

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

DIE HUNTINGTON' SCHE KRANKHEIT

Eine epidemiologische Studie im süddeutschen Raum

Mathias Manuel Rehm

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

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

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. A. Weindl, Ph.D.
2. Univ.-Prof. Dr. B. Conrad

Die Dissertation wurde am 06.11.2003 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 05.05.2004 angenommen.

WIDMUNG

Christina und Meret

Meinen Eltern

Meinen Geschwistern

Meinen Patienten

INHALTSVERZEICHNIS

VORBEMERKUNG	3
1. EINFÜHRUNG	4-49
1.1. DIE HUNTINGTON´SCHE KRANKHEIT	4
1.2. NEUROPATHOLOGIE UND NEUROCHEMIE	11
1.2.1. Regionale Atrophie und Gliose	11
1.2.2. Selektive Neurodegeneration und Apoptose	12
1.2.3. Cortical-subcorticale Schaltkreise	15
1.2.4. Neurotransmitter und Neuropeptide	19
1.2.5. Glutamat und Exzitotoxizität	23
1.2.6. Störung des Energiestoffwechsels	25
1.2.7. Selektive Resistenz der SS / NPY – Neurone	28
1.3. NEUROGENETIK UND NEUROBIOLOGIE	28
1.3.1. CAG-Expansion und Gentest	28
1.3.2. CAG-Expansion und klinische Korrelationen	30
1.3.3. Antizipation und Neumutationen	31
1.3.4. Huntingtin:Lokalisation und Funktion	33
1.3.5. Trinukleotiderkrankungen und Polyglutamatstrang	35
1.3.6. Huntingtin-Protein-Interaktionen	38
1.3.7. Intranukleäre Einschlußkörper und Neuropile Aggregate	40
1.3.8. Caspasen und Transkriptionsfaktoren	43
1.3.9. Zelluläre Dysfunktion	44
1.4. MÖGLICHE NEUROPROTEKTIVE THERAPIESTRATEGIEN	45
2. ZIELSETZUNG, PATIENTENGUT UND METHODEN	50-53
2.1. ZIELSETZUNG	50
2.2. PATIENTENGUT UND METHODEN	50
3. ERGEBNISSE	54-85
3.1. WOHNORTE, HERKUNFT und PRÄVALENZ	54
3.2. GENEALOGISCHE ASPEKTE	56
3.2.1. Generatives Verhalten (Fertilität)	56
3.2.2. Vererbungsmodus und Neumutationen	58
3.3. KRANKHEITSVERLAUF	59
3.3.1. Manifestationsalter	59
3.3.2. Sterbealter	64
3.3.3. Verlaufsdauer	66

3.4. SYMPTOMATIK	68
3.4.1. Erstsymptomatik bzw. Manifestationstypen	68
3.4.2. Klinische Symptomatik im weiteren Verlauf	70
3.5. SOZIO-MEDIZINISCHE ASPEKTE	75
3.6. SOZIALE ASPEKTE	78
3.6.1. Berufsleben	78
3.6.2. Familienleben, Partnersituation und Risikopersonen	80
3.7. MONOZYGOTE ZWILLINGE	83
4. DISKUSSION	86-110
4.1. WOHNORTE, HERKUNFT und PRÄVALENZ	86
4.2. GENEALOGISCHE ASPEKTE	86
4.2.1. Generatives Verhalten (Fertilität)	87
4.2.2. Vererbungsmodus und Neumutationen	87
4.3. KRANKHEITSVERLAUF	89
4.3.1. Manifestationsalter	89
4.3.2. Sterbealter	90
4.3.3. Verlaufsdauer	91
4.4. SYMPTOMATIK	92
4.4.1. Erstsymptomatik bzw. Manifestationstypen	93
4.4.2. Klinische Symptomatik im weiteren Verlauf	95
4.5. SOZIO-MEDIZINISCHE ASPEKTE	100
4.6. SOZIALE ASPEKTE	104
4.6.1. Berufsleben	104
4.6.2. Familienleben, Partnersituation und Risikopersonen	106
4.7. MONOZYGOTE ZWILLINGE	109
5. ZUSAMMENFASSUNG	111-112
6. ANHANG	113-118
6.1. PATIENTEN - ERFASSUNGSBOGEN	113
6.2. APL-SKALA: Autonomie in <i>Praktischen Lebensbereichen</i>	114
6.3. TABELLENVERZEICHNIS	115
6.4. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	116
6.5. BEGRIFFSBESTIMMUNGEN	117
6.6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	118
7. LITERATURVERZEICHNIS	119-138
Lebenslauf	139
Danksagung	140

VORBEMERKUNG

An der Neurologischen Klinik der Technischen Universität München führt eine Gruppe von Doktoranden unter der Leitung von Prof. Dr. A. Weindl eine fortlaufende epidemiologische Studie über die Huntington'sche Krankheit durch. Die bisherigen Ergebnisse wurden im Rahmen von Dissertationen veröffentlicht. Die Untersuchungen wurden von Maue (1987) und Gries (1987) begonnen und von Kauf (1989), Knöbel (1995) und Müller (1996) jeweils fortgeführt. Die vorliegende Arbeit folgt dieser Tradition und befaßt sich darüber hinaus in der Einleitung mit der Ätiopathogenese der Huntington'schen Krankheit. Auch in den früheren Dissertationen wurden einleitend verschiedene Schwerpunktthemen behandelt:

- Medizinhistorische und genealogische Aspekte (Gries, 1987)
- Klinische Symptomatik und psychosoziale Aspekte (Maue, 1987)
- Diagnostische Verfahren und therapeutische Möglichkeiten (Kauf, 1989)
- Eigene Untersuchungen zu den somatosensibel evozierten Potentialen (Knöbel, 1995)
- Möglichkeiten der Positronen-Emissions-Tomographie (Müller, 1996)

1. EINFÜHRUNG

1.1. DIE HUNTINGTON'SCHE KRANKHEIT

Die Huntington'sche Krankheit (HK) ist eine autosomal dominant vererbte degenerative Erkrankung des Zentralnervensystems. Heute noch teilweise gebräuchliche Synonyma sind Chorea Huntington, vererbte Chorea, chronische Chorea und Chorea major und im deutschen Sprachraum erblicher Veitstanz. Der Eigenname stammt von dem amerikanischen Arzt George Huntington, der 1872 eine präzise Beschreibung des Krankheitsbildes gab, wenn er auch nicht der erste war, der die vererbte Chorea als eigenständiges Krankheitsbild erkannte. Ein Überblick über medizinhistorische Aspekte der vererbten Chorea findet sich bei Gries (1987, S.3-7) und Hayden (1981, S.1-12).

Die HK manifestiert sich vorwiegend im mittleren Lebensalter, ist langsam progredient und klinisch durch drei `klassische` Kardinalsymptome gekennzeichnet (Hayden, 1981, S.59-62):

1. choreatische, hyperkinetische Bewegungen ("*Chorea*"; griechisch: Tanz),
2. affektive Veränderungen und
3. kognitive Beeinträchtigungen.

Eine nachweislich positive Familienanamnese ist ein weiteres wichtiges diagnostisches Kriterium. Jeder dieser drei Symptomenkomplexe kann unterschiedliche Ausprägung erfahren oder auch ganz fehlen, was häufig zu Beginn der Erkrankung der Fall ist. So unterscheidet man nach den vorherrschenden Erstsymptomen verschiedene *Manifestationstypen* (neurologischer, psychiatrischer oder gemischter Typ). In Abhängigkeit vom Manifestationsalter (MA) unterscheidet man neben der adulten HK auch Früh- und Spätmanifestationen.

Als *Frühmanifestation* (Übersicht: Weiner und Lang, 1989, S.300-302) bezeichnet man in der Regel eine Manifestation vor dem 20. LJ, wobei die Häufigkeit etwa 2,5 -5% aller HK-Fälle beträgt (Myers et al., 1983; Farrer et al., 1984). In weitaus den meisten Fällen wird das Gen vom Vater vererbt. Auffällig häufig, in etwa 70% der Fälle, findet sich hierbei anstatt der typischen choreatischen Hyperkinesien eine hypokinetische und rigide Symptomatik, die sog. *Westphal-Variante* (Martin, 1984). Es werden weiterhin epileptische Anfälle, Dystonie, cerebelläre Zeichen und rascher dementieller Abbau beobachtet. Der Krankheitsverlauf ist

rapide und die Prognose schlechter als bei der adulten Form. Eine Bewegungsverlangsamung und -verarmung (Brady- und Hypokinesie) mit Erhöhung des Muskeltonus (Rigor) kommt allerdings nicht ausschließlich bei der Westphal-Variante vor, sondern kann die choreatiformen Hyperkinesien der klassischen HK begleiten oder sie terminal im Verlauf sogar ablösen (Thompson et al., 1988). Daher soll betont werden, daß das hervorstechendste Merkmal der Westphal-Variante ein Rigor *ab initio sine chorea* ist (Hayden, 1981, S.65). Sie stellt kein eigenständiges Krankheitsbild dar. Das Eponym der Westphal-Variante wurde aus einem Irrtum geboren: Westphal diagnostizierte 1883 bei einem 18jährigen rigiden Patienten mit positiver Familienanamnese für die hereditäre Chorea eine `Pseudosklerose` und erkannte nicht, daß Rigor ein Merkmal der HK sein kann (Hayden, 1981, S.76). Es sei erwähnt, daß sich Frühmanifestationen auch mit der klassischen choreatiformen, hyperkinetischen Symptomatik präsentieren können und umgekehrt die Westphal-Variante auch bei adulter Manifestation beschrieben wurde. Zusammenfassend ist die Westphal-Variante nicht notwendigerweise an ein bestimmtes Manifestationsalter gebunden, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle manifestiert sie sich früh, ist paternal vermittelt, rasch fortschreitend und durch eine schlechte Prognose charakterisiert.

Die *Spätmanifestation* (Übersicht: Weiner und Lang, 1989, S.300-302) wird in der Regel definiert als das Auftreten der HK ab dem 50. LJ, wobei die Häufigkeit bei etwa 10-25% aller HK-Fälle liegt (Myers et al., 1983; Kremer et al., 1993). In der Mehrzahl der Fälle wird das Gen durch die Mutter übertragen, allerdings existieren hierzu kontroverse Meinungen. Die klinischen Merkmale ähneln denen der adulten Form, wobei die Progredienz eher langsam und die funktionelle Beeinträchtigung lange Zeit gering ist, was mit einer günstigeren Prognose einhergeht (Martin und Gusella, 1986; Myers et al., 1991). Uneinigkeit allerdings besteht über das Vorhandensein und die Ausprägung der Demenz. Die meisten Untersucher konnten keine signifikante Demenz feststellen (Britton et al., 1995), wohingegen Myers et al. (1985) bei Patienten mit spätem Manifestationsalter von einer Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten berichten. Begrifflich und differentialdiagnostisch abzugrenzen ist die sogenannte *senile Chorea*, welche sich ebenfalls spät manifestiert, aber nicht-hereditär ist und keine Demenz zeigt (Shinotoh et al., 1994). In der Vergangenheit wurden sicher viele Spätmanifestationen der HK der senilen Chorea zugerechnet, da die Familienanamnese bei paralleler Spätmanifestation der Eltern häufig leer oder unklar ist. Durch den Genomtest läßt sich heute die senile Chorea von der spät-manifestierenden hereditären Chorea sicher abgrenzen.

Die dargestellten Unterschiede in Manifestationsalter, Manifestationstyp, Klinik und Verlauf sind Ausdruck der sogenannten *phänotypischen Variabilität* der HK (Folstein et al., 1984; Sax et al., 1989). Daraus resultieren vor allem in Frühstadien der Erkrankung und bei fehlender positiver Familienanamnese differentialdiagnostische Schwierigkeiten. Dementsprechend müssen choreatische bzw. rigide Bewegungsstörungen anderer Genese abgegrenzt werden. In einem Überblick erwähnen Padberg und Bruyn (1986) etwa 150 Erkrankungen mit choreatischen Syndromen traumatischer, neoplastischer, immunologischer, toxischer, metabolischer, cerebrovaskulärer, medikamentöser und nicht zuletzt hereditärer Genese. Zudem sind psychiatrische Erkrankungen (z.B. Depressionen, Verhaltensstörungen, präsenile Demenzen, Schizophrenien) anderer Genese auszuschließen. Eine Auswahl von klinisch bedeutsamen Differentialdiagnosen zeigt Tabelle 1.

