig erschwert. Durch die neuropathologischen Veränderungen der Persönlichkeit sowie den kognitiven Abbau kommt es bei Chorea Huntington PatientInnen häufiger als bei primär Depressiven zu einer atypischen Präsentation der Depression mit Reizbarkeit, Agitation und sozialem Rückzug als Leitsymptome. Der neurologisch-funktionelle Abbau und die dadurch entstandene Behinderung führen mitunter zu Demoralisation, Hoffnungslosigkeit, Verlust des Selbstwertgefühles und Todessehnsüchten. Diese für Angehörige und Fachpersonal csquotelogische Reaktion auf die Lebensumstände bedingt gelegentlich eine Fehldeutung der Depressions-Symptome als csquoteverständliche Belastungsreaktion und dadurch ein zu spätes und zu wenig aggressives medikamentöses Eingreifen. Zusätzlich kann die Beeinträchtigung der Kommunikation der Betroffenen durch die fortgeschrittene Er-

krankung ein Hindernis bei der psychiatrischen Beurteilung durch Fachpersonal darstellen. Indizien zur Unterscheidung einer reaktiven von einer organischen Ätiologie der Beschwerden können mögliche vorhergegangene depressive Episoden, die Familienanamnese bezüglich Depressionen, die zeitliche Nähe der momentanen Episode zu funktionellen Verlusten beziehungsweise Veränderungen der Lebensumstände, sowie die Proportionalität der Schwere der Depression in Bezug auf belastende Umstände sein. (Rosenblatt und Leroi, 2000)

Weitere Probleme bei der Diagnose einer Huntington-assoziierten Depression stellen mitunter die allgemeinen Verhaltensveränderungen der PatientInnen dar. Schlafstörungen, Appetitveränderungen, Erschöpfungszustände und Apathie treten als unabhängige Veränderungen bei Chorea Huntington PatientInnen auf und stellen nicht notwendigerweise Symptome einer Depression dar. (Guttman *et al.*, 2003) Generell sollte jedoch bei schwerer beziehungsweise gefährlicher Symptomatik die Diagnose, Pharmakotherapie sowie stationäre Aufnahme großzügig indiziert werden. (Rosenblatt und Leroi, 2000) Ebenso darf bei der Begleitung Betroffener nicht vergessen werden, dass obwohl die Grunderkrankung als solche derzeit nicht kausal therapiert werden kann, effektive Behandlungsmethoden der begleitenden Depression existieren. (Paulsen *et al.*, 2005)

Die Ätiologie der Chorea Huntington assoziierten Depression scheint noch weitgehend unklar; verschiedenste Ansätze wurden in wissenschaftlichen Artikeln besprochen. (Slaughter *et al.*, 2001) Fest steht, dass Depressionen bei chronisch progressiven Erkrankungen im Allgemeinen und neurologischen Erkrankungen im Speziellen deutlich häufiger als unter der Normalbevölkerung vorkommen; die möglichen biologischen versus reaktiven Ursachen dieser Depressionen sind Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Debatten. Ein multifaktorieller Ansatz dürfte sehr wahrscheinlich die beste Erklärung zur Entstehung der Huntington-assoziierten Depression liefern. (Paulsen *et al.*, 2005)

Eine weit verbreitete Theorie zur Neuropathologie der Depression ist ein früher Untergang der Neurone im medialen Caudatum bei Chorea Huntington PatientInnen. (Rosenblatt und Leroi, 2000) Spekuliert wurde über einen, durch die Dysfunktion des Caudatums ausgelösten, erniedrigten Corticotropin-Releasing-Factor-(CRF)-Spiegel, welcher bereits zuvor in Zusammenhang mit Depressionen gebracht worden war. Eine im Krankheitsverlauf auftretende Beeinträchtigung des Striatums mit Veränderungen des Belohnungssystems könnte ebenfalls das Risiko einer Depression erhöhen. Darüber hinaus wurden mögliche bisher unbekannt genetische Faktoren diskutiert, nachdem von einer familiären Häufung der begleitenden Depression berichtet worden war. (Slaughter *et al.*, 2001)

Neben der neuropathologischen Ätiologie werden auch reaktive Ursachen diskutiert.

Das häufig ungünstige psychosoziale Umfeld in der Kindheit sowie die jahrelange Unsicherheit bezüglich der eigenen Krankheitsprädisposition stellen dabei wesentliche Belastungen dar. (van Duijn *et al.*, 2007) Darüber hinaus dürfte eine Assoziation einer möglichen begleitenden Depression mit einem überdurchschnittlich raschen funktionellen Abbau sowie mit der Entwicklung bestimmter kognitiver Defizite bestehen. (Paulsen *et al.*, 2005)

Eine der bisher umfangreichsten Studien zu Depression bei Chorea Huntington an 2835 neurologisch manifesten Huntington PatientInnen verwendete strukturierte Interviews sowie den Verhaltensteil des *UHDRS* um das Vorkommen, die Häufigkeit und die Schwere möglicher depressiver Symptome zu beurteilen. Die Hälfte der Betroffenen (50,3 %) waren laut eigenen Angaben bereits im Vorfeld aufgrund einer Depression in psychiatrischer Behandlung gewesen, über 40 Prozent berichteten beim Interview von derzeitiger depressiver Symptomatik. Interessanterweise zeigte sich die höchste Prävalenz der depressiven Symptomatik bei Betroffenen im klinischen Stadium 2;<sup>2</sup> PatientInnen in späteren klinischen Stadien berichteten vergleichsweise seltener von depressiven Symptomen. Eine Ursache dieses Rückgangs könnte ein schwierigeres Erkennen depressiver Symptome durch die PatientInnen selbst, beziehungsweise durch das Fachpersonal, darstellen und beispielsweise durch den zunehmenden kognitiven Abbau und die erschwerte Kommunikation entstehen. Andererseits könnte die abnehmende depressive Symptomatik, passend zur reaktiven Hypothese der Depression, ebenso im Zusammenhang mit einer zunehmenden Krankheitsakzeptanz der Betroffenen stehen. (Paulsen *et al.*, 2005)

Trotz der hohen Prävalenz der Depression bei Huntington PatientInnen gibt es kaum klinische Studien zur pharmakologischen Behandlung. Die Anwendung stützt sich meist auf die klinische Erfahrung der einzelnen Einrichtungen sowie auf die erprobte antidepressive Medikation der klassischen endogenen Depression. Die Unterscheidung einer solchen primären Depression von einer sekundären Depression dürfte durchaus Relevanz für die Pharmakotherapie haben, da zur Behandlung der sekundären Depression generell deutlich geringere Dosen an Psychopharmaka notwendig sind. (Guttman *et al.*, 2003)

Erste Wahl in der Behandlung sind heutzutage die Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) oder Mirtazapin. (Bonelli *et al.*, 2004) Den SSRIs werden, neben ihrer antidepressiven Wirkung, eine positive Beeinflussung häufiger unspezifischer psychiatrischer Symptome wie Reizbarkeit und Apathie durch eine Verbesserung der csquote-frontalen Funktion nachgesagt. Rosenblatt und Leroi berichteten darüber hinaus von Behandlungserfolgen in der Therapie der begleitenden Depression mit neueren Psycho-

---

<sup>2</sup>Aus insgesamt 5 Stadien, wobei 5 das terminale Krankheitsstadium bezeichnet.

pharmaka wie Bupropion, Venlafaxin und Nefazodon. Vorsicht scheint generell bei der Therapie mit trizyklischen Antidepressiva geboten, da Huntington PatientInnen besonders anfällig für eine anticholinerg induzierte Verschlechterung der kognitiven Leistungen sein dürften. Die Behandlung der Chorea Huntington assoziierten Depression durch Elektrokrampftherapie kann laut Rosenblatt und Leroi in besonders schweren Fällen mit massiver Suizidalität, Nahrungsverweigerung und Therapieresistenz erwogen werden. (Rosenblatt und Leroi, 2000)

Neben der pharmakologischen Therapie in der Behandlung der Chorea Huntington assoziierten Depression, werden eine Vielzahl zusätzlicher Strategien angewandt. Diese wurden jedoch ebenso wie die pharmakologische Therapie bisher kaum in klinischen Studien untersucht. Einen Nutzen erhofft man sich etwa von einer supportiven Psychotherapie, Selbsthilfegruppen und sozialarbeiterischer Betreuung. Diese Therapien werden mit zunehmender Krankheitssymptomatik schwieriger; ein besonderes Hindernis stellt dabei der kognitive Abbau im Krankheitsverlauf dar. Modifizierte Therapieansätze sowie eine psychosoziale Betreuung der Angehörigen dürften jedoch auch noch in späten Krankheitsstadien einen Nutzen für die Betroffenen haben. (Guttman *et al.*, 2003)

### 3.3 Manie

Obwohl deutlich seltener als die Depression, dürfte die Manie dennoch gehäuft bei Chorea Huntington PatientInnen vorkommen. Die Manie kann dabei isoliert oder im Rahmen einer bipolaren Erkrankung auftreten und ist durch eine gehobene oder gereizte Stimmung, starke Erregung, Impulsivität, ein vermindertes Schlafbedürfnis sowie durch Größenwahn gekennzeichnet. Die Prävalenz wurde in einem Vergleich von sieben Studien auf etwa 5 Prozent geschätzt, ein anderer Artikel berichtete von einem Auftreten manischer beziehungsweise hypomaner Phasen bei bis zu 10 Prozent der Huntington PatientInnen. (Rosenblatt und Leroi, 2000)

Ähnlich der Depressions-Diagnose kann die Diagnose einer Manie durch die im Rahmen der Huntington Erkrankung auftretenden Wesensveränderung sowie durch gleichzeitige organisch bedingte Symptomatik erschwert werden. Eine teilweise beobachtete frontale Enthemmung kann eine Manie imitieren, ebenso kann die manchmal bei Chorea Huntington PatientInnen beobachtete Hypersexualität beziehungsweise Paraphilie als Manie-Symptom fehlgedeutet werden; auch ein agitiertes Delirium kann klinisch als Manie erscheinen. Guttman *et al.* beschrieben jedoch eine gute Differenzierungsmöglichkeit durch strikte Beachtung der klinisch essentiellen Trias in der Manie-Diagnose: gehobene oder gereizte Stimmung, größenwahnhafter oder paranoider Ge-

dankeninhalt und körperliche Überaktivität. (Guttman *et al.*, 2003)

In der Therapie der Manie beziehungsweise der bipolaren Störungen bei Chorea Huntington PatientInnen sollte wahrscheinlich Lithium vermieden und anderen Stimmungsstabilisatoren der Vorzug gegeben werden. Lithium scheint bei Huntington PatientInnen neben schlechterer Wirksamkeit auch ein größeres Potential an Nebenwirkungen zu haben. Divalproex sodium und Carbamazepin wurden in der Therapie von Huntington PatientInnen beschrieben und scheinen gute Alternativen darzustellen, wobei generell geringere Dosen als bei ideopathischen PatientInnen verwendet werden sollten. Bei psychotischen Symptomen, starker Agitation, sowie fehlendem Ansprechen auf Stimmungsstabilisatoren kann eine Therapie mit Antipsychotika hilfreich sein, ebenso zur schnellen Symptomkontrolle eine Therapie mit Benzodiazepinen. Elektrokrampftherapie kann eventuell bei Therapieversagen erwogen werden. (Rosenblatt und Leroi, 2000)

### 3.4 Psychotische Symptome und Schizophrenie

Sowohl psychotische Symptome als auch Schizophrenie scheinen bei Chorea Huntington PatientInnen gehäuft aufzutreten. Während die Psychose dem klassischen klinischen Spektrum der Chorea Huntington Erkrankung zugerechnet wird und im Krankheitsverlauf auftritt, dürfte sich die viel seltenere Schizophrenie unabhängig von der neurologischen Symptomatik manifestieren. (Guttman *et al.*, 2003) Die in der Literatur angegebenen Prävalenzraten bei Chorea Huntington PatientInnen schwanken jedenfalls für beide Krankheitsbilder enorm.

Für die Schizophrenie wurden besonders in älteren Studien teilweise sehr hohe Prävalenzzahlen genannt, die Angaben lagen zwischen 4 und 12 Prozent. Zwei neuere Studien fanden deutlich niedrigere Prävalenzzahlen: Shiwach (1994) 2,7 Prozent; Jensen (1993) 0 Prozent<sup>3</sup>. Watt und Seller berichteten in ihrem 1993 erschienen Artikel jedoch von 12 Prozent bei 65 beobachteten PatientInnen. Ein Zusammenhang der eher rückläufigen publizierten Prävalenzzahlen mit der strikteren Definition der Schizophrenie nach der *DSM*-Klassifikation wird vermutet. (Anderson und Marder, 2001) Die Prävalenz Schizophrenie ähnlicher Syndrome bei Chorea Huntington PatientInnen scheint dennoch deutlich höher als die durchschnittliche Prävalenz der Schizophrenie von 1 Prozent in der Allgemeinbevölkerung. (Tsuang *et al.*, 2000)

Belegt ist jedenfalls, dass generell Psychosen – ohne notwendigerweise die Kriterien einer Schizophrenie zu erfüllen – deutlich häufiger bei Chorea Huntington PatientInnen als in der Normalbevölkerung auftreten. (Guttman *et al.*, 2003) Eine Studie von Jensen

---

<sup>3</sup>Von insgesamt 37 PatientInnen.

*et al.* zeigte ein gehäuftes Auftreten von Psychosen bei Chorea Huntington PatientInnen im Vergleich zu ihren nicht-erkrankten Verwandten (11% versus 3%). (Zitiert in Anderson und Marder, 2001) Ein Review von Mendez aus 1994 nannte Prävalenzzahlen für Psychosen von 3 bis 12 Prozent; andere Studien nennen Prävalenzraten von bis zu 30 Prozent der PatientInnen. (Zitiert in Guttman *et al.*, 2003)

Die klinische Symptomatik der Psychosen bei Chorea Huntington PatientInnen erstreckt sich von wenig systematisierter Paranoia, über Wahnzustände, bis hin zu Schizophrenie ähnlichen psychotischen Zuständen. Am häufigsten ist dabei eine paranoide Symptomatik, die oft in Verbindung mit Aggressivität, Reizbarkeit und mangelnder Impulskontrolle auftritt. Die paranoide Symptomatik wird von den PatientInnen und ihren Angehörigen gerne verschwiegen, ein gezieltes Befragen auf starken Argwohn und Misstrauen ist daher notwendig. Neben der Paranoia, werden häufig fraglich psychotische Symptome wie überwertige Eifersuchtsideen beobachtet. (Guttman *et al.*, 2003; Rosenblatt und Leroi, 2000)

Die Diagnosestellung einer im Rahmen der Chorea Huntington Erkrankung auftretenden Psychose kann aus mehreren Gründen schwierig sein. Einerseits werden, wie bereits erwähnt, Symptome häufig verschwiegen oder minimalisiert dargestellt, andererseits ist die Abgrenzung gegenüber anderen Krankheitsbildern gelegentlich unklar. Neben der Unterscheidung zur klassischen Schizophrenie kann der Ausschluss anderer häufig bei Chorea Huntington PatientInnen auftretender psychiatrischer Erkrankungen als Ursache schwierig sein. Nennenswert sind vor allem schwere depressive Verläufe mit psychotischer Symptomatik, schwere Zwangsstörungen, Manie, sowie ein akutes Delirium. Zur Unterscheidung vom Delirium, auf das in Kapitel 3.11 ab Seite 43 gesondert eingegangen wird, sollten zumindest häufige internistische Ursachen wie akute Infektionen, Vergiftungen oder Elektrolytstörungen vor der Diagnose einer Psychose ausgeschlossen werden. (Guttman *et al.*, 2003)

