

**Dissertation**

**DIE EXEKUTIVEN FUNKTIONEN BEI PATIENTINNEN  
MIT CHOREA HUNTINGTON**

eingereicht von

**Mag.<sup>a</sup> phil. Dr.<sup>in</sup> med. univ. Nicole Müller**

Matr. Nr.: 0060265

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der Medizinischen Wissenschaften  
(Dr. scient. med.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Psychiatrie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr. med. univ. Dr. phil. Hans-Peter Kapfhammer**

**Dr.<sup>in</sup> med. univ. et scient. Anna Holl**

## *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am*

*Unterschrift*

## Danksagungen

Ich bedanke mich sehr herzlich bei *Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. Hans-Peter Kapfhammer* für die Übernahme der Betreuung dieser Dissertation. Mein besonderer Dank gilt Frau *Dr. med. univ. et scient. Anna Holl* für die tatkräftige Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Resultate, die zahlreichen Anregungen und Motivationen während der Entstehung dieser Arbeit. Weiters möchte ich mich bei Frau *Mag. Karen Hecht* für die Organisation der Untersuchungstermine mit den PatientInnen, ihre emotionale Unterstützung und freundlichen Anregungen bedanken.

Meinem Bruder *Hannes Müller* danke ich für seine Hilfestellungen bei der Auswertung der Ergebnisse und seine geduldige, aufmunternde Zuwendung. Bei meiner Mutter *Elisabeth Müller* bedanke ich mich sehr herzlich für das Korrekturlesen und die zeitweise Übernahme der liebevollen Betreuung meines Sohnes, durch die mir das Schreiben dieser Dissertation ermöglicht wurde. Schließlich möchte ich mich bei meinem Lebensgefährten *Michael Dermastia* für seine Unterstützung in allen Belangen, seine Geduld, sein Verständnis und für die Formatierung sowie graphische Aufbereitung dieser Arbeit danken.

Mein größter Dank und zugleich Respekt gebührt den *Chorea Huntington-PatientInnen* für ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie und ihre großartige Mitarbeit an diesem Projekt. Als ehrenamtliche Mitarbeiterin und Obfrau der „Huntington-Selbsthilfegruppe“ hatte ich über mehrere Jahre die Möglichkeit, Betroffene und/oder Angehörige in oft sehr emotionalen, traurigen, aber auch fröhlichen Momenten zu begleiten. Ich durfte immens viel von und mit ihnen lernen. Ich bedanke mich an dieser Stelle bei den PatientInnen für ihre Offenheit, ihr Vertrauen sowie ihre Dankbarkeit und möchte ihnen diese Arbeit widmen.

**DANKE!**

## Zusammenfassung

**EINLEITUNG:** Die Chorea Huntington (HD) ist eine autosomal-dominant vererbte neurodegenerative Erkrankung, die durch eine Symptomtrias aus motorischen Auffälligkeiten, kognitiven Einbußen und psychiatrischen Störungen charakterisiert wird. Zu den kognitiven Symptomen der HD werden die exekutiven Dysfunktionen gezählt. Unter dem Begriff der exekutiven Funktionen werden kognitive Prozesse höherer Ordnung, wie Planen, kognitive Flexibilität, strategisches und abstraktes Denken, Monitoring, Organisieren, Inhibieren und Initiieren von Handlungen, Entwicklung von Problemlösungsstrategien zusammengefasst. Weiters werden die Affekt- und Impulskontrolle sowie das Einhalten von Gesetzmäßigkeiten und Regeln den exekutiven Funktionen subsumiert. In einigen bisherigen Untersuchungen wurden bereits bei asymptomatischen GenträgerInnen Defizite der exekutiven Funktionen vor dem Auftreten erster Bewegungsstörungen beschrieben. Neuropsychologische Untersuchungen werden daher zunehmend zur Diagnostik und Verlaufskontrolle der HD eingesetzt. Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war, signifikante Unterschiede in den exekutiven Funktionen zwischen klinisch leicht betroffenen HD-PatientInnen (Krankheitsstadium 1 und 2 nach Shoulson und Fahn, 1979) und klinisch schwer betroffenen PatientInnen (Krankheitsstadium 3 und 4) aufzuzeigen. Zusätzlich sollte durch eine Selbsteinschätzung der HD-PatientInnen die Fähigkeit der subjektiven Wahrnehmung exekutiver Dysfunktionen beurteilt und mit den Testergebnissen korreliert werden.

**METHODEN:** 52 HD-PatientInnen (32 Männer, 20 Frauen,  $47,7 \pm 11,2$  Jahre,  $45,9 \pm 4,4$  CAG-Repeats) wurden je nach klinischer Beeinträchtigung der Gruppe „leicht betroffen“ (n = 23) oder der Gruppe „schwer betroffen“ (n = 29), zugeteilt. Zur Erfassung der exekutiven Funktionen diente die deutschsprachige Version des „Tower of London“-Tests (TL-D) und die Testbatterie „Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome“ (BADs). Die subjektive Wahrnehmung exekutiver (Dys-) Funktionen erfolgte anhand der Selbstbeurteilungsversion des „Dysexecutive Questionnaire“ (DEX-Fragebogen). Die erhobenen Testleistungen und subjektiven Beurteilungen der HD-PatientInnen wurden nach separater Auswertung auf signifikante Korrelationen untersucht.

**ERGEBNISSE:** Schwer betroffene HD-PatientInnen erzielten sowohl im TL-D als auch im BADS signifikant schlechtere Testergebnisse als leicht betroffene HD-PatientInnen. Bei den leicht betroffenen PatientInnen zeigte sich bei 26 Prozent (TL-D) bzw. 30 Prozent (BADS) unterdurchschnittliche Testergebnisse, die auf das Vorliegen eines dysexekutiven Syndroms hinwiesen. Bei 69 Prozent (TL-D) bzw. 76 Prozent (BADS) der schwer betroffenen PatientInnen wurde ein DES diagnostiziert. Es ergaben sich für alle statistischen Berechnungen keine Korrelationen zwischen den subjektiven Einschätzungen der PatientInnen, gemessen mit dem DEX-Fragebogen und den erhobenen Testleistungen (TL-D, BADS). Die Ergebnisse wiesen sowohl bei den leicht, als auch bei den schwer betroffenen HD-PatientInnen auf eine eingeschränkte Fähigkeit der subjektiven Symptom- und Krankheitswahrnehmung hin.

**DISKUSSION:** Anhand beider Testverfahren konnten exekutive Dysfunktionen bereits bei klinischen leicht betroffenen PatientInnen, aber vor allem bei klinisch schwer betroffenen PatientInnen festgestellt werden. Die subjektive Einschätzung der exekutiven Funktionen war unabhängig vom Schweregrad der klinischen Beeinträchtigung gestört. Für mögliche Nachfolgestudien werden daher einerseits eine gezielte Untersuchung der subjektiven Wahrnehmungsfähigkeit kognitiver Symptome in allen Krankheitsstadien sowie andererseits die Untersuchung asymptomatischer PatientInnen mittels BADS und TL-D empfohlen.

**SCHLAGWÖRTER:** Chorea Huntington; exekutive Funktionen; Neuropsychologie; Turm von London (TL-D); Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome (BADS); DEX-Fragebogen; subjektive Krankheitswahrnehmung

## Abstract

**INTRODUCTION:** Huntington's disease (HD), a hereditary and progressive neurodegenerative disorder, is characterized by motor signs, cognitive deterioration and psychiatric disturbances. Executive dysfunctions are main features of cognitive decline in HD. The executive functions include high-level mental processes such as planning, cognitive flexibility, strategic and abstract thinking, initiation of appropriate actions and inhibition of inappropriate actions, development of problem-solving strategies as well as emotional control and rule acquisition. Previous studies reported that asymptomatic gene-carrier showed a decline of executive functions before the onset of typical motor signs. Neuropsychological assessments are nowadays increasingly used for diagnostic and clinical monitoring of HD. The objective of this investigation was to evaluate the difference between performance of executive functions in early stages (1 and 2, Shoulson and Fahn, 1979) und late stages (3 and 4) of HD. A further aim was to compare the patients insight of their deterioration of executive functions with their test results.

**METHODS:** Depending on the progression of disease, 52 patients with HD (32 men, 20 women, age  $47.7 \pm 11.2$ , CAG repeats  $45.9 \pm 4.4$ ) were divided into two groups, the „mild affected“ (n = 23) and the „severe affected“ (n = 29). For the investigation of executive functions the German version of the „Tower of London“ (ToL) (Turm von London Test, TL-D) and the „Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome“ (BADS) were used. In addition, the patients were administered the self-rating version of the „Dysexecutive Questionnaire“ (DEX) to evaluate the insight of executive dysfunctions. The performances on the TL-D and the BADS were evaluated separately and correlated to the insight into disease, measured with the DEX.

**RESULTS:** Severely affected HD-patients performed significantly worse on the TL-D and the BADS than mildly affected HD patients. Mildly affected patients showed test results below average in 26 per cent (ToL) and 30 per cent (BADS), that indicated the presence of a dysexecutive syndrome (DES). 69 per cent (ToL) and 76 per cent (BADS) of severely affected patients were diagnosed with a DES. There was no correlation found between the neuropsychological test performances (ToL, BADS)

and the patients self-ratings of executive dysfunctions, measured on the DEX. The results indicated, that patients in all clinical stages of HD show an impaired insight into disease and specific symptoms.

**DISCUSSION:** The performances on both neuropsychological assessments demonstrated the presence of executive dysfunctions even in mildly affected patients with HD and particularly in severely affected patients with HD. All patients were impaired on the insight into executive dysfunctions, independent from the clinical progression of disease. For further follow-up studies the selective examination of insight into disease in early to late stages of HD is recommended. In addition, the BADS and TL-D could be administered to asymptomatic gene-carrier to detect early signs of cognitive decline.

**KEY WORDS:** Huntington's disease; executive functions; dysexecutive syndrome; neuropsychology; Tower of London (ToL); Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome (BADS); Dysexecutive Questionnaire (DEX); insight into disease

# Inhaltsverzeichnis

<b>Danksagungen</b> .....	<b>II</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>III</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>V</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>VII</b>
<b>Glossar und Abkürzungen</b> .....	<b>XI</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>XII</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>XIII</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Chorea Huntington (HD)</b> .....	<b>1</b>
1.1.1 Überblick.....	1
1.1.2 Historischer Hintergrund.....	2
1.1.2.1 George S. Huntington und Geschichte der HD-Forschung .....	2
1.1.2.2 HD und Nationalsozialismus .....	4
1.1.3 Epidemiologie .....	6
1.1.4 Genetik und Molekularbiologie.....	6
1.1.5 Anatomische Grundlagen der Basalganglien .....	8
1.1.5.1 Aufbau .....	8
1.1.5.2 Direkte und indirekte Basalganglienverschaltungen .....	9
1.1.6 Neuropathologie .....	12
1.1.6.1 Makroskopische Veränderungen.....	12
1.1.6.2 Mikroskopische Veränderungen.....	13
1.1.7 Neuroradiologie .....	14
1.1.7.1 Computertomographie (CT) .....	15
1.1.7.2 Magnetresonanztomographie (MRT) .....	15
1.1.7.3 Positronenemissionstomographie (PET) .....	17
1.1.7.4 Magnetresonanzspektroskopie (MRS) .....	17
1.1.8 Neurophysiologie .....	18
1.1.9 Klinik .....	19
1.1.9.1 Motorische Störungen.....	20
1.1.9.2 Psychiatrische Symptome .....	22
1.1.9.3 Kognitive Störungen .....	26
1.1.10 Klinische Varianten .....	31
1.1.10.1 Juvenile Form .....	31
1.1.10.2 Westphal-Variante (rigider Subtyp).....	32
1.1.10.3 Erkrankung im späten Alter .....	32
1.1.10.4 Mentale und psychiatrische Einzelmanifestationen .....	33

1.1.11	Diagnostik .....	33
1.1.11.1	Genetische Beratung.....	34
1.1.11.2	Die molekulargenetische Untersuchung.....	37
1.1.12	Therapie.....	37
1.1.12.1	Pharmakologische Therapien .....	37
1.1.12.2	Nichtmedikamentöse Therapien .....	39
<b>1.2</b>	<b><i>Die Neuropsychologie.....</i></b>	<b>44</b>
1.2.1	Einführung und Ansätze .....	44
1.2.2	Die klinische Neuropsychologie.....	45
1.2.2.1	Neuropsychologische Diagnostik .....	45
1.2.2.2	Neuropsychologische Rehabilitation .....	48
<b>1.3</b>	<b><i>Die exekutiven Funktionen.....</i></b>	<b>50</b>
1.3.1	Überblick.....	50
1.3.2	Der Frontallappen (Lobus frontalis).....	51
1.3.2.1	Anatomie .....	51
1.3.2.2	Zytoarchitektonik und Funktionelle Einheiten .....	51
1.3.3	Der präfrontale Kortex (PFC).....	52
1.3.3.1	Anatomie .....	53
1.3.3.2	Verbindungen des PFC.....	53
1.3.4	Die fünf basalganglionären-thalamokortikalen Regelkreise .....	54
1.3.5	Subkomponenten der exekutiven Funktionen.....	57
1.3.6	Die exekutiven Funktionen und Emotionen .....	58
1.3.7	Exekutive Funktionen und Lebensalter .....	59
1.3.8	Diagnostik und Trainingsansätze der exekutiven Funktionen.....	59
1.3.9	Die exekutiven Funktionen bei HD .....	61
<b>1.4</b>	<b><i>Theoretische Modelle präfrontaler Funktionen.....</i></b>	<b>64</b>
1.4.1	Arbeitsgedächtnis (Baddeley) .....	64
1.4.2	Supervisorisches Aufmerksamkeits-System (Shallice, Norman).....	67
1.4.3	Theorie der somatischen Marker (Damasio).....	69
<b>1.5</b>	<b><i>Das dysexekutive Syndrom (DES) .....</i></b>	<b>71</b>
1.5.1	Diagnostik des dysexekutiven Syndroms.....	72
1.5.2	Störungsbild des DES .....	73
1.5.3	Anosognosie und DES .....	77
<b>1.6</b>	<b><i>Zielsetzung und Fragestellungen der vorliegenden Untersuchung.....</i></b>	<b>79</b>
<b>2</b>	<b>Methodik und PatientInnen.....</b>	<b>80</b>
<b>2.1</b>	<b><i>Studienaufbau.....</i></b>	<b>80</b>
2.1.1	Einschlusskriterien .....	80
2.1.2	Ausschlusskriterien .....	81
2.1.3	PatientInnen .....	81
2.1.3.1	Demographische Variablen.....	81
2.1.3.2	Erfasste Parameter.....	82

2.1.3.2.1	CAG-Repeats.....	82
2.1.3.2.2	Krankheitsdauer .....	82
2.1.3.2.3	Krankheitsstadien .....	83
2.1.3.2.4	Unified Huntington´s Disease Rating Scale (UHDRS).....	85
2.1.3.3	Zusätzliche Tests zur Deskription der Stichprobe.....	87
2.1.3.3.1	Edinburgh-Handedness-Inventory (EHI) .....	88
2.1.3.3.2	Mini-Mental-State-Examination-Test (MMSE) .....	88
2.1.3.3.3	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest-B (MWT-B) .....	89
2.1.3.3.4	Stroop-Tests (Farb-Wort-Interferenz-Tests) .....	90
2.1.3.3.5	Symbol-Digit-Modalities-Test (SDMT).....	92
2.1.3.3.6	Verbal-Fluency-Test (VF).....	92
2.1.3.3.7	Übersicht der vorerfassten Testergebnisse .....	94
<b>2.2</b>	<b>Untersuchungsmethoden dieser Studie .....</b>	<b>95</b>
2.2.1	Turm von London (TL-D) – Deutsche Version des Tower of London (ToL) <i>Shallice, 1982</i> .....	95
2.2.1.1	Theoretischer Hintergrund und Entwicklung des Testverfahrens ..	95
2.2.1.2	Aufbau des Verfahrens und Testdurchführung .....	96
2.2.1.3	Auswertung.....	98
2.2.2	Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome (BADS) <i>Wilson, Aldermann, Burgess, Emslie und Evans, 1996</i> .....	99
2.2.2.1	Theoretischer Hintergrund und Entwicklung des Testverfahrens ..	99
2.2.2.2	Aufbau des Verfahrens und Testdurchführung .....	101
2.2.2.2.1	Instruktionswechsel.....	102
2.2.2.2.2	Handlungsaufgabe .....	103
2.2.2.2.3	Schlüsselsuche.....	104
2.2.2.2.4	Zeitschätzungen.....	104
2.2.2.2.5	Planungsaufgabe „Zoobesuch“ .....	104
2.2.2.2.6	Modifizierter-Sechs-Elemente-Test .....	105
2.2.2.3	Auswertung.....	106
2.2.3	Dysexecutive Questionnaire (DEX), Selbstbeurteilungsversion des Fragebogens <i>Burgess, Alderman, Wilson, Evans und Emslie (1996)</i> .....	107
2.2.3.1	Aufbau und Einsatzgebiet.....	108
<b>2.3</b>	<b>Statistische Auswertung und Präsentation der Daten.....</b>	<b>111</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>112</b>
<b>3.1</b>	<b>Testergebnisse der Stichprobenbeschreibung .....</b>	<b>112</b>
<b>3.2</b>	<b>Ergebnisse des „Turm von London“-Tests (TL-D) .....</b>	<b>115</b>
3.2.1	Klassifikationen der TL-D-Testergebnisse .....	115
3.2.2	Anzahl der gelösten Probleme.....	116
3.2.3	Bearbeitungszeiten .....	119
3.2.4	Anzahl der Pausen.....	120
<b>3.3</b>	<b>Ergebnisse des „Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome“ (BADS) .....</b>	<b>121</b>

3.3.1	Klassifikationen der BADS-Testergebnisse .....	121
3.3.2	Profilwerte .....	123
<b>3.4</b>	<b><i>Ergebnisse des DEX-Fragebogens (Selbstbeurteilung)</i></b> .....	<b>126</b>
<b>3.5</b>	<b><i>Häufigkeit der diagnostizierten DES</i></b> .....	<b>129</b>
<b>3.6</b>	<b><i>Korrelationen</i></b> .....	<b>130</b>
3.6.1	Korrelationen der gesamten Stichprobe .....	130
3.6.2	Korrelationen der leicht betroffenen PatientInnen .....	132
3.6.3	Korrelationen der schwer betroffenen PatientInnen .....	133
3.6.4	Korrelationen zwischen den DEX-Summen und den BADS-Subtests ....	135
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>138</b>
<b>4.1</b>	<b><i>Diskussion der Stichprobe</i></b> .....	<b>138</b>
<b>4.2</b>	<b><i>Diskussion des TL-D (ToL)</i></b> .....	<b>140</b>
<b>4.3</b>	<b><i>Diskussion des BADS</i></b> .....	<b>146</b>
<b>4.4</b>	<b><i>Diskussion des DEX-Fragebogens</i></b> .....	<b>153</b>
<b>4.5</b>	<b><i>Dysexekutives Syndrom</i></b> .....	<b>159</b>
<b>4.6</b>	<b><i>Diskussion der Korrelationen</i></b> .....	<b>160</b>
<b>4.7</b>	<b><i>Ausblick</i></b> .....	<b>166</b>
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>168</b>
<b>Anhang</b>	.....	<b>200</b>
<b><i>Curriculum vitae</i></b>	.....	<b>200</b>

## Glossar und Abkürzungen

<b>ADL</b>	Activities of Daily Living
<b>BA</b>	Brodmann-Areale
<b>BADS</b>	Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome
<b>CAG</b>	Cytosin-Adenosin-Guanin
<b>CANTAB</b>	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery
<b>CS</b>	Contention Scheduling
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>DES</b>	Dysexekutives Syndrom
<b>GABA</b>	Gammaaminobuttersäure
<b>HD</b>	Huntington's disease, Chorea Huntington
<b>IHA</b>	International Huntington Association
<b>MEP</b>	motorisch evozierte Potentiale
<b>MET</b>	Multiple Errands Test
<b>MMSE</b>	Mini Mental State Examination Test
<b>MRT</b>	Magnetresonanz-Tomographie
<b>MWTB</b>	Mehrfachwahl Wortschatz Intelligenztest B
<b>PFC</b>	Präfrontale Kortex
<b>PR</b>	Prozentrang
<b>SAS</b>	Supervisory Attentional System
<b>SDMT</b>	Symbol Digit Modalities Test
<b>TFC</b>	Total Functional Capacity Score
<b>TMS</b>	Trankranielle Magnetstimulation
<b>TL-D</b>	Turm von London Test
<b>ToL</b>	Tower of London Test
<b>UHDRS</b>	Unified Huntington's Disease Rating Scale

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: George Sumner Huntington ( <a href="http://www.aichroma.com/malattia/huntington.asp">http://www.aichroma.com/malattia/huntington.asp</a> ).....	2
Abbildung 2: Direkte und indirekte Basalganglienschaltungen bei Gesunden (in Anlehnung an: Murdoch nach Berchtold 2010) .....	10
Abbildung 3: Direkte und indirekte Basalganglienschaltungen bei HD-PatientInnen (in Anlehnung an: Murdoch nach Berchtold 2010) .....	11
Abbildung 4: Typischer MRT-Befund eines HD-Patienten mit atrophischen Veränderungen des Nucleus caudatus und einer Erweiterung der Seitenventrikel ( <a href="http://www.uni-regensburg.de/Fakultaeten/Medizin/Neurologie/patienten/bewst/ch_hun.html">http://www.uni-regensburg.de/Fakultaeten/Medizin/Neurologie/patienten/bewst/ch_hun.html</a> ).....	16
Abbildung 5: Die zytoarchitektonische Kortexgliederung nach Brodmann (1909) von lateral (oben) und medial (unten) ( <a href="http://www.fmri-easy.de/_bild_ana.htm">http://www.fmri-easy.de/_bild_ana.htm</a> ) .....	52
Abbildung 6: Grundstruktur präfrontal-subkortikaler Regelkreise (in Anlehnung an: Alexander et al. 1986, Lichter, Cummings 2001) .....	54
Abbildung 7: Die fünf basalganglionären-thalamokortikalen Regelkreise (nach Alexander et al. 1986, 364).....	55
Abbildung 8: Das klassische Arbeitsgedächtnismodell von Baddeley und Hitch (1974).....	65
Abbildung 9: Modifizierte Form des Arbeitsgedächtnisses nach Baddeley (in Anlehnung an: Baddeley, Logie 1999).....	66
Abbildung 10: vereinfachte Darstellung des SAS-Modells nach Shallice und Norman (in Anlehnung an: <a href="http://www.psypress.com/groome/figures/">http://www.psypress.com/groome/figures/</a> ) .....	67
Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der Krankheitsstadien nach Shoulson und Fahn (1979).....	84
Abbildung 12: Beispiel einer Problemlöseaufgabe des „Turm von London“-Tests .....	97
Abbildung 13: BADS-Subtest „Handlungsaufgabe“ .....	103
Abbildung 14: Aufteilung der Klassifikationen der Gesamtpopulation und im Gruppenvergleich .....	116
Abbildung 15: Anzahl der durchschnittlich gelösten Probleme (3-Zug, 4-Zug, 5-Zug, 6-Zug) im Gruppenvergleich .....	117
Abbildung 16: Anzahl der durchschnittlich insgesamt gelösten Probleme im Gruppenvergleich .....	118
Abbildung 17: durchschnittliche Bearbeitungszeiten (s) im Gruppenvergleich (3-Zug, 4-Zug, 5-Zug, 6-Zug).....	119
Abbildung 18: durchschnittliche Anzahl der Pausen im Gruppenvergleich (3-Zug, 4-Zug, 5-Zug, 6-Zug).....	120
Abbildung 19: Aufteilung der BADS-Klassifikationen der Gesamtpopulation und im Gruppenvergleich .....	122
Abbildung 20: durchschnittliche Profilwerte der BADS-Subtests der Gesamtpopulation.....	124
Abbildung 21: durchschnittliche Profilwerte der BADS-Subtests im Gruppenvergleich .....	124
Abbildung 22: durchschnittliche DEX-Gesamtsummen der Selbstbeurteilungfragebögen im Gruppenvergleich .....	126
Abbildung 23: durchschnittliche Bewertungen der den Faktoren zugeordneten Items im Gruppenvergleich .....	128

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Meilensteine in der HD-Forschung (in Anlehnung an: Harper 2002, 18) .....	3
Tabelle 2: Neuropathologische HD-Stadien nach Vonsattel et al. (1985) (in Anlehnung an Priller, Meierkord 2002).....	13
Tabelle 3: Übersicht der klinischen Symptome (in Anlehnung an: Warby et al. 2010 und Holl 2011) .....	19
Tabelle 4: Wirkstoffgruppen und häufig eingesetzte Substanzen (inklusive Nebenwirkungen) in der symptomatischen Therapie der HD (European Huntington´s Disease Network 2008, 64).....	38
Tabelle 5: Schematische Darstellung exekutiver Subfunktionen und mögliche Testverfahren (in Anlehnung an: Seiferth et al. 2007).....	60
Tabelle 6: Verhaltenscharakteristika präfrontaler Syndrome (Affentranger 2006, 65).....	76
Tabelle 7: Übersicht der demographischen Variablen der Gesamtpopulation .....	81
Tabelle 8: HD-Stadieneinteilung nach Shoulson und Fahn (1979, 2).....	83
Tabelle 9: Häufigkeitsvergleich hinsichtlich Geschlecht und Stadieneinteilung .....	84
Tabelle 10: Gruppeneinteilung nach dem Schweregrad der klinischen Symptome im Geschlechtervergleich .....	85
Tabelle 11: Übersicht der vorerfassten Testergebnisse.....	94
Tabelle 12: Übersicht der demographischen Variablen und vorerfasste Tests im Gruppenvergleich .....	114
Tabelle 13: Klassifikationen der TL-D-Testergebnisse in der Gesamtpopulation sowie im Gruppenvergleich .....	115
Tabelle 14: Zusammenfassung der TL-D-Ergebnisse im Gruppenvergleich.....	118
Tabelle 15: Klassifikationen der BADS-Testergebnisse in der Gesamtpopulation sowie im Gruppenvergleich .....	121
Tabelle 16: Ergebnisse der sechs Subtests und des Gesamtprofilwertes des BADS im Gruppenvergleich .....	123
Tabelle 17: Ergebnisse der drei Faktoren des DEX-Selbstbeurteilungsfragebogens im Gruppenvergleich .....	127
Tabelle 18: durchschnittliche Bewertung der den Faktoren zugeordneten Items und der DEX-Gesamtsummen im Gruppenvergleich.....	127
Tabelle 19: Häufigkeit der diagnostizierten DES (= unterdurchschnittlichen Testleistungen) der Gesamtpopulation und im Gruppenvergleich .....	129
Tabelle 20: Korrelationen der PatientInnenmerkmale mit den Testergebnissen im Gesamtüberblick .....	130
Tabelle 21: Korrelationen der leicht betroffenen PatientInnen .....	133
Tabelle 22: Korrelationen der schwer betroffenen PatientInnen.....	135
Tabelle 23: Korrelationen zwischen den DEX-Gesamtsummen und den BADS-Subtests- Profilwerten.....	137

# 1 Einleitung

## 1.1 *Chorea Huntington (HD)*

### 1.1.1 Überblick

Chorea Huntington (HD) ist eine hereditäre neuropsychiatrische Erkrankung, die mit einer Degeneration von Neuronen, präferentiell im Corpus striatum und im Kortex, einhergeht. Die Erkrankung wird autosomal-dominant vererbt und somit besteht für jeden Nachkommen eines Anlagenträgers/einer Anlageträgerin eine fünfzigprozentige Wahrscheinlichkeit, das mutierte Gen ebenfalls geerbt zu haben. Erste Anzeichen der Erkrankung werden in der Regel zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr sichtbar. Die Krankheit kann jedoch bereits bei Kindern und Jugendlichen oder erst im höheren Lebensalter auftreten.

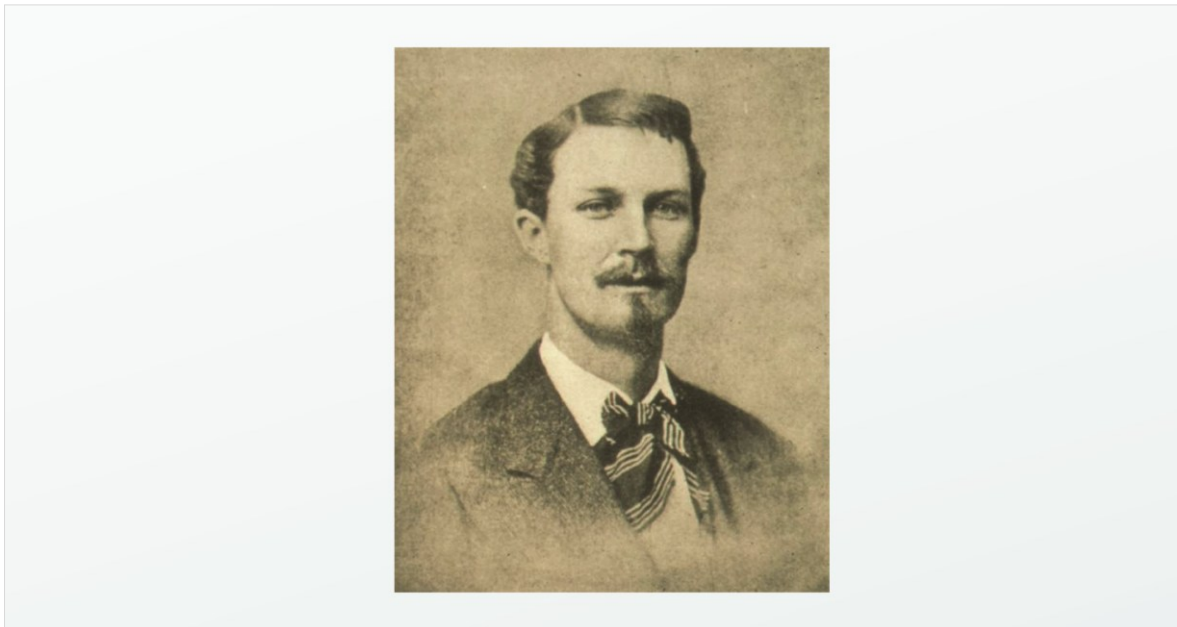
Bedingt durch eine unphysiologisch hohe Anzahl des Cytosin-Adenin-Guanin Basentriplets, welches für das Protein Huntingtin codiert, kommt es zu einem mutierten Huntingtin-Protein, das zu einer vermehrten Apoptose im Gehirn, vornehmlich im Bereich der Basalganglien und des Kortex, führt. Die Lokalisation der neurodegenerativen Vorgänge in den Basalganglien erklärt die augenscheinlichste Symptomatik der Erkrankung: die choreatischen Hyperkinesien. Weitere charakteristische Kennzeichen der Huntingtonschen Erkrankung sind psychische Persönlichkeitsveränderungen und kognitive Beeinträchtigungen, die zu einer Demenzentwicklung führen (Hogarth 2003).

Zu den synonymen Bezeichnungen der Chorea Huntington zählen: vererbte Chorea, chronische Chorea, Chorea major, (erblicher) Veitstanz, Huntingtonsche Chorea und die Huntingtonsche Krankheit (HK). Die erste ausführliche Beschreibung der HD erfolgte 1872 durch den englischen Mediziner George S. Huntington, nach dem die Erkrankung schließlich auch benannt wurde (Kremer 2002).

## 1.1.2 Historischer Hintergrund

### 1.1.2.1 George S. Huntington und Geschichte der HD-Forschung

George Sumner Huntington (\* 9. April 1850, † 3. März 1916) lernte HD-Betroffene über seinen Vater und Großvater kennen, die beide Ärzte waren und diese Erkrankung bei ihren PatientInnen auf Long Island, New York, beobachtet hatten. 1872 schrieb George S. Huntington nach Beendigung seines Medizinstudiums an der Columbia Universität in New York als 22-jähriger Mediziner seine Abhandlung über die Erkrankung, die unter seinem Namen bekannt wurde (Harper 2002).



**Abbildung 1:** George Sumner Huntington (<http://www.aichroma.com/malattia/huntington.asp>)

Huntington (1872) führte dabei 3 Besonderheiten an:

1. Sie ist erblich.
2. Betroffene haben eine Neigung zum Wahnsinn („insanity“) und zum Suizid.
3. Schwere Symptome treten nur im Erwachsenenalter auf.

Die Symptome der HD wurden bereits vor Huntingtons Publikation (1872) beschrieben. Eine nicht hereditäre Chorea als Folge von rheumatischem Fieber wurde 1686 von Sydenham, die hereditäre Form der Chorea 1832 von Elliotson erstmals dokumentiert. Weitere Veröffentlichungen folgten durch Waters (1842), der erstmals auf Besonderheiten und Details der Erkrankung näher einging.

William Osler (1849-1919) widmete sich sein Leben lang der medizinischen Forschung und verfasste zahlreiche Publikationen über hereditäre und nicht-hereditäre Formen der Chorea (Harper 2002).

Der amerikanische Sänger und Dichter Woodie Guthrie verstarb 1967 nach einem jahrelangen Leidensweg an der HD. Seine Ex-Frau Marjorie Guthrie gründete noch im selben Jahr das „Komitee zur Bekämpfung der Huntington-Krankheit“ (*Committee to Combat Huntington’s Disease*). Das Komitee wurde zu einer nationalen Laienbewegung, die sich später in „*Huntington’s Disease Society of America*“ (HDSA) umbenannte (Wexler 2002).

In der Tabelle 1 werden bedeutende historische Daten der HD-Forschung zusammengefasst, wobei die beiden wichtigsten wissenschaftlichen Erfolge kursiv hervorgehoben sind.

**Tabelle 1:** Meilensteine in der HD-Forschung (in Anlehnung an: Harper 2002, 18)

1841	Erste Beschreibung der Erkrankung (Waters)
1872	George Huntingtons Definition der HD
1888	Erste Beschreibung der juvenilen Form (Hoffman)
1908	Mendelsche Erbgesetze werden anerkannt
1934	Systematische Studie der Vererbung (Bell)
1958-59	Erste regionale genetisch-epidemiologische Studie (Michigan)
1967	Gründung des “Committee to Combat Huntington’s Disease” (CCHD)
1967	Gründung der Weltföderation der neurologischen Forschungsgruppe
1983	<i>Lokalisation des HD-Gens auf Chromosom 4</i>
1987	Erste prädiktive Anwendungen von DNA-Markern
1993	<i>Isolation des HD-Gens, Identifikation der Mutation an den CAG-Repeats</i>
1994	Die Bedeutung der Polyglutamin-Repeats in der Neuropathologie wird wieder erkannt.
1996	Neurologische Phänotypen werden in transgene Mäuse mit verlängerten CAG-Repeats produziert.
1997	Neuronale Einschlüsse werden bei transgenen Mäusen und Menschen entdeckt.

### 1.1.2.2 HD und Nationalsozialismus

In der Literatur finden sich zahlreiche erschütternde Zitate aus der Zeit des Nationalsozialismus, die im Rahmen dieser Dissertation angesprochen werden, damit die furchtbaren Massenmorde, die menschlichen Tragödien, die sich im 20. Jahrhundert ereignet haben, nicht in Vergessenheit geraten.

*„Wenn die Kraft zum Kampf um die eigene Gesundheit nicht mehr vorhanden ist, endet das Recht zu Leben in dieser Welt des Kampfes“*

Adolf Hitler

(Spruch im Eingang des Reichsgesundheitsamtes)

Bereits 1929 erklärte Adolf Hitler auf dem Reichsparteitag in Nürnberg: *„...würde Deutschland jährlich eine Million Kinder bekommen und 700.000 - 800.000 der Schwächsten beseitigt, dann würde am Ende das Ergebnis vielleicht sogar eine Kräftesteigerung sein.“* (zitiert nach Stronegger et al. 2006)

Die deutsche Medizinerin Caspers schreibt in ihrer Dissertation 1939 gleich zu Beginn der Arbeit im zweiten Absatz: *„Mit Recht hat der Gesetzgeber des Gesetzes zur Verhütung erkrankten Nachwuchses vom 14.7.1933 sie unter diesem Gesetz zufallenden Krankheiten gerechnet. Aber die Tatsache, daß das Manifestationsalter der Krankheit ein so spätes ist, erschwert die Auswirkung des Segens der Unfruchtbarmachung der kranken Generation für die rassenhygienische Gesundung der Nachkommen. An sich wäre es bei rechtzeitiger Erkennung der kranken Mitglieder einer Sippe leicht, den Faden der Krankheit im Erbstrom der Generation abzuschneiden.“* (Caspers 1939, 3)

Die Autorin, deren „arische Abstammung“ in ihrem Lebenslauf am Buchumschlag angeführt wird, bezieht sich in ihren Ausführungen mehrmals auf Zitate des deutschen Arztes Entres, der 1921 die Monographie „Zur Klinik und Vererbung der Huntingtonschen Chorea“ verfasste. *„Als sicherster Weg der Verhütung kommt heute jedenfalls ernstlich nur der in Betracht, daß man alle Kinder von Choreatikern davon abhält, sich zu verheiraten, ins solange sie nicht die für den Ausbruch der Krankheit im allgemeinen und für ihre Familie im besonderen als kritisch geltende Altersperiode überschritten haben.“*

Caspers (1939, 11) beschreibt den Fall des Bahnwärters Gasper und interpretiert das Auftreten von aggressiven Verhaltensweisen, wie die Anwendung von körperlicher Gewalt als typische Begleiterscheinungen der HD: *„Patient stammt aus erblich belasteten Familie. Er selbst wurde im 47. Lebensjahre auf Veranlassung seiner Dienstbehörde wegen „zunehmender Nervosität“ (...) außer Dienst gesetzt. Er wurde immer unruhiger, schimpfte viel, misshandelte seine Frau. Während dieser Zeit traten bei ihm immer stärker werdende Zuckungen in den Armen und Beinen auf.“*

Der Medizin-Professor Kehrer (1940, 45) vermittelt mit seinen Ausführungen zur HD ein abschreckendes Bild, welches die *„Beseitigung des unwerten Lebens“* rechtfertigen soll: *„Wohl bei keinen anderen der im Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses aufgeführten Krankheiten tritt die verhängnisvolle Macht eines Erbschicksals so deutlich zutage wie gerade beim Erbveitstanz (weiterhin abgekürzt: EV.). Jedem wird dies ohne weiters einleuchten, wenn man ihm vor Augen hält, daß durchschnittlich die Hälfte der Nachkommen eines mit diesem Leiden behafteten Menschen bis zur Mitte ihres Leben gesund erscheint, um dann unabwendbar von einem Zustand befallen zu werden, der ausnahmslos in stetigem Fortschreiten innerhalb mehrerer Jahre ihre Träger einem schweren Siechtum zuführt, das viele Jahre, ja Jahrzehnte fremde Pflege, Wartung und Überwachung in Siechenhäusern und häufiger noch in Irrenanstalten erforderlich macht. Die einzigartige Verbindung von körperlichen und geistigem Verfall, die beim EV. vorliegt, zwingt daher mit allen erdenklichen gesetzlichen Mitteln seine Ausrottung anzustreben.“*

Kehrer's weiteren Schilderungen zufolge handelt es sich nicht nur bei den Betroffenen selbst, sondern auch deren Angehörigen um *„unterprivilegierte Personen“*:

*„Auch das etwaige Bedenken, daß die Unfruchtbarmachung der Choreatiker eine Beschränkung der Volksvermehrung bedeute (...) verliert angesichts der Tatsache an Gewicht, daß dasselbe durchweg in Sippen vererbt wird, deren Erbgut seinem allgemeinen sozialem und kulturellen Wert nach als unterdurchschnittlich bezeichnet werden muß. Selbst die von der Krankheit verschont gebliebenen Angehörigen dieser Sippe stehen zum überwiegenden Teil mehr oder weniger auf niedriger sozialer Stufe. Bisläng ist auch (...) von keinem einzigen Mitglied einer EV.-Sippe bekanntgeworden, daß es sich durch höhere Leistungen auf irgendeinem Gebiete menschlicher Kultur auszeichnet.“ (ebd.)*

### **1.1.3 Epidemiologie**

Die HD tritt mit gleicher Häufigkeit bei Männern und Frauen meist zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr auf. Die durchschnittliche Krankheitsdauer liegt bei 16 (15 bis 20) Jahren (Roos et al. 1993). Verglichen mit anderen monogen vererbten neurologischen Erkrankungen liegt die Häufigkeit der HD zwischen der der Neurofibromatose Typ 1 und der tuberösen Sklerose (MacMillan, Harper 1991).

In Europa tritt die HD mit einer Prävalenz von 4 - 8/100.000 Einwohnern auf. (Morrison et al. 1995). Damit zählt die HD zu den häufigsten hereditären neuropsychiatrischen Erkrankungen. In Finnland ist die Prävalenz mit 0,5/100.000 Einwohnern um eine Zehnerpotenz niedriger als in den anderen europäischen Ländern. Auch in Japan liegt die beobachtete Prävalenzrate unter 1/100.000 Einwohnern (Kokmen et al. 1994). In bestimmten isolierten Gegenden, wie rund um den Maracaibo-See in Venezuela werden sehr hohe Prävalenzraten (700/100.000) beobachtet, wobei die Mehrheit der Familien vermutlich bereits seit vielen Generationen hinweg ortsständig waren. Insgesamt betrachtet liegen die Abweichungen nach oben und unten wahrscheinlich vor allem in der unterschiedlichen Herkunft und Vermischung der Bevölkerungsgruppen und Kulturen.

### **1.1.4 Genetik und Molekularbiologie**

Die HD zeigt als autosomal-dominant vererbte neurodegenerative Erkrankung keine phänotypischen Unterschiede zwischen homo- und heterozygot betroffenen PatientInnen (Wexler et al. 1987). Durch die jahrzehntelange intensive Forschung der Arbeitsgruppe „*The Huntington's Disease Collaborative Research Group*“ konnte 1993 die dem Krankheitsbild der Erkrankung zugrunde liegende Mutation am Chromosom 4 identifiziert werden (Harper 2002). Vorausgegangen war im November 1983 die Lokalisation des Gendefekts am terminalen Ende des kurzen Arms des Chromosoms 4 durch eine Forschungsgruppe unter der Leitung von James Gusella (Gusella et al. 1983). Gilliam et al. (1987) konnten vier Jahre später die Lokalisation auf die Subregion 4p16.3. spezifizieren. Schließlich konnte aus bedeutenden Transkripten

das neue Gen (important transcript 15, IT15) isoliert werden (Huntington's Disease Collaborative Research Group 1993).

Charakteristisch für das Gen ist eine Polymorphie der Trinukleotid-Sequenz Cytosin-Adenin-Guanin (CAG). In der Normalbevölkerung liegt die Wiederholungsrate zwischen elf und 34 Basentriplets. Bei AnlageträgerInnen dieses Gendefekts ist die Anzahl der CAG-Wiederholungen auf 37 bis 121 erhöht (Schwarz 1999). Ab einer Anzahl von 36 CAG-Repeats ist es üblich, die molekulargenetische Diagnose einer HD zu stellen. In einem Intermediärbereich von 36 bis 41 CAG-Repeats kann die HD klinisch stumm verlaufen (Rubinsztein et al. 1996). Das Manifestationsalter korreliert invers mit der Anzahl der CAG-Wiederholungen. HD-Betroffene mit einer hohen CAG-Repeatanzahl erkranken demnach häufiger in jüngeren Jahren als PatientInnen mit weniger CAG-Wiederholungen (Rubinsztein et al. 1996, Ho et al. 2001).

Das Basentriplett CAG kodiert für die Aminosäure Glutamin. Die bei HD erhöhten CAG-Triplettanzahlen liegen in der Gensequenz, die für das Protein Huntingtin kodiert. Entsprechend der vermehrten CAG-Wiederholungen findet sich bei HD auch eine stark verlängerte Polyglutaminkette im Huntingtin. Das Huntingtin ist ein 350 kD großes Eiweißmolekül, das zu anderen bekannten Proteinen keine Verwandtschaft zeigt. Bisherige Forschungen konnten die Funktionen des Huntingtins nicht eindeutig bestimmen. Huntingtin ist in Neuronen mit dem Golgi-Apparat, Mikrotubuli und den synaptischen Vesikeln assoziiert, sodass eine Rolle im Vesikeltransport vermutet wird. (Aronin et al. 1999, Priller, Meierkord 2002).

Das Huntingtin wird im gesamten Organismus exprimiert und könnte auch für eine normale embryonale Entwicklung essentiell sein. So führte etwa eine Inaktivierung des Gens bei sogenannten „knock-out“-Mäusen bereits im Embryonalstadium zum Tod (Priller, Meierkord 2002). Das Prinzip des „Gain of Function“, des toxischen Funktionsgewinns, wird in Zusammenhang mit der Genese der HD diskutiert (Sharp, Ross 1996). Bei Gesunden ist das Huntingtin ausschließlich im Zytoplasma vorhanden. Bei HD-PatientInnen wird das pathologisch verlängerte Polyglutamin vom Restprotein abgespalten und ist daher auch im Nukleus anzutreffen. Im Zellkern haben die Polyglutaminketten schließlich die Fähigkeit sich aneinanderzulagern und große Proteinaggregate zu bilden, welche wiederum intranukleäre Vorgänge stören (Cha 2000, Priller, Meierkord 2002).

Telenius et al. (1995) stellten fest, dass die CAG-Repeats während der Keimzellentwicklung die Tendenz zur Verlängerung haben (meiotische Instabilität). Das klinisch beobachtete Phänomen der Antizipation lässt sich auf die instabile Triplettrate in den Keimzellen zurückführen. Unter Antizipation werden das frühere Auftreten von Symptomen sowie die raschere Krankheitsprogredienz in nachfolgenden Generationen verstanden. Es fanden sich Verlängerungen des CAG-Repeats vor allem bei paternaler Transmission, welche auf die erhöhte Expansionsrate während der Spermatogenese zurückgeführt wurde (Priller, Meierkord 2002).

Betroffene mit der juvenilen Form der HD und sehr langen CAG-Repeats erben das mutierte Allel demzufolge häufig vom Vater. Spontanmutationen entstehen hingegen vor allem bei Eltern mit grenzwertig erhöhten CAG-Wiederholungen im Intermediärbereich (Huntington's Disease Collaborative Research Group 1993). Aufgrund der meiotischen Instabilität könnten Spontanmutationen die Folge einer Expansion von Allelen im normalen Bereich in den Intermediärbereich hinein bzw. vom Intermediärbereich in den sicher pathologischen Bereich geraten.

DiFiglia et al. (1997) entdeckten unlösliche Aggregate von aminoterminalen Fragmenten des mutierten Huntingtins in den neuronalen Zellkernen des Kortex und Striatums. Diese Einschlusskörperchen traten ausschließlich bei HD-PatientInnen auf und enthielten neben dem Polyglutamin des Huntingtins auch Ubiquitin. Intrazelluläre Einschlusskörperchen sind jedoch nicht ausschließlich bei HD-PatientInnen zu beobachten, sondern charakteristisch für eine Vielzahl von Trinukleotid-Repeat-Erkrankungen. Bisher konnte nicht geklärt werden, welche Enzyme das Huntingtin spalten und wie das aminoterminalen Fragment mit dem Polyglutamin in den Zellkern gelangt.

### **1.1.5 Anatomische Grundlagen der Basalganglien**

#### **1.1.5.1 Aufbau**

Die Basalganglien bestehen aus Komponenten von parallel angeordneten Funktionsschleifen und bilden mit dem Thalamus und dem Kortex einen geschlossenen Regelkreis (Schmidt, Thews 1997).

Sie setzen sich aus folgenden makroskopischen Strukturen zusammen:

- Nucleus caudatus: caput (HCN), corpus (BCN), cauda (TCN)
- Nucleus lentiformis:
  - Putamen
  - Globus pallidus (Pallidum): Globus pallidus internus (GPi) und Globus pallidus externus (GPe)
- Nucleus subthalamicus (STN)
- Substantia nigra (SN): pars compacta (SNc) und pars reticularis (SNr)

Nucleus caudatus und Putamen bilden gemeinsam das Striatum. Als Corpus striatum wird der Nucleus lentiformis zusammen mit dem Striatum bezeichnet. Schließlich wird der Sammelbegriff der Basalganglien im weiteren Sinne für das Corpus striatum mit dem Claustrum und Corpus amygdaloideum, dem Nucleus subthalamicus und der Substantia nigra verwendet (Mink 1999, Klinke 2003).

#### **1.1.5.2 Direkte und indirekte Basalganglienverschaltungen**

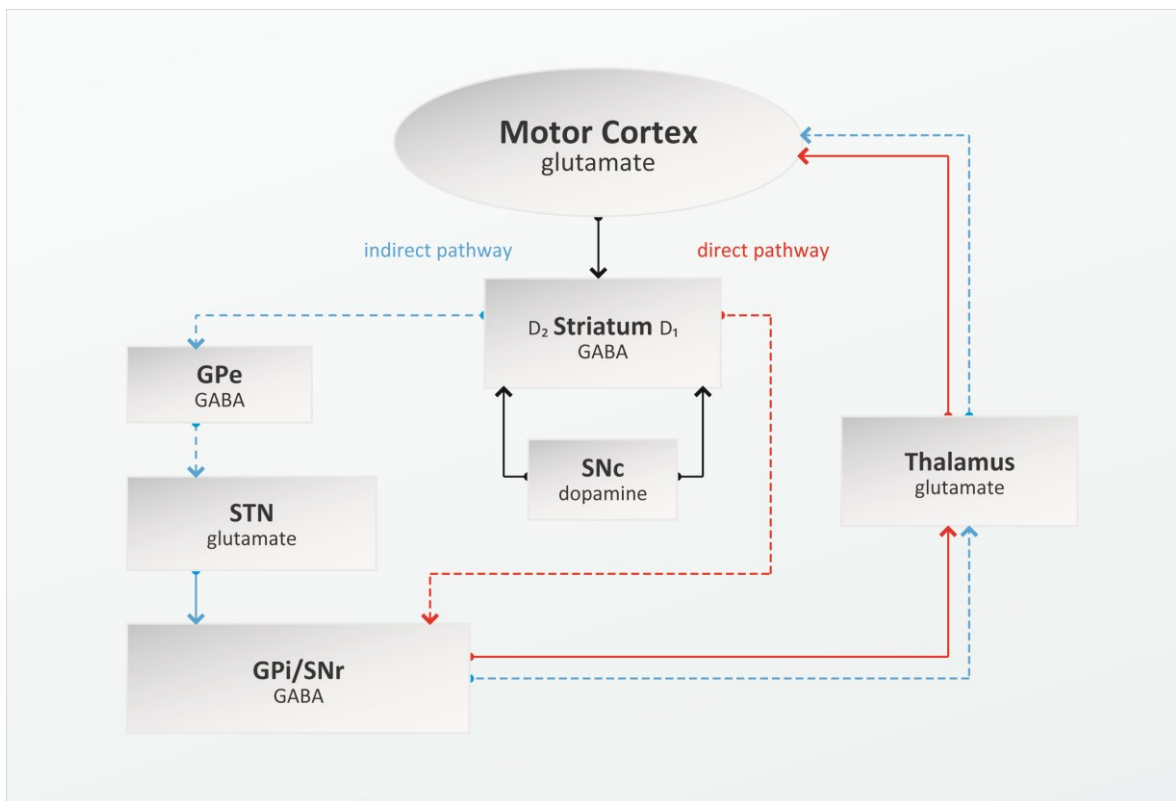
Die afferenten Nervenverbindungen entspringen aus beinahe allen Kortexarealen (mit Ausnahme der visuellen und auditorischen Areale) und laufen bei glutamaterger, exzitatorischer Übertragung trichterförmig im Striatum, dem Eingangssystem zusammen. Von dort aus ziehen die Axone über einen direkten (erregenden) oder einen indirekten (inhibitorischen) Pfad zum GPi und der SNr. Diese beiden Strukturen bilden als Komplex das Ausgangssystem der Basalganglien, über das die in den Kernen der Basalganglien verarbeitete Endinformation durch inhibitorisch GABA-erge Neurotransmission zum Thalamus und von dort mit einer exzitatorischen glutamatergen Übertragung zurück zum Kortex gelangt (Mai 2011).

Der direkte und der indirekte Pfad der Informationsweiterleitung weisen antagonistische Effekte auf, wobei Bewegungen über die direkte Bahn verstärkt und über die indirekte Bahn gehemmt werden (Reichert 2000).

Die Projektionsneuronen des Striatums und das GPi sind GABA-erg und besitzen jeweils eine inhibitorische Wirkung. Die direkte Verbindung zwischen dem Striatum und dem GPi/SNr-Komplex wird auch als striato-nigrale Verbindung bezeichnet. Beim direkten (kortiko-striato-pallido-thalamo-kortikalen) Pfad, über den der Hauptinformationsfluss vom Striatum zu den Ausgangsstrukturen in Richtung

Thalamus verläuft, führt eine direkte Projektion des Striatum zum GPi zu einer Hemmung der Hemmung des GPi, was zu einer Erregung des Thalamus sowie des Kortex führt.

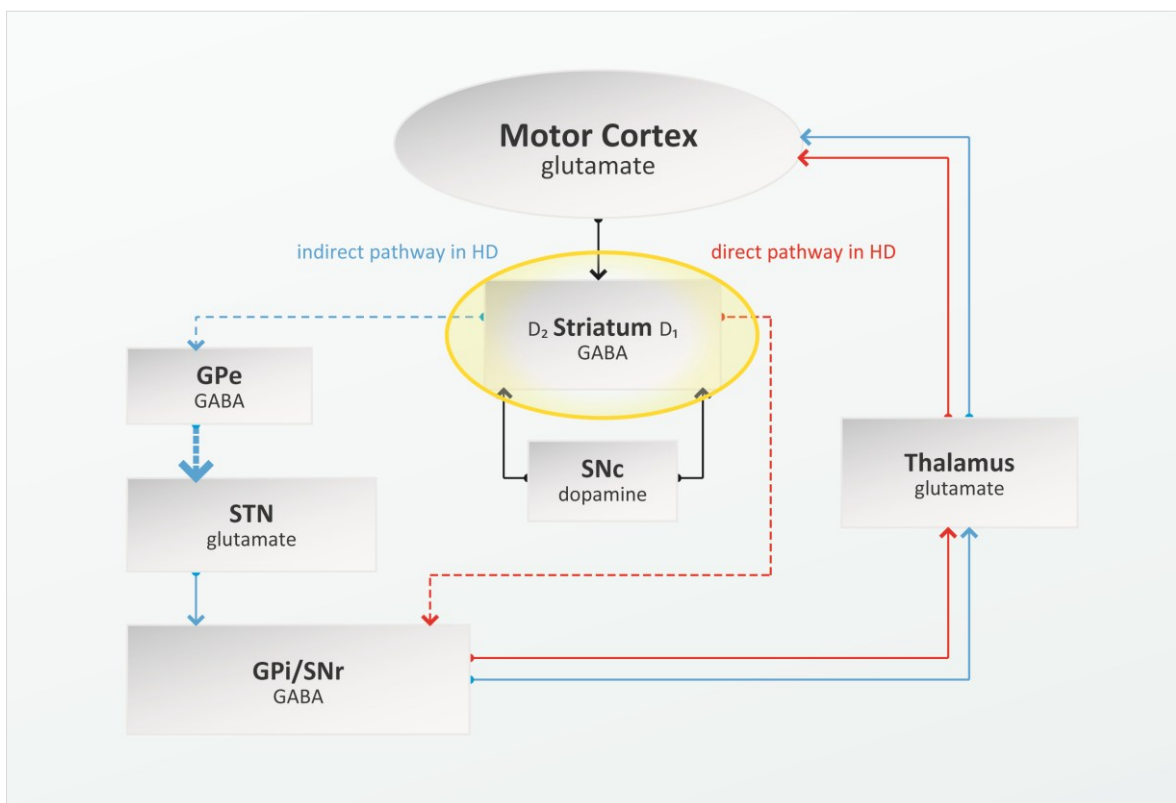
Im indirekten Pfad wird der GPe durch die Projektionsneuronen des Striatums gehemmt, was wiederum zu einer Inhibition des STN führt. Als Folge der doppelten Hemmung, einer Disinhibition, werden die Neuronen des STN erregt. Dies bewirkt eine Erregung des Ausgangssystems, welches den Thalamus und somit auf einem indirekten Pfad den Kortex hemmt (siehe Abbildung 2).



**Abbildung 2:** Direkte und indirekte Basalganglienschaltungen bei Gesunden (in Anlehnung an: Murdoch nach Berchtold 2010)

Die Pathophysiologie der HD beruht auf einer Degeneration der GABA-ergen striatalen Neuronen, die ein funktionelles Ungleichgewicht zwischen dem intakten dopaminergen Input aus der SNc und dem Mangel an GABA-ergen Neuronen im Striatum hervorruft (siehe Abbildung 3). Die verminderte Aktivität der striatalen Projektionsneuronen hat eine abnorm gesteigerte Aktivität der Neuronen im GPe zur Folge, welche zum STN projizieren und dort über eine Inhibition eine verminderte Aktivität der Neuronen bewirken. Dies führt im weiteren Verlauf zu einer reduzierten Aktivität der Nervenzellen im GPi und der SNr, welche schließlich durch eine massive

Disinhibition zum Thalamus projizieren und über die erhöhte Aktivität der Neuronen im Thalamus eine Überaktivierung des Kortex zur Folge haben (Mai 2011). Die Hyperkinesien werden durch den Wegfall der Hemmung im indirekten Weg über den direkten Pfad verstärkt. Im fortgeschrittenen Stadium tritt in den meisten Fällen neben der Chorea eine Bradykinesie auf, die nach diesem Modell einer gleichzeitigen Unteraktivierung der direkten und indirekten Basalganglienschaltungen entspricht (Albin et al. 1989).



**Abbildung 3:** Direkte und indirekte Basalganglienschaltungen bei HD-PatientInnen (in Anlehnung an: Murdoch nach Berchtold 2010)

Alexander, deLong und Strick (1986) beschrieben erstmalig das Modell der fünf basalganglionären-thalamokortikalen Regelkreise (Schaltkreise, Schleifen, Loops), welche neben den motorischen Funktionen die Kognitionen, Emotionen, sowie das Verhalten eines Menschen mitbestimmen (Alexander et al. 1986, Alexander, Crutcher 1990). Die fünf Schaltkreise werden je nach dem beteiligten Abstammungsort des frontalen Kortex oder dessen Funktion bezeichnet: motorischer, okulomotorischer, dorsolateral-präfrontaler, lateral-orbitofrontaler und anterior-cingulärer Regelkreis.

Da den drei letztgenannten Regelkreisen ein besonderer Stellenwert bei den exekutiven Funktionen und dem Sozialverhalten zugesprochen wird, werden die fünf Schaltkreise im Kapitel *Exekutivfunktionen* (unter 1.3.4.) näher beschrieben.

### **1.1.6 Neuropathologie**

Die motorischen, psychopathologischen und kognitiven Symptome resultieren weitgehend aus den strukturellen bzw. funktionellen Unterbrechungen der basalganglionären-thalamokortikalen Regelkreise. Die durch den Gendefekt hervorgerufenen pathogenetischen Mechanismen sind bislang jedoch noch unzureichend bekannt. Bei autopsischen post-mortem-Untersuchungen hat sich gezeigt, dass das Gesamtgewicht eines HD-Gehirns um circa 30 Prozent geringer ist als das eines Kontrollgehirns. Bei fortgeschrittenen Fällen wurden Gewichtsabnahmen des Gehirns von bis zu 450g festgestellt (de la Monte et al. 1988, Priller, Meierkord 2002). Der Zelluntergang geht offenbar vom Striatum und in weiterer Folge vom Kortex sowie zusätzlichen extrastriatalen Regionen aus und wird durch starke Beeinträchtigungen der frontal-subkortikalen Schaltkreise beschrieben (Selemon et al. 2004).

#### **1.1.6.1 Makroskopische Veränderungen**

Die primären neuropathologischen Veränderungen bei HD-PatientInnen beginnen im Striatum (Putamen und Nucleus caudatus) und weisen zum Teil schon Jahre vor dem Auftreten von neurologischen Krankheitssymptomen massive Atrophien auf, denen Neuronenverluste zugrunde liegen. De la Monte et al. (1988) stellten bei fortgeschrittenen Fällen eine 50- bis 65-prozentige Verringerung der Querschnittsfläche des Striatums fest. Neurodegenerative Prozesse mit zum Teil bis zu 30-prozentigen Zellverlusten wurden außerdem im zerebralen Kortex, Thalamus, Globus pallidus und dem Kleinhirn beobachtet. Der striatale Neuronenverlust vollzieht sich nach einem bestimmten Muster. Die Neurodegeneration erfolgt sowohl im Putamen als auch im Nucleus caudatus in einer kaudo-rostralen sowie dorso-ventralen/medio-lateralen Progression. Der Schwanz des Nucleus caudatus weist somit mehr Degeneration auf als der Körper, welcher jedoch wieder stärker betroffen ist als der Kopf des Kerns. Vergleichbar ist der kaudale Anteil des Putamens stärker degeneriert als der rostrale

Anteil. Der Zelluntergang vollzieht sich demnach im gesamten Striatum und zeigt sich in Form von progressiven Atrophien der lateralen Ventrikel und der Sulci sowie eines allmählichen Verstreichens der Gyri (Vonsattel et al. 1985, Vonsattel, DiFiglia 1998). Weitere neuroradiologische Studienergebnisse werden unter 1.1.7. beschrieben.

In der Tabelle 2 wird die häufig zitierte Einteilung der neuropathologischen Stadien bei HD-PatientInnen nach Vonsattel et al. (1985) zusammengefasst.