Bei der HK existieren charakteristische *neuropathologische* und *neurochemische Befunde*, welche in Kapitel 1.2. detailliert mit entsprechenden Literaturverweisen dargestellt werden. Vorweggenommen sei, daß makroskopisch die Atrophie des Striatums führend ist. Innerhalb des Striatums imponiert die selektive Degeneration von verschiedenen Projektionsneuronen. Dieses anatomische Ausfallmuster bedingt ein relatives Übergewicht der nigro-striatalen dopaminergen Bahn sowie eine Imbalance im striato-thalamischen System. Man nimmt an, daß exzitotoxische Aminosäuren (EAA) wie Glutamat sowie ein beeinträchtigter zellulärer Energiestoffwechsel Teilaspekte des neurodegenerativen Prozesses darstellen. So konnten durch die intrastriatale Injektion von EAA sowie durch die systemische Applikation von mitochondrialen Zellgiften toxische Tiermodelle der HK geschaffen werden.

Einen Meilenstein in der Erforschung der HK stellt die Entdeckung des HK-Gens (HDCRG, 1993) sowie die anschließende Entwicklung von genetischen Tiermodellen dar. Eine detaillierte Darstellung der *neurogenetischen* und *neurobiologischen Befunde* findet sich in Kapitel 1.3. mit entsprechenden Literaturverweisen. Vorweggenommen sei, daß das HK-Gen durch eine pathologisch häufige Wiederholung des Basentriplets CAG (englisch: Cytosin-Adenin-Guanin) charakterisiert ist. Dabei sind das HK-Gen sowie sein Genprodukt (das als *Huntingtin* bezeichnete Protein) in allen Körpergeweben vorhanden. Bis heute ist nicht geklärt, wie das ubiquitär vorkommende Huntingtin den selektiven Neuronenuntergang vermittelt. Vermutlich spielt hier die Interaktion mit anderen Proteinen eine entscheidende Rolle. Im Falle der Mutation wird Huntingtin vom Zytoplasma in den Zellkern verlagert. Mutmaßlich führen sowohl zytoplasmatische als auch nukleäre Mechanismen zunächst zu einer zellulären Dysfunktion, bevor es zum Neuronenuntergang durch Apoptose kommt.

Tabelle 1: Überblick über häufigere Erkrankungen mit choreatischen oder rigiden Syndromen

Erkrankung	Ätiologie	MA	Verlauf	Klinik	Sonstiges
hereditär					
Huntington'sche Krankheit	AD	35-50 J	progredient	Chorea, Demenz, psych. Auffälligkeiten	ev. Rigor, CAG-Expansion *)
benigne hereditäre Chorea	AD	Kinder	nicht progredient	Chorea	keine Demenz, keine psychiatr. Symptome
Choreoakanthozytose	AD, AR	20-40 J	langsam progredient	Chorea, Tics, Epilepsie, Muskelatrophien	keine Demenz, Akanthozyten
familiäre paroxysmale Choreoathetosis	AD	Kinder	nicht progredient	anfallsweise Choreoathetose	keine Demenz, Triggerfaktoren
Dentato-rubro-pallido-Luysian Atrophie	AD	15-40 J	progredient	Chorea, Ataxie, Epilepsie, Demenz	CAG-Expansion *)
Morbus Wilson	AR	Jugendliche	progredient	Rigor, Demenz, flapping Tremor	Leberzirrhose, Kupferstoffwechsel
hereditäre spino-cerebelläre Ataxien	AD	variabel	progredient	Ataxie, Chorea, Rigor, Myoklonien, Demenz	Hirnstammsyndrome, Muskelatrophien, CAG-Expansion *)
nicht-hereditär					
Chorea Sydenham	Streptokokkenallergie	Kinder	nicht progredient, Remission	Chorea, psychiatrische Auffälligkeiten; vorausgegangene Angina	keine Demenz, postinfektiös, ASL-Titer erhöht
Chorea gravidarum	Schwangerschaft, Kontrazeptiva	Frauen	nicht progredient, Remission	Chorea, psychiatrische Auffälligkeiten	keine Demenz, Rezidiv der Chorea Sydenham
senile Chorea	degenerativ	> 65 J	langsam progredient	Chorea, keine Demenz	nicht hereditär
Tardive Dyskinesien	medikamentös	jedes Alter	nicht progredient	stereotype Chorea, bucco-oro-lingual	Neuroleptika, L-DOPA
Morbus Parkinson	multi-faktoriell	> 40 J	progredient	Rigor, Akinese, Tremor	ev. Demenz
Morbus Alzheimer	multi-faktoriell	> 50 J	progredient	Demenz, Myoklonien	Aphasie, Apraxie; auch familiäre Fälle
Basalganglien-Infarkte	vaskulär, embolisch	höheres Alter	nicht progredient	Chorea, Ballismus, andere zentrale Ausfälle	akut einsetzend; auch familiäre Fälle
Lupus erythrematodes	autoimmun	jüngeres Alter	progredient	Lokalisierte und period. Chorea, psychiatrische Auffälligkeiten	Haut-, Gelenk- und Organmanifestation, Anti-dsDNS-AK
Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom	thrombo-embolisch	jüngere Frauen	variabel	Chorea, andere zentral-neurologische Ausfälle	Antikardiolipin-AK, Thrombosen, Aborte
Jakob-Creutzfeld Erkrankung	infektiös, Prionen	höheres Alter	rapid progredient	Myoklonien, Tremor, Demenz	letal
Alkohol-assoziierte Erkrankungen	toxisch	jedes Alter	variabel, nach Noxe	Ataxie, Tremor, kogn. und psychiatr. Sympt.	Anamnese

modifiziert nach: Hayden (1981, S.87-89), Weiner und Lang (1989, S.303-306) und Weindl und Conrad (1996, S.172-9); AD:= autosomal dominant, AR:= autosomal rezessiv, MA:= Manifestationsalter; *) Details Tab.5a + b

Bei entsprechendem klinischen Verdacht stehen zur Sicherung der *Diagnose* zahlreiche apparative Methoden zur Verfügung. Umfassende Erörterungen hierzu finden sich in den vorangegangenen Arbeiten dieser Studie (Kauf, 1989, S.13-18; Knöbel, 1995, S.17-31; Müller, 1996, S.10-15). Vorallem bildgebende Verfahren und elektrophysiologische Methoden haben einen festen Platz bei der Diagnosestellung, Differentialdiagnose und der präsymptomatischen Diagnostik. In der CT (Computertomographie) läßt sich die Atrophie der Caudatumköpfe gut darstellen und messen. Der Quotient aus dem maximalen Abstand beider Vorderhörner der Seitenventrikel (FH) und dem minimalen Abstand beider Caudatumtaillen (CC) wird als Bicaudatum-Index (FH/CC) bezeichnet, wobei eine Verminderung unter 1,8 als pathologisch angesehen wird (Stober et al., 1984). Eine sensitivere Methode zur Erfassung der striatalen Atrophie ist die volumetrische Messung mittels der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) (Harris et al., 1992). Unter den elektrophysiologischen Verfahren hat besonders das EOG (Elektrookulogramm) klinische Bedeutung. Es zeigt bereits früh im Verlauf verlangsamte Willkürsakkaden bei unauffälligen Reflexsakkaden sowie eine erhöhte visuelle Ablenkbarkeit (Lasker et al., 1987; Tian et al., 1991). Die SSEP (somatosensibel evozierte Potentiale) zeigen reduzierte Amplituden sowie verlängerte zentrale Leitungszeiten über der prärolandischen Area (Abbruzzese et al., 1990; Knöbel, 1995, S.25ff). Die elektrophysiologischen Methoden sind hochsensitiv, aber weitgehend unspezifisch. Daher spielen sie insbesondere seit Einführung des Genomtestes weniger eine Rolle bei der Diagnosestellung, sondern mehr bei der Verlaufsbeurteilung.

Funktionelle bildgebende Verfahren wie PET (Positronen-Emissions-Tomographie), SPECT (Single-Photon-Emissions-Computed-Tomographie) und MRS (Magnet-Resonanz-Spektroskopie) werden überwiegend für wissenschaftliche Fragestellungen eingesetzt. Mittels PET und SPECT lassen sich frühzeitig Verminderungen des cerebralen Glucosestoffwechsels und Blutflusses darstellen und die Verteilung und Dichte von Rezeptoren messen (z.B. Dopamin, Glutamat). Die MRS bietet die Möglichkeit der Messung endogener Stoffwechselprodukte wie z.B. Glutamat und Laktat. Einige wegweisende Untersuchungen werden in Kapitel 1.2. dargestellt. Die funktionelle Bildgebung erlaubt im Gegensatz zu post-mortem Untersuchungen die Erforschung pathogenetischer Aspekte bereits in frühen und präsymptomatischen Krankheitsstadien. Zudem stellen sie wertvolle Werkzeuge dar, um zukünftige Therapieeffekte zu objektivieren (Leblhuber, 1993). Bei Risikopatienten, welche sich keinem Gentest unterziehen wollen, kann die funktionelle Bildgebung zudem zur Einschätzung der Risikosituation herangezogen werden.

Neben den genannten diagnostischen Methoden besteht die Möglichkeit des sogenannten *direkten Gentestes*, welcher seit 1993 verfügbar ist (Kremer et al., 1994). Dabei wird aus Patientenblut die Anzahl der CAG-Wiederholungen in Lymphozyten bestimmt. Er stellt eine sichere Methode mit hoher Sensitivität und Spezifität dar. Ein positives Testergebnis beweist das Vorliegen des HK-Gens, auch im Falle asymptomatischer Genträger. Dabei existiert eine hohe negative Korrelation zwischen der Anzahl der Repeats und dem Manifestationsalter sowie weiteren klinischen Merkmalen. Im Falle einer präsymptomatischen DNA-Analyse obliegt die Durchführung des Tests zum Schutze der Patienten internationalen Richtlinien (IHA und WFN, 1994). Der Gentest und seine klinischen Korrelationen sind Gegenstand der Kapitel 1.3.1. und 1.3.2., die Situation der Risikopersonen wird in Kapitel 4.6.2. thematisiert (mit entsprechenden Literaturverweisen).

Bis heute existieren lediglich symptomatische *Therapieansätze*, Manifestation oder Progression können weder verhindert noch verzögert werden. Ausführliche Darstellungen der derzeitigen therapeutischen Möglichkeiten finden sich bei Weindl und Conrad (1996, S.171-2) und Jörg (1997; S.217). Das grundlegende Prinzip in der Behandlung choreatiformer Hyperkinesen ist eine Dämpfung des nigro-striatalen dopaminergen Übergewichtes. Zur Anwendung kommen vorwiegend selektiv im Striatum wirksame Anti-Dopaminergika wie Tiaprid und Clozapin (cave: Agranulozytose) (S.21) oder Substanzen wie Tetrabenazin, welche die Dopaminspeicher entleeren (cave: Depression) (Bonuccelli et al., 1994; Jankovic und Beach, 1997). Bei der Behandlung der Hyperkinesen muß berücksichtigt werden, daß die choreatischen Störungen im Verlauf häufig in eine akinetisch-rigide Störung übergehen. Parkinsonoide Symptome bei der Westphal-Variante können mit L-DOPA angegangen werden. Bei der antidepressiven Behandlung kann wegen den in der Regel unerwünschten dopaminergen Eigenschaften von tricyclischen Antidepressiva auf Sulpirid, ein atypisches Neuroleptikum zurückgegriffen werden, welches sich ebenfalls günstig auf die Hyperkinesen auswirkt. Bei Erregungszuständen oder bei psychotischer Symptomatik hat das oben erwähnte Clozapin einen günstigen Effekt. Haloperidol kann ebenfalls eingesetzt werden, ist aber mit dem Risiko der Spädykinesien behaftet. Den meist untergewichtigen Patienten wird eine hochkalorische Ernährung empfohlen, Substanzen zur Verbesserung des cerebralen Glucosemetabolismus (z.B. Piracetam) können verordnet werden, sind jedoch von zweifelhaftem therapeutischem Erfolg. Angaben zu Dosierungen, Nebenwirkungen und Kontraindikationen müssen aus der angegebenen Literatur entnommen werden.