Die Abgrenzung einer Chorea Huntington assoziierten Psychose von einer klassischen zusätzlich auftretenden Schizophrenie, die in einigen Huntington Familien überproportional häufig auftritt, kann sich in einigen Fällen sehr schwierig gestalten. Gewisse Negativsymptome, wie etwa Apathie oder Affektverflachung, treten sowohl im Rahmen der Chorea Huntington als auch bei Schizophrenien auf und können nicht zur Differentialdiagnose herangezogen werden. Einen Hinweis liefert das Vorhandensein beziehungsweise Fehlen von Halluzinationen, die eher bei primären Schizophrenien als bei den Chorea Huntington assoziierten Psychosen vorkommen. Ebenso fehlt bei letzteren die prämorbid Symptomatik der Schizophrenie wie etwa die schizotype Persönlichkeitsstörung. Weitere Unterscheidungskriterien sind der Verlauf der Psychose sowie

das Ansprechen auf neuroleptische Medikation: Chorea Huntington assoziierte Psychosen scheinen einen gutartigeren Verlauf zu haben und besser auf die Behandlung mit Neuroleptika anzusprechen als primäre Schizophrenien. Zuletzt nannten Guttman *et al.* noch das Alter als Unterscheidungskriterium. Sie argumentierten, die Psychosen bei Chorea Huntington PatientInnen würden typischerweise in der vierten oder fünften Lebensdekade auftreten, anstatt um das zwanzigste Lebensjahr wie die klassischen Schizophrenien. (Guttman *et al.*, 2003) Diese Meinung steht jedoch im Gegensatz zu der von Paulsen *et al.* publizierten Ansicht bezüglich erhöhter Vulnerabilität jüngerer Chorea Huntington PatientInnen für Psychosen. Paulsen *et al.* hatten in ihrer klinischen Studie an 52 Huntington PatientInnen eine Häufung von psychotischen Symptomen (Wahn und Halluzinationen) und Enthemmung bei jüngeren PatientInnen beobachtet. Die dahinter stehende Pathophysiologie ist vollkommen unklar; als mögliche Erklärungsansätze wurden eine frühe Schädigung der noch nicht voll entwickelten frontostriatalen Bahnen, sowie mögliche genetische Faktoren abseits der CAG-Wiederholungszahl diskutiert. (Paulsen *et al.*, 2001)

Generell gibt es bezüglich der Ätiologie der Psychosen bei Chorea Huntington PatientInnen, wie bei den anderen psychiatrischen Symptomen, eine Vielzahl von Erklärungsansätzen. Einer dieser Ansätze ist die Reduktion der Dopaminrezeptoren im Striatum, wobei jedoch nicht alle PatientInnen mit einer solchen Reduktion psychotische Symptome entwickeln. (Anderson und Marder, 2001) Daneben wurde in *PET*-Untersuchungen an psychotischen Chorea Huntington PatientInnen ein Hypometabolismus beider anteriorer Hemisphären beobachtet, der Veränderungen bei primären Schizophrenen ähnelt. Ebenso wird die frühzeitige Atrophie des Caudatums in der Ätiologie der psychotischen Veränderungen bei Chorea Huntington PatientInnen diskutiert. (Rosenblatt und Leroy, 2000)

Veränderungen der Neurotransmitterkonzentrationen im Bereich des Caudatums sowie der anterioren Hemisphären könnten ebenfalls zur Entstehung beitragen. Während die übrigen Neurotransmitter bei Chorea Huntington PatientInnen durch die Neuropathologie stark betroffen sind, scheint das Dopamin weniger betroffen zu sein. Diese überproportionale Erhaltung des Dopaminspiegels wird als fördernder Faktor in der Entstehung von Psychosen bei Chorea Huntington PatientInnen diskutiert. (Guttman *et al.*, 2003)

Interessant scheint jedenfalls das bereits in mehreren Studien erwähnte familiär gehäufte Vorkommen von psychotischen Symptomen bei Chorea Huntington PatientInnen. Nach der Publikation des Fallberichts eines Patienten mit früh auftretender Psychose bei Chorea Huntington in drei aufeinander folgenden Generationen seiner Familie, folgte eine Studie an je 22 ProbandInnen mit und ohne psychotische Symptomatik

und deren Familien. Eine anschließende Gegenüberstellung der Anzahl an verwandten psychotischen beziehungsweise nicht-psychotischen Chorea Huntington PatientInnen der beiden Vergleichsgruppen zeigte eine signifikant höhere Zahl psychotischer (und ebenfalls an Chorea Huntington erkrankter) Verwandter der psychotischen Chorea Huntington ProbandInnen. In Zahlen ausgedrückt betrug das Risiko eine Psychose zu entwickeln 36 Prozent für Chorea Huntington PatientInnen mit psychotischen an Chorea Huntington erkrankten Verwandten, im Vergleich zu 8 Prozent beim Fehlen psychotischer Verwandter. Die intrafamiliäre Häufung der Psychosen war auf Chorea Huntington PatientInnen beschränkt, was die Assoziation der Chorea Huntington mit der Psychose anstelle eines unabhängigen zusätzlichen *csquote*Psychose-Gens nahelegt. Möglich wären jedoch zusätzliche genetische Faktoren, die im Zusammenhang mit dem mutierten Huntington-Gen zur Entwicklung einer Psychose prädisponieren. (Tsuang *et al.*, 2000)

Correa *et al.* schilderten, ähnlich dem Fallbericht Tsuangs, eine Familie in der ebenfalls über drei Generationen hinweg alle Chorea Huntington GenträgerInnen Symptome einer schizophreniformen Psychose entwickelten und zwar zumindest 5 Jahre vor dem ersten Auftreten jeglicher motorischer oder kognitiver Auffälligkeiten. In der Diskussion um die Ätiologie solcher familiär gehäufte Psychosen bei Chorea Huntington Familien beschrieben sie die mögliche Koexistenz des Huntington-Gens mit vermeintlichen *csquote*Schizophrenie-Genen. Die Prädisposition zur Chorea Huntington könnte ihrer Meinung nach die Empfindlichkeit für das Auftreten des schizophrenen Phänotyps erhöhen und so in Kombination mit den viel diskutieren aber bis dato nicht nachgewiesenen *csquote*Schizophrenie-Genen die Wahrscheinlichkeit einer Schizophrenie stark erhöhen, während die *csquote*Schizophrenie-Gene alleine noch keinen Krankheitsausbruch bewirken würden. (Correa *et al.*, 2006)

Chorea Huntington PatientInnen werden in großen Mengen Neuroleptika verschrieben, unter anderem zur Therapie der Bewegungsstörungen. Zum Therapieerfolg gibt es ähnlich der sonstigen Psychopharmakotherapie jedoch nur Fallberichte. (Anderson und Marder, 2001; Naarding *et al.*, 2001)

In der klinischen Praxis werden typische (alte) und atypische Neuroleptika zur Behandlung verwendet. Die typischen Neuroleptika rufen bei Chorea Huntington PatientInnen gelegentlich jedoch – neben den klassischen Nebenwirkungen Lethargie, extrapyramidal Symptomatik und tardive Dyskinesie – eine Verschlechterung der Schluckstörung, eine Verstärkung der Dystonie und eine funktionelle Verschlechterung hervor. Aufgrund der günstigeren potentiellen Nebenwirkungen wird daher allgemein der Gebrauch atypischer Neuroleptika empfohlen; Guttman *et al.* hoben dabei besonders Quetiapin und Olanzapin als günstige Therapeutika hervor. (Anderson und Marder, 2001; Guttman *et al.*, 2003)

## 3.5 Angst und Angststörung

Angst als eigenständiges Symptom wird in einer Reihe von neuropsychiatrischen Testverfahren evaluiert und beispielsweise durch den Verhaltensteil des *UHDRS* sowie durch das *Neuropsychiatric Inventory (NPI)* erhoben. Die bisher beobachtete Prävalenz liegt zwischen 34 Prozent bei Verwendung des *NPI* und 61 Prozent bei Verwendung des *UHDRS*. Unklar und bisher noch nicht in Studien untersucht ist jedoch ob die Angst zumindest teilweise im Rahmen einer generalisierten Angststörung zu sehen ist, oder ein unabhängiges Symptom bei Chorea Huntington PatientInnen darstellt. (van Duijn *et al.*, 2007)

Guttman *et al.* beschrieben basierend auf klinischer Erfahrung, jedoch nicht durch Studien belegt, eine erhöhte Prävalenz der Sozialphobie, der generalisierten Angststörung, sowie von Panikattacken. Ebenso würden die im Krankheitsverlauf auftretenden funktionellen Verluste bei den Chorea Huntington PatientInnen ihrer Meinung nach häufig zu Anpassungsstörungen mit Angstsymptomatik führen. (Guttman *et al.*, 2003)

Die Ätiologie der Angst dürfte, ebenso wie die der meisten anderen psychiatrischen Symptome, multifaktoriell zu sehen sein. Neben ständigen Sorgen durch die im Rahmen der Krankheit auftretenden, realen psychosozialen Belastungen, könnten veränderte Neurotransmitterspiegel eine Rolle spielen. Darüber hinaus tritt Angst im Rahmen anderer begleitender psychiatrischer Erkrankungen auf; beispielsweise ist eine Sozialphobie generell häufig mit einer nicht behandelten Depression assoziiert. Ebenso kann sich eine Frontalhirnsymptomatik mit starker Unruhe bei Chorea Huntington PatientInnen als Angstsymptomatik darstellen. (Guttman *et al.*, 2003)

In der Behandlung der Angstsymptomatik und der Phobien bei Chorea Huntington PatientInnen steht, neben der medikamentösen Behandlung, der Versuch, die Auslöser der Angst zu Bekämpfen im Vordergrund; das häufige Verschlucken beim Essen kann eine solche Ursache darstellen. Bei der medikamentösen Behandlung stehen besonders zur sofortigen Symptomkontrolle die Benzodiazepine im Vordergrund; im Speziellen werden Lorazepam, Oxazepam und Temazepam häufig gegeben. Vorsicht ist bei Chorea Huntington PatientInnen bei der Benzodiazepin-Anwendung jedoch aufgrund der möglichen kognitiven und Gang-Verschlechterungen, sowie eines möglichen Delirs geboten. Bei chronischer Angstsymptomatik werden die SSRIs als Mittel der Wahl verwendet, Fluoxetin sollte jedoch aufgrund seiner aktivierenden Wirkung eher vermieden werden. Neben den SSRIs wird einigen anderen Antidepressiva wie etwa Venlafaxin, Nefazodon und Mirtazapin eine angstlösende Wirkung zugeschrieben. (Guttman *et al.*, 2003)

## 3.6 Zwangssymptome

Eine Zwangsstörung ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein von Zwangsgedanken und/oder Zwangshandlungen. Unter Zwangsgedanken im psychiatrischen Sinn versteht man wiederkehrende oder persistierende Gedankeninhalte, Impulse oder Bilder, die von Betroffenen als aufdringlich erlebt werden und psychisches Unbehagen oder Angst auslösen. Zwangshandlungen treten oft als Reaktion auf solche Zwangsgedanken auf und sind repetitive Handlungen, zu denen sich der Betroffene verpflichtet fühlt. Häufige Beispiele für solche Zwangshandlungen sind etwa ein Wasch- oder auch ein Zählzwang. Chorea Huntington PatientInnen zeigen oft Symptome einer Zwangserkrankung ohne die, für die strikte Diagnose nach dem *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV)* notwendigen, strengen Kriterien zu erfüllen. Von Angehörigen beziehungsweise Pflegepersonen wird häufig eine Tendenz der Chorea Huntington PatientInnen zu mentaler Inflexibilität berichtet sowie von einer starren Beharrung auf gewissen Themen bis hin zur Behinderung anderer notwendiger Aktivitäten. Beschriebene Zwangssymptome bei Chorea Huntington PatientInnen betrafen etwa Sexualität, Aggression – meist Fremdaggression –, zwanghaften Konsum von Zigaretten beziehungsweise von (meist koffeinhaltigen) Getränken, sowie Symmetriezwang. Die Zwänge der Betroffenen stellten dabei häufig nicht nur für diese selbst, sondern auch für Angehörige und Pflegepersonen eine große Belastung dar. (Rosenblatt *et al.*, 2003)

In der Ätiologie der primären Zwangserkrankungen wird ein Zusammenhang mit Veränderungen der corticostriatalen Bahnen vermutet. Durch die Neuropathologie bei Chorea Huntington im Bereich des Caudatums scheint ein neuropathologischer Zusammenhang mit der gehäuften Entwicklung von Zwangssymptomen plausibel. Neben Chorea Huntington weisen auch einige andere neurologische Erkrankungen ein wahrscheinlich erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Zwangserkrankung auf, beispielsweise das Tourette-Syndrom oder der Morbus Fahr. Gemeinsam ist allen diesen Erkrankungen eine Pathologie im Bereich des Striatums. (Rosenblatt *et al.*, 2003)

Eine Studie an insgesamt 960 Chorea Huntington PatientInnen zeigte eine Prävalenz von Zwangsgedanken oder -handlungen von 22,3 Prozent. Die Lebenszeitprävalenz des Vollbildes einer Zwangserkrankung liegt bei der Allgemeinbevölkerung bei nur 2 bis 3 Prozent (Rosenblatt *et al.*, 2003), wobei deutlich mehr Personen zumindest einzelne Zwangsgedanken beziehungsweise -handlungen aufweisen. (Anderson *et al.*, 2001b)

Eine Studie von Anderson *et al.* verwendete den *Yale-Brown-Scale* zur Beurteilung der Prävalenz von Zwangsgedanken und -handlungen bei 27 Chorea Huntington PatientInnen. Zum Zeitpunkt der Befragung wiesen 14 (52%) der PatientInnen zumindest

ein Zwangssymptom auf, wobei davon 7 PatientInnen (26%) Aggressionsinhalte angaben, 6 PatientInnen (22%) Vergiftungs- beziehungsweise Verunreinigungs-ideen. Sieben PatientInnen (26%) berichteten neben Zwangsgedanken auch unter zumindest einer Zwangshandlung zu leiden, am häufigsten (von 5 PatientInnen also 19%) wurde ein Kontrollzwang genannt. Alle *DSM-IV* Kriterien einer Zwangserkrankung wurden von 2 (7,4%) der beobachteten PatientInnen erfüllt.