**Tabelle 2:** Neuropathologische HD-Stadien nach Vonsattel et al. (1985)  
(in Anlehnung an Priller, Meierkord 2002)

Stadium	Makroskopische Veränderungen	Mikroskopische Veränderungen
Grad 0	Keine	30 - 40 % Neuronenverlust im HCN
Grad 1	TCN deutlich schmaler, Atrophie des BCN	<50 % Neuronenverlust im HCN
Grad 2	Milde bis ausgeprägte striatale Atrophie	Größere Zellverluste als bei Grad 1
Grad 3	Ausgeprägte Atrophie	Kleinere Zellverluste als bei Grad 4
Grad 4	Schwere Atrophie des Striatums	95 % Neuronenverlust

Abkürzungen: BCN = Körper des Nucleus caudatus, HCN = Kopf des Nucleus caudatus, TCN = Schwanz des Nucleus caudatus

### 1.1.6.2 Mikroskopische Veränderungen

Vom Degenerationsprozess sind in erster Linie die mittelgroßen dendritenreichen Neuronen („spiny neurons“) betroffen, die in ihren Dornen exzitatorische NMDA-Rezeptoren enthalten und vom Striatum zum Pallidum sowie zur Substantia nigra projizieren, während die dendritenarmen unbedornten Neuronen („aspiny neurons“) vom Zelluntergang weitgehend verschont bleiben (Wheeler et al. 2000). Im transgenen Tiermodell an der Maus zeigte sich, dass es durch efferente glutamaterge Projektionen von nahezu allen Hirnarealen im Zusammenspiel mit dem mutierten Protein Huntingtin zum exzitotoxischen Tod der Nervenzellen im Striatum kommt. So scheint die Wechselwirkung von Glutamat an NMDA- und AMPA-Rezeptoren den neuronalen Zelltod zu beeinflussen (Zeron et al. 2001, Schmaderer 2003).

### 1.1.7 Neuroradiologie

Die Arbeitsweise des menschlichen Gehirns beim Denken, Fühlen und Handeln kann mit bildgebenden Verfahren gut beobachtet werden (Schmidt, Schaible 2006). Die morphologischen Veränderungen des Gehirns von HD-PatientInnen sind heute mittels in-vivo Gehirnimaging-Techniken sehr gut abbildbar und werden im klinischen Alltag v. a. zur Kontrolle des Krankheitsverlaufes eingesetzt.

Zahlreiche neuroradiologische Studien zeigten, dass bereits bei präsymptomatischen Risikopersonen neuropathologische Auffälligkeiten nicht nur im Bereich der Basalganglien, sondern auch in weiteren Hirnarealen zu finden sind (Lange et al. 1976, Weeks et al. 1996, Thieben et al. 2002, Rosas et al. 2003, Rosas et al. 2003a).

Bereits in den späten 1970ern beschrieben Lange et al. (1976) deutliche Zelluntergänge in den meisten kortikalen Hirnanteilen, dem Paleostriatum, der Substantia nigra, dem Thalamus, Hypothalamus und dem Zerebellum. Viele der anschließend beschriebenen Studien wiesen auf einen Zusammenhang der strukturell nachweisbaren pathologischen Veränderungen im Gehirn und den kognitiven Einschränkungen bei HD-PatientInnen in allen Krankheitsstadien hin.

Montoya et al. (2006) fassten die Forschungsergebnisse der bildgebenden Studien von 1965 bis 2004 in einer Metaanalyse zusammen und betonten, dass die Weiterentwicklung der neuroradiologischen Verfahren einen großen Beitrag zur Aufklärung einiger neuropathologischen Mechanismen beigetragen hatte. Dabei wurde festgestellt, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Zelluntergänge im Striatum sowie im Kortex und den kognitiven Defiziten in den Bereichen Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und exekutive Funktionen besteht. Funktionelle Studien zeigten, dass bei HD-PatientInnen die kognitiven Gesamtleistungen von striatalen Dysfunktionen abhängig sind. Weiters korrelierte das Ausmaß der striatalen Hypofusion und eines verminderten Glucosemetabolismus mit dem Schweregrad exekutiver Dysfunktionen. Es wurden nicht nur in kortikalen Regionen, sondern auch in subkortikalen Arealen hypometabolische Werte gemessen. Die Ausprägung des hypometabolischen Geschehens korrelierte mit den neuropsychologischen Testergebnissen in den Bereichen Wiedererkennungsgedächtnis, Sprache und Perzeption. Die Messungen der biochemischen prä- und postsynaptischen Dopaminrezeptoren korrelierten ebenfalls mit den Bereichen

episodisches Gedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit und exekutive Funktionen. Eine Vielzahl an Neuroimaging-Studien wies auf einen Zusammenhang zwischen den kognitiven Gesamtleistungen und den abnormen Veränderungen der Basalganglien und kortikalen Strukturen hin. Montoya et al. (2006) betonten, dass vor allem asymptomatische GenträgerInnen durch die Entdeckung von klinisch relevanten Biomarkern profitieren könnten.

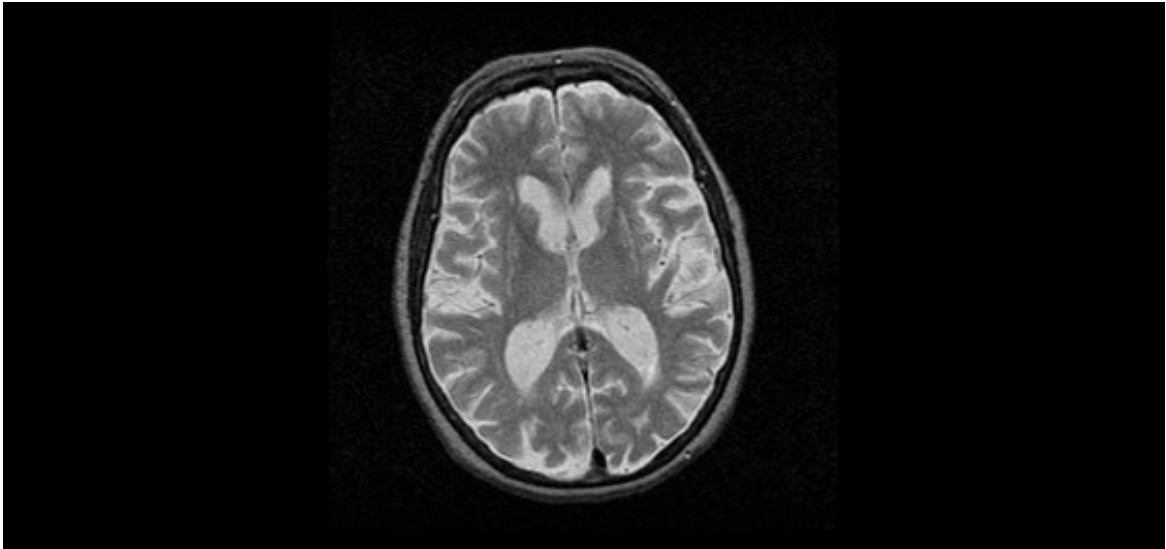
#### **1.1.7.1 Computertomographie (CT)**

Atrophische Veränderungen des Nucleus caudatus und Kortex können mit dem kranialen CT in fortgeschrittenen Fällen nachgewiesen und in ihrem Ausmaß bestimmt werden. Bei PatientInnen mit ausgeprägten choreatischen Bewegungen im Kopfbereich ist die CT der MRT aus untersuchungstechnischen Gründen vorzuziehen (Priller, Meierkord 2002). Mittels CT oder MRT lässt sich bei HD-PatientInnen eine charakteristische Atrophie der Caudatumköpfe nachweisen und durch den sogenannten Bicaudatum-Index (Quotient aus dem maximalen Abstand der Vorderhörner der Seitenventrikel und dem Abstand beider Caudatumtailen) quantifizieren. Als pathologisch gilt ein Bicaudatum-Index kleiner als 1,8 (Weindl, Conrad 1996).

#### **1.1.7.2 Magnetresonanztomographie (MRT)**

In seriellen volumetrischen MRT-Longitudinaluntersuchungen wurden signifikante Volumenabnahmen von Putamen und Nucleus caudatus beobachtet. In einer Studie von Aylward et al. (1998) zeigte sich, dass das Ausmaß der Volumenreduktion mit dem Alter bei Krankheitsbeginn und mit der CAG-Wiederholungsrate korrelierte. Je mehr CAG-Basentriplets die PatientInnen aufwiesen, desto rascher erfolgte der Verlauf des atrophierenden Prozesses. Weiters zeigten Messungen des Frontallappenvolumens bei klinisch leicht betroffenen HD-PatientInnen keine signifikanten Abweichungen von den Kontrollwerten. Bei stärker Betroffenen fanden sich allerdings signifikante frontale Volumenabnahmen, die überwiegend die weiße Substanz betrafen (Aylward et al. 1998). Bereits elf Jahre vor der klinischen Erstmanifestation zeigten sich in einer weiteren Studie von Aylward et al. (2004)

atrophe Veränderungen des Nucleus caudatus. Eine Atrophie des Putamen konnte neun Jahre vor Krankheitsausbruch festgestellt werden.



**Abbildung 4:** Typischer MRT-Befund eines HD-Patienten mit atrophischen Veränderungen des Nucleus caudatus und einer Erweiterung der Seitenventrikel ([http://www.uni-regensburg.de/Fakultaeten/Medizin/Neurologie/patienten/bewst/ch\\_hun.html](http://www.uni-regensburg.de/Fakultaeten/Medizin/Neurologie/patienten/bewst/ch_hun.html))

Harris et al. (1999) führten eine Studie an 44 asymptomatischen RisikopatientInnen durch, von denen bei der molekulargenetischen Testung 20 positiv (PatientInnengruppe) und 24 negativ (Kontrollgruppe) auf die HD-spezifische Genmutation getestet wurden. Die Auswertungen der MRT- und SPECT-Aufnahmen zeigten, dass bereits präsymptomatische GenträgerInnen signifikante, überwiegend putaminale Volumenabnahmen bei gleichzeitig reduziertem Blutfluss aufwiesen.

In einer Studie von Thieben et al (2002) zeigte sich bei asymptomatischen GenträgerInnen eine Abnahme der grauen Substanz im Striatum links, den bilateralen Insulae, dem dorsalen Mesencephalon und den bilateralen intraparietalen Sulci sowie eine Reduktion der periventrikulären weißen Substanz.

Rosas et al. (2003a) verglichen die kranialen MRTs von 18 HD-PatientInnen in frühen bis mittleren Krankheitsstadien mit denen von gesunden Kontrollpersonen und berichteten ebenfalls von einer weitgestreuten Degeneration der Nervenzellen, die sich regional über die kortikale graue Substanz und die zerebrale weiße Substanz erstreckte.

### **1.1.7.3 Positronenemissionstomographie (PET)**

Mit der PET wird die lokale Hirnaktivität spezifischer metabolischer Prozesse erfasst (Schmidt, Schaible 2006). An verschiedenen wissenschaftlichen Zentren konnte bereits in den 1980ern gezeigt werden, dass HD-PatientInnen einen stark reduzierten Metabolismus im Nucleus caudatus aufweisen (Kuhl et al. 1982, Hayden et al. 1986). Es konnte damals jedoch nicht nachgewiesen werden, dass bereits in frühen Krankheitsstadien der kortikale Metabolismus beeinträchtigt ist. Es zeigte sich, dass mit dem Auftreten von kognitiven Störungen und v. a. eines demenziellen Syndroms es auch zu einer Abnahme des kortikalen Metabolismus, insbesondere im Bereich des Frontallappens kommen würde (Kuwert et al. 1990).

In weiteren <sup>18</sup>FDG-PET-Studien (Andrews et al. 1999, Ciarmiello et al. 2006) zeigte sich bei präsymptomatischen Risikopersonen bereits ein um bis zu 50 Prozent verminderter Glucosemetabolismus im Bereich des Striatums. Weiters konnten Verluste von striatalen D1- und D2-Dopamin-Rezeptoren im präklinischen Stadium der HD nachgewiesen werden (Weeks et al. 1996, Andrews et al. 1999). Einige AutorInnen wiesen darauf hin, dass sich die progredienten HD-Krankheitsverläufe über regelmäßige PET-Aufnahmen gut dokumentieren und objektiv darstellen lassen (Weeks et al. 1996, Andrews et al. 1999, Priller, Meierkord 2002).

### **1.1.7.4 Magnetresonanzspektroskopie (MRS)**

Die In-vivo-Protonen-MRS ermöglicht die Messung verschiedener Metaboliten des Gehirns und wird nichtinvasiv durchgeführt. Harms et al (1997) führten eine MRS-Studie des frontalen Kortex bei 17 klinisch betroffenen HD-PatientInnen und vier asymptomatischen GenträgerInnen durch. Bei acht der 17 klinisch betroffenen Patienten (47 %) und bei allen vier asymptomatischen Testpersonen wurden erhöhte Laktat Spiegel gemessen. Darüber hinaus war eine signifikante Reduktion der N-Acetyl-Aspartat/Cholin-(NAA/Ch-)Ratio zu beobachten, was auf eine Neurodegeneration hinweist. Die NAA-Ch-Reduktion korrelierte außerdem mit dem klinischen Schweregrad, der über das Krankheitsstadium (nach Shoulson und Fahn, 1979) und den ermittelten UHDRS-Score (Unified Huntington's Disease Rating Scale, Huntington Study Group, 1996, siehe 2.1.3.2.4) bestimmt wurde.

### 1.1.8 Neurophysiologie

Das EEG wird als diagnostisches Instrument und zur Verlaufskontrolle bei HD-PatientInnen seltener angewendet, da es nicht die vergleichbare Aussagekraft wie die neuroradiologischen Verfahren hat. Einige AutorInnen weisen jedoch auf die potenziell nützlichen Eigenschaften des EEGs bei HD-PatientInnen hin, von denen vor allem asymptotische GenträgerInnen profitieren könnten. Demnach wurden verminderte Amplituden der Alpha-Wellen bei HD-PatientInnen bereits in frühen und/oder präklinischen Phasen der Erkrankung beobachtet (van der Hiele et al. 2007, Bellotti 2004, Painold et al. 2011).

Van der Hiele et al. (2007) verglichen asymptotische GenträgerInnen mit gesunden Kontrollpersonen um herauszufinden, ob bereits vor dem Auftreten der ersten Symptome Unterschiede bei neurologischen und neuropsychologischen Untersuchungen oder mittels MRT und EEG gemessen werden können. Die Hirnströme wurden im Ruhezustand mit geschlossenen Augen und während einer Gedächtnisaufgabenstellung durchgeführt. Während sich die EEGs der beiden Gruppen nicht unterschieden, zeigten asymptotische Betroffene eine verminderte relative Alpha-Aktivität, obwohl die neuropsychologischen Testergebnisse vergleichbar waren. Die AutorInnen der Studie vertraten die Ansicht, dass bei asymptotischen PatientInnen funktionelle Veränderungen des Gehirns mittels EEG erkannt werden können. Painold et al. (2011) untersuchten 55 HD-PatientInnen mittels elektromagnetischer Gehirntomographie (LORETA) und dabei bestätigte sich, dass HD-PatientInnen im Frühstadium und asymptotische GenträgerInnen eine verminderte Alpha-Power aufweisen. Es zeigten sich weiters sowohl bei klinisch leicht als auch schwer betroffenen PatientInnen verminderte Theta-, Alpha- und Beta-Aktivitäten.

### 1.1.9 Klinik

Die klinischen Symptome lassen sich bei HD-PatientInnen in einer typischen Trias zusammenfassen:

1. motorische Störungen
2. psychiatrische Störungen
3. kognitiver Abbau – Demenz bei HD

Nach einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 15 bis 20 Jahren (Roos et al. 1993) versterben die PatientInnen, die von der klassischen Form der HD betroffen sind. Die häufigste Todesursache ist die Aspirationspneumonie, welche sich meist infolge von Schluckstörungen und zunehmender Kachexie entwickelt. Die meist vollkommen immobilen, pflegebedürftigen HD-PatientInnen im Terminalstadium versterben an weiteren Sekundärerkrankungen bzw. Komplikationen wie einer Sepsis, Infektionen oder Lungenembolien.

**Tabelle 3:** Übersicht der klinischen Symptome (in Anlehnung an: Warby et al. 2010 und Holl 2011)

Frühe Phase	Mittlere Phase	Späte Phase
Ungeschicklichkeit	Dystonie	Rigor
Choreatische Anzeichen, Verlegenheitsgesten	unwillkürliche Bewegungen, Chorea	Bradykinesie, massive Chorea (selten)
Sakkadenstörung	Koordinationsstörungen	Dystonie
Agitation	Gangstörungen	Gehunfähigkeit
Reizbarkeit	Störung der Feinmotorik	Ruhetremor
Apathie	Störung in der Bewegungsinitiation	Schluckstörung, Dysphagie, Kachexie
Ängstlichkeit	Verzögerte Reaktionsgeschwindigkeit	Inkontinenz
Psychiatrische Symptome	Körperliche Schwäche, Gewichtsverlust	Aphasie, Mutismus
Wahnsymptome	Subkortikale Demenz	Globale Demenz
Halluzinationen	Dysarthrie	Pflegebedürftigkeit
Depression	Unnachgiebigkeit	Aggression
Suizidalität	Suizidalität	Apathie

Die Tabelle 3 beinhaltet eine Zusammenfassung der charakteristischen Symptome der klassischen Form der HD im Krankheitsverlauf, wobei auf die individuelle Heterogenität der Symptome in Vorkommen und Ausprägung hingewiesen werden muss. So zeigen sich beispielsweise bei PatientInnen mit der juvenilen Form der HD typischerweise Rigor und Dystonie bereits in frühen Krankheitsstadien.

#### 1.1.9.1 Motorische Störungen

Die choreatische Bewegungsstörung ist das charakteristische Merkmal der HD, das zur klinischen Diagnostik weitgehend herangezogen wird, jedoch nicht zwingend in Erscheinung treten muss. Bei den typischen choreatischen Hyperkinesien handelt es sich um plötzliche, kurze, unwillkürliche, unregelmäßige und nichtvorhersehbare Zuckungen der fazialen, trunkalen oder Extremitätenmuskulatur (Priller, Meierkord 2002). Die Hyperkinesien nehmen in Stresssituationen an Intensität zu und sistieren weitgehend in tiefen Schlafstadien (Chokroverty 1996, Warby et al. 2010).

HD-PatientInnen berichten davon, häufig aufgrund ihrer Bewegungsstörung und/oder undeutlichen Sprache von PassantInnen auf der Straße angesprochen oder angepöbelt zu werden. Es gehöre sich nicht tagsüber betrunken durch die Straßen zu wanken.

*„Hey, lady!’ the policeman yelled at Nancy Wexler’s mother. ‚Aren’t you ashamed to be drunk this early in the day?’” (Glimm 2005, 33)*

Die Neuropsychologin Nancy Wexler, deren Mutter 1978 an den Folgen der HD verstarb, ist inzwischen seit annähernd vier Jahrzehnten in der HD-Forschung sehr ambitioniert tätig. Nancy Wexler hält weltweit Vorträge und beschreibt die Wirkung von choreatischen PatientInnen auf Laien: *„Seeing people with Huntington’s is like watching a giant puppet show. Their limbs are jerked around as if by an unseen puppeteer, and there is nothing they can do about it.” (Glimm 2005, 4)*

Als initiale motorische Auffälligkeiten werden häufig intermittierende Bewegungen im Bereich des Kopfes, des Gesichtes und der Extremitäten beobachtet. Betroffene versuchen die choreatischen Symptome über willkürlich erscheinende Bewegungen,

sogenannte Verlegenheitsgesten zu kaschieren, indem sie sich etwa mit der Hand durch die Haare streichen. Bei fortschreitender HD verstärken sich die choreatischen Bewegungen, die das charakteristische tänzelnde, hüpfende Gangbild der HD-PatientInnen prägen. Gangstörungen und Stürze stellen für HD-PatientInnen v. a. in späteren Krankheitsstadien ein erhebliches Verletzungsrisiko dar und führen somit zu einer Beeinträchtigung der allgemeinen Lebensqualität. Grimbergen et al. (2008) beschrieben bereits bei leicht- bis mittelgradig betroffenen HD-PatientInnen eine signifikant erhöhte Sturzrate, langsamere Gehgeschwindigkeiten und kürzere Schrittlängen als bei gesunden Kontrollpersonen. Die AutorInnen vermuten, dass das hohe Sturzrisiko nicht ausschließlich auf motorische Störungen zurückgeführt werden kann, sondern kognitive Einschränkungen und möglicherweise auch Verhaltensstörungen daran mitbeteiligt sind. Die Bradykinesie und die Schwierigkeiten in der Bewegungsinitiation bereiten den HD-PatientInnen in fortgeschrittenen Stadien beim Richtungswechsel große Mühe (Priller, Meierkord, 2002). In der terminalen Krankheitsphase führt die Zunahme der Dystonie, Bradykinesie und Rigidität für gewöhnlich zu einer völligen Gehunfähigkeit.

HD-PatientInnen zeigen typischerweise eine motorische Impersistenz der Zunge, die sogenannte „Chamäleonzunge“, die durch eine unvollständige oder nur kurzzeitig mögliche Zungenprotrusion (< 10 Sekunden) charakterisiert ist. In den Frühstadien der Erkrankung ist der Muskeltonus bereits bei vielen PatientInnen reduziert. In Spätstadien werden die Symptome der hyperkinetischen Störung hingegen zum Teil durch muskuläre Rigidität und Bradykinesien maskiert (Priller, Meierkord 2002). So weisen PatientInnen, die zu Erkrankungsbeginn bereits stark ausgeprägte choreatischen Bewegungen zeigen, in terminalen Phasen der Erkrankung häufiger eine Bradykinesie auf als PatientInnen mit weniger starken Hyperkinesien (Thompson et al. 1988). Auch Parkinsonismus, Athetosen, Myoklonien und Dystonien treten in unterschiedlicher Ausprägung klinisch in Erscheinung (Saracino 2003).

Die Dysphagie und die Dysarthrie stellen bei HD-PatientInnen mit Krankheitsprogredienz weitere klinisch relevante Störungen dar. Eine Dysphagie sollte aufgrund der hohen Aspirations- und der damit einhergehenden Infektionsgefahr frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden. Bei HD-PatientInnen mit ausgeprägten Hyperkinesien und einer Dysphagie zeigten sich starke choreatische Bewegungen des

Zungenkörpers, unkoordinierte, rasche Schluckbewegungen, eine verlängerte Anhebung des Kehlkopfes, eine unwillkürliche Inspiration während des Schluckvorgangs sowie häufiges Aufstoßen von Speiseanteilen (Bonelli et al. 2004).

Eine Dysarthrie zeigt sich in frühen und mittleren Krankheitsstadien als verlangsamte, undeutliche und verwaschene Sprache, wobei die Artikulationsstörung oft durch typische Kau- und Schmatzbewegungen imponiert. HD-PatientInnen weisen mit Fortschreiten der klinischen Symptome perseverierende, unkoordinierte Sprechversuche bis hin zu Mutismus im Endstadium auf (Schaper 2001).

Bereits in frühen Stadien der Erkrankung zeigt sich bei HD-PatientInnen eine sakkadierte verlangsamte Blickfolge, wobei sich die Okulomotrik insgesamt mit Fortschreiten der Erkrankung zunehmend verschlechtert. Die PatientInnen zeigen Einschränkungen in der willkürlichen Blickrichtungsänderung und bewegen daher häufig kompensatorisch den Kopf mit zur Seite oder initiieren einen Blickrichtungswechsel mit einem Blinzeln der Augen (Lasker, Zee 1997).

#### **1.1.9.2 Psychiatrische Symptome**

Kehrer, der 1940 für die „*Ausrottung des Veitstanzes*“ und zu diesem Zweck den Einsatz von „*allen erdenklichen gesetzlichen Mittel*“ einstand, prägte bereits 1925 den diskriminierenden Begriff der „*Choreopathie*“, der sich mitunter auf das Auftreten psychiatrischer Störungen bei RisikopatientInnen bezieht. Panse (1942) setzte Kehrer's Ausführungen fort: „*Die ersten Veränderungen setzen in der Regel auf dem Gebiet der Affektivität und des Antriebs ein. Die Kranken werden einerseits indolenter und stumpfer, andererseits finden sich diese gestörten Grundfunktionen mangelhaft gesteuert. Es kommt zu jähem Affekt- und Impulshandlungen, die noch lange ein psychopathieähnliches Gepräge haben können und auch häufig ganz als psychopathisch, neurotisch oder hysterisch verkannt werden. Kehrer hat diesem Initialverhalten und auch dem praemorbiden auffälligen Dauerverhalten vieler Fälle die sehr treffende Bezeichnung ‚Choreopathie‘ gegeben, die bereits die klare Choreazugehörigkeit beinhaltet.*“

Psychiatrische Symptome können in allen Krankheitsstadien der HD auftreten und nicht selten manifestieren sich psychische Störungen bereits vor Ausbruch der

typischen motorischen Symptome. Die Psychopathologien bei HD-PatientInnen nehmen sehr variable Ausmaße an und verändern sich im Krankheitsverlauf zum Teil beträchtlich. Für das Auftreten von psychiatrischen Störungen spielt die Anzahl der CAG-Wiederholungsraten scheinbar keine wesentliche Rolle (Craufurd, Snowden 2002). In der Literatur gibt es in Bezug auf die Prävalenzraten bei psychiatrischen Störungen zum Teil sehr unterschiedliche Angaben. Paulsen et al. (2001) beschrieben bei 98 Prozent der untersuchten HD-PatientInnen (n = 52) neuropsychiatrische Auffälligkeiten, wobei die Symptome Dysphorie, Reizbarkeit, Agitiertheit, Apathie und Angst am häufigsten auftraten. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den psychiatrischen Symptomen und den motorischen oder kognitiven Einschränkungen.

In einer europaweiten Multicenter-Studie (Marder et al. 2000) wurden 960 PatientInnen an 43 wissenschaftlichen Zentren mittels UHDRS (Unified Huntington's Disease Rating Scale, Huntington Study Group 1996, siehe 2.1.3.2.4) untersucht, um die psychische Befindlichkeit sowie die funktionellen Einbußen im Krankheitsverlauf zu erfassen. Mehr als zwei Drittel aller untersuchten PatientInnen gaben an, bereits depressive Episoden durchlebt zu haben. Als die häufigsten psychiatrischen Symptome bei HD-PatientInnen wurden angeführt: Depression/Angst (72,8 %), Suizidgedanken (16,4 %), Aggression (63,6 %), Zwangsgedanken/Zwangshandlungen (22,3 %), Wahn (5,4 %) und Halluzinationen (1,4 %).

Shiwach (1994) untersuchte 110 HD-PatientInnen und dabei zeigte sich, dass das Risiko eines HD-Patienten/einer HD-Patientin im Laufe seines/ihrer Lebens an einer Depression zu erkranken bei knapp 40 Prozent lag. Ein Drittel der HD-PatientInnen gab retrospektiv an, bereits vor der klinischen Erstmanifestation der HD mindestens eine depressive Episode erlebt zu haben.

Heathfield (1967) vermutete, dass Depressionen bei HD-PatientInnen primär reaktiv bedingt sein würden. Er beschrieb das Dilemma der Betroffenen (zitiert nach Craufurd 2010): „...the depression was due to realisation by a patient that he was suffering from an incurable disease from which a parent had died in a mental hospital.“

Inzwischen konnte jedoch in mehreren Studien gezeigt werden, dass selbst Personen, die nichts von ihrem positiven HD-Genstatus wussten, signifikant häufiger an affektiven Erkrankungen litten als HD-negative Personen, die ebenso in Familien mit

HD-Betroffenen lebten und somit den gleichen psychosozialen Belastungen ausgesetzt waren (Julien et al. 2007).

Mindham et al. (1985) verglichen 27 HD-PatientInnen mit 27 Alzheimer-Erkrankten und dabei zeigte sich, dass HD-PatientInnen doppelt so oft unter depressiven Störungen litten. Mindham et al. schlussfolgerten daraus, dass depressive Episoden ein wesentlicher Bestandteil des HD-Krankheitsbildes darstellen.

Ein weiteres für HD-PatientInnen typisches Symptom, welches häufig als Depression fehlinterpretiert wird, ist die Apathie. Bis heute ist die Apathie, die typischerweise bei subkortikalen Demenzen auftritt, nicht als psychiatrische Diagnose in die diagnostischen Manuale (ICD 10 oder DSM-IV) integriert.

Caine und Shoulson (1983) beobachteten, dass bei HD-PatientInnen genereller Motivationsverlust sowie vermindertes initiatives und spontan-expressives Auftreten als häufigste und charakteristische Persönlichkeitsveränderungen auftraten. Dieser Symptomcluster wurde von den AutorInnen als „situational apathy“ bezeichnet. Während PatientInnen in frühen Krankheitsphasen seltener apathisch erscheinen, verstärken sich apathische Zustände im Krankheitsverlauf meist deutlich und werden von Laien oft als depressive Episoden missinterpretiert.

Bereits George S. Huntington beschrieb in seiner Abhandlung 1873 die Beobachtung, dass die Geisteskrankheit (insanity) der HD-PatientInnen diese in den Suizid treiben würde. Die HD-Forscherin Nancy Wexler, selbst Tochter einer HD-Betroffenen, befragte 35 RisikopatientInnen, wie sie im Falle eines Krankheitsausbruchs reagieren würden. Sie erhielt von knapp der Hälfte aller Befragten die Antwort, dass diese einen Suizid begehen würden (Wexler 1979).

Craufurd und Snowden (2002) vermuten, dass RisikopatientInnen einen Suizid in Erwägung ziehen, um dem körperlichen Verfall zu entgehen und somit selbst die Kontrolle über das eigene Leben zu bewahren. Nach den Erfahrungen der AutorInnen bleiben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bzw. der Übermittlung des molekulargenetischen Befundes gerade bei denjenigen HD-PatientInnen Suizidversuche aus, die im Vorfeld einen Freitod ankündigen. Die AutorInnen schreiben HD-PatientInnen einerseits generell einen starken (Über-)Lebenswillen zu. Andererseits könnten vor allem kognitive Beeinträchtigungen und Persönlichkeits-

veränderungen wie Apathie und Affektarmut Betroffene in fortgeschrittenen Krankheitsphasen an einem Suizid hindern.

Farrer (1986) erfasste die Todesursachen von 452 HD-PatientInnen, von denen sich 25 Personen suizidierten. Die Selbstmordrate betrug 5,7 Prozent und war damit fast um das Vierfache höher als in der amerikanischen kaukasischen Bevölkerung (1,5 Prozent). Es zeigte sich, dass der Suizid als dritthäufigste Todesursache hinter den Pneumonien und kardiovaskulären Erkrankungen dokumentiert wurde. Der Autor vermutete, dass die Suizidrate tatsächlich noch um einiges höher liegen könnte, da bei 92 Verstorbenen als Todesursache lediglich „Chorea Huntington“ angegeben wurde. Die Datenauswertung von 831 HD-PatientInnen (National Huntington Disease Research Roster) ergab, dass bereits 27,6 Prozent der Betroffenen mindestens einen Suizidversuch verübt hatten.

In einem retrospektiven Review von Nance und Sanders (1996) zeigte sich, dass bei ungefähr einem Drittel der klinisch schwer betroffenen, in Pflegeanstalten untergebrachten HD-PatientInnen aggressive Verhaltensweisen beschrieben wurden. In einer weiteren Studie von Anderson et al. (2001) zeigte sich, dass nahezu 50 Prozent der PatientInnen (n = 27) unter Zwangsstörungen litten. Die HD-PatientInnen mit zwanghaften und kompulsiven Zügen erzielten bei neuropsychologischen Tests signifikant schlechtere Ergebnisse als die ProbandInnen ohne Zwangssymptomatik.

Bei HD-PatientInnen werden häufiger Halluzinationen, wahnhaftige Symptome und schizophrene Störungen beobachtet als in der Gesamtbevölkerung (circa 1 Prozent). Die in Studien angegebenen Prävalenzraten psychotischer Symptome schwanken jedoch beträchtlich (Craufurd, Snowden 2002). In einem Review von Mendez (1994) zu den neuropsychiatrischen Auffälligkeiten bei HD-PatientInnen zeigten drei bis zwölf Prozent der untersuchten HD-Patienten psychotische Symptome, die von unspezifischen Wahnvorstellungen bis zu schizophreniformen Erkrankungen reichten. Paulsen et al. (2001) beschrieben, dass jüngere HD-PatientInnen in frühen Krankheitsstadien häufiger unter psychotischen Störungen leiden als ältere und klinisch bereits schwer betroffene PatientInnen. Die neuropathologischen Veränderungen, die den psychotischen Symptomen bei HD-PatientInnen zugrunde

liegen, sind nicht geklärt. Es wird diskutiert, dass der relative hyperdopaminerge Zustand, der aus der selektiven Degeneration nichtdopaminergener Neuronen resultiert, zur Ausbildung schizophreniformer Symptome führt (Cummings 1993).

### **1.1.9.3 Kognitive Störungen**

Panse (1942) beschrieb kognitive Störungen bei HD-PatientInnen als „choreatische Demenz“: *„Das einigende Bindeglied bildet die schon oft beschriebene eigentümliche ‚choreatische Demenz‘, die dem Kenner als so charakteristisch ins Auge springt.“* Er stimmte seinen Ausführungen zufolge mit Kehrer (1925, 1940) darin überein, dass bereits asymptotische GenträgerInnen konstitutionell allgemein benachteiligt wären (siehe 1.1.2) und sie somit durch eine typische „Choreopathie“ (siehe 1.1.2.9) sowie eine prämorbid intellektuelle Minderbegabung auffallen würden.

Die Frage, ob bei asymptotischen GenträgerInnen kognitive Veränderungen bereits vor dem Auftreten motorischer Symptome evident sind, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In einigen Studien wurden bereits bei asymptotischen Risikopersonen leichtgradige neuropsychologische Defizite beschrieben (Bonelli et al. 2004). So beobachteten Lawrence et al. (1998) bei asymptotischen GenträgerInnen Defizite in der selektiven Aufmerksamkeit und der verbal-semanticen Geläufigkeit. Nicht gestört waren Parameter, die sich erst in späteren Stadien verschlechtern, wie Vokabular, Verständnis, räumlich-visuelles Gedächtnis, räumliches Arbeitsgedächtnis und räumliche Planung. In weiteren Untersuchungen wurden bei HD-PatientInnen in frühen Krankheitsstadien eine verzögerte psychomotorische Geschwindigkeit gemessen, wobei sich ein Zusammenhang zwischen den ermittelten neuropsychologischen Testergebnissen und der im CT nachgewiesenen Caudatum-Atrophie zeigte (Bamford et al. 1989).

HD-PatientInnen entwickeln bereits in frühen Krankheitsstadien kognitive Einbußen, die bei mäßiger Progredienz zu einer subkortikalen Demenz und im Endstadium zur Ausprägung einer globalen Demenz führen. Da die HD und Morbus Parkinson zu den wichtigsten Vertretern der subkortikalen Demenz zählen (Albin et al 1989, Brandt et al. 1984, Brandt, Butters 1986), werden zunächst die Charakteristika der

subkortikalen und kortikalen Demenz beschrieben, bevor einige Studienergebnisse der HD-Forschung vorgestellt werden.

Demenzerkrankungen können grundsätzlich nach ihrer Ätiologie (primär degenerativ, vaskulär, sekundär) oder dem Ort der zerebralen Schädigung und der damit einhergehenden klinischen Symptomatik (subkortikal, kortikal) unter Berücksichtigung des Schweregrades (leicht, mittelschwer, schwer) eingeteilt werden.

Zu den typischen kognitive Dysfunktionen der subkortikalen Demenz zählen: Verlangsamung der Verarbeitungsgeschwindigkeit (Bradyphrenie), Aufmerksamkeitsstörung, Konzentrationsstörung, Beeinträchtigungen der visuokonstruktiven Fähigkeiten und Störungen des Arbeitsgedächtnisses (Cummings, Benson 1983, Hödl 2005). Als typische psychiatrische Symptome werden bei der subkortikalen Demenz die Apathie sowie depressive Störungsbilder angeführt. Gedächtnisstörungen betreffen primär das Arbeitsgedächtnis. Dabei ist die Gedächtnissensitivität gestört, die für das kurzfristige Verarbeiten und Speichern von neuen Informationen zuständig ist. Als weiteres Charakteristikum der subkortikalen Demenz werden exekutive Dysfunktionen (siehe 1.5.2) angeführt, die sich typischerweise bei PatientInnen mit frontalen Läsionen zeigen. Die subkortikale Demenz zeigt unabhängig von der Grunderkrankung im Wesentlichen die gleichen Symptome. Typische kortikale Funktionsstörungen, wie die Aphasie und Agnosie treten bei der subkortikalen Demenz in frühen Phasen für gewöhnlich nicht in Erscheinung. Das neuropathologische Korrelat der subkortikalen Demenzen sind primär die Basalganglien, thalamische Regionen und die Leitungsbahnen, während der zerebrale Kortex weitgehend ausgespart ist (Markowitsch 1992).

Zu den charakteristischen Symptomen der kortikalen Demenz zählen die Amnesie, die Aphasie, die Agnosie, die Apraxie sowie eine Beeinträchtigung des abstrakten Denkens und des Urteilsvermögens (Markowitsch 1992). Als klassisches Beispiel der kortikalen Demenz wird der Morbus Alzheimer genannt. Im Gegensatz zur subkortikalen Demenz sind die klinischen Auffälligkeiten stark von der Lokalisation der Degeneration und daher der ätiologischen Entität abhängig. Psychiatrische Auffälligkeiten stehen eher im Hintergrund (Wolf 2006), werden jedoch häufig als

erste Anzeichen einer Demenz beschrieben (Goldenberg 2002). Auf neuropsychologischer Ebene lassen sich in zu Beginn des kognitiven Abbaus in den meisten Bereichen deutliche Unterschiede zwischen den kortikalen und subkortikalen Demenzen nachweisen. Die Dichotomisierung in kortikale und subkortikale Demenzen wurde in den letzten Jahren jedoch zunehmend in Frage gestellt (Bonelli, Cummings 2008). Stattdessen werden inzwischen Mischformen aus der subkortikalen und der subkortikalen Demenz sowie zusätzlich frontale und frontotemporale Demenzformen abgegrenzt.

Die frontalen Demenzen (z. B. bei Morbus Pick) wurden ursprünglich den kortikalen Demenzen subsumiert, werden inzwischen jedoch als dritter phänomenologischer Subtyp der Demenz betrachtet. PatientInnen mit frontalen Demenzen fallen typischerweise durch Persönlichkeitsveränderungen und exekutive Dysfunktionen, wie Planungs- und Problemlösestörungen auf, während die Gedächtnisleistungen und die Orientierung erst später in Mitleidenschaft gezogen werden (Wolf 2006). In Spätstadien der verschiedenen Demenzformen gleichen sich die Syndrome an und werden als globale Demenz manifest.

Goldenberg (2002) diskutierte die Ähnlichkeit der kognitiven Funktionsstörungen bei PatientInnen mit subkortikalen Demenzen und PatientInnen mit frontalen Läsionen und verwies dabei auf die komplexen Verbindungen zwischen dem frontalen Kortex (i. B. den präfrontalen Kortex) und den subkortikalen Strukturen (vgl. die fünf basalganglionären-thalamokortikalen Schaltkreise, siehe 1.3.4). Der gesamte präfrontale Kortex erhält Afferenzen aus dem Nucleus dorsomedialis des Thalamus, welcher aus einem „kleinzelligen“ und einem „großzelligen“ Anteil besteht. Der „kleinzellige“ Anteil projiziert zur dorsolateralen Rinde und der „großzellige“ Anteil hat Afferenzen zur orbitalen Rinde und weist außerdem einen starken Konnex zum limbischen System auf.

Brandt und Butters (1986) konnten bei HD-PatientInnen keinen Zusammenhang zwischen den kognitiven Einschränkungen und dem Ausmaß motorischer Auffälligkeiten feststellen. Es zeigte sich bei PatientInnen mit früher Erstmanifestation der HD eine stärkere Ausprägung der kognitiven Einschränkungen. Neben den charakteristischen Merkmalen einer subkortikalen Demenz wurden bei

HD-Betroffenen auch neuropsychologische Störungen, wie exekutive Dysfunktionen und Aufmerksamkeitsstörungen beschrieben, die typischerweise bei frontostriatalen Pathologien auftreten (Cummings 2003). Die Studienergebnisse zu den exekutiven Dysfunktionen bei HD-PatientInnen werden unter 1.3.9. gesondert angeführt.

Berchtold (2010) untersuchte 20 HD-PatientInnen (Krankheitsstadien 1-3) und 20 gesunde, gematchte (Alter, Geschlecht, Ausbildung) Kontrollpersonen auf ihre Sprachfunktionen, welche vor allem kortikalen Funktionen zugeschrieben werden anhand einer umfangreichen Testbatterie. Dabei zeigte sich im PatientInnenkollektiv eine signifikant schlechtere Sprachproduktion im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p < 0,01$ ) und ein reduziertes Sprachverständnis ( $p < 0,01$ ). Die Studienergebnisse sprechen somit für eine Mitbeteiligung subkortikaler Strukturen der Basalganglien an diversen Sprachfunktionen.

Die Unterschiede und Gemeinsamkeiten der subkortikalen Demenz bei PatientInnen mit HD und Morbus Parkinson wurden beispielsweise von Massman et al. (1990) untersucht. Dabei zeigten sich vergleichbare Beeinträchtigungen im Kurzzeitgedächtnis, vermehrte Intrusionsfehler und unterdurchschnittliche Wiedererkennungseleistungen. Verglichen mit ParkinsonpatientInnen profitierten HD-PatientInnen weniger durch Versuchsdurchgänge und erreichten schlechtere Ergebnisse beim freien Abruf von Informationen. Weiters wurden bei HD-PatientInnen deutlich höhere Perseverationsraten beobachtet.

In einigen Studien wurden neuropsychologische Tests zur Erfassung der demenziellen Entwicklungen von HD-PatientInnen und AlzheimerpatientInnen durchgeführt. In einer Studie von Heindel et al. (1989) wurden Testleistungen von HD-PatientInnen oder ParkinsonpatientInnen (subkortikale Demenz) mit den Testleistungen von AlzheimerpatientInnen (kortikale Demenz) verglichen. Die Untersuchungsinstrumente waren eine motorische Lernaufgabe („pursuit-rotor motor task“) und ein lexikalischer „Priming“-Test. Bei den HD-PatientInnen wurden unterdurchschnittliche Ergebnisse in der motorischen, nicht aber der lexikalischen Aufgabe beobachtet, während sich bei den AlzheimerpatientInnen die umgekehrte Problematik zeigte. Bei PatientInnen mit subkortikalen Demenzen werden meist

schon in frühen Krankheitsstadien typische motorische Störungen beobachtet (Hyperkinesien bei HD, Rigor, Tremor und Akinese bei Morbus Parkinson).

Heindel et al. (1990) verglichen in einer weiteren Untersuchung neuropsychologische Testergebnisse von HD-PatientInnen mit AlzheimerpatientInnen hinsichtlich ihrer Leistung in einer Bild-Priming-Aufgabe und einer sogenannten „Cued recall“-Aufgabe. Fragmentarisch dargestellte Bilder mussten demzufolge entweder unter einer Standard-Priming-Bedingung („... was Ihnen einfällt“) oder unter der „Cued recall“-Bedingung („... was Sie vorher schon gesehen haben“) wiedererkannt werden. HD-PatientInnen erzielten verglichen mit gesunden Kontrollpersonen unter Priming-Bedingungen recht gute Ergebnisse, erreichten jedoch unter der „Cued Recall“-Bedingung signifikant schlechtere Resultate. AlzheimerpatientInnen erbrachten hingegen in beiden Durchgängen gleichermaßen unterdurchschnittliche Leistungen. Die AutorInnen sehen die primäre Störung bei HD-PatientInnen in ihrer Unfähigkeit, systematisch Abrufstrategien zu initiieren. Da HD-PatientInnen von „Priming“-Bedingungen durchaus profitieren konnten, stellen die AutorInnen die vereinfachte Zuschreibung, dass bei subkortikalen Demenzen vordergründig der nichtdeklarative und bei kortikalen vor allem der deklarative Gedächtnisbereich beeinträchtigt ist, in Frage (Heindel et al 1990).

Hodges, Salmon und Butters (1990) verglichen ebenfalls AlzheimerpatientInnen mit HD-PatientInnen hinsichtlich ihrer Leistung in semantischen und episodischen Gedächtnisaufgaben. Während die AlzheimerpatientInnen auf der episodischen Gedächtnisebene Beeinträchtigungen zeigten, wurden bei HD-PatientInnen wiederum häufiger Abrufstörungen beschrieben. In mehreren Studien zeigte, dass bei HD-PatientInnen die Leistung des Wiedererkennens weniger beeinträchtigt ist als das freie Erinnern (Markowitsch 1992).

## 1.1.10 Klinische Varianten

### 1.1.10.1 Juvenile Form

Juvenile Formen betreffen etwa zehn Prozent der HD-PatientInnen und werden durch einen Krankheitsbeginn vor dem 20. Lebensjahr definiert. Die Wahrscheinlichkeit vor dem zehnten Lebensjahr zu erkranken, liegt bei weniger als zwei Prozent (Rasmussen et al. 2000). Von der „*Huntington Disease Collaborative Research Group*“ wurde 1993 ein Fallbericht über den jüngsten HD-Patienten publiziert, der gerade einmal zwei Jahre alt war. Kinder und Jugendliche mit HD werden leider oft mit Fehldiagnosen, wie z. B. der katatonen Schizophrenie konfrontiert, bevor die HD erkannt wird. Die hohe Variabilität des Erkrankungsbeginns innerhalb einer Familie stellt eine zusätzliche diagnostische Unsicherheit dar (Woldag et al 1997).

In der Literatur ist die Tatsache, dass es innerhalb der erkrankten Familien eine starke Korrelation zwischen dem Erkrankungsalter des betroffenen Elternteils und dem der Nachkommen gibt, gut dokumentiert. Es zeigt sich, dass es Änderungen und dabei auch deutliche Vorverlegungen des Erkrankungsbeginns speziell bei paternaler Übertragung des mutierten Gens gibt. Bei Vererbung der Genmutation durch den Vater wird bekanntlich häufiger das Phänomen der Antizipation beobachtet (Priller, Meierkord 2002).

Juvenile Formen der HD treten charakteristischerweise bei PatientInnen mit den längsten CAG-Wiederholungen auf (Telenius et al. 1993). Die längste Repeatanzahl, die bei einem Patienten der juvenilen Form beschrieben wurde, lag bei circa 250 (Nance et al. 1999).

Je früher die Erstmanifestation der juvenilen HD-Form erfolgt, desto rascher progredient und letal verläuft die Erkrankung. In der Frühphase der Erkrankung zeigen sich bei den betroffenen Kindern oder Jugendlichen nur selten motorische Störungen. Sie fallen meist durch eine Verschlechterung der schulischen Leistungen, Konzentrationsschwächen und Verhaltensstörungen auf. Bewegungsstörungen treten in der Regel erst nach mehreren Jahren auf. In Spätstadien werden bei jungen PatientInnen häufig epileptische Anfälle beschrieben (Woldag 1997).

### **1.1.10.2 Westphal-Variante (rigider Subtyp)**

1883 beschrieb *C. Westphal* den Fall eines 18-jährigen Mannes, der aus einer HD-Familie stammte und zunehmend unter rigiden Bewegungsabläufen litt. PatientInnen, die unter der *Westphal-Variante* der HD leiden, erkranken meist zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr und weisen häufig eine längere CAG-Wiederholungsrate auf als HD-PatientInnen vom klassischen Typ. Über 50-jährige Betroffene mit einer Erstmanifestation der Westphal-Variante bilden die Ausnahme. Insgesamt wird die Anzahl der adulten HD-Betroffenen mit der Westphal-Variante auf circa zehn Prozent geschätzt (Kremer 2000).

Anger (1974) beschrieb den Fall eines 44-jährigen Mannes, der an einer hypokinetischen, rigiden Verlaufsform der HD litt und bei dem post mortem neuropathologische Untersuchungen vorgenommen wurden. Die Schädigungen unterschieden sich von den typischen choreatischen Verlaufsformen durch eine stärkere Schädigung des Nucleus dentatus und eine geringere Schädigung der Substantia nigra. Die Besonderheit dieses Falles lag jedoch darin, dass die Tochter des Patienten im Alter von nur sieben Jahren an einer sehr rasch progredienten hyperkinetischen Erkrankung, vermutlich einer juvenilen Form der HD, starb.

### **1.1.10.3 Erkrankung im späten Alter**

Bei 25 Prozent der Betroffenen treten die ersten klinischen Symptome erst nach dem 50. Lebensjahr auf. Verglichen mit den anderen HD-Formen sind die erst im fortgeschrittenen Alter einsetzenden Krankheitsverläufe eher mild und weniger rasch progredient. HD-PatientInnen, bei denen die Erstmanifestation erst im fortgeschrittenen Alter erfolgt, weisen häufig eine CAG-Wiederholungsrate von unter 40, aber auch bis zu 48 Repeats auf (Kremer 2000). Im Vordergrund stehen motorische Störungen, Gangstörungen und Dysphagie, während sich kognitive Einbußen und psychiatrische Auffälligkeiten seltener bzw. in geringerer Ausprägung zeigen (Myers et al. 1985).

In einer Untersuchung von Falush et al. (2001) wurde berichtet, dass bei vielen PatientInnen, die erst nach dem 50. Lebensjahr erkrankten, keine Familien-

anamnesen existierten und oft unklar war, welches Elternteil das mutierte Gen vererbt hatte. Die AutorInnen vermuteten, dass die CAG-Wiederholungsrate in den vorangegangenen Generationen zwischen 30 und 35 lag und eine Antizipation in nachfolgenden Generationen eine milde Form der HD mit der Erstmanifestation im hohen Alter bewirkt hatte.

#### **1.1.10.4 Mentale und psychiatrische Einzelmanifestationen**

Da bei dieser Form der HD motorische Auffälligkeiten weitgehend fehlen, erfolgt die korrekte Diagnosestellung häufig über langwierige Umwege und zahlreiche Fehldiagnosen. Affektive Störungen, Persönlichkeitsveränderungen und Störungen des Sozialverhaltens können den typischen Bewegungsstörungen um Jahre vorausgehen (Kremer 2002).

Psychiatrische Manifestationen treten in allen Krankheitsstadien der HD auf und können in ihrer Art, dem Auftreten und dem Schweregrad sehr heterogen imponieren. Die CAG-Wiederholungsrate lässt in Bezug auf die psychische Stabilität/Labilität keine Prognosen zu und dürfte bei dieser Variante der HD eher von sekundärer Bedeutung sein (Weigell-Weber 1996). Für die Entwicklung einzelner psychiatrischer Symptome scheinen psychosoziale Faktoren, vorangegangene „life events“ und unter Umständen zusätzliche genetische Faktoren eine wesentliche Rolle zu spielen. Die motorischen und kognitiven Beeinträchtigungen bei HD-PatientInnen werden hingegen vom Lebensstil und der psychosozialen Einbettung des Betroffenen weniger stark beeinflusst (Kremer 2002).

#### **1.1.11 Diagnostik**

Diagnostisch wegweisend sind eine positive Familienanamnese und klinische Auffälligkeiten aus einem der drei beschriebenen Symptombereiche (siehe 1.1.9). Es werden eine Reihe an Differentialdiagnosen der HD angeführt, die in die Gruppen der hereditären und der nicht-hereditären, choreatiformen Bewegungsstörungen eingeteilt werden können. Zu den hereditären Differentialdiagnosen zählen u. a. die Choreaakanthozytose, die benigne Chorea, die dentatorubropallidolusiane Atrophie (DRPLA), die paroxysmalen Hyper- oder Dyskinesien und die autosomal-dominant

vererbte spinocerebelläre Ataxien (SCA). Differentialdiagnostisch werden bei den nicht-hereditären choreatiformen Bewegungsstörungen medikamenteninduzierte (z. B. bei Einnahme von Antikonvulsiva, Neuroleptika, orale Kontrazeptiva), schwangerschaftsbedingte, infektiöse (z. B. Chorea minor Sydenham), immunologische und metabolische Ursachen in Betracht gezogen (Kremer 2002). Die Liste der Differentialdiagnosen lässt sich lange fortsetzen, hat jedoch seit der Möglichkeit der molekulargenetischen Testung, die inzwischen auch schon pränatal über eine Chorionzottenbiopsie durchführbar ist, im klinischen Alltag an Relevanz verloren. Der molekularbiologische Nachweis einer erweiterten CAG-Repeatanzahl (> 36) sichert die Diagnose der HD (Rubinsztein et al. 1996, Ho et al. 2001).

#### **1.1.11.1 Genetische Beratung**

Die molekulargenetische Untersuchung ist für Risikopersonen (und deren Angehörige) mit einer psychisch belastenden Lebensphase verbunden und erfordert eine engmaschige begleitende psychologische oder psychotherapeutische Betreuung (Evers-Kiebooms et al. 2002).

*„Es ist ungemein schwierig, wenn nicht unmöglich, den doppeldeutigen Zustand des fünfzigprozentigen Risikos im Bewusstsein aufrechtzuerhalten. In der Praxis übersetzt man das fünfzig zu fünfzig in die hundertprozentige Gewissheit, dass man die Krankheit entweder bekommen kann oder nicht...“* (Nancy Wexler über das „Genetische russische Roulette“, in: A. Wexler 2002)

Die „*International Huntington Association*“ (IHA), ist die internationale Selbsthilfegruppenorganisation für HD-PatientInnen, Risikopersonen und Angehörige und entwickelte gemeinsam mit der „*World Federation of Neurology*“ eigene Richtlinien, die besagen, dass gewisse Kriterien im Falle einer prädiktiven genetischen Testung zu erfüllen sind (Kosinski, Landwehrmeyer 2007):

- Volljährigkeit
- Freiwillige Testung
- Umfassende Aufklärung

- Beratung und Beurteilung durch einen Humangenetiker/eine Humangenetikerin, einen Neurologen/eine Neurologin und einen Psychiater/eine Psychiaterin
- Begleitung durch eine Vertrauensperson in der Beratungszeit
- Mindestens ein Monat Bedenkzeit bis zur Befundmitteilung
- Übermittlung der Testung und Aufklärung in einem persönlichen Gespräch
- Psychotherapeutische Betreuung auch nach der Befundmitteilung

Auf der Homepage der IHA (<http://www.huntington-assoc.com/>) werden Erfahrungen, Informationen sowie Vor- und Nachteile einer genetischen Abklärung diskutiert. Zusätzlich werden etliche Informationsmaterialien und Literaturempfehlungen zu weiteren relevanten Themen angeboten, sowie eine internationale Adressenliste der Selbsthilfegruppen angeführt.

Die „*Deutsche Huntington Hilfe*“ (<http://www.huntington-hilfe.de/>) bietet ebenfalls einige Artikel, Verweise auf internationale Richtlinien und „Denkanstöße“ (Lohkamp 2001) zur molekulargenetischen Testung an und versenden Informationsmaterialien auf Anfrage auch am Postweg. Der Schweizer Hansjakob Müller (2005) verfasste den kompakten, aber gleichzeitig leicht verständlichen Ratgeber „*Gentests. Antworten zu Fragen aus der medizinischen Praxis*“, in dem die einzelnen Phasen einer prädiktiven genetischen Testung (Indikationsstellung, Entscheidungsfindung, Probenentnahme, Labor, Befund und Beratung) gut beschrieben werden.

Epplen und Przuntek (1998) wiesen ebenfalls auf die Dringlichkeit einer genetischen Beratung bei Risikopersonen hin und führten als Begründung dafür mehrere Problemfaktoren der prädiktiven Testung an. Durch einen Gentest kann zwar mit annähernd hundertprozentiger Sicherheit vorausgesagt werden, ob die getestete Person an HD erkranken wird, ohne jedoch zuverlässige Aussagen über den klinischen Erkrankungsbeginn, den Krankheitsverlauf und die Schwere der jeweiligen Symptome treffen zu können. Ein ethischer Konflikt ergibt sich bereits aus der Tatsache, dass keine kausal kurativen Therapieansätze trotz sicherer Gendiagnostik verfügbar sind. Ein weiterer problematischer Aspekt ergibt sich für die Angehörigen der untersuchten Person, da somit indirekte Aussagen über die Genträgerschaft weiterer Familienmitglieder thematisiert werden (Epplen, Przuntek 1998, Schaper 2001).

Ab 1989 wurde bereits in Einzelfällen eine aufwendige indirekte molekulargenetische Testung durchgeführt. Erst mit der genauen Lokalisation der Mutation im Jahre 1993 wurde der direkte prädiktive Gentest für jede Risikoperson frei zugänglich (Dose 2001). Obwohl sehr viele Risikopersonen vor Einführung des Gentests Interesse an einer solchen prädiktiven Testung bekundet hatten, ließen sich laut einer groß angelegten retrospektiven Studie, in der 1032 Risikopersonen befragt wurden, mit 24 Prozent der Befragten deutlich weniger Risikopersonen tatsächlich testen als erwartet (Maat-Kievit et al. 2000).

Tibben (2007) betonte die Wichtigkeit einer individuellen, auf die Bedürfnisse der Testperson abgestimmten Beratung für die Entscheidung, eine prädiktive Testung durchführen zu lassen oder gegebenenfalls doch darauf zu verzichten. Tibben beschrieb bei Risikopersonen mit einem positiv bestätigten Testergebnis häufig auftretende Anpassungsstörungen, die sich zum Teil um den Zeitraum der molekulargenetischen Testung, aber auch erst Jahre danach beim Auftreten von Erstsymptomen manifestierten. Der Autor berichtete weiters von Risikopersonen, die erwartet hatten, von der Genmutation betroffen zu sein und nach einem negativen Testergebnis krisenbehaftete Phasen durchlebten.

In einer Studie von Decruyenaere et al. (1996) zeigte sich bereits Jahre zuvor, dass weder Alter oder Geschlecht noch die Art des Testergebnisses (positiv oder negativ) einen Einfluss auf die Befindlichkeit der Testperson hatte. Die Klarheit, selbst nicht an HD zu erkranken, wirkt demnach bei vielen nicht entlastend, sondern ruft bei den Betroffenen eine sogenannte Überlebensschuld und/oder das Gefühl, nicht mehr zur Familie dazuzugehören, hervor (Hilgers 2007).

Gargiulo et al. (2009) interviewten 101 Personen, die sich Jahre zuvor (MW = 3,7 Jahre) einem prädiktiven Gentest unterzogen hatten, hinsichtlich ihrer psychischen Befindlichkeit. Es zeigte sich, dass sowohl bei den asymptomatischen GenträgerInnen als auch den Personen mit negativen Gentests häufig depressive Störungen, Angst- und Anpassungsstörungen sowie Störungen des Sozialverhaltens aufgetreten waren. Die AutorInnen berichteten, dass 27 Prozent der negativ getesteten Personen die Information ihres erfreulichen Testergebnisses subjektiv nicht als psychisch entlastend erleben konnten. Die Anzahl der verübten Suizidversuche war in dieser Gruppe sogar höher als bei den asymptomatischen GenträgerInnen. Gargiulo et al. empfehlen eine dem prädiktiven Gentest begleitende psychotherapeutische

Unterstützung, die jeder Testperson, völlig unabhängig vom Testergebnis angeboten werden sollte. Tassicker (2005) beschrieb in Fallbeispielen anhand psychodynamischer Konzepte (Sigmund Freud, Melanie Klein) unbewusste Prozesse, wie Abwehrmechanismen (Identifikation, Verleugnung) und die Angst vor dem Verlassenwerden bei Risikopersonen, die sich für die prädiktive Diagnostik entschieden hatten.

#### **1.1.11.2 Die molekulargenetische Untersuchung**

Die molekulargenetische Untersuchung setzt eine begleitende genetische Beratung voraus. Als Untersuchungsmaterial wird eine venöse Blutprobe (10 ml) verwendet. Über eine Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR) und eine anschließende Polyacrylamidgel-Elektrophorese werden die CAG-Repeats aus der DNA isoliert und die Anzahl der CAG-Basentriplets ermittelt. Die Messgenauigkeit dieser molekulargenetischen Untersuchung wird mit  $\pm 1$  Basentriplett angegeben (Margolis, Ross 2003).

#### **1.1.12 Therapie**

##### **1.1.12.1 Pharmakologische Therapien**

Bisher existiert keine kausal kurative pharmakologische Therapie, die den Krankheitsausbruch sowie den progredienten Verlauf der HD verhindern kann. Es stehen lediglich zahlreiche Wirkstoffe, die zur symptomatischen Therapie bei HD eingesetzt werden, zur Verfügung. Empfehlungen zur symptomatischen Therapie beruhen auf offenen Studien, Kasuistiken und Expertenwissen (Dose 2001, Bonelli, Hofmann 2004).

Generell können drei Ansatzpunkte in der pharmakologischen Therapie der HD unterschieden werden: die Gruppen der antichoreatisch, antipsychotisch und antidepressiv wirksamen Medikamente, welche in Tabelle 4 mit Verweis auf die häufigsten Nebenwirkungen zusammengefasst werden.