Neue Erkenntnisse zur Ätiopathogenese eröffnen ein ständig weiter werdendes Feld möglicher neuroprotektiver Therapieansätze. In der klinischen Erprobung sind derzeit Glutamat-Antagonisten und Substanzen zur Verbesserung des mitochondrialen Energiestoffwechsels sowie die Transplantation von fetalem Gewebe. Die Prinzipien neuroprotektiver Therapieansätze werden in Kapitel 1.4. dargestellt. Besonders in Anbetracht einer fehlenden kausalen Therapie kommen der nicht-medikamentösen Behandlung (Krankengymnastik, Schlucktraining, Hirnleistungstraining, Entspannungstechniken und Ergotherapie), der psychosozialen Betreuung sowie der genetischen Beratung eine besondere Rolle zu (Klimek et al., 1997; vgl. Kap. 4.5. bis 4.7.).

Die durchschnittliche Verlaufsauer beträgt etwa 15 bis 20 Jahre. Man unterscheidet HK-assozierte (etwa 60%) von HK-unabhängigen (etwa 40%) *Todesursachen* (Lanska et al., 1988a) (Tab. 2). Am häufigsten führen Pneumonien und cardiale Erkrankungen zum Tode. Die Mortalitätsrate durch HK-assozierte Todesursachen (Pneumonien, Malnutrition, Bolustod, Sepsis durch chronische Ulzera) ist im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht (Lanska et al., 1988b; Sørensen u. Fenger, 1992). Wesentlich verantwortlich hierfür sind insbesondere Schluckstörungen sowie Bettlägrigkeit. Im weiteren Sinne gelten auch Unfälle sowie Suizide als HK-assoziert, da sie ebenfalls häufiger sind als in der Normalbevölkerung. HK-unabhängig führen kardiovaskuläre und andere neurologische Erkrankungen, seltener Neoplasien sowie weitere Ursachen zum Tode.

Tabelle 2: Todesursachen bei der HK (Häufigkeiten in Prozent)

HK-assozierte Todesursachen ~ 60 %		HK-unabhängige Todesursachen ~ 40 %	
- Pneumonie	33 - 42 %	- kardiale Erkrankungen	17 - 24 %
- Malnutrition	5 - 8 %	- neurologische Erkrankungen (außer HK; z.B. Schlaganfall)	1 - 6 %
- Bolustod	3 - 5 %	- Malignome	~ 1 %
- Ulzera (Sepsis)	~ 2 %	- Sonstige	~ 20 %
- Unfälle	3 - 4 %		
- Suizid	1 - 5 %		

modifiziert nach Lanska et al. (1988a) und Sørensen u. Fenger (1992)

Bisher noch nicht gemachte Angaben zur Prävalenz, zur Häufigkeit von Neumutationen, zum Krankheitsverlauf und zur klinischen Symptomatik, sind ebenso wie Daten zu sozio-medizinischen und sozialen Aspekten Gegenstand der epidemiologischen Untersuchung und

werden in den entsprechenden Kapiteln dargestellt und diskutiert. Anhand zweier monozygoter Zwillingspaare wird der Einfluß genetischer versus nicht-genetischer Faktoren auf die phänotypische Variabilität der HK dargestellt und diskutiert.

1.2. NEUROPATHOLOGIE UND NEUROCHEMIE

Makroskopisch pathologische Untersuchungen von Verstorbenen stellten die erste Möglichkeit dar, das organische Korrelat der HK zu erforschen. Die ältesten anerkannten pathologischen Untersuchungen stammen aus dem Jahr 1906 (Hayden, 1981, S.93). Der medizinisch- technische Fortschritt in den letzten Jahrzehnten ermöglichte zunehmend auch die Untersuchung histopathologischer und chemischer Vorgänge. Zudem sind heute durch bildgebende Verfahren in-vivo-Untersuchungen an lebenden Patienten möglich. Seit einigen Jahren können strukturelle und chemische Veränderungen auch an Tiermodellen studiert werden.

1.2.1. Regionale Atrophie und Gliose

Auffälligstes makropathologisches Merkmal der HK ist die symmetrische Atrophie des Corpus striatum (Nucleus caudatus und Putamen). Die striatale Atrophie beginnt zunächst medial und dorsal und schreitet nach lateral und ventral fort (Vonsattel et al., 1985). Es resultiert eine Dilatation der Seitenventrikel, deren Taillen verstrichen sind, was sich computertomographisch in einer Verminderung des Bicaudatumindex ausdrückt (S.8). Volumetrische Messungen der Basalganglien mittels MRT sind ein sensitiveres Instrument zum Nachweis von milden Atrophien bereits in frühen Krankheitsstadien (Harris et al., 1992). Aber auch corticale Areale (frontal, parietal, occipital) degenerieren in variablem Ausmaß. Es resultieren verschmälerte Gyri und erweiterte Sulci. Auch andere cerebrale Strukturen wie das Pallidum, die Substantia nigra, der Nucleus subthalamicus, der Thalamus sowie die weiße Substanz zeigen atrophische Veränderungen, wohingegen das Cerebellum und der Hirnstamm weitgehend ausgespart bleiben. In fortgeschrittenen Stadien ist das Gewicht des Gehirns um etwa 20 - 30% reduziert, die Volumenreduktion des Striatums kann 60 - 90% betragen (Übersichten: Sanberg und Coyle, 1984, S.4-7; Weiner und Lang, 1989, S.313-317).

Neben den umschriebenen Atrophien ist die Gliose ein weiteres wesentliches Merkmal der HK (Martin und Gusella, 1986). Hierbei handelt es sich um die Vermehrung von Gliazellen, vorwiegend von Astrozyten (Makroglia). Die Gliose ist am deutlichsten im atrophierten Striatum und weniger ausgeprägt in Globus pallidus und Substantia nigra, im Cortex ist sie offenbar nicht vorhanden. Die Astroglieose geht dem Neuronenuntergang voraus und ist bereits bei asymptomatischen Genträgern vorhanden (Hedreen und Folstein, 1995).

Keine der genannten Veränderungen ist für sich alleine genommen spezifisch für die HK. Die regionale Verteilung der Läsionen mit der dominierenden Atrophie und frühen Gliose des Striatums ist jedoch pathognomonisch für diese Krankheit. Dabei läßt sich die Schwere der striatalen Degeneration nach makro- und mikroskopischen Aspekten (Atrophie, Neuronenverlust und Gliose in verschiedenen Regionen des Striatums) in 5 Grade (0-4) einteilen (Vonsattel et al., 1985). Der Grad 0 bezeichnet dabei die Situation, bei der trotz klinischem Phänotyp keine neurodegenerativen Veränderungen erkennbar sind. Diese Konstellation zeigt, daß die klinische Manifestation der Neurodegeneration vorausgeht. Ansonsten korreliert das Ausmaß der pathologischen Veränderungen gut mit dem klinischen Schweregrad. Die pathologischen Veränderungen sind bei frühem Manifestationsalter vergleichsweise stärker ausgeprägt als bei späterer Manifestation (Aylward et al., 1997). Ebenfalls besteht eine enge Korrelation der neuropathologischen Veränderungen mit der Anzahl der CAG-Repeats, wenn man eine Korrektur für die Verlaufsdauer bzw. das Sterbealter macht (Furtado et al., 1996).

1.2.2. Selektive Neurodegeneration und Apoptose

Im Striatum existieren verschiedene Neuronentypen, welche bei der HK ein spezifisches Läsionsmuster aufweisen. Nach morphologischen Kriterien (Größe, bedornete / unbedornete Dendriten) kann man die Neuronen des Striatums in 5 Gruppen einteilen (Martin und Gusella, 1986) (Tab. 3). Diese Klassifikation wurde zugunsten von funktionellen und neurochemischen Kriterien verlassen (Albin, 1995). Demnach teilt man die Neurone des Striatums in Interneurone (10%) und Projektionsneurone (90%) mit verschiedenen Zielgebieten (Globus pallidus /GP und Substantia nigra /SN) ein. Weiterhin sind diese Neurone durch bestimmte Neurotransmitter und kolokalisierte Neuropeptide charakterisiert (Tab. 3 und Abb. 1). Anhand dieser lassen sich drei Typen von Interneuronen und vier Typen von Projektionsneuronen abgrenzen, welche sich zusätzlich nach dem Zielgebiet

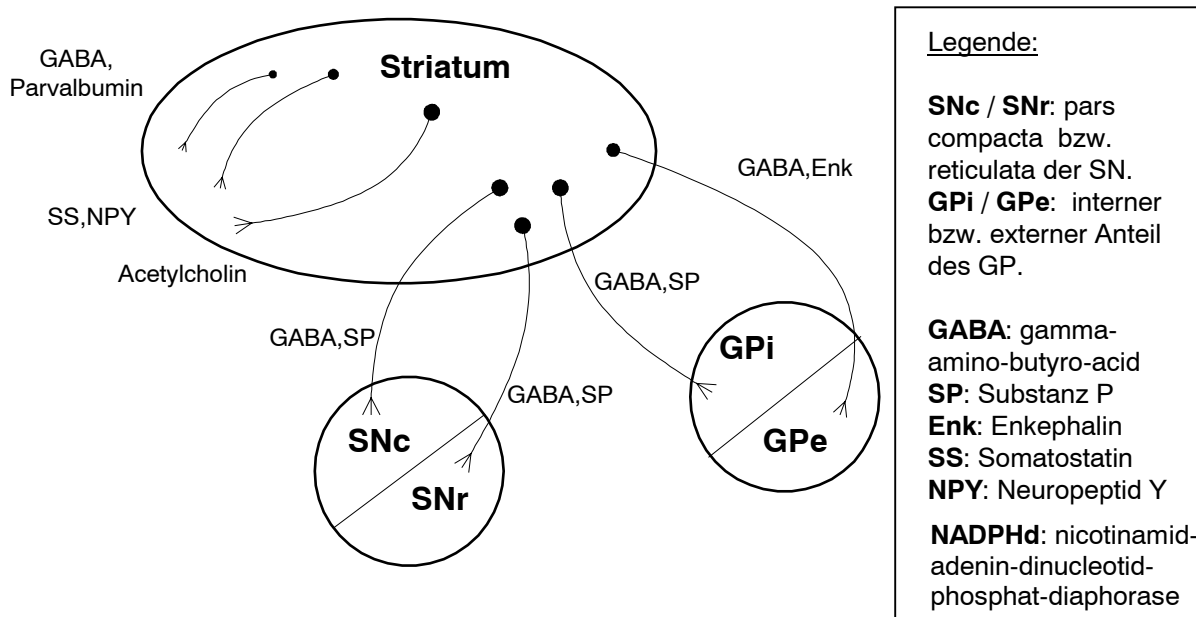
unterscheiden. Alle striatalen Projektionsneurone sind GABAerg und damit inhibitorisch. Projektionsneurone und Interneurone stehen über zahlreiche Synapsen miteinander in Verbindung.

Tabelle 3 und Abbildung 1:

Morphologische, funktionelle und neurochemische Einteilung striataler Neuronentypen:

Morphologie	Funktion	Transmitter und Peptide
Kleine, unbedornte Neurone	Interneurone	GABA, Parvalbumin
Mittelgroße, unbedornte Neurone	Interneurone	SS, NPY, NADPHd
Große, unbedornte Neurone	Interneurone	Acetylcholin
Mittelgroße, bedornte Neurone	Projektionsneurone zum GPe	GABA, Enkephalin
Große, bedornte Neurone	Projektionsneurone zu GPi, SNr und SNc	GABA, Substanz P

Interneurone und Projektionsneurone des Striatums:



Tab.2 und Abb.1 sind modifiziert nach Martin und Gusella (1986) und Albin (1995).

Der striatale Neuronenuntergang bei der HK ist charakterisiert durch die vorwiegende Degeneration der Projektionsneurone, was eine Verminderung des GABA-Gehaltes im Striatum zur Folge hat. Die mittelgroßen Interneurone sind von der Degeneration ausgespart,

weshalb die Konzentration von Somatostatin (SS) und Neuropeptid Y (NPY) relativ vermehrt ist. Die Degeneration bzw. Resistenz von benachbarten Neuronen nennt man *selektive Vulnerabilität*.