Zwischen dem funktionellen Abbau, der Chorea und Dystonie, und dem Vorhandensein von Zwangssymptomen konnte in dieser Studie kein Zusammenhang gezeigt werden. Eine Korrelation bestand jedoch zwischen einem schlechten Abschneiden bei gewissen neuropsychologischen Tests und dem Auftreten von Zwangsgedanken beziehungsweise Zwangshandlungen. PatientInnen mit Zwangsgedanken schnitten signifikant schlechter beim *Symbol Digit Modalities Test* ab, sowie bei einem Teilbereich des *Stroop Tests*. PatientInnen mit zusätzlichen Zwangshandlungen hatten dabei noch einmal schlechtere Ergebnisse. Beide dieser Tests beurteilen gezielt die exekutiven Hirnfunktionen. Möglicherweise sind PatientInnen mit einer frühen morphologischen Schädigung des Caudatums, und dadurch entstandener überdurchschnittlicher Beeinträchtigung der exekutiven Hirnleistungen, anfälliger für die Entwicklung von Zwangsgedanken beziehungsweise -handlungen, siehe auch Kapitel 3.12 ab Seite 44. (Anderson *et al.*, 2001b)

Die größte in der Literatur vorhandene Studie zu Zwangsgedanken bei Chorea Huntington untersuchte insgesamt 3964 Risikopersonen und symptomatische PatientInnen (definitive Chorea Huntington Diagnose bei 63% der ProbandInnen) unter Verwendung des psychiatrischen Teils des *UHDRS*. Die Prävalenz von Zwangsgedanken und -handlungen nahm im Gegensatz zu Angst und Depression mit der Krankheitsprogression und den funktionellen Einschränkungen zu. In den Stadien 3 und 4 der Erkrankung wurde bei den PatientInnen ein relatives Risiko für Zwangssymptome von 3 im Vergleich zu den familiär belasteten Risikopersonen ohne Krankheitssymptome festgestellt. Ausnahme war das finale Stadium 5 der Erkrankung, wo die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Zwangssymptomen wieder abnahm. (Beglinger *et al.*, 2006)

Ähnliche Phänomene waren bereits von Paulsen *et al.* für Depression und Suizidalität bei Chorea Huntington PatientInnen beobachtet worden. (Paulsen *et al.*, 2005) Eine verminderte Krankheitseinsicht und Kommunikationsfähigkeit, sowie eine echte Verminderung der Zwangssymptome durch die massive kognitive Einschränkung wurden als Ursachen diskutiert. Die Aussagekraft der in dieser Studie beobachteten abnehmenden Prävalenzraten im Stadium 5 könnte jedoch durch die kleine ProbandInnenzahl (2,75% der GesamtteilnehmerInnen) und mögliche systematische Fehler, wie beispielsweise fehlende Revisiten bei schwer erkrankten PatientInnen, eingeschränkt sein. (Beglinger *et al.*, 2006)

Bisher gibt es kaum klinische Untersuchungen zur Behandlung von Zwangsgedanken und -handlungen bei Chorea Huntington PatientInnen. In der Behandlung von Zwangssymptomen nach Basalganglienschädigungen anderer Genese, beispielsweise durch einen Infarkt, wurden gute Erfolge mit der Standardbehandlung durch SSRI oder Clomipramin erreicht; bei einem Patienten wurde nach medikamentöser Therapieresistenz ein Erfolg durch Elektrokrampftherapie erzielt. In der Behandlung der Chorea Huntington PatientInnen sollte wahrscheinlich den SSRI, aufgrund ihrer geringen Nebenwirkungen und der erhöhten Vulnerabilität der PatientInnen gegenüber Psychopharmaka, der Vorzug gegeben werden; die Dosierung sollte eher zurückhaltend erfolgen.

Die kognitive Verhaltenstherapie erzielt bei der Behandlung der primären Zwangserkrankung sehr gute Erfolge, ist jedoch bei Chorea Huntington PatientInnen aufgrund der zunehmenden kognitiven Einschränkung und der teilweise fehlenden Krankheitseinsicht oft erschwert oder unmöglich. Eine Beratung der Familien bezüglich des Umgangs mit den PatientInnen beziehungsweise eine Psychoedukation der Angehörigen scheinen jedoch auch noch in fortgeschrittenen Stadien sehr hilfreich zu sein. (Rosenblatt *et al.*, 2003)

### 3.7 Suizidalität

Eine Tendenz zum Suizid, die bereits in der ersten Krankheitsbeschreibung durch George Huntington erwähnt wurde, ist bei Chorea Huntington PatientInnen sicherlich gegeben. (Naarding *et al.*, 2001) Diskutiert wird jedoch noch über das Ausmaß dieser Suizidalitätsneigung. Rosenblatt und Leroi nannten eine Erhöhung des Suizidrisikos auf den 4- bis 6-fachen Wert der Normalbevölkerung mit noch deutlicherer Risikopotenzierung bei Betroffenen ab dem 50. Lebensjahr (Rosenblatt und Leroi, 2000), andere Studien berichteten von einem 7- bis 200-fach erhöhten Risiko. (Paulsen *et al.*, 2005b) Nach einer Studie an 2835 klinisch manifesten Huntington PatientInnen wurde von zumindest einem anamnestisch angegebenen Suizidversuch bei immerhin 10,3 Prozent der interviewten Betroffenen berichtet. (Paulsen *et al.*, 2005) Der höchste genannte Wert für erfolgte Suizide waren 13 Prozent nach einer Autopsiestudie; die durchschnittliche genannte und meist zitierte Zahl beträgt 5,7 Prozent. In absoluten Zahlen wurden Suizidraten von 138 pro 100000 pro Jahr bei Betroffenen im Vergleich zu 12 bis 13 pro 100000 pro Jahr bei der US-amerikanischen Durchschnittsbevölkerung genannt. (Paulsen *et al.*, 2005b)

Paulsen *et al.* berichteten 2005 von der wahrscheinlich bisher größten klinischen Studie zur Suizidalität von insgesamt 4171 Risikopersonen und Huntington PatientInnen, ein Großteil (3459) davon mit neurologischen Auffälligkeiten. Das Vorliegen von Suizidgedanken wurde im Gespräch mit PatientInnen evaluiert, waren Suizidideen vorhanden,

wurden diese nach ihrer Schwere und Ernsthaftigkeit weiter unterteilt. Als schwere Suizidalität wurden Suizidgedanken mit konkreter Absicht und konkretem Plan gewertet. Nach Auswertung der Ergebnisse wurden zwei kritische Perioden für Suizidalität im Krankheitsverlauf gefunden. (Paulsen *et al.*, 2005b)

Die erste kritische Phase ist an das erstmalige Auftreten diskreter neurologischer Auffälligkeiten gebunden; dabei fand sich eine Verdoppelung der Rate an Suizidideen von 9,1 Prozent der Risikopersonen ohne neurologische Auffälligkeiten, auf 19,8 Prozent der ProbandInnen mit diskreten neurologischen Symptomen. Dieses Ansteigen des Suizidrisikos mit den ersten Krankheitsauffälligkeiten wurde bereits davor in Studien beschrieben und dürfte mit dem Wissen um den fatalen Krankheitsverlauf sowie der noch vorhandenen geistigen Fähigkeit, einen Suizidplan zu entwickeln und auszuführen, zusammenhängen. Im Gegensatz zum früheren Glauben, die Diagnose der Krankheit würde das Suizidrisiko erhöhen und sollte daher so lange wie möglich aufgeschoben werden, ergab diese Studie, in Übereinstimmung mit anderen neueren Artikeln, ein Absinken des Suizidrisikos nach Diagnosestellung. Tatsächlich dürfte die Ungewissheit über die eigene Erkrankung ein höheres Risiko darstellen als deren tatsächliche Diagnose. (Paulsen *et al.*, 2005b)

Die zweite kritische Phase stellt das Stadium 2 der Huntington Erkrankung dar; hier wurde eine signifikant höhere Rate an Suizidideen als im Stadium 1 sowie in den späteren Stadien beobachtet. Analog zur ebenfalls von Paulsen *et al.* genannten höchsten Prävalenzrate für Depressionen in diesem Krankheitsstadium dürften die Ursachen in dem im Stadium 2 häufig auftretenden Verlust wichtiger Fähigkeiten wie dem Lenken eines Fahrzeuges oder der Verwaltung der eigenen Finanzen und einem damit einhergehenden Verlust der Unabhängigkeit liegen.

Als Ursachen der niedrigeren Prävalenz von Suizidgedanken in den späteren Stadien wurden eine erschwerte Artikulation der Suizidideen, sowie ein Wegfallen der sich bereits suizidierten ProbandInnen aus den früheren klinischen Stadien genannt. Im Gegensatz zur abnehmenden Häufigkeit der Suizidideen in fortgeschrittenen Stadien steht jedoch eine zunehmende Schwere der Suizidalität. (Paulsen *et al.*, 2005b)

Eine bisher unbeantwortete Frage bleibt der Zusammenhang von Depressionen, Suizidideen, Krankheitsfortschritt und tatsächlich durchgeführten Suiziden; beispielsweise gibt es bisher keine Daten zur Risikopotenzierung der Suizidalität bei Chorea Huntington PatientInnen durch eine begleitende Depression. Ebenso interessant wäre die Frage nach der Häufigkeit des sogenannten *csquoterationalen* Suizides im Gegensatz zu einem durch die begleitende Depression bedingten. (Paulsen *et al.*, 2005b)

## 3.8 Apathie

Obwohl die Apathie keine eigenständige *DSM*-Diagnose oder Klassifikation darstellt ist sie doch in der Beschreibung der psychiatrischen Symptome schon aufgrund der hohen Prävalenz bei Chorea Huntington PatientInnen erwähnenswert. (Naarding *et al.*, 2001) Die Apathie tritt im Krankheitsverlauf unabhängig von einer möglichen Depression auf (Rosenblatt *et al.*, 2003); Betroffene klagen häufig über Trägheit und Probleme bei der Planung und Durchführung verschiedenster Tätigkeiten. (Naarding *et al.*, 2001) Der *PBA-HD* errechnet beispielsweise den Wert für Apathie aus dem Summenwert verschiedener Einzelsymptome; dazu gehören etwa eine Aktivitätsverminderung, ein Mangel an Durchhaltevermögen, eine emotionale Abstumpfung, eine vernachlässigte Körperpflege, eine verminderte Arbeitsleistung sowie ein Initiativmangel. (Thompson *et al.*, 2002)

Die in der Literatur angegebenen Prävalenzzahlen für Apathie schwanken zwischen etwa 34 und 76 Prozent; bei Verwendung des *PBA-HD* stellte der Symptomkomplex der Apathie überhaupt die häufigste Verhaltensauffälligkeit dar. Die Apathie scheint dabei stark mit dem funktionellen Abbau zu korrelieren und sich nach dem erstmaligen Auftreten zu verschlechtern beziehungsweise zumindest zu persistieren. (van Duijn *et al.*, 2007)

Thompson *et al.* untersuchten an 82 Chorea Huntington PatientInnen unter anderem die Korrelation der Apathie mit dem kognitiven Abbau, den funktionellen Verschlechterungen und den motorischen Symptomen. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit allen Parametern des Krankheitsfortschritts; ähnliche Beobachtungen waren davor bereits in mehreren Studien gemacht worden. (Kingma *et al.*, 2008; Thompson *et al.*, 2002) Dieser direkte Zusammenhang legt eine gemeinsame Ätiologie nahe; diskutiert wird etwa eine Pathologie des Striatums, speziell Auswirkungen von Defekten der striatofrontalen Bahnen. Ebenso könnte die Apathie im Zusammenhang mit der Einschränkung der exekutiven Funktionen zu sehen sein, denen auch die Fähigkeit zugeschrieben wird zielgerichtetes Verhalten zu planen, vorzubereiten und zu regulieren, siehe Kapitel 3.12 ab Seite 44. (Thompson *et al.*, 2002) Interessant scheint jedenfalls, dass beispielsweise Alzheimer PatientInnen mit einer ähnlich fortgeschrittenen Demenz bei gleichem *Mini-Mental-Score* in Studien weniger häufig Apathie aufwiesen als die Chorea Huntington PatientInnen. (Rosenblatt *et al.*, 2003)

Generell scheint die Apathie die PatientInnen selbst wenig zu stören, sie stellt jedoch häufig ein Problem im Umgang mit den Angehörigen beziehungsweise dem Pflegepersonal dar. Daher stellt sich die Frage, ob eine Behandlung überhaupt notwendig ist; gelegentlich reicht die Psychoedukation der Angehörigen bezüglich der Apathie als häufi-

ges Symptom bei Chorea Huntington aus. Bei schwerer Apathie mit Vernachlässigung der persönlichen Hygiene oder mangelnder Nahrungsaufnahme ist jedoch eine medikamentöse Behandlung erforderlich. In der Apathie-Behandlung wurde bisher von medikamentöser Therapie mit unter anderem Amantadin, Amphetaminen, Bromocriptin und Bupropion berichtet. Alternativ kann eine Therapie mit antriebssteigernden SSRIs etwa mit Fluoxetin, Sertralin oder Citalopram versucht werden, besonders wenn eine Depression als Ursache der Apathie vermutet wird. Gelegentlich kann auch ein Absetzen dämpfender Medikation, wie etwa Neuroleptika, zu einer Verbesserung der Apathie führen. Auch die nicht-pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten, beispielsweise das Erstellen einer Tagesstruktur mit den Betroffenen, können die Symptomatik verbessern. (Rosenblatt *et al.*, 2003)

### 3.9 Reizbarkeit und Aggression

Die Definition der Reizbarkeit variiert von *csquoteschwierig* im Umgang mit anderen Personen bis zu *csquoteaggressiv*, ist jedoch generell durch eine verminderte Kontrolle des eigenen Temperaments bis hin zu Zornausbrüchen gekennzeichnet. (van Duijn *et al.*, 2007) Eine erhöhte Reizbarkeit bei Chorea Huntington PatientInnen wurde mehrfach beobachtet und scheint besonders in Verbindung mit aggressivem Verhalten aufzutreten. Die Prävalenz wird unterschiedlich angegeben, dürfte allgemein jedoch sehr hoch sein. Pflanz *et al.* beobachteten an 86 Chorea Huntington PatientInnen Reizbarkeit bei über 60 Prozent, Aggression bei 40 Prozent; ebenso wurde in einer retrospektiven Studie an 97 PatientInnen in Pflegeheimen Aggressivität bei etwa einem Drittel beobachtet. Eine Studie an insgesamt 960 PatientInnen beschrieb ein von den Betroffenen selbst oder von ihren Betreuern angegebenes aggressives Verhalten bei über 60 Prozent. (Zitiert in Anderson und Marder, 2001)

Die Aggression bei Chorea Huntington PatientInnen kann in ihrer Ausprägung stark variieren und erstreckt sich von Verlust der Selbstkontrolle und Persönlichkeitsveränderungen zugunsten Egozentrismus, bis hin zu eindeutig pathologischem Verhalten wie offener Aggressivität oder Gewalttätigkeit. (Rosenblatt *et al.*, 2003) Sie ist dabei ein häufiger Grund für die Einweisung der PatientInnen in psychiatrische Einrichtungen. (Rosenblatt und Leroi, 2000) Die häufigste Form der Aggression stellt die sogenannte *csquoteimpulsive Aggression* dar, gekennzeichnet durch eine rasche Eskalation des aggressiven Verhaltens ohne Rücksicht auf die üblichen sozialen Verhaltensnormen. Typischerweise treten die episodischen Temperamentsausbrüche selten, dafür aber in sehr starker Intensität, auf. Die vermeintliche Provokation, die das Verhalten auslöst, kann dabei aufgrund der Trivialität nicht immer ersichtlich sein; die PatientInnen scheinen jedoch überproportional aufgebrachte Reaktionen auf Frustration, Enttäuschung und

vermeintliche Missachtung ihrer persönlichen Interessen zu zeigen. (Rosenblatt *et al.*, 2003)

Aggression und Reizbarkeit bei Chorea Huntington PatientInnen können häufig als Folge klassischer psychiatrischer Komorbiditäten wie etwa Depressionen, Manie, Psychosen oder Zwangsstörungen auftreten. Daneben dürfte ein Zusammenwirken des kognitiven Abbaus sowie der Veränderung hin zur *csquote*frontalen Persönlichkeit Aggression als Reaktion auf vermeintliche Provokationen fördern, siehe auch Kapitel 3.12 ab Seite 44. (Rosenblatt *et al.*, 2003) Der kognitive Abbau allein dürften die Tendenz zur Aggression jedenfalls nicht erklären; im direktem Vergleich mit Alzheimer PatientInnen zeigten die Chorea Huntington Betroffenen signifikant mehr Aggression. (Rosenblatt und Leroi, 2000) Zur Entwicklung der Aggression beitragen könnte eine gelegentlich im Krankheitsverlauf auftretende reduzierte Selbsteinschätzung und daraus folgend eine herabgesetzte Selbstkontrolle; eine Überforderung beziehungsweise Überstimulation kann dabei zusätzlich mitwirken. Ebenso dürfte der zunehmende funktionelle Abbau und die in Folge auftretenden Schwierigkeiten, persönliche Bedürfnisse wie Hygiene und Sexualität zu erfüllen, in Frustration resultieren und zur Aggression beitragen. Besonders Kommunikationsprobleme durch Dysarthrie, beziehungsweise durch die verlängerte Antwortlatenz aufgrund des kognitiven Abbaus, führen schnell zu erheblicher Frustration, ebenso Verluste der persönlichen Autonomie wie Führerscheinverlust und Arbeitsunfähigkeit. Da die im Krankheitsverlauf auftretende Aggression immer nur relativ zum früheren Verhalten gesehen werden kann, sollten auch die Persönlichkeit des/der Betroffenen vor Krankheitsausbruch sowie mögliche Umweltbelastungsfaktoren in die Evaluation einbezogen werden. (Rosenblatt *et al.*, 2003)