**Tabelle 4:** Wirkstoffgruppen und häufig eingesetzte Substanzen (inklusive Nebenwirkungen) in der symptomatischen Therapie der HD (European Huntington’s Disease Network 2008, 64)

Class of Drug		Example Medications	Potential side effects
<b>Antichoreic main action</b>	<b>Neuroleptics and atypical anti-psychotics</b>	Haloperidol Fluphenazine Risperidone Olanzapine	drowsiness, apathy, extra-pyramidal symptoms, dystonia, akathisia (restlessness), hypotension, dizziness, headache, insomnia, constipation, dry mouth, weight gain, tardive dyskinesia
	<b>Benzodiazepines</b>	Clonazepam; Diazepam; Temazepam	sedation, ataxia, apathy, withdrawal seizures, fatigue
	<b>Dopamine Depleting Agent</b>	Tetrabenazine	hypotension, drowsiness, depression, gastrointestinal disturbance, extra-pyramidal symptoms
<b>Antipsychotic main action</b>		Olanzapine	drowsiness, apathy, akathisia (restlessness), hypotension
		Haloperidol	drowsiness, apathy, extra-pyramidal symptoms, dystonia, akathisia, hypotension, constipation, dry mouth, weight gain, tardive dyskinesia
		Risperidone	Sleep disturbance, agitation, anxiety, restlessness, headache
		Fluphenazine	sedation, extra-pyramidal symptoms, dystonia, akathisia, hypotension, constipation, dry mouth, weight gain
<b>Antidepressant main action</b>	<b>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</b>	Fluoxetine; Sertraline; Paroxetine	insomnia, diarrhoea, gastro-intestinal upset, restlessness, weight loss, dry mouth, anxiety, headache
	<b>Tricyclics</b>	Nortriptyline, Amatryptiline	dry mouth, blurred vision, constipation, hypotension, tachycardia, sedation, nausea

In der medikamentösen Therapie der depressiven Erkrankungen und Angststörungen werden bei HD-PatientInnen vor allem Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRIs) verwendet. Es kommen aber auch trizyklische Antidepressiva und neuere

Substanzen, wie der Selektive Dopamin- und Noradrenalin-Reuptake Inhibitor (NDRI) Bupropion oder Venlafaxin sowie Nefazodon aus der Gruppe der SNRIs (Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren) zum Einsatz (Rosenblatt, Leroi 2000).

Zur Verminderung der Hyperkinesien werden primär klassische Neuroleptika (z. B. Haloperidol) und atypische Neuroleptika (z. B. Olanzapin), in einigen Fällen auch Benzodiazepine (z. B. Diazepam) sowie die seit 2010 in Österreich für HD zugelassene Substanz Tetrabenazin („dopamine-depleting-agents“) verabreicht (Bonelli, Wenning 2006). Die neuroleptische Behandlung bei HD-PatientInnen mit psychotischen Episoden gestaltet sich häufig problematisch, da unter einer neuroleptischen Therapie vor allem in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung eine zum Teil deutliche Verschlechterung der motorischen Symptomatik beobachtet wird (Rosenblatt, Leroi 2000).

Es wurden sowohl im Tierversuch als auch in zahlreichen multizentrischen klinischen Studien die Wirkung von Substanzen untersucht, die als Neuroprotektiva den Krankheitsausbruch verhindern bzw. die Krankheitsprogression verlangsamen sollen. Als potenziell wirksam werden u. a. folgende Wirkstoffe in der Praxis eingesetzt: der NMDA-Rezeptor-Antagonist Memantin (Beister et al. 2004), das Antibiotikum Minocyclin (Bonelli et al. 2004), das Antioxidans Coenzym Q (Young et al. 2007) und der Glutamatantagonist Riluzol (Landwehrmeyer et al. 2007) (zitiert nach Ullah 2008).

#### **1.1.12.2 Nichtmedikamentöse Therapien**

HD-PatientInnen, Angehörige, ÄrztInnen und TherapeutInnen berichten von erfolgreichen interdisziplinären nichtpharmakologischen Therapiemöglichkeiten und empfehlen daher supplementär zur pharmakologischen Behandlung der HD einen multimodalen therapeutischen Ansatz (Lange 2002).

Als wichtige Grundregel für alle Therapieformen gilt, dass die Fähigkeiten des/der Betroffenen optimiert werden müssen, wobei der Schwerpunkt auf der Nutzung noch vorhandener Fähigkeiten und Aktivierung alternativer Geschicklichkeit liegt.

In einer Studie von Zinzi et al. (2007) zeigte sich, dass PatientInnen, die zu einer medikamentösen Behandlung supportiv verschiedene nichtmedikamentöse Therapien in Anspruch nahmen, ihre Lebensqualität sowie die vorhandenen Fähigkeiten in jeder Krankheitsphase fördern und unterstützen konnten.

Ein interdisziplinärer Ansatz folgender Therapieformen zielt somit auf eine Erhaltung bzw. Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität ab und sollte den Patienten/die Patientin in seinem/ihrer Selbstbewusstsein sowie der Selbstständigkeit stärken (Müller 2007, Brückner 2010):

1. die Logopädie
2. die Physiotherapie
3. die Ergotherapie
4. die Psychotherapie
5. diverse Entspannungstechniken (PMR, Autogenes Training, Atemübungen)
6. das Hirnleistungstraining/die neuropsychologische Therapie
7. die diätologische Beratung
8. die Selbsthilfegruppe

ad 1) Ein logopädisches Training wird bereits beim Auftreten von leichten Sprechstörungen empfohlen um die Verständlichkeit der Betroffenen möglichst lange aufrecht zu erhalten. Wesentliche Bestandteile der Therapie, die allgemein auf eine Erhaltung der Kommunikationsfähigkeit abzielt, sind dabei spezielle Artikulationsübungen und die Optimierung des Gebrauchs von Atmung und Stimme bei einer optimalen Sprechgeschwindigkeit. Ein weiterer, mindestens genauso wichtiger Aspekt in der logopädischen Arbeit mit HD-Betroffenen ist das Schlucktraining, in dem Übungen für einen kontrollierten Schluckvorgang angeboten werden und der Fokus auf ein möglichst störungsfreies, ruhiges Setting während der Nahrungsaufnahme gelegt wird. Schluckstörungen stellen aufgrund der Aspirationsgefahr eine lebensgefährliche Beeinträchtigung dar (siehe 1.1.9). Besonders bewährt hat sich bei Betroffenen der Einsatz einer fazio-oralen-Trakt-Therapie (FOT) (Lange 2002).

ad 2) Die Physiotherapie bietet HD-PatientInnen eine Vielzahl von aktiven wie auch passiven Behandlungsmöglichkeiten, die dem Erhalt wichtiger Funktionen und

Fähigkeiten dienen. Zum physiotherapeutischen Repertoire zählen je nach Krankheitsprogredienz unter Berücksichtigung der individuellen Bedürfnisse: die Optimierung des Gang- und Standbildes, der Schritttechnik sowie der Körperhaltung, das Erlernen von Falltechniken, Atemübungen zum Training der Lungenfunktion, das Erlernen von Entspannungstechniken, Übungen verschiedener motorischer Fähigkeiten, Verbesserung der Ausdauer und Körperwahrnehmung durch aktives Training, sowie Massagen oder Bäder zur Entspannung (Lange 2002, Brückner 2010).

ad 3) In der Ergotherapie wird bei HD-PatientInnen in allen Krankheitsstadien v. a. mit ADL-(Activities of Daily Living)Übungen gearbeitet, wobei Fähigkeiten wie Ausdauer, Konzentration, Zeiteinteilung, Gleichgewicht, die Kontrolle des Kopfes, Augen-Hand-Koordination sowie die Grob- und Feinmotorik (z. B. Schreiben) geschult werden. Bei PatientInnen in fortgeschrittenen Krankheitsstadien informieren und unterstützen ErgotherapeutInnen die Therapie mit diversen Hilfsmitteln (Anziehhilfen, Rollatoren etc.), die den Betroffenen eine möglichst lange Selbstständigkeit und Unabhängigkeit ermöglichen sollen. Die exekutiven Funktionen sind bereits bei einfachen alltäglichen Verrichtungen, wie dem sich An- und Ausziehen oder dem Einkaufen von Lebensmitteln gefordert und werden bei komplexeren alltäglichen Aufgaben stetig trainiert (Müller 2007, Brückner 2010).

ad 4) Eine begleitende Psychotherapie kann bei HD-Betroffenen, Risikopersonen sowie Angehörigen v. a. in schwierigen, konfliktbeladenen Lebensphasen entlastend und unterstützend wirken. Dabei werden krankheitsspezifische Themen, wie Krankheitsbewältigung, Umgang mit erkrankten Angehörigen, Diskriminierung in der Gesellschaft, Kinderwunsch, Familienplanung etc., und individuelle nicht krankheitsbedingte Themen im Rahmen einer Einzel- und/oder Familientherapie bearbeitet. Verschiedene therapeutische Schulen mit ihren unterschiedlichen Weltbildern zielen allesamt auf eine Verbesserung bzw. Erhaltung der Lebensqualität des/der HD-Betroffenen und dessen/deren Angehörigen ab.

ad 5) Es bewährten sich bei HD-PatientInnen und Angehörigen viele verschiedene Entspannungstechniken, wie der regelmäßige Einsatz von Autogenem Training oder der Progressiven Muskelentspannung nach E. Jacobson (PMR) und dem gezielten Einsatz von Atemtechniken (Lange 2002, Müller 2007, Brückner 2010).

ad 6) Ein effektives Hirnleistungstraining zielt auf die Stärkung der kognitiven Funktionen, insbesondere der Gedächtnisleistungen, den Aufbau der Konzentration und Aufmerksamkeit, sowie die Verbesserung der Auffassung und der Konzeptbildung ab. Nach einer ausführlichen neuropsychologischen Diagnostik der geistigen Fähigkeiten wird mit dem Betroffenen ein individueller Therapieplan erstellt, der sich zum Teil aus computerunterstützten Verfahren, konventionellen Arbeitsblättern, aber auch aus einfachen Lernprogrammen und spielerischen Aktivitäten (Kreuzworträtsel, Kartenspiele) zusammensetzt. Ein solches neuropsychologisches Trainingsprogramm wird zur Verbesserung bzw. möglichst langen Erhaltung folgender Fähigkeiten eingesetzt: kognitive Flexibilität, Verbesserung der Orientierung in allen Qualitäten, Aufmerksamkeit, Konzentration, Merkfähigkeit, Gedächtnis oder Lese-Sinnverständnis, exekutive Funktionen sowie persönliche und häusliche Selbstständigkeit (Lange 2002, Müller 2007, Brückner 2010).

Ad 7) HD-PatientInnen weisen aufgrund ihrer hyperkinetischen Störungen einen erhöhten Grundumsatz auf. Daher ist besonders auf eine hochkalorische, möglichst ausgewogene, ballaststoff- und vitaminreiche Ernährung bei ausreichender Flüssigkeitszufuhr zu achten. Die *Deutsche Huntington-Hilfe* bietet auf ihrer Homepage (<http://www.huntington-hilfe.de>) die Möglichkeit wertvolle Informationen über Möglichkeiten der Ernährung und Diät bei HD-Betroffenen kostenlos als Internetdokument herunterzuladen bzw. in einer etwas umfangreicheren Form zu einem geringen Kostenbeitrag als Broschüre zu erwerben. DiätassistentInnen informieren über Möglichkeiten der Speisenzubereitung, einer ausgewogenen, hochkalorischen Diät (je nach Bedarf auch inklusive diverser Nahrungsmittelergänzungsprodukte) und können im Falle von Ernährungsschwierigkeiten auch in fortgeschrittenen Krankheitsstadien zu Rate gezogen werden. Ein leichtes Übergewicht soll sich bei den Betroffenen sowohl auf die Prognose als auch auf die Bewegungsstörung positiv auswirken (Lange 2002).

Dem häufigen Verlangen nach Süßem könne ruhig nachgegeben werden. Allgemein ist bei HD-PatientInnen mit Schluckstörungen aufgrund der daraus resultierenden Aspirationsgefahr auf die Speisenauswahl und Nahrungsmittelverabreichung (möglichst breiige Konsistenz) zu achten (Berlit 2005).

H. W. Lange (2008) empfiehlt die regelmäßige Zufuhr einiger Vitamine und Spurenelemente zur neuroprotektiven Therapie bei HD-PatientInnen:

Vitamin E (1 x 200 I.E./d), Vitamin C retard (1 x 1g/d), Beta-Carotin (6 mg/d), Coenzym Q 10 in Nano-Präparation (3 x 100 mg/d), Kreatin (4 x 5 g/d, 6 x/Woche) und Lachsölkapseln (3 x 2 g, mit 18 % Eicosapentaensäure). Er beruft sich dabei auf die nachgewiesene Wirksamkeit dieser Substanzen in randomisierten, placebo-kontrollierten Doppelblindstudien (Mindestdauer: 12 Monate), in denen jeweils eine Verbesserung der klinischen Symptome (motorisch, neuropsychologisch oder neurologisch) beschrieben wurde. Die neuroprotektive Wirksamkeit dieser und weiterer Stoffe wird in der Literatur jedoch kontrovers diskutiert.

ad 8) Selbsthilfegruppen dienen den Betroffenen, Angehörigen als auch Risikopersonen primär dem Erfahrungs- und Informationsaustausch sowie der gegenseitigen emotionalen Unterstützung und Förderung des Gemeinschaftsgefühls. Einige Selbsthilfegruppen laden zu den Gruppentreffen gelegentlich ÄrztInnen, PsychologInnen oder TherapeutInnen ein, die kurze Vorträge halten und/oder ihre Erfahrungen mit den Anwesenden teilen.

Weitere Informationen zu therapeutischen Möglichkeiten, Selbsthilfegruppen u. v. m. liefert die Deutsche Huntington-Hilfe unter <http://www.huntington-hilfe.de>.

## 1.2 Die Neuropsychologie

### 1.2.1 Einführung und Ansätze

Die Neuropsychologie ist eine wissenschaftliche Disziplin, die sich mit den zentralnervösen Grundlagen des menschlichen Verhaltens und Empfindens beschäftigt. Die Forschungsmethoden entstammen einerseits der klassischen Psychologie und andererseits den medizinischen Disziplinen der Neurologie, Neuroanatomie und Neurophysiologie. Historisch hat sich die Neuropsychologie aus der klassischen Hirnpathologie mit ihrer Lehre der „Werkzeugstörungen“ (Aphasien, Apraxien und Agnosien) entwickelt und wurde im Lauf der Zeit zunehmend von psychologischen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden geprägt. Alle neuropsychologischen Forschungsmethoden zielen dabei auf die Aufklärung der Zusammenhänge zwischen beobachtbarem Verhalten und dessen anatomischen, physiologischen und biochemischen zerebralen Grundlagen ab, bedienen sich jedoch unterschiedlicher methodischer Vorgehensweisen (Sturm, Hartje 2006).

Beaumont (1987) differenziert bei der Neuropsychologie drei grundlegende Ansätze:

- *Allgemeine und experimentelle Neuropsychologie:* Dabei werden an meist gesunden Personen Spontanaktivitäten des Gehirns bzw. die Reaktionen auf verschiedenste Reizsituationen untersucht sowie zusammengefasst. Daraus können wiederum hirnorganisch begründete Modellvorstellungen über das Erleben und Verhalten abgeleitet werden.
- *Vergleichende Verhaltensforschung:* Sie basiert auf der tierexperimentellen Forschung, in welcher unter streng kontrollierten Bedingungen direkte Eingriffe an beliebigen Stellen des Gehirns des Versuchstiers vorgenommen werden um Verhaltensänderungen beobachten zu können.
- *Klinische Neuropsychologie:* Hier werden Verhaltensabweichungen und Verhaltensänderungen des Gehirns untersucht, welche entweder durch angeborene Fehlbildungen oder erworbene Hirnschädigungen verursacht wurden (Sturm, Hartje 2006).

Neuropsychologische Erklärungsmodelle basieren auf einer wechselseitigen Verursachung und Beeinflussung physiologischer und psychologischer Prozesse. Daraus folgt, dass auch das subjektive Erleben eines Individuums automatisch an Bedeutung gewinnt und wissenschaftlich betrachtet wird (Herran Hof 2007).

Philosophische Fragen, welche die bis in die Antike reichenden Leib-Seele-Theorien behandeln, sind ebenso Gegenstand der modernen Neuropsychologie. Diese eröffnen einen multidisziplinären Diskurs, in dem Wissenschaftler zahlreicher Disziplinen (klinische Psychologie, Tiefenpsychologische Psychologie, Psychotherapie, Philosophie, Neuropsychologie, Psychiatrie, Neuroradiologie, Neurochirurgie etc.) eingebunden sind.

## **1.2.2 Die klinische Neuropsychologie**

Die klinische Neuropsychologie verwendet als wissenschaftliches Anwendungsfach die gewonnenen Ergebnisse zusammen mit den Erkenntnissen und Methoden der allgemeinen sowie der klinischen Psychologie bei der Diagnostik von PatientInnen mit Hirnfunktionsstörungen (angeboren oder erworben) und bei der neuropsychologisch fundierten Therapie dieser Störungen. Die Hauptaufgaben klinischer NeuropsychologInnen liegen daher in der Diagnostik und der Therapie neuropsychologischer Funktionsstörungen bei hirngeschädigten PatientInnen (ebd., Dick et al. 1995). Daher sollten klinische NeuropsychologInnen bzw. neuropsychologisch tätige ÄrztInnen über grundlegende Kenntnisse der psychologischen Testtheorie sowie der funktionellen Neuroanatomie verfügen.

### **1.2.2.1 Neuropsychologische Diagnostik**

Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts wurde neuropsychologische Diagnostik vor allem mittels umfangreicher Testbatterien an neurologischen und psychiatrischen PatientInnen durchgeführt um festzustellen, ob Läsionen des Gehirns für die jeweilige Symptomatik verantwortlich waren. Seit der Einführung der zerebralen Computertomographie (CT) und der Entwicklung weiterer neuroradiologischer Verfahren (MRT, PET etc.) haben sich die Aufgaben und Anforderungen an NeuropsychologInnen verändert. Die Objektivierung und Beschreibung kognitiver

und affektiver Funktionsstörungen als Folge von Hirnschädigungen gilt nach wie vor als das primäre Ziel der neuropsychologischen Diagnostik. Die diagnostischen Aufgabenbereiche umfassen heutzutage die Beschreibung des aktuellen kognitiven und affektiven Zustands, Verlaufsuntersuchungen, gutachterliche Stellungnahmen, Rehabilitationsplanungen sowie die Aufdeckung von Funktionsstörungen bei morphologisch noch nicht nachweisbaren Hirnschädigungen, wie z. B. das Erkennen von Anfangsstadien demenzieller Erkrankungen (Sturm, Hartje 2006).

Die sorgfältige Beobachtung des Verhaltens der Testperson ist ein wichtiger Faktor in der neuropsychologischen Diagnostik und liefert dem Untersucher/der Untersucherin zahlreiche qualitative Informationen, die differentialdiagnostisch genutzt werden können. Goldenberg (2002) weist auf die komplexen Anforderungen der Verhaltensbeobachtung hin, da verbale Äußerungen sowie emotionale Reaktionen der Testperson auf die Wahrnehmung einer Behinderung neben weiteren Verhaltensmustern zur neuropsychologischen Diagnostik berücksichtigt werden müssten. Goldenberg empfiehlt daher eine hypothesengelenkte Verhaltensbeobachtung, die sich je nach klinischer Symptomatik an spezifische Verhaltensweisen und Leistungen zur Prüfung der hypothetischen Annahmen und Vorhersagen richtet.

Sturm und Hartje (2006) geben einen Leitfaden für ein strukturiertes Vorgehen für die Planung und Durchführung einer neuropsychologischen Untersuchung vor, betonen jedoch die Notwendigkeit der individuellen Modifikation der jeweils spezifischen Fragestellung:

- *Vorbefunde:* Arztbriefe, psychologische Gutachten, neuroradiologische und neurophysiologische Befunde
- *Fragestellung:* durch die zuweisende Person, Institution
- *Erfassung von Faktoren, die die Testdurchführung oder die Testergebnisse beeinflussen:* Medikationen (v. a. sedierend, stimulierend), Sehstörungen, Hörstörungen, Sprachstörungen, motorische Störungen
- *Anamnese und Exploration:* sämtliche Informationen inklusive Selbsteinschätzung von Funktionsbeeinträchtigungen, subjektive Beschwerden, biopsychosoziale Anamnese und eventuell Fremdanamnese

- *Planung und Durchführung der neuropsychologischen Untersuchung:*  
Auswahl geeigneter neuropsychologischer Tests je nach Arbeitshypothese zur Erfassung der relevanten kognitiven und affektiven Funktionsbereiche
- *Verhaltensbeobachtung:* störungsbezogene Verhaltensweisen (z. B. Distanzlosigkeit, Perseverationen, Ermüdungserscheinungen), Strategien und Umgangsweisen mit dem Testmaterial (u. a. vorschnelles Beginnen, Ablenkbarkeit, Ergebnisverfälschungstendenzen), affektive Reaktionen während der Testung (z. B. Weinen, unangepasstes Verhalten, Aggressivität und Bagatellisierungstendenzen)
- *Aggravation und Simulation bei der neuropsychologischen Diagnostik:*  
bewusstes oder unbewusstes Vortäuschen von Beeinträchtigungen bzw. eine verstärkte Darstellung der Symptomatik, z. B. bei Ansuchen um frühzeitige Berentung oder bei Schadensersatzverfahren nach Unfällen
- *Analyse und Interpretation der Untersuchungsergebnisse:* Überprüfung der Ergebnisse auf Widersprüche, sowie Kongruenzen zu den vorerfassten Daten unter Berücksichtigung der Verhaltensbeobachtungen
- *Ergebnisdokumentation in Befundberichten oder Gutachten:* Dokumentation und Interpretation der Untersuchungsergebnisse inklusive Festlegung zur Vorgehensweise der neuropsychologischen Therapie  
(Laufer, Glodowski 2000)

Wie bereits soeben im Leitfaden für ein adäquates diagnostisches Vorgehen (Sturm, Hartje 2006) erwähnt wurde, ist es die Pflicht des Untersuchers/der Untersucherin unter Berücksichtigung der zuweisenden Fragestellung zuerst sämtliche Informationen aus der Krankengeschichte, Vorbefunde aus vorangegangenen Untersuchungen zu sammeln und in der Exploration sowie Anamnese (u. a. Fremdanamnese durch eine oder mehrere Bezugspersonen) eine Erfassung der bestehenden Symptomatik, der Problem- und Symptomschilderung vorzunehmen. Bevor der Untersucher/die Untersucherin eine neuropsychologische Testung mit den individuell ausgewählten Testinstrumenten beginnen darf, muss der Patient/die Patientin über den Zweck der neuropsychologischen Diagnostik ausreichend informiert und sein/ihr Einverständnis eingeholt sowie schriftlich dokumentiert werden (= informed consent). Weiters sollte vor Beginn der Testung ein möglichst angenehmes Setting (freundliche Atmosphäre, angenehm beleuchteter und

störungsarmer Raum) sowie eine positive Qualität der Beziehung zwischen PatientIn und UntersucherIn geschaffen werden (Sturm, Hartje 2006, Jank 2006, Herranhof 2007).

### **1.2.2.2 Neuropsychologische Rehabilitation**

An dieser Stelle soll der Vollständigkeit halber kurz auf die möglichen und notwendigen therapeutischen Maßnahmen in der klinischen Neuropsychologie eingegangen werden. Wie allgemein in der Rehabilitation lassen sich nach Goldenberg (2002) vier Mechanismen der neuropsychologischen Rehabilitation unterscheiden:

1. *Restitution*: Wiederherstellung der durch die Hirnschädigung verlorenen psychischen Funktion
2. *Kompensation*: Übernahme eines irreversiblen Funktionsausfalls durch andere psychische Funktionen
3. *Substitution*: Eine beeinträchtigte Leistung wird auf der Ebene der Wechselwirkung von Umwelt und Verhalten durch äußere Hilfsmittel gestärkt oder ersetzt
4. *Adaptation*: Anpassung der sozialen Situation an die persistierenden Einschränkungen

Klinische NeuropsychologInnen sollten alle KlientInnen/PatientInnen in ihrem biopsychosozialen Kontext betrachten und infolgedessen die Testergebnisse unter Berücksichtigung der familiären, psychosozialen und beruflichen Situation beurteilen, da diese die Wahl der Therapiemaßnahmen sowie in weitere Folge den Therapieerfolg erheblich beeinflussen. So zählen auch sozialpsychologische und familientherapeutische Ansätze und Aktivitäten zu den Hauptaufgaben eines klinischen Neuropsychologen/einer klinischen Neuropsychologin und sind integrale Bestandteile der neuropsychologischen Rehabilitation. Eine effiziente therapeutische Behandlung setzt eine enge inter- und transdisziplinäre Kooperation mit anderen Berufsgruppen, wie LogopädInnen, ErgotherapeutInnen und PhysiotherapeutInnen voraus. In den letzten Jahrzehnten werden je nach Indikation zunehmend spezielle computerunterstützte Lern- und Übungsprogramme eingesetzt, deren Wirksamkeit zu

einem großen Teil in kontrollierten Studien nachgewiesen wurde (Jank 2006, Sturm, Hartje 2006).

Jauch (2007) verfasste eine sehr umfangreiche Diplomarbeit, in der er mehrere computergestützte Therapieprogramme zur Verbesserung der exekutiven Funktionen miteinander verglich und eine Evaluationsstudie des Softwareprogramms EF-1 (exekutive Funktionen) durchführte. Jauch schlussfolgerte, dass eine computergestützte Therapie bei PatientInnen mit Störungen der exekutiven Funktionen eine sinnvolle Ergänzung zu einer konventionellen Therapie darstellt, diese jedoch nicht ersetzen könne.

## **1.3 Die exekutiven Funktionen**

### **1.3.1 Überblick**

Zunächst wird in der vorliegenden Arbeit kurz auf das neuroanatomische Korrelat (Frontallappen, präfrontaler Kortex, basalganglionäre-thalamokortikale Schaltkreise) der exekutiven Funktionen eingegangen und anschließend werden einige Modelle höherer kognitiver Funktionen (unter 1.4) vorgestellt. Es werden weiters verschiedene Unterteilungen der Exekutivfunktionen in einzelne Subkomponenten beschrieben sowie bisherige Erkenntnisse aus der HD-Forschung zusammengefasst.

Der Begriff der „*executive functions*“ geht auf Arbeiten von Lezak (1982), Stuss und Benson (1986), sowie Baddeley und Wilson (1988) zurück. Unter den exekutiven Funktionen werden kognitive Prozesse des Planens und Handelns zusammengefasst, die die menschliche Informationsverarbeitung und Handlungssteuerung entscheidend bestimmen (Karnath, Sturm 2006). Sie sind kein einheitlich kongruentes Konstrukt, sondern bestehen vielmehr aus unterschiedlichen Subkomponenten, welche in der Literatur wiederum heterogen eingeteilt werden. Bisher existiert keine allgemein akzeptierte, übergreifende Definition der exekutiven Funktionen.

Beispielsweise lieferte Brunsting eine sehr reduzierte Definition (2009, 10): „*Exekutive Funktionen sind höhere geistige Tätigkeiten, die der Handlungsplanung, der Handlungsüberwachung und Handlungskontrolle dienen.*“

Es handelt sich bei den exekutiven Funktionen um einen übergeordneten Sammelbegriff für eine Vielzahl von kognitiven Prozessen, mit denen Funktionen wie Zielauswahl, Antizipation, Planung, Kontrolle und Feedbackfunktionen (Stuss, Benson 1986) zusammengefasst werden. Fuster (1997) subsumierte den Exekutivfunktionen zusätzlich zu diesen kognitiven Aspekten die Aufgabenbereiche Aufmerksamkeit, Interferenzresistenz und das Arbeitsgedächtnis.

Die exekutiven Funktionen werden häufig auch als Metafunktionen oder Metakognitionen bezeichnet und als solche typischerweise dem präfrontalen Kortex zugeschrieben. Robbins et al. (1996) wiesen darauf hin, dass es falsch wäre die Funktionen des präfrontalen Kortex mit den Exekutivfunktionen gleichzusetzen, da der präfrontale Kortex zusätzlich für die Geruchs- und Geschmacksverarbeitung, die affektive Bewertung (Belohnung oder Bestrafung) und einige weitere Prozesse zuständig ist.

Miyake et al. (2000) diskutierten die begriffliche Konfusion der exekutiven Funktionen und erwähnten, dass verschiedene AutorInnen die gleichen Fähigkeiten mit unterschiedlichen Begriffen bezeichnen. So werden z. B. „cognitive flexibility“, „attention switching“ und „task switching“ von verschiedenen AutorInnen für die selbe neuropsychologische Funktion verwendet. Dieser Umstand führe zu begrifflichen Ungenauigkeiten und häufig zu Verwirrung.

### **1.3.2 Der Frontallappen (Lobus frontalis)**

#### **1.3.2.1 Anatomie**

Der Frontallappen des Menschen stellt fast die Hälfte der gesamten Kortexoberfläche dar (Damasio 1991), wobei der präfrontale Kortex (PFC), der anteriore Teil des Frontallappens, knapp ein Drittel (29 Prozent) der Kortexoberfläche umfasst (Fuster 1997).

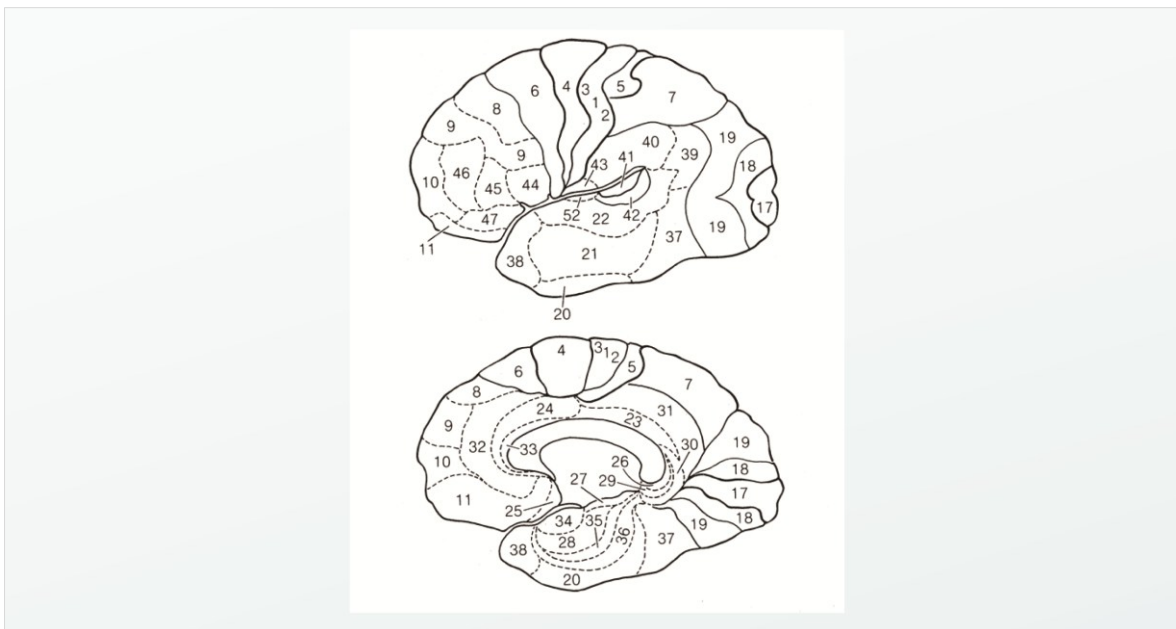
Der Frontallappen wird posterior durch den Sulcus centralis (Rolandsche-Fissur, Zentralfurche), lateral durch den Sulcus lateralis (Sylvische-Fissur) und medial durch das Corpus callosum begrenzt.

#### **1.3.2.2 Zytoarchitektonik und Funktionelle Einheiten**

Brodmann (1909) unterteilte Anfang des 20. Jahrhunderts den Kortex nach den Kriterien des unterschiedlichen Zellaufbaus in zytoarchitektonische Felder, die sogenannten *Brodmann-Areale (BA)* (siehe Abbildung 5).

Die zytoarchitektonische Aufteilung steht in einem direkten Zusammenhang mit der funktionellen Aufteilung, wobei folgende funktionelle Einheiten differenziert werden (Damasio 1991, Kaufer, Lewis 1999, zitiert nach Affentranger 2006):

- *Motorische Kortex*: BA 4 (primär-motorisch)
- *Prämotorische Kortex*: BA 6 (sekundär-motorisch), BA 44 (Sprachproduktion), BA 8 (frontales Augenfeld)
- *Präfrontale Kortex* (siehe 1.3.3)
  - *dorsolateral-präfrontale Kortex*: BA 9, 10, 45-47
  - *orbital-präfrontale Kortex*: BA 11, 12 und
  - *mediofrontale (limbische) Kortex*: BA 24, 25, 32



**Abbildung 5:** Die zytoarchitektonische Kortexgliederung nach Brodmann (1909) von lateral (oben) und medial (unten) ([http://www.fmri-easy.de/\\_bild\\_ana.htm](http://www.fmri-easy.de/_bild_ana.htm))

### 1.3.3 Der präfrontale Kortex (PFC)

Der PFC ist der phylogenetisch jüngste Teil des menschlichen Gehirns, gleichzeitig ontogenetisch diejenige Region des Neokortex, die am längsten bis zur vollkommenen Ausreifung braucht und erst mit der späten Adoleszenz abgeschlossen ist (Fuster 1997). Es besteht in der Literatur ein weitgehender Konsens, dass dem präfrontalen Kortex eine essentielle Bedeutung für die exekutiven Funktionen, wie Planungsprozesse und Handlungskontrolle zugesprochen werden kann (Stuss,

Benson 1986, Fuster 1997, Karnath, Sturm 2006). Exekutive Dysfunktionen finden sich jedoch auch nach Schädigungen subkortikaler Strukturen, wie des medialen Thalamus, des Nucleus caudatus sowie des Globus pallidus (Goldenberg 2002, Karnath, Sturm 2006).

### **1.3.3.1 Anatomie**

Während sich das Frontalhirn relativ einfach und klar begrenzen lässt, ist eine anatomisch präzise Abgrenzung des PFC von den übrigen Teilen des Frontalhirns problematisch und gelingt selbst unter Verwendung verschiedener morphologischer wie funktionaler Kriterien nicht eindeutig (Damasio 1991, Kaufer, Lewis 1999, Markowitsch 2002, Karnath, Sturm 2006, Affentranger 2006).

Einige AutorInnen, wie z. B. Stuss und Benson (1984, 1986) verwenden unklare und teilweise auch widersprüchliche Abgrenzungen des PFC. Demnach ist nicht eindeutig geklärt, ob die Broca-Regionen (BA 44 und 45) als präfrontal angesehen werden können und inwieweit die medialen Kortexfelder schon limbisch-cingulären Kortexstrukturen zuzuschreiben sind. Diskutiert wird außerdem, ob die orbito-frontalen Kortexregionen tatsächlich mit den dorsolateralen vergleichbar sind.

Für Markowitsch (1992) zählen die BA 9 bis 15, 46 und 47 (siehe Abbildung 5) mit Sicherheit zum präfrontalen Bereich. Die BA 8, 25 und 32 stellen seiner Ansicht nach eher Übergangszonen dar.

Der PFC wird in einen mediofrontalen, einen dorsolateralen und einen orbito-frontalen Anteil (siehe 1.3.2.2) gegliedert. Die drei Anteile gehören verschiedenen, anatomisch getrennten kortiko-subkortikalen Schleifensystemen an, die erstmals von Alexander et al. (1986) beschrieben wurden (siehe 1.3.4).

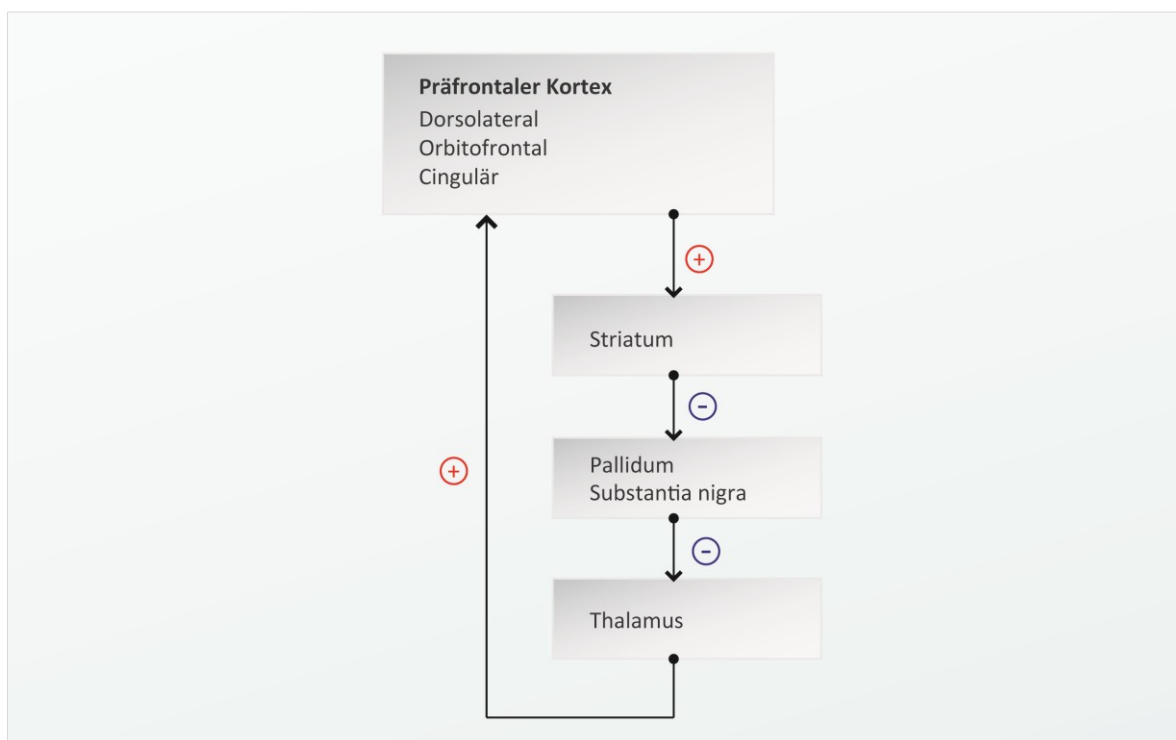
### **1.3.3.2 Verbindungen des PFC**

Der PFC ist der neuronal am intensivsten verbundene Teil des Gehirns und steht damit mit nahezu allen Hirnregionen direkt und/oder indirekt in Kontakt (Goldberg 2001). Es bestehen Verbindungen zum posterioren Assoziationskortex, dem prämotorischen Kortex, den Basalganglien, dem Kleinhirn, Thalamus, Hypothalamus, Hippokampus, Gyrus cinguli, den Amygdalae und zum Hirnstamm. Die Verbindungen zu den einzelnen Bereichen sind ausgenommen jener zu den Basalganglien reziprok.

Das bedeutet, dass alle Funktionseinheiten sowohl Efferenzen zum PFC senden (bottom-up) als auch Afferenzen erhalten, durch welche der PFC steuernd und regulierend eingreifen kann (top-down). Dies macht den PFC zu einer außergewöhnlichen Konvergenzzone, wo Informationen der äußeren Welt (posteriore Areale) und die der inneren, emotionalen Zustände (limbisches System, Hypothalamus) zusammenfließen (Mesulam 1987, Affentranger 2006).

### 1.3.4 Die fünf basalganglionären-thalamokortikalen Regelkreise

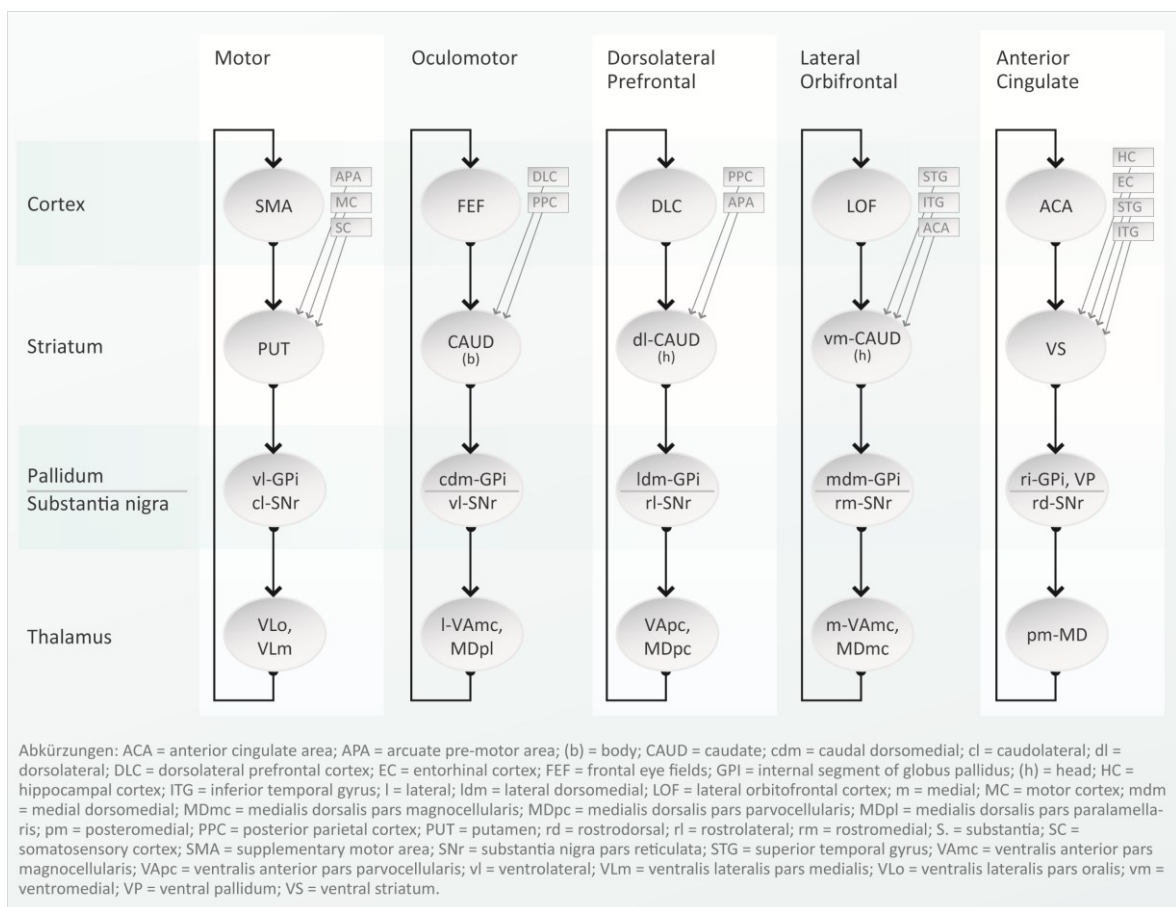
Alexander, deLong und Strick publizierten 1986 das bis heute anerkannte Konzept der fünf kortikal-subkortikalen Schaltkreise, das nicht nur als Erklärungsmodell für motorische Abläufe, sondern im Gegensatz zu den damals gültigen Basalganglien-funktionsmodellen (z. B. Marsden 1982) auch zum Verständnis von psychischen Aspekten, wie Emotionen, Verhaltensweisen und kognitiven Fähigkeiten dient. Der Verlauf der fünf Regelkreise erfolgt durch die gleichen anatomischen Strukturen und wird in der Abbildung 6 schematisch dargestellt.



**Abbildung 6:** Grundstruktur präfrontal-subkortikaler Regelkreise (in Anlehnung an: Alexander et al. 1986, Lichter, Cummings 2001)

Die Schaltkreise entspringen an verschiedenen Stellen des präfrontalen Kortex, laufen von dort zu striatalen Strukturen (Nucleus caudatus, Putamen, ventrales Striatum), führen über den Globus pallidus oder die Substantia nigra zum Thalamus, von wo aus eine den Schaltkreis schließende Verbindung zum frontalen Kortex erfolgt. Die Informationsverarbeitung findet zwischen den fünf Schaltkreisen und innerhalb dieser parallel statt, wobei jedem Regelkreis spezifische Funktionen zugeschrieben werden. Die fünf basalganglionären-thalamokortikalen Schaltkreise (Alexander et al. 1986, 364) werden in der Abbildung 7 graphisch dargestellt und anschließend in ihrem Verlauf sowie den wichtigsten Funktionen kurz besprochen:

- motorischer Regelkreis
- okulomotorischer Regelkreis
- dorsolateral-präfrontaler „assoziativer“ Regelkreis
- lateral-orbitofrontaler Regelkreis
- anterior-cingulärer (mediofrontal-limbischer) Regelkreis



**Abbildung 7:** Die fünf basalganglionären-thalamokortikalen Regelkreise (nach Alexander et al. 1986, 364)

ad a) Die Ausgangspunkte des motorischen Regelkreises sind das supplementär-motorische Areal, der prämotorische, der motorische und der somatosensorische Kortex. Er ist somatotopisch organisiert und projiziert in erster Linie zum Putamen.

ad b) Der okulomotorische Regelkreis verläuft von den frontalen sowie supplementären Augenfeldern, dem dorsolateralen präfrontalen Kortex und dem posterioren Parietalkortex ausgehend zum Körper des Nucleus caudatus.

ad c) Der dorsolateral-präfrontale „assoziative“ Regelkreis verläuft vom posterioren Parietalkortex und dem prämotorischen Kortex ausgehend zum dorsolateralen Kopf des Nucleus caudatus. Diesem Schaltkreis werden das *Arbeitsgedächtnis* und kognitive höhere integrativ-exekutive Funktionen, wie *Flexibilität in Handlungs- und Planungsaufgaben* zugeschrieben.

ad d) Der lateral-orbitofrontale Regelkreis projiziert ausgehend vom lateral-orbitofrontalen Kortex, dem anterioren Cingulum, dem Gyrus temporalis superior et inferior zum ventromedialen Anteil des Nucleus caudatus und spielt vor allem in der *Affektsteuerung* und der *Impulskontrolle*, der *Motivation* sowie dem *Belohnungsverhalten* eine wichtige Rolle.

ad e) Der anterior-cinguläre Regelkreis entspringt dem anterioren Cingulum, dem hippocampalen und entorhinalen Kortex, dem Gyrus temporalis superior et inferior und projiziert zum ventralen Striatum. Dieser Schaltkreis ist ebenfalls in die *Steuerung der Affekte* und die *Unterdrückung von kurzfristigen Impulsen* involviert. Dem anterior-cingulären Schaltkreis werden Funktionen der „*inneren Exekutive*“ wie *Aufmerksamkeit*, *Bewusstsein* und *Motivation* zugeteilt. Als klinische Folge von Läsionen dieser Bahn werden u. a. *Störungen des Sozialverhaltens*, eine *unzureichende Verhaltensadaptation*, *Perseverationen* sowie *zwanghafte Symptome* beschrieben (Alexander et al. 1986, Alexander, Crutcher 1990, Cummings 1993, Jahanshahi 1998, Lichter, Cummings 2001, Ceballos-Baumann, Conrad 2005, Conrad 2005).

Grafman und Litvan (1999) publizierten ihre Zuordnung von Teilstrukturen des PFC zu den jeweiligen exekutiven Funktionen, die an dieser Stelle aufgrund der hohen klinischen Relevanz und Bedeutung für die basalganglionären-thalamokortikalen Schaltkreise abschließend zusammengefasst werden:

- *Anterior-präfrontaler Kortex*: adaptives Planen.
- *Dorsolateral-präfrontaler Kortex*: Rehearsal im Kurzzeitgedächtnis, schlussfolgerndes Denken (Reasoning) und thematisches Verständnis.
- *Orbitofrontaler Kortex*: soziale Fertigkeiten, Inhibition dominanter Reaktionen sowie Motivation und Belohnung.

*Anteriores Cingulum*: Ausrichtung der Aufmerksamkeit, vorausschauendes Planen.

### 1.3.5 Subkomponenten der exekutiven Funktionen

Es existieren inzwischen zahlreiche Modelle der exekutiven Funktionen mit zum Teil sehr heterogenen Zuschreibungen und Einteilungen der Subfunktionen. Smith und Jonides (1999) unterscheiden fünf Subkomponenten der exekutiven Funktionen, die mit denen von Matthes-von Cramon und von Cramon (2000) weitgehend ident sind:

1. *Aufmerksamkeit und Inhibition („attention and inhibition“)*  
Fokussierung der Aufmerksamkeit auf aufgabenrelevante Informationen und Inhibition aufgabenirrelevanter Prozesse
2. *Aufgabenkoordination („task management“)*  
Planung und Koordination einzelner Prozesse in komplexen Aufgaben unter Einschluss der Aufmerksamkeitsverlagerung zwischen einzelnen Prozessen
3. *Planung („planning“)*  
zielgerichtete und sinnvolle Planung komplexer Aufgaben
4. *Überwachung und Korrektur von Planung („monitoring“)*  
Beständige Überprüfung der im Arbeitsgedächtnis aufrechterhaltenen Inhalte und ihre Korrektur/Aktualisierung zum Vollziehen des nächsten Schrittes im Rahmen einer sequentiellen Aufgabe
5. *Kontextkodierung („coding“)*  
Kodierung der im Arbeitsgedächtnis enthaltenen Repräsentationen nach der Zeit und dem Ort ihres Auftretens

Goldenberg (2002) fasste die exekutiven Funktionen in Anlehnung an das „*Supervisorische-Aufmerksamkeits-System*“ (SAS) nach Shallice (siehe 1.4.2) als *zentrale Kontrolle* zusammen. Er ging davon aus, dass Wahrnehmungen diverse Aktionsschemata auslösen, die miteinander konkurrieren und sich normalerweise gegenseitig inhibieren. Dabei könne die *zentrale Kontrolle* in den automatisierten Vorgang eingreifen und gehemmte bzw. schwach aktivierte Schemata verstärken. Goldenberg (2002) zählte zu den Aufgaben und Herausforderungen, welche an die zentrale Kontrolle gestellt werden:

1. Kontrolle und Steuerung des Arbeitsgedächtnisses
2. Problemlösen durch bewusstes Vorausplanen, nachdem ein Problem als solches erkannt wurde
3. Einhaltung sozialer Regeln, soziale Geschicklichkeit und Empathie
4. Eigeninitiative (Verstärkung weniger aktivierter Schemata) und Wille
5. Kontrolle motorischer Aktionen (auf übergeordneter Ebene)

Hödl und Bonelli (2007) zählten zu den exekutiven Funktionen: Planen und Problemlösen, Erhalten sozialer Regeln, Eigeninitiative und Wille, Aktionskontrolle, Impulskontrolle, Kritikfähigkeit, psychomotorisches Tempo und Affekterkennung.

In weiterer Folge wird das Dysexekutive Syndrom (DES) mit den einzelnen Subfunktionen, die dabei typischerweise beeinträchtigt sind, beschrieben (siehe 1.5). Im Zuge dessen erfolgt daher gleichzeitig eine Darstellung der klinisch am relevantesten exekutiven Funktionen.

### **1.3.6 Die exekutiven Funktionen und Emotionen**

Emotionen können die exekutiven Funktionen massiv beeinflussen. So führen sie z. B. bei Tätigkeiten, die eine Person gerne ausübt zu ausgesprochen guten Ergebnissen, während Aufgaben, die widerwillig und infolgedessen auch ungenau bearbeitet werden, schlechtere Ergebnisse zeigen. Bei der sogenannten „Bottom-Up-Steuerung“ sollen Emotionen einen sehr wesentlichen Einfluss haben. Goleman (2006) spricht dabei von einer „low road“ Steuerung über die untere Straße, Castellanos (2007) von „hot executive functions“. Dem gegenübergestellt wird die „Top-down-Steuerung“, die

„high road“ (Goleman 2006) oder die „cold executive functions“ (Castellanos 2007). Dabei handelt es sich meist um einfache Steuerungs- und Überwachungsprozesse, bei denen Emotionen eine geringe Rolle spielen (Brunsting 2009).

Wilson et al. (2000) interpretieren affektive Störungen bei PatientInnen mit einem dysexekutiven Syndrom (DES) (siehe 1.5) als charakteristisches Merkmal des Störungsbildes und differenzieren zwischen emotionalen, motivationalen, verhaltensbezogenen sowie kognitiven Aspekten der exekutiven Funktionen.

### **1.3.7 Exekutive Funktionen und Lebensalter**

Präfrontale Areale des Gehirns bilden sich erst im Erwachsenenalter vollständig aus und daher wird eine Testung der exekutiven Funktionen erst mit dem Erreichen der Volljährigkeit empfohlen (Richards 2006). Durch die „*Frontalhirnhypothese des Alterns*“ (West 1996) werden spezifische Beeinträchtigungen der meisten exekutiven Subfunktionen bei ansteigendem Lebensalter angenommen. Im höheren Alter kommt es zu deutlichen Einbußen verschiedener kognitiver Leistungen, die sich neben einer verminderten Gedächtnisfunktion häufig im Bereich der exekutiven Funktionen als Defizite in der Bewältigung von Alltagsaufgaben zeigen. Bisher ist trotz eines hohen Forschungsinteresses weitgehend unklar, durch welche Faktoren (Lebensstil, physische Aktivität, psychosoziale Faktoren, Bildung, Ernährung etc.) die einzelnen exekutiven Subfunktionen möglichst lange nachweislich erhalten werden können.

### **1.3.8 Diagnostik und Trainingsansätze der exekutiven Funktionen**

Aus neuropsychologischer Sicht ist die Vielgestaltigkeit der Exekutivfunktionen sinnvoll, da sich die Untersuchungstechniken, die diagnostischen Tests der einzelnen Subfunktionen zum Teil beträchtlich unterscheiden und es nicht *den* Test für *die* exekutiven Funktionen geben kann. Für unterschiedliche Subfunktionen werden demzufolge andere Testverfahren verwendet.

Der Wisconsin-Card-Sorting-Test (WCST, Grant und Berg 1948) wird in der Literatur als „Goldstandard“-Methode zur Erfassung einer Vielzahl an exekutiven Subfunktionen (Zielauswahl, Aufmerksamkeitswechsel, verbales und nicht-verbales Arbeitsgedächtnis, Selbstbeobachtung) angeführt, die dem dorsolateral-präfrontalen

Schaltkreis zugeschrieben werden. In neuroradiologischen Studien wurde bei der Durchführung dieses Testverfahrens eine additive Aktivierung vor allem im linken präfrontalen Kortex, aber auch in weiteren Hirnregionen (präfrontal-rechts, orbitofrontal, anterior-cingulär) gemessen. Bei Tests mit Go/No-go-Aufgaben, welche vordergründig die Risikobereitschaft von ProbandInnen erfragen, werden primär orbitofrontale Regionen aktiviert. Mit den Stroop-Tests wird die selektive Aufmerksamkeit geprüft und in Neuroimaging-Studien wurden dabei Aktivierungen im Bereich des anterioren Cingulums beschrieben (Royall et al. 2002).

NeuropsychologInnen und ÄrztInnen verwenden in der klinischen Diagnostik je nach Indikation und Fragestellung heterogene Kombinationen von Testverfahren zur Abklärung exekutiver Dysfunktionen. Seiferth et al. (2007) empfehlen z. B. folgende Untersuchungsinstrumente zur Einschätzung folgender Subfunktionen:

**Tabelle 5:** Schematische Darstellung exekutiver Subfunktionen und mögliche Testverfahren (in Anlehnung an: Seiferth et al. 2007)

Subfunktionen	Mögliche Testverfahren
Kognitive Flexibilität	Wortflüssigkeits-Tests Wisconsin-Card-Sorting-Test (Grant, Berg 1948)
Planen und Entscheiden	Turm von Hanoi (Simon 1975) Turm von London (Shallice 1982)
Inhibition	Go/No-go Aufgaben Stroop Tests (Stroop 1935)
Monitoring	Fehlerentdeckungsaufgaben
Arbeitsgedächtnis	Dual-Task-Aufgaben Task-Switching-Aufgaben

Trainings der exekutiven Funktionen zielen darauf ab, die Lern- und Problemlösefähigkeit zu verbessern und werden für alle Altersgruppen, sowohl im pädagogischen Bereich, in der Heilpädagogik als auch in geriatrischen Institutionen angewandt. So wurde in vielen Untersuchungen im Kindes- und Jugendalter festgestellt, dass ein gezieltes Training der exekutiven Funktionen die Leistungen in Intelligenztests ansteigen lassen (Brunsting 1990, 2009). Studien, in denen verschiedene Formen von Trainingsprogrammen validiert wurden, zeigten, dass sich die Lern- und Problemlösefähigkeit der Kinder entscheidend verbessern ließen (ebd.,

Okagaki, Sternberg 1990, Palinscar 1986). Die Trainingseffekte waren überzeugend und es zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Leistungen in den entsprechenden Bereichen. In der Umsetzung und Anwendung des erarbeiteten Wissens, den sogenannten Transfereffekten, wurden mehrfach lediglich geringfügige oder keine Unterschiede festgestellt. Die ProbandInnen verbesserten ihre Testleistungen zwar in der konkreten Übung, übertrugen ihr Wissen aber nicht auf neue, ähnliche Situationen. Ähnliche Ergebnisse lieferten Untersuchungen an (traumatisch) hirngeschädigten und dementen PatientInnen. Heutzutage wird isolierten Trainings der exekutiven Funktionen in allen Lebensphasen daher eher kritisch gegenübergestellt und es werden vielmehr Trainings im realen Lernalltag und die Ausübung von praktischen Aufgaben des täglichen Lebens favorisiert (ebd.).

### **1.3.9 Die exekutiven Funktionen bei HD**

In vielen Studien wurden exekutive Dysfunktionen bei HD-PatientInnen beschrieben, die bereits in frühen Krankheitsstadien oder bei asymptomatischen GenträgerInnen, d. h. vor dem Auftreten von typischen motorischen Störungen als Initialsymptome beobachtet werden konnten (Brandt, Butters 1986, Lange 1995, Hanes et al. 1996, Hahn-Barma et al. 1998, Lawrence et al. 1996, 1998, Ho et al. 2003).

Einige AutorInnen wiesen auf die Schwierigkeit hin, GenträgerInnen eindeutig dem „präsymptomatischen“ oder „asymptomatischen“ Status zuzuordnen. Außerdem ließen sich im Studienvergleich große Differenzen zwischen den Studiendesigns und ihren Kriterien, den angewandten Testverfahren oder Ratingskalen erkennen. So wurden zu *den* exekutiven Funktionen wiederum verschiedene Subfunktionen des exekutiven Formenkreises gezählt, wobei häufig die Inhibitions-, Planungs- und Problemlösefunktionen hervorgehoben und Störungen des Sozialverhaltens bisher eher selten im Zusammenhang mit den exekutiven Funktionen diskutiert wurden.

Ho et al. (2003) wiesen darauf hin, dass sich bei asymptomatischen HD-PatientInnen exekutive Dysfunktionen und eingeschränkte Aufmerksamkeitsleistungen häufig schon vor Ausbruch der typischen neurologischen Symptome zeigen und daher neuropsychologische Aspekte in der HD-Diagnostik verstärkt berücksichtigt werden sollten. Es zeigte sich in mehreren Studien, dass die Einbußen der exekutiven

Funktionen bei HD-PatientInnen sehr heterogen verlaufen und manche Subfunktionen, wie die Planungs- und Problemlösefähigkeit, die als sogenannte höhere exekutive Funktionen mit dem dorsolateral-präfrontalen basalganglionären-thalamokortikalen Schaltkreis in Zusammenhang gebracht werden, meist früher beeinträchtigt sind (Watkins et al. 2000, Ho et al. 2003). Exekutive Funktionen, die dem lateral-orbitofrontalen sowie dem anterior-cingulären Schaltkreis zugeordnet werden und als solche u. a. einen großen Einfluss auf das Sozialverhalten ausüben, scheinen demzufolge im Frühstadium der HD noch weitgehend intakt zu sein.

Ein häufig verwendeter Test zur Erfassung der exekutiven Subfunktion *Inhibition* ist der Stroop-Interferenztest (siehe 2.1.3.3.6), der bereits häufig bei HD-PatientInnen eingesetzt und auch bei den PatientInnen dieser Untersuchung im Vorfeld durchgeführt wurde. Snowden et al. (2002) verglichen die Testergebnisse von asymptomatischen GenträgerInnen, HD-PatientInnen im Frühstadium und gesunden Kontrollpersonen. Es zeigte sich, dass GenträgerInnen bessere Ergebnisse erzielten als bereits HD-Erkrankte, jedoch signifikant schlechtere Resultate erzielten als die ProbandInnen der Kontrollgruppe. In einigen weiteren Studien wurden schlechtere Ergebnisse bei GenträgerInnen beschrieben, die die psychomotorische Geschwindigkeit, die Aufmerksamkeit, das Arbeitsgedächtnis und die exekutiven Funktionen betreffen (Bamford 1995, Sprengelmeyer et al. 1995, Lawrence et al. 1996, Redondo-Verge et al. 2001, Müller et al. 2002, Snowden et al. 2002, Arango-Lasprilla et al. 2003, Ho et al. 2003, Lemiere et al. 2004, Verny et al. 2007).

Watkins et al. (2000) untersuchten 20 HD-PatientInnen im Frühstadium und 20 gesunde KontrollpatientInnen mittels „one-touch Tower of London“-Test, einem computerunterstützten Verfahren des „Turm von London“-Tests (ToL, Shallice 1982) (siehe 2.2.1), der zur Messung der Planungs- und Problemlösefähigkeit dient, und dem „Decision making Task“ (DM task, Rogers et al. 1999), einem weiteren computergestützten Test, der die Entscheidungsfindung der ProbandInnen erfasst. Die HD-PatientInnen, die insgesamt deutlich schlechtere Testleistungen erzielten als die Personen der Kontrollgruppe, zeigten bei den Planungsaufgaben des ToLs stärkere Schwierigkeiten als bei der Bearbeitung der Aufgaben zur Entscheidungsfindung.

Lemiere et al. (2004) untersuchten die kognitiven Leistungen von HD-PatientInnen, asymptomatischen GenträgerInnen und Kontrollpersonen in einer Longitudinalstudie und verwendeten dafür u. a. den „Symbol Digit Modalities Test“ (SDMT, siehe 2.1.3.3.5) sowie die Stroop-Tests, welche auch bei den StudienteilnehmerInnen dieser Untersuchung durchgeführt wurden. Im Zeitraum von 2,5 Jahren zeigten sich sowohl bei den bereits klinisch betroffenen ProbandInnen als auch den asymptomatischen TeilnehmerInnen signifikante Beeinträchtigungen in den Bereichen Aufmerksamkeit, der visuospatialen Wahrnehmung und den exekutiven Funktionen, wobei sich alle drei Bereiche progredient verschlechterten.