Erst in jüngerer Zeit konnte das selektive und für die HK pathognomische Muster der Striatumdegeneration genauer verifiziert werden. Dabei existiert eine spezifische zeitliche Sequenz des Neuronenunterganges (Albin, 1995). So degenerieren die striatalen Projektionsneurone zur SN pars compacta (SNc) als erstes (Hedreen und Folstein, 1995), gefolgt von den enkephalineren Projektionen zum externen Segment des GP (GPe). Die Substanz P-haltigen Neurone zum internen Segment des GP (GPi) und zur pars reticulata der SN (SNr) sind erst später im Verlauf betroffen. GABA-haltige Interneurone degenerieren als letzte und acetylcholinerge Interneurone werden nur funktionell beeinträchtigt. Wie erwähnt bleiben SS/NPY-haltige Interneurone unbeschädigt. Ebenso bleiben die afferenten nigrostriatalen Neurone intakt. Die selektive Degeneration der Striatumneurone erfolgt also in folgender zeitlicher Sequenz:

- striato-SNc-Projektionsneurone (Substanz P-haltig)
- striato-GPe-Projektionsneurone (enkephalinerg)
- striato-GPi/SNr-Projektionsneurone (Substanz P-haltig)
- GABA/Parvalbumin-haltige-Interneurone
- acetylcholinerge Interneurone werden nur funktionell beeinträchtigt
- SS/NPY-haltige Interneurone bleiben unbeschädigt
- ebenso wie die dopaminerge nigrostriatale Bahn.

Neben den geschilderten degenerativen Veränderungen wurden auch proliferative Vorgänge an den bedornten Projektionsneuronen beobachtet (Ferrante et al., 1991). So kommt es frühzeitig im Verlauf zu Verbiegungen der distalen Segmente der Dendriten, zu vermehrten Dendritenverzweigungen sowie zu einer erhöhten Anzahl und Größe der dendritischen Dornen. Die Bedeutung dieser proliferativen Veränderung ist bisher unklar.

Auch innerhalb des Cortex existiert eine selektive Vulnerabilität (Cudkovicz und Kowall, 1990). Degenerative Veränderungen befinden sich vorwiegend in der fünften Schicht des Cortex, welche die corticalen Projektionsneurone zum Striatum enthält. Dagegen bleiben SS/NPY-haltige Interneurone erhalten. Unklar ist, ob die corticalen Veränderungen Folge der striatalen Degeneration oder aber Ausdruck eines parallelen pathologischen Prozesses sind. Eine corticale Gliose existiert nicht.

Der Neuronenuntergang bei der HK erfolgt durch Mechanismen der *Apoptose*. Unter Apoptose versteht man einen vorzeitigen und programmierten Zelltod durch Proteolyse. Die Apoptose ist von entscheidender Bedeutung für die Homöostase des Gewebes und des Genoms, wobei verminderte Apoptose zu Tumor- und Autoimmunerkrankungen führen kann (Krammer, 2000). Der Zelltod durch Apoptose unterscheidet sich morphologisch und biochemisch von der Nekrose. Während die Nekrose durch Anschwellen und Zerplatzen der Zelle mit anschließender Entzündungsreaktion gekennzeichnet ist, kommt es bei der Apoptose durch die Proteolyse zum 'geordneten' Abbau der Zellbestandteile und zur Schrumpfung der Zelle. Zudem wird die DNA zwischen den Nukleosomen charakteristisch gespartet (Thomas et al., 1995). Derartige internukleosomale DNA-Fragmentationen können im HK-Striatum nachgewiesen werden (Thomas et al., 1995; Dragunow et al., 1995; Portera-Cailliau et al., 1995). Dies beweist, daß die Neurodegeneration durch apoptotische Mechanismen erfolgt. Zudem korreliert das Ausmaß der striatalen DNA-Fragmentation mit der Anzahl der CAG-Repeats (Butterworth et al., 1998).

Im Zellkern von HK-Neuronen konnten fibrilläre Aggregate nachgewiesen werden, welche auch als intranukleäre Einschußkörperchen bezeichnet werden (DiFiglia et al., 1997). Weitere Einzelheiten und die Bedeutung dieser intranukleären Einschußkörperchen werden in Kapitel 1.3.7. dargestellt.

1.2.3. Cortical-subcorticale Schaltkreise

Um die Auswirkungen der selektiven Degeneration auf das klinische Bild zu verstehen, soll an dieser Stelle eine Übersicht über die anatomische und funktionelle Integration des Striatums und der übrigen Basalganglien in cortical-subcorticale Schaltkreise gegeben werden. In Abb. 2 sind die physiologischen Verhältnisse vereinfacht dargestellt und damit der Prototyp cortical-subcorticaler Schleifen illustriert. Es sind fünf verschiedene solcher Schleifen bekannt, welche nicht nur modulierend in Initiierung und Ausführung von Bewegungen eingreifen, sondern auch eine wichtige integrative Rolle bei kognitiven und psychischen Vorgängen übernehmen (Übersicht bei Cummings, 1993). Die geschlossenen cortical-subcorticalen Schleifen stehen über zahlreiche efferente und afferente Bahnen mit offenen, nicht am Schaltkreis teilnehmenden Regionen in Verbindung, wie z.B. dem Hirnstamm, dem Hypothalamus und dem limbischen System (in Abb. 2 nicht dargestellt).

Weitere Übersichten über die cortical-subcorticalen Schaltkreise finden sich bei Penney und Young (1983) und Weiner und Lang (1989, S.6-17).

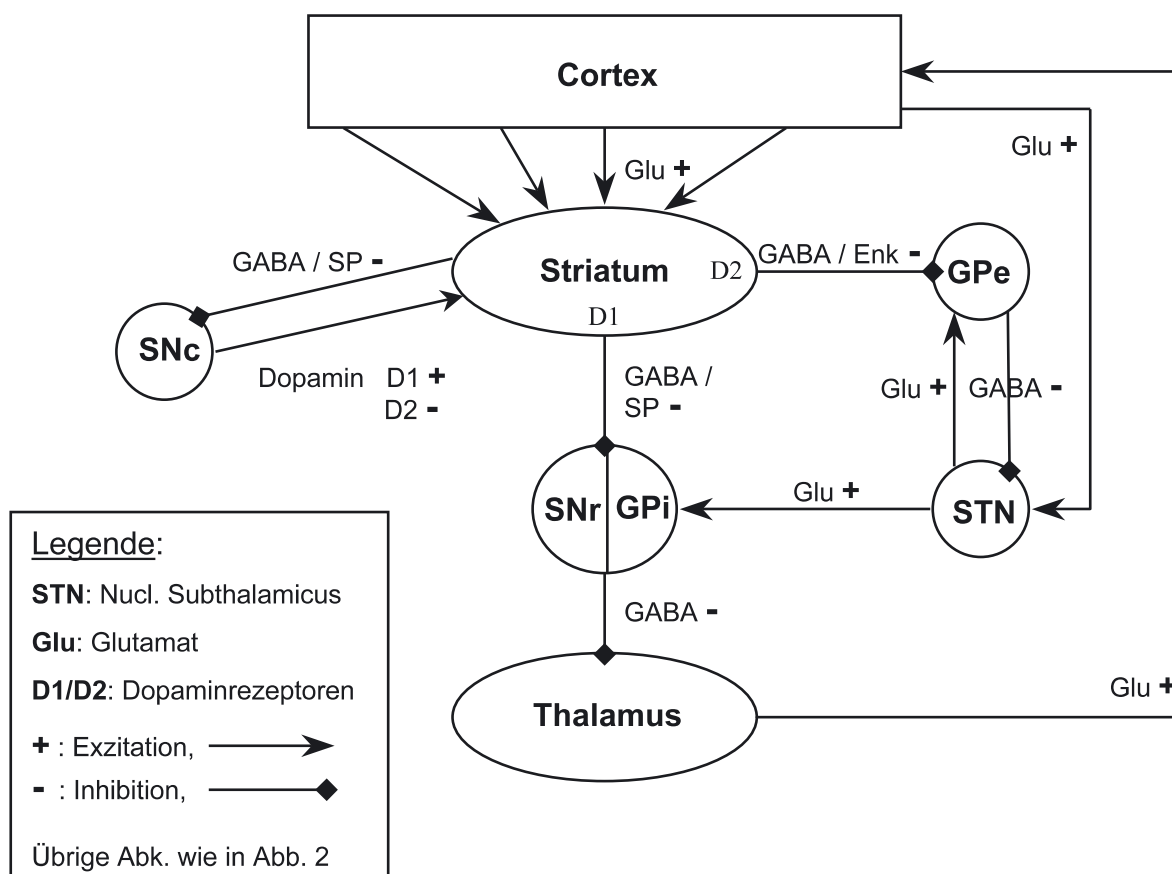
Das Striatum erhält Afferenzen aus dem gesamten Cortex. Dieser striatale Input wird ausschließlich durch Glutamat vermittelt, ist also exzitatorisch. Das Putamen bezieht seine Afferenzen dabei hauptsächlich vom sensomotorischen Cortex, wohingegen der Nucleus caudatus überwiegend Einstrom von frontalen, parietalen und temporalen Assoziationsgebieten erhält (Penney und Young, 1983). Angesichts dieser Unterschiede in der corticalen Herkunft des striatalen Inputs wurde die Hypothese aufgestellt, daß das Putamen vorwiegend motorische und der Nucleus caudatus vorwiegend kognitive und psychische Funktionen erfüllt. Diese Auffassung konnte durch PET-Studien bestätigt werden. So fand man eine signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der Hyperkinesen bzw. dem Grad der kognitiven Defizite und der Reduktion des Glukoseverbrauchs im Putamen bzw. im Nucleus caudatus (Young et al., 1986; Berent et al., 1988). Zusätzlich weist das Striatum auch in ventrodorsaler Ausbreitung eine solche funktionelle Trennung auf, wobei dem dorsalen Anteil die motorische Kontrolle zukommt und die ventrale Fraktion eher in Psyche und Kognition involviert ist (Weiner und Lang, 1989, S.11).

Die Efferenzen des Striatums projizieren zum GPe und zum GPi sowie zur Pars reticulata der SN (SNr). Die SNr gehört entwicklungsgeschichtlich und funktionell zum GPi und ist mit diesem morphologisch und chemisch identisch, weshalb sie einen gemeinsamen Komplex bilden. Der striatale Output wird ausschließlich GABAerg vermittelt, ist also inhibitorisch. Die striatalen Projektionen ziehen auf einem direkten und einem indirekten Pfad zum Thalamus. Der *direkte* Pfad führt via GPi/SNr zum Thalamus. Der *indirekte* Pfad führt über den GPe zum Nucleus subthalamicus (STN), welcher zusätzlich einen glutamatergen corticalen Input erhält. Die glutamatergen Efferenzen des STN ziehen zurück zum GPe und vorwärts zum GPi. GPi und SNr stellen die `Ausgabekerne` zum Thalamus dar und sind inhibitorisch GABAerg. Der Thalamus wiederum projiziert exzitatorisch glutamaterg zum Cortex, vorallem zu prä- und supplementärmotorischen Arealen. Damit ist der cortico-striato-pallido-thalamo-corticale Schaltkreis geschlossen.

Zu ergänzen ist, daß der striatale Output durch dopaminerge SNC-Neurone moduliert wird, welche ihrerseits unter striataler GABAerger Kontrolle stehen. Dabei entfaltet Dopamin je nach Rezeptor (D1/D2) unterschiedliche Wirkungen, wobei via D1-Rezeptor exzitatorische und via D2-Rezeptor inhibitorische Effekte an den Zielzellen vermittelt werden (Gingrich und

Caron, 1993). Man vermutet, daß Substanz P-haltige Neurone vorwiegend D1-Rezeptoren und enkephalinerge Neurone D2-Rezeptoren tragen (Gerfen et al., 1990) (vgl. S. 21).

Abbildung 2: Cortico-striato-pallido-thalamo-corticaler Schaltkreis:



modifiziert nach: Weiner und Lang (1989, S.16-17) und Weindl et al. (1993).

Die funktionelle Bedeutung dieses cortico-striato-pallido-thalamo-corticalen Loops liegt zum einen in einer positiven Rückkoppelung und damit Verstärkung relevanter corticaler Impulse (direkter Pfad) und zum anderen in einer negativen Rückkoppelung und damit Unterdrückung irrelevanter Impulse (indirekter Pfad). Für ein physiologisches Funktionieren ist das Gleichgewicht zwischen direktem und indirektem Pfad eine wesentliche Voraussetzung.