Zur Ätiologie der Aggression bei Chorea Huntington PatientInnen gibt es mehrere Erklärungsansätze. Einerseits wurden die adrenergen Rezeptoren im limbischen System, andererseits erhöhte Neurotransmitterspiegel des MHPG diskutiert. Darüber hinaus werden reduzierte Serotoninspiegel sowie eine Dopamin-Dysfunktion in den mesolimbischen und mesocorticalen Hirnarealen postuliert. Ein möglicher Zusammenhang mit dem Frontalhirnsyndrom wird getrennt in Kapitel 3.12 ab Seite 44 besprochen. (Rosenblatt *et al.*, 2003)

Zur Behandlung der Reizbarkeit und Aggression können primär präventive Maßnahmen ausgeschöpft werden; hilfreich ist dabei die Suche nach häufigen Auslösern des Verhaltens. Die Reizbarkeit bei Chorea Huntington PatientInnen kann beispielsweise durch Hunger, Durst, Schmerz, Kommunikationsprobleme, Frustration aufgrund des funktionellen Abbaus, Langeweile und überraschenden Änderungen der täglichen Routine verursacht werden. (Rosenblatt und Leroi, 2000) Zur Prävention kann daher etwa

eine feste Tagesstruktur hilfreich sein. Häufig können undiagnostizierte psychiatrische Erkrankungen wie etwa Depressionen, Manie oder Psychosen die Ursachen für das Verhalten der PatientInnen darstellen und gehören dementsprechend ausgeschlossen oder gegebenenfalls behandelt. (Anderson und Marder, 2001) Hilfreich kann auch eine genaue Information und Beratung der Angehörigen im Umgang mit dem/der Kranken sein, um unnötige Konfrontationen zu vermeiden. (Rosenblatt *et al.*, 2003)

Die pharmakologische Therapie der Aggression und Reizbarkeit lässt sich in Akut- sowie Langzeit-Strategien unterteilen. Bei akuter Aggression stellen die Benzodiazepine und Neuroleptika die Therapie der Wahl dar und können dabei unabhängig einer möglicherweise zugrunde liegenden psychiatrischen Erkrankung gegeben werden. In der Langzeittherapie der Aggression und Reizbarkeit sollte zuerst die Aufmerksamkeit auf mögliche psychiatrische Grunderkrankungen und deren Behandlung gerichtet werden. Zur tatsächlichen Therapie der Aggression als Symptom wurde bisher eine Vielzahl von Psychopharmaka versucht, neben den bereits erwähnten Neuroleptika und Benzodiazepinen, die auch als Langzeittherapeutika gegeben werden. Antidepressiva waren auch bei nicht-depressiven PatientInnen erfolgreich, für Sertralin beispielsweise wurde eine Besserung der Aggression und Reizbarkeit an 2 PatientInnen beschrieben. Antikonvulsiva werden ebenfalls sowohl in der Therapie der Aggression, als auch der Reizbarkeit gegeben. Daneben werden unter anderem Lithium, einigen Betablockern, sowie Antiandrogenen Verbesserungen einer Aggressionssymptomatik bei verschiedenen PatientInnen-Kollektiven nachgesagt. (Rosenblatt *et al.*, 2003)

### 3.10 Störungen der Sexualität

Sexuelle Störungen treten bei Chorea Huntington PatientInnen häufig auf, die Zahlen liegen bei bis zu 75 Prozent bei den Frauen und bis zu 85 Prozent bei den Männern. Konsequenzen dieser Störungen können Probleme in der Partnerbeziehungen sowie eine deutliche Reduktion der Lebensqualität sein. Die häufigsten Störungen der Sexualität bei Chorea Huntington PatientInnen sind dabei einerseits ein reduziertes sexuelles Verlangen und andererseits eine stark gesteigerte Libido und Paraphilien. (Schmidt und Bonelli, 2008)

Die angegebenen Prävalenzzahlen schwanken enorm; ein reduziertes sexuelles Verlangen wurde in verschiedenen Studien bei 6,9 bis 63 Prozent der Männer und 3,9 bis 75 Prozent der Frauen beobachtet, wobei die Prävalenzzahlen der meisten Studien bei über 50 Prozent für beide Geschlechter liegen. In einer Studie von Fedoroff *et al.* berichteten 56 Prozent der Männer und 42 Prozent der Frauen von Orgasmus-Störungen. Eine gesteigerte Libido und Hypersexualität wurden bei 3,9 bis 30 Prozent der Männer

und 2,1 bis 25 Prozent der Frauen beobachtet. Neben der Hypersexualität wird auch von einem gehäuftem Vorkommen von Paraphilien bei beiden Geschlechtern berichtet. Federoff *et al.* beobachteten solche Paraphilien besonders häufig bei Männern mit Orgasmusstörungen bei gleichzeitig gesteigerter Libido. Neben den Paraphilien berichteten Partnerinnen von Patienten auch von unbeherrschtem sexuellen Verlangen ihrer Partner zu ungewöhnlichen Situationen und starker Aggression als Folge einer Ablehnung. (Zitiert in Schmidt und Bonelli, 2008)

Zur Behandlung der sexuellen Störungen bei Chorea Huntington PatientInnen gibt es bisher keine systematischen klinischen Studien. Die Behandlung möglicher grundlegender psychiatrischer Erkrankungen etwa Depressionen sollte jedoch wie bei allen psychiatrischen Symptomen im Vordergrund stehen. (Rosenblatt und Leroi, 2000) Zur Symptombehandlung stehen etwa die Senkung des Testosteronspiegels zur Behandlung der Hypersexualität und Paraphilien, sowie eventuell Neuroleptika und Tiaprid zur Verfügung. (Schmidt und Bonelli, 2008)

### 3.11 Delirium

Akute geistige Zustandsverschlechterungen bei Chorea Huntington PatientInnen erfordern immer den Ausschluss eines Deliriums als Ursache. Mögliche Hinweise auf ein Delirium sind ein stark schwankendes Vigilanzniveau sowie eine produktive psychotische Symptomatik mit etwa optischen Halluzinationen. (Rosenblatt *et al.*, 2003) Chorea Huntington PatientInnen scheinen besonders anfällig für die Entwicklung eines Deliriums durch metabolische oder toxische Enzephalopathie zu sein. Häufige Ursachen stellen die Aspirationspneumonie bei PatientInnen mit Dysphagie, der Harnwegsinfekt bei PatientInnen mit Inkontinenz, die Elektrolytentgleisung, sowie eine medikamentös induzierte Enzephalopathie dar. Bei PatientInnen mit starker Gangstörung sollte ebenfalls an ein, durch einen vorangegangenen Sturz entstandenes, Subduralhämatom gedacht werden. (Guttman *et al.*, 2003) Häufig ist die Entstehung eines Deliriums bei Chorea Huntington PatientInnen auch multifaktoriell bedingt, beispielsweise ist ein Patient mit schwerer Dysphagie anfälliger für Dehydration und damit höchst vulnerabel für toxische Effekte der Pharmaka. (Rosenblatt und Leroi, 2000)

In der Therapie des Deliriums steht die Diagnose der zugrunde liegenden Ursache sowie deren Behandlung im Vordergrund. Daneben können Neuroleptika bei akuter Agitation eingesetzt werden. (Rosenblatt und Leroi, 2000)

## 3.12 Dysfunktion des exekutiven Systems, Frontalhirnsyndrom

Dysfunktionen des exekutiven Systems, oder klinische Symptomatik dem Begriff Frontalhirnsyndrom entsprechend, stellen einen der häufigsten Symptomkomplexe bei Chorea Huntington PatientInnen dar und werden teilweise sogar als spezifische Persönlichkeitsveränderungen statt als Symptombündel betrachtet. (Rosenblatt *et al.*, 2003) Der Begriff Frontalhirnsyndrom ist dabei irreführend, da er eine Pathologie des Frontallappens beschreibt, der pathologische Prozess teilweise jedoch in den angrenzenden Hirnregionen stattfindet; bei Chorea Huntington wahrscheinlich im Bereich der frontalsubkortikalen Bahnen. Der Ausdruck Frontalhirnsyndrom wird jedoch seit langem verwendet um die typischen klinischen Auffälligkeiten zu beschreiben, die im Folgenden besprochen werden.

Die klinische Symptomatik einer exekutiven Dysfunktion kann generell in eine Dysfunktion der exekutiven Kontrolle der kognitiven Fähigkeiten, sowie des Verhaltens unterteilt werden. Die kognitiven exekutiven Fähigkeiten wurden bereits in Kapitel 2.5.5 auf Seite 17 angesprochen und können etwa mit Hilfe des *Trail-Making-Test-B* untersucht werden. Die exekutive Kontrolle des Verhaltens umfasst sowohl die Motivation für ein Verhalten, als auch dessen Regulierung. Störungen äußern sich daher etwa in Apathie, Perservationen, Stereotypien oder Enthemmung mit Verhalten außerhalb der sozialen Normen bis hin zur Gewalttätigkeit, allesamt regelmäßig bei Chorea Huntington PatientInnen beobachtete Symptome. (Lyketsos *et al.*, 2004)

Lyketsos *et al.* beschrieben 2004 den Fall eines 52-jährigen Chorea Huntington Patienten mit sozial zunehmend auffälligem Verhalten bis hin zu erstmaliger Gewalttätigkeit gegenüber der Ehefrau und Abführung in Handschellen durch die Polizei nach einer Auseinandersetzung am Arbeitsplatz. Unter der Behandlung mit Neuroleptika und Benzodiazepinen verschlechterte sich die klinische Symptomatik noch einmal bis der Patient schließlich ein Delirium entwickelte und sämtliche Medikamente abgesetzt werden mussten. Danach wurde erstmalig die Diagnose einer Dysfunktion des exekutiven Systems entsprechend eines Frontalhirnsyndroms erwogen und die Behandlung mit Amantadin zur Hebung des Dopaminspiegels, sowie einem SSRI zur Behandlung einer eventuellen Depression eingeleitet. Es kam es zu einer prompten Besserung der psychiatrischen Symptomatik sowie der kognitiven Fähigkeiten, wobei die Autoren den Effekt überwiegend der Amantadin-Therapie zuschreiben. (Lyketsos *et al.*, 2004)

Weimer *et al.* beschrieben 2003 den ähnlichen Fall einer 39-jährigen Chorea Huntington Patientin mit sozialen Problemen durch gelegentliche aggressive Übergriffe, Antriebslosigkeit und ausgeprägten Aufmerksamkeitsdefiziten. Unter der Therapie mit Amisul-

prid (einem spezifischen partiellen Dopaminantagonisten, der zu einer Erhöhung der Dopaminausschüttung führt) kam es auch bei ihr zu einer deutlichen Besserung des Allgemeinbefindens und Sozialverhaltens, sowie zu einer gewissen Besserung der Aufmerksamkeitsleistungen. (Weimer *et al.*, 2003)

Ist die Diagnose einer Dysfunktion des exekutiven Systems als Ursache der Verhaltensauffälligkeiten eines/einer Chorea Huntington PatientIn einmal gestellt, scheint daher der Versuch einer Therapie zur Hebung des Dopaminspiegels gerechtfertigt. Teilweise Erfolge bei der Behandlung mit Bromocriptin und Amantadin wurden auch bei PatientInnen mit einer Dysfunktion des exekutiven Systems durch andere Ursachen beschrieben. Fallberichte schilderten darüberhinaus eine Besserung unter Therapie mit SSRIs, Antikonvulsiva und Psychostimulantien. (Zitiert in Lyketsos *et al.*, 2004). Eine Therapie der PatientInnen mit Neuroleptika kann dagegen sogar zu einer Verschlechterung führen. (Lyketsos *et al.*, 2004; Weimer *et al.*, 2003)

## 4 Psychiatrische Frühsymptome bei Chorea Huntington GenträgerInnen

Das Auftreten erster psychiatrischer Symptome bereits vor der Manifestation neurologischer Auffälligkeiten wird seit geraumer Zeit diskutiert und wurde bereits 1955 von Brothers und Meadows erstmals erwähnt. (Zitiert in Berrios *et al.*, 2001) Laut unterschiedlichen Angaben zeigen bis zu 50, teilweise sogar 80 Prozent, der Chorea Huntington PatientInnen vor der Manifestation neurologischer Auffälligkeiten bereits erste psychiatrische Symptome. (Anderson und Marder, 2001; Paulsen *et al.*, 2001) Diese ersten Auffälligkeiten könnten dabei bis zu 20 Jahre vor den eindeutigen neurologischen Störungen auftreten. (Tost *et al.*, 2004) Es ist noch nicht wirklich geklärt, ob die psychiatrische Symptomatik bei neurologisch-asymptomatischen Chorea Huntington PatientInnen als Folge struktureller Veränderungen auftritt, eine Reaktion auf die Belastungen als Risikopersonen darstellt, oder rein zufällig bei einigen Studien beobachtet wurde. (Julien *et al.*, 2007) Im folgenden Kapitel werden zuerst allgemeine Aspekte der Problematik besprochen, danach die wichtigsten bisher durchgeführten Studien an diesem PatientInnenkollektiv zusammengefasst und deren Ergebnisse diskutiert.

Zur Definition eines/einer asymptomatischen Chorea Huntington GenträgerIn stellt sich zu aller erst die Frage nach dem Zeitpunkt der definitiven Diagnose einer Chorea Huntington. Ob die vor den neurologischen Auffälligkeiten auftretenden psychiatrischen Symptome als erste Manifestation der Chorea Huntington gesehen werden sollen oder nicht, ist seit längerem Gegenstand von Diskussionen. (Guttman *et al.*, 2003) Bisher wird die definitive Diagnose meist erst beim Auftreten neurologisch eindeutiger Bewegungsstörungen gestellt, obwohl die Krankheit durch neurologische, psychiatrische und kognitive Auffälligkeiten gekennzeichnet ist, siehe Kapitel 2.5 ab Seite 13.