Zahlreiche AutorInnen fordern in ihren Publikationen multidisziplinäre und vor allem sensitivere neuropsychologische Untersuchungsmethoden zur Erfassung der exekutiven Funktionen bei HD-PatientInnen. Die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse gestaltet sich durch die Vielzahl an eingesetzten Testverfahren sowie Studiendesigns und den zum Teil sehr kleinen Stichproben als problematisch (Redondo-Verge et al. 2001, Witjés-Ané et al. 2003, Lemiere et al. 2004, Stout et al. 2007).

In einer Studie von Rodrigues et al. (2009) wurden 41 HD-PatientInnen und 53 Kontrollpersonen mit dem Testverfahren „Frontal Assessment Battery“ (FAB, Dubois, Litman 2000) auf exekutive Dysfunktionen untersucht. Die PatientInnen erzielten im Vergleich zu den Kontrollpersonen schlechtere Testergebnisse von höchster Signifikanz ( $p < 0,001$ ). Bei den HD-PatientInnen zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen den FAB-Testergebnissen und den Testleistungen weiterer neuropsychologischer Tests (Mini-Mental-State-Examination-Test, Wortflüssigkeitstest, Symbol-Digit-Modalities-Test, siehe 2.1.3.3), die der Erfassung unterschiedlicher kognitiver Leistungen dienen. Rodrigues et al. (2009) vertraten die Ansicht, dass das Testverfahren „FAB“ aufgrund seiner guten internen Konsistenz und Validität ein geeignetes Instrument zur Erfassung exekutiver Dysfunktionen darstellt.

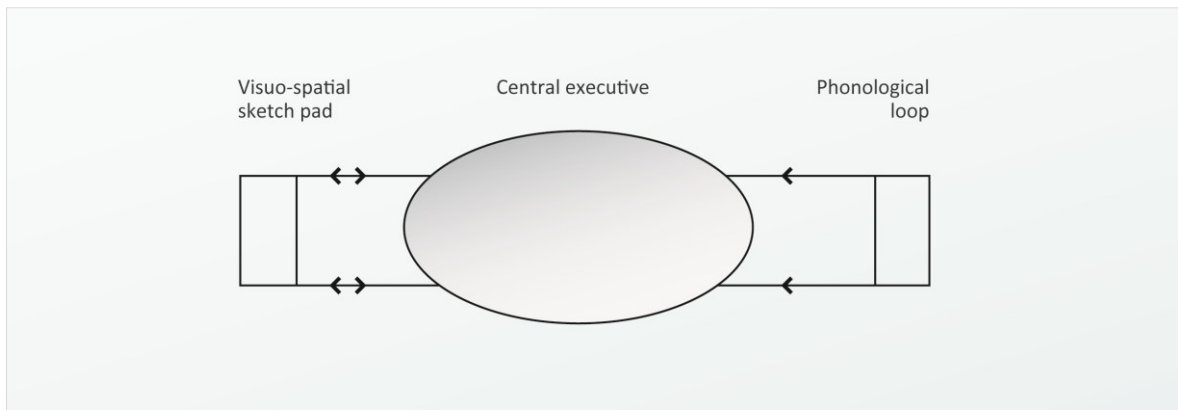
## **1.4 Theoretische Modelle präfrontaler Funktionen**

Die Neuropsychologie bedient sich verschiedener Theorien, die auf der Annahme basieren, dass der frontale Kortex für die Steuerung der höchsten integrativen kognitiven Leistungen, den exekutiven Funktionen, zuständig ist. An dieser Stelle werden dazu drei wichtige und häufig zitierte Modelle von Baddeley (1986), Shallice und Norman (1988) und Damasio (1991) kurz vorgestellt. Zu den weiteren theoretischen Konzepten zählen ohne Anspruch auf Vollständigkeit das *Modell der drei funktionellen Einheiten* von Luria (1966), das *Modell der Managerial Knowledge Units* von Grafman (1994), das *Temporal Integration of Behavior Modell* von Fuster (1991) und das *Adaptive Decision Making Modell* von Goldberg (1999) (Affentranger 2006, Karnath, Sturm 2006).

### **1.4.1 Arbeitsgedächtnis (Baddeley)**

Der Begriff *working memory* bzw. *Arbeitsgedächtnis* entwickelte sich aus dem Konzept des *short-term memory* von Baddeley (1986). Das Arbeitsgedächtnis, wie es in der kognitiven Psychologie verstanden wird, entspricht einem System zur kurzfristigen Speicherung und zur Informationsbearbeitung im Dienste von komplexen kognitiven Prozessen wie Sprachverständnis, Lernen und Problemlösen (Baddeley 1986). Es bezeichnet ein kognitives System, welches den Menschen ermöglicht, eine begrenzte Menge an Informationen (circa  $7 \pm 2$  Informationseinheiten) über eine kurze Zeitspanne, für einige Sekunden zu behalten.

Das Arbeitsgedächtnis wird somit als jene Instanz bezeichnet, welche für die kurzfristige Speicherung und zielgerichtete Verarbeitung von Informationen verantwortlich ist. Die „*slave systems*“ (*phonological loop* und *visuo-spatial sketch pad*) bilden zusammen mit der zentralen Exekutive das Arbeitsgedächtnis.



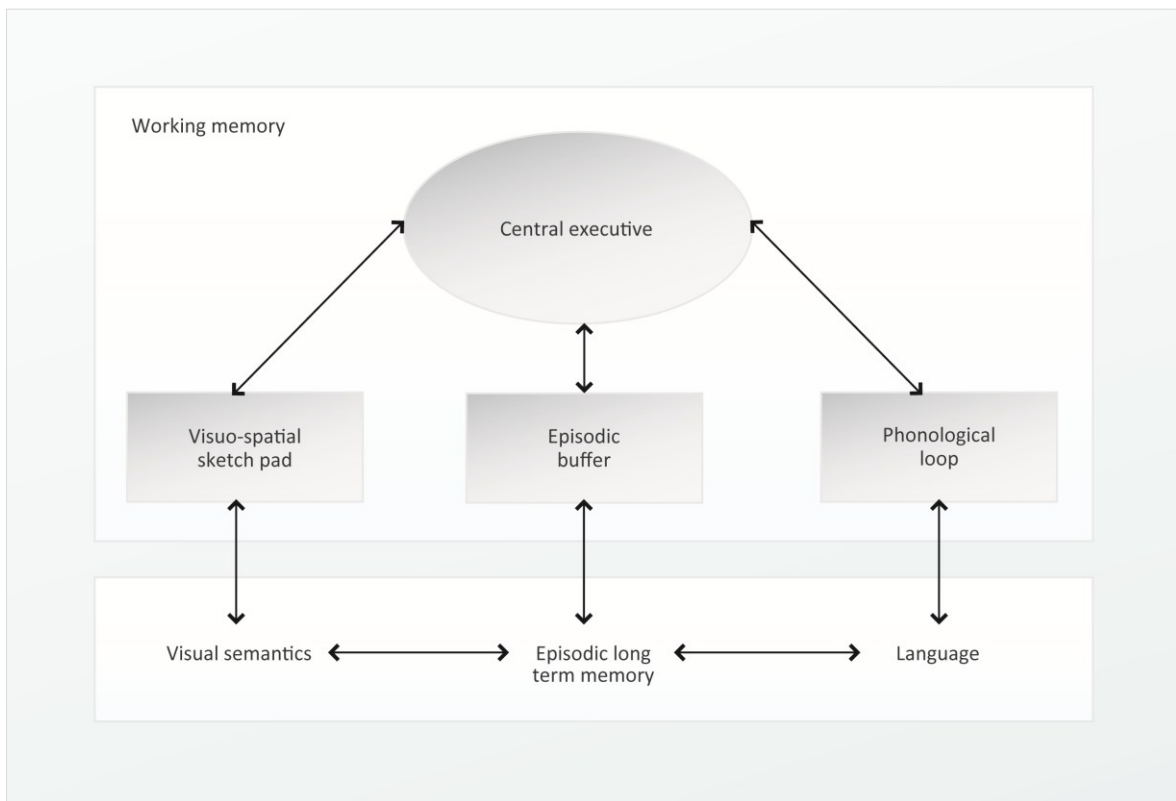
**Abbildung 8:** Das klassische Arbeitsgedächtnismodell von Baddeley und Hitch (1974)

In der ursprünglichen Form umfasst Baddeleys und Hitches (1974) Modell drei Komponenten, die hierarchisch angeordnet sind (siehe Abbildung 8). Ein „übergeordnetes Kontrollsystem“ (*supervisory system*), die sogenannte „zentrale Exekutive“ (*central executive*) überwacht, koordiniert und kontrolliert die beiden untergeordneten „Sklavensysteme“ (*slave systems*). Während die zentrale Exekutive selbst keine Informationen speichert, sondern diese lediglich zielgerichtet verarbeitet, werden Informationen in zwei modalitätsspezifischen Sklavensystemen aufrechterhalten. Baddeley unterscheidet die „phonologische Schleife“ (*phonological loop*) zur Speicherung verbal-phonologischen Materials von dem „visuo-räumlichen Notizblock“ (*visuo-spatial sketch pad*) zur Aufrechterhaltung visuell-spatialer Informationen. Jedes der beiden Subsysteme besteht dabei aus einem passiven Kurzzeitspeicher und einem aktiven Rehearsal-Mechanismus, der die Gedächtnisinhalte durch Wiederholung beständig wieder auffrischt und sie so vor dem ansonsten innerhalb weniger Sekunden drohenden Verfall bewahrt (Baddeley, Logie 1999).

Die zentrale Exekutive stellt eine eigene Komponente dar und ihre wesentliche Funktion besteht darin, eine Verbindung zum Langzeitgedächtnis herzustellen. Baddeley und Della Sala (1998) wiesen darauf hin, dass kognitive Funktionen, in diesem Fall die Exekutivfunktionen, nicht mit einer anatomischen Struktur, den Frontallappen, gleichgesetzt werden dürfen.

Baddeley und Della Sala (1998) differenzierten schließlich zwischen drei Subsystemen der zentralen Exekutive:

1. *Dual Task Performance*: Ressourcenallokation beim gleichzeitigen Bearbeiten zweier unterschiedlicher Aufgaben
2. *Switching Attention*: Dynamischer Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus zwischen verschiedenen Aufgaben
3. *Selective Attention*: Aufmerksamkeitsfokussierung auf einen einzelnen Informationsstrom und gleichzeitige Unterdrückung irrelevanter Informationen



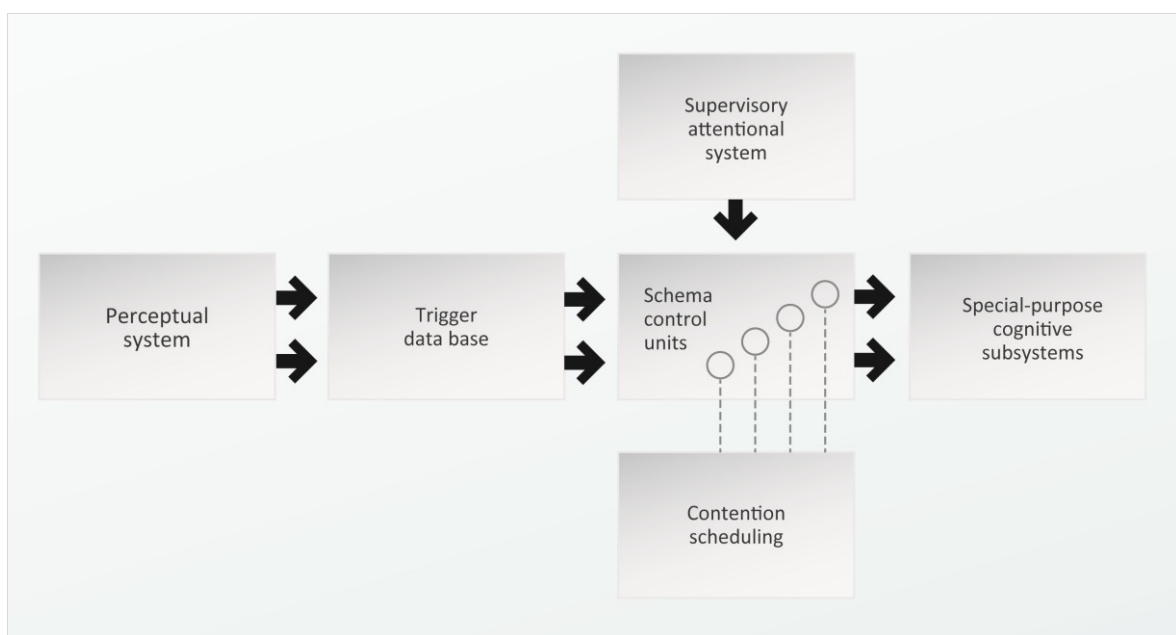
**Abbildung 9:** Modifizierte Form des Arbeitsgedächtnisses nach Baddeley (in Anlehnung an: Baddeley, Logie 1999)

Der „episodische Puffer“ (*episodic buffer*) wurde von Baddeley (2000) erst zu einem späteren Zeitpunkt hinzugefügt (siehe Abbildung 9). Unter diesem Begriff versteht Baddeley ein temporäres Speichersystem, welches Informationen unterschiedlicher Subsysteme integriert und mit dem Langzeitgedächtnis verbindet, sowie Informationen aus dem Langzeitgedächtnis für aktuelle Verarbeitungsprozesse zur Verfügung stellt. Beim episodischen Puffer handelt es sich um ein multimodales Speichersystem mit begrenzter Kapazität, welches sowohl visuelle als auch phonologische Informationen in Form von „Episoden“ speichern kann (ebd.,

Affentranger 2006, Herranhof 2007). Ein funktionierendes Arbeitsgedächtnis wird als grundlegende Voraussetzung für eine intakte Aufmerksamkeitsmodulation vorausgesetzt (Baddeley 2003). Aufgrund dieser Prämisse wird das Baddeleysche Modell auch als „*working-attention*“-Modell bezeichnet (Shah, Miyake 1999).

#### 1.4.2 Supervisorisches Aufmerksamkeits-System (Shallice, Norman)

Shallice und Norman beschäftigten sich mit der Frage, welchen Stellenwert die Aufmerksamkeit bei der Kontrolle von Handlungen einnimmt und entwickelten im Zuge dessen das Modell des „*Supervisory Attentional System*“, in dem sie automatische (unbewusste) und aktive (bewusste, Aufmerksamkeit erfordernde) Prozesse der Informationsverarbeitung unterschieden. Nach ihrem Modell werden kognitive Funktionen sowie das Ausführen von Handlungen über hoch spezialisierte Schemata ermöglicht, welche hierarchisch geordnet, zielorientiert und für die Kontrolle überlernter Tätigkeiten zuständig sind. Ein Schema kann z. B. durch ein anderes Schema oder aber auch durch direkte Umweltstimuli aktiviert werden. Für eine zielgerichtete Aktion müssen demzufolge die jeweils situationsadäquaten Schemata ausgewählt werden (Shallice 1988, Karnath, Sturm 2006).



**Abbildung 10:** vereinfachte Darstellung des SAS-Modells nach Shallice und Norman (in Anlehnung an: <http://www.psypress.com/groome/figures/>)

In der Abbildung **10** wird das „*Supervisory Attentional System*“ nach Shallice (1988) und Norman in seinen Grundzügen graphisch dargestellt. Shallice und sein Kollege Norman nahmen für den Selektionsprozess prinzipiell zwei qualitativ unterschiedliche Prozesse an:

1. das „*Contention Scheduling*“ (CS)
2. das „*Supervisory Attentional System*“ (SAS)

Beide Prozesse (CS, SAS) können unabhängig voneinander agieren, wobei das SAS dem CS übergeordnet ist und somit als Kontrollinstanz die Tätigkeiten des CS überwacht. Das CS ist für automatische, von außen direkt aktivierten Schemata zuständig. Das CS wird als kausales Gefüge verstanden, welches schnell und unter geringer mentaler Anstrengung eine Reaktion bewirkt. Es ist hauptsächlich für die unbewusste Bewältigung von Routine- und Alltagssituationen erforderlich. Als anatomisches Korrelat des CS werden von Fuster (1997) die tiefen frontalen Strukturen der Basalganglien genannt.

Das SAS ist hingegen für weitaus komplexere kognitive Problemstellungen zuständig. Es wird vor allem bei nicht-routinierten Aufgaben gefordert, wenn für eine bestimmte Situation (noch) keine Schemata zur Verfügung stehen oder aus vorhandenen Schemata neue Prozeduren entwickelt werden müssen (vgl. Matthes-von Cramon, von Cramon, 2000, Karnath, Sturm 2006). Das SAS umfasst Schemata aller Hierarchieebenen und interveniert auch bei Abläufen des CS. Unabhängig von den von außen, durch verschieden stark wirkende Stimuli aktivierten Schemata, verstärkt das SAS ein schwach aktiviertes oder gehemmttes Schema und kann so in den automatischen Auswahlprozess des CS eingreifen. Es können dadurch andere Prioritäten gesetzt und laufende Handlungen unterbrochen werden. Das SAS arbeitet sehr flexibel, verfügt über begrenzte Aufmerksamkeitsressourcen und ist andererseits verglichen mit dem CS deutlich langsamer. Das SAS wird immer dann aktiv, wenn das CS situationspezifisch nicht mehr ausreichend agiert (Karnath, Sturm 2006, Heiss 2006). Als anatomisches Korrelat des SAS wird von Fuster (1997) der präfrontale Kortex angeführt.

Das SAS ermöglicht bewusste Denkvorgänge und besteht nach Burgess und Robertson (2002) aus mindestens acht Funktionen: Arbeitsgedächtnis, Monitoring,

Rückweisung von Routineschemata, spontane Schemaneuentwicklung, Prozessanpassung, Zielsetzung, Antizipation und episodischer Gedächtnisabruf (zitiert nach Affentranger 2006).

Matthes-von Cramon und von Cramon (2000) wiesen darauf hin, dass das Modell des SAS weitgehend der zentralen Exekutive des „working attention“-Modells nach Baddeley entspricht (siehe 1.4.2).

### **1.4.3 Theorie der somatischen Marker (Damasio)**

Alle Erfahrungen, die ein Mensch im Laufe seines Lebens macht, werden nach Damasio's „*Somatic Marker Hypothesis*“ in einem „emotionalen Erfahrungsgedächtnis“ gespeichert (Damasio et al. 1991). Als somatische Marker werden alle positiven und/oder negativen Reaktionen des autonomen Nervensystems verstanden, die mit dem Erleben einer bestimmten Situation verknüpft werden (klassisches Konditionieren). Die zumeist impliziten, unbewussten affektiven Bewertungen werden zusammen mit expliziten Gedächtnisinhalten aufgerufen und können vor allem in überlebenswichtigen Situationen eine Verhaltenstendenz hemmen oder verstärken (vgl. von Cramon, Matthes-von Cramon 1993).

Als Beispiel eines somatischen Markers wird das flaue Gefühl im Magen genannt, welches in subjektiv unangenehmen, ungünstigen Situationen gelegentlich auftritt (Karnath, Sturm 2006).

A. R. Damasio (1994) dokumentierte den Fall des Patienten E. V. R., der viele Parallelen zu dem berühmten historischen Fall des Phineas Gage aufwies. E. V. R. hatte im Unterschied zu Phineas Gage keine traumatische Verletzung per sé erlitten, sondern es musste ihm ein großes orbitofrontales Meningeom und gleichzeitig ein beträchtlicher Teil beider Temporallappen operativ entfernt werden. Der einst erfolgreiche, überdurchschnittlich intelligente, sozial integrierte und geschickte Geschäftsmann veränderte sich postoperativ innerhalb von zwei Jahren zu einer unsicheren, unzuverlässigen, verschwenderischen und distanzlosen Persönlichkeit. Trotz offensichtlicher exekutiver Dysfunktionen im Alltag, die E. V. R. zunehmend daran hinderten ein selbstständiges, eigenverantwortliches Leben zu führen, erreichte der Patient in einer umfassenden neuropsychologischen Testbatterie und

Intelligenztestung durchschnittliche bis sogar deutlich überdurchschnittliche Ergebnisse. Damasio interpretierte das Fehlverhalten des Mannes als fehlende Aktivierung von somatischen Markern, welche üblicherweise die automatische, interne Evaluierung von möglichen Handlungsalternativen begleitet und als Entscheidungshilfe fungiert (Damasio 1994, von Cramon, Matthes-von Cramon 1993, Affentranger 2006).

Nach Damasio's Theorie sind PatientInnen mit orbitofrontalen Läsionen des präfrontalen Kortex zwar im Stande Situationen rational richtig zu analysieren und zu erfassen, es werden aber gleichzeitig keine emotionalen Reaktionen ausgelöst. Beim Antizipieren ihrer Handlungskonsequenzen generieren die PatientInnen keine somatischen Marker und infolgedessen können sie ihre imaginierten Handlungen nicht mit ihrem individuellen Erfahrungsschatz von Belohnungs- und Bestrafungsempfindungen verbinden. Ohne die kognitive Bewertung von Handlungsmöglichkeiten durch angenehme oder unangenehme körperliche Empfindungen erscheint jede Entscheidungsalternative nahezu gleichwertig, bei gleichzeitig entsprechend sinkender Wahrscheinlichkeit, tatsächlich die richtige und damit für das Individuum angenehmste Handlungsmöglichkeit auszuwählen (von Cramon, Matthes-von Cramon 1993, Affentranger 2006).

## **1.5 Das dysexekutive Syndrom (DES)**

Die Bezeichnung des „*dysexekutiven Syndroms*“ (DES) wurde von Baddeley (1986) für Folgen erworbener Hirnschädigungen erstmalig erwähnt. Diesem Syndrom ordnete er Störungen in den Bereichen des Planens, Problemlösens, der Handlungsinitiierung, der (semantischen) Wortflüssigkeit, des Schätzens, der Neigung zu Perseverationen und Enthemmungsphänomene zu. Dieses Störungsbild wurde vor der Einführung des Terminus zunächst als Stirnhirn- bzw. Frontallappensyndrom bezeichnet und beschränkte sich vorwiegend auf kognitive Leistungen.

Baddeley und Wilson (1988) vertraten die Ansicht, dass die Spezifizierung eines Syndroms anhand der Lokalisation (Frontallappen) jedoch problematisch bzw. irreführend sei und durch eine funktionelle Definition des Störungsbildes, das des DES ersetzt werden musste. Schließlich würden Störungen anderer Fähigkeiten (Gedächtnis, Sprache, Wahrnehmung etc.) auch nicht nach ihrem anatomischen Korrelat klassifiziert werden. Außerdem wurde in zahlreichen Kasuistiken beschrieben, dass hirngeschädigte PatientInnen mit Läsionen außerhalb des Frontallappens, häufig im Bereich der Basalganglien, dysexekutive Verhaltensweisen präsentierten (Goldenberg 2002, Karnath, Sturm 2006).

Einige ExpertInnen diskutieren wiederum den Terminus des *dysexekutiven Syndroms*, der kein homogenes Symptombild verkörpert, sondern vielmehr eine Reihe von unterschiedlichen, zum Teil widersprüchlich erscheinenden Symptome (z. B. Euphorie versus Apathie) beschreibt (Prosiegel 2002, Royall 2002).

PatientInnen mit einem DES zeigen variable Beeinträchtigungen nicht nur bezüglich der höheren kognitiven Fähigkeiten, sondern auch der Affekt- und Impulskontrolle sowie der Motivation und Eigeninitiative. In der klinischen neuropsychologischen Literatur (von Cramon, Matthes-von Cramon 1993, Lezak 1995, Goldenberg 2002, Karnath, Sturm 2006) wird wiederholt diskutiert, dass es sich als schwierig gestaltet, exekutive Dysfunktionen psychometrisch adäquat zu erfassen. Dabei wird vor allem wieder auf die Vielzahl der bestehenden Definitionen der exekutiven Funktionen (siehe 1.3) verwiesen (Lezak 2005).

Fest steht, dass das DES in der Literatur heterogen definiert wird, was angesichts der Tatsache, dass keine Einigkeit der Begriffsdefinition der exekutiven Funktionen besteht, nicht verwundert. Das DES wird durch eine hohe interindividuelle Variabilität der dominanten Symptome charakterisiert, wobei v. a. der Stellenwert der emotionalen Auffälligkeiten und Verhaltensstörungen in der Literatur sehr unterschiedlich gewichtet wird (vgl. Matthes-von Cramon, von Cramon 2000, Heiss 2004).

### 1.5.1 Diagnostik des dysexekutiven Syndroms

Die neuropsychologische Testdiagnostik exekutiver Funktionen erfasst vordergründig kognitive Leistungen, wie die Planung sowie Ausführung von Handlungsabfolgen, Problemlösestrategien, Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisprozesse. Einige Testverfahren, die zur Beurteilung einzelner exekutiver Funktionen eingesetzt werden, wurden bereits unter 1.3.8 besprochen.

Die Diagnosestellung eines DES ist jedoch nicht gewährleistet, wenn eine Testperson beispielsweise in der Bearbeitung der Stroop-Tests (selektive Aufmerksamkeit) und der Verbal-Fluency-Tests (Wortflüssigkeit) unterdurchschnittliche Leistungen erbringt, aber keine weiteren kognitiven Einbußen und zusätzliche Veränderungen des Verhaltens oder der Emotionen aufweist. Die Testbatterie „*Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome*“ (siehe 2.2.2) wurde 1996 von Wilson und MitarbeiterInnen speziell zur Erfassung des DES entwickelt, wobei diese von einem Fragebogen, dem *Dysexecutive Questionnaire (DEX)* (siehe 2.2.3) ergänzt wird, der durch einen Vergleich der Fremd- und Selbstbeurteilungsversionen Rückschlüsse auf eine mögliche Einsichtsstörung zulässt.

Baddeley et al. (1997) fassten für die neuropsychologische Diagnostik von hirngeschädigten PatientInnen eine Auflistung der wichtigsten Symptome bzw. fremdanamnestischen Beobachtungen eines DES zusammen:

- spontane Verhaltensänderung (Fremdanamnese)
- Unfähigkeit des Patienten/der Patientin, selbständig Aufgaben des alltäglichen Lebens (= ADL) zu verrichten (z. B. Einkaufen von Lebensmitteln)

- Notwendigkeit einer Überwachung durch Angehörige/Pflegepersonen aufgrund von Selbst- oder Fremdgefährdung
- konfliktreiche soziale Interaktionen (bedingt durch Antriebsstörung unkontrollierte, unangemessene, teils überschießende Affekte, euphorisches, dysphorisches, zum Teil sozial inakzeptables Verhalten)
- Perseverationen, Konfabulationen
- Ablenkbarkeit, eingeschränkte Aufmerksamkeit und emotionale Veränderungen

In den letzten 20 Jahren wurden zunehmend Verhaltensbeurteilungsskalen zur Einschätzung von Verhaltensauffälligkeiten infolge von Hirnschädigungen entwickelt. Bis heute können mittels psychometrischer Testverfahren Störungen der Einsichtsfähigkeit nicht ausreichend erfasst werden (Gauggel et al. 1998). Inzwischen werden daher in der Klinik zusätzlich zu den neuropsychologischen Testungen zunehmend Selbst- und/oder Fremdbeurteilungsskalen eingesetzt (siehe 1.5.3).

### 1.5.2 Störungsbild des DES

Goldenberg (2002) unterschied zwischen verschiedenen „Frontalhirnsyndrom“-Typen, die über den PFC hinausgehend weitere neuroanatomische Areale (u. a. subkortikale Strukturen) betreffen und diskutierte mögliche Zusammenhänge zwischen den Läsionsgebieten und den Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen. Goldenberg (2002, 242) titulierte das DES als *„harte Nuss für die Neuropsychologie“* (da sich v. a. die klinischen Ausprägungen der einzelnen Komponenten sehr heterogen gestalten. Er teilte das Auftreten exekutiver Dysfunktionen in verschiedene kognitive Störungen und Verhaltensauffälligkeiten ein:

1. Problemlösestörung
2. Störungen des sozialen Verhaltens
3. Antriebslosigkeit und Apathie
4. Mangelnde Kontrolle der Motorik

ad 1) Der Prozess der Problemlösung umfasst grundsätzlich vier Schritte: Erkennen der Problemstellung, Planung einer Strategie, Exekution dieser Strategie und Evaluation der zielgerichteten Intervention (Wessels 1994).

Problemlösestörungen treten in einigen Fällen bereits am Beginn des Prozesses auf, indem eine Problemsituation nicht als solche erkannt wird. Die Störung kann sich jedoch auch in allen weiteren Teilschritten eines Problemlöseprozesses manifestieren und äußert sich als Inflexibilität und Rigidität, und damit dem Haften an einmal eingeschlagenen Lösungswegen, aber auch an Regelverletzungen und Perseverationen. PatientInnen mit einer Problemlösestörung sind weiters sowohl durch äußere Reize (z. B. Lärm) als auch durch eigene Ideen und Assoziationen leicht ablenkbar. Die selektive Aufmerksamkeit ist häufig gestört und eine Schwächung des Arbeitsgedächtnisses zeigt sich vordergründig darin, dass das gleichzeitige Behalten und Bearbeiten von mehreren Aufgaben nicht oder nur eingeschränkt funktioniert (Goldenberg 2002).

ad 2) Im Gegensatz zu den kognitiven Einbußen sind Störungen des Sozialverhaltens in der neuropsychologischen Diagnostik psychometrisch schwer zu erfassen. Die Diagnose erfolgt in der Exploration, über eine Verhaltensbeobachtung in verschiedenen sozialen Situationen und über fremdanamnetische Angaben durch Angehörige. Zu den typischen Verhaltensänderungen bei PatientInnen mit einem DES zählen das Verletzen sozialer Regeln, ein unpassendes Kommunikationsverhalten sowie eine eingeschränkte Empathiefähigkeit. Weiters wird in der Literatur eine mangelnde Selbstbeherrschung und Impulskontrolle sowie die Unfähigkeit, soziales Wissen anzuwenden, beschrieben (Stuss, Benson 1984, Wilson et al. 2000, Goldenberg 2002). PatientInnen mit einem DES werden bis heute häufig als „frontal enthemmt“ beschrieben. Zahlreiche AutorInnen (z. B. Baddeley, Wilson 1988, Robbins et al 1996) lehnen diese Begrifflichkeit jedoch ab, da die Symptome des DES nicht ausschließlich auf Pathologien des PFC oder des Frontalhirns zurückgeführt werden können (siehe 1.3. und 1.5).

ad 3) Antriebsstörungen und Depressionen werden bei PatientInnen mit exekutiven Dysfunktionen häufig beobachtet. Blumer und Benson (1975) prägten den Begriff der *Pseudodepression* für Änderungen der Emotionen und des Verhaltens bei PatientInnen mit frontotemporalen Läsionen. Dieser Terminus wird durch die

Kardinalsymptome der Antriebslosigkeit und Apathie charakterisiert und auch als Negativsymptomatik, wie sie bei der Schizophrenie verwendet wird, bezeichnet.

Goldenberg (2002) beschrieb PatientInnen mit einem DES, bei denen eine massive Antriebsstörung und Apathie im Vordergrund standen und schlug für die totale Antriebslosigkeit den Terminus der *psychischen Akinese* vor.

Weiters beobachtete er bei Betroffenen ein perseveratives Verharren in einzelnen Aktivitäten (z. B. stundenlanges Computerspielen), eine Verschlechterung der Ernährungsgewohnheiten, zunehmenden Genussmittelmissbrauch, sozialen Rückzug und Abstieg bis zur Vereinsamung und Verwahrlosung.

Die *Pseudopsychopathie* als Gegenstück der *Pseudodepression* wurde von Blumer und Benson (1975) ebenfalls als typische Veränderung bei frontallhirngeschädigten PatientInnen beschrieben und entspricht als solche weitgehend der Positivsymptomatik bei schizophrenen PatientInnen. Sie äußert sich durch ein unangemessenes Sozialverhalten, und wird häufig von Aggressionen begleitet. Als weitere Symptome der Pseudopsychopathie werden Witzelsucht, Euphorie und sexuelle Enthemmung genannt.

ad 4) Goldenberg (2002) beschrieb PatientInnen mit einem DES, die unter der extrem stark ausgeprägten Form motorischer Antriebslosigkeit, dem sogenannten *akinetischen Mutismus* leiden. Die Betroffenen sind wach, jedoch bewegungsunfähig und stumm.

Als weitere Variante der beeinträchtigten motorischen Kontrolle können *motorische Perseverationen* genannt werden, wie sie beispielsweise beim Schreiben der Auf- und Abbewegungen des „N“ oder „M“ als lange Zickzack-Linien auftreten (ebd.).

Der Begriff „*utilization behaviour*“ (Lhermitte 1983) wird auch im deutschen Sprachraum verwendet oder mit Gebrauchszwang sowie Gebrauchsverhalten übersetzt und beschreibt ein unintendiertes Verhalten des/der Betroffenen, welches durch die aktuelle Situation ausgelöst wird. Ablenkende Außenreize können nicht ausreichend unterdrückt werden. Dies führt dazu, dass herumliegende Gegenstände unabhängig vom jeweiligen Kontext benützt werden. Liegt beispielsweise eine Streichholzschachtel auf dem Tisch, so beginnen PatientInnen grundlos nacheinander Streichhölzer anzuzünden bis die Schachtel leer ist.

Weiters zeigen PatientInnen mit einem DES häufig ein *verstärktes Imitationsverhalten*, das meist auch nach Aufforderung nicht abgebrochen werden

kann. Stattdessen beginnen sich viele Betroffene für das Imitieren von Gesten und Handlungen zu rechtfertigen (Goldenberg 2002).

Affentranger (2006) fasste die wichtigsten Merkmale der drei in der Literatur beschriebenen Verhaltenssyndrome der exekutiven Dysfunktionen zusammen, welche mit den kortikal-subkortikalen Regelkreisen (unter 1.3.3) assoziiert werden (vgl. Fuster 1997, Lichter, Cummings 2001, Royall 2002): das dorsolaterale Syndrom mit charakteristischen Störungen der exekutiven Funktionen, das orbitofrontale Syndrom, das durch eine Enthemmung und Impulsivität imponiert und das medial-cinguläre Syndrom, welches durch Apathie und Akinesie gekennzeichnet wird.

**Tabelle 6:** Verhaltenscharakteristika präfrontaler Syndrome (Affentranger 2006, 65)

Dorsolateral	Orbitofrontal	Medial/cingulär
Abrufstörungen	Enthemmung, Impulsivität	Akinetischer Mutismus
Erschwerte Verhaltensänderung nach Anpassung	Taktlosigkeit, Verlust sozialer Sensibilität	Apathie, Abulie, reduzierte Aktivität, Initiationsstörungen
Schwache Problemlösestrategien und Handlungsplanung	Geringes soziales Urteilsvermögen	Geringe oder nur reaktive Sprache und Motorik
Geringe Abstraktionsfähigkeit	Hygieneprobleme, Vernachlässigung der eigenen Person	Gesteigerter Orientierungsreflex, fehlender Aufmerksamkeitsfokus
Verminderte Urteilsfähigkeit und Einsicht	Unpassende Vertrautheit, Distanzregulationsstörungen	Verlust von Interesse, Neugierde und Motivation
Stimulusgebundenheit, Imitationsverhalten, utilization behaviour	Stimmungsschwankungen, Euphorie, Hypomanie	Flacher Affekt, emotionale Leere, Gleichgültigkeit
Depression, Angststörung	Zwangsstörung	Indifferent gegenüber Hunger, Durst und Schmerz

Hödl und Bonelli (2007) führten ohne Anspruch auf Vollständigkeit folgende Störungen der exekutiven Funktionen bei HD-PatientInnen an: Kritiklosigkeit, mentale Inflexibilität, Kontrollverlust, Enthemmung, Regelverstöße, psychomotorische Verlangsamung, Abulie, Perseverationen, Konfabulationen, gestörte Affekterkennung, Anosognosie, Echolalie und Echopraxie.

### 1.5.3 Anosognosie und DES

Der aus dem Griechischen stammende Begriff der *Anosognosie* („*nosos*“ = Krankheit, „*gnōsis*“ = Erkenntnis) beschreibt die mit einer Hirnschädigung einhergehende Unfähigkeit, eine Krankheit oder daraus resultierende Funktionseinschränkungen zu erkennen (Karnath 2006). Im angloamerikanischen Sprachraum sind für die Einsichtsstörung Termini wie „lack of insight“, „unawareness of deficits“, „denial of deficits“, „imperception of disease“ gebräuchlich, die teilweise auch im deutschen Sprachgebrauch übernommen wurden (z. B. „Awareness-Störung“) (Gauggel 2008). Das mangelnde Krankheits- oder Störungsbewusstsein kann nahezu alle neuropsychologischen Störungen betreffen und dementsprechend auch mit unterschiedlichen Lokalisationen der Läsionen assoziiert sein. Die Anosognosie ist damit kein eigenständiges neuropsychologisches Krankheitsbild, sondern eine Begleiterscheinung neuropsychologischer und neurologischer Ausfälle (Goldenberg 2002). Verschiedene hypothetische Ansätze versuchen bis heute vergeblich die Entstehung der Anosognosie eindeutig zu erklären und den der Einsichtsstörung zugrundeliegenden Mechanismus zu identifizieren. Dabei werden v. a. Störungen der Informationsaufnahme und -weiterleitung sowie Defizite der Selbstbeobachtung und psychodynamische Faktoren diskutiert (Karnath 2006, Gauggel 2008).

Gauggel (2008) beschrieb ausführlich das Phänomen der Anosognosie und empfiehlt den Einsatz von folgenden diagnostischen Werkzeugen für die Praxis:

- klinisches Urteil
- standardisiertes klinisches Interview
- Vergleich von Selbst- und Fremdbeurteilung
- Vergleich der Selbstbeurteilung mit neuropsychologischen Testergebnissen
- experimentelle Awarenessaufgaben (z. B. Leistungsvorhersageaufgaben)

In der Klinik werden u. a. folgende Rating-Instrumente, die als Selbstbeurteilungs- und/oder Fremdbeurteilungsversionen verfügbar sind, zur Erfassung von Verhaltensauffälligkeiten und Einsichtsstörungen eingesetzt: Bogenhausener Ratingskala zur Beurteilung von Verhaltensauffälligkeiten nach erworbener Hirnschädigung (BRBV, von Cramon et al. 1992), Frontal Behavioral Inventory (FBI, Kertesz et al. 1997), Skala zur Beurteilung von Handlungs-, Planungs- und

Problemlösestörungen (HPP, Gauggel et al. 1998), Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF, Gioia et al. 2000), Behavior Rating Inventory of Executive Function - Adult Version (BRIEF-A, Roth et al. 2005), Dysexecutive Questionnaire (DEX, Wilson et al. 2000), Dysexecutive Questionnaire in Children (DEX-C, Emslie et al. 2003), Frontal Systems Behavior Scale (FrSBe, Grace & Malloy 2001).

In zahlreichen klinischen Studien oder Fallberichten von HD-PatientInnen wurde von einer beeinträchtigten Wahrnehmung der Krankheitssymptome berichtet, wobei die Anosognosie häufig im Zusammenhang mit motorischen Störungen (z. B. Snowden et al. 1998, 2002), aber auch in Verbindung mit kognitiven Einbußen und Verhaltensauffälligkeiten beschrieben wurde (Deckel, Morrison 1996, Sitek et al. 2008).

Während bei HD-PatientInnen eine Anosognosie in Bezug auf Hyperkinesien häufig beobachtet wird, fällt eine gestörte Krankheitseinsicht in Bezug auf die exekutiven Funktionen im klinischen Alltag zuerst gar nicht auf, sofern nicht gezielt danach gefragt wird. Die Problemlösestörung wird von den Betroffenen selbst häufig missachtet, da die gestörte Funktion oft gar nicht gefordert wird. Die mangelhafte Kontrolle emotionaler und sozialer Reaktionen, die bei PatientInnen mit einem DES einen wesentlichen Aspekt der Störung darstellt, wird direkt mit der beeinträchtigten Selbstbeobachtung und -reflexion in Verbindung gebracht. Empfindungen und Meinungen der Mitmenschen werden von PatientInnen mit einem DES bei gleichzeitiger Anosognosie nur noch eingeschränkt wahrgenommen. Das Erkennen der eigenen Fehler als Ursache äußerer Schwierigkeiten und zwischenmenschlicher Konfliktsituationen basiert auf intakten exekutiven Funktionen und stellt daher bei PatientInnen mit einer Einsichtsstörung eine therapeutische Herausforderung dar (Goldenberg 2002).

Gauggel (2008a) beschrieb einige therapeutische Ansätze (edukative Programme, Gruppentherapien, Einsatz positiver Verstärker u. Ä.) und betonte, dass unabhängig von der gewählten Therapiemaßnahme eine begleitende, kontinuierliche Realitätstestung sowie -überprüfung unerlässlich sei. Für den Therapieerfolg von hirngeschädigten PatientInnen sei dabei ein behutsames therapeutisches Vorgehen sehr wichtig, damit die PatientInnen negatives Feedback nicht prinzipiell resignativ ablehnen, sondern aktiv, konstruktiv am therapeutischen Prozess teilnehmen.

## **1.6 Zielsetzung und Fragestellungen der vorliegenden Untersuchung**

Als primärer Endpunkt der vorliegenden Untersuchung wurde gewählt, ob zwischen klinisch leicht betroffenen PatientInnen (Stadium 1 und 2 nach Shoulson und Fahn, 1979) und klinisch schwer betroffenen HD-PatientInnen (Stadium 3 und 4 nach Shoulson und Fahn, 1979) tatsächlich ein signifikanter Unterschied im Auftreten von exekutiven Dysfunktionen besteht.

Dazu wurde zum einen der weit verbreitete „*Tower of London*“-Test (ToL, deutsche Version: TL-D) eingesetzt, zu dem bereits Studienergebnisse bei HD-PatientInnen vorliegen. Als zweites Testverfahren wurde die Testbatterie „*Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome*“ (BADS) gewählt, welches von den Testentwicklern (Wilson et al. 2000) eigens zur Erfassung eines dysexekutiven Syndroms entwickelt wurde und ein breiteres Spektrum der exekutiven Funktionen erfasst als der TL-D. Durch den Vergleich der Testleistungen sollte somit auch eine Evaluierung der Testverfahren durchgeführt werden.

Als zweite Fragestellung wurde formuliert, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Testleistungen der PatientInnen und ihren subjektiven Einschätzungen (ermittelt über den „*Dysexecutive Questionnaire*“ DEX) der exekutiven Funktionen vorliegt

Es sollte somit ermittelt werden, in welchen Stadien HD-PatientInnen exekutive Dysfunktionen bzw. ein dysexekutives Syndrom entwickeln und inwieweit diese/dieses mit einer Anosognosie vergesellschaftet sind.

Abschließend sollten mögliche Zusammenhänge zwischen den Testleistungen der PatientInnen und ihren demographischen Variablen (Alter, Krankheitsdauer, Krankheitsstadium) sowie den kognitiven Funktionen (MMSE-Score) und den motorischen Einschränkungen (UHDRS-motor-Score) ermittelt werden.

## 2 Methodik und PatientInnen

### 2.1 Studienaufbau

52 HD-PatientInnen wurden im Rahmen eines stationären Aufenthaltes auf der Psychiatrischen Klinik im LKH Graz über den Inhalt und Zweck dieser Untersuchung aufgeklärt. Sie wurden dabei auf die Wahrung ihrer Anonymität und die Freiwilligkeit der Teilnahme an dieser Studie hingewiesen. Die Testung erfolgte jeweils in einem ungestörten Raum ohne weitere anwesende Personen, damit eine Unterbrechung der Testung und eine Ablenkung des Patienten/der Patientin von der Bearbeitung der Aufgabenstellung vermieden werden konnte.

In der vorliegenden Studie wurden zur Erfassung der exekutiven Funktionen bei HD-PatientInnen zwei Testsysteme verwendet: der „*Turm von London*“ (TL-D, Shallice 1982) und das „*Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome*“ (BADS, Wilson et al. 2000). Die Durchführung der beiden Tests dauerte insgesamt circa 45 Minuten. Abschließend wurde den ProbandInnen der „*Dysexecutive Questionnaire*“ (DEX)-Selbstbeurteilungsfragebogen, bestehend aus 20 Items zur Erfassung der subjektiven Wahrnehmung von exekutiven Dysfunktionen vorgelegt. Alle Untersuchungen konnten innerhalb einer Stunde, größtenteils vormittags durchgeführt werden. Das Europäische Huntington Netzwerk (EHDN 2008) empfiehlt, neuropsychologische Untersuchungen bei HD-PatientInnen wenn möglich am Vormittag durchzuführen, da HD-PatientInnen morgens deutlich wacher und aufmerksamer sind.

#### 2.1.1 Einschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden definiert:

- Volljährigkeit bis 70 Jahre
- Krankheitsausbruch mit klinischer Symptomatik in mindestens einem Bereich (Motorik, Kognition, Psychopathologie)
- Nachweis eines molekulargenetischen positiven Befundes der Genmutation oder klinisch eindeutige Diagnose

## 2.1.2 Ausschlusskriterien

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert:

- Alter unter 18 oder über 70 Jahre
- eine weitere psychiatrische oder neurologische Erkrankung
- eine Alkohol- oder Drogenabhängigkeit
- das Krankheitsstadium 5 nach Shoulson und Fahn (1979)
- asymptomatische GenträgerInnen

## 2.1.3 PatientInnen

### 2.1.3.1 Demographische Variablen

Zur Erfassung der exekutiven Funktionen bei HD-Betroffenen wurden im Rahmen dieser Studie insgesamt 52 klinisch betroffene HD-PatientInnen untersucht. Die demographischen PatientInnenmerkmale der Gesamtpopulation werden in der Tabelle 7 zusammengefasst sowie anschließend kurz beschrieben.

**Tabelle 7:** Übersicht der demographischen Variablen der Gesamtpopulation

	Anzahl	Min.	Max.	MW	SD
Männlich	32	-	-	-	-
Weiblich	20	-	-	-	-
Alter (a)	-	25	69	47,69	11,2
Ausbildung (a)	-	5	18	10,46	2,56
KH-Dauer (a)	-	0,07	16,7	4,94	4,1
CAG-Repeats	-	40	58	45,94	4,4
RechtshänderInnen	45	-	-	-	-
LinkshänderInnen	4	-	-	-	-
AmbidexterInnen	3	-	-	-	-

Die Gesamtstichprobe setzte sich aus 32 (61,5 %) männlichen und 20 (38,5 %) weiblichen Testpersonen zusammen. Das Durchschnittsalter betrug 47,7 Jahre (SD = 11,2 Jahre). Die Altersspanne bewegte sich zwischen 25 und 69 Jahren. Die durchschnittliche Ausbildungszeit lag bei 10,5 Jahren (SD = 2,6 Jahre). Die PatientInnen gaben zwischen 5 und 18 Ausbildungsjahre an. Die Stichprobe setzte sich aus 45 (86,5 %) RechtshänderInnen, vier (7,7 %) LinkshänderInnen und drei (5,8 %) AmbidexterInnen zusammen (ermittelt über das Edinburgh Handedness Inventory nach Salmaso und Longoni 1985, siehe 2.1.3.3.1).

### **2.1.3.2 Erfasste Parameter**

Bei allen ProbandInnen dieser Studie wurden im Rahmen eines stationären Aufenthaltes folgende Parameter erhoben: das Alter, das Geschlecht, die Händigkeit, die Anzahl der CAG-Repeats (bei fünf PatientInnen nicht bekannt), der Krankheitsbeginn, die Krankheitsdauer und das Krankheitsstadium.

#### **2.1.3.2.1 CAG-Repeats**

Bei 47 der 52 Testpersonen wurde die Anzahl der CAG-Repeats im Vorfeld oder im Rahmen des stationären Aufenthaltes zum Zeitpunkt der neuropsychologischen Testung mittels einer molekulargenetischen Untersuchung bestimmt. Bei den fünf PatientInnen ohne molekulargenetische Abklärung lag sowohl eine positive Familienanamnese als auch eine eindeutige klinische Diagnose der HD vor. Die CAG-Wiederholungsraten erstreckten sich bei den untersuchten TeilnehmerInnen zwischen 40 und 58 Repeats (MW = 46, SD = 4,4).

#### **2.1.3.2.2 Krankheitsdauer**

Die Zeitspanne vom Erkrankungsbeginn bis zum Zeitpunkt der Untersuchung wurde als Krankheitsdauer definiert und in Jahren angegeben. Sie variierte bis zum jeweiligen Testzeitpunkt zwischen wenigen Tagen und 16,7 Jahren (MW = 4,9, SD = 4,1).

### 2.1.3.2.3 Krankheitsstadien

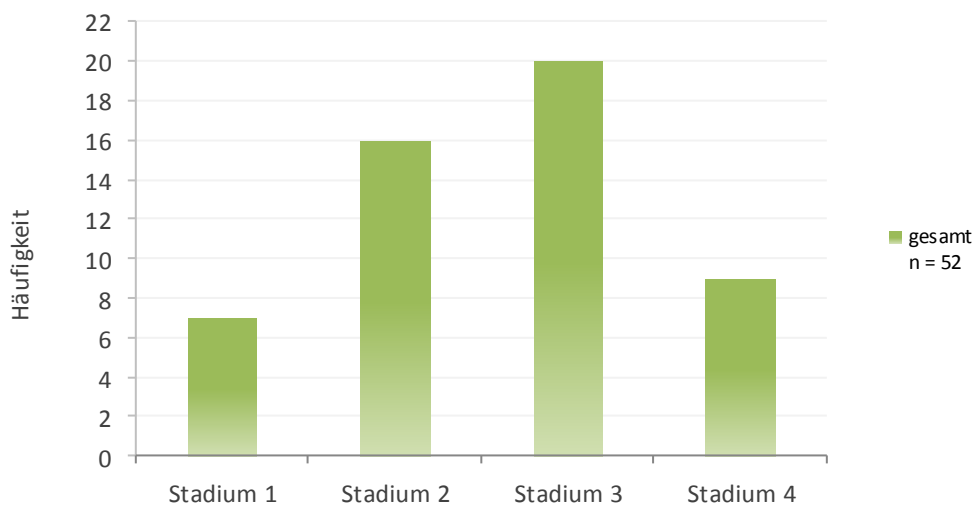
Die HD-PatientInnen wurden den klinischen Krankheitsstadien 1 bis 4 nach Shoulson und Fahn (1979) zugeteilt und das Krankheitsstadium 5 als Ausschlusskriterium definiert. Die gewählte Einteilung basiert auf einer Beurteilung von Einschränkungen der alltäglichen funktionellen Kapazitäten unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufes (siehe Tabelle 8). Während PatientInnen im Stadium 1 in ihrer vorhandenen Funktionalität als uneingeschränkt beurteilt werden können, werden PatientInnen im Stadium 5 als komplett pflegebedürftig eingestuft.

**Tabelle 8:** HD-Stadieneinteilung nach Shoulson und Fahn (1979, 2)

	Engagement in occupation	Capacity to handle financial affairs	Capacity to manage domestic responsibilities	Capacity to perform activities of daily living	Care can be provided at
Stage 1	Usual Level	Full	Full	Full	Home
Stage 2	Lower Level	Requires slight assistance	Full	Full	Home
Stage 3	Marginal	Requires major assistance	Impaired	Mildly impaired	Home
Stage 4	Unable	Unable	Unable	Moderately impaired	Home or extended care facility
Stage 5	Unable	Unable	Unable	Severely impaired	Total care facility only

Im Rahmen dieser Studie wurden PatientInnen im Krankheitsstadium 5 von vornherein ausgeschlossen, da davon ausgegangen werden kann, dass Betroffene in diesem terminalen Stadium nicht mehr in der Lage sind, die Testinstruktionen adäquat zu erfassen bzw. auszuführen. Bei HD-PatientInnen mit gut erhaltenen kognitiven Fähigkeiten bei gleichzeitig stark progredienten Bewegungsstörungen könne mit einer für sie nachteiligen Verzerrung der Testergebnisse gerechnet werden. Dieser Umstand wird bei der Auswertung der Testergebnisse berücksichtigt und in der abschließenden Diskussion behandelt. Für PatientInnen mit massiven Beeinträchtigungen in einem oder mehreren Bereichen (kognitiv, motorisch, psychiatrisch) würde sich eine neuropsychologische Untersuchung mit den für diese

Studie angewandten komplexen Testinstrumenten als nicht aussagekräftig und vor allem auch als unzumutbar gestalten.



**Abbildung 11:** Häufigkeitsverteilung der Krankheitsstadien nach Shoulson und Fahn (1979)

Die Zuordnung der 52 ProbandInnen zu den Krankheitsstadien nach Shoulson und Fahn (1979) ergab folgende Aufteilung: 7 (13,5 %) PatientInnen wurden dem Krankheitsstadium 1 zugeteilt, 16 (30,8 %) PatientInnen dem Stadium 2, 20 (38,5 %) PatientInnen dem Stadium 3 und 9 (17,3 %) PatientInnen dem Stadium 4 (siehe Abbildung 11). In der Tabelle 9 wird zusätzlich die Geschlechterverteilung in der vorliegenden Stichprobe für die einzelnen Stadien getrennt angeführt.

**Tabelle 9:** Häufigkeitsvergleich hinsichtlich Geschlecht und Stadieneinteilung

	männlich (n = 32)	weiblich (n = 20)	gesamt (n = 52)
Stadium 1	5	2	7 (13,5 %)
Stadium 2	10	6	16 (30,8 %)
Stadium 3	13	7	20 (38,5 %)
Stadium 4	4	5	9 (17,3 %)

Die exekutiven Funktionen werden bereits für die Bewältigung von banalen alltäglichen Aufgaben benötigt. PatientInnen der Krankheitsstadien 3 und 4 sind in mindestens einem, der in Tabelle 8 angeführten Aktivitäten des täglichen Alltags (Activities of Daily Living = ADL) auf Unterstützung durch Angehörige oder

Pflegepersonen angewiesen, während HD-Betroffene der ersten beiden Krankheitsstadien als weitgehend selbstständig betrachtet werden können.

Für diese Untersuchung wurden die StudienteilnehmerInnen daher in zwei Gruppen eingeteilt: HD-PatientInnen der Krankheitsstadien 1 und 2 wurden der Gruppe „leicht betroffenen“ zugewiesen, während HD-PatientInnen der Krankheitsstadien 3 und 4 der Gruppe „schwer betroffenen“ zugeteilt wurden (siehe Tabelle 10).

**Tabelle 10:** Gruppeneinteilung nach dem Schweregrad der klinischen Symptome im Geschlechtervergleich

	männlich (n = 32)	weiblich (n = 20)	gesamt (n = 52)
leicht betroffen (n = 23)	15	8	23 (44,2%)
schwer betroffen (n = 29)	17	12	29 (55,8%)

Die Geschlechterverteilung in den beiden Untersuchungsgruppen wurde mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson überprüft. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $\chi^2 = 0,24$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,63$ ), d. h. Männer und Frauen sind in beiden Gruppen gleich verteilt.

#### 2.1.3.2.4 Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS)

Der UHDRS ist eine von der *Huntington Study Group* (1996) entwickelte Skala zur Beurteilung von klinischen Auffälligkeiten bei HD-PatientInnen.

Der UHDRS erfasst folgende vier Bereiche:

1. Motorische Veränderungen (UHDRS-motor)
2. Kognitive Funktionen (UHDRS-cognitive)
3. Verhaltensauffälligkeiten (UHDRS-behaviour)
4. Funktionelle Kapazität (UHDRS-function)

ad 1) Die Beurteilung der Motorik erfolgt anhand des Motor-Scores, welcher Einschränkungen in Augenmotilität, Feinmotorik, Chorea, Dystonie, Stand und Gang erfasst. Jedes der 31 Items wird mit null bis vier Punkten bewertet, wobei mit

zunehmender Punktzahl eine stärkere Ausprägung der motorischen Auffälligkeiten angezeigt wird. Die maximal erreichbare Punkteanzahl beträgt 124.

Der UHDRS-Score im Bereich der motorischen Fähigkeiten lag in der vorliegenden Stichprobe zwischen null (keine motorischen Symptome) und 71 Punkten (MW = 30,48, SD = 16,88). Somit wurden keine PatientInnen mit stark ausgeprägten motorischen Einschränkungen in die Studie eingeschlossen.

ad 2) Die kognitiven Funktionen werden anhand von drei Testverfahren beurteilt: dem Verbal-Fluency-Test (VF), dem Symbol-Digit-Modalities-Test (SDMT) und dem dreiteiligen Stroop-Test. Je höher der ermittelte Gesamt-Score ausfällt, desto weniger Einschränkungen bestehen in den kognitiven Leistungen (unter 2.1.3.3).

Die kognitiven Fähigkeiten konnten in der Untersuchungspopulation mit einem durchschnittlichen Wert von 171,46 Punkten (SD = 69,31) als ausreichend gut beurteilt werden. Die einzelnen Subtests (VF, SDMT, Stroop-Tests) des UHDRS-cognitive werden im Anschluss separat aufgelistet.

ad 3) Der Fragebogen zu den Verhaltensauffälligkeiten untersucht in 28 Items sowohl die Häufigkeit als auch die Schwere von Stimmungsschwankungen, Angst, Aggression und Psychose, sowie andere Symptomen. Eine höhere Punktzahl bedeutet hierbei eine stärkere Ausprägung der psychiatrischen Symptome.

Bei der Mehrheit der ProbandInnen wurden im Rahmen des UHDRS-behaviour-Scores nur wenige, gering ausgeprägte bis gar keine Verhaltensauffälligkeiten erfasst. Bei einem möglichen Maximalwert von 144 Punkten erreichte ein Proband in diesem Teilbereich mit 42 Punkten die höchste Punkteanzahl. Der durchschnittliche Wert lag bei 8,94 Punkten (SD = 8,4).

ad 4) Die Beurteilung der funktionellen Kapazität erfolgt anhand einer Checkliste, die unter anderem die Arbeitsfähigkeit, die Durchführung alltäglicher Tätigkeiten und den Umgang mit Finanzen erfragt. Die Fragen werden dichotom mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet, wobei für eine positive Antwort jeweils ein Punkt vergeben wird. Eine

höhere Punktezahl entspricht demnach einer besseren funktionellen Kapazität. Der maximal zu erreichende Wert liegt bei 25.

Die *Huntington Study Group* (1996) hat zur besseren Beurteilung dieses Teilbereiches den UHDRS Total-Functional-Capacity-Score (TFC) und die Independence-Scale entwickelt. Der TFC erfragt ergänzend die Leistungsfähigkeit im Alltag, wobei 13 Punkte als maximale Punkteanzahl erreicht werden können und ein höherer Wert einer besseren Funktionalität entspricht. Die Independence-Scale reicht von 10 bis 100, wobei ein höherer Wert eine größere Unabhängigkeit darstellt (Huntington Study Group 1996, Marder et al. 2000, Lindinger 2006, Ullah 2008).

Die funktionelle Kapazität lag bei der untersuchten Stichprobe im Durchschnitt bei 19,78 Punkten (SD = 5,64, Min. = 4, Max. = 25). Der UHDRS-TFC, welcher ergänzend die funktionelle Leistungsfähigkeit im Alltag misst, reichte bei den PatientInnen von null bis 13 Punkten und umfasste somit die gesamte Spannweite bei einem Mittelwert von 8,59 Punkten (SD = 3,62). Die Independence Scale wurde bei dieser PatientInnenpopulation nicht erfasst.

### **2.1.3.3 Zusätzliche Tests zur Deskription der Stichprobe**

Im Rahmen des stationären Aufenthaltes wurden die PatientInnen mit einer neuropsychologischen Testbatterie untersucht, die eine grobe Einschätzung der kognitiven Leistungen ermöglichen sollte. Zu diesen Testverfahren zählten unter anderem: der Mini-Mental-State-Examination-Test (MMSE), der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest-B (MWT-B), die drei Stroop-Tests, der Symbol-Digit-Modalities-Test (SDMT) und der Verbal-Fluency-Test (VF) sowie das Edinburgh Handedness Inventory (EHI) zur Beurteilung der Händigkeit. Sämtliche Testergebnisse werden in der Tabelle **11** abschließend zusammengefasst.

#### **2.1.3.3.1 Edinburgh-Handedness-Inventory (EHI)**

*Oldfield, 1971*

*Deutsche Übersetzung der adaptierten Version von Salmaso und Longoni, 1985*

Dieses Testverfahren dient zur Erfassung der Händigkeit einer Testperson. Anhand von zehn Items, die sich auf unterschiedliche Alltagssituationen beziehen, wird die von der Testperson bevorzugt gebrauchte Hand bzw. eine mögliche Beidhändigkeit ermittelt, welche wiederum Rückschlüsse auf eine dominante Hemisphäre zulässt.

Die Stichprobe (n = 52) setzte sich bei dieser Untersuchung aus 45 (86,5 %) RechtshänderInnen, vier (7,7 %) LinkshänderInnen und drei (5,8 %) AmbidexterInnen zusammen.

#### **2.1.3.3.2 Mini-Mental-State-Examination-Test (MMSE)**

*Folstein, Folstein und Mc Hugh, 1975*

*Deutschsprachige Fassung von Kessler, Markowitsch und Denzler, 1990*

Der Mini-Mental-State-Examination-Test (MMSE) ist das bekannteste und bis dato am häufigsten verwendete Screeningverfahren zur Überprüfung der kognitiven Fähigkeiten (de Jager 2003). Die Items wurden ursprünglich von Folstein et al. (1975) entworfen, um differentialdiagnostisch neurologische und psychiatrische PatientInnen zu unterscheiden. Der Test ist einfach in seiner Handhabung, Durchführung sowie Auswertung und existiert in über 100 verschiedenen Übersetzungen. Die Testdauer beträgt fünf bis zehn Minuten. Der MMSE kann Personen zwischen 18 und 85 Jahren vorgegeben werden.