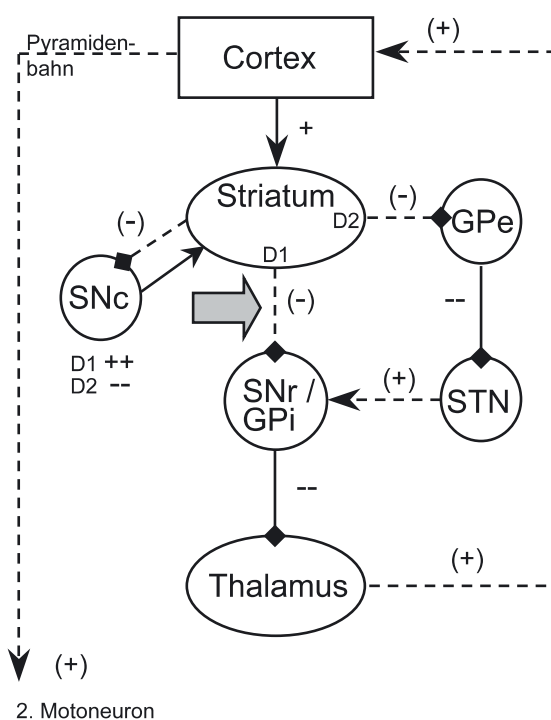
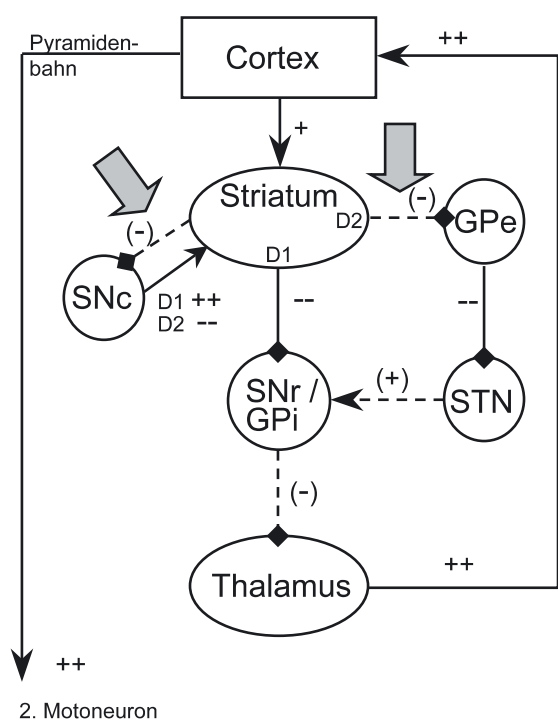
Im Folgenden soll die Bedeutung der zeitlichen Sequenz der striatalen Degeneration für die Entwicklung der Bewegungsstörung demonstriert werden (Übersichten bei Thompson et al., 1988 und Albin et al., 1990a). Wie in Kapitel 1.1. erwähnt, sind choreatische Hyperkinesien dominierendes motorisches Merkmal der HK, wobei sich im Verlauf häufig eine Bradykinesie bzw. Hypokinesie (Bewegungsverlangsamung bzw. -verarmung) entwickelt. Am

Anfang steht die Degeneration der inhibitorischen striato-SNc-Projektionen. Dies führt nach dem Modell in Abb. 3a zu einem Wegfall der GABAergen Hemmung und damit zur ungebremsten nigrostriatalen dopaminergen Stimulation. Über den exzitatorischen D1-Rezeptor kann das Striatum den GPi/SNr- Komplex nun maximal hemmen (direkter Pfad). Im

Abbildung 3: Zeitliche Sequenz der selektiven Degeneration im cortico-subcorticalen System:

Abb. 3a: Im `Frühstadium` Ausfall der striato-SNc- und striato-GPe- Bahnen (indirekter Pfad). Es resultiert Chorea.

Abb. 3b: Im `Spätstadium` Ausfall der striato-GPi/SNr- Bahnen (direkter Pfad). Es resultiert Bradykinesie.



Legende: Abkürzungen wie in Abbildung 2

➔ Ort der Degeneration

+, (+), ++ exzitatorische Bahn, abgeschwächt bzw. verstärkt
 —————> ————> —————>

-, (-), -- inhibitorische Bahn, abgeschwächt bzw. verstärkt
 —————◆ ————◆ —————◆

➔ nigrostriatale Bahn, gemischt exzitatorisch-inhibitorisch, je nach Rezeptortyp

modifiziert nach: Thompson et al. (1988) und Weindl et al. (1993).

weiteren Verlauf kommt es zur Degeneration der inhibitorischen striato-GPe-Neuronen (indirekter Pfad). Die verbleibenden Neurone dieser Bahn werden durch die D2-vermittelte nigrostriatale Inhibition zusätzlich funktionell gehemmt. Es resultiert ein nur schwach gebremster GPe. Dieser kann jetzt uneingeschränkt seinen hemmenden Einfluß auf den STN ausüben, welcher durch den glutamatergen corticalen Input nicht mehr kompensiert werden kann (in Abb. 3 nicht dargestellt). Der STN kann die über den direkten Pfad vermittelte Hemmung des GPi/SNr-Komplexes nun nicht mehr ausgleichen. Dieses jetzt stumme Kerngebiet ist nicht mehr in der Lage, seinen inhibitorischen Einfluß auf den Thalamus umzusetzen, welcher über seine exzitatorischen Efferenzen nun ungehemmt den Cortex stimuliert. Klinisch resultieren unwillkürliche und überschießende Bewegungen, die Chorea. Schließlich sind auch die striato-GPi- und striato-SNr-Neurone von der Degeneration betroffen (direkter Pfad, Abb. 3b). Das bedeutet, daß das Striatum seinen hemmenden Einfluß auf die `Ausgabekerne` SNr/GPi verliert. Diese können jetzt ihre inhibitorischen Efferenzen uneingeschränkt auf den Thalamus wirken lassen, weshalb dieser nun nicht mehr in der Lage ist, den Cortex ausreichend zu stimulieren. Es resultiert das klinische Bild der Bewegungsverlangsamung und Verarmung, die Brady- bzw. Hypokinesie.

Im Wesentlichen verursacht also eine Imbalance der striatalen Projektionsneurone mit Überwiegen des direkten Pfades die Chorea. Sind direkter *und* indirekter Pfad gleichermaßen betroffen, resultiert Bradykinesie.

1.2.4. Neurotransmitter und Neuropeptide

Die geschilderte Degeneration der striatalen Projektionsneurone führt zu einem veränderten Gehalt der Neurotransmitter und Neuropeptide im Striatum und den nachgeschalteten Kerngebieten. In der Vergangenheit wurden zahlreiche Neurotransmitter und Peptide in der Erwartung untersucht, ähnlich dem Morbus Parkinson ein spezifisches chemisches Defizit oder Übergewicht zu entdecken, welches alleine die klinische Symptomatik erklären könnte und somit therapeutisch beeinflussbar wäre. Es sei vorweggenommen, daß sich diese Erwartung nicht bestätigt hat. Das Studium der Neurotransmitter und Peptide hat aber viel dazu beigetragen, die funktionelle Anatomie der Basalganglien und die pathologischen Prozesse bei der HK besser zu verstehen.

Im Folgenden soll ein Überblick über wichtige neurochemische Substrate bei der HK gegeben werden. Die meisten Untersuchungen hierzu wurden durch histochemische Studien an post-

mortem Geweben durchgeführt und betreffen damit vorwiegend fortgeschrittene Krankheitsstadien. In-vivo-Messungen mittels moderner Methoden (MRS, PET, SPECT) ermöglichen es heutzutage, neurochemische Veränderungen auch in frühen und präsymptomatischen Stadien zu untersuchen, worauf an entsprechender Stelle eingegangen wird. Verwiesen sei auch auf die ausführlichen Darstellungen im Rahmen früherer Arbeiten dieser Studie (Kauf, 1989, S.10-13 und Knöbel, 1995, S.10-12). Die wesentlichen Veränderungen der verschiedenen Neurotransmitter (und der sie synthetisierenden Enzyme) im HK-Striatum sind in Tab. 4 zusammengefaßt.

*Tabelle 4: Veränderungen der Neurotransmitter - Konzentrationen im HK-Striatum *)*

GABA / GAD	↓↓
Dopamin / TH	n / ↑
Acetylcholin / ChAT	↓
Substanz P	↓
Enkephalin	↓
SS / NPY / NADPHd	↑
Glutamat	n / ↓

*) post-mortem-Befunde, modifiziert nach Bird (1980), Martin (1984) und Weiner und Lang (1989, S.317 - 323);
Abkürzungen und Erläuterungen siehe Text; ↓ : vermindert, ↑ : vermehrt, n : unverändert

Prominentester Befund ist die hochgradige Verminderung der Konzentration von *GABA* (gamma-amino-butyric-acid) und seinem biosynthetischen Enzym GAD (glutamic-acid-decarboxylase) in Striatum, GP und SN (jeweils bis zu 80 %), im Cortex ist sie unverändert (Bird, 1980). Dabei ist bei choreatischen Patienten GABA im GPe stärker vermindert als im GPi, wohingegen sich bei rigiden Patienten vergleichbare Reduktionen finden (Beal, 1992a). Dies ist kongruent mit der erwähnten Vorstellung, daß beim choreatischen Patienten die GABAerge Balance zwischen innerem und äußeren Segment des GP gestört ist. Dabei konnte eine GABA-Verarmung im Striatum und im GPe bereits vor der Manifestation klinischer Symptome nachgewiesen werden (Reynolds und Pearson, 1990). Befunde zur GABA-Rezeptordichte zeigen, daß sie im Striatum erniedrigt, im GP und der SN aber erhöht ist, was als Denervierungsüberempfindlichkeit interpretiert wird (Holthoff et al., 1993). Therapeutische Versuche, dieses GABAerge Defizit auszugleichen (Isoniazid, Valproat, Baclofen) erwiesen sich als ineffektiv (Weiner und Lang, 1989, S.332).

Insbesondere im Hinblick auf den Morbus Parkinson, der klinischen „Gegen-Krankheit“, wurde dem *Dopamin* und seinem synthetisierenden Enzym Tyrosinhydroxylase (TH) großes

Interesse gewidmet. Einige Untersucher fanden normale, andere leicht erhöhte Konzentrationen beider Substanzen in Striatum, GP und SNc (Martin und Gusella, 1986, Melamed et al., 1992). Im Liquor lebender HK-Patienten ist die Dopaminkonzentration aber deutlich erhöht (Garrett und Soares-da-Silva, 1992), was eine vermehrte Dopaminfreisetzung in den synaptischen Spalt vermuten läßt. Diese ist vermutlich Folge der enthemmten nigrostriatalen dopaminergen Bahn (vgl. S.18 und Abb. 3a).

Bei den Dopaminrezeptoren unterscheidet man D1-artige (D1, D5) und D2-artige (D2, D3, D4) Rezeptorfamilien (Strange, 1993). Innerhalb des Striatums sind die D1- Rezeptoren auf den Substanz P-haltigen und die D2- Rezeptoren auf den enkephalineren Projektionsneuronen lokalisiert (Gerfen et al., 1990). Aus theoretischen Überlegungen heraus müßten choreatische Patienten (primäre Degeneration des indirekten Pfades; S.19) demnach einen bevorzugten Verlust von D2- Rezeptoren aufweisen, wohingegen in fortgeschrittenen Stadien und zunehmender Bradykinesie (Degeneration beider Pfade; S.19) sowohl D1- als auch D2- Rezeptoren vermindert sein müßten. PET-Rezeptorstudien zeigten jedoch unabhängig von der Dauer der Erkrankung und dem klinischen Phänotyp parallele Reduktionen der striatalen D1- und D2- Rezeptordichte (Turjanski et al., 1995). Bei bradykinetischen bzw. rigiden Patienten war dieser parallele Verlust allerdings deutlicher ausgeprägt. Der Nachweis paralleler Reduktionen striataler D1- und D2- Rezeptoren mittels PET gelingt bereits bei asymptomatischen Genträgern, weshalb dies eine sensitive Methode darstellt, um bereits subklinische striatale Dysfunktionen zu entdecken (Weeks et al., 1996; Antonini et al., 1996). Die Reduktion der striatalen Dopaminrezeptoren wird im Sinne einer Downregulation in Folge der enthemmten nigrostriatalen dopaminergen Bahn interpretiert.