In der Beurteilung der neurologischen Auffälligkeiten nach *UHDRS* kann ein Vorhandensein oder Fehlen der spezifischen Bewegungsstörungen auf einer Skala von 0 bis 4 beurteilt werden: 0 bedeutet keine Auffälligkeiten, 1 unspezifische Auffälligkeiten, 2 Bewegungsstörungen, die ein Symptom der Chorea Huntington darstellen könnten, 3 Bewegungsstörungen, die wahrscheinlich ein Symptom darstellen und 4 eindeutige Symptome der Chorea Huntington. Diese Skala wurde von vielen der nachfolgend be-

schriebenen Studien verwendet um die ProbandInnen in asymptomatische und symptomatische GenträgerInnen zu unterteilen, wobei die Grenze unterschiedlich angesetzt wurde. (Marshall *et al.*, 2007) Während etwa van Duijn *et al.* nur GenträgerInnen der Klassen 0 und 1 zu den asymptomatischen GenträgerInnen zählten, wurden beispielsweise bei Duff *et al.* auch GenträgerInnen der Klassen 2 und 3 den asymptomatischen ProbandInnen zugeteilt. Zur Auswertung der Ergebnisse unterteilten Duff *et al.* jedoch weiter in Subgruppen und verglichen diese zusätzlich einzeln mit der Kontrollgruppe ohne Risikogen. (Duff *et al.*, 2007; van Duijn *et al.*, 2008)

Die in der älteren Literatur beschriebenen ersten psychiatrischen Auffälligkeiten der Chorea Huntington GenträgerInnen – beziehungsweise, vor der Möglichkeit der genetischen Testung, der Risikopersonen mit späterer Erkrankung – erstrecken sich von unspezifischen Symptomen, wie emotionalen Veränderungen und Persönlichkeitsveränderungen, bis hin zu spezifischen psychiatrischen Erkrankungen, wie etwa Zwangsstörungen. Heathfield beschrieb 1967 psychiatrische Symptome als erste Auffälligkeiten bei 50 Prozent der Chorea Huntington PatientInnen; dabei wurden Charakterveränderungen und emotionale Veränderungen sowie Paranoia als häufigste Symptome angegeben. (Zitiert in Berrios *et al.*, 2001) Ein großer Schwachpunkt sämtlicher älterer Studien ist jedoch das Fehlen eines genetischen Tests zur Differenzierung in GenträgerInnen und nicht-GenträgerInnen und konsequenterweise das Studiendesign als retrospektive Beurteilung symptomatischer Chorea Huntington PatientInnen auf psychiatrische Symptome vor der eigentlichen Diagnose. (Julien *et al.*, 2007)

Die genaue Ätiologie der psychiatrischen Symptomatik bei asymptomatischen GenträgerInnen ist noch unklar; eine wichtige Rolle dürften, wie bereits in Kapitel 3 ab Seite 23 angeschnitten wurde, die sozialen Verhältnisse und äußere Einflussfaktoren spielen. Speziell die oft belastenden Familienverhältnisse durch die manifeste Erkrankung enger Verwandter können dabei im Vordergrund stehen, daneben stellt die langjährige Ungewissheit über das eigene Erkrankungsrisiko häufig eine starke Belastung dar. Eine adäquate Kontrollgruppe für die Untersuchung von GenträgerInnen auf durch die Genmutation bedingte psychiatrische Symptome können daher nur deren nicht genetisch belastete Geschwister darstellen, da diese den gleichen psychosozialen Risikofaktoren wie die GenträgerInnen ausgesetzt waren. (Kingma *et al.*, 2008)

Neben den sozialen Belastungen werden vor allem auch frühe Schädigungen des Hirnwebes als mögliche Ursache der psychiatrischen Symptomatik bei neurologisch asymptomatischen GenträgerInnen genannt. Neuropathologische Veränderungen sind mit Hilfe von bildgebenden Verfahren bereits bei asymptomatischen GenträgerInnen nachgewiesen worden; Aylward *et al.* etwa beschrieben 1994 eine Reduktion des Basalganglienvolumens vor Krankheitsmanifestation. (Zitiert in Vassos *et al.*, 2007)

Ein Auftreten der psychiatrischen Symptomatik vor den ersten neurologisch eindeutigen Auffälligkeiten bei unbekannter Familienanamnese kann jedenfalls ein diagnostisches Dilemma darstellen und so zu einer teilweise erheblichen Verzögerung der Diagnose der Chorea Huntington führen.

Tost *et al.* publizierten 2004 den Fall eines Patienten mit der Erstdiagnose einer Chorea Huntington 7 Jahre nach dem ersten stationären Aufenthalt auf einer Psychiatrie. Die Familienanamnese war beim beschriebenen Patienten aufgrund des fehlenden Kontaktes zum leiblichen Vater nur eingeschränkt erhoben worden. Dem Patienten wurden im Laufe der 7 Jahre langen Behandlung unterschiedlichste psychiatrische Krankheiten diagnostiziert, darunter eine neurotische Angststörung, eine endogene Depression, sowie ein schizophreses Residuum. Aufgrund der letzten Diagnose befand er sich schließlich während zweier Jahre in andauernder stationärer psychiatrischer Behandlung. Trotz einer Therapie mit verschiedensten Psychopharmaka, kam es über die Jahre zu einer deutlichen Verschlechterung des Gesamtzustandes bis hin zur Verwahrlosung. Eine auftretende Gangstörung, Bradykinese sowie verschiedene kognitive Teilleistungsdefizite wurden als dissoziative Störung fehlgedeutet. Der Patient entwickelte in Folge eine ausgeprägte Dysarthrie, Akinese, Ataxie und Inkontinenz, die jedoch keiner spezifischen neurologischen Erkrankung zugeordnet wurden. Erst nach dem Auftreten eindeutiger choreatischer Überbewegungen wurde eine Chorea Huntington als Ursache in Erwägung gezogen und in Folge durch einen genetischen Test verifiziert.

Als Erklärungsansätze für die deutlich verzögerte Diagnose nannten die Autoren eine unangemessene Fixierung auf choreatische Hyperkinesien bei der Erwägung einer Chorea Huntington, sowie ein Festhalten an überholten pathogenetischen Dichotomien, wie beispielsweise “Geist versus Körper”, anstelle modernerer neurowissenschaftlicher Theorien zur Entstehung neuropsychiatrischer Erkrankungen. (Tost *et al.*, 2004)

## **4.1 Studien zu psychiatrischen Auffälligkeiten bei Chorea Huntington GenträgerInnen versus familiär belasteten ProbandInnen ohne Risikogen**

Aufgrund der häufigen sozialen Belastungen und der dadurch generell erhöhten Vulnerabilität für psychiatrische Erkrankungen der Angehörigen von Chorea Huntington PatientInnen wurden in der Mehrzahl der neueren Studien GenträgerInnen mit nicht-GenträgerInnen aus Risikofamilien verglichen. Die Zugangsweisen und Ergebnisse der größten Studien werden im Folgenden einzeln besprochen; deren teils konkordante, teils widersprüchliche Resultate in Kapitel 4.2 ab Seite 53 diskutiert.

Berrios *et al.* untersuchten in einer 2001 publizierten Studie den Zusammenhang zwischen der Anzahl an CAG-Wiederholungen und psychiatrischen Symptomen bei neurologisch asymptomatischen familiär belasteten Personen. Die neuropsychiatrische Untersuchung erfolgte vor der genetischen Testung, wodurch systematische Fehler durch Voreingenommenheit der UntersucherInnen ausgeschlossen werden konnten. Sämtliche TeilnehmerInnen wurden auf Bewegungsstörungen und subtilere Symptome hin evaluiert. Insgesamt wurden 26 neurologisch asymptomatische GenträgerInnen mit Hilfe der im folgenden beschriebenen Methoden untersucht. Das *Composite International Diagnostic Interview (CIDI)* wurde zur Erstellung einer psychiatrischen Diagnose nach *DSM-IV* beziehungsweise *ICD-10* herangezogen; ebenso wurde eine spezifische Anamnese der PatientInnen sowie einer Begleitperson aus dem näheren Umfeld der Betroffenen durch einen/eine PsychiaterIn erhoben. Daneben wurden zur Untersuchung auf Einzelsymptome neun Fragebögen von den PatientInnen selbst zu den Themen Gesundheit, Persönlichkeit, Depression, Reizbarkeit, Kognition, kognitive Leistungen, Zwangssymptomatik, Dissoziation und Angstsymptomatik ausgefüllt.

10 der 26 positiv Getesteten erfüllten die *ICD-10*-Kriterien zur Diagnose einer psychiatrischen Erkrankung, wobei eine Depression mit 6 ProbandInnen die am häufigsten diagnostizierte Störung war. Daneben war die nach außen gelebte Reizbarkeit bei GenträgerInnen über der Norm. Zwischen den CAG-Wiederholungen, beziehungsweise den verbleibenden Jahren bis zum errechneten Krankheitsbeginn, und der psychiatrischen Symptomatik bestand kein Zusammenhang. (Berrios *et al.*, 2001)

Ein Jahr später publizierte die selbe Gruppe den Vergleich des asymptomatischen PatientInnenkollektivs mit negativ getesteten Risikopersonen. Insgesamt nahmen an dieser Studie 32 GenträgerInnen und 66 negativ getestete Risikopersonen teil. Das ebenfalls vor dem genetischen Test untersuchte Studienkollektiv wurde in etwa der gleichen Testbatterie wie in der ersten Studie unterzogen, nur die Untersuchung auf Einzelsymptome wurde gering modifiziert. Keiner/keine der StudienteilnehmerInnen erfüllte die Kriterien einer manifesten psychiatrischen Erkrankung zum Zeitpunkt der Untersuchung. Der Vergleich der Einzelsymptome ergab einen nicht signifikanten Trend der GenträgerInnen zu depressiver Symptomatik, Reizbarkeit, dissoziativen Symptomen und Zwangssymptomatik. Daneben wurde von den Begleitpersonen der GenträgerInnen signifikant öfter von Launenhaftigkeit berichtet als bei Begleitpersonen der nicht-GenträgerInnen, diese Launenhaftigkeit wurde von den Betroffenen selbst meist unterschätzt und häufig nur vom Umfeld als Problem eingestuft. (Berrios *et al.*, 2002)

Im 2007 erschienenen Artikel verglichen Julien *et al.* die Prävalenz von psychiatrischen Erkrankungen und feineren psychiatrischen Einzelsymptomen bei 89 GenträgerInnen und 115 familiär belasteten Risikopersonen ohne genetische Belastung. Die Erstunter-

suchung erfolgte doppelblind, weder die ProbandInnen noch die Untersucher wussten über den Genstatus Bescheid. Zur Untersuchung wurde das *CIDI* zur Diagnosestellung nach *DSM-III* verwendet, daneben spezifische Fragen nach psychiatrischen, die Lebensqualität beschränkenden, Einzelsymptomen. Bei 51 GenträgerInnen wurde eine Follow-up Untersuchung durchgeführt um die Veränderungen der Symptomatik im Verlauf der Krankheit zu beurteilen.

Im Vergleich der Lebenszeitprävalenz psychiatrischer Erkrankungen oder Symptome konnte kein Unterschied zwischen den GenträgerInnen und den nicht genetisch belasteten Risikopersonen festgestellt werden. Der Vergleich der Werte für Auffälligkeiten zum Zeitpunkt der Untersuchung ergab eine signifikant höhere Prävalenz depressiver Symptome (Odds Ratio 1,74) bei GenträgerInnen. Bei Limitierung auf die Diagnose einer Depression nach *DSM-III* konnte jedoch nur eine nicht-signifikant höhere Prävalenz bei GenträgerInnen beobachtet werden. Daneben bestand ein Trend der GenträgerInnen zu Manie-Symptomen, wobei Reizbarkeit im Vordergrund stand.

Bei Unterteilung der GenträgerInnen in Gruppen nach Jahren bis zum erwarteten Krankheitsbeginn, zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen affektiven Störungen nach *DSM-III*, depressiver Symptomatik und errechneter verbleibender Zeit bis zur Krankheitsmanifestation. Die affektiven Störungen nahmen bei den ProbandInnen mit 1-5 Jahren bis zur Krankheitsmanifestation im Vergleich zu den ProbandInnen mit 6-10 verbleibenden Jahren an Schwere zu; eine Zunahme der Prävalenz wurde im Jahr vor dem Krankheitsbeginn beobachtet. Eine signifikant höhere Prävalenz affektiver Störungen nach den *DSM-III*-Kriterien im Vergleich zu den nicht-GenträgerInnen konnte nur für die GenträgerInnen mit erwarteten Krankheitsbeginn innerhalb eines Jahres gezeigt werden. Interessant ist die Beobachtung der Reizbarkeit bei den verschiedenen Gruppen. Diese war bei GenträgerInnen mit bis zu 10 Jahren verbleibender Zeit zur Krankheitsmanifestation häufiger beobachtet worden, nicht jedoch bei GenträgerInnen mit späterem errechneten Krankheitsbeginn. Interessanterweise zeigte sich jedoch keine signifikante Zunahme der Reizbarkeit innerhalb der 10 zur Krankheitsmanifestation verbleibenden Jahre. (Julien *et al.*, 2007)

Duff *et al.* publizierten ebenfalls 2007 die Ergebnisse ihrer Untersuchung zur psychiatrischen Symptomatik von 589 asymptomatischen GenträgerInnen unter Verwendung einer Kontrollgruppe von 92 negativ getesteten familiär belasteten Risikopersonen. Die ProbandInnen wurden nach dem *Symptom Checklist 90 Revised (SCL-90-R)* evaluiert, derselbe Fragebogen wurde von einer Begleitperson über die ProbandInnen beantwortet.<sup>1</sup> Der *SCL-90-R* ermöglicht die Quantifizierung der einzelnen Symptome verschiedener Kategorien wie etwa Zwangsstörungen, Depressionen oder Angst auf einer fünfstufigen Skala. Bei der Auswertung kann ein Vergleich zwischen 3 generellen

---

<sup>1</sup>Die Zweitbeurteilung der Symptomatik fehlte jedoch bei 36 GenträgerInnen.

Psychopathologie-Skalen und 9 Skalen für Einzelsymptome gezogen werden. Daneben wurden die GenträgerInnen noch einmal gemäß der auf Seite 46 beschriebenen *UHDRS*-Einteilung choreatischer Bewegungsstörungen von 0 bis 3<sup>2</sup> eingeteilt um die unterschiedlichen Gruppen miteinander, sowie mit der Kontrollgruppe zu vergleichen. Der berechnete Zeitraum zur Krankheitsmanifestation betrug zwischen durchschnittlich 15,7 Jahre bei der *UHDRS*-Klasse 0, bis 9,0 Jahre bei der *UHDRS*-Klasse 3.

GenträgerInnen erhielten signifikant höhere Werte als die Kontrollgruppe bei allen drei Psychopathologieskalen, sowie sieben der neun Skalen für primäre Symptome. Die primären Symptomkategorien, für welche die GenträgerInnen signifikant höhere Werte erreichten, waren: Depression, Feindseligkeit, Zwangssymptome, Angstsymptomatik, Probleme der zwischenmenschlichen Interaktion, phobische Symptomatik und Psychotizismus. Zum Ausschluss eines nur durch die GenträgerInnen knapp vor Krankheitsausbruch beeinflussten Ergebnisses und zur Evaluation einer möglichen Progression der Symptomatik im Verlauf wurden die einzelnen Gruppen miteinander sowie mit der Kontrollgruppe verglichen. Beim Vergleich der Subgruppen zeigten GenträgerInnen mit Bewegungsstörungen der Stufe 1 nach *UHDRS*, also ProbandInnen ohne Chorea Huntington Manifestation aber mit unspezifischen Auffälligkeiten, signifikant höhere Gesamtwerte der Psychopathologie als die nicht genetisch belasteten ProbandInnen. Im Vergleich der Stufe 1 nach *UHDRS* mit der Stufe 0 konnte ein nicht signifikanter Trend zu höheren Werten erkannt werden. Daneben konnte eine tendenzielle Verschlechterung der Werte von ProbandInnen in fortgeschrittenen diagnostischen Stadien gezeigt werden; die GenträgerInnen der Stufe 3 nach *UHDRS* hatten also die auffälligsten psychiatrischen Gesamtwerte. Neben diesem Trend zur Progression der psychiatrischen Symptomatik zeigte die Studie auch, im Gegensatz zu früheren Artikeln, eine schwache Korrelation der Anzahl an CAG-Wiederholungen mit dem Auftreten von psychiatrischen Symptomen. Darüber hinaus konnte eine negative Korrelation zwischen den Gesamtwerten für Psychopathologien und den funktionellen Fähigkeiten im alltäglichen Leben gezeigt werden. (Duff *et al.*, 2007)

Marshall *et al.* publizierten 2007 einen Artikel zum Vergleich der Psychopathologie von 171 familiär belasteten Risikopersonen ohne genetische Belastung, mit 29 GenträgerInnen ohne spezifische klinische Symptomatik sowie 20 GenträgerInnen mit Bewegungsstörungen der Stadien 2 oder 3 nach *UHDRS* (siehe Seite 46) und 34 manifest an Chorea Huntington Erkrankten. Die Evaluation auf psychiatrische Symptome mit Hilfe des *SCL-90-R* und des *CES-D* (zur Evaluation auf depressive Symptomatik) erfolgte durch die ProbandInnen selbst, die Unterteilung der ProbandInnen in die *UHDRS*-Stadien durch NeurologInnen, die nicht über den genetischen Status der ProbandInnen bescheid wussten. Allerdings wurden sämtliche ProbandInnen mit bekannten psychia-

---

<sup>2</sup>Stadium 4 wäre bereits eine symptomatische Chorea Huntington Erkrankung.

trischen Erkrankungen kategorisch aus dieser Studie ausgeschlossen.