Folgende Bereiche werden mit dem MMSE grob erfasst:

- Örtliche und zeitliche Orientierung
- Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit (von 100 in fünf Durchgängen jeweils die Zahl Sieben subtrahieren)
- Sprache (Benennen, Wiederholen, Sprachverständnis, Lesen und Schreiben)
- Gedächtnis (sofortige und verzögerte Wiedergabe von drei Wörtern)
- Kopieren einer Figur (zitiert nach Herranhof 2007)

Bei der Auswertung werden die korrekten Antworten addiert, wobei ein Maximalscore von 30 Punkten erreicht werden kann. Ein Gesamtwert von weniger als 24 Punkten weist auf das Vorliegen einer Demenz hin (Salmon et al. 1989).

Brandt, Folstein und Folstein (1988) verglichen die Testergebnisse von HD-PatientInnen und PatientInnen mit Morbus Alzheimer. Während HD-PatientInnen im Bereich der zeitlichen Orientierung (Datum) und im Erinnern der drei Wörter bessere Ergebnisse erreichten, erzielten AlzheimerpatientInnen bei den Rechenaufgaben höhere Punktzahlen.

In der vorliegenden Stichprobe lag der Mittelwert bei 25,41 Punkten (SD = 4,17). Bei sieben PatientInnen wurde mit einem MMSE von weniger als 24 Punkten eine Demenz diagnostiziert (Cut-Off < 24). Es zeigte sich weiters, dass 23 Personen mit einem MMSE-Score von mindestens 27 Punkten eine Gesamttestleistung erzielten, die nicht auf eine demenzielle Entwicklung hinweist.

#### **2.1.3.3.3 Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest-B (MWT-B)**

*Lehrl, 1977*

Dieser Leistungstest wurde von dem deutschen Psychologen Lehrl im Jahre 1977 zur überblicksmäßigen Messung des allgemeinen Intelligenzniveaus entwickelt und ist das am weitesten verbreitete Verfahren aus der Gruppe der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Tests, welche schematisch alle gleich aufgebaut sind (z. B. MWT-A, MWT-Erstform, TPL) (Lehrl 2005). Der MWT-B dient zur Erfassung der prämorbidem Intelligenz, da nur geringe Anforderungen an die aktuell verfügbare Leistungsfähigkeit gestellt werden. Die Testergebnisse werden bei diesem Verfahren nur geringfügig von leichten bis mittelschweren psychischen Störungen, Depressionen und/oder Demenzen beeinflusst. PatientInnen mit einem seit jeher niedrigen Intelligenzquotienten sind bei Untersuchungen mit neuropsychologischen Testverfahren nicht in der Lage die Testinstruktionen zu verstehen und dürfen nicht fälschlicherweise als dement eingestuft werden.

Nach einer kurzen Testinstruktion wird die Testperson aufgefordert, in jeder Zeile zu bestimmen, welches der fünf präsentierten Wörter es tatsächlich gibt. Das Verfahren

funktioniert nach dem Mehrfachwahl-Prinzip (multiple-choice), wobei ein umgangs- oder wissenschaftssprachlich bekanntes Wort unter vier Neokonstruktionen von der Testperson erkannt und infolgedessen durchgestrichen werden sollte. Die vier erfundenen Wörter haben phonematisch eine große Ähnlichkeit mit dem richtigen Wort (z. B. Struk – Streik – Sturk – Strek – Kreik). Es wird kein Zeitlimit vorgegeben. Die Testdauer beträgt bei psychiatrisch unauffälligen Personen etwa fünf Minuten. Die insgesamt 37 Items sind nach dem Schwierigkeitsgrad aufsteigend angeordnet. Die Gesamtzahl der richtig angekreuzten Wörter wird mit den Leistungen einer repräsentativen Stichprobe deutschsprachiger Erwachsener zwischen 20 und 64 Jahren (n = 1952) verglichen. Danach lassen sich Standardnormen (IQ-Standardwert und Prozentrang) ermitteln. 27 richtig erkannte Wörter machen einen Intelligenzquotienten von 100 aus.

Der mit diesem Verfahren erfasste durchschnittliche prämorbid Intelligenzquotient lag in der vorliegenden Studienpopulation bei 107,5 (SD = 10,5) und damit im Normbereich. Die StudienteilnehmerInnen erreichten zwischen 19 und 34 Punkte, was Intelligenzquotienten von 88 bis 130 entspricht. 5 PatientInnen erzielten mit  $\geq 33$  Punkten (IQ  $\geq 124$ ) sogar ein überdurchschnittliches Testergebnis.

#### **2.1.3.3.4 Stroop-Tests (Farb-Wort-Interferenz-Tests)** *Stroop, 1935*

Bereits Ende des 19. Jahrhunderts wurden erste Versionen der Stroop-Tests zur Überprüfung von Hirnleistungen entwickelt. Heutzutage werden die weit verbreiteten und mehrfach modifizierten neuropsychologischen Tests u. a. zur Erfassung der selektiven Aufmerksamkeit eingesetzt (Kramer et al. 1998). Die selektive Aufmerksamkeit bezieht sich auf die Verarbeitung bestimmter Stimuli in einem bestimmten Moment. Die Stroop-Tests bilden ein Verfahren zur Messung der individuellen Interferenzneigung bei der Farb-Wort-Interferenz und sie werden bei HD-PatientInnen zur Berechnung der kognitiven Funktionsskala des UHDRS verwendet.

Die Testperson bekommt nacheinander drei verschiedene Tafeln vorgelegt und wird aufgefordert Farben je nach Aufgabe zu benennen. Auf der ersten Tafel stehen in zehn

Reihen je zehn in schwarzer Schriftfarbe gedruckte Farbnamen (rot, grün und blau in unterschiedlicher Reihenfolge). Auf der zweiten Tafel sind 100 Farbbalken mit den drei Farben abgebildet und auf der dritten Tafel stehen 100 farbig gedruckte Farbnamen, wobei der Inhalt des Wortes der Farbe widerspricht. Die letzte Bedingung stellt die Inhibitionsbedingung dar, da hier die aufgabenirrelevante Tendenz, das Wort zu lesen, gehemmt werden muss und stattdessen die Schriftfarbe genannt werden soll. Es zeigte sich, dass Testpersonen in der vorgegeben Zeit mehr Wörter lesen als Farben erkennen können. Dies führt beim dritten Subtest zu Schwierigkeiten, da die Testperson das geschriebene Wort schneller erkennt als die abgebildete Farbe, allerdings aufgefordert wird nur die Farbe zu nennen (Stroop 1935). Die Auswertung der Tests basiert auf der Anzahl der korrekten Nennungen innerhalb eines definierten Zeitraumes, meist unter Berücksichtigung der jeweils falschen Angaben. Für diese Untersuchung wurden lediglich die korrekt aufgezählten Wörter innerhalb von 45 Sekunden herangezogen.

Bisherige Studienergebnisse zur Erfassung der exekutiven Funktionen bei HD-PatientInnen anhand von Stroop-Tests zeigten, dass die Betroffenen insgesamt und häufig bereits in frühen Krankheitsstadien unterdurchschnittliche Leistungen erbringen, die sich vor allem in der Interferenz-Aufgabe zeigen. (z. B. Lemiere et al. 2004, Peinemann et al. 2005)

Die ProbandInnen der vorliegenden Studie erreichten beim Subtest Stroop-Wörter erwartungsgemäß den höchsten Mittelwert (MW = 58,27, SD = 21,16). Die Spannweite erstreckte sich zwischen 16 und den maximal zu erreichenden 100 Punkten. Im zweiten Teil der Testreihe, dem Stroop-Farbe-Subtest, lag die Anzahl der durchschnittlich korrekt benannten Farbbalken bei 47,02 (SD = 18,87). Verglichen mit den Ergebnissen der ersten beiden Subtests erzielten die PatientInnen in der Farb-Wort-Interferenz-Aufgabe, welche zur Erfassung der selektiven Aufmerksamkeit und Inhibition dient, einen sehr niedrigen mittleren Gesamtwert (MW = 24,27, SD = 12,03).

#### **2.1.3.3.5 Symbol-Digit-Modalities-Test (SDMT)**

*Smith, 1982*

Dieser Test wurde von Smith (1982) zur Überprüfung eines hirnorganischen Schadens entwickelt und wird sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen zur Erfassung zerebraler Dysfunktionen eingesetzt. Das Testverfahren hat sich in der klinischen Diagnostik zur Unterscheidung von demenziellen und depressiven Störungsbildern bewährt (Lewinsohn 1973). Der Test kann sowohl schriftlich als auch mündlich durchgeführt werden und benötigt insgesamt weniger als fünf Minuten Zeitaufwand. Der SDMT besteht als Papier- und Bleistifttest (paper pencil test, PPT) aus einer Tabelle mit bedeutungslosen Symbolen und einem Schlüssel, in dem jedem dieser Symbole eine Ziffer von 1 bis 9 zugeordnet ist. Die Testperson wird nach einer kurzen Übungssequenz aufgefordert, innerhalb von 90 Sekunden möglichst viele Zahlen den dazugehörigen Symbolen zuzuordnen.

PatientInnen mit einer leicht- bis mittelgradigen demenziellen Entwicklung verstehen die Regeln oft nicht gleich und beginnen fortlaufende Zahlenfolgen in die Kästchen zu schreiben. Wenn sie die Regeln verstanden haben, brauchen sie deutlich länger als gesunde Kontrollpersonen um die Ziffern den vorgegebenen Symbolen richtig zuzuordnen. Schwer demente PatientInnen wissen hingegen oft gar nicht, wie sie zu den Ziffern kommen, obwohl sie zuvor instruiert wurden und der Schlüssel am Beginn des Blattrandes abgebildet und somit jederzeit einsehbar ist (Hödl 2005).

Beim SDMT erzielten die PatientInnen der vorliegenden Stichprobe einen durchschnittlichen Punktwert von 20,79 (SD = 12,24). Eine Person konnte in der vorgegebenen Zeit von 90 Sekunden lediglich eine Zahl ihrem zugehörigen Symbol korrekt zuordnen. Der höchste erreichte Wert lag bei 55 richtig durchgeführten Verknüpfungen.

#### **2.1.3.3.6 Verbal-Fluency-Test (VF)**

Verbal-Fluency-Tests werden seit einigen Jahrzehnten in der neuropsychologischen Demenzdiagnostik eingesetzt. Prinzipiell werden dabei semantische und phonematische (formallexikalische) Wortflüssigkeitstest unterschieden. Bei Tests zur formallexikalischen Wortflüssigkeit wird der Proband/die Probandin gebeten,

möglichst viele verschiedenartige Worte gemäß einer lexikalischen Vorgabe zu produzieren (meist ein Anfangsbuchstabe oder eine Endsilbe), während semantische Verbal-Fluency-Tests von der Testperson erfordern, dass sie möglichst viele Vertreter einer semantischen Kategorie produzieren (Tucha, Lange 2004). Bei der am häufigsten verwendeten Form des semantischen Wortflüssigkeitstest, dem „Animal Fluency“ wird der Proband/die Probandin aufgefordert, in einer Minute so viele Tiere wie möglich zu nennen (Schaller 2007).

Der formallexikalische Verbal-Fluency-Test wird für die deutschsprachige Version des UHDRS-cognitive-Scores eingesetzt. Dabei werden die HD-PatientInnen in drei aufeinanderfolgenden Durchgängen aufgefordert, innerhalb von je einer Minute möglichst viele Wörter mit dem Anfangsbuchstaben F, A und S zu produzieren.

In der vorliegenden Untersuchung wurden lediglich die Anzahl der richtig genannten Wörter (keine Wiederholungen des Wortstammes und Pluralnennungen, keine Namen) gezählt. Innerhalb von drei Minuten konnten die ProbandInnen durchschnittlich 20,8 korrekte Wörter (SD = 15,27) nennen. Lediglich ein Patient erreichte mit 62 richtigen Nennungen mehr als 50 Wörter. Eine Testperson war nicht in der Lage auch nur ein einziges korrektes Wort zu produzieren.

### 2.1.3.3.7 Übersicht der vorerfassten Testergebnisse

In Tabelle 11 werden die im Vorfeld erfassten neuropsychologischen Testergebnisse der StudienteilnehmerInnen zusammengefasst, die der deskriptiven Darstellung der Stichprobe dient.

**Tabelle 11:** Übersicht der vorerfassten Testergebnisse

	Min.	Max.	MW	SD
UHDRS-motor	0	71	30,48	16,88
UHDRS-cognitive	60	327	171,46	69,31
UHDRS-function	4	25	19,78	5,64
UHDRS-TFC	0	13	8,59	3,62
UHDRS-behaviour	0	42	8,94	8,4
MMSE	16	30	25,41	4,17
IQ (MWT-B)	88 (19)	130 (34)	107,53 (29,09)	10,52 (3,41)
Verbal-Fluency	0	62	20,83	15,27
Stroop-Farbe	16	100	47,02	18,87
Stroop-Wörter	19	100	58,27	21,16
Stroop-Farbwörter	0	52	24,27	12,03
SDMT	1	55	20,79	12,24

## **2.2 Untersuchungsmethoden dieser Studie**

Im Rahmen dieser Studie wurden zwei Testverfahren und ein Selbstbeurteilungsfragebogen zur Überprüfung der exekutiven Funktionen verwendet: die deutsche Version des weit verbreiteten „*Tower of London*“-Tests, der in erster Linie das konvergente problemlösende Denken untersucht und das neuere Testinstrument „*Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome*“ (BADS), welches vor allem zur Erfassung und Vorhersage von Alltagsschwierigkeiten dient (Wilson et al. 2000). Der Fragebogen „*Dysexecutive Questionnaire*“ (DEX) kann sowohl von Betroffenen als auch Angehörigen zur Selbst- bzw. Fremdeinschätzung der jeweiligen Beeinträchtigungen im Bereich der Exekutivfunktionen bearbeitet werden. Für diese Studie wurde ausschließlich die Selbstbeurteilungsversion des DEX verwendet, welche den von den PatientInnen erzielten Leistungen in beiden Testverfahren gegenübergestellt wurden. Aus urheberrechtlichen Gründen ist eine Veröffentlichung der Testprotokolle und des DEX-Fragebogens streng untersagt. Daher musste auf eine Reproduktion der Formulare im Anhang verzichtet werden.

### **2.2.1 Turm von London (TL-D) – Deutsche Version des Tower of London (ToL) *Shallice, 1982***

*Deutsche Version: TL-D von Tucha und Lange, 2004*

#### **2.2.1.1 Theoretischer Hintergrund und Entwicklung des Testverfahrens**

Das Testverfahren „*Turm von London*“ (original: *Tower of London*) wurde 1982 von Tim Shallice in Anlehnung an den „*Turm von Hanoi*“ (Simon 1975) zur Untersuchung von Problemlöseleistungen bei PatientInnen mit Hirnschädigungen entworfen. Seit inzwischen beinahe 40 Jahren wird der Test sowohl im klinischen Alltag als auch in der Forschung zur Erfassung des konvergenten problemlösenden Denkens angewandt.

Bei PatientInnen mit Hirnschädigungen hat sich bereits lange Zeit vor der Entwicklung des Testverfahrens immer wieder gezeigt, dass neben

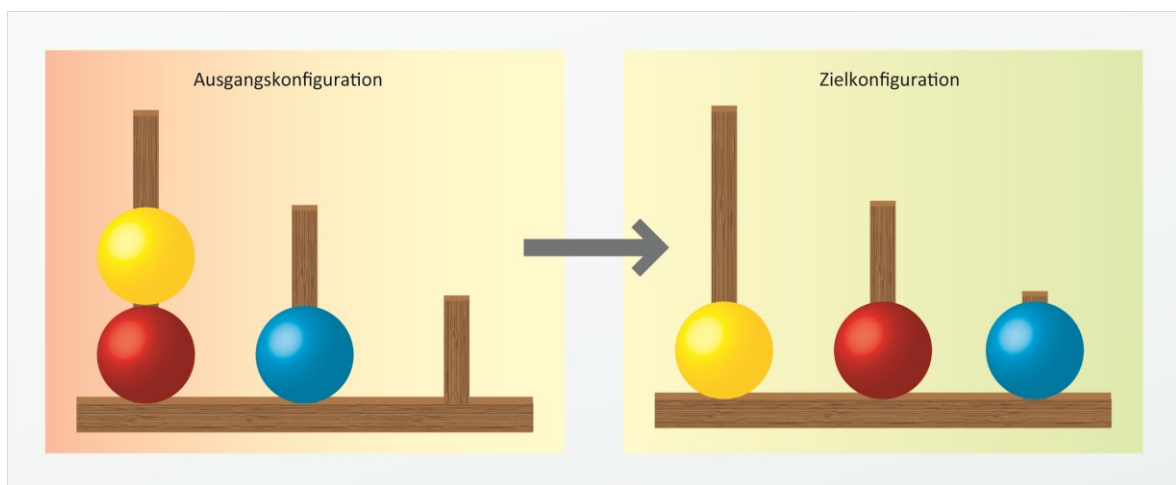
Beeinträchtigungen der Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistungen häufig Störungen der exekutiven Funktionen, insbesondere des problemlösenden Denkens auftreten und daraus erhebliche Schwierigkeiten in der Bewältigung alltäglicher Aufgaben resultieren (von Cramon, Matthes-v. Cramon 1993, Goldenberg 2002, Lezak 1995). Mittels einer Reihe von Transformationsaufgaben, die mit ansteigendem Schwierigkeitsgrad angeordnet sind, werden komplexe Planungsprozesse erfasst, bei denen eine Vielzahl möglicher Handlungsoptionen erkannt und in der Vorstellung auf ihre Brauchbarkeit hinsichtlich des erwünschten Zielzustandes geprüft werden müssen.

Bei diesem Testverfahren werden den ProbandInnen ausschließlich sogenannte *geschlossene Probleme* vorgelegt, da Ausgang und Ziel der einzelnen Aufgaben eindeutig vorgegeben werden und nur über einen Lösungsweg oder wenige bestimmte Lösungswege möglich sind. Bei offenen Problemen wird hingegen die Produktion von möglichst vielen Lösungsmöglichkeiten angestrebt. Testverfahren, die solche Problemstellungen untersuchen, zielen darauf ab, die Fähigkeit des divergenten Denkens zu erfassen, welche als Voraussetzung für die Bearbeitung von offenen Aufgaben darstellt (König 1986, Tucha, Lange 2004). Als Beispiel für einen solchen Test kann der Wortflüssigkeitstest „Verbal Fluency“ genannt werden, der auch bei dieser Stichprobe im Vorfeld durchgeführt wurde und in der Stichprobenbeschreibung (siehe 2.1.3.3.6) erwähnt wird.

### **2.2.1.2 Aufbau des Verfahrens und Testdurchführung**

Der Test besteht aus drei verschiedenfarbigen Kugeln (rot, blau, gelb), die auf drei vertikal nebeneinander stehenden Stäben von unterschiedlicher Länge angeordnet sind. Auf den Stäben ist Platz für eine, zwei oder drei Kugeln. Ziel der Aufgabe ist es, in einer möglichst geringen Anzahl von Zügen (wird angegeben) die Kugeln von einem Ausgangszustand in einen vorgegebenen Zielzustand zu überführen (siehe Abbildung 12). Dabei darf bei jedem Zug nur jeweils eine Kugel verrückt werden. Als Zug gilt auch, wenn der Proband/die Probandin eine Kugel anhebt, selbst dann, wenn dies nur kurz geschieht und sofort eine andere Kugel genommen wird. Eine Aufgabe gilt nur dann als gelöst, wenn es tatsächlich *in der vorgegebenen minimalen Anzahl von Zügen* gelöst wird. Diese im Schwierigkeitsgrad ansteigenden Aufgaben

erfassen komplexe Planungsprozesse, bei denen eine Vielzahl von möglichen Handlungsoptionen erkannt und in der Vorstellung auf ihre Brauchbarkeit hinsichtlich des erwünschten Zielzustandes geprüft werden müssen (Tucha, Lange 2004). Da in diesem Verfahren sowohl der Ausgangs- als auch der Zielzustand in der räumlichen Anordnung von Kugeln besteht, wirken sich vor allem Störungen des *Arbeitsgedächtnisses* für räumliche Informationen negativ aus, selbst dann, wenn die Kapazität des Kurzzeitgedächtnisses für visuell-räumliche Bewegungsfolgen nicht beeinträchtigt sein sollte (Owen et al. 1990).



**Abbildung 12:** Beispiel einer Problemlöseaufgabe des „Turm von London“-Tests

Der Test umfasst 20 Aufgaben, die aus jeweils fünf 3-Zug-, 4-Zug-, 5-Zug und 6-Zug-Problemen bestehen. Der Testleiter/die Testleiterin notiert bei jeder Aufgabe, ob diese in der vorgegebenen minimalen Anzahl von Zügen gelöst wurde, wie lange die Zeitspanne von der Darbietung eines Problems bis zum ersten Zug dauert (= Planungszeit) und ob die Testperson nach bereits begonnenen Zügen innehält, um den Lösungsweg erneut zu überdenken (= Pause). Bei Pausen sollte die Testperson durch den Testleiter/die Testleiterin darauf hingewiesen werden, dass sie sich *vorher* den Lösungsweg überlegen sollten anstatt während der Ausführung nachzudenken.

Der Retest-Reliabilitätskoeffizient des Gesamtscores, auf dem die Leistungsbeurteilung beruht, liegt bei .850 und darf daher als zufriedenstellend bis gut bewertet werden. Die Berechnung eines Split-half-Reliabilitätskoeffizienten ergab einen Wert von .861, die Berechnung der Internen Konsistenz nach Cronbach's Alpha

einen Wert von .785. Die Zuverlässigkeit des Verfahrens darf damit insgesamt als zufriedenstellend bewertet werden (Tucha, Lange 2004).

### **2.2.1.3 Auswertung**

Zur Auswertung wird die Anzahl der korrekt gelösten Probleme für jede der vier Schwierigkeitsstufen sowie die durchschnittlich benötigte Planungszeit für alle Aufgaben einer Stufe (inklusive der nicht gelösten Problemstellungen) berechnet und auf dem Auswertungsbogen notiert. Zusätzlich werden etwaige Pausen für alle Schwierigkeitsstufen getrennt vermerkt sowie die Anzahl der insgesamt gelösten Probleme ermittelt und in den Bogen eingetragen.

Zur Leistungsbeurteilung dienen die im Handbuch angeführten Normdaten von 1263 neurologisch/psychiatrisch unauffälligen Erwachsenen, die in fünf Altersgruppen (18 bis 29 Jahre, 30 bis 41 Jahre, 42 bis 53 Jahre, 54 bis 65 Jahre, über 65 Jahre) eingeteilt wurden. Zusätzlich liegt eine Normtabelle für gesunde Kinder (n = 299) in je fünf Altersstufen (6 bis 7 Jahre, 8 bis 9 Jahre, 10 bis 11 Jahre, 12 bis 13 Jahre, 14 bis 15 Jahre) vor. Ergänzend zu den Daten der Gesamtstichprobe der Erwachsenen werden bildungsspezifische Normtabellen angeführt.

Für die vorliegende Studie wurden die drei bildungsspezifischen Normtabellen unter Berücksichtigung des jeweiligen PatientInnenalters verwendet: Erwachsene mit bis zu neun Bildungsjahren (n = 319), zehn bis zwölf Bildungsjahren (n = 352) sowie 13 und mehr Bildungsjahren (n = 592).

Die Autoren Tucha und Lange (2004) empfehlen für die Klassifikation der erfassten Testleistungen die Verwendung der Beurteilungskriterien nach Fisseni (1990), welche in der neuropsychologischen Diagnostik üblicherweise zum Einsatz kommen. Dabei werden die Testergebnisse als durchschnittlich bewertet, wenn sie im Intervall „Mittelwert  $\pm$  eine Standardabweichung“ liegen. Das entspricht den Prozenträngen von 16 bis 84.

Testleistungen mit Prozenträngen zwischen null und 15 wurden in der vorliegenden Studie den Kriterien nach Fisseni (1990) entsprechend als unterdurchschnittlich eingestuft und somit gleichzeitig die Diagnose eines dysexekutiven Syndroms (DES)

gestellt. Ein Prozentrang von 85 und darüber hinaus wurde als überdurchschnittliche Testleistung beurteilt. Die registrierten durchschnittlichen Planungszeiten und die mittlere Anzahl der Pausen wurden gemäß Tucha und Lange (2004) im Ergebnisteil lediglich für die qualitative Beurteilung des konvergenten problemlösenden Denkens genutzt und interpretiert.

## **2.2.2 Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome (BADS)**

*Wilson, Aldermann, Burgess, Emslie und Evans, 1996*

*Deutsche Erstfassung: 2000*

### **2.2.2.1 Theoretischer Hintergrund und Entwicklung des Testverfahrens**

Das „*Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome*“ (BADS) dient der Erfassung exekutiver Einschränkungen infolge von Hirnschädigungen und wird vor allem zur Vorhersage sowie Abklärung von Alltagsschwierigkeiten bei hirngeschädigten Personen angewendet (Küpers 2007). Die AutorInnen dieser Testbatterie, Wilson et al. (2000) betonen mehrfach, dass eine ausschließlich funktionelle Definition der Störungen von Frontalhirnläsionen notwendig sei und empfehlen die Verwendung des Terminus des „Dysexekutiven Syndroms“ (vgl. Baddeley 1986, siehe 1.5).

Die AutorInnen des BADS (Wilson et al. 2000) beschreiben im Handbuch in einer kurzen Einführung die Notwendigkeit und Umsetzung der Entwicklung der Testbatterie, welche vor allem durch zwei theoretische Modelle beeinflusst wurde: Das erste war das Modell des Arbeitsgedächtnisses von Baddeley und Hitch (1974) mit der Hypothese einer „zentralen Exekutive“ (siehe 1.4.1) und als zweites, wird das Modell des „Supervisory Attentional System“ (SAS) nach Shallice (1988) genannt (siehe 1.4.2). In letzterem Modell werden zwei Systeme der Aufmerksamkeitskontrolle differenziert: Ein „Contention Scheduling System“ (CS), bezogen auf die automatisierten, routinemäßigen Aspekte von Aufmerksamkeit und ein „Supervisory Attentional System“ (SAS), welches für höhere komplexere Aufmerksamkeitsleistungen erforderlich ist.

PatientInnen, die an einem dysexekutiven Syndrom (DES) leiden, haben mit Aufgabenstellungen, die hauptsächlich das CS betreffen, weit weniger

Schwierigkeiten und zeigen häufiger Probleme bei der Bewältigung von Aufgaben, bei denen das SAS gefordert ist.

Wilson et al. (2000) weisen darauf hin, dass bis zur Entwicklung des BADS vorangegangene Tests hauptsächlich Fähigkeiten des CS, der „component skills“, untersucht hatten. Einzelne Teilbereiche dieser exekutiven Funktionen, wie das logische Denken oder Problemlösen waren bei PatientInnen mit Schädigungen im Bereich des Frontalhirns häufig gut erhalten, während übergeordnete Funktionen des SAS, wie die Inhibition von Routineschemata, die Fähigkeit zur Prozessanpassung oder zum Monitoring, nicht erfasst wurden, bei Betroffenen jedoch deutliche Defizite in diesen Bereichen beobachtet werden konnten.

Wilson et al. (2000) wurden bei der Entwicklung des BADS von Vorarbeiten von Shallice und Burgess (1991) inspiriert, in denen diverse Schwachstellen und Limitationen von neuropsychologischen Tests angeführt und diskutiert wurden. Shallice und Burgess (1991) beschrieben ausführlich drei Fallbeispiele, in denen PatientInnen bei Tests, welche als sensitive Messinstrumente zur Erfassung von Störungen der exekutiven Funktionen angesehen wurden, gute Ergebnisse erzielten, jedoch nicht in der Lage waren, selbstständig Alltagsaufgaben zu verrichten und sinnvolle Handlungen zu unternehmen. Daraufhin entwickelten Shallice und Burgess zwei Testaufgaben (Six-Elements-Test, Multiple-Errands-Test), die sensitiv Störungen des SAS erfassen sollten. Der *Six-Elements-Test* wurde als Subtest des BADS modifiziert und in vereinfachter Form in die Testbatterie integriert. Es wird in beiden Versionen von der Testperson gefordert, dass sie ihr Handeln unter Berücksichtigung einiger Regeln selbstständig so zu organisieren hat, dass insgesamt sechs Aufgaben in einem vorgegebenen Zeitraum ausgeführt werden. Der *Multiple-Errands-Test (MET)* wird in einem Einkaufszentrum oder einer Einkaufsstraße durchgeführt und dabei erhält die Testperson verschiedene Aufträge (Einkaufen bestimmter Gegenstände, Einholen von Informationen, Erscheinen an vereinbarten Treffpunkten, etc.), die wiederum unter der Einhaltung von vorgegebenen Regeln zu erledigen sind. Mehrere Studien zeigten, dass diese beiden Testverfahren, die maßgeblich zur Entwicklung des BADS beigetragen haben, als ökologisch valide Messinstrumente von dysexekutiven Störungen angesehen werden können (Wilson et al 1998, Knight et al. 2002, Tranel et al. 2007). Ein Nachteil des praxisnahen MET ist allerdings der große

organisatorische Aufwand für den Untersucher/die Untersucherin und die Unmöglichkeit das Testverfahren zu standardisieren.

Folgende weitere Tests, die an Alltagshandlungen angelehnt sind und als ökologisch valide Testinstrumente angesehen werden können, wurden von den AutorInnen (2000) als Vorgänger des BADS genannt: Der „*Rivermead Behavioural Memory Test*“ (Wilson, Cockburn, Baddeley 1985), das „*Cummunicative Abilities in Daily Living*“-Testverfahren (Holland 1980), der „*Behavioural Inattention Test*“ (Wilson, Cockburn, Halligan 1989), und der „*Test of Everyday Attention*“ (Robertson, Ward, Ridgeway, Nimmo-Smith 1994).

Als Besonderheit des BADS sind die beiden Versionen des „*Dysexecutive Questionnaire*“ (DEX) zu nennen, die ergänzend zum Testverfahren durchgeführt werden können und auf dem Prinzip einer Selbst- versus Fremdeinschätzung basieren. Der Vergleich der subjektiv wahrgenommenen Einschränkungen des Patienten/der Patientin (DEX-Selbstbeurteilungsfragebogen) mit den beobachteten Fremdeinschätzungen durch eine nahestehende Person (DEX-Fremdbeurteilungsfragebogen) dient der Beurteilung der Einsichtsfähigkeit des Patienten/der Patientin. Die Anosognosie, darunter wird eine fehlende Krankheitseinsicht, bzw. das Nichterkennen eines krankhaften Zustandes verstanden, wird häufig bei PatientInnen mit Hirnverletzungen, vor allem nach traumatischen Schädigungen, beobachtet (siehe 1.5.3) (Wilson et al. 2000, Goldenberg 2002).

#### **2.2.2.2 Aufbau des Verfahrens und Testdurchführung**

Diese Testbatterie besteht aus sechs Subtests mit Handlungs- und Entscheidungsaufgaben, die der Testperson in folgender Reihung dargeboten werden:

1. *Instruktionswechsel* (Wilson, Alderman, Burgess, Emslie, Evans)
2. *Handlungsaufgabe* (adaptiert nach Klosowska 1976)
3. *Schlüsselsuche* (beeinflusst durch einen Test von Terman, Merrill, 1937)
4. *Zeitschätzungen* (Alderman, Evans, Emslie, Wilson, Burgess)
5. *Planungsaufgabe „Zoo-Besuch“* (Alderman, Evans, Emslie, Wilson, Burgess)
6. *Modifizierter Sechs-Elemente-Test* (Burgess, Alderman, Wilson, Evans, Emslie, Shallice)

Für alle sechs Untertests ergab sich eine Inter-Rater-Reliabilität zwischen .88 und 1.00, welche als ausreichend hoch bewertet werden kann. An der englischen Normierungsstudie, die von Burgess et al. (1998) publiziert wurde, nahmen 216 Kontrollpersonen und 92 PatientInnen mit verschiedensten neurologischen Erkrankungen teil.

#### **2.2.2.2.1 Instruktionswechsel**

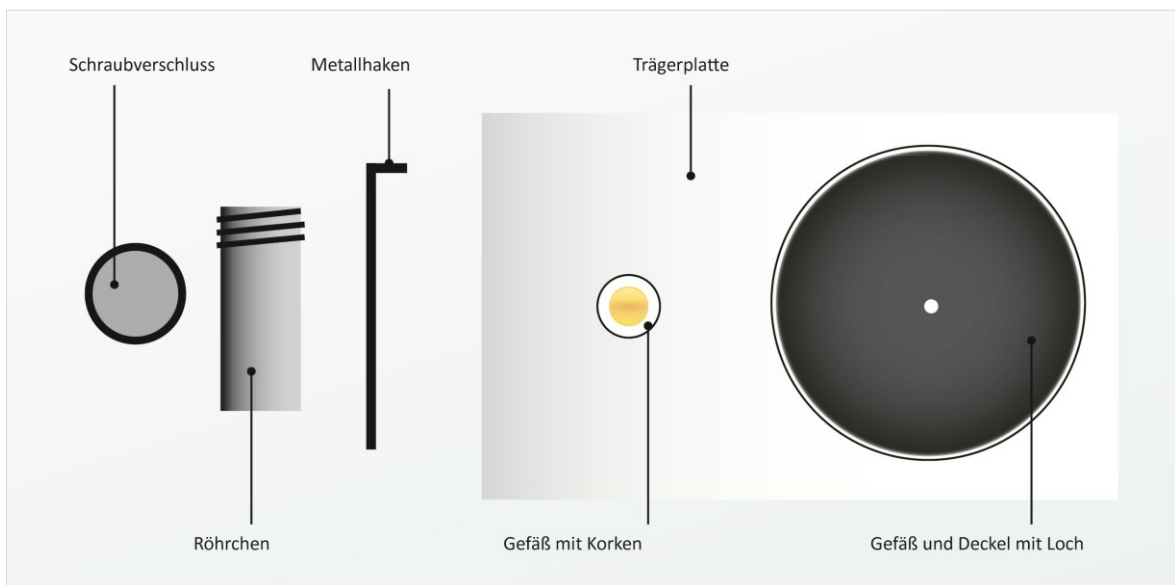
Hierbei wird der Testperson ein Spiralblock mit 21 Spielkarten (keine Bilder) nacheinander präsentiert. Der Test untersucht die Fähigkeit, nach einer bestimmten, vorgegebenen Instruktion richtig zu antworten, bzw. von einer Instruktion flexibel zur nächsten zu wechseln.

Zuerst wird der Proband/die Probandin aufgefordert die erste Instruktion vorzulesen und auszuführen. Die Instruktion lautet: „Sagen Sie JA zu den roten Karten und NEIN zu den schwarzen Karten“. Beim zweiten Durchgang lautet die Instruktion: „Sagen Sie JA, wenn eine Karte dieselbe Farbe hat, wie die vorangegangene Karte. Ansonsten sagen Sie NEIN.“

Die Instruktionskarten (A4-Format) bleiben während der Durchführung für die Testperson gut sichtbar liegen, um die Gedächtnisanforderungen der Aufgabe zu minimieren. Die Karten werden der Testperson vom Testleiter/von der Testleiterin nacheinander präsentiert. Die Zeit und Anzahl der Fehler wird in beiden Durchgängen notiert. Während der erste Teil des Tests für die meisten ProbandInnen einfach zu lösen ist, scheitern viele an der zweiten Instruktion. Der erste Durchgang soll die PatientInnen einerseits motivieren und ermutigen, andererseits wird das Antwortverhalten etabliert, welches im zweiten Teil der Aufgabe zu *perseverativen Fehlleistungen* führen kann, falls die Testperson sich nicht auf die neue Instruktion umstellen kann. Die Anforderungen des zweiten Teils der Aufgabe bestehen darin, dass der Proband/die Probandin die erste Instruktion „vergisst“ und sich auf die Anwendung der zweiten Vorgabe konzentriert. Dieser Subtest dient damit der Erfassung der Flexibilität im Umgang mit Regeln sowie der Inhibition und ist als Sortieraufgabe dem häufig eingesetzten Wisconsin-Card-Sorting-Test (WCST, Grant & Berg 1948) ähnlich.

### 2.2.2.2 Handlungsaufgabe

Hierbei handelt es sich um eine *Problemlösungsaufgabe*, die die *Entwicklung eines Handlungsplans* erfordert. Die Testperson wird aufgefordert einen Korken aus einem Röhrchen (circa 20 cm hoch, 2 cm Durchmesser) zu entnehmen, ohne die auf der Platte befindlichen Gegenstände mit den Händen zu berühren. Neben dem Röhrchen befindet sich auf der rechten Seite ein Behälter, der vor Beginn der Testung vom Testleiter/von der Testleiterin zu circa zwei Drittel mit Wasser befüllt wird und mit einem abnehmbaren Deckel, der in der Mitte ein kleines Loch aufweist, verschlossen wird. Dem Probanden/der Probandin werden zur Lösung des Problems drei Hilfsmittel zur Verfügung gestellt. Dabei handelt es sich um einen Metallhaken (L-Form), der aber nicht lang genug ist um den Korken zu erreichen, ein kleines Röhrchen und einen Schraubverschluss, der auf das eine Ende des Röhrchens passt, jedoch abgeschraubt ist und als dritter Gegenstand neben dem Röhrchen liegt (siehe Abbildung 13).



**Abbildung 13:** BADS-Subtest „Handlungsaufgabe“

Der Lösungsweg besteht aus fünf aufeinander folgenden Lösungsschritten:

1. Der Deckel wird mit Hilfe des Metallhakens vom Wasserbehälter heruntergenommen.
2. Der Schraubverschluss wird auf das kleine Röhrchen gedreht.
3. Das Röhrchen wird anschließend mit Wasser befüllt.

4. Das Wasser wird in das schmale, lange Röhrchen gefüllt.
5. Das kleine Röhrchen wird wieder mit Wasser gefüllt und abermals in das Röhrchen mit dem Korke gesteckt, damit der Korke aufsteigen und an der Wasseroberfläche herausgenommen werden kann.

Sollte die Testperson einen falschen Handlungsschritt wiederholen bzw. nicht weiter wissen, so erfolgen Hilfestellungen durch den Untersucher/die Untersucherin, wobei daraus ein Punkteabzug resultiert.

#### **2.2.2.2.3 Schlüsselsuche**

Der Testperson wird ein DIN-A4 Blatt vorgelegt, auf dem sich ein Quadrat (10 x 10 cm) und 4,5 Zentimeter darunter ein schwarzer Punkt befindet. Der Proband/die Probandin wird gebeten sich vorzustellen, dass das Quadrat eine große Wiese sei, auf der sie ihren Schlüssel verloren hätte. Die Aufgabe besteht nun darin, ausgehend von dem schwarzen Punkt, eine Linie zu zeichnen, nach welchem Schema diese Wiese abgesucht werden sollte, um den Schlüssel zu finden. Mit Hilfe dieses Untertests lässt sich die Fähigkeit, über die *Ausbildung einer Strategie eine Handlung gezielt und effektiv zu planen* gut erfassen.

#### **2.2.2.2.4 Zeitschätzungen**

Der Test umfasst vier kurze Fragen zur Dauer allgemein bekannter Ereignisse. Zwei der gefragten Zeitschätzungen sind in Minuten, eine in Sekunden und eine in Jahren anzugeben. Dabei geht es nicht um einen exakten Wert, sondern um eine möglichst sinnvolle Angabe. Beispiel: „*Wie lange leben Hunde?*“ Es wird ein Punkt vergeben, falls das geschätzte Alter zwischen 9 und 15 Jahren liegt.

#### **2.2.2.2.5 Planungsaufgabe „Zoobesuch“**

Die Testperson soll einen Zoobesuch planen und erhält dafür einen Lageplan des Zoos. Zur Wegplanung müssen bestimmte Regeln eingehalten werden um die volle Punktezahl erreichen zu können. Der Lageplan und die Regeln sind so konstruiert, dass es nur vier Lösungsmöglichkeiten gibt, bei denen alle Vorgaben fehlerfrei umgesetzt werden.

Die „Planungsaufgabe ‚Zoobesuch‘“ besteht aus zwei Versionen, in denen die Testperson aufgefordert wird, sechs der zwölf abgebildeten Gehege zu besuchen. Der erste Teil der Aufgabe (Version 1) ist schwieriger zu bewältigen und testet die *Planungsfähigkeit* der Person, da die Reihenfolge der zu besuchenden Gehege nicht vorgegeben ist. Im zweiten und leichter auszuführenden Durchgang (Version 2) ist keine Planung erforderlich. Der Testleiter/die Testleiterin dokumentiert, inwieweit der Proband/die Probandin anhand von genau vorgegebenen Instruktionen (vorgegebene Reihenfolge der zu besuchenden Gehege) einen Weg fehlerfrei ausführen kann. Durch den Vergleich der beiden Durchgänge wird eine bessere Beurteilung der *spontanen Planungsfähigkeiten* der Testperson bei *minimal vorgegebener Struktur* im Vergleich zur Fähigkeit, einer *externen vorgegebenen Strategie zu folgen*, angestrebt. Die Leistungen im zweiten Teil der Aufgabe weisen darauf hin, inwieweit eine Person mit „Checklisten“ umgehen kann, welche auch häufig in der Therapie exekutiver Störungen eingesetzt werden.

#### **2.2.2.2.6 Modifizierter-Sechs-Elemente-Test**

Dieser Test ist eine vereinfachte Version des von Shallice und Burgess (1991) entwickelten Verfahrens „*Six Elements Test*“, welcher bereits in der Einführung (siehe 2.2.2.2.1) kurz beschrieben wurde.

Der Testperson werden in diesem Subtest drei verschiedene Aufgabentypen (diktieren, rechnen, benennen) dargeboten, von denen jede Aufgabe in Teil A und Teil B unterteilt ist. Der Proband/die Probandin wird aufgefordert, innerhalb von zehn Minuten mit der Bearbeitung aller sechs Aufgaben zumindest zu beginnen. Dabei muss die Regel eingehalten werden, dass nicht Teil A und Teil B des gleichen Aufgabentyps direkt nacheinander bearbeitet werden darf. So ist z. B. nicht erlaubt, dass zuerst Teil A der Rechenaufgaben erledigt und dann der Teil B (Rechenaufgabe) durchgeführt wird, sondern es muss dazwischen ein Part des Bilderbenennens oder Diktierens absolviert werden.

Bei diesem Subtest ist nicht relevant, wie gut, ausführlich und richtig die Testperson die einzelnen Aufgaben erledigt. Es wird ausschließlich beurteilt, wie gut der Proband/die Probandin die Erledigung der sechs Teilaufgaben entsprechend den

vorgegebenen Regeln organisiert. Dieser Test stellt Anforderungen an das *Planen, die Planüberwachung, die Aufgabeneinteilung und das Monitoring von Verhalten*. Außerdem wird ein hohes Maß an *prospektiven Gedächtnisleistungen* benötigt, denn die Testperson muss sich während der Aufgabe daran erinnern, dass zu einem späteren Zeitpunkt eine intendierte Handlung ausgeführt werden soll.

Bei dieser Aufgabe ist es für den Testleiter/die Testleiterin besonders wichtig darauf zu achten, dass der Proband/die Probandin die Instruktionen auch wirklich verstanden hat, denn sonst ist aufgrund der Komplexität des Subtests ein Versagen vorhersehbar.

### **2.2.2.3 Auswertung**

Die Auswertung erfolgt direkt am Ergebnisbogen, wobei für Subtest separat der Rohwert und infolgedessen der Profilwert ermittelt wird. Die Profilwerte liegen bei jedem Subtest zwischen null und vier Punkten und werden am Ende zu einem Gesamtprofilwert addiert, der bei vollständiger Durchführung der Testbatterie null bis 24 beträgt. Bei drei Subtests spielt zusätzlich der Zeitfaktor eine Rolle. So erfolgt ein Punkteabzug, wenn gewisse Planungs- oder Bearbeitungszeiten überschritten werden. Der Auswertungsbogen beinhaltet zusätzlich Hinweise und Parameter, die keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis haben, sondern dem Testleiter/der Testleiterin ein besseres klinisches Bild der exekutiven Dysfunktionen darbietet und somit zur genaueren Interpretation der individuellen Testleistung dient. Der Gesamtprofilwert wird laut Tabelle im Testmanual in den entsprechenden Standardwert transformiert und unter Berücksichtigung des Altersfaktors zur Klassifikation der erzielten Testleistung herangezogen (Wilson et al. 2000). Die drei Altersgruppen (unter 40 Jahre, 41 bis 65 Jahre, 65 bis 87 Jahre) unterschieden sich in der Normierungsstudie zum Teil beträchtlich, wobei die TeilnehmerInnen aus der Gruppe der über 65-Jährigen insgesamt signifikant schlechtere Ergebnisse erreichten. Die Varianzanalyse zeigte sogar einen hoch signifikanten Effekt des Alters auf die Testperformance an ( $F = 11,58, p < 0,0001$ ). Daher wird zur Ermittlung der allgemeinen Klassifikation ein alterskorrigierter Wert bestimmt, der erst die endgültige Einteilung des Testergebnisses gewährleistet (Wilson et al. 2000).

Im Unterschied zum TL-D wird beim BADS die Anzahl der Ausbildungsjahre einer Testperson nicht berücksichtigt.

Die sieben Einstufungen der Testleistungen anhand des alterskorrigierten Standardwertes sind vergleichbar mit dem Bewertungsschema des Full-Scale-IQ aus der WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, Wechsler 1981):

- gestört
- grenzwertig
- unterer Durchschnitt
- durchschnittlich
- oberer Durchschnitt
- überdurchschnittlich
- weit überdurchschnittlich

### **2.2.3 Dysexecutive Questionnaire (DEX), Selbstbeurteilungsversion des Fragebogens**

*Burgess, Alderman, Wilson, Evans und Emslie (1996)*

*Deutsche Version: 2000*

Es werden ergänzend zur BADS-Testbatterie (Wilson et al., 2000) zwei Versionen des „Dysexecutive Questionnaire“ (DEX)-Fragebogens angeboten. Die *Selbstbeurteilung* ist die Version, die vom Probanden/von der Probandin bearbeitet wird und die *Fremdbeurteilung* sollte von einer ihm/ihr nahestehenden Person (Angehörige/r, Betreuer/in) beantwortet werden, wobei darauf zu achten ist, dass ein regelmäßiger, möglichst täglicher Kontakt zwischen den beiden befragten Personen besteht. Die 20 Fragen der Selbst- und Fremdbeurteilungsversionen sind inhaltlich völlig ident und unterscheiden sich lediglich in den Formulierungen.

Die Qualität der Informationen durch eine Bezugsperson ist sehr stark von ihrem Verständnis für die aktuelle Situation abhängig. Wilson et al. (2000) weisen im Handbuch darauf hin, dass Angehörige, die die meiste Zeit mit dem Patienten/der Patientin verbringen, durch „voreingenommene“ Meinungen häufig ein verzerrtes

Bild der bestehenden Einschränkungen schildern. Außerdem ist die Fähigkeit Verhaltensbeurteilungen über andere Personen zu machen, bei Angehörigen unterschiedlich gut ausgeprägt.

PatientInnen mit schwer beeinträchtigten exekutiven Funktionen sind oft nicht mehr in der Lage, Fragen richtig zu erfassen und selbstständig zu beantworten. In diesen Fällen sollte eine unabhängige Person, in den meisten Fällen der Testleiter/die Testleiterin, die Fragen und Antwortmöglichkeiten mit den Befragten durchgehen. Wenn Hilfestellungen angeboten werden, darf die Beantwortung der Items nicht beeinflusst werden. Die AutorInnen betonen wiederholt, dass der Untersucher/die Untersucherin bei Erklärungen auf allgemeine und nicht personenbezogene Formulierungen achten sollte und auf individuelle Formulierungen, wie z. B. *„Als Sie letzte Woche beim Einkaufen waren, hat Herr X... getan.“* verzichten müsse. Wilson et al. (2000) empfehlen die Anwendung von hypothetischen Beispielen.

#### **2.2.3.1 Aufbau und Einsatzgebiet**

Die 20 Items werden in vier grobe Bereiche eingeteilt, in denen Verhaltensauffälligkeiten bei PatientInnen mit einem DES beobachtbar sind. Diese Einteilung bezieht sich auf Vorarbeiten von Stuss und Benson (1984, 1986):

1. emotionale und Persönlichkeitsveränderungen
2. motivationale Veränderungen
3. Verhaltensänderungen
4. kognitive Veränderungen

Die von Wilson et al. (2000) entwickelten Items dienen der Einschätzung der Präsenz und Schwere der bestehenden Einschränkungen bei PatientInnen mit exekutiven Dysfunktionen.

Die AutorInnen führen folgende 20 Charakteristika des DES an, die mittels DEX-Fragebogen abgefragt und hier in der tatsächlichen Reihenfolge der Items aufgelistet werden (Wilson et al. 2000, 7):

- |   |   |
|---|---|
| 1. Störung des abstrakten Denkens             | 11. (Zurückhalten) affektiver Reaktionen      |
| 2. Impulsivität                               | 12. Aggressionen                              |
| 3. Konfabulation                              | 13. Mangelnde Rücksichtnahme                  |
| 4. Störung der planerischen Fähigkeiten       | 14. Perseverationen                           |
| 5. Euphorie                                   | 15. Psychomotorische Unruhe                   |
| 6. Zeitliche Sequenzierungsprobleme           | 16. Unfähigkeit, Reaktionen zu unterdrücken   |
| 7. Mangel an Einsicht und sozialem Taktgefühl | 17. Dissoziation zwischen Wissen und Reaktion |
| 8. Apathie und mangelnder Antrieb             | 18. Ablenkbarkeit                             |
| 9. Enthemmung                                 | 19. Mangelnde Entscheidungsfähigkeit          |
| 10. Gestörte Impulskontrolle                  | 20. Mangelndes Bewusstsein für soziale Regeln |

Jedes der 20 Items wird auf einer Fünf-Punkte-Likert-Skala bewertet (0 bis 4), welche von „nie“ bis „sehr oft“ reicht (0 = nie, 1 = selten, 2 = manchmal, 3 = oft, 4 = sehr oft). Die Addition der Items ergibt den Gesamtscore (0 bis 80) und ermöglicht einen Vergleich der Selbst- und Fremdeinschätzung der exekutiven Funktionen, welche wiederum der erreichten Testleistung des BADS gegenübergestellt werden können.

Während sich der DEX insgesamt auf vier veränderungssensitive Bereiche (Emotion, Motivation, Kognition und Verhalten) bezieht, ergab eine explorative faktorenanalytische Analyse, die sich ausschließlich an den Fremdbeurteilungen durch Angehörige orientierte, drei Faktoren, nämlich *Emotion*, *Verhalten* und *Kognition*. Für die Auswertung der beiden Fragebögen erstellten die AutorInnen (Wilson et al. 2000) folgende, vorläufige Faktorenstruktur:

- Faktor 1: Verhalten (Items 2, 7, 9, 12, 13, 15, 16, 20)
- Faktor 2: Kognition (Items 3, 6, 14, 18, 19)
- Faktor 3: Emotion (Items 5, 8, 11)

Die Items 1, 4, 10 und 17 erfragen die subjektive Einschätzung von Einschränkungen des abstrakten Denkens (1), der planerischen Fähigkeiten (4), der Impulskontrolle (10) sowie eine dissoziative Wahrnehmung zwischen Wissen und Reaktion (17). Diese Items werden keinem der drei Faktoren zugeordnet, sondern lediglich zur Bestimmung des Gesamtscores herangezogen.

In der vorliegenden Untersuchung wurde den ProbandInnen nach der Durchführung des TL-Ds und des BADS die Selbstbeurteilungsversion des DEX dargeboten. Die PatientInnen wurden über das Ziel der Befragung aufgeklärt. Die Diskrepanz zwischen der Selbsteinschätzung und den tatsächlich erreichten Testergebnissen (insgesamt gelöste Probleme im TL-D, BADS-Gesamtprofilwert) wurde im Rahmen dieser Studie als Indikator für die Krankheitseinsicht gewählt.

Die ProbandInnen wurden in einer Nachbesprechung über ihre Testergebnisse (TL-D, BADS) informiert, wobei diese abschließend auch mit der im DEX-Fragebogen ermittelten Selbsteinschätzung verglichen wurden.

### **2.3 Statistische Auswertung und Präsentation der Daten**

Für alle statistischen Auswertungen wurde das SPSS-Programmpaket für Windows, Version 17 verwendet. Die Tabellen und Graphiken wurden im Programm Microsoft Excel 2010 (Version 14) sowie dem Adobe Illustrator CS5 (2010) erstellt. Abhängig von der Skalierung der Daten wurden unterschiedliche statistische Verfahren eingesetzt.

Für den Vergleich der demographischen Variablen zur wurde der *t-Test für unabhängige Stichproben* verwendet. Die Geschlechterverteilung wurde in beiden Untersuchungsgruppen mittels *Chi-Quadrat-Test nach Pearson* überprüft.

Zur Auswertung der Testergebnisse der beiden Testbatterien wurden die *ein- und zweifaktorielle ANOVA* als Varianzanalyseverfahren verwendet und bei signifikanten Ergebnissen in weiterer Folge *t-Tests für unabhängige Stichproben* durchgeführt.

Mögliche Zusammenhänge wurden je nach Skalierung der Daten mittels Pearson-Korrelation-Koeffizienten oder der Korrelation nach Spearman evaluiert (zweiseitig). Als Indikator für die Stärke des Zusammenhangs wurden gewählt:  $r < 0,3$  = schwach,  $r = 0,3 - 0,7$  = mittel und  $r = 0,7 - 1,0$  = stark. Weiters wurde der *Chi-Quadrat-Test nach Pearson* zur Evaluierung der klassifizierten Testergebnisse eingesetzt.

Für alle Verfahren galt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5 Prozent ( $p < 0,05$ ) als signifikant (\*). Ein hoch signifikantes Level wurde für  $p < 0,01$  (\*\*) festgelegt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Testergebnisse der Stichprobenbeschreibung

Die StudienteilnehmerInnen (n = 52) wurden nach den von Shoulson und Fahn (1979) entwickelten Kriterien den Krankheitsstadien 1 bis 4 zugewiesen und anschließend entweder der Gruppe „leicht betroffen“ (Krankheitsstadien 1 und 2) oder der Gruppe „schwer betroffen“ (Krankheitsstadien 3 und 4) zugeteilt.

In der Tabelle **12** werden die demographischen Variablen und die vorerfassten Testergebnisse der PatientInnen im Gruppenvergleich zusammengefasst. Für den Vergleich der demographischen Daten dieser beiden Untersuchungsgruppen (leicht und schwer betroffen) wurden t-Tests für unabhängige Stichproben verwendet.

Bei der Mehrheit der vorerfassten Parameter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ( $p > 0,05$ ): Alter, Ausbildung, Anzahl der CAG-Repeats, UHDRS-motor-Score, UHDRS-TFC-Score, UHDRS-behaviour-Score, MMSE, präorbiter Intelligenzquotient (ermittelt anhand des MWT-B), Stroop-Wortliste und Symbol-Digit-Modalities-Test.

Die ProbandInnen der Gruppe „leicht betroffen“ unterschieden sich in folgenden Punkten signifikant von den TeilnehmerInnen der Gruppe „schwer betroffen“: Krankheitsdauer, UHDRS-function-Score, UHDRS-cognitive-Score, Wortflüssigkeit, Stroop-Farbe und Stroop-Farbwörter.

Schwer betroffene PatientInnen wiesen eine signifikant längere Krankheitsdauer auf als leicht betroffene PatientInnen [ $t_{(41,37)} = -4,93, p < 0,001$ ].

Im UHDRS-function-Score zeigten die leicht betroffenen PatientInnen signifikant niedrigere Werte als die PatientInnen der Vergleichsgruppe [ $t_{(38,96)} = 5,44, p < 0,001$ ]. Dieser Zusammenhang beschreibt die verminderte Leistungs- und Arbeitsfähigkeit schwer betroffener PatientInnen.

Der UHDRS-cognitive-Score unterschied sich in den beiden PatientInnengruppen ebenfalls signifikant [ $t_{(37,07)} = 4,76, p < 0,001$ ], wobei sich hier in drei der fünf Subtests (Wortflüssigkeit, Stroop-Farbe, Stroop-Farbwörter) signifikante Unterschiede zwischen den leicht und den schwer betroffenen PatientInnen zeigten.

Die Wortflüssigkeit, die laut einigen Studien (Lemiere et al. 2004, Peinemann et al. 2005) bereits in frühen Krankheitsstadien beeinträchtigt ist, war bei den leicht betroffenen PatientInnen signifikant besser ausgeprägt als bei den schwer betroffenen PatientInnen [ $t_{(32,64)} = 3,09, p < 0,001$ ].

Die einfachste Form des Stroop-Tests, bei der lediglich die geschriebenen Wörter vorgelesen werden sollen (Stroop-Wörter), wurde von beiden Gruppen ähnlich gut bearbeitet. Im Gegensatz dazu erzielten die leicht betroffenen ProbandInnen beim Aufzählen der Farbbalken im Stroop-Farbe-Test signifikant bessere Ergebnisse als die schwer betroffenen PatientInnen [ $t_{(33,73)} = 4,8, p < 0,001$ ].

Die Inhibitionsaufgabe im Stroop-Farbwörter-Test, welche häufig und bei vielen verschiedenen Krankheitsbildern zur Erfassung der exekutiven Funktionen eingesetzt wird, zeigte ebenfalls einen signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich [ $t_{(32,28)} = 3,09, p < 0,001$ ].

**Tabelle 12:** Übersicht der demographischen Variablen und vorerfasste Tests im Gruppenvergleich

	leicht betroffen n = 23, MW (SD)	schwer betroffen n = 29, MW (SD)	t	df	p
Alter (a)	45,78 (11,23)	49,21 (11,13)	-1,10	50,00	NS
Ausbildung (a)	10,43 (2,78)	10,48 (2,48)	-0,07	50,00	NS
KH-Dauer (a)	2,47 (1,99)	6,90 (4,29)	-4,93	41,37	< 0,001
CAG-Repeats	45,45 (3,75)	46,30 (4,87)	-0,65	45,00	NS
UHDRS-motor	20,04 (13,46)	38,76 (14,7)	-4,73	50,00	NS
UHDRS-cognitive	213,04 (68,37)	133,20 (44,07)	4,76	37,07	< 0,001
UHDRS-function	23,39 (2,69)	16,7 (5,68)	5,44	38,36	< 0,001
UHDRS-TFC	11,39 (2,39)	6,29 (2,72)	7,04	49,00	NS
UHDRS behaviour	8,18 (8,34)	9,54 (8,55)	-0,56	48,00	NS
MMSE	26,90 (3,43)	23,76 (4,38)	2,54	38,00	NS
IQ	108,39 (11,13)	106,56 (10,04)	0,50	50,00	NS
Verbal-Fluency	28,00 (16,94)	14,80 (10,72)	3,09	32,64	0,004
Stroop-Farbe	58,43 (19,33)	36,52 (10,72)	4,80	33,73	< 0,001
Stroop-Wörter	70,00 (19,48)	47,48 (16,61)	4,32	46,00	NS
Stroop-Farbwörter	29,52 (14,03)	19,44 (7,22)	3,09	32,28	0,004
SDMT	27,41 (12,46)	14,96 (8,70)	4,01	45,00	NS

## 3.2 Ergebnisse des „Turm von London“-Tests (TL-D)

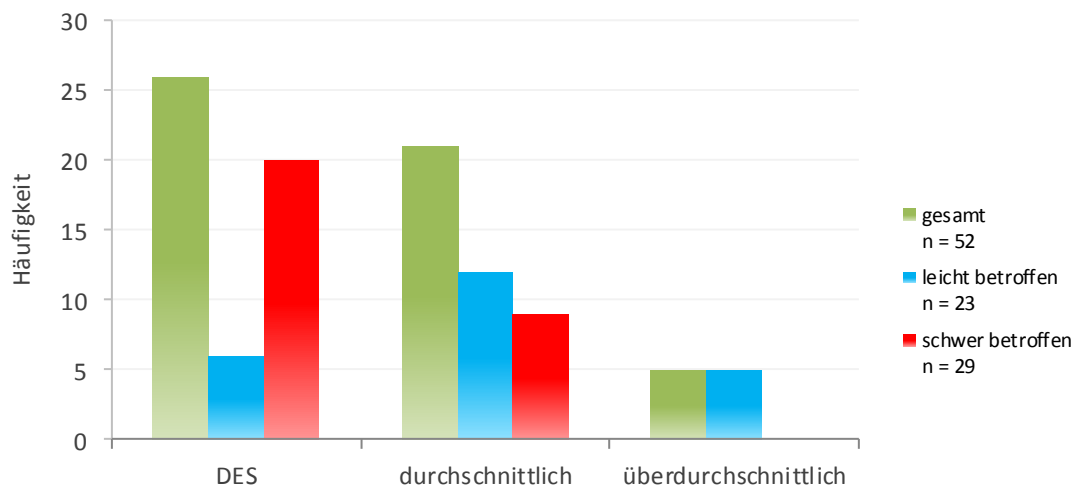
### 3.2.1 Klassifikationen der TL-D-Testergebnisse

Tucha und Lange (2004) empfehlen zur Auswertung und Beurteilung der Testergebnisse das Klassifikationsschema nach Fisseni (1990). Dabei werden die Testleistungen der ProbandInnen als durchschnittlich bewertet, wenn die Anzahl der insgesamt gelösten Probleme im Intervall „Mittelwert  $\pm$  eine Standardabweichung“ liegen, was den Prozenträngen 16 bis 84 entspricht. Überdurchschnittliche Testleistungen entsprechen den Prozenträngen 85 bis 100 und unterdurchschnittliche Gesamtergebnisse (Prozentränge: 0 bis 15) werden als *dysexekutives Syndrom (DES)* bezeichnet. Im Testmanual werden neben der Normtabelle für die Gesamtstichprobe drei bildungsspezifische Normtabellen angeführt, welche auch für diese Studie verwendet wurden. Demnach teilten sich die Testleistungen aller StudienteilnehmerInnen (gesamt) sowie im Gruppenvergleich (leicht versus schwer betroffen) folgendermaßen auf (siehe Tabelle 13):

**Tabelle 13:** Klassifikationen der TL-D-Testergebnisse in der Gesamtpopulation sowie im Gruppenvergleich

	leicht betroffen n = 23 (100%)	schwer betroffen n = 29 (100%)	gesamt n = 52 (100%)
DES (PR: 0 - 15)	<b>6</b> (26,1 %)	<b>20</b> (69,0 %)	<b>26</b> (50,0 %)
durchschnittlich (PR: 16 - 84)	<b>12</b> (52,2 %)	<b>9</b> (31,0 %)	<b>21</b> (40,4 %)
überdurchschnittlich (PR: 85 - 100)	<b>5</b> (21,7 %)	<b>0</b>	<b>5</b> (9,6 %)

Insgesamt betrachtet und in Tabelle 13 angeführt sowie graphisch in Abbildung 14 dargestellt, wurde anhand des TL-Ds bei 26 (50 %) StudienteilnehmerInnen ein DES diagnostiziert, 21 (40,4 %) TeilnehmerInnen lagen mit ihren Testergebnissen im durchschnittlichen Bereich und fünf (9,6 %) ProbandInnen erzielten unabhängig von ihrer Gruppenzugehörigkeit ein überdurchschnittliches Resultat.