Obwohl die gefundenen Dopamin-Konzentrationen allenfalls leicht erhöht waren, entstand aufgrund der beobachteten therapeutischen Effekte von Dopamin-Antagonisten das Konzept des `dopaminergen Übergewichts` (Hayden, 1981, S.137f). Obwohl Dopamin nach heutigem Kenntnisstand keine Schlüsselrolle in der Pathogenese der HK einnimmt, leiten sich die derzeitigen medikamentösen Strategien zur Behandlung der Hyperkinesen aus diesem Konzept ab. Zur Anwendung kommen antidopaminerge Substanzen, welche vorwiegend den D2-artigen Rezeptor blockieren (Tiaprid, Sulpirid). Die zum Teil deutlichen Effekte von Clozapin auf die Hyperkinesen werden aber sowohl der D1- als auch der D2-artigen Rezeptorblockade (D1, D4) zugeschrieben (Bonuccelli et al., 1994).

Acetylcholin, sowie sein synthetisierendes Enzym Cholin-Acetyl-Transferase (ChAT), sind im Striatum bis zu 50% reduziert (Bird, 1980). Unter der Vorstellung eines gestörten

Gleichgewichts zwischen Dopamin und Acetylcholin wurde versucht, das cholinerge Defizit auszugleichen (Physiostigmin), was keinen klinischen Effekt auf die Chorea zeigte. Eventuell ist dies auch auf die deutlich verminderte Dichte von muscarinergen Acetylcholinrezeptoren im HK-Striatum zurückzuführen (Martin und Gusella, 1986).

Die Konzentrationen der mit GABA kolokalisierten Neuropeptide *Substanz P* (SP) und *Enkephalin* (Enk) sind in unterschiedlichem Ausmaß reduziert, in fortgeschrittenen Fällen bis zu 50% im Striatum und bis zu 90% in GP und SN (Weiner und Lang, 1989, S.321-322). Mit Hilfe dieser Kostransmitter konnte gezeigt werden, daß die striatalen Projektionsneurone bei der HK nicht gleichermaßen betroffen sind, sondern enkephalinerge Neurone frühzeitiger und in einem größeren Ausmaß degenerieren als SP-haltige Neurone (Reiner et al., 1988). Diese Neuropeptide scheinen die GABAerge Transmission zu modulieren. Es gibt Hinweise dafür, daß die reduzierten Konzentrationen nicht Folge des Neuronenunterganges sind, sondern ihm vorausgehen (Richfield et al., 1995).

Wie erwähnt, bleiben *Somatostatin/Neuropeptid Y* - haltige Interneurone (SS/NPY) von der Degeneration ausgespart, weshalb sich im Striatum eine auf das 3 bis 5 fach erhöhte Konzentration findet (Ferrante et al., 1985). Auch im Cortex sind SS/NPY-Neurone selektiv ausgespart (Cudkowicz und Kowall, 1990). Da SS die Freisetzung und den Effekt von Dopamin potenzieren kann, entstand die Hypothese, daß erhöhte SS-Konzentrationen nach dem Konzept des dopaminergen Übergewichts eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese der Chorea spielen (Martin und Gusella, 1986). Therapeutische Versuche, die SS-Konzentration im ZNS zu senken (Cysteamin), hatten allerdings keinen Effekt auf die Chorea (Shults et al., 1986). In SS/NPY- haltigen Neuronen ist das Enzym *NADPH-Diaphorase* (NADPH-d: *nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat-diaphorase*) kolokalisiert. Dabei synthetisiert NADPH-d Stickoxid (NO), weshalb die Diaphorase auch NO-Synthase (NOS) genannt wird (Dawson et al., 1991). Diesem Enzym wird eine mögliche neuroprotektive Wirkung zugeschrieben (Kowall et al., 1987), worauf noch näher eingegangen werden wird (Kap. 1.2.7.).

Gegenstand zahlreicher Untersuchungen ist das *Glutamat*, der Neurotransmitter der corticostriatalen Bahnen. Glutamat ist die häufigste exzitatorische Aminosäure (EAA) im ZNS des Menschen. Dem Glutamat wird eine Schlüsselrolle bei der Pathogenese der HK zugeschrieben (Kap. 1.2.5.). Post-mortem findet man im Striatum allerdings einen normalen (Martin und Gusella, 1986) beziehungsweise leichtgradig reduzierten (Perry und Hansen, 1990) Glutamatgehalt. Ebenfalls ist der Glutamatgehalt im Cortex reduziert (Cudkowicz und

Kowall, 1990). Dagegen ist die Konzentration von Glutamat im Liquor lebender HK-Patienten deutlich erhöht (Perry und Hansen, 1990). Im Folgenden wird ausführlich auf die Glutamat-vermittelten pathogenetischen Prozesse und ihre Bedeutung für die HK eingegangen.

1.2.5. Glutamat und Exzitotoxizität

Seit über 30 Jahren ist bekannt, daß endogen vorkommende *exzitatorische Aminosäuren* (EAA), wie zum Beispiel Glutamat und Aspartat, neurotoxische Effekte entfalten können (Olney, 1969). Das bedeutet, daß Glutamat oder analoge Substanzen, welche normalerweise als exzitatorische Transmitter fungieren, zum Zelltod führen können, wenn sie in erhöhter Konzentration oder über einen verlängerten Zeitraum im synaptischen Spalt dieser Zellen vorhanden sind (Bruyn und Stoof, 1990). Dieses Phänomen wird *Exzitotoxizität* genannt. Die synaptischen Konzentrationen der im ZNS physiologischerweise weit verbreiteten EAA werden beim Gesunden vermutlich durch rasche Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt und/oder Inaktivierung auf einem niedrigen und subtoxischen Niveau gehalten (Nicholls und Attwell, 1990).

Die neurotoxischen Effekte der EAA werden durch entsprechende EAA-Rezeptoren vermittelt. Die Entdeckung von zahlreichen Glutamatanaloga ermöglichte eine Unterteilung der EAA-Rezeptoren in verschiedene Rezeptor-Familien. Man unterscheidet ionotrope Rezeptoren, welche über einen rezeptoreigenen Ionenkanal verfügen, vom metabotropen Quisqualat-Rezeptor, welcher via Signaltransduktion intrazelluläre Vorgänge moduliert. Die ionotropen Rezeptoren werden nach den Prototyp-Agonisten benannt, man kennt NMDA- (*N-methyl-D-aspartate*), AMPA- (*alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisooxazole-propionic-acid*) und Kainat- Rezeptoren (Beal, 1992b). Das Striatum ist reich an Glutamat-Rezeptoren.

Die Vermutung, daß exzitotoxische Mechanismen eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der HK spielen, wurde durch die Entwicklung eines Tiermodelles untermauert. Durch die intrastriatale Injektion von *Kainsäure* bei Ratten gelang es Coyle und Schwarcz (1976), eine striatale Atrophie zu erzeugen. Verbessert wurde dieses Tiermodell durch die intrastriatale Injektion von *Quinolinsäure*, einem NMDA-Agonisten (Schwarcz et al., 1983). Hierbei zeigen die neuropathologischen Veränderungen jetzt zusätzlich die für die HK typische selektive striatale Degeneration mit Aussparung der SS/NPY-Interneurone. Desweiteren imponieren bei den Tieren Verhaltensauffälligkeiten. Aufgrund dieser Eigenschaften des

Quinolinsäure-Modells nimmt man seither für die HK eine NMDA-vermittelte Exzitotoxizität an (Beal et al., 1991). Die Exzitotoxin-Hypothese impliziert, daß die glutamatergen corticostriatalen Projektionsneurone maßgeblich an diesem Prozeß beteiligt sind und an den nachgeschalteten striatalen Projektionsneuronen exzitotoxische Effekte entfalten.

Der NMDA-Rezeptor zeichnet sich durch strukturelle Besonderheiten aus. Er besitzt einen Ionenkanal, welcher durch einen extrazellulären Magnesium-Block versperrt ist. Dieser Magnesium-Block ist spannungsabhängig, was bedeutet, daß er sich in Abhängigkeit vom Membranpotential öffnet und schließt. Die Aktivierung des NMDA-Rezeptors ist bei regelrechtem Ruhepotential erschwert und wird mit zunehmender Depolarisation der Zelle leichter (Beal, 1992b). Zusätzlich erfordert die Rezeptoraktivierung, daß die Bindungsstelle für Glycin besetzt ist. Die Aktivierung des Rezeptors führt zu einem Calcium-Einstrom via Rezeptor in die Zelle. Die Erhöhung des intrazellulären Calciums löst eine Kaskade pathophysiologischer Ereignisse aus, wie die Aktivierung von Proteasen, Proteinkinasen, Phospholipasen und Endonukleasen. Zudem werden Stickoxid (NO: nitric oxide) und weitere freie Radikale generiert, welche durch Oxidation die mitochondriale Zellatmung schädigen (`oxidativer Stress`). In der Summe sind diese Prozesse zelltoxisch und werden auch die `exzitotoxische Kaskade` genannt (Rothman und Olney, 1987; Beal, 1992b).

Nicht nur bei der HK, sondern bei einer Reihe anderer neurodegenerativer Erkrankungen, wie dem Morbus Parkinson und dem Morbus Alzheimer wird das Konzept der NMDA-vermittelten Exzitotoxizität herangezogen, um Teilaspekte der Pathogenese zu erklären. Auch bei akuten neurologischen Erkrankungen wie der cerebralen Hypoxie spielen exzitotoxische Mechanismen eine wichtige Rolle (Beal, 1992b). Hier kommt es aufgrund des akut gestörten zellulären Metabolismus zum Versagen der Wiederaufnahme von EAA aus dem synaptischen Spalt und/oder deren Inaktivierung und damit in der Folge zu massiv erhöhten extrazellulären EAA-Konzentrationen. Gleichzeitig sind die wegen ihres akut beeinträchtigten Zellstoffwechsels depolarisierten Neurone empfindlicher für eine NMDA-Aktivierung und damit für die Exzitotoxizität (Rothman und Olney, 1987). Der Mechanismus der NMDA-vermittelten Exzitotoxizität scheint also die gemeinsame Endstrecke in der Pathogenese einer Reihe von akuten und chronischen neurologischen Erkrankungen darzustellen.

Obwohl das Striatum einen großen Zustrom von corticalen Glutamatprojektionen erhält, konnten erhöhte Konzentrationen von EAA post-mortem weder im Striatum noch im Cortex von HK-Patienten nachgewiesen werden (S.22f). Andererseits ist bei lebenden HK-Patienten der Glutamatgehalt im Liquor drastisch erhöht, weshalb Perry und Hansen (1990) die

Möglichkeit erhöhter Glutamat-Konzentrationen im synaptischen Spalt postulierten. Die erhöhten synaptischen Glutamatkonzentrationen könnten mit der extrazellulären Flüssigkeit abtransportiert werden und so sukzessiv zu einer Glutamatverarmung des Striatums führen. Durch die Magnetresonanz-Spektrographie (MRS) konnten 1996 erstmals in-vivo erhöhte striatale Glutamatkonzentration belegt werden (Tayler-Robinson et al., 1996). Im Cortex ist die Glutamatkonzentration unverändert.

Die Anzahl der NMDA-Rezeptoren im HK-Striatum ist im Vergleich zu Kontrollpersonen reduziert. Diese Reduktion ist bereits präsymptomatisch nachweisbar, geht dem Neuronenuntergang voraus und beträgt in fortgeschrittenen Fällen bis zu 90% (Young et al., 1988; Albin et al., 1990b). Auch die übrigen ionotropen EAA-Rezeptoren sind um 50-60% vermindert, der metabotrope Rezeptor weist eine Reduktion von etwa 30% auf (Dure et al., 1991). Im Cortex sind keine signifikanten Änderungen der EAA-Rezeptordichte nachweisbar. Die Reduktion der striatalen EAA-Rezeptoren ist nicht alleine durch den striatalen Neuronenuntergang zu erklären. Ob es sich um eine primäre Störung auf Rezeptorebene oder um eine sekundäre Reduktion im Sinne einer Downregulation handelt, ist letztlich unklar. Es gibt allerdings Hinweise auf eine primäre Störung der Rezeptor-Expression. So konnte im transgenen Tiermodell (vgl. hierzu Kap. 1.3.7.) eine Reduktion der mRNA-Expression des metabotropen Glutamatrezeptors (mGluR) nachgewiesen werden (Cha et al., 1998). Hierbei sind selektiv jene Subgruppen des mGluR betroffen, welche präsynaptisch an den Endigungen der corticostriatalen Projektionsneurone lokalisiert sind. Diese hemmen über eine negative Rückkoppelung die Freisetzung von Glutamat in den synaptischen Spalt. Das Fehlen dieser Rezeptoren führt zur ungebremsten Freisetzung von Glutamat, was exzitotoxische Prozesse an den nachgeschalteten striatalen Neuronen bewirken könnte.