Asymptomatische GenträgerInnen mit Bewegungssymptomatik der Stadien *UHDRS* 0 oder 1 zeigten signifikant höhere Werte als die nicht-GenträgerInnen bei Angststörungen, paranoiden Ideen und Psychotizismus; das Auftreten einer depressiven Symptomatik nach dem *CES-D* war nur nicht-signifikant häufiger. Sämtliche untersuchten Symptome des *SCL-90-R* waren bei GenträgerInnen mit Bewegungsstörungen der Klassen 2 und 3 nach *UHDRS* stärker ausgeprägt; signifikant schlechtere Werte dieser Gruppen im Vergleich zu den nicht-GenträgerInnen ergaben sich für Zwangssymptome, Probleme der zwischenmenschlichen Interaktion, Angststörungen, paranoide Ideen und Psychotizismus sowie für eine depressive Symptomatik nach dem *CES-D*. (Marshall *et al.*, 2007)

Ebenso 2007 publizierten Vassos *et al.* die Ergebnisse ihrer klinischen Studie an insgesamt 81 Risikopersonen ohne vorherigen genetischen Test. Alle ProbandInnen wurden mittels des *Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID)* und Fragebögen zur Selbstevaluation (dem *SCL-90-R* zur generellen Beurteilung, sowie spezifischen Skalen zur Beurteilung der Reizbarkeit, Feindseligkeit und Zwangssymptomatik) auf psychiatrische Auffälligkeiten untersucht. Daneben wurden sie einer *Mini-Mental*-Untersuchung der kognitiven Fähigkeiten, sowie einer neurologischen Untersuchung nach *UHDRS* unterzogen. ProbandInnen mit frühen Symptomen der Chorea Huntington wurden aus der Studie ausgeschlossen, ebenso 10 ProbandInnen denen aufgrund des *SCID* Fragebogens eine klinisch manifeste psychiatrische Erkrankung diagnostiziert wurde. Von den verbleibenden 64 TeilnehmerInnen wurden 29 positiv und 35 negativ auf die Genmutation getestet.

Im Vergleich der Ergebnisse beider Gruppen wurden bei GenträgerInnen signifikant höhere Werte der nach außen gerichteten Feindseligkeit festgestellt als bei ProbandInnen ohne Genmutation. Diese nach außen gerichtete Feindseligkeit wurde in 3 Teilbereiche gegliedert, wobei bei GenträgerInnen die Werte in den Teilbereichen der *wahnhaften Anfeindung* (z.B. "jemand schwört sich gegen mich") und *Kritik an anderen* signifikant erhöht waren. Alle anderen erhobenen Psychopathologie-Werte zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den GenträgerInnen und den nicht-GenträgerInnen. (Vassos *et al.*, 2007)

Im Jahr 2008 erschien ein Artikel von van Duijn *et al.* zur Untersuchung auf psychiatrische Symptomatik an 56 Risikopersonen ohne genetische Belastung sowie 140 GenträgerInnen, davon 55 in den asymptomatischen Stadien 0 oder 1 nach *UHDRS*. Ebenso wie Berrios *et al.* 2001 und 2002 verwendeten sie dazu das Computer-basierte *CIDI* zur Klassifikation nach *DSM-IV*. Im Vergleich mit den Durchschnittswerten der niederländischen Allgemeinbevölkerung zeigte sich eine signifikant höhere Prävalenz von Depressionen und Zwangsstörungen bei den asymptomatischen GenträgerInnen, da-

neben eine nicht-signifikant höhere Prävalenz von Angststörungen. Keine statistisch signifikanten Unterschiede konnten jedoch zwischen den asymptomatischen GenträgerInnen und den familiär belasteten ProbandInnen ohne Risikogen festgestellt werden, obwohl ein Trend zu höherer Prävalenz bei den GenträgerInnen bestand. (van Duijn *et al.*, 2008)

Kingma *et al.* publizierten 2008 die Ergebnisse ihrer Studie an unter anderem 111 asymptomatischen ProbandInnen aus Risikofamilien, die sich zu je etwa der Hälfte aus GenträgerInnen und genetisch negativ getesteten ehemaligen Risikopersonen zusammensetzten, siehe auch Kapitel 3 auf Seite 25. Zur Untersuchung auf psychiatrische Symptomatik wurde der *PBA-HD* verwendet, der die quantitative Differenzierung verschiedenster Verhaltensauffälligkeiten von 0 (nicht vorhanden) bis 4 (schwere Symptomatik) erlaubt. Die neurologisch präsymptomatischen GenträgerInnen zeigten in allen drei Skalen (Apathie, Depression und Reizbarkeit) signifikant höhere Werte als die nicht-GenträgerInnen aus Risikofamilien. Die psychiatrische Symptomatik schien jedoch im Verlauf nicht wesentlich zuzunehmen, lediglich für die Apathie wurden höhere Werte bei symptomatischen GenträgerInnen gefunden. (Kingma *et al.*, 2008)

## 4.2 Vergleich der Studienergebnisse und Diskussion

Während ältere Publikationen sehr hohe Prävalenzzahlen für psychiatrische Auffälligkeiten bei Chorea Huntington nannten,<sup>3</sup> kommen neuere Untersuchungen meist zu differenzierteren Ergebnissen. Keine der besprochenen Studien konnte eine signifikant höhere Prävalenz psychiatrischer Erkrankungen nach *DSM* oder *ICD* bei der Gesamtkohorte der GenträgerInnen im Vergleich zu familiär belasteten Risikopersonen ohne genetische Belastung feststellen. Julien *et al.* zeigten jedoch ein signifikant häufigeres Auftreten affektiver Störungen nach den *DSM-III*-Kriterien bei GenträgerInnen mit erwartetem Krankheitsbeginn innerhalb eines Jahres im Vergleich zu den nicht-GenträgerInnen. (Julien *et al.*, 2007) Daneben konnten nicht-signifikante Trends zu häufigeren psychiatrischen Diagnosen von mehreren Autoren gezeigt werden: Julien *et al.* zeigten einen nicht-signifikanten Trend der Gesamtkohorte der GenträgerInnen zu Depressionen nach *DSM-III*, van Duijn *et al.* beobachteten ebenfalls einen leichten Trend zu häufigeren psychiatrischen Erkrankungen, speziell Depressionen, bei GenträgerInnen. (Julien *et al.*, 2007; van Duijn *et al.*, 2008)

In absoluten Zahlen beziehungsweise im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung werden

---

<sup>3</sup>Moris *et al.* etwa sprachen 1991 von 79 Prozent der Chorea Huntington PatientInnen mit Erstmanifestation durch psychiatrische Symptome. (Zitiert in Paulsen *et al.*, 2001)

deutlich eindrucksvollere Zahlen genannt. Berrios *et al.* berichteten 2001 von Diagnosen nach *ICD-10* bei 10 von 26 GenträgerInnen (Depression bei 8 ProbandInnen, Panikstörung bei 2 ProbandInnen). Interessanterweise wies ein ähnliches von ihm untersuchtes Kollektiv von 32 GenträgerInnen keine einzige Diagnose einer manifesten psychiatrischen Erkrankung zum Zeitpunkt der Untersuchung auf. (Berrios *et al.*, 2001; Berrios *et al.*, 2002) Van Duijn *et al.* zeigten signifikant erhöhte Prävalenzraten von Depressionen und Zwangsstörungen nach *DSM-IV* bei GenträgerInnen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. (van Duijn *et al.*, 2008) Diese signifikanten Zahlen könnten eventuell die Ergebnisse älterer Studien erklären, als aufgrund des fehlenden genetischen Tests noch ein Vergleich zwischen asymptomatischen GenträgerInnen und familiär belasteten ProbandInnen ohne Risikogen unmöglich war und die Zahlen absolut gesehen oder im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung publiziert wurden.

Deutliche Unterschiede konnten auch Vergleiche der Prävalenz psychiatrischer Symptome ohne Erfüllung der Diagnosekriterien nach *DSM* oder *ICD* bei GenträgerInnen versus nicht-GenträgerInnen zeigen. Die meisten Studien verwendeten dabei Fragebögen, die eine quantitative Abstufung der Symptomatik ermöglichen. Eine signifikant höhere Prävalenz depressiver Symptome der gesamten Kohorte der GenträgerInnen konnte von Julien *et al.*, Kingma *et al.* und Duff *et al.* gezeigt werden; daneben beobachtete Berrios *et al.* einen nicht-signifikanten Trend zu depressiver Symptomatik. Duff *et al.* verwendeten Untersuchungsmethoden, die einen Vergleich der Gesamtwerte für Psychopathologien erlaubten, wobei die GenträgerInnen signifikant erhöhte Werte aufwiesen. Signifikant höhere Werte der GenträgerInnen wurden darüber hinaus noch von Vassos *et al.* für Feindseligkeit; Kingma *et al.* für Apathie und Reizbarkeit; Duff *et al.* für Feindseligkeit, Zwangssymptome, Angstsymptomatik, Probleme der zwischenmenschlichen Interaktion, phobische Symptome und Psychotizismus; sowie Julien *et al.* für Reizbarkeit berichtet. Daneben berichteten Berrios *et al.* von einem nicht-signifikanten Trend der GenträgerInnen zu mehr Reizbarkeit, dissoziativen Symptomen und Zwangssymptomatik. In der Befragung von Angehörigen durch Berrios *et al.* berichteten diese von signifikant erhöhter Launenhaftigkeit der GenträgerInnen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. (Berrios *et al.*, 2002; Duff *et al.* 2007; Julien *et al.*, 2007; Kingma *et al.*, 2008; Vassos *et al.*, 2007)

Einige Studien analysierten nicht die GenträgerInnen als ganze Kohorte sondern unterteilten sie nach der *UHDRS*-Skala zur Klassifikation von Bewegungsstörungen (siehe Seite 46) beziehungsweise nach errechneter Dauer bis zur Krankheitsmanifestation. Duff *et al.* zeigten für GenträgerInnen im *UHDRS*-Stadium 0 einen nicht-signifikanten Trend zu höheren Gesamtwerten der Psychopathologie im Vergleich zu den familiär belasteten nicht-GenträgerInnen, der im Stadium 1 signifikant wurde und sich bei Gen-

trägerInnen im Stadium 3 verstärkte. Marshall *et al.* zeigten für die Stadien 0 und 1 (also für GenträgerInnen ohne jegliche oder nur mit unspezifischen Bewegungssymptomen) signifikant mehr paranoide Symptomatik und Psychotizismus als bei nicht-GenträgerInnen, daneben einen nicht-signifikanten Trend zu depressiver Symptomatik. GenträgerInnen der Stadien 2 und 3 zeigten signifikant mehr Zwangssymptome, Probleme der zwischenmenschlichen Interaktion, Angststörungen, paranoide Ideen und Psychotizismus sowie depressive Symptome. (Duff *et al.*, 2007; Marshall *et al.* 2007) Julien *et al.* zeigten eine Verschlechterung der depressiven Symptomatik im Verlauf bis schließlich bei GenträgerInnen mit errechnetem Krankheitsausbruch innerhalb eines Jahres eine signifikant erhöhte Prävalenz im Vergleich zu familiär belasteten nicht-GenträgerInnen festgestellt wurde. Interessanterweise kam es jedoch im Verlauf zu keiner Zunahme der Reizbarkeit, die ebenfalls signifikant erhöht war. (Julien *et al.*, 2007) Kingma *et al.* untersuchten den Verlauf der psychiatrischen Symptomatik bei Risikopersonen ohne genetische Belastung, asymptomatischen GenträgerInnen, sowie manifesten PatientInnen in frühen und späten Krankheitsstadien, wobei trotz der signifikant höheren Werte für Apathie, Depression und Reizbarkeit bei GenträgerInnen im Vergleich zu nicht-GenträgerInnen, nur die Reizbarkeit im Verlauf zu nahm. (Kingma *et al.*, 2008)

Wird neben der Symptomprävalenz auch die quantitativ abgestuften Schwere der Symptome berücksichtigt, so können bereits deutlich subtilere Unterschiede erfasst werden. Es ist jedoch fraglich, ob etwa die mit Hilfe der sehr sensitiven Testfahren gezeigten feinen Unterschiede zwischen Gen-negativen ProbandInnen und asymptomatischen GenträgerInnen der diagnostischen Stadien 0 oder 1 nach *UHDRS*, bereits klinische Relevanz haben, wie die Autoren selbst einräumten. (Duff *et al.*, 2007)

Eingeschränkt könnte die Aussagekraft zweier Untersuchungen durch den kategorischen Studien-Ausschluss von GenträgerInnen mit schwerwiegenden psychiatrischen Diagnosen sein. Vassos *et al.* schlossen 10 GenträgerInnen von ursprünglich 81 ProbandInnen mit unbekanntem Genstatus aus, nachdem ihnen im Rahmen der Studienuntersuchung klinisch manifeste psychiatrische Erkrankungen diagnostiziert worden waren<sup>4</sup>. Die Autoren begründeten den Schritt mit einer möglichen primären Manifestation der Chorea Huntington durch psychiatrische Erkrankungen. (Vassos *et al.*, 2007) Marshall *et al.* entschlossen sich ebenfalls zum kategorischen Ausschluss sämtlicher ProbandInnen mit schwerwiegenden psychiatrischen Erkrankungen wie Psychosen, Alkoholabusus oder bipolaren Erkrankungen. (Marshall *et al.*, 2007)

---

<sup>4</sup>Die Diagnosen lauteten in sieben Fällen auf Depressionen, in zwei auf Psychosen und in einem auf bipolare Erkrankung.

Durch die Einnahme psychotroper Medikation könnte sich ebenfalls eine gewisse Einschränkung der Aussagekraft der durchgeführten Studien ergeben, da diese meist nicht für beide Gruppen erhoben beziehungsweise verglichen wurde. Es könnte sich um einen beträchtlichen Anteil der ProbandInnen handeln; Marshall *et al.* berichteten beispielsweise von einer Anwendung von Psychopharmaka bei 21 Prozent der TeilnehmerInnen. (Marshall *et al.*, 2007) Diese Psychopharmakatherapie könnte vorhandene psychiatrische Symptome verschleiern und so zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass jede Studie zu zumindest einzelnen signifikant häufigeren Verhaltensstörungen oder -änderungen bei präsymptomatischen GenträgerInnen kam, was einerseits die Frage nach der Ätiologie und dem Verlauf und andererseits nach der optimalen Betreuung der GenträgerInnen vor Krankheitsmanifestation aufwirft. Kingma *et al.* argumentierten, dass die Anerkennung der Verhaltensveränderungen als Teil des Krankheitsprozesses bereits bei neurologisch asymptomatischen GenträgerInnen den Betroffenen sowie ihren Familien helfen könnte, mit den belastenden Symptomen umzugehen. Daneben meinten die Autoren, die entstehenden Belastungen könnten durch eine intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit von HausärztInnen, PsychiatrerInnen, NeurologInnen und SozialarbeiterInnen gelindert werden, beispielsweise durch Psychoedukation über die vielfältige Krankheitssymptomatik bei Chorea Huntington. (Kingma *et al.*, 2008) Bisher fehlen jedoch Studien zum möglichen Profit der asymptomatischen GenträgerInnen von regelmäßigen psychiatrischen Untersuchungen mit gegebenenfalls frühzeitiger medikamentöser und psychotherapeutischer Intervention.