**Abbildung 14:** Aufteilung der Klassifikationen der Gesamtpopulation und im Gruppenvergleich

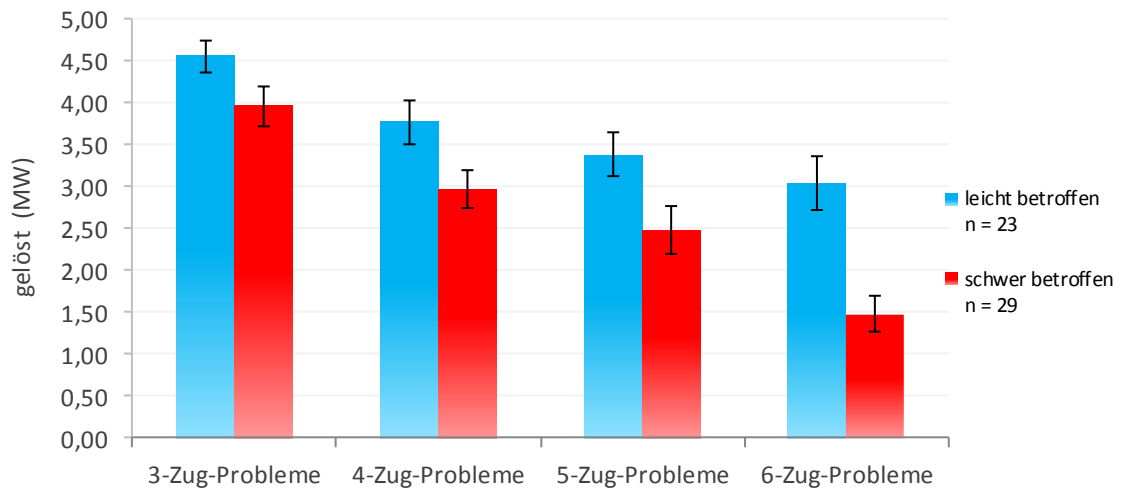
Bei der Betrachtung der Ergebnisse im Gruppenvergleich zeigte sich folgendes Bild (Tabelle 13, Abbildung 14): In der Gruppe der klinisch leicht betroffenen PatientInnen erreichten fünf (21,7 %) ProbandInnen ein überdurchschnittliches und sechs TeilnehmerInnen (26,1 %) ein unterdurchschnittliches Ergebnis, wobei sich zwölf TeilnehmerInnen (52,2 %) mit ihrer Testleistung im Normbereich befanden. Die überdurchschnittlichen Testergebnisse wurden somit ausschließlich von leicht betroffenen PatientInnen der Gruppe erreicht.

Mehr als zwei Drittel (69 %) der klinisch schwer beeinträchtigten PatientInnen lagen mit ihren Testergebnissen im unterdurchschnittlichen Bereich, während die restlichen 31 Prozent der TeilnehmerInnen der Gruppe „schwer betroffen“ ein durchschnittliches Gesamtergebnis erzielten.

### 3.2.2 Anzahl der gelösten Probleme

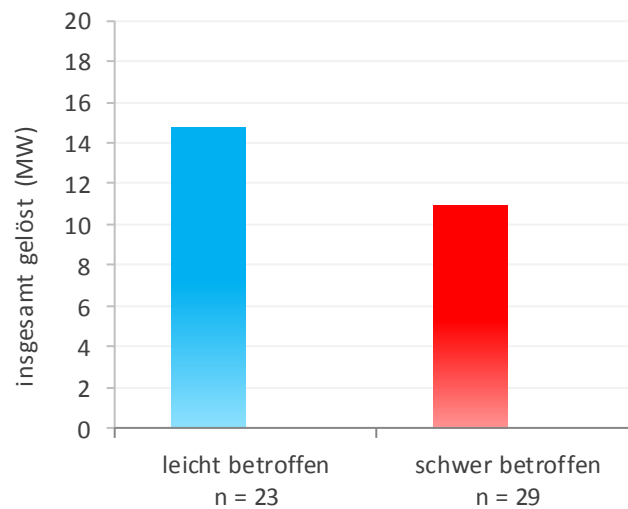
Die Abbildung 15 zeigt die Anzahl der durchschnittlich gelösten Problemstellungen (3-Zug, 4-Zug, 5-Zug, 6-Zug) im Gruppenvergleich (leicht versus schwer betroffen). Mithilfe von t-Tests wurde für die einzelnen Zuganzahlen (3-Zug, 4-Zug, 5-Zug, 6-Zug) getrennt die Abhängigkeit der Anzahl der gelösten Probleme von der Gruppenzugehörigkeit untersucht. Der Unterschied der Gruppenmittelwerte war bei der Anzahl der gelösten 3-Zug-Probleme zu gering [ $t_{(50)} = 1,89, p = 0,07$ ], um einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen feststellen zu können. Die t-Tests für die Problemstellungen mit höherem Schwierigkeitsgrad bei den 4-Zug-Problemen

$[t_{(50)} = 2,36, p = 0,02]$ , den 5-Zug-Problemen  $[t_{(50)} = 2,25, p = 0,03]$  und den 6-Zug-Problemen  $[t_{(50)} = 4,12, p < 0,001]$  zeigten für die Anzahl der durchschnittlich gelösten Probleme einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (siehe Tabelle 14, Abbildung 15).



**Abbildung 15:** Anzahl der durchschnittlich gelösten Probleme (3-Zug, 4-Zug, 5-Zug, 6-Zug) im Gruppenvergleich

Als nächstes wurde mittels t-Test für unabhängige Stichproben untersucht, ob ein signifikanter Unterschied in der durchschnittlichen Anzahl der insgesamt gelösten Aufgaben (alle Schwierigkeitsstufen) einer Testperson zwischen beiden Gruppen (leicht und schwer betroffen) bestand. Der t-Test zeigte, dass leicht betroffene ProbandInnen durchschnittlich signifikant mehr Probleme lösten als schwer betroffene TeilnehmerInnen  $[t_{(50)} = 3,18, p = 0,003]$  (siehe Abbildung 16, Tabelle 14).



**Abbildung 16:** Anzahl der durchschnittlich insgesamt gelösten Probleme im Gruppenvergleich

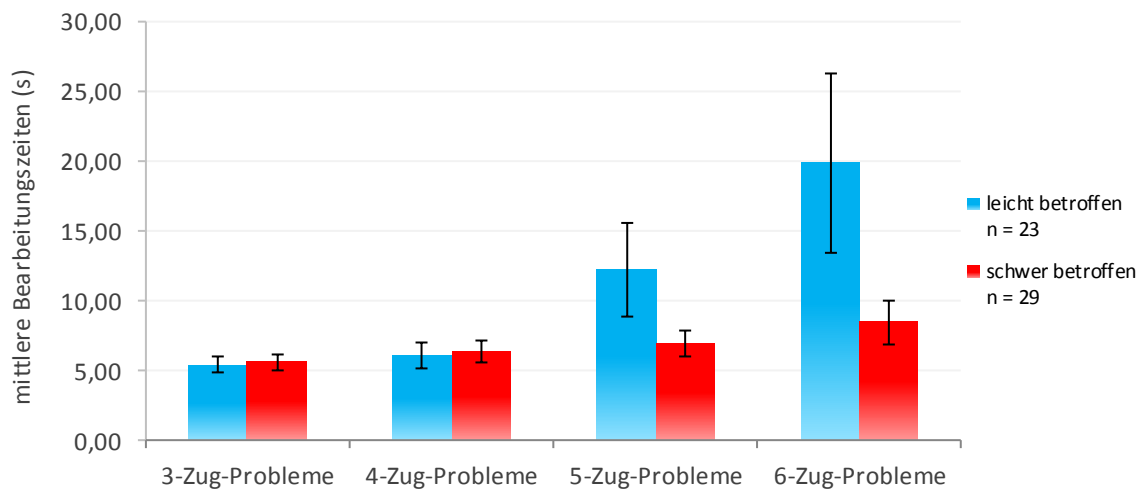
In Tabelle 14 werden die gesamten Ergebnisse des TL-Ds mitsamt den durchgeführten t-Tests im Gruppenvergleich überblicksmäßig angeführt:

**Tabelle 14:** Zusammenfassung der TL-D-Ergebnisse im Gruppenvergleich

	leicht betroffen n = 23, MW (SD)	schwer betroffen n = 29, MW (SD)	t	df	p
Gelöste 3-Zug-Probleme	4,57 (0,95)	3,97 (1,27)	1,89	50,00	NS
Zeit für 3-Zug-Probleme	5,34 (2,74)	5,57 (3,29)	-0,27	50,00	NS
Pausen 3-Zug-Probleme	0,13 (0,46)	0,28 (0,59)	-9,70	50,00	NS
Gelöste 4-Zug-Probleme	3,78 (1,28)	2,97 (1,21)	2,36	50,00	0,02
Zeit für 4-Zug-Probleme	6,04 (4,69)	6,28 (4,28)	-0,19	50,00	NS
Pausen 4-Zug-Probleme	0,43 (0,79)	0,55 (0,91)	-4,88	50,00	NS
Gelöste 5-Zug-Probleme	3,39 (1,31)	2,48 (1,55)	2,25	50,00	0,03
Zeit für 5-Zug-Probleme	12,13 (16,47)	6,94 (4,91)	1,46	25,12	NS
Pausen 5-Zug-Probleme	0,74 (0,86)	0,86 (0,95)	-0,48	50,00	NS
Gelöste 6-Zug-Probleme	3,04 (1,55)	1,48 (1,18)	4,12	50,00	<0,001
Zeit für 6-Zug-Probleme	19,84 (31,32)	8,44 (8,50)	1,70	24,58	NS
Pausen 6-Zug-Probleme	1,04 (0,88)	1,28 (1,19)	-0,81	49,77	NS
Summe gelöster Probleme	14,78 (4,50)	10,90 (4,29)	3,18	50,00	0,003
Erzielte Prozentrang	50,78 (35,19)	18,72 (21,91)	3,70	35,01	0,001

### 3.2.3 Bearbeitungszeiten

Die Abbildung 17 veranschaulicht die durchschnittlichen Bearbeitungszeiten der beiden Vergleichsgruppen (leicht versus schwer betroffen), wobei die Autoren des Testverfahrens (Tucha, Lange 2004) unter den Bearbeitungszeiten den Planungszeitraum von der Präsentation der Aufgabe bis zur Durchführung des ersten Zuges verstehen.



**Abbildung 17:** durchschnittliche Bearbeitungszeiten (s) im Gruppenvergleich (3-Zug, 4-Zug, 5-Zug, 6-Zug)

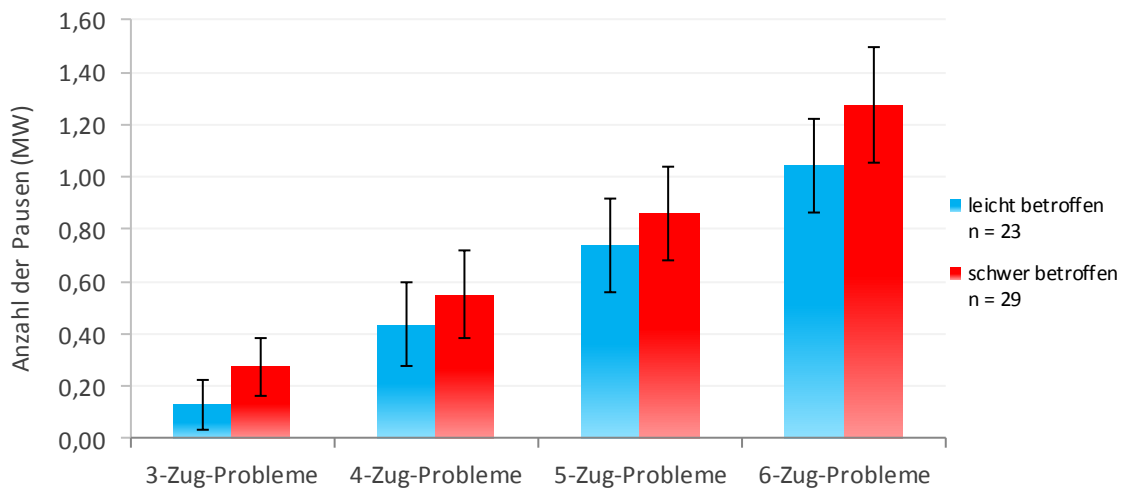
In der einfaktoriellen ANOVA zeigte sich bei Betrachtung aller StudienteilnehmerInnen, dass die Bearbeitungszeiten von der *Zuganzahl* (3-Zug, 4-Zug, 5-Zug, 6-Zug) abhängig waren [ $F(3, 150) = 8,31, p < 0,001$ ]. Mit ansteigendem Schwierigkeitsgrad erhöhten sich die durchschnittlichen Bearbeitungszeiten in beiden Gruppen. Bei der zweifaktoriellen ANOVA mit den unabhängigen Variablen *Zuganzahl* (3-Zug, 4-Zug, 5-Zug, 6-Zug) und der *Gruppenvariable* (leicht versus schwer betroffen) zeigte sich ein signifikanter Einfluss der beiden Faktoren auf die mittleren Bearbeitungszeiten. Allerdings zeigte sich bei der separaten Betrachtung des Zwischensubjekteffektes, der den Einfluss der *Gruppenzugehörigkeit* (leicht versus schwer betroffen) auf die mittleren Bearbeitungszeiten angibt, kein signifikantes Ergebnis [ $F(1) = 2,43, p = 0,125$ ].

Da sich bei der zweifaktoriellen ANOVA ein signifikanter Einfluss der beiden unabhängigen Variablen ergab, wurden für die einzelnen Schwierigkeitsgrade (3-Zug,

4-Zug, 5-Zug, 6-Zug) t-Tests berechnet. Dabei zeigten sich jeweils keine signifikanten Ergebnisse (siehe Tabelle 14).

### 3.2.4 Anzahl der Pausen

Die Anzahl der Pausen, die es laut Testanleitung zu verhindern gilt, wurden ebenfalls während der Testungen erfasst, anschließend ausgewertet und als Durchschnittswerte in Abbildung 18 graphisch dargestellt.



**Abbildung 18:** durchschnittliche Anzahl der Pausen im Gruppenvergleich (3-Zug, 4-Zug, 5-Zug, 6-Zug)

Bei der Berechnung der Innersubjekteffekte zeigte sich ein hoch signifikanter Einfluss des Faktors *mittlere Zuganzahl* (3-Zug, 4-Zug, 5-Zug, 6-Zug) auf die mittlere Anzahl der Pausen, wobei sich wieder mit ansteigendem Schwierigkeitsgrad die durchschnittliche Anzahl der Pausen erhöhte [ $F(3, 150) = 18,59, p < 0,001$ ]. In der zweifaktoriellen ANOVA (*Zuganzahl* und *Gruppenzugehörigkeit*) zeigte sich hingegen kein signifikanter Einfluss der beiden unabhängigen Variablen auf die mittlere Anzahl der Pausen [ $F(3, 150) = 0,04, p = 0,97$ ]. Obwohl die graphische Darstellung vermuten lässt, dass die *Gruppenzugehörigkeit* einen nachweisbaren Einfluss auf die mittlere Pausenanzahl ausübt, konnte dies statistisch nicht bestätigt werden [ $F(1) = 1,22, p = 0,39$ ].

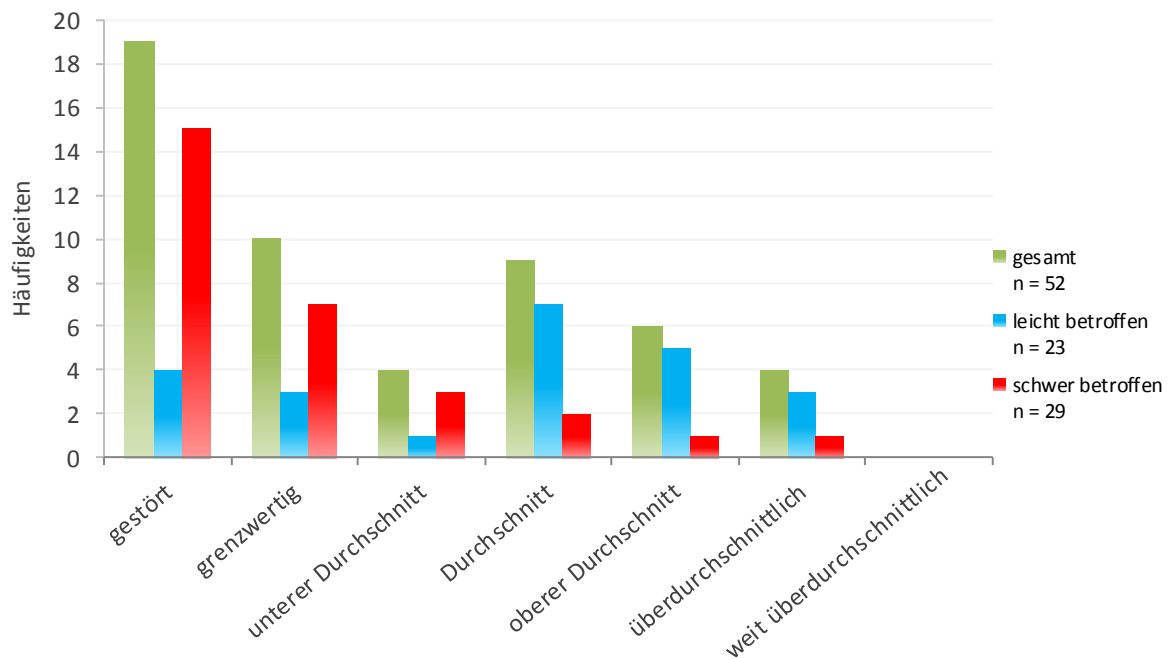
### 3.3 Ergebnisse des „Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome“ (BADs)

#### 3.3.1 Klassifikationen der BADs-Testergebnisse

Bei der Betrachtung der Ergebnisse aller StudienteilnehmerInnen (gesamt) sowie im Gruppenvergleich (leicht versus schwer betroffen) ließen sich die Testleistungen unter Berücksichtigung des Lebensalters (unter 40 Jahre, 41 bis 65 Jahre, 65 bis 87 Jahre) anhand der siebenstufigen Klassifikationsskala folgendermaßen einteilen (siehe Tabelle 15, Abbildung 19):

**Tabelle 15:** Klassifikationen der BADs-Testergebnisse in der Gesamtpopulation sowie im Gruppenvergleich

	leicht betroffen n = 23 (100 %)	schwer betroffen n = 29 (100 %)	gesamt n= 52 (100 %)
gestört	<b>4</b> (17,4 %)	<b>15</b> (51,7 %)	<b>19</b> (36,5 %)
grenzwertig	<b>3</b> (13,0 %)	<b>7</b> (24,1 %)	<b>10</b> (19,2 %)
unterer Durchschnitt	<b>1</b> (4,4 %)	<b>3</b> (10,3 %)	<b>4</b> (7,7 %)
Durchschnitt	<b>7</b> (30,4 %)	<b>2</b> (6,9 %)	<b>9</b> (17,3 %)
oberer Durchschnitt	<b>5</b> (21,7 %)	<b>1</b> (3,5 %)	<b>6</b> (11,5 %)
überdurchschnittlich	<b>3</b> (13,0 %)	<b>1</b> (3,5 %)	<b>4</b> (7,7 %)
weit überdurchschnittlich	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>



**Abbildung 19:** Aufteilung der BADS-Klassifikationen der Gesamtpopulation und im Gruppenvergleich

Die siebenstufige Klassifikationsskala wurde zur einfacheren Darstellung der BADS-Gesamtleistungen und zum Zwecke der besseren Vergleichbarkeit mit den Testergebnissen des TL-Ds in die dreigliedrige Einteilung *unterdurchschnittlich*, *durchschnittlich* und *überdurchschnittlich* zusammengefasst:

- *unterdurchschnittlich*: gestört, grenzwertig
- *durchschnittlich*: unterer Durchschnitt, Durchschnitt, oberer Durchschnitt
- *überdurchschnittlich*: überdurchschnittlich, weit überdurchschnittlich

Daraus folgte, dass 29 (55,8 %) HD-PatientInnen der Gesamtpopulation im BADS ein unterdurchschnittliches Gesamtergebnis erzielten, 19 (36,5 %) ProbandInnen ein durchschnittliches BADS-Resultat erreichten und nur vier (7,7 %) StudienteilnehmerInnen mit ihren Testergebnissen im überdurchschnittlichen Bereich lagen. Keine Testperson wurde laut den vorgeschlagenen Auswertungskriterien als weit überdurchschnittlich klassifiziert.

Mehr als die Hälfte (56,5 %) der leicht betroffenen HD-PatientInnen erreichten durchschnittliche BADS-Gesamtleistungen und drei ProbandInnen (13,0 %) dieser Gruppe wiesen sogar überdurchschnittliche Gesamtergebnisse auf. Sieben (30,4 %) leicht betroffene HD-PatientInnen wurden anhand ihrer Gesamtleistung als unterdurchschnittlich, davon vier als grenzwertig und drei als gestört eingestuft.

Hingegen erzielten in der Vergleichsgruppe mit 75,9 Prozent drei Viertel ( $n = 22$ ) der schwer betroffenen HD-PatientInnen eine unterdurchschnittliche BADS-Gesamttestleistung. Lediglich ein schwer betroffener Teilnehmer lag mit seinen BADS-Testergebnissen im überdurchschnittlichen Bereich.

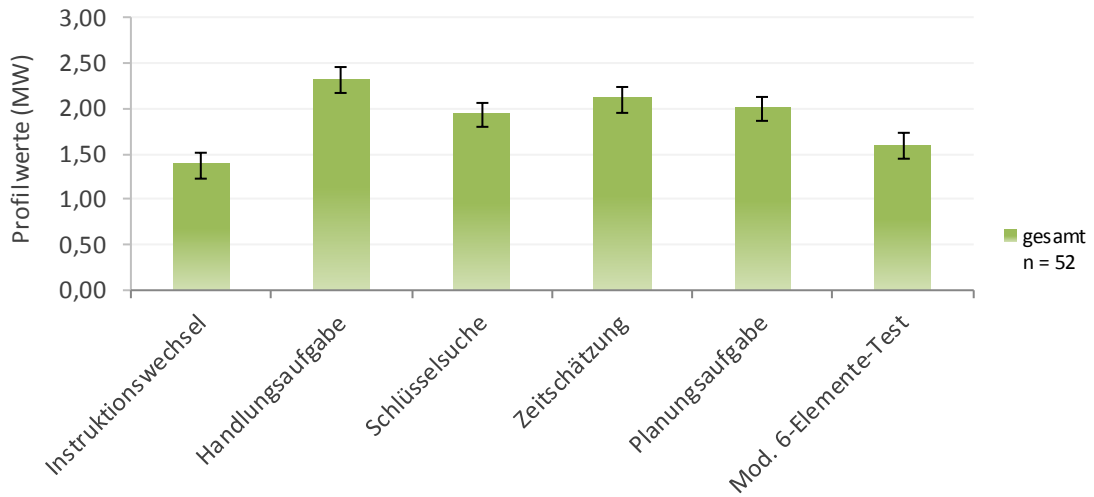
### 3.3.2 Profilwerte

In der Tabelle 16 werden die Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Subtests sowie die mittleren Gesamttestergebnisse zusammengefasst und die dazugehörigen t-Tests aufgelistet. Es zeigte sich, dass sich die Testergebnisse der beiden Vergleichsgruppen sowohl in allen Subtests als auch in den Gesamtprofilwerten [ $t_{(50)} = 3,70$ ,  $p = 0,001$ ] signifikant unterscheiden.

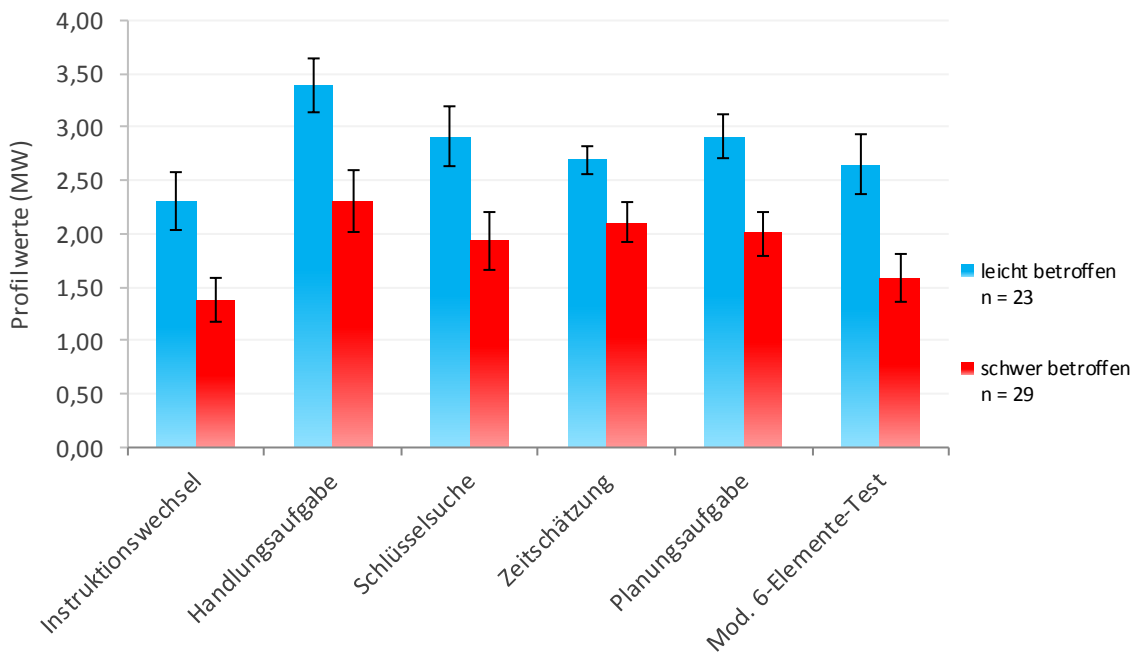
**Tabelle 16:** Ergebnisse der sechs Subtests und des Gesamtprofilwertes des BADS im Gruppenvergleich

	leicht betroffen $n = 23$ , MW (SD)	schwer betroffen $n = 29$ , MW (SD)	t	df	p
Instruktionswechsel	2,30 (1,37)	1,38 (1,08)	2,73	50,00	0,009
Handlungsaufgabe	3,39 (1,23)	2,31 (1,56)	2,72	50,00	0,009
Schlüsselsuche	2,91 (1,41)	1,93 (1,49)	2,42	50,00	0,019
Zeitschätzung	2,70 (0,64)	2,10 (1,01)	2,45	50,00	0,018
Planung „Zoobesuch“	2,91 (1,04)	2,00 (1,13)	2,99	50,00	0,004
Mod.-6-Elemente-Test	2,65 (1,40)	1,59 (1,21)	2,94	50,00	0,005
<i>Gesamtprofilwert</i>	<i>16,87 (5,45)</i>	<i>11,28 (5,37)</i>	<i>3,70</i>	<i>50,00</i>	<i>0,001</i>

Die Abbildung 20 zeigt die durchschnittlichen Subtests-Profilwerte der gesamten Studienpopulation (Instruktionswechsel: MW = 1,79, SD = 0,18 Handlungsaufgabe: MW = 2,79, SD = 0,21, Schlüsselsuche: MW = 2,37, SD = 0,21, Zeitschätzung: MW = 2,37, SD = 0,13, Planungsaufgabe „Zoobesuch“: MW = 2,40, SD = 0,16, Modifizierter-Sechs-Elemente-Test: MW = 2,06, SD = 0,19) Der Gruppenvergleich der mittleren Profilwerte erfolgt erst im darauffolgenden Diagramm (unter Abbildung 21), da eine gemeinsame graphische Darstellung der Ergebnisse zu unübersichtlich erscheint.



**Abbildung 20:** durchschnittliche Profilwerte der BADS-Subtests der Gesamtpopulation



**Abbildung 21:** durchschnittliche Profilwerte der BADS-Subtests im Gruppenvergleich

Im Gesamtkollektiv sowie in beiden Vergleichsgruppen erzielten die StudienteilnehmerInnen bei der praktisch angelegten „Handlungsaufgabe“, die in erster Linie zur Erfassung der *Problemlösefähigkeit* eingesetzt wird, die höchsten Punktwerte (siehe Tabelle 16, Abbildung 20, 21).

Die schlechtesten Ergebnisse zeigten sich hingegen in beiden Gruppen beim Subtest „Instrukionswechsel“ (siehe Tabelle 16, Abbildung 21), der vor allem *perseverative Fehlleistungen* misst.

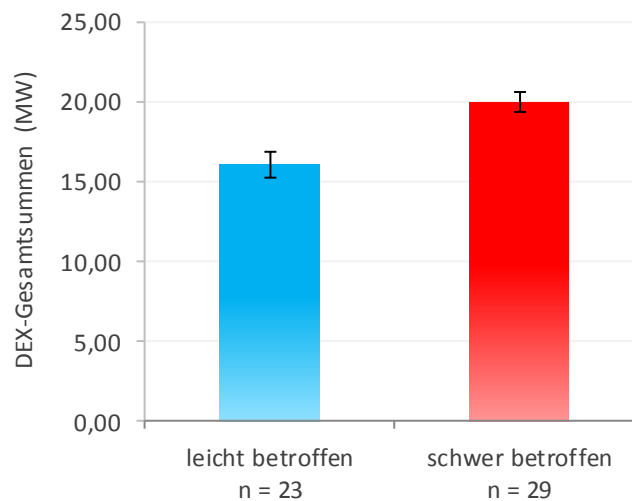
Mithilfe des „Modifizierten-Sechs-Elemente-Tests“, der die *Planungsfähigkeit*, das *Monitoring* sowie die *Organisationsfähigkeit* erfasst, wurden im Vergleich zu den drei übrigen Subtests ebenfalls unterdurchschnittliche Testleistungen erzielt.

Die drei Subtests mit Ergebnissen im Mittelfeld waren die „Zeitschätzungen“, die „Planungsaufgabe ‚Zoobesuch‘“ und die „Schlüsselsuche“, wobei die beiden letztgenannten Subtests vor allem die Fähigkeit zur *Ausbildung von Strategien* prüft.

Um feststellen zu können, ob der Gesamtprofilwert von den jeweiligen Subtest-Profilwerten und der Gruppenzugehörigkeit (leicht versus schwer betroffen) abhängig war, wurde die Durchführung einer Varianzanalysemethode gewählt. Bei der zweifaktoriellen ANOVA mit der unabhängigen Variable *mittlere Subtest-Profilwert* (Instruktionswechsel, Handlungsaufgabe, Schlüsselsuche, Zeitschätzung, Planungsaufgabe ‚Zoobesuch‘, Modifizierter-Sechs-Elemente-Test) und der *Gruppenvariable* (leicht versus schwer betroffen) zeigte sich, dass der Gesamtprofilwert nicht signifikant von beiden Faktoren beeinflusst wurde [ $F(5) = 0,46, p = 0,81$ ]. In der einfaktoriellen ANOVA, die lediglich den Einfluss der *mittleren Subtest-Profilwerte* auf den Gesamtprofilwert untersucht, zeigte sich hingegen erwartungsgemäß ein hoch signifikanter Unterschied [ $F(5, 250) = 6,7, p < 0,001$ ]. Die einfaktorielle ANOVA der *Gruppenvariable* (leicht versus schwer betroffen) zeigte ebenso einen hoch signifikanten Effekt [ $F(1) = 13,76, p = 0,001$ ]. Demnach erzielten leicht betroffene PatientInnen in den einzelnen Subtests durchschnittlich signifikant höhere Punkteanzahlen als schwer betroffene ProbandInnen.

### 3.4 Ergebnisse des DEX-Fragebogens (Selbstbeurteilung)

Je höher die DEX-Gesamtsumme der Selbstbeurteilungsversion liegt, desto häufiger und/oder stärker werden subjektive Einschränkungen im Bereich der Exekutivfunktionen erlebt (Spannweite: 0 bis 80). Die 52 HD-PatientInnen ordneten den 20 Items des Selbstbeurteilungsfragebogen nach subjektivem Ermessen der vorliegenden exekutiven Dysfunktionen zwischen null und vier Punkte (0 = nie, 1 = selten, 2 = manchmal, 3 = oft, 4 = sehr oft) zu. Die durchschnittliche DEX-Summe lag in der Gesamtpopulation bei 18,19 Punkten (SD = 11,34). Dabei ergab die mittlere DEX-Summe der leicht betroffenen HD-PatientInnen 16,00 Punkte (SD = 8,64), während die durchschnittliche DEX-Summe der schwer betroffenen PatientInnen bei 19,93 Punkten (SD = 12,81) lag (siehe Abbildung 22).



**Abbildung 22:** durchschnittliche DEX-Gesamtsummen der Selbstbeurteilungfragebögen im Gruppenvergleich

Neben der Gesamtsumme der 20 Items wurde im Rahmen dieser Studie die von Wilson et al. (2000) vorgeschlagene Faktorenstruktur (Verhalten, Kognition und Emotion) für die Auswertung der Ergebnisse herangezogen. Mittels t-Tests wurde für die drei Faktoren sowie die DEX-Gesamtsumme getrennt untersucht, ob signifikante Korrelationen zwischen den subjektiven Einschätzungen der leicht und schwer betroffenen PatientInnen bestanden. Die statistischen Berechnungen lieferten dabei keine signifikanten Ergebnisse (siehe Tabelle 17).

Obwohl die mittleren Faktorsummen und die DEX-Gesamtsumme der schwer betroffenen PatientInnen immer etwas höher lagen, beurteilten sich die leicht betroffenen PatientInnen im Vergleich zu den schwer Betroffenen PatientInnen nicht als signifikant besser und somit weniger eingeschränkt.

**Tabelle 17:** Ergebnisse der drei Faktoren des DEX-Selbstbeurteilungsfragebogens im Gruppenvergleich

	leicht betroffen n = 23, MW (SD)	schwer betroffen n = 29, MW (SD)	t	df	p
Faktor 1: Verhalten (max. 24 Punkte)	6,09 (4,04)	7,72 (5,52)	-1,19	50,00	NS
Faktor 2: Kognition (max. 20 Punkte)	4,17 (2,95)	5,52 (4,40)	-1,31	48,79	NS
Faktor 3: Emotion (max. 12 Punkte)	2,26 (1,74)	2,45 (2,11)	-0,34	50,00	NS
Summe DEX (max. 80 Punkte)	16,00 (8,64)	19,93 (12,81)	-1,26	50,00	NS

Ein Vergleich der mittleren Summenwerte der drei Faktoren wäre nicht zulässig, da die Anzahl der maximal zu erreichenden Punkte beträchtlich variiert (siehe Tabelle 17). Die durchschnittlichen Bewertungen der Items werden zur besseren Vergleichbarkeit der subjektiv angegebenen Einschränkungen in der Tabelle 18 aufgelistet und in der Abbildung 23 graphisch dargestellt.

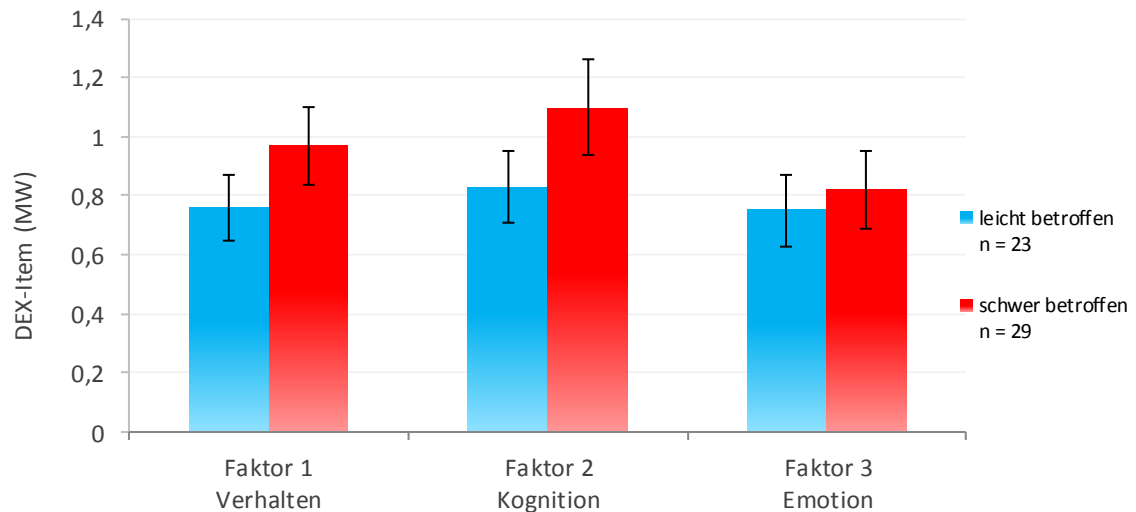
**Tabelle 18:** durchschnittliche Bewertung der den Faktoren zugeordneten Items und der DEX-Gesamtsummen im Gruppenvergleich

	leicht betroffen n = 23, MW (SD)	schwer betroffen, n = 29, MW (SD)
Faktor 1: Verhalten	0,76 (0,51)	0,97 (0,69)
Faktor 2: Kognition	0,83 (0,59)	1,10 (0,88)
Faktor 3: Emotion	0,75 (0,58)	0,82 (0,70)
Summe DEX	0,80 (0,43)	1,00 (0,64)

In beiden Gruppen lagen die mittleren Item-Bewertungen der drei Faktoren meist zwischen 0 (= nie) und 1 (= selten). Lediglich der Faktor „Kognition“ der sich auf fünf

kognitive Aspekte des DES bezieht, wurde von den schwer betroffenen PatientInnen mit einem durchschnittlichen Wert > 1 angegeben (1 = selten, 2 = manchmal).

Somit beurteilte sich die vorliegende Gesamtpopulation mit durchschnittlich 0,91 Punkten (leicht betroffen: MW = 0,8, SD = 0,43, schwer betroffen: MW = 1,00, SD = 0,64) insgesamt betrachtet als weitgehend uneingeschränkt in ihren exekutiven Funktionen (siehe Tabelle 17, Abbildung 23).



**Abbildung 23:** durchschnittliche Bewertungen der den Faktoren zugeordneten Items im Gruppenvergleich

Daraus ergibt sich, dass von beiden Gruppen Präsenz und Ausprägung der subjektiven Einschränkungen in den drei Bereichen „Verhalten“, „Kognition“ und „Emotion“ lediglich als „nie/gar nicht“ bis „selten“ angegeben wurden, wobei kognitive Beeinträchtigungen geringfügig häufiger/stärker beschrieben wurden als Verhaltensstörungen. Die drei Items, die sich auf die emotionalen Aspekte der exekutiven Dysfunktionen beziehen, wurden mit den niedrigsten durchschnittlichen Punktzahlen versehen.

### 3.5 Häufigkeit der diagnostizierten DES

Die Tabelle 19 veranschaulicht in Form einer Vierfeldertafel die Häufigkeiten der unterdurchschnittlichen Testleistungen aller PatientInnen in beiden Testverfahren (TL-D, BADS), die als dysexekutives Syndrom interpretiert werden können.

20 (38,5 %) PatientInnen wiesen sowohl im TL-D als auch im BADS unterdurchschnittliche Ergebnisse auf, die der Diagnose eines DES entsprechen. Bei 16 (30,8 %) ProbandInnen wurden in beiden Testverfahren durchschnittliche bis überdurchschnittliche Leistungen im Bereich der exekutiven Funktionen gemessen und somit kein DES diagnostiziert. Von den übrigen 16 PatientInnen erzielten sieben (13,5 %) Personen ein unterdurchschnittliches Gesamtergebnis im TL-D bei einem durchschnittlichen bis überdurchschnittlichen BADS-Gesamtergebnis, während umgekehrt neun PatientInnen ein unterdurchschnittliches BADS-Gesamtergebnis bei zumindest durchschnittlichen Leistungen im TL-D erreichten.

**Tabelle 19:** Häufigkeit der diagnostizierten DES (= unterdurchschnittlichen Testleistungen) der Gesamtpopulation und im Gruppenvergleich

	BADS: n = DES	BADS: n = kein DES	n = gesamt
TL-D: n = DES	<b>20</b> (38,5 %)	<b>7</b> (13,5 %)	27 (51,9 %)
TL-D: n = kein DES	<b>9</b> (17,3 %)	<b>16</b> (30,8 %)	25 (48,1 %)
n = gesamt	29 (55,8 %)	23 (44,2 %)	52 (100 %)

Mithilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson wurde untersucht, ob die von PatientInnen in den beiden Testverfahren erzielten dichotomen Resultate (DES oder kein DES) voneinander stochastisch abhängig waren. Dabei zeigte sich eine positive Korrelation ( $\chi^2 = 7,63$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,006$ ). Für eine Person, die im Testverfahren A eine unterdurchschnittliche Leistung (= DES) erbrachte, ist die Wahrscheinlichkeit im Testverfahren B eine ebenfalls unterdurchschnittliche Leistung zu erzielen, wesentlich höher als für eine Person, die in A keine unterdurchschnittliche Leistung zeigte.

## 3.6 Korrelationen

### 3.6.1 Korrelationen der gesamten Stichprobe

In Tabelle 20 werden die Korrelationen der beiden Testverfahren (TL-D und BADS) mit verschiedenen Parametern der StudienteilnehmerInnen angeführt. Im Anschluss erfolgt eine für die beiden Untersuchungsgruppen getrennte Auflistung der korrelierten Testergebnisse (leicht betroffen: Tabelle 21, schwer betroffen: Tabelle 22). Für die Mehrheit der Auswertungen wurden die Rangkorrelationen nach Pearson angewandt. Bei den ordinal-skalierten Krankheitsstadien wurde die Rangkorrelation nach Spearman durchgeführt.

**Tabelle 20:** Korrelationen der PatientInnenmerkmale mit den Testergebnissen im Gesamtüberblick

	TL-D (insgesamt gelöst)	BADS-Gesamtprofilwert
TL-D (insgesamt gelöst)	N/A (not applicable)	0,79**
BADS-Gesamtprofilwert	0,79**	N/A (not applicable)
Summe DEX	-0,19	-0,25
Alter	-0,24	-0,25
KH-Stadium	-0,56**	-0,54**
KH-Dauer	-0,31*	-0,26
MMSE	0,56**	0,69**
UHDRS-motor	-0,54**	-0,63**

\*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

\*\*.. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Die beiden Messinstrumente TL-D und BADS, welche zur Erfassung der exekutiven Funktionen entwickelt wurden, zeigten bei der Betrachtung aller StudienteilnehmerInnen einen starken positiven Zusammenhang von höchster Signifikanz ( $r = 0,79$ ,  $p < 0,001$ ). Die HD-PatientInnen erreichten somit in beiden Testverfahren vergleichbar gute/schlechte Gesamtergebnisse (siehe Tabelle 21).

Der DEX-Summenwert (Selbstbeurteilungsfragebogen) korrelierte weder mit der TL-D-Gesamtleistung ( $r = -0,19$ ,  $p = 0,18$ ) noch mit dem BADS-Gesamtprofilwert

( $r = -0,25$ ,  $p < 0,08$ ). Somit bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen den von PatientInnen subjektiv wahrgenommenen Einschränkungen der exekutiven Funktionen und den tatsächlich erbrachten Testleistungen.

Es zeigten sich mittlere Zusammenhänge von stärkster Signifikanz zwischen den Testleistungen der PatientInnen (Gesamtgruppe) in beiden Tests (BADs, TL-D) und den Parametern Krankheitsstadium, MMSE-Score sowie UHDRS-motor-Score.

Das Krankheitsstadium zeigte sowohl mit der TL-D-Gesamtleistung eine mittlere negative Korrelation von höchster Signifikanz ( $r = -0,56$ ,  $p < 0,001$ ) als auch mit dem BADs-Gesamtprofilwert ( $r = -0,54$ ,  $p < 0,001$ ). Je schwerer die PatientInnen betroffen waren, desto schlechter waren die exekutiven Funktionen.

Weitere mittlere negative Zusammenhänge von höchster Signifikanz zeigten sich zwischen dem UHDRS-motor-Score und der TL-D-Gesamttestleistung ( $r = -0,54$ ,  $p < 0,001$ ) sowie dem UHDRS-motor-Score und dem BADs-Profilwert ( $r = -0,63$ ,  $p < 0,001$ ). Je stärker die Bewegungsstörungen der PatientInnen auftraten, desto schlechter waren die exekutiven Funktionen.

Der MMSE-Score korrelierte ebenfalls bei mittlerer Stärke hoch signifikant mit der TL-D-Gesamtleistung ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,001$ ) und dem BADs-Gesamtprofilwert ( $r = 0,69$ ,  $p < 0,001$ ). Demnach erzielten PatientInnen mit hohen Punkteanzahlen im MMSE nicht nur in der groben Erfassung des mentalen Status, sondern auch in den beiden Testverfahren zur Messung der exekutiven Funktionen gute Leistungen.

Die Krankheitsdauer zeigte einen schwachen negativen Zusammenhang mit der TL-D-Gesamtsumme ( $r = -0,31$ ,  $p = 0,025$ ), korrelierte jedoch nicht mit dem BADs-Gesamtprofilwert ( $r = -0,28$ ,  $p = 0,07$ ). Dies weist darauf hin, dass eine kurze Krankheitsdauer einen positiven Einfluss auf das TL-D-Testergebnis hatte, für die BADs-Gesamtleistung hingegen keine wesentliche Rolle spielte.

Das PatientInnenalter korrelierte weder mit dem TL-D-Gesamttestergebnis ( $r = -0,24$ ,  $p = 0,09$ ) noch mit dem BADs-Gesamtprofilwert ( $r = -0,25$ ,  $p = 0,07$ ). Dies weist darauf

hin, dass der Altersfaktor bei der untersuchten Stichprobe keinen nachweisbaren Einfluss auf die Gesamtergebnisse ausgeübt hatte.

### **3.6.2 Korrelationen der leicht betroffenen PatientInnen**

Bei den leicht betroffenen PatientInnen zeigte sich eine starke positive Korrelation von höchster Signifikanz zwischen den beiden Messinstrumenten ( $r = 0,85, p < 0,001$ ) (siehe Tabelle 21). Das bedeutet, dass leicht betroffene PatientInnen in beiden Testverfahren vergleichbar gute Gesamtleistungen erzielten.

Im Unterschied dazu korrelierte die DEX-Summe weder mit der Anzahl der insgesamt gelösten Aufgaben des TL-Ds ( $r = -0,25, p = 0,24$ ) noch mit dem BADS-Gesamtprofilwert ( $r = -0,27, p = 0,21$ ). Es konnten demnach bei den leicht betroffenen HD-PatientInnen keine Zusammenhänge zwischen ihren Selbstbeurteilungen und den tatsächlich erbrachten Testleistungen (TL-D, BADS) aufgezeigt werden.

Das PatientInnenalter korrelierte bei den leicht betroffenen PatientInnen nicht mit dem TL-D-Gesamtergebnis ( $r = -0,32, p = 0,13$ ) und zeigte mit dem BADS-Gesamtprofilwert ( $r = -0,5, p = 0,02$ ) eine signifikante und mittlere negative Korrelation. Demzufolge könnte bei den leicht betroffenen HD-PatientInnen das PatientInnenalter für den Testerfolg im BADS eher eine Rolle gespielt haben als im TL-D.

Die Krankheitsdauer zeigte hingegen bei den leicht betroffenen HD-PatientInnen eine mittlere negative Korrelation von grenzwertiger Signifikanz mit den TL-D-Gesamtergebnissen ( $r = -0,42, p = 0,045$ ) und von höchster Signifikanz mit dem BADS-Gesamtprofilwert ( $r = -0,55, p < 0,01$ ). Demzufolge erzielten leicht betroffene PatientInnen mit einer längeren Krankheitsdauer in beiden Testverfahren signifikant schlechtere Testleistungen, wobei die Korrelation mit dem TL-D-Gesamtergebnis gerade noch grenzwertig signifikant und die Irrtumswahrscheinlichkeit damit relativ hoch war.

Die Korrelationen zwischen den Testergebnissen der beiden Testverfahren und dem MMSE- sowie dem UHDRS-motor-Score zeigten bei den leicht betroffenen

PatientInnen einen jeweils mittelstarken Zusammenhang von höchster Signifikanz. So wurde bei den leicht betroffenen ProbandInnen zwischen dem MMSE-Score und der TL-D-Gesamttestleistung ( $r = 0,68, p = 0,001$ ) wie auch dem BADS-Gesamtprofilwert ( $r = 0,63, p = 0,002$ ) ein mittlerer positiver Zusammenhang von stärkster Signifikanz ersichtlich. Je höher demnach die MMSE-Scores der Testpersonen lagen, desto besser waren ihre exekutiven Funktionen.

Zwischen dem UHDRS-motor-Score und dem TL-D-Gesamtergebnis zeigte sich ein mittlerer negativer Zusammenhang von höchster Signifikanz ( $r = -0,59, p = 0,003$ ). Die Korrelation des UHDRS-motor-Score mit dem BADS lieferte vergleichbare Zahlenwerte ( $r = -0,68, p < 0,001$ ). Je geringer die motorischen Störungen der leicht betroffenen StudienteilnehmerInnen waren, desto besser waren auch die exekutiven Funktionen.

**Tabelle 21:** Korrelationen der leicht betroffenen PatientInnen

	TL-D (insgesamt gelöst)	BADS-Gesamtprofilwert
TL-D (insgesamt gelöst)	N/A	0,85**
BADS (Gesamtprofilwert)	0,85**	N/A
Summe DEX	-0,25	-0,27
Alter	-0,32	-0,5*
KH-Dauer	-0,42*	-0,55**
MMSE-Score	0,68**	0,63**
UHDRS-motor-Score	-0,59**	-0,68**

\*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

\*\*.. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

### 3.6.3 Korrelationen der schwer betroffenen PatientInnen

Es zeigte sich bei den schwer betroffenen PatientInnen ein mittlerer Zusammenhang von höchster Signifikanz zwischen den Gesamttestleistungen im TL-D und im BADS ( $r = 0,66, p < 0,001$ ) (siehe Tabelle 22). Demnach erzielten schwer betroffene PatientInnen in beiden Testverfahren vergleichbar gute Leistungen im Bereich der exekutiven Funktionen.

Im Unterschied dazu korrelierte die DEX-Summe der schwer betroffenen PatientInnen weder mit den TL-D-Gesamttestleistungen ( $r = -0,07, p = 0,73$ ) noch mit dem BADS-Gesamtprofilwert ( $r = -0,15, p = 0,44$ ). Es zeigte sich demnach bei den schwer betroffenen PatientInnen kein Zusammenhang zwischen den Selbstbeurteilungen und den tatsächlich erbrachten Testleistungen bzw. ermittelten Einschränkungen.

Das PatientInnenalter korrelierte in dieser Gruppe weder mit dem TL-D-Testergebnis ( $r = -0,09, p = 0,63$ ) noch mit dem BADS-Gesamtprofilwert ( $r = -0,03, p = 0,88$ ). Damit dürfte das PatientInnenalter bei den schwer betroffenen PatientInnen in beiden Testverfahren keinen Einfluss auf den Testerfolg gehabt haben.

Es zeigte sich bei den schwer betroffenen PatientInnen weiters kein Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer und den TL-D-Gesamttestleistungen ( $r = -0,01, p = 0,96$ ) sowie dem BADS-Gesamtprofilwert ( $r = -0,20, p = 0,31$ ). Damit scheint die Krankheitsdauer bei bereits schwer beeinträchtigten PatientInnen für die exekutiven Funktionen vernachlässigbar zu sein.

Bei den schwer betroffenen PatientInnen zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der TL-D-Gesamttestleistung und dem MMSE-Score ( $r = 0,32, p = 0,87$ ) sowie dem UHDRS-motor-Score ( $r = -0,29, p = 0,13$ ). Der Grad der kognitiven und motorischen Einschränkungen schien damit bei schwer betroffenen TeilnehmerInnen in Bezug auf das TL-D-Gesamttestergebnis nicht relevant zu sein.

Im Gegensatz dazu zeigte sich zwischen dem BADS-Gesamtprofilwert und dem MMSE-Score ein mittelstarker positiver Zusammenhang von stärkster Signifikanz ( $r = 0,64, p = 0,003$ ). Je höher der MMSE-Score der schwer beeinträchtigten PatientInnen lag, desto bessere BADS-Testleistungen wurden erzielt.

Der UHDRS-motor-Score zeigte eine mittlere negative Korrelation von grenzwertiger Signifikanz mit der BADS-Profilwertsumme ( $r = -0,39, p = 0,04$ ). Im Unterschied zum TL-D bestand demzufolge ein Zusammenhang zwischen der BADS-Gesamtleistung und den kognitiven (MMSE-Score) und motorischen (UHDRS-motor-Score)

Fähigkeiten. Je höher der MMSE-Score und je niedriger der UHDRS-motor-Score lagen, desto bessere Testleistungen wurden im BADS erzielt.

**Tabelle 22:** Korrelationen der schwer betroffenen PatientInnen

	TL-D (insgesamt gelöst)	BADS-Gesamtprofilwert
TL-D (insgesamt gelöst)	N/A	0,66**
BADS-Gesamtprofilwert	0,66**	N/A
Summe DEX	-0,07	-0,15
Alter	-0,09	0,03
KH-Dauer	-0,01	0,20
MMSE	0,32	0,64**
UHDRS-motor	-0,29	-0,39*

\*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

\*\* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

### 3.6.4 Korrelationen zwischen den DEX-Summen und den BADS-Subtests

Im Handbuch des BADS wurden Korrelationen der Normierungsstudie zwischen den BADS-Profilwerten (Subtests und Gesamtprofilwert) und den subjektiven Einschätzungen der Einschränkungen im Bereich der exekutiven Funktionen (DEX-Selbstbeurteilungen und DEX-Fremdbeurteilungen) angeführt.

Im Rahmen dieser Studie wurde lediglich die DEX-Selbstbeurteilungsversion verwendet. Die Ergebnisse wurden mit den einzelnen Subtests sowie den DEX-Summenwerten der beiden Vergleichsgruppen und der Gesamtstichprobe korreliert. Dafür wurden Rangkorrelationen nach Pearson eingesetzt um festzustellen, ob signifikante Zusammenhänge zwischen den Selbsteinschätzungen der PatientInnen und den gemessenen BADS-Testergebnissen bestanden.

Die Korrelationen zwischen den DEX-Summen (Vergleichsgruppen und Gesamtstichprobe) und den BADS-Testergebnissen (Profilwerte der Subtests und Gesamtprofilwerte) werden in Tabelle 23 dargestellt. Die Subtests „Handlungsaufgabe“, „Zeitschätzung“, „Modifizierter-Sechs-Elemente-Test“ und der Gesamtprofilwert

zeigten keine signifikante Korrelation mit der Einschätzung der Gruppe „leicht betroffen“, der Gruppe „schwer betroffen“ und dem Gesamtkollektiv.

Zwischen dem Profilwert des Subtests „Instruktionswechsel“ und der DEX-Summe der leicht betroffenen PatientInnen zeigte sich ein mittlerer, negativer Zusammenhang von grenzwertiger Signifikanz ( $r = -0,47$ ,  $p = 0,03$ ). Demzufolge wurde bei leicht betroffenen PatientInnen mit hohen DEX-Summenwerten (subjektiv viele bzw. starke Einschränkungen) im Subtest „Instruktionswechsel“ niedrige Profilwerte und somit häufiger perseverative Fehlleistungen beobachtet. Bei schwer betroffenen PatientInnen und im Gesamtkollektiv zeigten sich hingegen keine Zusammenhänge zwischen den Angaben zu den subjektiv wahrgenommenen Einbußen der exekutiven Funktionen und den Testleistungen.

Der Subtest „Schlüsselsuche“ korrelierte signifikant und schwach negativ mit der DEX-Summe der Gesamtgruppe ( $r = -0,32$ ,  $p = 0,02$ ) und der DEX-Summe der schwer betroffenen HD-PatientInnen ( $r = -0,39$ ,  $p = 0,04$ ). Für leicht betroffene PatientInnen zeigte sich hingegen kein signifikanter Zusammenhang zwischen den subjektiven Einschätzungen und den ermittelten Testleistungen in diesem Subtest, welcher vor allem die Fähigkeit zur Ausbildung von Strategien untersucht. Schwer betroffene PatientInnen, die stärkere Einschränkungen im DEX anführten, erzielten demnach im Subtest „Schlüsselsuche“ signifikant schlechtere Ergebnisse.

Der Subtest „Planungsaufgabe ‚Zoobesuch‘“ korrelierte signifikant und schwach negativ mit der DEX-Summe der Gesamtgruppe ( $r = -0,30$ ,  $p = 0,03$ ), zeigte hingegen keine signifikanten Zusammenhänge mit den DEX-Summen der Vergleichsgruppen. Je stärker die Einschränkung der exekutiven Funktionen von den schwer betroffenen PatientInnen, aber auch den PatientInnen im Gesamtkollektiv eingestuft wurden, desto weniger Punkte wurden in der „Planungsaufgabe ‚Zoobesuch‘“ des BADS erzielt. Bei den leicht betroffenen PatientInnen zeigte sich hingegen kein signifikanter Zusammenhang zwischen den subjektiven Einschätzungen und den ermittelten Testleistungen.

**Tabelle 23:** Korrelationen zwischen den DEX-Gesamtsummen und den BADS-Subtest-Profilwerten

	<i>DEX-Summe</i> leicht betroffen n = 23, MW (SD)	<i>DEX-Summe</i> schwer betroffen n = 29, MW (SD)	<i>DEX-Summe</i> gesamt n = 52
Instruktionswechsel	-0,47*	-0,01	-0,23
Handlungsaufgabe	-0,04	-0,09	-0,2
Schlüsselsuche	-0,19	-0,39*	-0,32*
Zeitschätzung	-0,29	-0,05	-0,16
Planung „Zoobesuch“	-0,28	-0,25	-0,30*
Mod. 6-Elemente-Test	-0,16	-0,02	-0,13
BADS-Gesamtprofilwert	-0,27	-0,15	-0,25

\*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

\*\* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Stichprobe

Die vorliegende Stichprobe ( $n = 52$ ) wurde zuerst im Gesamtkollektiv durch eine Reihe von demographischen Variablen und durch einige vorerfasste Testergebnisse ausführlich beschrieben (unter 2.1.3). Die StudienteilnehmerInnen wurden anhand der Einteilung der Krankheitsstadien nach Shoulson und Fahn (1979) in zwei Gruppen geteilt: die leicht betroffenen ( $n = 23$ ) und die schwer betroffenen ( $n = 29$ ) HD-PatientInnen.

Die vorerfassten Testergebnisse wurden im Gruppenvergleich dargestellt (unter 3.1) und mittels t-Tests auf signifikante Korrelationen untersucht. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Alter, den Ausbildungsjahren, der Anzahl der CAG-Repeats, dem groben kognitiven Status (ermittelt über MMSE) und der prämorbidem Intelligenz (ermittelt über MWT-B). Es kann davon ausgegangen werden, dass auch schwer betroffene PatientInnen bei einem durchschnittlichen IQ von 107 ( $IQ_{\min} = 88$ ) und einem durchschnittlichen MMSE von 24 Punkten kognitiv imstande waren, alle Testinstruktionen adäquat zu erfassen und für den Zeitraum der Untersuchung zu behalten.

Die schwer betroffenen HD-PatientInnen wiesen eine signifikant längere Krankheitsdauer auf, unterschieden sich jedoch nicht signifikant im Alter von der Vergleichsgruppe. Es konnte zwischen den HD-PatientInnen der beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Ausprägung der motorischen Einschränkungen (ermittelt über UHDRS-motor-Score) nachgewiesen werden, was trotz hoher Mittelwertedifferenz wahrscheinlich auf die hohen Standardabweichungen zurückgeführt werden kann (siehe 4.6). Die leicht betroffenen HD-PatientInnen zeigten jedoch signifikant weniger/leichtere Einbußen der kognitiven Funktionen (ermittelt über UHDRS-cognitive-Score), wobei nicht in allen fünf Subtests des UHDRS-cognitive signifikante Unterschiede festgestellt werden konnten (siehe 4.3).