1.2.6. Störung des Energiestoffwechsels

Bis zum Nachweis tatsächlich erhöhter Glutamatkonzentrationen im Striatum (Tayler-Robinson et al., 1996) war unklar, wie es zu exzitotoxischen Effekten bei der HK kommen kann. Da für verschiedene neurodegenerative Erkrankungen zudem der gleiche exzitotoxische Mechanismus vermutet wird, mußte weiterhin die Frage geklärt werden, wie die regional unterschiedliche Verteilung der Pathologie entsteht und warum bestimmte Neurone gegenüber der Degeneration resistent sind.

Ausgehend von diesen Überlegungen zur NMDA-vermittelten Exzitotoxizität wurde für die neurodegenerativen Erkrankungen eine alternative Exzitotoxin-Hypothese postuliert, welche von einer erhöhten neuronalen Empfindlichkeit gegenüber Exzitotoxinen ausgeht. In in-vitro-Experimenten konnte belegt werden, daß im Falle eines zellulären Energiedefizites eine derart erhöhte Empfindlichkeit der Neurone besteht (Albin und Greenamyre, 1992). Dabei führt die defizitäre zelluläre Energiebereitstellung zum Versagen der Na^+/K^+ ATPase, welche normalerweise das Membranpotential aufrechterhält. In der Folge wird die Membran depolarisiert und der spannungsabhängige Magnesiumblock des NMDA-Rezeptors aufgehoben (S.24). Dies ermöglicht nun eine permanente Aktivierung des NMDA-Rezeptors, auch bei normalen Glutamat-Konzentrationen. Hierbei entfalten sich neurotoxische Effekte langsam.

Diese Erkenntnisse führten 1993 zur Entwicklung eines neuen Tiermodells. Durch die niedrigdosierte, chronische und systemische Applikation von *3-Nitropropionsäure* (3-NP), einem mitochondrialen Gift, welches den Komplex II der Atmungskette (Succinat-Dehydrogenase, SDH) irreversibel hemmt, werden die typischen histologischen Merkmale der HK einschließlich der selektiven Aussparung von SS/NPY-Neuronen und der proliferativen dendritischen Veränderungen (S.14) repliziert (Brouillet et al., 1993). Zusätzlich zeigt dieses Modell zum erstenmal eine verzögerte Manifestation, eine langsame Progression sowie einen klinischen Phänotyp, wie er auch für die HK charakteristisch ist (Palfi et al., 1996). Zudem liegen beim 3-NP-Modell keine lokal erhöhten EAA-Konzentrationen im Striatum vor, was eine Voraussetzung der älteren Tiermodelle war. Die 3-NP Effekte lassen sich durch Entfernen des exzitatorischen Einflusses, z.B. durch Unterbinden der glutamatergen corticostriatalen Projektionen oder durch Gabe von NMDA-Antagonisten, abschwächen. Dies gilt als Indiz für die Beteiligung eines sekundär exzitotoxischen Prozesses. Auch antioxidative Substanzen, sog. Radikalfänger, können im Tiermodell die 3-NP Effekte antagonisieren (Beal, 1995).

Auch bei der HK ist der cerebrale Energiestoffwechsel beeinträchtigt. In zahlreichen PET und SPECT-Studien konnte eine signifikante Reduzierung vor allem des striatalen, aber auch des corticalen *Glukosemetabolismus* bei HK-Patienten beobachtet werden (Kuhl et al., 1984; Young et al., 1986; Kuwert et al., 1990; Martin et al. 1992). Auch bei asymptomatischen Risikopatienten fand sich dieser Befund, was eine frühzeitige Beeinträchtigung des Energiestoffwechsel belegt (Hayden et al., 1986; Mazziotta et al., 1987; Kuwert et al., 1993). Das Ausmaß des Hypometabolismus korreliert dabei mit der klinischen Symptomatik. Auch

der *regionale cerebrale Blutfluß* (rCBF) ist in Striatum und Cortex reduziert (Hasselbalch et al., 1992; Boecker et al., 1994). Der regionale Blutfluß ist ein weiterer Parameter der Stoffwechselaktivität und bietet eine höhere zeitliche Auflösung als die Messung des Glukosemetabolismus. Untersuchungen mittels Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS), einem Verfahren zur Messung von Stoffwechsel-Metaboliten, zeigen erhöhte *Laktat-Konzentrationen* in Basalganglien und Cortex (Koroshetz et al., 1997). Laktat gilt als Indikator der anaeroben Glykolyse und stützt damit die Hypothese einer defizitären Energiegewinnung.

Post-mortem Studien geben einen Hinweis auf einen *mitochondrialen Defekt* bei der HK. So konnten Gu et al. (1996) deutlich reduzierte Aktivitäten der Enzyme der Atmungskette, insbesondere des Komplexes II und III, weniger ausgeprägt auch des Komplexes IV, nachweisen. Diese Veränderungen betrafen den Nucleus caudatus, nicht aber die Thrombozyten der Patienten, weshalb eine regionale Verteilung des mitochondrialen Defektes angenommen wurde. Mittlerweile konnte gezeigt werden, daß die Minderung der Komplexe II und III tatsächlich auf das Striatum begrenzt ist (Tabrizi et al., 1999). Die Ergebnisse von Gu et al. sind vor allem auch deswegen bestechend, da das 3-NP-Modell der HK ebenfalls den Komplex II hemmt (S.26). Die Komplexe II und III benutzen gemeinsam Ubiquinon (Coenzym Q₁₀, CoQ₁₀) als Elektronenüberträger, weshalb die Reduktion der Aktivität dieser beiden Komplexe durch einen Mangel an Ubiquinon denkbar wäre. So können erhöhte Laktat-Konzentrationen, welche bei systemischer Applikation von mitochondrialen Zellgiften auftreten, durch Gabe von Ubiquinon gesenkt werden (Beal, 1995).

Zusammenfassend existiert bei der HK ein regional beeinträchtigter zellulärer Energiestoffwechsel, welcher über eine Depolarisation der Zellmembran sekundär exzitotoxische Effekte ermöglicht. Ein beeinträchtigter Energiemetabolismus führt ebenso wie Exzitotoxizität zu oxidativem Streß (S.24), welcher seinerseits die beiden Erstgenannten im Sinne eines Teufelskreises verstärkt (Bowling und Beal, 1995). Da die Enzyme der mitochondrialen Atmungskette auch während des normalen Alterns abnehmen, ist es denkbar, daß ein krankheitsbedingt beeinträchtigter Energiestoffwechsel erst im Zusammenspiel mit dem normalen Altern eine kritische Schwelle erreicht, an der ein Energiedefizit mit seinen exzitotoxischen Folgen manifest wird (Beal, 1995). Die regionale Verteilung des gestörten Energiestoffwechsels entspricht dabei in etwa der regionalen Verteilung der neurodegenerativen Veränderungen.

1.2.7. Selektive Resistenz der SS/NPY - Neurone

Weshalb SS/NPY-Neurone von der Degeneration ausgespart bleiben und auch gegenüber der NMDA- und 3NP-vermittelten Neurotoxizität resistent sind, ist nur ansatzweise geklärt. In diesen Zellen ist wie erwähnt das Stickoxid-synthetisierende Enzym NOS (= NADPH-d) kolokalisiert (S.22), weshalb diesem Enzym eine neuroprotektive Wirkung zugeschrieben wird. NOS-reiche Zellen enthalten hohe Konzentrationen an endogenem NO (Stickoxid). Endogenes NO ist in der Lage, die Aktivität des NMDA- Rezeptors und damit den Calcium-Einstrom in die Zelle zu reduzieren und so den exzitotoxischen Einfluß zu minimieren. Dies geschieht durch Modulation der Redox-Eigenschaften des rezeptoreigenen Ionenkanals (Turski und Turski, 1993). Allerdings ist Stickoxid (NO) wie erwähnt auch Bestandteil der exzitotoxischen Kaskade (S.24). Offenbar ist NO in der Lage, sowohl neuroprotektive als auch neurotoxische Effekte zu entfalten. Neuroprotektive versus neurotoxische Vorgänge scheinen dabei abhängig vom intrazellulären Redoxpotential zu sein (Lipton et al., 1993).

1.3. NEUROGENETIK UND NEUROBIOLOGIE

Die HK ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung mit vollständiger Penetranz und unterschiedlicher Expressivität. Diese Feststellung stützt sich auf die Beobachtung, daß durchschnittlich 50% der Nachkommen eines erkrankten Elternteils im Laufe ihres Lebens ebenfalls an der HK erkranken (dominant mit 100% Penetranz), wobei Männer und Frauen gleich häufig betroffen sind (autosomal). Die unterschiedliche Expressivität äußert sich in der erwähnten phänotypischen Variabilität (S.6) (Hayden, 1981, S.105).

1.3.1. CAG-Expansion und Gentest

Durch die vergleichende Analyse des Genoms zweier großer HK-Familien wurde bereits 1983 ein DNA-Marker entdeckt, welcher eng gekoppelt mit dem HK-Gen auf dem kurzen Arm von Chromosom 4 lokalisiert ist (Gusella et al., 1983). Dieser Marker stellte einen benachbarten Genort und nicht das eigentliche HK-verursachende Gen dar. In den folgenden Jahren wurden weitere Marker identifiziert, deren Abstand zum HK-Gen kleiner wurde. Mit Hilfe von solchen gekoppelten DNA-Markern war seit 1986 eine indirekte DNA-Diagnostik möglich

(Meissen et al., 1988). Für diesen *indirekten* Gentest war es erforderlich, gesunde sowie klinisch gesichert erkrankte Familienmitglieder in die Untersuchung miteinzubeziehen, oft waren diese Voraussetzungen nicht gegeben. Ferner bestand die Möglichkeit, daß die Markerkonstellation in der betreffenden Familie sich als nicht informativ erwies oder Rekombinationen zwischen dem HK-Gen und den Markern auftraten, weshalb Irrtumswahrscheinlichkeiten von 2-4% in Kauf genommen werden mußten. Durch Analyse dieser Rekombinationsereignisse sowie des Haplotyps (zusammen vererbte Allele) konnte die Position des HK-Gens auf ein 500 Kilobasen (kb) Segment auf der terminalen Bande des kurzen Armes von Chromosom 4 (4p-16.3) enger eingegrenzt werden (Gusella, 1989; MacDonald et al., 1992).

Unter Verwendung von neuen Aufschlüsselungstechniken (exon-amplification) gelang es 1993 der Huntington's Disease Collaborative Research Group (HDCRG, 1993), das HK-Gen im proximalen Anteil dieses 500kb Zielbereiches zu lokalisieren und dessen genetischen Code zu entschlüsseln. Das HK-Gen, welches auch den Namen IT 15 (interesting transcript) trägt, umspannt etwa 210 kb, wobei ein am 5' terminalen Ende gelegenes Transcript von 10-11 kb (Exon 1) ein bis dato unbekanntes Protein, genannt *Huntingtin*, kodiert. Dieses Transcript enthält eine polymorphe, d.h. in der Länge variable *CAG-Trinukleotid-Sequenz* (Cytosin-Adenin-Guanin), welche im Falle der Mutation verlängert ist. So fanden sich bei Kontrollpersonen weniger als 35 CAG-Kopien (englisch: *CAG-repeats*), wobei 98% der Fälle zwischen 11 und 24 Kopien aufwiesen (*Normal-Allele, non-HK-Allele*). Bei HK-Chromosomen konnten mehr als 42 CAG-Repeats (*HK-Allele*) nachgewiesen werden, wobei das jeweils zweite Allel bei heterozygoten Patienten von normaler Größe war (HDCRG, 1993). Deutsche Labors gehen heute davon aus, daß ab 39 CAG-Repeats HK-Allele vorliegen (Zühlke und Thies, 1996). Zwischen dem Normalbereich und dem HK-Bereich der CAG-Kopien existiert ein Graubereich, ein Befund, welcher nicht häufig gefunden wird. Goldberg et al. (1993) geben für diese sogenannten *intermediären Allele* 30-38 CAG-Kopien an. Rubinsztein et al. (1996) berichten von HK-Patienten mit 36 Repeats und phänotypisch gesunden 90jährigen Personen mit 39 Repeats. Die Autoren interpretieren die Überschneidung von normalem und HK-Bereich als einen Bereich, in dem die Mutation eine unvollständige Penetranz aufweist.