Zur Ätiologie der gezeigten Verhaltensauffälligkeiten beziehungsweise psychiatrischen Erkrankungen gibt es die unterschiedlichsten Theorien. Als mögliche Erklärung wurde die Belastung durch das Wissen um die Krankheitsdisposition diskutiert. Diese dürfte jedoch eher im Hintergrund stehen, da in bisherigen Studien wenig Hinweise auf eine erhebliche psychische Langzeitbelastungen der GenträgerInnen durch die Testergebnisse ersichtlich waren. Im übrigen tritt auch bei negativ getesteten Risikopersonen eine Belastungsreaktion im Sinne eines “survivors’ guilt” auf. (Kingma *et al.*, 2008) Daneben zeigte sich die höhere Prävalenz auch in den Studien an asymptomatischen GenträgerInnen, die noch nicht über ihren Genstatus Bescheid wussten; etwa in der Studie von Julien *et al.*, in der von signifikant mehr depressiven Symptomen berichtet wurde, oder in der Studie von Vassos *et al.*, die signifikant höhere Werte für Feindseligkeit nannte. (Julien *et al.*, 2007; Vassos *et al.*, 2007)

Die Frage bleibt, ob die Depression bei den ProbandInnen mit ungewissem Genstatus durch die Konfrontation mit den, dem Krankheitsbeginn vorhergehenden, unspezifischen Symptomen im Zusammenhang steht, also mit einer Vermutung bezüglich der

eigenen Krankheitsprädisposition. In der klinischen Studie von Julien *et al.* bestritten jedoch sämtliche ProbandInnen das bisherige Vorhandensein jeglicher Bewegungssymptomatik, auch wenn sie laut neurologischer Untersuchung bereits Bewegungsstörungen aufwiesen. Depressionen wurden außerdem bereits signifikant häufiger bei ProbandInnen ohne auch nur unspezifische neurologische Symptomatik beobachtet. (Julien *et al.*, 2007)

Ob die beobachteten psychiatrischen Symptome also im Zusammenhang mit einer frühen neuronalen Dysfunktion stehen, scheint weitgehend ungeklärt. Wie auf Seite 47 besprochen wurde, wurden frühe neuropathologische Veränderungen bereits bei asymptomatischen PatientInnen beobachtet, was eine neuronale Dysfunktion als Ursache prinzipiell plausibel erscheinen lässt.

Ebenso gering ist die Datenlage bezüglich der Veränderung der psychiatrischen Symptomatik im Verlauf im Allgemeinen und in den Jahren vor der Krankheitsmanifestation im Speziellen. Duff *et al.* forderten daher in ihrem Artikel longitudinale Studien zur Entwicklung der psychiatrischen Frühsymptomatik in den Jahren vor Krankheitsbeginn. (Duff *et al.*, 2007) Marshall *et al.* leiteten aus ihren Studienergebnissen eine frühe Prävalenz gewisser psychiatrischer Symptome mit späterer Manifestation zusätzlicher Symptome ab. (Marshall *et al.*, 2007) Eine ähnliche Theorie wurde von Rosenblatt in seinem Kommentar zur Studie von Julien *et al.* diskutiert. Er unterteilte die Auffälligkeiten in einerseits episodisch auftretende psychiatrische Störungen im Verlauf und andererseits chronische Symptome, die sich im Verlauf kaum ändern würden. Die Depressionen als Beispiel für episodische Störungen würden demnach hauptsächlich im Jahr vor der Manifestation der klassischen Bewegungsstörungen auftreten, während die Reizbarkeit schon etwa 10 Jahre vor Krankheitsbeginn ein stabil hohes Niveau einnehmen würde und sich danach wenig verändere. (Rosenblatt, 2007)

## 5 Fallbericht – Herr O.

In diesem Kapitel wird der Fall eines jungen Mannes mit schizophrenen Symptomen und fraglicher Ätiologie durch Chorea Huntington beschrieben. Aus Gründen des Datenschutzes wird der Patient Herr O. genannt.

Herr O., damals 23 Jahre alt, kam im September 2007 zur geplanten stationären Aufnahme nach Überweisung durch die betreuende niedergelassene Psychiaterin. Als Grund der Einweisung wurde die Abklärung einer wahnhaften Störung unklarer Ätiologie genannt. Herr O. gab an seit Jahren unter sozialem Rückzug und Konzentrationsdefiziten zu leiden, bereits im Volksschulalter hätte er mit Lernschwierigkeiten zu kämpfen gehabt. In der Schule sei es dann immer wieder zu Schwierigkeiten mit dem Schulstoff sowie im Kontakt zu den Mitschülern gekommen; der Patient berichtete, nie Freunde gehabt zu haben. Die Schule hätte er nach zwei Klassenwiederholungen vor der Matura abgebrochen und keinerlei Ausbildung absolviert. Zum Zeitpunkt der Aufnahme war der Patient in eine Arbeitsbetreuung eingegliedert. Das selbständige Führen eines Haushaltes war ihm zu diesem Zeitpunkt laut eigenen Angaben unmöglich.

Der Patient wuchs mit beiden Eltern auf, der Vater war Arzt, die an Chorea Huntington erkrankte Mutter war früher Hausfrau, nun Pensionistin. Der Patient hatte zwei wenige Jahre ältere Brüder, die beide erfolgreich studierten. Vor einigen Jahren hätten sich seine Eltern scheiden lassen, was den Patienten psychisch stark belastete. In der Familie der Mutter war Chorea Huntington bekannt, bisher hatte sich jedoch keines der drei Kinder zu einem Gentest entschlossen. Abgesehen davon waren dem Patienten keine hereditären Erkrankungen bekannt.

Zum Aufnahmezeitpunkt ging es dem Patienten laut eigenen Angaben sehr schlecht. Er schilderte eine schlechte Stimmungslage, Konzentrationsdefizite, sowie sozialen Rückzug; derzeit bestünde weder Kontakt zur Familie noch zu sonstigen Bekannten. Der Patient berichtete, sich großteils in seiner Wohnung zu “verkriechen” und niemanden an sich heran zu lassen. Therapiert wurde er zum Aufnahmezeitpunkt mit Adjuvin 100 mg sowie Seroquel 25mg täglich.

Beim Erstgespräch waren die teilweise vollkommen unpassenden und inadäquaten Antworten auf Fragen auffällig. Daneben zeigte sich der Patient im Ductus deutlich ver-

langsam mit sehr langer Antwortlatenz. Die Stimmungslage war dysthym, der Patient war im positiven Skalenbereich nicht schwingungsfähig. Der neurologische und somatische Status waren vollkommen unauffällig, es gab insbesondere keinerlei Hinweise auf eine manifeste Chorea Huntington. Die psychopathologischen Werte zum Aufnahmezeitpunkt betragen 25 auf der *Hamilton*-Skala für Depressionen, 21 auf der *Hamilton-Anxiety*-Skala für Angstsymptome sowie 82 auf der *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)* zur Evaluation auf schizophrene Symptome.

Nach der stationären Aufnahme kam es zuerst zu einer weiteren Verschlechterung der Symptomatik mit stark verlangsamtem Ductus sowie einer einmaligen fraglichen akustischen Halluzination. Nach deutlicher Aufdosierung von Seroquel auf 600 mg täglich sowie einer zusätzlichen Therapie mit Adjuvin 150 mg kam es schließlich zu einer langsamen Verbesserung der Symptomatik und einem geordneteren Gedankengang. Dazu kam es zu einer Verbesserung der sozialen Fähigkeiten. Im Rückblick beschrieb der Patient, an stark auffälliger Symptomatik im Sinne von Gedankenentzug beziehungsweise -entreißen und einer Sperrung der Gedanken gelitten zu haben. Die psychopathologischen Werte besserten sich im Verlauf ebenso deutlich, die Werte auf der *Hamilton-Depression*-Skala sanken auf 20 am 19.9. und weiter auf 19 am 2.10., die *Hamilton-Anxiety*-Skala Werte betragen 21, später 19, die *PANSS* Werte 82 und 64.

Während des stationären Aufenthaltes wurde ebenfalls eine *Elektroenzephalografie (EEG)*-Untersuchung mit unauffälligem Ergebnis, sowie ein *Schädel-MR*, das keinerlei Auffälligkeiten und insbesondere keine Atrophie des Striatums zeigte, durchgeführt. Eine ausführliche neuropsychologische Untersuchung ergab eine überdurchschnittliche geschätzte verbale Intelligenz (IQ ca. 130), jedoch schwere Teilleistungsdefizite der exekutiven Funktionen, unter anderem im *5-Punkte-Test* und *Design-Fluency-Test*.

Neben der medikamentösen Therapie erhielt Herr O. im Rahmen des stationären Aufenthaltes eine intensive psychotherapeutische Betreuung und nahm an Ergotherapie zur besseren Tagesstrukturierung teil. Aufgrund der familiären Prädisposition wurde von den behandelnden ÄrztInnen die dringende Indikation zum genetischen Test auf Chorea Huntington gestellt. In deutlich gebessertem psychischen Zustand wurde der Patient schließlich entlassen, eine stationäre Wiederaufnahme zur Befundbesprechung des genetischen Tests wurde vereinbart.

Im November 2007 erfolgte wie geplant die stationäre Wiederaufnahme zur Befundbesprechung. Die genetische Testung hatte einen Befund von 41 CAG-Wiederholungen ergeben, also eine eindeutige genetische Disposition für Chorea Huntington mit errechnetem Krankheitsbeginn im mittleren bis spätem Lebensalter. Der Patient nahm das Ergebnis nach anfänglicher Belastungsreaktion gut auf, es bestanden weder vor

noch nach der Eröffnung Hinweise auf eine akute Suizidalität. Bei der darauf folgenden genauen neurologischen Untersuchung konnten wiederum keinerlei Hinweise auf Chorea Huntington Symptomatik gefunden werden, Herr O. wurde daher als neurologisch asymptomatischer Genträger eingestuft. Die Entlassungsdiagnose lautete schließlich Schizophrenia simplex bei genetischer Prädisposition für Chorea Huntington, da den behandelnden ÄrztInnen eine im Zusammenhang mit Chorea Huntington stehende psychiatrische Symptomatik im Hinblick auf das junge Lebensalter des Patienten sowie den späten zu erwartenden Krankheitsbeginn der Chorea Huntington unwahrscheinlich erschien.

Im weiteren Verlauf wurden die vereinbarten Kontrollen von Herrn O. nicht eingehalten, daher gibt es momentan keine Informationen über den psychischen Gesundheitszustand des Patienten eineinhalb Jahre nach der Erstvorstellung.

## 5.1 Diskussion

Psychosen und schizophrene Symptome scheinen, wie in Kapitel 3.4 ab Seite 30 ausführlich besprochen wurde, bei Chorea Huntington PatientInnen und GenträgerInnen vermehrt vorzukommen. Die Schizophrenie dürfte dabei familiär gehäuft und unabhängig von neurologischer Symptomatik auftreten, während die Psychosen eher im Krankheitsverlauf aufzutreten scheinen. Ob die Symptomatik des Herrn O. die erste Episode einer Schizophrenie darstellte, oder im Rahmen einer Huntington-assoziierten Psychose auftrat, wird sich mit Sicherheit, wenn überhaupt, erst im Krankheitsverlauf beurteilen lassen.

Interessant im Bezug auf den Fall des Herrn O. erscheint jedenfalls ein “Editorial Comment” von Rosenblatt aus dem Jahr 2007. Rosenblatt, der unzählige Artikel zur psychiatrischen Symptomatik bei Chorea Huntington PatientInnen publiziert hat, nahm dabei Stellung zum klinischen Szenario einer Chorea Huntington Risikoperson, die sich noch weit vom erwarteten Erkrankungsalter befindet, mit einer in der Allgemeinbevölkerung häufigen psychiatrischen Erkrankung, wobei er sich konkret auf Depressionen bezog. Er sprach sich dabei gegen eine, durch ältere Literatur teilweise belegte, Überinterpretation der Symptomatik als Frühsymptom einer Chorea Huntington aus und hinterfragte die Sinnhaftigkeit eines genetischen Tests gerade in dieser Situation zu einem Zeitpunkt größter emotionaler Verwundbarkeit. (Rosenblatt, 2007)

Auch einige der von Guttman *et al.* 2003 diskutierten Kriterien treffen auf Herrn O. zu und können zur Differentialdiagnostik herangezogen werden. Die ersten schizophrenen

Symptome traten im klassischen Lebensalter für die Manifestation einer Schizophrenie auf, also um das 20. Lebensjahr. Dazu kommt, dass der Patient keinerlei neurologische Symptome einer Chorea Huntington Erkrankung aufwies und solche, seiner CAG-Wiederholungszahl nach zu schließen, voraussichtlich in nächster Zeit auch nicht entwickeln wird. Daneben berichtete der Patient von einer einmaligen fraglichen akustischen Halluzination, die eher bei primären Schizophrenien als bei Chorea Huntington assoziierten Psychosen aufzutreten scheint. (Guttman *et al.*, 2003)

In der Familie des Patienten waren keine psychotischen Erkrankungen oder Schizophrenien bekannt, was sowohl gegen die Chorea Huntington assoziierten Psychosen als auch gegen die, bei einigen Chorea Huntington Familien gehäuft auftretenden, primären Schizophrenien sprechen könnte. Auffällig bei Herrn O. ist jedenfalls der zu erwartende sehr große zeitliche Abstand zwischen der psychiatrischen Symptomatik und ersten neurologischen Störungen. Während allgemein vermehrt psychiatrische Auffälligkeiten bis zu 20 Jahre vor den ersten neurologischen Symptomen beschrieben wurden (siehe Kapitel 4 auf Seite 46), gab es bisher kaum Berichte über Psychosen oder Schizophrenie ähnliche Symptomatik in großem zeitlichen Abstand von der neurologischen Krankheitsmanifestation. Einzig ein Fallbericht von Correa *et al.* schilderte ein familiär gehäuftes Auftreten von schizophreniformen Symptomen mehr als 5 Jahre vor dem ersten Auftreten neurologischer und kognitiver Veränderungen (siehe Seite 33; Correa *et al.*, 2006). Die neueren Studien zu psychiatrischer Symptomatik bei neurologisch asymptomatischen GenträgerInnen zeigten jedenfalls keine erhöhte Prävalenz von schizophreniformen Symptomen im Vergleich zu familiär belasteten Personen ohne Risikogen (siehe Kapitel 4 ab Seite 46).

Auffällig bei Herrn O. waren andererseits jedoch die unterdurchschnittlichen Ergebnisse in der neuropsychologischen Untersuchung der exekutiven Funktionen bei einem hohen geschätzten IQ von 130. Eine frühe Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen wurde bereits in mehreren neuropsychologischen Untersuchungen an Chorea Huntington PatientInnen nachgewiesen (siehe Kapitel 2.5.5 auf Seite 17) und könnte auf eine frühe spezifische Hirnschädigung hinweisen. Eine Dysfunktion des exekutiven Systems wurde wiederum in Verbindung mit einer Frontalhirnsymptomatik gebracht (siehe Kapitel 3.12 ab Seite 44), die jedoch in ihrem klassischen Erscheinungsbild nicht an die beschriebene Symptomatik des Herrn O. erinnert.

## 6 Resümee

Ein großer Teil der Chorea Huntington PatientInnen entwickelt im Krankheitsverlauf psychiatrische Symptome, wobei die Psychopathologie für die PatientInnen und deren Angehörige zu den belastendsten Symptomen gehört. Zu den psychiatrischen Erkrankungen mit den höchsten Prävalenzen bei diesem PatientInnenkollektiv gehören Depressionen, Zwangserkrankungen, Psychosen, Angststörungen und Störungen der Sexualität. Häufig zeigen die PatientInnen eine unspezifische psychiatrische Symptomatik, die nicht den Kriterien einer Diagnose nach *DSM* oder *ICD* entspricht, jedoch eine große Belastung für die PatientInnen darstellt. Apathie und Aggression etwa, sowie unspezifische depressive und psychotische Symptome, treten oft im Krankheitsverlauf auf. Problematisch ist auch das stark erhöhte Suizidrisiko, wobei die positive genetische Testung – anders als früher angenommen – kein erhöhtes Risiko für einen Suizid darstellt. Zur Suizidprävention wären Untersuchungen tatsächlich erfolgter Suizide hilfreich, die den Zusammenhang mit Depressionen, Suizidideen, Krankheitsfortschritt und möglichen bisher unbekanntem Risikofaktoren aufklären könnten.