In vielen bisher publizierten Studien bei HD-PatientInnen wurden deutlich kleinere Stichproben speziell auf exekutive Dysfunktionen untersucht (z. B. Lange et al. 1995, Lawrence et al. 1996, 1998, Watkins et al. 2000, Peinemann et al. 2005). Als Schwachstelle der Stichprobenbeschreibung und potenzielle Fehlerquelle dieser Untersuchung ist die fehlende Berücksichtigung der medikamentösen Therapie der StudienteilnehmerInnen zum Untersuchungszeitpunkt zu nennen.

## 4.2 Diskussion des TL-D (ToL)

In zahlreichen klinischen Studien konnten seit den 1980ern unter Verwendung des ToLs bei diversen PatientInnengruppen mit neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen Beeinträchtigungen des konvergenten problemlösenden, strategischen Denkens beobachtet werden (Tucha, Lange 2004). PatientInnen mit Läsionen des präfrontalen Kortex zeigten bei der Bearbeitung des Testverfahrens ausgeprägte Schwierigkeiten (Carlin et al. 2000, Owen et al. 1990, 1995, Pantelis et al. 1997, Röhrenbach et al. 1991). PatientInnen mit frontalen Läsionen benötigten verglichen mit gesunden Kontrollpersonen und PatientInnen mit nicht-frontalen Läsionen signifikant mehr Züge zur Lösung der jeweiligen Aufgaben (Carlin et al. 2000, Owen et al. 1990, Röhrenbach et al. 1991).

Seit Entwicklung des ToLs wurde eine Vielzahl an klinischen Studien bei PatientInnen mit Morbus Parkinson durchgeführt (Hanes et al 1996, Hodgson et al 2002, Lange et al. 1992, Lange et al. 2003, Morris et al. 1988, Owen et al. 1995, 1998, Pantelis et al. 1997, Robbins et al. 1994). Es zeigte sich bei der Mehrheit dieser Untersuchungen, dass PatientInnen mit Morbus Parkinson deutliche Einschränkungen der planerischen Fähigkeiten aufwiesen (Tucha, Lange 2004).

HD-PatientInnen, die wie ParkinsonpatientInnen typischerweise eine subkortikale Demenz entwickeln, lösten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen weniger Aufgaben in der vorgegebenen minimalen Anzahl von Zügen (Lange et al. 1995, Lawrence et al. 1996, Hanes et al. 1996).

In den Studien von Lawrence et al. (1998, 1998a) und Watkins et al. (2000) wurde beobachtet, dass HD-PatientInnen bereits kurz nach dem Auftreten von ersten krankheitsspezifischen Symptomen im Vergleich zu Kontrollpersonen größere Schwierigkeiten bei der korrekten Benennung der für die Lösung der Aufgaben notwendigen Anzahl von Zügen aufwiesen. Diese Form der Aufgabenstellung, bei der die Nennung der notwendigen Züge in einer abgewandelten computerunterstützten Version (CANTAB<sup>1</sup> One-touch ToL) des Originaltests erfolgt, wurde im Rahmen dieser klinischen Studie jedoch nicht durchgeführt.

---

<sup>1</sup> CANTAB: **C**ambridge **N**europsychological **T**est **A**utomated **B**attery (Robbins, Owen, Sahakian 1986)

In einer weiteren Studie von Hanes et al. (1996), in der PatientInnen mit HD, Morbus Parkinson und Schizophrenie getestet wurden, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen beobachtet werden. Hanes et al. (1996) verwendeten eine weitere Version des ToL, die aus weniger Problemstellungen (n = 12), aber dafür aus zusätzlichen Schwierigkeitsstufen (bis 8-Zug-Probleme) zur Erhöhung der Sensitivität bestand.

Lange et al. (1995) verglichen die Testleistungen von PatientInnen mit HD und Morbus Alzheimer (gemachter Schweregrad der Demenz), und dabei zeigte sich bei den HD-PatientInnen eine signifikant verminderte Problemlösefähigkeit.

Pavese et al. (2003) untersuchten in einer dreijährigen Longitudinalstudie mittels PET (vgl. Lawrence 1998a) die Zunahme der striatalen und kortikalen Dopaminrezeptordysfunktion bei zwölf klinisch leicht beeinträchtigten HD-PatientInnen und korrelierten diese Befunde mit einer Reihe von neuropsychologischen Testergebnissen (u. a. Verbal-Fluency-Test, Stroop-Tests, MMSE, Trail-Making-Test A + B, One-touch ToL). Es konnte primär eine lineare Progression der striatalen D2-Rezeptoren-Reduktion nachgewiesen werden, die jedoch ausschließlich mit den Testergebnissen einer computerunterstützten Version des ToL (Modifikation des CANTAB One-touch ToL) einen signifikanten Zusammenhang zeigte. Alle weiteren neuropsychologischen Tests waren im Gegensatz zum ToL scheinbar nicht ausreichend sensitiv in der Erfassung der kognitiven Einschränkungen.

In der vorliegenden Untersuchung wurden 52 HD-PatientInnen untersucht und damit war die Stichprobe deutlich größer als in den vorangegangenen Studien (vgl. Lange et al. 1995: n = 10, Hanes et al. 1996: n = 12, Lawrence et al. 1996: n = 18, Lawrence et al. 1998: n = 17, Lawrence et al. 1998a: n = 22, Watkins et al. 2000: n = 20). Im Rahmen dieser Studie wurden jedoch keine gemachten gesunden Kontrollpersonen untersucht, sondern die Daten von leicht und schwer betroffenen HD-PatientInnen miteinander verglichen. Es zeigte sich, dass exekutive Dysfunktionen in allen Krankheitsstadien auftraten, jedoch bei schwer betroffenen PatientInnen signifikant stärker und/oder häufiger beobachtet wurden. Exakt die Hälfte aller untersuchten TeilnehmerInnen erzielte ein unterdurchschnittliches Gesamtergebnis. Bei einem Viertel der leicht betroffenen PatientInnen konnten exekutive Dysfunktionen festgestellt werden. Demnach zeigte sich wie bereits bei

vorangegangenen Studien (Lawrence et al. 1996, 1998, 1998a, Watkins et al. 2000, Pavese et al. 2003) auch in dieser Untersuchung, dass PatientInnen in frühen Krankheitsstadien häufig bereits nachweisbare Einschränkungen im Bereich der planerischen Fähigkeiten aufweisen. 31 Prozent der klinisch schwer betroffenen HD-PatientInnen konnten bestenfalls ein durchschnittliches Gesamtergebnis erreichen. Damit wurde deutlich, dass bei PatientInnen ab dem Krankheitsstadium 3 (nach Shoulson und Fahn, 1979) mit hoher Wahrscheinlichkeit Defizite des konvergenten schlussfolgernden Denkens nachgewiesen werden können, die einer funktionellen Störung des dorsolateral-präfrontalen basalganglionären-thalamokortikalen Schaltkreises zugeschrieben werden (nach Alexander et al. 1986).

Die mittleren Bearbeitungszeiten und mittleren Pausenanzahlen werden laut Testmanual (Tucha, Lange 2004) in erster Linie zur individuellen, qualitativen Beurteilung der Testleistungen herangezogen und wurden in den Studien von Lange et al. (1995), Hanes et al. (1996), Ho et al. (2003) sowie Pavese et al. (2003) nicht beschrieben.

Die von Watkins et al. (2000) untersuchten klinisch leicht betroffenen HD-PatientInnen (n = 20) wiesen signifikant längere Bearbeitungszeiten auf als gesunde Kontrollpersonen. Im Unterschied zu der vorliegenden Untersuchung wurden in den Studien von Lawrence et al. (1996, 1998) nicht nur die Bearbeitungszeiten ausgewertet, sondern erfolgte zusätzlich zur *initial thinking time* (entspricht der Bearbeitungszeit in dieser Studie) die Erfassung der *subsequent thinking time* (darauffolgende, verzögerte Bearbeitungszeit, entspricht der Planungszeit, die den Zeitraum zwischen dem ersten Zug bis zur Vollendung der Aufgabe beschreibt).

Die HD-PatientInnen benötigten in der ersten Studie von Lawrence et al. (1996) durchschnittlich sowohl längere initiale als auch verzögerte Bearbeitungszeiten. Lawrence et al. (1996) und Watkins et al. (2000) waren der Ansicht, dass dies primär auf eine motorische oder psychomotorische Verlangsamung zurückgeführt werden konnte. Lawrence et al. (1998a) beschrieben in einer darauffolgenden Studie hingegen bei den Bearbeitungszeiten der HD-PatientInnen keine signifikanten Verlangsamungen.

In der vorliegenden Untersuchung lagen die durchschnittlichen Bearbeitungszeiten der beiden Gruppen in den leichteren Aufgabenblöcken (3-Zug- und 4-Zug-Probleme) eng beisammen, während sie bei den schwierigeren Problemstellungen (5-Zug und 6-Zug) weit streuten. Bei der Betrachtung der individuellen Testergebnisse zeigte sich, dass einige leicht betroffene PatientInnen bei 5-Zug- und 6-Zug-Problemen entweder extrem lange (individuelle  $MW_{max}$  für 6-Zug-Probleme = 103 Sekunden) oder sehr kurze bis gar keine Bearbeitungszeiten zur Planung des jeweiligen Problems in Anspruch nahmen. Diejenigen TeilnehmerInnen, die bei schwierigen Aufgaben (5-Zug- und 6-Zug-Probleme) lange überlegten, hatten bei den leichteren Problemen (3-Zug und 4-Zug) deutlich mehr Aufgaben gelöst, während ProbandInnen, die bereits Schwierigkeiten mit den 3-Zug- und 4-Zug-Problemen hatten, bei den schwierigeren Problemstellungen unverzüglich mit dem ersten Zug begannen, ohne sich die Reihenfolgen der erforderlichen Züge zur Problemlösung gedanklich vorzustellen. Bei den schwer betroffenen PatientInnen zeigte sich dieses Phänomen ebenfalls, jedoch in einer deutlich abgeschwächten Form.

Angesichts der Tatsache, dass sich innerhalb der beiden Vergleichsgruppen viele Ausreißer (keine versus extrem lange Bearbeitungszeiten) zeigten und daher die für t-Tests wesentliche Annahme der normalverteilten Daten nicht gegeben war, müssen die Ergebnisse zu den mittleren Bearbeitungszeiten kritisch hinterfragt werden. Aufgrund des signifikanten Testergebnisses der zweifaktoriellen ANOVA wurden t-Tests durchgeführt, obwohl die Gruppenzugehörigkeit keinen signifikanten Unterschied zeigte. In den t-Tests ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den mittleren Bearbeitungszeiten der beiden Vergleichsgruppen nachweisen. Dies lässt sich wiederum auf die verhältnismäßig weit gestreuten Standardabweichungen zurückführen, die sich vor allem bei den leicht betroffenen PatientInnen mit ansteigendem Schwierigkeitsgrad zeigten.

Die Dauer der Pausen wurde im Rahmen dieser Untersuchung nicht erhoben. Es wurde lediglich am Auswertungsbogen für jede Aufgabe gesondert dichotom mit „JA“ oder „Nein“ angekreuzt, ob die HD-PatientInnen nach Ausführung des ersten Zuges Pausen zur weiteren bzw. erneuten Planung darauffolgender Schritte beanspruchten. Die Testdurchführung erfolgte streng nach den Vorgaben des Handbuchs von Tucha und Lange (2004). Im Unterschied dazu wurden in den Studien

von Lawrence et al. (1996, 1998) die Zeitspannen zwischen der Ausführung des ersten Zuges und der Beendigung der Aufgabe, die „verzögerte Bearbeitungszeit“ *subsequent thinking time* (s. o.), ermittelt.

Die graphische Darstellung der mit ansteigenden Schwierigkeitsstufen kontinuierlich zunehmenden durchschnittlichen Pausenanzahlen (siehe Abbildung 18) lässt jeweils signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen vermuten. Dies wurde jedoch mittels zweifaktorieller ANOVA statistisch widerlegt, wobei die Ursache dafür wiederum vermutlich in den ausgeprägten Standardabweichungen lag.

Da sich in der zweifaktoriellen ANOVA kein signifikanter Einfluss der Gruppenzugehörigkeit sowie der Zuganzahl auf die mittlere Pausenanzahl zeigte, war eine Durchführung der t-Tests nicht zulässig. Es konnte in der einfaktoriellen ANOVA lediglich ein signifikanter Einfluss der Schwierigkeitsstufe auf die mittlere Pausenanzahl festgestellt werden. Demzufolge stieg die mittlere Pausenanzahl mit ansteigenden Schwierigkeitsstufen signifikant an.

Es zeigte sich, dass einige PatientInnen bereits bei den leichteren Aufgabenblöcken wiederholt Pausen benötigten, nachdem sie sehr kurze Bearbeitungszeiten in Anspruch nahmen und infolgedessen die Aufgaben nicht erfolgreich abschließen konnten. Bei den höherstufigen Aufgaben wurden bei diesen ProbandInnen hingegen häufiger geringe/keine Pausenanzahlen bei gleichzeitig sehr kurzen/fehlenden Bearbeitungszeiten beobachtet. Die im individuellen Testverlauf sinkenden Pausenanzahlen könnten auf einen Motivationsverlust bis hin zur Resignation bei vorangegangenen ungelösten Aufgaben schließen lassen oder auch auf die bewusste Wahrnehmung der eingeschränkten Problemlösefähigkeit der ProbandInnen zurückgeführt werden.

Insgesamt lassen sich die Studienergebnisse aus vorangegangenen Untersuchungen aufgrund der unterschiedlichen Variationen des ToLs (klassisches Testverfahren nach Shallice 1982 versus verschiedene computerunterstützte modifizierte Versionen) nur eingeschränkt mit den Studienergebnissen der vorliegenden Untersuchung vergleichen. Während bei der von Shallice (1982) ursprünglich entwickelten ToL-Version die Kugeln manuell versetzt werden müssen, werden in modifizierten Folgeversionen des ToLs die von der Testperson vermuteten Zuganzahlen genannt oder die richtigen Lösungswege mittels „one-touch button“

angeklickt. Die angeführten Studien unterschieden sich zum Teil stark in der Testdurchführung und Auswertung. Außerdem variierten die Anzahl der eingesetzten Schwierigkeitsstufen (zwischen max. 5-Zug-Probleme und 8-Zug-Probleme), der Anzahl der Items, der Fragestellungen und den Krankheitsstadien (asymptomatische GenträgerInnen bis Krankheitsstadium 4 nach Shoulson und Fahn, 1979) der untersuchten HD-PatientInnen.

### **4.3 Diskussion des BADS**

Zahlreiche Studien, in denen PatientInnen mit frontalen Läsionen untersucht wurden, bestätigten die hohe ökologische Validität des Testverfahrens (Burgess et al. 1998, Norris, Tate 2000, Chamberlain 2003, Bennett et al. 2005). In der Literatur finden sich rezente Publikationen, in denen PatientInnen mit folgenden primären Erkrankungen auf exekutive Dysfunktionen untersucht wurden (ohne Anspruch auf Vollständigkeit): Schizophrenie (Peters et al. 2007, Bak et al. 2008, Josman et al. 2009, Vargas et al. 2009), Morbus Alzheimer (Espinosa et al. 2009), substanzgebundene Suchterkrankungen (Fernández-Serrano et al. 2009) und Epilepsie (Treitz et al. 2009). In den meisten Studien wurde auf die hohe Sensitivität sowie Validität der Testbatterie hingewiesen und/oder eine Empfehlung für die diagnostische Anwendung des BADS abgegeben.

Espinosa et al. (2009) stellten in ihrer Untersuchung fest, dass AlzheimerpatientInnen mit leichter bis mittelgradiger Demenzausprägung bei der Durchführung des BADS exekutive Dysfunktionen aufwiesen und betonten die Bedeutung des Testverfahrens für den klinischen Alltag in der Arbeit mit Demenzerkrankten.

In einer rezenten Studie von Perfetti et al. (2010) wurden 25 ParkinsonpatientInnen, bei denen zum Zeitpunkt der Testung keine demenzielle Entwicklung bekannt war, mittels verschiedener Testverfahren zur Abklärung exekutiver Dysfunktionen untersucht. Dabei zeigte sich, dass der Gesamtprofilwert des BADS die höchste Sensitivität in der Erfassung exekutiver Dysfunktionen hatte. An zweiter Stelle rangierte der ToL. Perfetti et al. (2010) empfehlen daher zur Erfassung exekutiver Dysfunktionen bei ParkinsonpatientInnen die Kombination der Anwendung des BADS und des ToL. Da Morbus Parkinson und HD zu den klassischen Vertretern der subkortikalen Demenzen gezählt werden und somit einen ähnlichen Verlauf des kognitiven Abbaus aufweisen, können die Empfehlungen auch auf HD-PatientInnen übertragen werden.

Während neuropsychologische Tests typischerweise gezielt eine kognitive Fähigkeit erfassen, bemängeln KritikerInnen des BADS die Unübersichtlichkeit der untersuchten exekutiven Funktionen (Chamberlain 2003). Die TestautorInnen Wilson et al. (2000) begründeten die alltagsbezogenen Subtests damit, dass sie in erster Linie

eine Testbatterie zur Vorhersage von individuellen alltagsrelevanten Schwierigkeiten entwickeln wollten. Während die Subtests ausschließlich kognitive Funktionen untersuchen, werden durch die DEX-Fragebögen (Fremdbeurteilung, Selbstbeurteilung) Hinweise auf mögliche Störungen des Sozialverhaltens, der Impulskontrolle, des Antriebs und der subjektiven Beurteilung von exekutiven Dysfunktionen eruiert.

Wesentliche Vorteile des BADS gegenüber dem TL-D sind die hohe Alltagsrelevanz und die Abdeckung von mehreren Funktionen des exekutiven Formenkreises. So wird z. B. in der „Planungsaufgabe ‚Zoobesuch‘“ im zweiten Durchgang der Umgang mit Checklisten geprüft. Während der Gesamtprofilwert als Grundlage zur Beurteilung der Testleistung dient und sich somit das Testverfahren auch für klinische Studien gut eignet, lassen sich durch die Testleistungen in den Subtests und deren Vergleich Rückschlüsse auf die individuellen Einschränkungen einzelner Funktionen einer Testperson ziehen. Die Testökonomie des BADS wird hingegen kontrovers diskutiert. Die Durchführung der einzelnen Subtests gestaltet sich für den Testleiter/die Testleiterin als Herausforderung, sofern er/sie mit der Testbatterie nicht gut vertraut ist. So wird dem Untersucher/der Untersucherin beim Subtest „Instruktionswechsel“ abverlangt, mit einer Hand die Karten des Blockes zügig umzublättern und mit der zweiten Hand gleichzeitig alle Antworten der Testperson zu notieren, dazwischen die Testinstruktionen vorzulesen und die benötigten Zeiten der beiden Durchgänge zu stoppen (Chamberlain 2003).

Bisher wurden keine Studien publiziert, in denen HD-PatientInnen mittels BADS untersucht wurden. Es liegt lediglich eine Studie von Ho et al. (2006) vor, in der die zwei Versionen des DEX-Fragebogens bei HD-PatientInnen eingesetzt wurden (siehe 4.4).

In der zweifaktoriellen ANOVA, die den Einfluss der Gruppenzugehörigkeit und den sechs Subtest-Profilwerten auf das Gesamtergebnis untersuchte, zeigte sich, dass schwer betroffene PatientInnen unabhängig vom jeweiligen Subtest signifikant schlechtere Testleistungen erzielten als leicht betroffene HD-PatientInnen. Obwohl die Standardabweichungen in den sechs Subtests relativ hoch waren, unterschieden sich die Testleistungen der beiden Vergleichsgruppen in zwei Subtests signifikant

und in vier Subtests hoch signifikant. Dementsprechend ergab sich für die Gesamttestleitungen der beiden Vergleichsgruppen ein hoch signifikanter Unterschied.

In fünf der sechs Subtests werden u. a. die planerischen Fähigkeiten untersucht, welche primär dem *dorsolateral-präfrontalen basalganglionären-thalamokortikalen Regelkreis* zugeschrieben werden. 30 Prozent der leicht betroffenen PatientInnen erzielten in der vorliegenden Studie ein unterdurchschnittliches BADS-Gesamttestergebnis. Da bereits bei HD-PatientInnen in frühen Krankheitsphasen mittels Bildgebung primäre Schädigungen des dorsolateralen Anteils des Nucleus caudatus nachgewiesen werden können (siehe 1.1.7) und sich in vorangegangenen neuropsychologischen Untersuchungen (Sprengelmeyer et al. 1995, Hahn-Barma et al. 1998, Craufurd, Snowden 2002, Arango-Lasprilla et al. 2003, Lemiere et al. 2004, Verny et al. 2007) mehrfach gezeigt hat, dass Defizite in den Bereichen Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen bereits bei asymptomatischen GenträgerInnen auftreten können, entsprechen die BADS-Testergebnisse den vorangegangenen Untersuchungen und somit den Erwartungen. Bei den 30 Prozent der klinisch leicht betroffenen PatientInnen mit exekutiven Dysfunktionen ist damit zu rechnen, dass sich in naher Zukunft Schwierigkeiten bei der Verrichtung von Alltagsaufgaben zeigen werden, sofern diese nicht schon vorhanden sind.

Die stärksten Einschränkungen zeigten sich im BADS bei den PatientInnen beider Gruppen im Subtest „Instruktionswechsel“, der die kognitive Flexibilität, die Aufmerksamkeitsfokussierung, die Inhibition und somit sensitiv perseverative Fehlleistungen erfasst. Im „Modifizierten Sechs Elemente“-Test erzielten die HD-PatientInnen der beiden Vergleichsgruppen annähernd schlechte Ergebnisse wie im Subtest „Instruktionswechsel“. Der „Modifizierte Sechs Elemente“-Test untersucht eine Reihe von höheren exekutiven Funktionen, wie das Planen, Organisieren und Monitoring. Diese beiden Subtests erfassen im Unterschied zu den restlichen vier Subtests vor allem Aufmerksamkeitsfunktionen, die laut einigen Studien bei HD-PatientInnen im Frühstadium und zum Teil auch bereits bei asymptomatischen GenträgerInnen Beeinträchtigungen zeigten (Sprengelmeyer et al. 1995, Craufurd, Snowden 2002, Ho et al. 2003, Lemiere et al. 2004, Peinemann et al. 2005). Die erfolgreiche Bearbeitung des „Modifizierten Sechs Elemente“-Tests erfordert zusätzlich ein hohes Maß an prospektiven Gedächtnisleistungen, da sich die

Testpersonen während der Bearbeitung der Aufgabe daran erinnern müssen, dass zu einem späteren Zeitpunkt verschiedene Handlungen ausgeführt werden sollen (Tucha, Lange 2004). Neun StudienteilnehmerInnen erinnerten sich jedoch bereits nach wenigen Minuten, in denen sie lediglich eine der sechs Aufgaben erledigt hatten, nicht mehr an die Testanweisungen und erzielten daher keinen Punkt. Es wurde vor der Durchführung des Subtests überprüft, ob die Instruktionen von den PatientInnen auch wirklich verstanden wurden, indem die TeilnehmerInnen aufgefordert wurden, die besprochene Aufgabe nochmals mit eigenen Worten zu formulieren. So wurde sichergestellt, dass die HD-PatientInnen die Instruktionen inhaltlich auch wirklich verstanden hatten. In vorangegangenen Studien zeigte sich mittels verschiedener Testverfahren, dass HD-PatientInnen vor allem beim Abrufen von Gedächtnisinhalten Schwierigkeiten aufwiesen (Craufurd, Snowden 2002). Der niedrige mittlere Profilwert im „Modifizierten Sechs Elemente“-Test könnte demzufolge auch durch funktionelle Einbußen des Kurzzeitgedächtnisses und vor allem der prospektiven Gedächtnisleistungen beeinflusst worden sein.

Die selektive Aufmerksamkeit und Inhibition, welche für die erfolgreiche Bearbeitung der Subtests „Instruktionswechsel“ und „Modifizierter Sechs Elemente“-Test benötigt werden, können als höhere exekutive Funktionen dem *dorsolateral-präfrontalen* sowie dem *anterior-cingulären basalganglionären-thalamokortikalen Regelkreis* zugeordnet werden. In klinischen Studien werden u. a. Stroop-Tests (siehe 2.1.3.3.4) eingesetzt, die bei unterdurchschnittlichen Leistungen auf eine Dysfunktionalität des *anterior-cingulären basalganglionären-thalamokortikalen Regelkreises* hinweisen. Nach Grafman und Litvan (1999) ist das anteriore Cingulum als Teilstruktur des PFC für die Aufmerksamkeitsfokussierung zuständig und daher auch der anterior-cinguläre basalganglionäre-thalamokortikale Regelkreis in die Aufmerksamkeitssteuerung sowie die Inhibition von inneren als auch äußeren Reizen eingebunden. Die Stroop-Tests zählen zu den neuropsychologischen Tests, die bei HD-PatientInnen neben weiteren Verfahren zur Ermittlung der kognitiven Skala des UHDRS (siehe 2.1.3.2.4) herangezogen werden. Daher wurden die Stroop-Tests seit der Entwicklung des UHDRS (Huntington Study Group 1996) auch bereits in zahlreichen Studien eingesetzt. Asymptomatische HD-GenträgerInnen erzielten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen in vielen Untersuchungen signifikant schlechtere Testergebnisse in den Stroop-Tests (Snowden et al. 2002, Witjés-Ané et al. 2003). Nach den

Empfehlungen der AutorInnen Snowden et al. (2002) und Witjés-Ané et al. (2003) sollten die Studienergebnisse aufgrund der meist lediglich grenzwertigen Signifikanzen, kleinen Untersuchungspopulationen, heterogenen Studienkriterien jedoch kritisch hinterfragt werden. Witjés-Ané et al. (2003) kritisierten die geringe Spezifität der Testverfahren und forderten longitudinale Untersuchungen exekutiver Funktionen bei HD-PatientInnen und asymptomatischen GenträgerInnen.

In einer Longitudinalstudie von Lemiere et al. (2004) zeigte sich bei asymptomatischen GenträgerInnen in den Stroop-Tests ein signifikanter Leistungsabfall innerhalb von 2,5 Jahren. In weiteren Untersuchungen zeigten sich signifikante Verschlechterungen der selektiven Aufmerksamkeit und psychomotorische Verlangsamungen anhand der Stroop-Tests bei klinisch beeinträchtigten HD-PatientInnen (Snowden et al. 2001, Kassubek et al. 2004, Peinemann et al. 2005).

In der vorliegenden Studie erzielten die leicht betroffenen HD-PatientInnen im „Stroop-Farbe“-Test und in der Stroop-Interferenzaufgabe signifikant bessere Testleistungen als die schwer betroffenen HD-PatientInnen (siehe 3.1). Die psychomotorische Verlangsamung, die sich demzufolge vor allem bei den schwer betroffenen PatientInnen zeigte, gilt als charakteristisches Symptom einer subkortikalen Demenz. Die zwei BADS-Subtests mit den niedrigsten Profilwerten („Instruktionswechsel“ und „Modifizierter Sechs Elemente“-Test) benötigen ähnlich wie die Stroop-Interferenzaufgabe die exekutiven Subfunktionen Inhibition und selektive Aufmerksamkeit.

Die besten Ergebnisse erzielten die PatientInnen der beiden Gruppen in der praktischen Handlungsaufgabe. Es fiel auf, dass PatientInnen nach dem ersten Schritt häufig von einer Hilfestellung (Schraubverschluss auf Röhrchen drehen), die aufgrund des Überschreitens einer maximalen Nachdenkzeit gegeben wurde, profitierten und die Aufgabe anschließend selbstständig erfolgreich fortsetzen konnten. In der Normierungsstudie (Wilson et al. 2000) erreichten die ProbandInnen (Kontrollgruppe und PatientInnengruppe) in diesem Subtest ebenfalls die höchsten Profilwerte. Demzufolge scheint diese Aufgabe durch die Hilfestellung in ihrer Bewältigung grundsätzlich leichter zu sein als die restlichen Subtests.

Bei vier Subtests (Instruktionswechsel, Schlüsselsuche, Planungsaufgabe „Zoobesuch“, Modifizierter-Sechs-Elemente-Test) erfolgt laut Testinstruktion nach einer vorgegebenen Maximalzeit (Planungszeit oder Durchführungszeit) ein

Punkteabzug von ein bis zwei Punkten. Bei der Handlungsaufgabe wird anstelle eines Punkteabzuges der Testperson während der Untersuchung ein Hinweis zur Fortsetzung weiterer Lösungsschritte gegeben. Dieser Umstand dürfte ebenso einen günstigen Einfluss auf die hohen mittleren Profilwerte beider Gruppen in der Handlungsaufgabe gehabt haben.

Es wurde bereits an mehreren Stellen angesprochen, dass anhand des TL-Ds und auch mittels fünf der sechs BADS-Subtests primär die planerischen Fähigkeiten untersucht werden, die dem *dorsolateral-präfrontalen basalganglionären-thalamokortikalen* Regelkreis zuordenbar sind. In bisherigen Studien wurden häufig Wortflüssigkeitstests (Verbal-Fluency-Tests, VF) zur Beurteilung des auch sogenannten „assoziativen“ Regelkreises verwendet. Der „Verbal Fluency“ (VF) zählt zu den neuropsychologischen Tests, die zur Ermittlung der kognitiven Funktionskala des UHDRS (UHDRS-cognitive) eingesetzt werden. Es zeigte sich in mehreren Studien bei HD-PatientInnen in frühen Krankheitsstadien bereits deutliche Einschränkungen in der Wortflüssigkeit (Lawrence et al. 1998, Kassubek et al. 2005, Craufurd, Snowden 2002, Arango-Lasprilla et al. 2003, Henry et al. 2005), was wiederum auf eine Dysfunktionalität dieses „assoziativen“ Regelkreises hinweist.

Die Wortflüssigkeit der leicht betroffenen HD-PatientInnen war in der vorliegenden Stichprobe signifikant schlechter als bei den schwer betroffenen Testpersonen (siehe 3.1). Es zeigte sich weiters, dass die leicht betroffenen PatientInnen der vorliegenden Untersuchungspopulation bereits durchschnittlich weniger korrekte Wörter mit den Anfangsbuchstaben F, A und S nennen konnten als asymptotische HD-GenträgerInnen in vorangegangenen Untersuchungen (z. B. Witjés-Ané et al. 2003, Snowden et al. 2001).

Eine Beurteilung der psychomotorischen Geschwindigkeit ist mittels BADS nicht zulässig. Beim BADS werden primär Planungszeiten erhoben, die zur Ermittlung der Profilwerte herangezogen werden. Es ist jedoch vor allem bei den beiden Papier-Bleistift-Tests (Schlüsselsuche, Planungsaufgabe „Zoobesuch“) mit einem Bias zu rechnen, da ein Punkteabzug aufgrund einer HD-bedingten Bradykinesie nicht ausgeschlossen werden kann. Laut Manual (Wilson et al. 2000) sind bei Unterbrechungen in der Strichführung im Subtest „Schlüsselsuche“ sowie Wegabweichungen in der „Planungsaufgabe „Zoobesuch““ Punkteabzüge

vorzunehmen. Da HD-PatientInnen aufgrund ihrer motorischen Symptome eine beeinträchtigte Feinmotorik aufweisen, wurden in dieser Studie Wegunterbrechungen und Wegabweichungen bei der Ermittlung der Profilwerte nicht berücksichtigt.

#### **4.4 Diskussion des DEX-Fragebogens**

Es wurde bisher lediglich eine Studie von Ho et al. (2006) publiziert, in der HD-PatientInnen mittels DEX-Fragebögen (Selbst- und Fremdeinschätzung) auf das Vorliegen einer Einsichtsstörung untersucht wurden. Studienergebnisse zum DEX-Fragebogen liegen vor allem für demente PatientInnen (Burgess et al. 1998, Piquard et al. 2010) und traumatisch-hirngeschädigte PatientInnen (Burgess et al. 1998, Bennett 2005, Boelen et al. 2009) vor.

In einer französischen Studie von Piquard et al. (2010) zeigte sich beispielsweise in einer Untersuchung an DemenzpatientInnen, dass die BADS-Testergebnisse mit den Beurteilungen der DEX-Fragebögen meist nicht oder nur sehr schwach korrelierten. Piquard et al. (2010) schlussfolgerten, dass sich DEX-Fragebögen nicht besser als diagnostisches Instrument zur Erfassung von exekutiven Dysfunktionen eignen würden, als einige der weit verbreiteten ADL-Checklisten. Boelen et al. (2009), die chronisch kranke PatientInnen nach einer traumatischen Hirnschädigung mittels BADS und DEX-Fragebögen untersuchten, beurteilten hingegen das Testverfahren sowie die zwei Versionen des Fragebogens als diagnostisch wertvolle und sensitive Messinstrumente zur Erfassung exekutiver Dysfunktionen und deren Auswirkungen auf die Bewältigung von Alltagsaufgaben.

Ho et al. (2006) verglichen DEX-Selbstbeurteilungen von HD-PatientInnen mit den Angaben von Bezugspersonen (Fremdbeurteilungen) und dabei zeigte sich, dass von beiden Seiten Defizite in den gleichen Bereichen angegeben wurden. Allerdings bewerteten die Betroffenen das Ausmaß ihrer Defizite in fast allen Punkten als weitgehend geringer ausgeprägt.

In der vorliegenden Studie wurde lediglich die Selbstbeurteilungsversion des DEX-Fragebogens verwendet. Als Maß für eine Einsichtsstörung wurde daher nicht der Diskrepanzwert zwischen der Selbst- und Fremdbeurteilung gewählt, sondern der Unterschied zwischen den DEX-Selbstbeurteilungen und den BADS-Profilwerten der Subtests sowie des Gesamtprofilwertes herangezogen.

Die durchschnittliche DEX-Summe der Gesamtpopulation lag bei 18,19 (SD = 11,34) Punkten und damit deutlich niedriger als die durchschnittliche DEX-Summe der

PatientInnen der Normierungsstudie (MW = 27,21, SD = 14,48) (Wilson et al. 2000). Damit schätzten sich die HD-PatientInnen der vorliegenden Untersuchung in ihren exekutiven Funktionen besser ein als das PatientInnenkollektiv der Normierungsstudie. Die HD-PatientInnen beurteilten sich insgesamt mit durchschnittlich 0,91 Punkten pro Item als „gar nicht/nie“ (= 0 Punkte) bis „selten“ (= 1 Punkt) beeinträchtigt.

In der vorliegenden Untersuchung ergab sich keine Korrelation zwischen der DEX-Selbstbeurteilung der Gesamtgruppe und dem BADS-Gesamtprofilwert (siehe 4.6). In der Normierungsstudie (Wilson et al. 2000) zeigte sich für die Selbstbeurteilung der frontallhirngeschädigten PatientInnen ebenfalls keine Korrelation mit dem mittleren BADS-Gesamtprofilwert der Studienpopulation, während die Fremdbeurteilungsversion der Angehörigen einen signifikanten Zusammenhang mit dem BADS-Gesamtprofilwert zeigte.

Deckel und Morrison (1996) führten eine Studie zur Anosognosie bei HD-PatientInnen im Frühstadium durch, bei der u. a. die exekutive Funktionen untersucht sowie Selbst- und Fremdbeurteilungen unterschiedlicher Symptome erfragt wurden. Sie kamen zu dem Schluss, dass ein mangelndes Krankheits- oder Störungsbewusstsein bei HD-PatientInnen nicht ausschließlich auf psychodynamische Faktoren zurückgeführt werden könnte, sondern ein neurologisches Korrelat der fehlenden Krankheitswahrnehmung existieren würde.

Bisher wurden jedoch überwiegend Studien zur Selbstwahrnehmung motorischer Symptome bei HD-PatientInnen durchgeführt, in denen sich jeweils Beeinträchtigungen der subjektiven Wahrnehmungsfähigkeit zeigten (Snowden et al. 1998, 2002, Sitek et al. 2008, Duff et al. 2010).

Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass HD-PatientInnen unabhängig vom Krankheitsstadium und damit der Schwere ihrer klinischen Symptome in der Beurteilung ihrer kognitiven Leistungen, den sogenannten Metakognitionen und der Abschätzung ihrer alltäglichen Einschränkungen beeinträchtigt sind. In der Literatur wurden exekutive Dysfunktionen bei präsymptomatischen PatientInnen zwar mehrfach beschrieben (Lawrence et al. 1998, Ho et al. 2003, Henry et al. 2005), das

subjektive Erleben dieser Einschränkungen wurde bisher jedoch weitgehend vernachlässigt.

In der neuropsychologischen Fachliteratur wird an mehreren Stellen die Bedeutung der Verhaltensbeobachtung als wichtiges diagnostisches Instrument hervorgehoben, die vom Testleiter/von der Testleiterin unabhängig vom jeweiligen Testverfahren berücksichtigt werden sollte (z. B. Goldenberg 2002, Sturm, Hartje 2006).

Den StudienteilnehmerInnen wurde freigestellt, ob sie den DEX-Fragebogen in Anwesenheit der Untersuchungsleiterin selbstständig oder unter ihrer Anleitung beantworten wollten. Die benötigte Dauer zur Beantwortung der 20 Items wurde nicht dokumentiert, variierte jedoch stark. Es zeigten sich bei einigen PatientInnen perseverative Verhaltensweisen in der Beantwortung der Items. So tendierten vor allem schwer betroffene PatientInnen dazu, wiederholt eine Antwortmöglichkeit anzukreuzen, bevor sie die Fragestellung überhaupt vollständig gelesen hatten bzw. antworteten, bevor die zu beurteilende Aussage von der Untersuchungsleiterin vorgelesen werden konnte.

Der Großteil der TeilnehmerInnen hatte inhaltliche Fragen zu den folgenden beiden, aber oft auch weiteren Items:

- Item 3: *„Ich spreche über Dinge oder Begebenheiten, die nicht wirklich passiert sind, von denen ich aber glaube, dass sie geschehen sind.“* (Konfabulation)
- Item 16: *„Ich finde es schwierig etwas nicht zu tun, obwohl ich genau weiß, dass ich es nicht tun sollte.“* (Unfähigkeit, Reaktionen zu unterdrücken)

Vor allem leicht betroffene HD-PatientInnen reagierten zum Teil brüskiert und mit einer deutlichen Abwehrhaltung auf diese Items:

- Item 7: *„Ich habe Schwierigkeiten, das Ausmaß meiner Einschränkungen realistisch zu sehen und mache mir unrealistische Vorstellungen bezüglich der Zukunft.“* (Mangel an Einsicht und sozialem Taktgefühl)
- Item 9: *„Ich mache oder sage peinliche Dinge, wenn ich mit anderen zusammen bin.“* (Enthemmung)
- Item 17: *„Ich sage oder behaupte etwas, aber ich verhalte mich ganz anders.“* (Dissoziation zwischen Wissen und Reaktion)

Viele HD-PatientInnen zeigten Bagatellisierungstendenzen, die häufig in Kombination mit einem perseverativen Antwortverhalten auftraten. Teilweise korrigierten die HD-PatientInnen ihre Antworten, nachdem Inhalte der einzelnen Items erläutert wurden. Zusätzlich könnte die soziale Erwünschtheit bei denjenigen PatientInnen, die die Items gemeinsam mit der Untersuchungsleiterin beantworteten, eine höhere Rolle gespielt haben. Die Ergebnisse der DEX-Selbstbeurteilungsfragbögen müssen aufgrund dieser verschiedenen potenziellen Fehlerquellen besonders kritisch hinterfragt werden.

In dieser Studie konnte mittels BADS und TL-D bei knapp einem Drittel der leicht betroffenen HD-PatientInnen das Auftreten von exekutiven Dysfunktionen bestätigt werden. Durch die Selbstbeurteilungsversion des DEX-Fragebogens zeigte sich, dass bei den leicht betroffenen HD-PatientInnen die Fähigkeit der Selbsteinschätzung erheblich beeinträchtigt war.

In zahlreichen Studien wurden unter Anwendung von neuroradiologischen Verfahren bei HD-PatientInnen in Frühstadien striatale und extrastriatale Neuronenverluste nachgewiesen (Lange et al. 1976, Weeks et al. 1996, Thieben et al. 2002, Rosas et al. 2003, Rosas et al. 2003a), welche demzufolge Störungen der verschiedenen basalganglionären-thalamokortikalen Regelkreise und eine hohe Variabilität an HD-spezifischen Symptomen hervorrufen. Eine eingeschränkte Symptomwahrnehmung kann ebenfalls bei nahezu allen Lokalisationen zerebraler Schädigungen auftreten. Daher könne auch kein neuropathologisches Korrelat der Anosognosie identifiziert werden (Goldenberg 2002).

In fortgeschrittenen Stadien der HD, in denen ausgeprägte kortikale und subkortikale Nervenzelluntergänge neuroradiologisch nachweisbar sind (Bamford et al. 1995, Lange et al. 1976, Weeks et al. 1996, Thieben et al. 2002, Rosas et al. 2003, Rosas et al. 2003a), könnte die Anosognosie einfach als Folge der massiven Neurodegeneration angesehen werden. So wurde die Einsichtsstörung von Wilson et al. (2000) als typisches Symptom des DES beschrieben, was zu Entwicklung der DEX-Fragebögen führte. Psychodynamische Faktoren könnten das Auftreten der Anosognosie bei HD-PatientInnen und Risikopersonen ebenfalls erklären oder zumindest eine Verstärkung der Symptomatik hervorrufen und wurden in der Literatur bereits kontrovers diskutiert (Deckel, Morrison 1996, Sitek et al. 2008).

Die vorgeschlagene Faktorenstruktur (Verhalten, Kognition, Emotion) der AutorInnen (Wilson et al. 2000) ermöglicht einen Vergleich der Items zu verhaltensspezifischen Aspekten sowie den kognitiven und emotionalen Komponenten der exekutiven Funktionen. Die subjektiven Einschränkungen wurden in allen drei Bereichen von beiden Gruppen als äußerst gering angegeben, was im Widerspruch zu den tatsächlichen Testleistungen stand. Es zeigte sich auch, dass PatientInnen im Bereich der kognitiven Funktionen Einschränkungen tendenziell etwas häufiger oder stärker erlebten als Störungen im Verhalten oder den Emotionen. Die Beantwortung vieler, zum Teil inhaltlich schambehafteter Items könnte im Sinne einer sozialen Erwünschtheit bewusst oder unbewusst verzerrt angegeben worden sein. So werden dem Faktor „Verhalten“ Items zugeordnet, die einen „Mangel an Einsicht und sozialem Taktgefühl“ (Item 7), ein „mangelndes Bewusstsein für soziale Regeln“ (Item 20), „die Unfähigkeit Reaktionen zu unterdrücken“ (Item 16) sowie „Aggression“ (Item 12) und „Impulsivität“ (Item 2) erfragen (Wilson et al. 2000).

Störungen des Sozialverhaltens und der Impulskontrolle werden dem *anterior-cingulären* sowie dem *lateral-orbitofrontalen basalganglionären-thalamokortikalen Regelkreis* (Alexander et al. 1986, Affentranger 2006) zugeordnet, während der Großteil der höheren exekutiven Funktionen dem dorsolateral-präfrontalen Regelkreis zugeschrieben werden. Im Frühstadium der HD ist primär der dorsolaterale Anteil des Nucleus caudatus von einem Neuronenuntergang betroffen. Der ventromediale Anteil des Nucleus caudatus, der in den lateral-orbitofrontalen Schaltkreis eingebunden ist und das ventrale Striatum, welches am anterior-cingulären Regelkreis beteiligt ist, sind bei HD-PatientInnen erst in späteren Krankheitsstadien nachweislich vom Degenerationsprozess betroffen (Vonsattel et al. 1985, 1999). Daher werden die Funktionen, die diesen Schaltkreisen zugeschrieben werden und starken Bezug zu den Emotionen, der Impulskontrolle und dem Sozialverhalten aufweisen (siehe 1.3.4), bei HD-PatientInnen durch den typischen Verlauf der striatalen Neuronendegeneration vermutlich erst in späteren Phasen in Mitleidenschaft gezogen, nachdem bereits Planungs- und Problemlösestörungen (dorsolateral-präfrontaler Regelkreis) bestehen.

Van Duijn et al. (2007) führten die Störungen des Sozialverhaltens bei HD-PatientInnen, die von einer gesteigerten Reizbarkeit in Frühstadien bis zu aggressiven Verhaltensweisen in Spätstadien reichen, auf eine Dysfunktion des

lateral-orbitofrontalen Regelkreises zurück. Die Apathie, die laut Studien bei Betroffenen eine Prävalenzrate von 34 bis 76 Prozent aufweist, zählt zu den charakteristischen Symptomen der HD und wird als Störung des anterior-cingulären Regelkreises interpretiert (Caine, Shoulson 1983, Van Duijn et al. 2007).

Da sich in der vorliegenden Untersuchung keinerlei Zusammenhänge zwischen den erfassten Testleistungen im BADS und den subjektiven Wahrnehmungen der PatientInnen im DEX-Fragebogen zeigten, kann der alleinige Einsatz des DEX-Selbstbeurteilungsfragebogens zur Abschätzung der exekutiven Dysfunktionen bei HD-PatientInnen als ungeeignet betrachtet werden. Im Sinne einer individuellen biopsychosozialen Anamneseerhebung, Diagnostik oder klinischen Verlaufskontrolle können jedoch bereits durch die alleinige Anwendung des DEX-Fragebogens (Selbstbeurteilung) und eine sorgfältige Verhaltensbeobachtung durch den Untersucher/die Untersucherin wertvolle, klinisch relevante Informationen gewonnen werden, die das weitere therapeutische Procedere beeinflussen.

#### 4.5 Dysexekutives Syndrom

Die begriffliche Konfusion der exekutiven Funktionen wurde in der vorliegenden Arbeit an mehreren Stellen (siehe 1.3, 1.5) diskutiert. Das DES, das als funktionelle Beschreibung erstmals von Baddeley (1986) beschrieben wurde und den Begriff des Frontalhirnsyndroms ablösen sollte, setzt sich aus einer Summe von variablen Symptomen zusammen, die nicht nur kognitive Einschränkungen, wie Störungen der planerischen Fähigkeiten, das Arbeitsgedächtnis, die kognitive Flexibilität betreffen, sondern auch Störungen des Sozialverhaltens und der Impulskontrolle, Verlust der Empathiefähigkeit, Antriebslosigkeit und Apathie inkludieren (Goldenberg 2002).

Die allgemeine Klassifikation der Testleistungen (TL-D, BADS) erfolgte zuerst getrennt für beide Testverfahren im Gruppenvergleich (siehe 3.2, 3.3). Anschließend wurden die unterdurchschnittlichen Testleistungen der HD-PatientInnen als dysexekutives Syndrom bewertet, obwohl dabei ausschließlich kognitive Leistungen zur Beurteilung der exekutiven Funktionen herangezogen wurden. Es wäre nicht zulässig, einzig und allein aufgrund der unterdurchschnittlichen Testleistungen die ProbandInnen mit dem Befund eines DES zu konfrontieren. Die AutorInnen des BADS (Behavioural Assessment of *Dysexecutive Syndrome*) empfehlen zur Beurteilung der individuellen Testleistung im BADS ausdrücklich die zusätzliche Anwendung der beiden Versionen des DEX-Fragebogens (Wilson et al. 2000).

Bei 20 (38,67 %) Testpersonen wurde anhand der Testleistungen sowohl im TL-D als auch im BADS ein DES festgestellt und 16 ProbandInnen (30,77 %) erzielten jeweils durchschnittliche Testleistungen. Demzufolge zeigten die grob vereinfachten, dichotomen Einteilungen in „gesund“ versus „pathologisch“ bei 36 PatientInnen (69,23 %) eine Übereinstimmung. Mithilfe des Qui-Quadrat-Tests konnte der signifikante Zusammenhang der dichotomen Resultate nachgewiesen werden.

Bei der individuellen Betrachtung der Testleistungen der 16 PatientInnen, die in einem Testverfahren ein DES zeigten und im zweiten eine durchschnittliche oder überdurchschnittliche Leistung erzielten, zeigten sich trotz unterschiedlicher Klassifizierungen meist ähnliche Prozentränge und damit vergleichbare Testleistungen. Mittels t-Tests konnte diese Beobachtung statistisch als starker Zusammenhang von höchster Signifikanz ( $r = 0,79, p < 0,001$ ) bestätigt werden.

## **4.6 Diskussion der Korrelationen**

### ***TL-D und BADS***

In allen Berechnungen (Gesamtgruppe, Vergleichsgruppen) konnte ein jeweils starker und hoch signifikanter Zusammenhang zwischen den TL-D- und BADS-Testergebnissen ermittelt werden. Demzufolge eignen sich beide Instrumente sehr gut zur Erfassung der exekutiven Funktionen bei HD-PatientInnen. Somit konnte im Rahmen dieser Studie die hohe Sensitivität und Validität der beiden Testbatterien bestätigt werden. Perfetti et al. (2010) empfehlen zur diagnostischen Abklärung der exekutiven Funktionen bei ParkinsonpatientInnen eine Kombination dieser beiden Testverfahren. Diese Empfehlung kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse auch auf HD-PatientInnen (unabhängig vom Krankheitsstadium) übertragen werden.

### ***Summe DEX***

Zwischen den DEX-Summen (Gesamtgruppe, Vergleichsgruppen) und den beiden Testverfahren (TL-D, BADS) zeigten sich keine signifikanten Korrelationen. Diese übereinstimmenden Ergebnisse wiesen darauf hin, dass die Selbsteinschätzung der exekutiven Funktionen unabhängig vom Krankheitsfortschritt der PatientInnen beeinträchtigt war und die alleinige Anwendung des DEX-Selbstbeurteilungsfragebogens nicht zur objektiven Erfassung der exekutiven Funktionen herangezogen werden kann. Die Anosognosie, die bisher primär im Zusammenhang mit motorischen Störungen beschrieben wurde, scheint für die Wahrnehmung kognitiver Beeinträchtigungen eine wesentliche Rolle zu spielen (Deckel, Morrison 1996, Sitek et al. 2008). Da mittels DEX-Fragebogen nicht nur kognitive Leistungen, sondern auch Aspekte des Verhaltens, der Impulskontrolle und der emotionalen Befindlichkeit erfragt werden, muss auch diese Interpretation wieder kritisch hinterfragt werden.

### ***Alter***

Die exekutiven Funktionen weisen mit ansteigendem Lebensalter einen physiologischen Abbau der kognitiven Leistungen auf (Sturm, Hartje 2006). Die AutorInnen beider Testverfahren (Tucha, Lange 2004, Wilson et al. 2000) berücksichtigten daher bei der Auswertung der Normierungsstudie den Altersfaktor und erstellten altersabhängige Normtabellen, welche auch für diese Untersuchung verwendet wurden.

Fünf der sechs durchgeführten Korrelationen lieferten keinen Hinweis dafür, dass das PatientInnenalter einen Einfluss auf die bereits alterskorrigierten Testleistungen ausgeübt hatte. Lediglich bei den leicht betroffenen PatientInnen schien im BADS das PatientInnenalter eine Rolle für den Testerfolg gespielt zu haben. Bei der Auswertung des TL-Ds wurden insgesamt fünf Altersgruppen (18 bis 29 Jahre, 30 bis 41 Jahre, 42 bis 53 Jahre, 54 bis 65 Jahre, über 65 Jahre) differenziert (Tucha, Lange 2004). Im BADS-Manual wurden hingegen nur die Werte für drei Altersstufen (unter 40 Jahre, 41 bis 65 Jahre, 65 bis 87 Jahre) angeführt (Wilson et al. 2000). Daher könnte angenommen werden, dass bei einer differenzierteren Aufteilung der Altersstufen im BADS sich auch hier kein Einfluss des Altersfaktors auf den Testerfolg zeigen würde. Da PatientInnen mit einer hohen Anzahl an CAG-Repeats meist in jüngeren Jahren erkranken und eine raschere Progredienz aufweisen (Rubinsztein et al. 1996, Ho et al. 2001), verwundert es auch nicht, dass das Alter der untersuchten HD-PatientInnen keinen wesentlichen Einfluss auf die Testleistungen zeigte (vgl. Roos et al. 1993).

### ***Krankheitsstadium***

Alle StudienteilnehmerInnen wurden im Vorfeld anhand der Stadieneinteilung nach Shoulson und Fahn (1979) je nach klinischer Beeinträchtigung und den damit einhergehenden Schwierigkeiten in den Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) den Krankheitsstadien 1 bis 4 zugewiesen. Die Korrelationen zwischen dem Krankheitsstadium und den Testergebnissen im TL-D sowie dem BADS waren erwartungsgemäß hoch signifikant. Je höher demnach das Krankheitsstadium einer Testperson festgelegt wurde, desto schlechter zeigten sich auch die exekutiven Funktionen. Die Stadieneinteilung nach Shoulson und Fahn (1979) basiert auf Kriterien, die in niedrigen Stadien hohe Anforderungen an exekutive Funktionen stellen (siehe Tabelle 8). Ab dem Krankheitsstadium 3 sind HD-PatientInnen zunehmend auf Unterstützung durch Angehörige und/oder professionelle Helfer in verschiedenen Lebensbereichen (finanzielle Geschäfte, häusliche Pflichten, ADL) angewiesen. Weiters wird der Großteil der HD-PatientInnen im Krankheitsstadium 3 berentet. PatientInnen im Krankheitsstadium 4 sind nicht mehr in der Lage beruflichen Pflichten nachzugehen und können durch einen zunehmenden Verlust der Selbstständigkeit und den damit einhergehenden Einschränkungen der ADL schließlich nicht mehr selbst für sich sorgen.

Die hoch signifikanten Korrelationen zwischen dem Krankheitsstadium und den exekutiven Funktionen könnten als Indiz für eine hohe Sensitivität der Testverfahren und zugleich als sorgfältig durchgeführte klinische Stadieneinteilung interpretiert werden.

### ***Krankheitsdauer***

Im Unterschied zum Krankheitsstadium, das mit den exekutiven Funktionen der Gesamtpopulation korrelierte, schien die Krankheitsdauer eine geringe (TL-D) bzw. gar keine (BADs) Bedeutung für die Testerfolge (TL-D, BADs) gehabt zu haben. Während leicht betroffene PatientInnen mit kürzerer Krankheitsdauer signifikant bessere Testleistungen erzielten als leicht betroffene PatientInnen mit längerer Krankheitsdauer, ergaben sich für schwer betroffene PatientInnen keine signifikanten Korrelationen zwischen der Krankheitsdauer und den Testergebnissen (TL-D, BADs). Die Krankheitsdauer schien damit die Testleistungen der leicht betroffenen PatientInnen sehr wohl zu beeinflussen, während bei schwer betroffenen PatientInnen die Krankheitsdauer für die Testleistungen der exekutiven Funktionen keine Rolle mehr zu spielen schien.

HD-PatientInnen mit klinischer Erstmanifestation in jüngeren Jahren, insbesondere PatientInnen, die an der juvenilen Form der HD leiden, weisen typischerweise eine raschere Progredienz der klinischen Symptome und eine frühere Letalität auf (Rubinsztein et al. 1996, Woldag 1997, Ho et al. 2001). Weiters ist die Spannweite der Krankheitsdauer, die von Roos et al (1993) mit zwei bis 45 Jahren angegeben wurde, sehr breit.

### ***MMSE-Score***

Der MMSE-Score (siehe 2.1.3.3.2), der bei einem Gesamtwert von unter 24 Punkten auf eine demenzielle Entwicklung hinweist, diente der Stichprobenbeschreibung und zeigte im t-Test keinen signifikanten Unterschied zwischen den leicht betroffenen und den schwer betroffenen HD-PatientInnen (siehe 3.1).

Für die Gesamtpopulation zeigte sich, dass HD-PatientInnen mit hohen MMSE-Scores auch signifikant bessere Testleistungen im TL-D sowie im BADs erzielten. Bei den leicht betroffenen PatientInnen konnte dieser Zusammenhang ebenfalls beobachtet werden. Widersprüchliche Ergebnisse ergaben sich hingegen für die schwer betroffenen HD-PatientInnen. Während in dieser Gruppe der BADs-Profilwert hoch

signifikant mit dem MMSE-Score korrelierte, konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der TL-D-Gesamttestleistung und dem MMSE-Score ermittelt werden. Im MMSE und im BADS werden den ProbandInnen verschiedenartige Subtests mit unterschiedlichen Anforderungen an exekutive Funktionen dargeboten, während sich im TL-D lediglich Unterschiede im Schwierigkeitsgrad ergeben. Schwer betroffene HD-PatientInnen wiesen hohe inter- und intraindividuelle Unterschiede in ihren BADS-Subtestergebnissen auf. Dies könnte einen Einfluss darauf gehabt haben, dass sich für die schwer betroffenen PatientInnen eine signifikante Korrelation zwischen dem MMSE-Score und dem BADS-Profilwert zeigte, für den TL-D hingegen nicht.

### ***UHDRS-motor-Score***

Der UHDRS-motor-Score wurde zur Beschreibung der motorischen Einschränkungen der HD-PatientInnen herangezogen und dabei ergab sich im t-Test wider Erwarten kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen (siehe 3.1). Das Auftreten und die Ausprägung motorischer Symptome ist bei HD-PatientInnen in frühen Erkrankungsstadien sehr variabel, was sich in der vorliegenden Stichprobe auch an der hohen Standardabweichung des mittleren UHDRS-motor-Scores (MW = 20,04, SD = 13,46) erkennen ließ. Leicht betroffene PatientInnen mit minimalen motorischen Auffälligkeiten erzielten in beiden Testverfahren signifikant bessere Ergebnisse als leicht betroffene PatientInnen mit stärkeren Bewegungsstörungen. Bei den schwer betroffenen PatientInnen schien ein Zusammenhang zwischen den Testleistungen und der Ausprägung der motorischen Auffälligkeiten eher unwahrscheinlich (BADS) bis gar nicht vorhanden (TL-D) gewesen zu sein.

Durch das methodische Design der vorliegenden Version des TL-Ds konnte ein Einfluss motorischer Symptome auf die Testleistung weitgehend ausgeschlossen werden. Außerdem war jede Testperson selbstständig in der Lage, die Kugeln von einem Stäbchen zum nächsten zu transferieren, was bei stark progredienten Störungen der unwillkürlichen und willkürlichen Motorik gar nicht mehr möglich gewesen wäre. Um im BADS eine Verzerrung der Testleistungen aufgrund feinmotorischer Einschränkungen zu vermeiden, wurden die Auswertungskriterien einheitlich für alle PatientInnen geringfügig modifiziert (siehe 4.3).

Bei scheinbar asymptomatischen HD-GenträgerInnen wurden in der Literatur mehrfach exekutive Dysfunktionen beschrieben, die sich bereits vor dem Auftreten der typischen Bewegungsstörungen zeigten (z. B. Aylward et al. 1997, Lawrence et al.

1998, Kremer 2002). Im Rahmen dieser Studie ergab sich vor allem für die leicht betroffenen PatientInnen eine hoch signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß exekutiver Dysfunktionen und dem Grad der motorischen Einschränkungen. Die schwer betroffenen PatientInnen erzielten hingegen insgesamt signifikant schlechtere Testergebnisse und schienen dabei von der Ausprägung der Bewegungsstörungen weitgehend unabhängig gewesen zu sein.

### ***DEX-Summe und BADS-Subtests***

In Anlehnung an die Normierungsstudie (Wilson et al. 2000) wurden die DEX-Summe der Gesamtgruppe sowie die DEX-Summen der Vergleichsgruppen mit den BADS-Subtest-Profilwerten korreliert, um einen zusätzlichen Vergleich der subjektiven Wahrnehmungsfähigkeit der PatientInnen zu schaffen. An dieser Stelle muss darauf hingewiesen werden, dass sich die DEX-Selbstbeurteilungen nicht ausschließlich auf die, in den Subtests erfassten Funktionen beziehen, sondern alle drei Faktoren des DEX-Fragebogens betreffen (Verhalten, Kognition, Emotion).

In der englischen Normierungsstudie des BADS (Wilson et al. 2000) bestätigte sich die Beobachtung, dass bei PatientInnen mit ausgeprägten Störungen der exekutiven Funktionen häufig eine Einsichtsstörung vorliegt. Zwischen den Fremdbeurteilungen durch Angehörige und allen sechs Subtests des BADS ergaben sich in der Normierungsstudie für alle Subtests negative und signifikante Korrelationen (nach Pearson,  $p < 0,01$ ). Der BADS-Gesamtprofilwert korrelierte dabei am stärksten und hoch signifikant ( $r = -0,62$ ,  $p < 0,001$ ) mit der DEX-Summe der Fremdbeurteilungsversion. Zwischen den Selbstbeurteilungen und den sechs BADS-Subtests sowie dem Gesamtprofilwert ergaben sich hingegen keinerlei signifikante Zusammenhänge. Als Maß für eine mögliche Einsichtsstörung wurde in der Normierungsstudie die Diskrepanz zwischen der Selbstbeurteilungs- und Fremdbeurteilungsversion des DEX-Fragebogens gewählt. Zwischen den DEX-Diskrepanzwerten und drei der sechs Subtests (Modifizierte-Sechs-Elemente-Test, Instruktionenwechsel und Zoobesuch) ließen sich schwache Zusammenhänge vermuten ( $p < 0,01$ ). Zwischen dem BADS-Gesamtprofilwert und dem DEX-Diskrepanzwert zeigte sich ein etwas stärkerer und hoch signifikanter Zusammenhang ( $r = -0,40$ ,  $p < 0,001$ ).

In der vorliegenden Studie wurde für beide Gruppen und im Gesamtkollektiv getrennt untersucht, ob signifikante Zusammenhänge zwischen den DEX-Selbstbeurteilungen der HD-PatientInnen und den tatsächlich ermittelten Testergebnissen des BADS bestanden (siehe Korrelationen 3.6.4). Dabei ließen sich, wie in der soeben beschriebenen Normierungsstudie (Wilson et al. 2000) keine Zusammenhänge zwischen den Selbsteinschätzungen der PatientInnen und den BADS-Gesamtprofilwerten erkennen (leicht betroffen:  $r = -0,27$ ,  $p = 0,21$ , schwer betroffen:  $r = -0,15$ ,  $p = 0,44$ ).

In beiden Gruppen korrelierte jeweils nur ein BADS-Subtest (*leicht betroffen*: Instruktionswechsel; *schwer betroffen*: Schlüsselsuche) mit der Selbsteinschätzung der PatientInnen (DEX-Summe). Für die leicht betroffenen PatientInnen deutete sich ein möglicher Zusammenhang zwischen der DEX-Selbstbeurteilung und der Fähigkeit zur selektiven Wahrnehmung sowie die Inhibition an (Profilwert des Subtests „Instruktionswechsel“). Im Subtest „Instruktionswechsel“ erzielten die PatientInnen unabhängig von ihrer Gruppenzugehörigkeit auch die niedrigsten Profilwerte. Für die schwer betroffenen PatientInnen ergab sich eine schwache Korrelation zwischen dem „Schlüsselsuche“-Profilwert, der bei hohen Werten für eine intakte strategische Planungsfähigkeit steht, und der DEX-Summe. Die „Schlüsselsuche“ war die einzige Aufgabe des BADS, in der sich sowohl bei einer PatientInnengruppe, bei den schwer betroffenen PatientInnen als auch der gesamten Stichprobe signifikante Korrelationen zwischen den Selbsteinschätzungen und den Testleistungen ergaben. In der „Planungsaufgabe ‚Zoobesuch‘“ konnte zwar für das Gesamtkollektiv, aber keine der beiden Vergleichsgruppen, ein schwacher und grenzwertig signifikanter Zusammenhang zwischen dem Profilwert und der DEX-Summe bestimmt werden.

Aufgrund der methodischen Ungenauigkeiten einerseits, sowie der schwachen und grenzwertig signifikanten Zusammenhänge andererseits, müssen die statistischen Berechnungen besonders kritisch hinterfragt werden. Es ging bei der Ermittlung dieser Berechnungen lediglich um tendenzielle Richtungen von möglichen Zusammenhängen.

Abschließend soll erneut betont werden, dass sich insgesamt weder in der Gesamtgruppe noch in einem der beiden Vergleichsgruppen Zusammenhänge zwischen den Selbstbeurteilungen (DEX) und den Gesamtestleistungen (BADS und TL-D) zeigten.

## **4.7 Ausblick**

In der vorliegenden Studie zeigte sich primär, dass die exekutiven Funktionen bei HD-PatientInnen häufig bereits in frühen Krankheitsstadien beeinträchtigt waren und bei PatientInnen ab dem Krankheitsstadium 3 (nach Shoulson und Fahn, 1979) signifikant schlechtere Testergebnisse im TL-D und BADS beobachtet wurden.

Die Selbstbeurteilungsversion des DEX-Fragebogens wurde zur Erfassung der subjektiven Wahrnehmung von exekutiven Dysfunktionen eingesetzt. Auf eine Fremdbeurteilung durch Angehörige wurde im Rahmen dieser Studie verzichtet, da ein Vergleich der subjektiven Wahrnehmung mit den objektiven Testergebnissen als Indikator für eine gestörte Selbstbeurteilungsfähigkeit festgelegt wurde.

In einer Folgestudie könnten die Selbst- und Fremdbeurteilungsversion des DEX-Fragebogens anhand der beiden Versionen und der Faktorenstruktur des DEX-Fragebogens Hinweise für mögliche psychiatrische Störungen, emotionale Auffälligkeiten oder Störungen des Sozialverhaltens bei HD-PatientInnen gewonnen werden.

Durch die Ergebnisse dieser Studie konnte gezeigt werden, dass HD-PatientInnen unabhängig von der klinischen Betroffenheit deutliche Einschränkungen in der Selbstbeurteilung ihrer exekutiven Funktionen aufweisen. Besonders interessant wäre eine Folgestudie an asymptomatischen GenträgerInnen mit den beiden Testverfahren und evtl. unter Einsatz der DEX-Fragebögen.

Beide Testverfahren können aufgrund der vorliegenden Resultate bei HD-PatientInnen für die klinische Diagnostik und zur individuellen Verlaufskontrolle empfohlen werden. Dabei eignet sich der BADS besonders zur Erfassung von alltagsrelevanten Einschränkungen kognitiver Funktionen, die durch individuelle neuropsychologische und/oder ergotherapeutische Interventionen trainiert werden könnten.

Abschließend wird noch einmal auf die Problematik der heterogenen Definitionen der exekutiven Funktionen und des DES hingewiesen. Um Unklarheiten in Folgestudien zu vermeiden, wird daher eine genaue Beschreibung der untersuchten

exekutiven Subfunktionen empfohlen. Während einige Studien zu den höheren exekutiven Funktionen bei HD-PatientInnen und asymptomatischen GenträgerInnen vorliegen, wurde das subjektive Krankheitserleben der Betroffenen kaum berücksichtigt. Die Anosognosie bei HD-PatientInnen wird im klinischen Alltag häufig beobachtet und könnte anhand verschiedener Ratingverfahren an einer großen Stichprobe, etwa im Rahmen von Multicenter-Studien untersucht werden.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Affentranger, T. (2006). *Ambiguität, Ambivalenz und Aporie: Neue methodische Paradigmen zur Neuropsychologie der Frontallappen*. Göttingen: Cuvillier Verlag.
2. Albin, R. L., Young, A. B., Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci*, 12, 366-375.
3. Alexander, G. E., Crutcher, M. D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *TINS*, 13(7), 266-271.
4. Alexander, G. E., deLong, M. R., Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci*, 9, 357-381.
5. Anderson, K. E., Louis, E. D., Stern, Y., Marder, K. S. (2001). Cognitive correlates of obsessive and compulsive symptoms in Huntington's disease. *Am J Psychiatry*, 158, 799-801.
6. Andrews, T. C., Weeks, R. A., Turjanski, N., Gunn, R. N. et al. (1999). Huntington's disease progression. PET and clinical observations. *Brain*, 122, 2353-2363.
7. Anger, B. (1974). *Neuropathologische Untersuchungen bei einem Fall einer im Erwachsenenalter einsetzenden Chorea Huntington mit rigider Verlaufsform*. Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen.
8. Arango-Lasprilla, J. C., Iglesias-Dorado, J., Lopera, F. (2003). Clinical and neuropsychological characteristics of Huntington's disease: a review. *Rev Neurol*, 37(8), 758-765.

9. Aronin, N., Kim, M., Laforet, G., DiFiglia, M. (1999). Are there multiple pathways in the pathogenesis of Huntington's disease? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 354(1386), 995-1003.
10. Aylward, E. H., Anderson, N. B., Bylsma, F. W., Wagster, M. V. et al. (1998). Frontal lobe volume in patients with Huntington's disease. *Neurology* 50(1), 252-258.
11. Aylward, E. H., Li, Q., Stine, O. C., Ranen, N., et al. (1997). Longitudinal change in basal ganglia volume in patients with Huntington's disease. *Neurology*, 48(2), 394-399.
12. Aylward, E. H., Sparks, B. F., Field, K. M., Yallapragada, V. et al. (2004). Onset and rate of striatal atrophy in preclinical Huntington disease. *Neurology*, 63(1), 66-72.
13. Baddeley, A. D. (1986). *Working memory*. Oxford: Clarendon Press.
14. Baddeley, A. D. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci*, 4(11), 417-423.
15. Baddeley, A. D. (2003). Working memory. Looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci*, 4(10), 829-839.
16. Baddeley, A. D., Della Sala, S., Papagno, C., Spinnler, H. (1997). Dual-task performance in dysexecutive and non-dysexecutive patients with frontal lesion. *Neuropsychology*, 11(2), 187-194.
17. Baddeley, A. D., Hitch, G. (1974). Working memory. In: G. H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation*, volume 8, New York: Academic Press, 47-89.

18. Baddeley, A. D., Logie, R. H. (1999). Working memory: The multiple component model. In: A. Miyake, P. Shah (Eds.), *Models of Working Memory*, New York: Cambridge University Press, 28–61.
19. Baddeley, A. D., Wilson, B. A. (1988). Frontal amnesia and the dysexecutive syndrome. *Brain Cogn*, 7(2), 212-230.
20. Bamford, K. A., Caine, E. D., Kido, D. K., Plassche, W. M., Shoulson I. (1989). Clinical-pathologic correlation in Huntington's disease: a neuropsychological and computed tomography study. *Neurology*, 39(6), 796-801.
21. Bamford, K. A., Caine, E. D., Kido, D. K., Cox, C. et al. (1995). A prospective evaluation of cognitive decline in early Huntington's disease; functional and radiographic correlates. *Neurology*, 45(10), 1867-1873.
22. Banich, M. T., Milham, M. P., Atchley, R. A., Cohen, N. J. (2000). Prefrontal regions play a predominant role in imposing an attentional 'set': evidence from fMRI. *Brain Res Cogn Brain Res*, 10(1-2), 1-9.
23. Beaumont, J. G. (1987). *Einführung in die Neuropsychologie*. München: Psychologie Verlags Union.
24. Beister, A., Kraus, P., Kuhn, W., Dose, M., Weindl, A., Gerlach, M. (2004). The N-methyl-D-aspartate antagonist memantine retards progression of Huntington's disease. *J Neural Transm Suppl*, 68, 117-122.
25. Bellotti, R, De Carlo, F., Massafra, R., de Tommaso, M., Scirucchio, V. (2004). Topographic classification of EEG patterns in Huntington's disease. *Neurol Clin Neurophysiol*, 30, 37.
26. Bennett, P.C., Ong, B., Ponsford, J. (2005). Assessment of executive dysfunction following traumatic brain injury: comparison of the BADS with other clinical neuropsychological measures. *J Int Neuropsychol Soc*, 11(5), 606-613.

27. Berchtold, N. C. (2010). *Basal ganglia functions in language - the example of Huntington's disease*. Dissertation, Karl Franzens Universität Graz.
28. Berlit, P. (2005). *Therapielexikon Neurologie*. Berlin: Springer Verlag.
29. Blumer, D., Benson, D. F. (1975). Personality changes with frontal and temporal lobe lesions. In: D. Blumer, D. F. Benson (Eds.), *Psychiatric Aspects of Neurologic Disease*, New York: Grune & Stratton, 151-169.
30. Boelen, D. H., Spikman, J. M., Rietveld, A. C., Fasotti, L. (2009). Executive dysfunction in chronic brain-injured patients: assessment in outpatient rehabilitation. *Neuropsychol Rehabil*, 19(5), 625-644.
31. Bonelli, R. M., Cummings, J. L. (2008). Frontal-subcortical dementias. *Neurologist*, 14(2), 100-107.
32. Bonelli, R. M., Hödl, A. K., Hofmann, P., Kapfhammer, H. P. (2004). Neuroprotection in Huntington's disease: a 2-year study on minocycline. *Int Clin Psychopharmacol*, 19(6), 337-342.
33. Bonelli, R. M., Hofmann, P. (2004). A review of the treatment options for Huntington's disease. *Expert Opin Pharmacother*, 5(4), 767-776.
34. Bonelli, R. M., Wenning, G. K. (2006). Pharmacological management of Huntington's disease: an evidence-based review. *Curr Pharm Des*, 12(21), 2701-2720.
35. Brandt, J., Butters, N. (1986). The neuropsychology of Huntington's disease. *Trends Neurosci*, 9(3), 118-120.
36. Brandt, J., Folstein, S. E., Folstein, M. F. (1988). Differential cognitive impairment in Alzheimer's diseases and Huntington's disease. *Ann Neurol*, 23(6), 555-561.

37. Brandt, J., Strauss, M. E., Larus, J., Jensen, B., et al. (1984). Clinical correlates of dementia and disability in Huntington's disease. *J Clin Neuropsychol*, 6(4), 401-412.
38. Brodmann, K. (1909). *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde: in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellaufbaus*. Leipzig: Johann Ambrosius Barth.
39. Bruckner, E. (2010). *Die Huntington-Krankheit. Eine Orientierungshilfe mit Ratschlägen für den Alltag für Betroffene, Angehörige, Risikopersonen, Pflegepersonal und Interessierte*. 3. Aufl., Wien: Selbsthilfegruppe Wien und Niederösterreich, Österreichische Huntington Hilfe.
40. Brunsting, M. (1990). *Problemlöse- und Lernstrategien lerngestörter Kinder*. Dissertation, Universität Zürich.
41. Brunsting, M. (2009). *Lernschwierigkeiten – Wie exekutive Funktionen helfen können. Grundlagen und Praxis für Pädagogik und Heilpädagogik*. Haupt: Bern.
42. Burgess, P. W., Alderman, N., Evans, J., Emslie, H., Wilson, B. A. (1998). The ecological validity of tests of executive function. *J Int Neuropsychol Soc*, 4(6), 547-558.
43. Burgess, P. W., Robertson, I. H. (2002). Principles of the rehabilitation of frontal lobe function. In: D. Stuss, R. Knight (Eds.), *Principles of frontal lobe function*, New York: Oxford University Press, 557-572.
44. Caine, E. D., Shoulson, I. (1983). Psychiatric syndromes in Huntington's disease. *Am J Psychiatry*, 140(6), 728-733.
45. Carlin, D., Bonerba, J., Phipps, M., Alexander, G. et al. (2000). Planning impairments in frontal lobe dementia and frontal lobe lesion patients. *Neuropsychologia*, 38(5), 655-665.

46. Caspers, J. (1939). *Über das Blutbild bei der erblichen Chorea*. Düsseldorf: Dissertations-Verlag G. H. Nolte.
47. Castellanos, F. X., Sonuga-Barke, E. J., Milham, M. P., Tannock, R. (2006). Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends Cogn Sci*, 10(3), 117-123.
48. Ceballos-Baumann, A. O., Conrad, B. (2005). Pathophysiologie der Bewegungsstörungen. In: A. O. Ceballos-Baumann, B. Conrad (Hrsg.), *Bewegungsstörungen*, 2. Aufl., Stuttgart: Thieme, 9-32.
49. Cha, J. H. (2000) Transcriptional dysregulation in Huntington's disease. *Trends Neurosci.*, 23(9), 387-392.
50. Chamberlain, E. (2003) Test Review: Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome (BADS). *Journal of Occupational Psychology, Employment and Disability*, 5(2), 33-37.
51. Chokroverty, S. (1996). Sleep and degenerative neurologic disorders. *Neurol Clin*, 14(4), 807-826.
52. Ciarmiello, A., Cannella, M., Lastoria, S., Simonelli, M. et al. (2006). Brain white-matter volume loss and glucose hypometabolism precede the clinical symptoms of huntington's disease. *J Nucl Med*, 47(2), 215-222.
53. Conrad, B. (2005). Phänomenologie der Bewegungsstörungen. In A. O. Ceballos-Baumann, B. Conrad (Hrsg.), *Bewegungsstörungen*, 2. Aufl., Stuttgart: Thieme, 4-8.
54. Conrad, K. (1940). *Die erbliche Fallsucht, der Erbveitstanz (huntingtonsche chorea), der schwere Alkoholismus*. Handbuch der Erbkrankheiten, Band 3, Leipzig: Thieme.

55. Craufurd, D., Snowden, J. (2002). Neuropsychological and neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. In: G. Bates, P. Harper, J. Lesley (Eds.), *Huntington's disease*, 3<sup>rd</sup> edition, New York: Oxford University Press, 62-94.
  
56. Craufurd, D. (2010). Huntington's disease. North Wales course on younger people with dementia, Abergele, 15th April 2010. Vortrag. URL: [www.neurodemcymru.org/YPWD%20conference2010/YPWD%20conference2010/David%20Craufurd-Huntington's.ppt](http://www.neurodemcymru.org/YPWD%20conference2010/YPWD%20conference2010/David%20Craufurd-Huntington's.ppt) (Abgerufen: 6. August 2011, 9:00 UTC)
  
57. Cummings, J. L. (1993) Frontal subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol*, 50(8), 873-880.
  
58. Cummings, J. L., Mega, M. S. (2003). *Neuropsychiatry and Behavioral Neuroscience*. New York: Oxford University Press.
  
59. Cummings, J. L., Benson, D. F. (1984). Subcortical dementia. Review of an emerging concept. *Arch Neurol*, 41(8), 974-979.
  
60. Damasio, A. R. (1994). *Descartes' Irrtum - Fühlen, Denken und das menschliche Gehirn*. München: List.
  
61. Damasio, A. R., Tranel, D., Damasio, H. C. (1991). Somativ markers and the guidance of behavior. Theory and preliminary testing. In: H. S. Levin, H. M. Eisenberg, A. L. Benton (Eds.), *Frontal Lobe Function and Dysfunction*, Oxford: University Press, 217-229.
  
62. Damasio, H. C. (1991). Neuroanatomy of frontal lobe in vivo: A comment on methodology. In: H. S. Levin, H. M. Eisenberg, A. L. Benton (Eds.), *Frontal Lobe Function and Dysfunction*, Oxford: University Press, 92-121.
  
63. Decruyenaere, M., Evers-Kiebooms, G., Boogaerts, A., Philippe, K. et al. (2007). The complexity of reproductive decision-making in asymptomatic carriers of the Huntington mutation. *Eur J Hum Genet*, 15(4), 453-462.

64. de Jager, C. A., Hogervorst, E., Combrinck, M., Budge, M. M. (2003). Sensitivity and specificity of neuropsychological tests for mild cognitive impairment, vascular cognitive impairment and Alzheimer disease. *Psychol Med*, 33(6), 1039-1050.
65. de la Monte, S. M., Vonsattel, J.-P., Richardson, E. P. Jr. (1988). Morphometric demonstration of atrophic changes in the cerebral cortex, white matter and neostriatum in Huntington's disease *J Neuropathol Exp Neurol*, 47(5), 516-525.
66. Deckel, A. W., Morrison, D. (1996). Evidence of a neurologically based "denial of illness" in patients with Huntington's disease. *Arch Clin Neuropsychol*, 11(4), 295-302.
67. Dick, F., Gauggel, S., Hättig, H., Wittlieb-Verpoort, E. (1995). *Klinische Neuropsychologie. Gegenstand, Grundlagen, Aufgaben*. Bonn: Deutscher Psychologen Verlag.
68. DiFiglia, M., Sapp, E., Chase, K. O., Davies, S. W. et al. (1997). Aggregation of Huntingtin in Neuronal Intranuclear Inclusions and Dystrophic Neurites in Brain. *Science*, 277(5334), 1990-1993.
69. Dose, M. (2001). Die Huntington-Krankheit, In: *Huntington-Krankheit – Informationsschrift*, 2. Aufl., Duisburg: Deutsche Huntington Hilfe, 7-26.
70. Dubois, B., Litvan, I. (2000). The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, 55(11), 1621-1626.
71. Duff, K., Paulsen, J. S., Beglinger, L. J., Langbehn, D. R. et al. (2010). "Frontal" behaviors before the diagnosis of Huntington's disease and their relationship to markers of disease progression: evidence of early lack of awareness. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 22(2), 196-207.

72. Entres, J. L. (1921) *Zur Klinik und Vererbung der Huntington'schen Chorea*. Monographie aus dem Gesamtgebiet der Neurologie und Psychiatrie, Heft 27, Berlin: Springer.
73. Epplen, J. T. & Przuntek, H. (1998). Morbus Huntington: Im Spannungsfeld zwischen Klinik, Gendiagnostik und ausstehender Gentherapie. *Deutsches Ärzteblatt*, 95, H. 1-2, A32-A36.
74. European Huntington's Disease Network (2008). *Physiotherapy guidance notes*. Draft for consultation at EHDN Plenary meeting, Lisbon.
75. Evers-Kiebooms, G., Nys, K., Harper, P., Zoetewij, M. et al. (2002). Predictive DNA-testing for Huntington's disease and reproductive decision making: a European collaborative study. *Eur J Hum Genet*, 10(3), 167-176.
76. Falush, D., Almqvist, E. W., Brinkmann, R. R., Iwasa, Y., Hayden, M. R. (2001). Measurement of mutational flow implies both a high new-mutation rate for Huntington's disease and substantial underascertainment of late-onset cases. *Am J Hum Genet*, 68(2), 373-385.
77. Farrer, L. A. (1986). Suicide and attempted suicide in Huntington's disease: implications for preclinical testing of persons at risk. *Am J Med Genet*, 24(2), 305-311.
78. Fisseni, H. J. (1990). *Lehrbuch der psychologischen Testdiagnostik*. Göttingen: Hogrefe.
79. Folstein, M. F., Folstein, S. E., McHugh, P. R. (1975). Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12(3), 189-198.
80. Folstein, S. E., Abbott, M. H., Chase, G. A., Jensen, B. A., Folstein, M. F. (1983). The association of affective disorder with Huntington's disease in a case series and in families. *Psychol Med*, 13(3), 537-542.

81. Folstein, S. E, Chase, G. A, Wahl, W. E., McDonnell, A. M and Folstein, M. F. (1987). Huntington disease in Maryland: clinical aspects of racial variation. *Am J Hum Genet*, 41(2), 168-179.
82. Fuster J. M. (1997). *The Prefrontal Cortex. Anatomy, Pysiology, and Neuropsychology of the Frontal Lobe*. 3<sup>rd</sup> edition, Philadelphia: Lippincott-Raven.
83. Gargiulo, M., Lejeune S., Tanguy, M. L., Lahlou-Laforêt, K. et al. (2008). Long-term outcome of presymptomatic testing in Huntington disease. *Eur J Hum Genet*, 17(2), 165–171.
84. Gauggel, S. (2008) Anosognosie. In: S. Gauggel, M. Herrmann (Hrsg.) *Handbuch der Neuro- und Biopsychologie*, Göttingen: Hogrefe, 539-546.
85. Gauggel, S. (2008a) Therapie der Anosognosie. In: S. Gauggel, M. Herrmann (Hrsg.), *Handbuch der Neuro- und Biopsychologie*, Göttingen: Hogrefe, 720-725.
86. Gauggel, S., Deckersbach, T., Rolko, C. (1998) Entwicklung und erste Evaluation einer Skala zur Beurteilung von Handlungs- Planungs- und Problemlösestörungen. *Zeitschrift für Neuropsychologie* 9(1), 3-17.
87. Gilliam, T. C., Tanzi, R. E., Haines, J. L., Bonner, T. I. et al (1987). Localization of the Huntington´s disease gen to a small segment of the chromosome 4 flanked by D4S10 and the telomere. *Cell*, 50(4), 565-571.
88. Glimm, A. (2005). *Gene hunter. The story of neuropsychologist Nancy Wexler*. Washington D.C.: Joseph Henry Press.
89. Goldberg E. (2001). *The executive brain: Frontal lobes and the civilized mind*. New York: Oxford University Press.

90. Goldenberg, G. (2002). *Neuropsychologie. Grundlagen, Klinik, Rehabilitation*. 3. Aufl., München: Urban & Fischer.
91. Goleman, D. (2006). *Social intelligence*. New York: Bantam Books.
92. Grafman, J., Litvan, I. (1999). Importance of deficits in executive functions. *Lancet*, 354(9194), 1921-1923.
93. Grimbergen, Y. A., Knol, M. J., Bloem, B. R., Kremer, B. P. et al. (2008). Fall and gait disturbances in Huntington's disease. *Mov Disord*, 23(7), 970-976.
94. Gusella, J. F., Wexler, N. S., Conneally, P. M., Naylor, S. et al. (1983). A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature*, 306(5940), 234-238.
95. Gwiggner, N. (2004). Die exekutiven Funktionen im Jugendalter. Dissertation, Medizinische Fakultät LMU München.
96. Hahn-Barma, V., Deweer, B., Dürr, A., Dodé, C., et al. (1998). Are cognitive changes the first symptoms of Huntington's disease? A study of gene carriers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 64(2), 172-177.
97. Hanes, K. R., Andrewes, D. G., Smith, D. J., Pantelis, C. (1996). A brief assessment of executive control dysfunction: Discriminant validity and homogeneity of planning, set shift, and fluency measures. *Arch Clin Neuropsychol*, 11(3), 185-191.
98. Harms, L., Meierkord, H., Timm, G., Pfeiffer, L., Ludolph, A. C. (1997). Decreased N-acetyl-aspartate/choline ratio and increased lactate in the frontal lobe of patients with Huntington's disease: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62(1), 27-30.

99. Harper, P. S. (2002) Huntington's disease: a historical background. In: G. Bates, P. Harper, J. Lesley (Eds.), *Huntington's disease*, 3<sup>rd</sup> edition, New York: Oxford University Press, 3-27.
100. Harris, G. J., Codori, A. M., Lewis, R. F., Schmidt, E. et al. (1999). Reduced basal ganglia blood flow and volume in pre-symptomatic, gene-pretested persons at-risk for Huntington's disease. *Brain*, 122, 1667-1678.
101. Hayden, M. R., Martin, W. R., Stoessl, A. J., Clark, C., Hollenberg, S. et al. (1986). Positron emission topography in the early diagnosis of Huntington's disease. *Neurology*, 36, 888 – 894.
102. Heathfield, K. W. (1967). Huntington's chorea. Investigation into the prevalence of this disease in the area covered by the North East Metropolitan Regional Hospital Board. *Brain*, 90(1), 203-233.
103. Heindel, W. C., Salmon, D. P., Butters, N. (1990). Pictorial priming and cued recall in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain Cogn*, 13(2), 282-295.
104. Heindel, W. C., Salmon, D. P., Shults, C. W., Walicke PA, Butters N. (1989). Neuropsychological evidence of for multiple implicit memory systems: a comparison of Alzheimer's, Huntington's and Parkinson's disease patients. *J Neurosci*, 9(2), 582-587.
105. 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.
106. Herranhof, B. J. (2007). *Neuropsychologie der Chorea Huntington (HD) – Verbale Lern- und Gedächtnisleistungen am Beispiel einer deutschen Version des California Verbal Learning Tests*. Dissertation, Medizinische Universität Graz.

107. Hilgers, M. (2007). *Mensch Ödipus. Konflikte in Familie und Gesellschaft*. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht.
108. Ho, A. K., Robbins, A. O., Barker, R. A. (2006). Huntington's disease patients have selective problems with insight. *Mov Disord*, 21(3), 385-389.
109. Ho, A. K., Sahakian, B. J., Brown, R. G., Barker, R. A. et al. (2003). Profile of cognitive progression in early Huntington's disease. *Neurology*, 61(12), 1702-1716.
110. Ho, L. W., Carmichael, J., Swartz, J., Wytttenbach, A. et al. (2001). The molecular biology of Huntington's disease. *Psychol Med*, 31(1), 3-14.
111. Hodges, J. R., Salmon, D. P., Butters, N. (1990). Differential impairment of semantic and episodic memory in Alzheimer's and Huntington's disease: a controlled prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 53(12), 1089-1095.
112. Hodgson, T. L., Tiesman, B., Owen, A. M., Kennard, C. (2002). Abnormal gaze strategies during problem solving in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 40(4), 411-422.
113. Hödl, A. K. (2005). *Die neuropsychologische Untersuchung von Demenzen*. Dissertation, Medizinische Universität Graz.
114. Hödl, A. K., Bonelli, R. M. (2007). *Chorea Huntington – Neuroprotektive Therapie*. Vortrag, 2. Österreichischer Huntington-Kongress, Salzburg (30. Juni 2007).
115. Hogarth, P. (2003). Huntington's disease: A decade beyond gene discovery. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 3(4), 279-284.
116. Holl, A. K. (2011). Psychische Störungen bei Chorea Huntington. *Spectrum Psychiatrie*, 2, 22-24.

117. Huntington, G. (1872). On chorea. *Med Surg Rep*, 26, 320-321.
118. Huntington's Disease Collaborative Research Group (1993). A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable in Huntington's disease chromosomes. *Cell*, 72(6), 971-983.
119. Huntington Study Group (1996). Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. Huntington Study Group. *Mov Disord*, 11(2), 136-142.
120. Jahanshahi, M., Frith, C. D. (1998). Willed action and its impairments. *Cog Neuropsychology*, 15, 483-534.
121. Jank, R. (2006). Neuropsychologische Befunderhebung und Befunderstellung. In: J. Lehrner, G. Pusswald, E. Fertl, I. Kryspin-Exner, W. Stubreither (Hrsg.), *Klinische Neuropsychologie. Grundlagen – Diagnostik – Rehabilitation*, Wien: Springer.
122. Jauch, B. (2006). *Praxis der computerunterstützten klinisch-neurologischen Therapie von exekutiven Dysfunktionen in Österreich am Beispiel des Therapieprogramms EF-1 (exekutive Funktionen)*. Diplomarbeit, Fachhochschule für Medizintechnik Linz.
123. Julien, C. J., Thompson, J. C., Wild, S., Yardumian, P. (2007). Psychiatric disorders in preclinical Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78(9), 939-943.
124. Karnath, H.-O. (2006). Anosognosie. In: W. Hartje, K. Poeck (Hrsg.), *Klinische Neuropsychologie*, 6. Aufl., Stuttgart: Thieme, 361-371.
125. Karnath, H.-O., Sturm, W. (2006). Störungen von Planungs- und Kontrollfunktionen. In: W. Hartje, K. Poeck (Hrsg.), *Klinische Neuropsychologie*, 6. Aufl., Stuttgart: Thieme, 393-411.

126. Kassubek, J., Juengling, F. D., Ecker, D., Landwehrmeyer, G. B. (2005). Thalamic atrophy in Huntington's disease co-varies with cognitive performance: a morphometric MRI analysis. *Cereb Cortex*, 15(6), 846-853.
127. Kaufer, D. I., Lewis, D. A. (1999). Frontal Lobe Anatomy and Cortical Connectivity. In: B. L. Miller, J. L. Cummings (Eds.), *The human frontal lobes: functions and disorders*, New York: Guilford Press, 27-44.
128. Kehrler, F. A. (1925). Die erblichen Nervenkrankheiten. *Dt. Zeitschrift für Nervenheilkunde*, Band 83.
129. Kehrler, F. A. (1940). Der Erbveitstanz (Huntingtonsche Chorea). In: A. Gütt, (Hrsg.) *Handbuch der Erbkrankheiten. Die erbliche Fallsucht, der Erbveitstanz (Huntingtonsche Chorea), der schwere Alkoholismus*, Band 3, Leipzig: Thieme.
130. Kingma, E. M., van Duijn, E., Timman, R., van der Mast, R. C., Roos, R. A. (2008). Behavioural problems in Huntington's disease using the Problem Behaviours Assessment. *Gen Hosp Psychiatry*, 30(2), 155-161.
131. Klinke, R. (2003) Sensomotorische Systeme: Körperhaltung, Bewegung und Blickmotorik. In: R. Klinke, S. Silbernagl (Hrsg.), *Lehrbuch der Physiologie*, 4. korr. Aufl., Stuttgart: Thieme, 653-700.
132. Knight, C. and Alderman, N., Burgess, P.W. (2002). Development of a simplified version of the multiple errands test for use in hospital settings. *Neuropsychological Rehabilitation*, 12(3), 231-255.
133. Kokmen, E., Ozekmekçi, F. S., Beard, C. M., O'Brian, P. C., Kirkland, L. T. (1994). Incidence and prevalence of Huntington's disease in Olmsted County, Minnesota (1950 through 1989). *Arch Neurology*, 51(7), 696-698.
134. König, F. (1986). Kreativitätsdiagnostik als essentieller Bestandteil der Intelligenzdiagnostik. *Diagnostica*, 32, 345-357.

135. Kosinski, C. M., Landwehrmeyer, B. (2007). Choreatische Bewegungsstörungen. Ursachen, Diagnostik und Therapie. *Nervenarzt*, 78(1), 37-49.
136. Kramer, J. H., Levin, B. E., Brandt, J., Delis, D. C. (1998). Differentiation of Alzheimer's, Huntington's and Parkinson's disease patients on the basis of verbal learning characteristics. *Neuropsychology*, 3, 111-120.
137. Kremer, B. (2002). Clinical neurology of Huntington's disease. Diversity in unity, unity in diversity. : G. Bates, P. Harper, J. Lesley (Eds.), *Huntington's disease*, 3<sup>rd</sup> edition, New York: Oxford University Press., 28-61.
138. Kuhl, D. E., Phelps, M. E., Markham, C. H., Metter E. J., Riege, W. H., Winter, J. (1982). Cerebral metabolism and atrophy in Huntington's disease determined by 18 FDG and computed tomographic scan. *Ann Neurol*, 12(5), 425-434.
139. Küpers, B. (2007). Persönlichkeit und Persönlichkeitsstörung nach erworbener Hirnschädigung. Diplomarbeit, Universität Osnabrück.
140. Kuwert, T., Lange, H. W., Langen, K. J., Herzoh, H. et al. (1990). Cortical and subcortical glucose consumption measured by patients with Huntington's disease. *Brain*, 113, 1405-1423.
141. Landwehrmeyer, G. B., Dubois, B., de Yébenes, J. G., Kremer, B., et al. (2007). Riluzole in Huntington's disease: a 3-year, randomized controlled study. *Ann Neurol*, 62(3), 262-272.
142. Lange, H. W. (2002). Morbus Huntington – Klinik, Diagnose und Therapie. *Psycho*, 28(9), 479–486.
143. Lange, H. W. (2008). Aktueller Forschungsstand zur neuroprotektiven Therapie der Huntington-Krankheit. Duisburg: Deutsche Huntington-Hilfe.

144. Lange, H. W., Thörner, G., Hopf, A., Schröder, K. F. (1976). Morphometric studies of the neuropathological changes in choreatic diseases. *J Neurol Sci*, 28(4), 401-425.
145. Lange, K. W., Robbins, T. W., Marsden, C. D., James, M., et al. (1992). L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Psychopharmacology*, 107(2-3), 394-404.
146. Lange, K. W., Sahakian, B. J., Quinn, N. P., Marsden, C. D. et al. (1995). Comparison of executive and visuospatial memory function in Huntington's disease and dementia of Alzheimer type matched for degree of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 58(5), 598-606.
147. Lange, K. W., Tucha, O., Alders, G. L., Preier, M., et al. (2003). Differentiation of parkinsonian syndromes according to differences in executive functions. *J Neural Transm*, 11(9), 983-995.
148. Lasker, A. G., Zee, D. S. (1997). Ocular motor abnormalities in Huntington's disease. *Vision Res*, 37(24), 3639-3645.
149. Laufer, M., Glodowski, A. (2000). Der neuropsychologische Bericht. In: W. Sturm, M. Herrmann, C. W. Wallesch (Hrsg.), *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie*, Lisse: Swets und Zeitlinger Publishers, 289-299.
150. Lawrence, A. D., Hodges, J. R., Rosser, A. E., Kershaw, A., et al. (1998). Evidence for specific cognitive deficits in preclinical Huntington's disease. *Brain*, 121, 1329-1341.
151. Lawrence, A. D., Sahakian, B. J., Hodges, J. R., Rosser, A. E. et al. (1996). Executive and mnemonic functions in early Huntington's disease. *Brain*, 119, 1633-1645.

152. Lawrence, A. D., Weeks, R. A., Brooks, D. J., Andrews, T. C. et al. (1998a). The relationship between striatal dopamine receptor binding and cognitive performance in Huntington's disease. *Brain*, 121, 1343-55.
153. Lehrl, S., Triebig, G., Fischer, B. (1995). Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurol Scand*, 91(5), 335-345.
154. Lehrl, S. (2005) *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)*. 5. Aufl., Balingen: Spitta.
155. Lemiere, J., Decruyenaere, M., Evers-Kiebooms, G., Vandenbussche, E., Dom, R. (2004). Cognitive changes in patients with Huntington's disease (HD) and asymptomatic carriers of the HD mutation – a longitudinal follow up study. *J Neurol*, 251(8), 935-942.
156. Lewinsohn, P. M. (1973). *Psychological assessment of patients with brain injury*. Unpublished manuscript, University of Oregon.
157. Lezak, M. D. (1982). The problem of assessing executive functions. *Int J Psychol*, 17, 281-297.
158. Lezak, M. D. (1995) *Neuropsychological assessment*. 3<sup>rd</sup> edition, New York: Oxford University Press.
159. Lhermitte, F. (1983). 'Utilization behaviour' and its relation to lesions of the frontal lobes. *Brain*, 106, 237-255.
160. Lichter, D. G., Cummings J. L. (2001). *Frontal subcortical circuits in psychiatric and neurological disorders*. New York: Guilford Press.
161. Lindinger, M. (2006) *Neuropsychiatrische Aspekte bei Chorea Huntington am Beispiel der Aggression*. Dissertation, Medizinische Universität Graz.

162. Lohkamp, C. (2001). Denkanstöße – Informationen für Risikopersonen der Huntington-Krankheit zur prädiktiven molekulargenetischen Diagnostik. In: *Huntington-Krankheit – Informationsschrift*, 2. Aufl., Duisburg: Deutsche Huntington Hilfe, 27-40.
163. Maat-Kievit, A., Vegter-van-der Vlis, M., Zoetewij, M.; Losekoot, M.; et al. (2000). Paradox of a better test for Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 69(5), 579-583.
164. MacMillan, J. C., Harper, P. S. (1991). Single-gene neurological disorders in South Wales: an epidemiological study. *Ann Neurol*. 30(3), 411-414.
165. Mai, J. K. (2011) Funktionelle Neuroanatomie: 13 Vorderhirn: Basalganglien, URL: <http://www.uni-duesseldorf.de/MedFak/mai/teaching/content/neuroanatomie/index.php?kap=13#Verbindungen>. (Abgerufen: 24. April 2011, 18:38 UTC)
166. Marder, K., Zhao, H., Myers, R. H. (2000). Rate of functional decline in Huntington's disease. Huntington Study Group. *Neurology*, 54(2), 452-458.
167. Margolis, R. L., Ross, C. A. (2003). Diagnosis of Huntington disease. *Clin Chem*, 49(10), 1726-1732.
168. Markowitsch, H. J. (1992). *Neuropsychologie des Gedächtnisses*. Göttingen: Hogrefe.
169. Marsden, C. D. (1982). The mysterious motor function of the basal ganglia. *Neurology*, 32(5), 514-539.
170. Massman, P. J., Delis, D. C., Butters, N., Levin, B. E., Salmon, D. P. (1990). Are all subcortical dementias alike? Verbal learning and memory in Parkinson's and Huntington's disease patients. *J Clin Exp Neuropsychol*, 12(5), 729-744.

171. Matthes-von Cramon, G., von Cramon, D. Y. (2000). Störungen exekutiver Funktionen. In: W. Sturm, M. Hermann, C.-W. Wallesch (Hrsg.), *Lehrbuch Klinische Neuropsychologie*, Lisse: Swets & Zeitlinger, 265-276.
172. Mendez, M. F. (1994). Huntington's disease. Update and review of neuropsychiatric aspects. *Int J Psychiatry Med*, 24(3), 189-208.
173. Mesulam, M. M. (1987). *Principals of Behavioral Neurology*. Philadelphia: F. A. Davis Company.
174. Meyer, B. U, Noth, J., Lange, H. W. et al. (1992). Motor responses evoked by magnetic brain stimulation in Huntington's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 85(3), 197-208.
175. Meyer, B. U., Rörich, S., Schmierer, K., Irlbacher, K., et al. (1999). First diagnostic applications of transcallosal inhibition in diseases affecting callosal neurones (multiple sclerosis, hydrocephalus, Huntington's disease). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 51, 233-242.
176. Mindham, R. H., Steele, C., Folstein, M. F., Lucas, J. (1985). A comparison of the frequency of major affective disorder in Huntington's disease and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 48(11), 1172-1174.
177. Mink, J. W. (1999) Basal ganglia. In: M. J. Zigmond, F. E. Bloom, S. C. Landis, J. L. Roberts, L. R. Squire (Eds.), *Fundamental Neuroscience*, San Diego: Academic Press, 951-972.
178. Miyake, A., Emerson, M. J., Friedman, N. P. (2000). Assessment of executive functions in clinical settings: problems and recommendations. *Semin Speech Lang*, 21(2), 169-183.
179. Montoya, A., Price, B. H., Menear, M., Lepage, M. (2006). Brain imaging and cognitive dysfunction in Huntington's disease. *J Psychiatry Neurosci*, 31(1), 21-29.

180. Morris, R. G., Downes, J. J., Sahakian, B. J., Evenden, J. L., et al. (1988). Planning and spatial working memory in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 51(6), 757-766.
181. Morrison, P. J., Johnston, W. P., Nevin, N. C. (1995). The epidemiology of Huntington's Disease in Northern Ireland. *L Med Genet*, 32(7), 524-530.
182. Müller, H. (2005). *Gentests - Antworten zu Fragen aus der medizinischen Praxis*. Basel:Karger.
183. Müller, N. (2007) *Nichtmedikamentöse Therapien bei PatientInnen mit Chorea Huntington*. Vortrag, 2. Österreichischer Huntington-Kongress, Salzburg (30. Juni 2007).
184. Müller, S. V., Jung, A., Preinfalk, J., Kolbe, H., et al. (2002). Disturbance of „extrinsic alertness“ in Huntington's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*, 24(4), 517-526.
185. Myers, R. H., Sax, D. S., Schoenfeld, M., Bird, E. D. et al. (1985). Late onset on Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 48(6), 530-534.
186. Nance, M. A., Mathias-Hagen, V., Breningstall, G., Wick, M. J., McGlennen, R. C. (1999). Analysis of a very large trinucleotide repeat in a patient with juvenile Huntington's disease. *Neurology*, 52(2), 392-394.
187. Nance, M. A., Sanders, G. (1996). Characteristics of individuals with Huntington's disease in long-time care. *Mov Disord*, 11(5), 542-548.
188. Norris, G., Tate, R. L. (2000). The behavioural assessment of the dysexecutive syndrome (BADS): ecological, concurrent and construct validity, *Neuropsychological Rehabilitation*, 10(1), 33-45.

189. Okagaki, L., Sternberg, R. (1990). Teaching thinking skills. In: D. Kuhn (Ed.), *Developmental perspectives on teaching and learning thinking skills*, Basel: Karger, 63-78.
190. Owen, A. M., Downes, J. J., Sahakian, B. J., Polkey, C. E., Robbins, T. W. (1990). Planning and spatial memory following frontal lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, 28(10), 1021-1034.
191. Owen, A. M., Doyon, J., Dagher, A., Sadikot, A., Evans, A.C. (1998). Abnormal basal ganglia outflow in Parkinson's disease identified with PET. Implications for higher cortical functions. *Brain*, 121, 949-965.
192. Owen, A. M., Sahakian, B. J., Hodges, J. R., Polkey, C. E. Robbins, T. W. (1995). Dopamine dependent frontostriatal planning deficits in early Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 9(1), 126-140.
193. Painold, A., Anderer, P., Holl, A. K., Letmaier, M. et al. (2011). EEG low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) in Huntington's disease. *J Neurol*, 258(5), 840-854.
194. Palinscar, S. A. (1986). Metacognitive strategy instruction. *Exceptional children*, 53(2), 118-124.
195. Pandya, D. N., Barnes, C. L. (1987). Architecture and connections of the frontal lobe. In: E. Perecman (Ed.), *The frontal lobes revisited*, New York: IRBN Press, 41-72.
196. Panse, F. (1942). *Die Erbchorea: eine klinisch-genetische Studie von Friedrich Panse. Sammlung psychiatrischer und neurologischer Einzeldarstellungen. Band 18*, Leipzig: Thieme.
197. Pantelis, C., Barnes, T. R., Nelson, H. E., Tanner, S. et al. (1997). Frontal-striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain*, 120, 1823-1843.

198. 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.
199. Pavese, N., Andrews, T. C., Brooks, D. J., Ho, A. K. et al. (2003). Progressive striatal and cortical dopamine receptor dysfunction in Huntington's disease: a PET study. *Brain*, 126, 1127-1135.
200. Peinemann, A., Schuller, S., Pohl, C., Jahn, T., et al. (2005). Executive dysfunction in early stages of Huntington's disease is associated with striatal and insular atrophy: a neuropsychological and voxel based morphometric study. *J Neurol Sci*, 239(1), 11-19.
201. Perfetti, B., Varanese, S., Mercuri, P., Mancino, E. (2010). Behavioural assessment of dysexecutive syndrome in Parkinson's disease without dementia: a comparison with other clinical executive tasks. *Parkinsonism Relat Disord*, 16(1), 46-50.
202. Piquard, A., Derouesné, C., Meininger, V., Lacomblez, L. (2010). DEX and executive dysfunction in activities of daily living in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 8(3), 215-224; quiz 225-227.
203. Priller, J., Meierkord, H. (2002) Chorea Huntington. In: K. Beyreuther, K. M. Einhäupl, A. Kurz (Hrsg.), *Demenzen - Grundlagen und Klinik*, Stuttgart: Thieme.
204. Prosiegel, M. (2002) *Neuropsychologische Störungen und ihre Rehabilitation. Hirnläsionen, Syndrome, Diagnostik*. 3. Aufl., München: Pflaum.
205. Rasmussen, A., Macias, R., Yescas, A., Ochoa, A. et al. (2000). Huntington disease in children: genotype-phenotype correlation. *Neuropediatrics*, 31(4), 190-194.

206. Redondo-Verge, L., Brown, R. G., Chacón, J. (2001). Executive dysfunction in Huntington's disease, *Rev Neurol*, 32(10), 923-929.
207. Reichert, H. (2000). *Neurobiologie*. 2. Aufl., Stuttgart: Thieme.
208. Richards F. H. (2006). Maturity of judgement in decision making for predictive testing for nontreatable adult-onset neurogenetic conditions: a case against predictive testing of minors. *Clin Genet*, 70(5), 396-401.
209. Robbins, T. W. (1996). Dissociating executive functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 351(1346), 1463-1470.
210. Robbins, T. W., James, M., Owen, A. M., Lange, K. W. et al. (1994). Cognitive deficits in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and multiple system atrophy in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57(1), 79-88.
211. Rodrigues, G. R., Souza, C. P., Cetlin, R. S., de Oliveira, D. S. et al. (2009). Use of the frontal assessment battery in evaluating executive dysfunction in patients with Huntington's disease. *J Neurol*, 256(11), 1809-1815.
212. Röhrenbach, C., Cohen, R., Matthes-von Cramon, G. (1991). Kognitives Planungsdefizit und Negativsymptomatik bei Patienten mit erworbener Hirnschädigung. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 2(2), 83-90.
213. Röhrenbach, C., Markowitsch, H. J. (1997). Störungen im Bereich exekutiver und überwachender Funktionen - der Präfrontalbereich. In H. J. Markowitsch (Hrsg.), *Enzyklopädie der Psychologie*, Göttingen: Hogrefe, 329-493.
214. Rogers, R. D., Everitt, B. J., Baldacchino, A., Blackshaw, A. J. et al. (1999). Dissociable deficits in the decision-making cognition of chronic amphetamine abusers, opiate abusers, patients with focal damage to prefrontal cortex, and tryptophan-depleted normal volunteers: evidence for monoaminergic mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 20(4), 322-339.

215. Roos, R. A., Hermans, J., Vegter-van der Vlis, M., Van Ommen, G. J., Bruyn, G. W. (1993). Duration of illness in Huntington's disease is not related to age at onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 56(1), 98-100.
216. Rosas, H. D., Koroshetz, W. J., Chen, Y. I., Skeuse, C. et al. (2003). Evidence for more widespread cerebral pathology in early Huntington's disease: Selective white matter pathology and its relationship to clinical measures. *Mov Disord*, 21(9), 1317-1325.
217. Rosas, H. D., Koroshetz, W. J., Chen, Y. I., Skeuse, C. et al. (2003a). Evidence for more widespread cerebral pathology in early HD: an MRI-based morphometric analysis. *Neurology*, 60(10), 1615-1620.
218. Rosenblatt, A., Leroi, I. (2000). Neuropsychiatry of Huntington's disease and other basal ganglia disorders. *Psychosomatics*, 41(1), 24-30.
219. Royall, D. R., Lauterbach, E. C., Cummings, J. L., Reeve, A. et al. (2002). Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14(4), 377-405.
220. Rubinsztein, D. C., Leggo, J., Coles, R., Almqvist, E. et al. (1996). Phenotypic characterisation of individuals with 30-40 CAG repeats in the Huntington disease (HD) gene reveals HD cases with 36 repeats and apparently normal elderly individuals with 36-39 repeats. *Am J Hum Genet*, 59(1), 16-22.
221. Salmaso, D., Longoni, A. M. (1985). Problems in the assessment of hand. *Cortex*, 21(4), 533-549.
222. Salmon, D. P., Riekkinen, P. J., Katzman, R., Zhang, M. Y. et al. (1989) Cross-cultural studies of dementia: A comparison of Mini-Mental State Examination performance in Finland and China. *Arch Neurol*, 46(7), 769-772.

223. Saracino, S. H. (2003). *Kinematische Untersuchung von Schreib- und Zeichenbewegungen bei Patienten mit Chorea Huntington*. Dissertation, Neurologische Klinik und Poliklinik der TU München.
224. Schaller, G. (2007). *Verbal fluency Tests in der neuropsychologischen Demenzdiagnostik*. Dissertation, Medizinische Universität Innsbruck.
225. Schaper, K. (2001). *Neuropsychologie der Emotionen: Veränderungen im Erkennen und Empfinden der Emotion Ekel bei Chorea Huntington*. Dissertation, Medizinische Fakultät der Ruhr-Universität Bochum.
226. Schmaderer, C. (2003) *Evaluation Voxel-basierter Methoden der statistischen Analyse des regionalen cerebralen Glucosestoffwechsels bei Morbus Huntington Patienten: eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Studie mit <sup>18</sup>F-Fluoro-Deoxy-Glucose (<sup>18</sup>FDG)*. Dissertation, Neurologische Klinik und Poliklinik der TU München.
227. Schmidt, R. F., Schaible, H.-G. (2006). *Neuro- und Sinnesphysiologie*. 5. Aufl., Springer: Heidelberg.
228. Schmidt, R. F., Thews, G. (1997). *Physiologie des Menschen*. 27. Aufl., Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
229. Schwarz, M. (1999) Chorea. In: Berlit, P. (Ed.), *Klinische Neurologie*. Berlin Heidelberg New York: Springer, 917-922.
230. Seiferth, N. Y., Thienel, R., Kircher T. (2007) Exekutive Funktionen. In: E. Schneider, G. R. Fink (Hrsg.), *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*, Heidelberg: Springer, 265-279.
231. Selemon, L. D, Rajkowska, G., Goldman-Rakic, P. S. (2004). Evidence for progression in frontal cortical pathology in late-state Huntington's disease. *J Comp Neurol*, 468(2), 190-204.

232. Shallice, T. (1988). From neuropsychology to mental structure. Cambridge: Cambridge University Press
233. Shallice, T., Burgess, P. (1991). Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain*, 114, 727-741.
234. Shaw, P., Miyake, A. (1999). Models of working memory. An introduction. In: A. Miyake, P. Shah (Eds.), *Models of working memory. Mechanism of active maintenance and executive control*, New York: Cambridge University Press, 1-27.
235. Sharp, A. H., Ross, C. A. (1996). Neurobiology of Huntington's disease. *Neurobiol Dis*, 3(1), 3-15.
236. Shiwach, R. (1994). Psychopathology in Huntington's disease patients. *Acta Psychiatr Scand*, 90(4), 241-246.
237. Shoulson, I., Fahn, S. (1979). Huntington's disease: clinical care and evaluation. *Neurology*, 29(1), 1-3.
238. Sitek, E. J., Sławek, J., Wieczorek, D. (2008). Self-awareness of deficits in Huntington's and Parkinson's disease. *Psychiatr Pol*, 42(3), 393-403.
239. Smith, A. (1982). *Symbol digit modalities test (SDMT)*. Manual (revised), Los Angeles: Western Psychological Services.
240. Smith, E. E., Jonides, J. (1999) Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 283(5408), 1657-1661.
241. Snowden, J. S., Craufurd, D., Griffiths, H. L., Neary, D. (1998). Awareness of involuntary movements in Huntington disease. *Arch Neurol*, 55(6), 801-805.

242. Snowden, J. S., Craufurd, D., Griffiths, H. L., Thompson, J., Neary, D. (2001). Longitudinal evaluation of cognitive disorder in Huntington's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 7(1), 33-44.
243. Snowden, J. S., Craufurd, D., Thompson, J., Neary, D. (2002). Psychomotoric executive, and memory function in preclinical Huntington's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*, 24(2), 133-45.
244. Sprengelmeyer, R., Lange, H., Hömberg, V. (1995). The pattern of attentional deficits in Huntington's disease. *Brain*, 118, 145-152.
245. Stronegger, E. J., Rásky, E., Freidl, W. (2006). *Vorlesung Sozialmedizin und Epidemiologie*, 2. Aufl., CD-ROM, Medizinische Universität Graz.
246. Stroop, R. J. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol*, 18, 643-662.
247. Sturm, W., Hartje, W. (2006). Experimentelle und klinische Neuropsychologie. In: W. Hartje, K. Poeck (Hrsg.), *Klinische Neuropsychologie*, 6. Aufl., Stuttgart: Thieme, 1-66.
248. Sturm, W., Herrmann, M., Wallesch, C.W. (2000). *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie*. Lisse: Swets & Zeitlinger.
249. Stuss, D. T., Benson, D. F. (1984). Neuropsychological studies of the frontal lobes. *Psychol Bull*, 95(1), 3-28.
250. Stuss, D. T., Benson, D. F. (1986). *The frontal lobes*. New York: Raven Press.
251. Tassicker, R. J. (2005). Psychodynamic theory and counseling in predictive testing for Huntington's disease. *J Genet Couns*, 14(2), 99-107.

252. Telenius, H., Kremer, H. P., Theilmann, J., Andrew, S. E. et al. (1993). Molecular analysis of juvenile Huntington disease: the major influence on (CAG)<sub>n</sub> repeat length is the sex of the affected parent. *Hum Mol Genet*, 2(10), 1535-1540.
253. Thieben, M. J., Duggins, A. J., Good, C. D., Gomes, L. et al. (2002). The distribution of structural neuropathology in pre-clinical Huntington's disease. *Brain*, 125, 1815-1828.
254. Thompson, P. D., Berardelli, A., Rothwell, J. C., Day, B. L. et al. (1988). The coexistence of bradykinesia and chorea in Huntington's disease and its implications for theories of basal ganglia control of movement. *Brain*, 111, 223-244.
255. Tibben, A. (2007). Predictive testing for Huntington's disease. *Brain Res Bull*, 72(2-3), 165-171.
256. Tranel, D., Hathaway-Nepple, J., Anderson, S. W. (2007). Impaired behavior on real-world tasks following damage to the ventromedial prefrontal cortex. *J Clin Exp Neuropsychol*, 29(3), 319-332.
257. Tucha, O., Lange, K. W. (2004). *TL-D, Turm von London - Deutsche Version*. Manual, Göttingen: Hogrefe.
258. Ullah, J. (2008). *Neuropsychiatrische Auffälligkeiten bei Chorea Huntington*. Diplomarbeit, Medizinische Universität Graz.
259. van der Hiele, K., Jurgens, C. K., Vein, A. A., Reijntjes, R. H. et al. (2007). Memory activation reveals abnormal EEG in preclinical Huntington's disease. *Mov Disord*, 22(5), 690-695.
260. 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(4), 441-448.

261. Verny, C., Allain, P., Prudean, A., Malinge, M. C. et al. (2007). Cognitive changes in asymptomatic carriers of the Huntington disease mutation gene. *Eur J Neurol*, 14(12), 1344-1350.
262. von Cramon, D. Y., Matthes-von Cramon, G. (1993). Problemlösendes Denken. In: D. Y. von Cramon, N. Mai, W. Ziegler (Hrsg.), *Neuropsychologische Diagnostik*, Weinheim: Chapman & Hall, 123-152.
263. Vonsattel, J.-P., Myers, R. H., Stevens, T. J., Ferrante, R. J., (1985). Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 44(6), 559-577.
264. Vonsattel, J.-P. DiFiglia, M. (1998). Huntington Disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 57(5), 369-384.
265. Warby, S. C., Graham, R. K., Hayden, M. R. (2010) Huntington disease. In: R. A. Pagon, T. D. Bird, C. R. Dolan, K. Stephens (Eds.), GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-1998. Updated: 2010 Apr 22. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301482> (Abgerufen: 30. Juni 2011, 20:48 UTC)
266. Watkins, L. H., Rogers, R. D., Lawrence, A. D., Sahakian, B. J. et al. (2000). Impaired planning but intact decision making in early Huntington's disease: implications for specific fronto-striatal pathology. *Neuropsychologia*, 38(8), 1112-1125.
267. Wechsler, D. (1981). *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised*. New York: The Psychological Corporation.
268. Weeks, R. A., Piccini, P., Harding, A. E., Brooks, D. J. (1996). Striatal D1 and D2 dopamine receptor loss in asymptomatic mutation carriers of Huntington's disease. *Ann Neurol*, 40(1), 49-54.

269. Weigell-Weber, M., Schmid, W., Spiegel, R. (1996). Psychiatric symptoms and CAG expansion in Huntington's disease. *Am J Med Genet*, 67(1), 53-57.
270. Weindl, A., Conrad, B. (1996). Chorea und choreatische Bewegungsstörungen. In: B. Conrad, A. O. Ceballos-Baumann (eds.). *Bewegungsstörungen in der Neurologie*. Stuttgart: Thieme, 155-180.
271. Wessels, M. G. (1994). *Kognitive Psychologie*. 3. Aufl., München: Reinhardt.
272. West, R. L. (1996) An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychol Bull*, 120(2), 272-292.
273. Westphal C. (1883). Über eine dem Bilde einer cerebros spinalen grauen Degeneration ähnliche Erkrankung des zentralen Nervensystems ohne anatomischen Befund, nebst einigen Bemerkungen über paradoxe Kontraktion. *Arch Psychiatr Nervenkr*, 14, 87-96.
274. Wexler, A. (2002). *Wenn Schicksal messbar wird. Ein Bericht über Familie, Risiko und Genforschung*. 2. Aufl., Duisburg: Deutsche Huntington Hilfe.
275. Wexler, N. S. (1979). Genetic „Russian roulette”: the experience of being at risk for Huntington's disease. In: S. Kessler (Ed.), *Genetic Counselling: psychological dimensions*, New York: Academic Press, 190-220.
276. Wexler, N. S., Young, A. B., Tanzi, R. E., Travers, H. et al. (1987). Homozygotes for Huntington's disease. *Nature*, 326(6109), 194-197.
277. Wheeler, V. C., White, J. K., Gutekunst, C. A., Vrbanac, V. et al. (2000). Long glutamine tracts cause nuclear localization of a novel form of huntingtin in medium spiny striatal neurons in HdhQ92 and HdhQ111 knock-in-mice. *Hum Mol Genet*, 9(4), 503-513.

278. Wilson, B. A., Evans, J. J., Emslie, H., Alderman, N., Burgess, P. W. (1998). The development of an ecologically valid test for assessing patients with a dysexecutive syndrome. *Neuropsychological Rehabilitation*, 8, 213–228.
279. Wilson, B. A., Alderman, N., Burgess, P. W., Emslie, H., Evans, J. J. (2000). *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome*. Bury St. Edmunds, UK: Thames Valley Test.
280. Witjés-Ané, M.-N., Vegter-van der Vlis, M., van Vugt, J. P., Lanser, J. B. et al. (2003). Cognitive and motor functioning in gene carriers for Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 15(1), 7-16.
281. Woldag H, Streng S, Weise K. Diagnostic problems in juvenile Huntington's chorea. *Nervenarzt*, 68(8), 667-670.
282. Wolf, R. (2006). Klassifikation der Demenzen. Eine Übersichtsarbeit über Einteilungssysteme, Abgrenzung und Formen der Demenz. *Schweizer Zeitschrift für Psychiatrie und Neurologie*, 2, 41-47.
283. Young, A. J., Johnson, S., Steffens, D. C., Doraiswamy, P. M. (2007). Coenzyme Q10: a review of its promise as a neuroprotectant. *CNS Spectr*, 12(1), 62-68.
284. Zeron, M. M., Chen, N., Moshaver, A., Lee, A. T. et al. (2001). Mutant huntingtin enhances excitotoxic cell death. *Mol Cell Neurosci*, 17(1), 41-53.
285. Zinzi, P., Salmaso, D., De Grandis, R., Graziani, G. et al. (2007). Effects of an intensive rehabilitation programme on patients with Huntington's disease: a pilot study. *Clin Rehabil*, 21(7), 603-613.

## Anhang

### ***Curriculum vitae***

Mag.<sup>a</sup> phil. Dr.<sup>in</sup> med. univ. Nicole Müller  
geboren am 06.10.1981 in Villach  
österreichische Staatsbürgerin,  
ledig, Sohn Len Jakob Müller, geboren im Juni 2010

### **Hochschulausbildungen**

- 2003 - 2010 Studium der Humanmedizin. Diplomarbeit: *“Biopsychosoziale Medizin: Die Anamnesegruppe an der Medizinischen Universität Graz – Eine qualitative Evaluation einer Lehrveranstaltung“*. Betreuer: Univ.-Prof. Dr. med. univ. Walter Pieringer, Medizinische Universitätsklinik für Psychologie und Psychotherapie Graz
- 2001 - 2003 ULG „Psychotherapeutisches Propädeutikum“ an der Alpen-Adria-Universität Klagenfurt mit Abschlusszertifikat
- 2000 –2003 Studium der Psychologie an der Alpen-Adria-Universität in Klagenfurt (2 Leistungsstipendien)

### **Postgraduelle Ausbildungen**

- 2006 – 2008 Ausbildung zur Klinischen Psychologin und Gesundheitspsychologin
- 2007 - 2008 Ausbildung und Zertifikat zur Notfallpsychologin

### **Schulbildung**

- 1996 - 2000 BG/BRG Lerchenfeldstraße Klagenfurt mit abschließender Reifeprüfung (ausgezeichneter Erfolg)
- 1992 – 1996 BRG Viktring, musikalischer Zweig (Violoncello, Querflöte)