Ein großes Problem stellt das Fehlen klinischer Studien zur medikamentösen Therapie der psychiatrischen Begleitsymptomatik bei Chorea Huntington PatientInnen dar. Die medikamentöse Therapie ist zusätzlich erschwert durch eine häufige Kombination verschiedenster Psychopathologien, sowie durch eine besondere Anfälligkeit für medikamentös induzierte Nebenwirkungen bis hin zum Delirium durch Enzephalopathie. Aus diesen Gründen scheint eine stärkere Fokussierung auf die Evaluation der Psychopharmaka-Therapie besonders auch im Hinblick auf die fehlende Aussicht einer kurativen Therapie der Chorea Huntington sinnvoll.

Seit der Einführung des genetischen Tests im Jahre 1993 können prospektive Studien zur psychiatrischen Symptomatik bei neurologisch asymptomatischen GenträgerInnen durchgeführt werden. Besonders interessant erscheinen dabei jene wenigen Untersuchungen, welche die Psychopathologie von familiär belasteten Risikopersonen ohne Wissen über den eigenen Genstatus untersuchten und die psychiatrische Symptomatik der neurologisch asymptomatischen GenträgerInnen mit jener der nicht-GenträgerInnen verglichen. Die dabei beobachtete vermehrte depressive Symptomatik und Feindseligkeit bei GenträgerInnen legt eine neuropathologische Ursache zumindest gewisser

psychiatrischer Symptome nahe. Interessant wäre eine Verifizierung oder Widerlegung der Ergebnisse durch weitere ähnliche Studien. Daneben wären longitudinale Studien zur Entwicklung der psychiatrischen Symptomatik in den Jahren vor dem Krankheitsausbruch hilfreich. Schließlich stellt sich die Frage nach einem Profit familiär belasteter Risikopersonen von einem frühzeitigen genetischen Test mit darauf folgender sorgfältiger und regelmäßiger psychiatrischer Evaluation und gegebenenfalls frühzeitiger medikamentöser und psychotherapeutischer Intervention.

Der im Fallbericht beschriebene junge Patient mit schizophrenen Symptomen bei positivem Genstatus jedoch mit errechnetem Krankheitsbeginn erst im späten Alter stellt ein Beispiel für einen Fall möglicher Chorea Huntington bedingter psychiatrischer Frühsymptomatik dar. Möglicherweise könnte in mehreren Jahren besser beurteilt werden, ob die Symptomatik im Zusammenhang mit dem Genstatus zu sehen ist, beziehungsweise ob und inwiefern der Patient von einer anderen Therapie als bei Annahme einer primären Schizophrenia simplex profitieren würde.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Anderson, K.E.; Marder, K.S. (2001). An Overview of Psychiatric Symptoms in Huntington's Disease. *Current Psychiatry Reports*, 3,379-388.
2. Anderson, K.E.; Louis, E.D.; Stern, Y.; Marder, K.S. (2001b). Cognitive Correlates of Obsessive and Compulsive Symptoms in Huntington's Disease. *Am J Psychiatry*, 158, 799-801.
3. Bates, G. (2003). Rapid Review: Huntingtin aggregation and toxicity in Huntington's disease. *Lancet*, 361, 1642-44.
4. Beglinger, L.J.; Langbehn, D.R.; Duff, K.; Stierman, L.; Black, D.W.; Nehl, C.; Anderson, K.; Penziner, E.; Paulsen, J.S. (2006). Probability of Obsessive and Compulsive Symptoms in Huntington's Disease. *Biological Psychiatry*, 61(3), 415-418.
5. Berrios, G.E.; Wagle, A.C.; Markova, I.S.; Wagle, S.A.; Ho, L.W.; Rubinsztein, D.C.; Whittaker, J.; Ffrench-Constant, C.; Kershaw, A.; Rosser, A.; Bak, T.; Hodges, J.R. (2001). Psychiatric symptoms and CAG repeats in neurologically asymptomatic Huntington's disease gene carriers. *Psychiatry Research*, 102(3), 217-225.
6. Berrios, G.E.; Wagle, A.C.; Markova, I.S.; Wagle, S.A.; Rosser, A.; Hodges, J.R. (2002). Psychiatric symptoms in neurologically asymptomatic Huntington's disease gene carriers: a comparison with gene negative at risk subjects. *Acta Psychiatr Scand*, 105, 224-230.
7. Bonelli, R.M.; Wenning, G.K.; Kapfhammer, H.P. (2004). Huntington's disease: present treatments and future therapeutic modalities. *International Clinical Psychopharmacology*, 19, 51-62.
8. Cattaneo, E.; Rigamonti, D.; Zuccatto, C. (2004). Das Rätsel der Chorea Huntington. *Spektrum der Wissenschaft*, 1, 60-66.
9. Correa, B.B.; Xavier, M.; Guimaraes, J. (2006). Association of Huntington's disease and schizophrenia-like psychosis in a Huntington's disease pedigree. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 2, 1-5.

10. Decruyenaere, M.; Evers-Kiebooms, G.; Boogaerts, A.; Philippe, K.; Demyttenaere, K.; Dom, R.; Vandenberghe, W.; Fryns, J.P. (2007). The complexity of reproductive decision-making in asymptomatic carriers of the Huntington mutation. *European Journal of Human Genetics*, 15, 453-462.
11. Duff, K.; Paulsen, J.S.; Beglinger, L.J.; Langbehn, D.R.; Stout, J.C. (2007). Psychiatric symptoms in Huntington's disease before Diagnosis: the predict-HD Study. *Biol Psychiatry*, 62(12), 1341-1346.
12. Ekesterne, E.; Lebhart, G. (2005). Long-term monitoring of the mortality trend of Huntington's disease in Austria. *European Journal of Epidemiology*, 20, 169-172.
13. Fenney, A.; Jog, M.S.; Duval, C. (2008). Bradykinesia is not a "systematic" feature of adult-onset Huntington's disease; implications for basal ganglia pathophysiology. *Brain Research*, 1193, 67-75.
14. Gonzalez-Alegre, P.; Afifi, A.K. (2006). Clinical Characteristics of Childhood-Onset (Juvenile) Huntington Disease: Report of 12 Patients and Review of the Literature. *J Child Neurol*, 21, 223-229.
15. Grimbergen, Y.A.; Knol, M.J.; Bloem, B.R.; Kremer, B.P.; Roos, R.A.; Munneke, M. (2008). Fall and gait disturbances in Huntington's disease. *Mov Disord.*, 23(7), 970-6.
16. Guttman M.; Meneske, A.; Chouinard, S.; Como, P.; Feinstein, A.; Leroi, I.; Rosenblatt, A. (2003). Clinical Management of Psychosis and Mood Disorders in Huntington's Disease. In: Bédard, M.A. et al. (Hrsg.), *Mental and Behavioral Dysfunction in Movement Disorders*, Totowa NJ: Humana Press Inc., 409-426.
17. Henry, J.D.; Crawford, J.R.; Phillips, L.H. (2005). A Meta-Analytic Review of Verbal Fluency Deficits in Huntington's Disease. *Neuropsychology*, 19(2), 243-252.
18. Hogarth, P. (2003). Huntington's Disease: A Decade Beyond Gene Discovery. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 3, 279-284.
19. Julien, C.L.; Thompson, J.C.; Wild, S.; Yardumian, P.; Snowden, J.S.; Turner, G.; Craufurd, D. (2007). Psychiatric disorders in pre-clinical Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 78, 939-943.
20. Kingma, E.M.; van Duijn, E.; Timman, R.; van der Mast, R.C.; Roos, R.A.C. (2008). Behavioural problems in Huntington's disease using the Problem Behaviours Assessment. *General Hospital Psychiatry*, 30, 155-161.
21. Lange, H.W. (2002). Morbus Huntington Klinik, Diagnose und Therapie. *Psycho*, 28, 479-486.

22. Larsson, M.U.; Almkvist, O.; Luszcz, M.A.; Wahlin, T.B. (2008). Phonemic fluency deficits in asymptomatic gene carriers for Huntington's disease. *Neuropsychology*, 22(5), 596-605.
23. Lyketsos, C.G.; Rosenblatt, A.; Rabins, P. (2004). Forgotten Frontal Lobe Syndrome or "Executive Dysfunction Syndrome". *Psychosomatics*, 45, 247-255.
24. Maat-Kievit, A.; Vegter-van-der Vlis, M.; Zoetewij, M.; Losekoot, M.; van Haeringen, A.; Roos, R. (2000). Paradox of a better test for Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 69, 579-583.
25. Marder, K.; Zhao, H.; Myers, R.H.; Cudkowicz, M.; Kayson, E.; Kieburtz, K.; Orme, C.; Paulsen, J.; Penney, J.B. Jr.; Siemers, E.; Shoulson, I. (2000). Rate of functional decline in Huntington's disease. *Neurology*, 54, 452-458.
26. Marshall, J.; White, K.; Weaver, M.; Wetherill, L.F.; Hui, S.; Stout, J.C.; Johnson, S.A.; Beristain, X.; Gray, J.; Wojcieszek, J.; Foroud, T. (2007). Specific Psychiatric Manifestations Among Preclinical Huntington Disease Mutation Carriers. *Arch Neurol*, 64, 116-121.
27. Masuhr, K.F.; Neumann, M. (2005). *Duale Reihe Neurologie. 5., vollständig überarbeitete Auflage*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
28. Mumenthaler, M.; Mattle, H. (2006). *Kurzlehrbuch Neurologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
29. Naarding, P.; Kremer, H.P.; Zitman, F.G. (2001). Huntington's disease: a review of the literature on prevalence and treatment of neuropsychiatric phenomena. *Eur Psychiatry*, 16(8), 439-445.
30. Paulsen, J.S.; Ready, R.E.; Hamilton, J.M.; Mega, M.S.; Cummings, J.L. (2001). Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 71(3), 310-314.
31. Paulsen, J.S.; Nehl, C.; Hoth, K.; Kanz, J.E.; Benjamin, M.; Conybeare, R.; McDowell, B.; Turner, B. (2005). Depression and stages of Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.*, 17(4), 496-502.
32. Paulsen, J.S.; Hoth, K.; Nehl, C.; Stierman, L. (2005b). Critical periods of suicide risk in Huntington's disease. *Am J Psychiatry*, 162(4), 725-731.
33. Poeck, K.; Hacke, W. (2006). *Neurologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

34. Ribai, P.; Nguyen, K.; Hahn-Barma, V.; Gourfinkel-An, I.; Vidailhet, M.; Legout, A.; Dode, C.; Brice, A.; Dürr, A. (2007). Psychiatric und Cognitive Difficulties as Indicators of Juvenile Huntington Disease Onset in 29 Patients. *Arch Neurol.*, 64, 813-819.
35. Rosenblatt, A.; Leroi, I. (2000). Neuropsychiatry of Huntington's Disease and Other Basal Ganglia Disorders. *Psychosomatics*, 41, 24-30.
36. Rosenblatt, A.; Anderson, K.; Goumeniouk, A.D.; Lesperance, P.; Nance, M.A.; Paulsen, J.S.; Rubin, A.; Saint-Cyr, J.A.; Sethna, R.; Guttman, M. (2003). Clinical Management of Aggression and Frontal Symptoms in Huntington's Disease. In: Bédard, M.A. et al. (Hrsg.), *Mental and Behavioral Dysfunction in Movement Disorders*, Totowa NJ: Humana Press Inc., 427-441.
37. Rosenblatt, A. (2007). Editorial Commentaries: Understanding the psychiatric prodrome of Huntington disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78, 913.
38. Schmidt, E.Z.; Bonelli, R.M. (2008). Sexuality in Huntington's Disease. *Wien Med Wochenschr*, 158, 78-83.
39. Slaughter, J.R.; Martens, M.P.; Raimonde, L.A. (2001). Depression and Huntingtons Disease: Prevalence, Clinical Manifestations, Etiology, and Treatment. *CNS Spectrums*, 6(4), 306-326.
40. Thompson, J.C.; Snowden, J.S.; Craufurd, D.; Neary, D. (2002). Behavior in Huntington's disease: dissociating cognition-based and mood-based changes. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14, 37-43.
41. Tibben, A. (2007). Predictive testing for Huntington's disease. *Brain Research Bulletin*, 72, 165-171.
42. Tost, H.; Schmitt, A.; Brassens, S.; Wendt, C.S.; Braus, D.F. (2004). Neuropsychiatrische Aspekte der Chorea Huntington: Vorstellung zweier Fälle und Literaturübersicht. *Nervenarzt*, 75, 258-266.
43. Tsuang, D.; Almqvist, E.W.; Lipe, H.; Strgar, F.; DiGiacomo, L.; Hoff, D.; Eugenio, C.; Hayden, M.R.; Bird, T.D. (2000). Familial Aggregation of Psychotic Symptoms in Huntington's Disease. *Am J Psychiatry*, 157, 1955-1959.
44. van Duijn, E.; Kingma, E.M.; van der Mast, R.C. (2007). Psychopathology in Verified Huntington's Disease Gene Carriers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 19, 441-448.

45. van Duijn, E.; Kingma, E.M.; Timman, R.; Zitman, F.G.; Tibben, A.; Roos, R.A.; van der Mast, R.C. (2008). Cross-sectional study on prevalences of psychiatric disorders in mutation carriers of Huntington's disease compared with mutation-negative first-degree relatives. *J Clin Psychiatry*, 69(11), 1804-1810.
46. Vassos, E.; Panas, M.; Kladi, A.; Vassilopoulos, D. (2007). Higher levels of extroverted hostility detected in gene carriers at risk for Huntington's disease. *Biol Psychiatry*, 62(12), 1347-1352.
47. Walker, F.O. (2007). Seminar: Huntington's Disease. *Lancet*, 369, 218-228.
48. Weimer, E.; Ries, S.; Tost, H.; Braus, D.F. (2003). Frontale Dysfunktion bei Chorea Huntington: Neuropsychologische und Therapeutische Aspekte. *Psychiat Prax*, 30(1), 33-36.
49. Wikipedia (2009). Seite "Chorea Huntington". *Wikipedia, Die freie Enzyklopädie*. Bearbeitungsstand: 25. März 2009, 11:00 UTC. URL: [http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Chorea\\_Huntington&oldid=58295903](http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Chorea_Huntington&oldid=58295903) (Abgerufen: 26. März 2009, 21:02 UTC)

# A Lebenslauf

**Zur Person** Schörgelgasse 68f/8, 8010 Graz  
Geboren am 24/07/1983 in Wien

## Bildungsweg

seit Oktober 2003 Studium der Humanmedizin an der *Medizinischen Universität Graz*

09/2002–06/2003 Erasmusjahr an der *Université de Nice* in Frankreich

10/2001–06/2002 Studium der Wirtschaftsinformatik an der *Technischen Universität Wien*

09/2000–06/2001 8. Klasse am *BG Kapfenberg*, Matura im Juni 2001 mit ausgezeichnetem Erfolg

08/1999–06/2000 7. Klasse als Exchange Student an der *Northeast Lauderdale High-school* in Meridian, Mississippi (USA)

09/1993–06/1999 Gymnasium am *BG Kapfenberg*

## Sonstiges

seit 04/2008 Ordentliches Mitglied des *European Huntington's Disease Network (EHDN)*

09/2008 Teilnahme am *EHDN* Kongress in Lissabon, Portugal

03/2007–09/2008 Projekt-Mitarbeiterin der Chorea Huntington Arbeitsgruppe an der Universitätsklinik für Psychiatrie der *Medizinischen Universität Graz*

07/2008 Famulatur an der Emergency Unit des *Hadassah Hospital* in Jerusalem, Israel

seit 2007 Jugendleiterin beim *österreichischen Alpenverein*, Betreuung unter anderem einer Klettergruppe 2007-2008