Das HK-Gen ist ubiquitär, d.h. in allen neuralen und nicht-neuralen Zellen, vorhanden (HDCRG, 1993). Die Länge des CAG-Repeats innerhalb eines Individuums ist in verschiedenen Geweben (z.B. Lymphozyten und Gehirn) identisch (MacDonald et al., 1993).

Demnach kommt es während der Mitose nicht zu einer Veränderung der Repeatlänge, sie bleibt stabil. Dieses Phänomen wurde *somatische* bzw. *mitotische Stabilität* genannt (vgl. hierzu auch Kap. 1.3.4.). Mittels des *direkten* Gentestes, einem einfach durchzuführenden Bluttest, kann nun die Anzahl der CAG-Kopien aus Lymphozyten-DNA eines Patienten direkt und exakt bestimmt werden. Kremer et al. (1994) zeigten, daß es sich bei der CAG-Expansion um einen höchst sensitiven (98,8%) und spezifischen (100%) Marker zum Nachweis der HK handelt. Somit ist mittels des direkten Gentestes mit nahezu 100%iger Sicherheit nicht nur eine differentialdiagnostische Abklärung gegenüber anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen möglich (Tab.1), sondern auch eine prädiktive Diagnostik asymptomatischer Risikopersonen verfügbar (vgl. hierzu Kap. 4.6.2.). Zudem lassen sich die Beziehung der Länge der CAG-Sequenz zum Manifestationsalter und weiteren klinischen Merkmalen untersuchen, sowie die Häufigkeit von Neumutationen.

1.3.2. CAG-Expansion und klinische Korrelationen

Es existiert eine enge negative Korrelation zwischen der Anzahl der CAG-Repeats und dem Manifestationsalter (MA) ($r \approx -0,70$) (Andrew et al., 1993; Snell et al., 1993; Stine et al., 1993), wobei ausgedehnte CAG-Expansionen die höchste Korrelation aufweisen. Die Anzahl der CAG-Repeats kann also etwa 50% der Variabilität ($r^2 \approx 0,49$) des MA erklären. Bei Frühmanifestationen ist die Korrelation besonders hoch ($r \approx -0,86$), wobei die Anzahl der CAG-Expansionen hier knapp 75% der Variabilität ($r^2 \approx 0,74$) des MA erklären kann (Telenius et al., 1993). Bei CAG-Expansionen im unteren pathologischen Bereich bis maximal 50 Repeats besteht dagegen nur eine geringe Korrelation ($r \approx -0,25$), wobei die Anzahl der Repeats hier weniger als 10% ($r^2 \approx 0,06$) der Variabilität des MA erklären kann. Beispielsweise variiert bei 39 CAG-Repeats das MA von 30 bis zu 65 Jahren (Stine et al., 1993). Es ist ersichtlich, daß trotz der engen Korrelation zwischen Anzahl der Repeats und MA weitere Faktoren existieren müssen, welche den Zeitpunkt der Manifestation beeinflussen (vgl. Kap. 4.7.). Dies gilt insbesondere für CAG-Expansionen im unteren pathologischen Bereich. Daher soll bei der präsymptomatischen Testung mit Aussagen zum vermuteten MA äußerst zurückhaltend umgegangen werden.

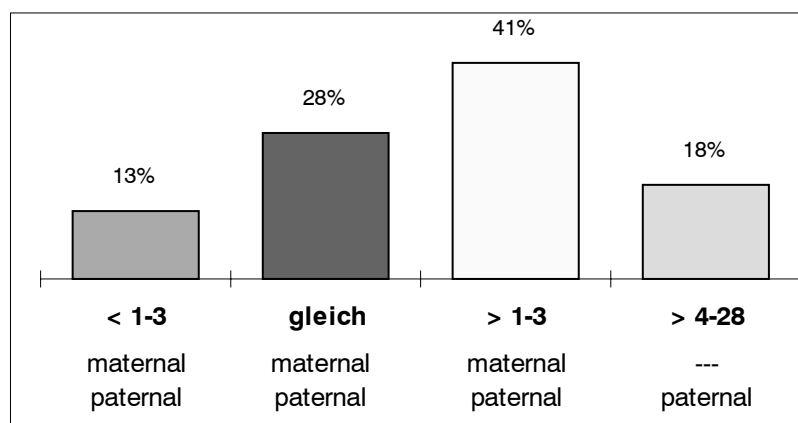
Ebenfalls besteht eine negative Korrelation ($r \approx -0,40$) zwischen der Repeatzahl und dem Sterbealter (Andrew et al., 1993). Dabei gilt wie beim MA, daß diese Korrelation mit zunehmender Repeatlänge zunimmt und umgekehrt. Es wird kontrovers diskutiert, ob die

Progressionsrate neurologischer und psychiatrischer Symptome mit der CAG-Länge korreliert. So fanden Illarioshkin et al. (1994) Korrelationen von $r \approx 0,85$ und Brandt et al. (1996) lediglich von $r \approx 0,36$. Kiebertz et al. (1994) fanden keine signifikanten Korrelationen und vermuten, daß andere endogene oder exogene Faktoren wesentlich zur klinischen Progression beitragen.

1.3.3. Antizipation und Neumutationen

Trotz einer hohen Eltern-Kind-Korrelation der Repeatlänge ($r=0,73$) (Craufurd u. Dodge, 1993) weisen HK-Allele bei der Transmission auf die nachfolgende Generation häufig eine Größenänderung auf. Zühlke et al. (1993) fanden eine solche *intrafamiliäre Variabilität* der CAG-Repeats in 72% der Genübertragungen. Dabei kommt es in 41% zu einer leichten Zunahme (1-3 Kopien) und in 13% zu einer leichten Abnahme (1-3 Kopien) der Repeatlänge in der Nachkommenschaft, wobei das Geschlecht des betroffenen Elternteils keine Rolle spielt. In 18% der Fälle konnte eine exzessive Zunahme der Repeats um 4-28 Kopien nachgewiesen werden, wobei das Gen ausschließlich durch den Vater vererbt wurde (Abb.4).

Abbildung 4: Intrafamiliäre Variabilität der CAG-Repeats bei maternaler und paternaler Genübertragung *)



*) nach Zühlke et al. (1993)

Nach Craufurd und Dodge (1993) kommt es bei paternaler Gentransmission im Schnitt zu einer Zunahme der Repeatlänge um 7,4 Repeats, bei der maternalen zu einer Abnahme um 1,0. Auch nach Telenius et al. (1993) ist das Geschlecht des betroffenen Elternteils der entscheidende Faktor für das Ausmaß der CAG-Expansion. Die zum Teil dramatische Zunahme des CAG-Repeats bei paternaler Übertragung kann in der folgenden Generation mit

einem jüngeren MA einhergehen und wird als *Antizipation* bezeichnet. Daraus kann eine juvenile Manifestation resultieren, der Krankheitsverlauf ist dabei in der Regel schwerer und die Inzidenz der Westphal-Variante nimmt drastisch zu (S.4f und S.96). Eine Größenänderung von non-HK-Allelen während der Transmission wird für gewöhnlich nicht beobachtet (Goldberg et al., 1993).

Die Größe der CAG-Expansion wird in der Keimzellentwicklung (Gametogenese) festgelegt (MacDonald et al., 1993). Die Analyse von HK-Sperma-DNA zeigte, daß es hier im Vergleich zu somatischen Geweben (Lymphozyten) häufig zu einer Zunahme der CAG-Expansion im HK-Allel kommt, was als *gametische* bzw. *meiotische Instabilität* bezeichnet wird. Dabei weist die DNA der Spermienzellen innerhalb eines Individuums unterschiedlich lange Repeatlängen auf. Dieses gleichzeitige Vorkommen unterschiedlich langer Allele in einem Gewebe bezeichnet man als Mosaik. Der Grad der gametischen Instabilität und des Mosaiks nimmt mit dem Ausmaß der CAG-Verlängerung zu (Duyao et al., 1993). Als ursächlich nimmt man an, daß es ab einer gewissen Repeatlänge zu einer Konformationsänderung in der Struktur der Spermien-DNA kommt, welche dann während der Zellteilung über Replikationsfehler weitere Expansionen hervorbringt (Gacy et al., 1995). Die Gametogenese ist also die Quelle der CAG-Instabilität. Eine exzessive Expansion von mehr als drei Repeats wurde nur während der Spermatogenese nachgewiesen. Ein ähnlicher Effekt während der Oogenese konnte nicht beobachtet werden. Möglicherweise sind Oozyten mit längeren CAG-Repeats nicht lebensfähig (Duyao et al., 1993).

Die Frage nach der Häufigkeit von Neu- bzw. Spontanmutationen hat seit der Einführung des Gentestes neue Aufmerksamkeit erfahren. Sie wurde bis dato als extrem niedrig eingeschätzt, Shaw und Caro (1982) vermuteten etwa 0,1% der Fälle, Hayden (1981, S.28-29) ging davon aus, daß alle Erkrankungen auf einen gemeinsamen Ursprung in Nordwesteuropa zurückzuführen seien. Dieses Konzept hat eine grundlegende Wandlung erfahren. Heute weiß man, daß die oben beschriebene gametische Instabilität die genetische Basis für Neumutationen darstellt. Sogenannte `sporadische` Fälle der HK (phänotypische HK bei definitiv leerer FA) sind nun mittels des Gentestes leicht als HK-Genotyp zu verifizieren. So fanden Goldberg et al. (1993) für Neumutationen eine Inzidenz von etwa 3% aller HK-Fälle, dies ist 30mal mehr als bisher angenommen. Ausgehend von den erwähnten intermediären Allelen bei klinisch gesunden Eltern kann es während der Gametogenese zur Verlängerung der Allele in den HK-Bereich kommen und damit zum erstmaligen Auftreten der HK innerhalb einer Familie (Myers et al., 1993). Deshalb wurde das Vorhandensein von

intermediären Allelen auch als Prämutation bezeichnet. So konnten Leeflang et al. (1995) durch Spermienanalyse zeigen, daß intermediäre Allele während der Gametogenese in 8% der Fälle in den pathologischen Bereich hinein expandieren. Eine Expansion bis zur vollen Mutation wurde bisher nur bei paternaler Übertragung beobachtet, ist aber auch für maternale Transmissionen denkbar. Ebenso ist der umgekehrte Vorgang, eine Kontraktion von der vollen Mutation zur Prämutation theoretisch möglich (vgl. Abb.4). Einer Neumutation liegt also im Prinzip der gleiche Mechanismus wie der Antizipation zugrunde. Wie es aber ausgehend von Normalallelen, welche gemeinhin als gametisch stabil gelten (Goldberg et al., 1993), zur Entwicklung der intermediären Allele kommt, ist letztlich ungeklärt. Durch Familienuntersuchungen gesunder Probanden (Rubinsztein et al., 1994 und Kremer et al., 1995) konnte eine Expansion von non-HK-Allelen in 0,44% der Fälle gezeigt werden und damit über Generationen hinweg eine allgemeine Mutationsneigung hin zur CAG-Verlängerung. Die Autoren folgern daraus langfristig eine Zunahme der HK-Prävalenz.

1.3.4. Huntingtin: Lokalisation und Funktion

Die genetische Grundlage der HK ist also eine verlängerte CAG-Sequenz in IT 15. Das Basentriplet CAG kodiert die Aminosäure Glutamat. Der CAG-Repeat erscheint dabei als N-terminaler *Polyglutamatstrang* im Protein. Das exprimierte Protein *Huntingtin* enthält etwa 3150 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von ungefähr 350 kiloDalton (HDCRG, 1993). Normales und mutiertes Huntingtin unterscheiden sich lediglich in der Länge ihres Polyglutamatschwanzes. Huntingtin war ein bis dato unbekanntes Protein, welches keine Ähnlichkeit mit bekannten Proteinen aufweist.

Sowohl IT-15 als auch dessen mRNA werden in allen Körpergeweben gefunden, wobei im Falle der Mutation keine signifikanten Konzentrationsänderungen nachweisbar sind (HDCRG, 1993; Strong et al., 1993; Landwehrmeyer et al., 1995). Auch das Genprodukt, Huntingtin, ist ubiquitär in neuronalen und nicht-neuronalen Zelltypen anwesend. Die überwiegende Mehrheit der Untersucher konnte keine signifikanten Konzentrationsunterschiede zwischen normalem und mutiertem Huntingtin nachweisen (Hoogeveen et al., 1993; Trottier et al., 1995a; Sharp et al., 1995; Landwehrmeyer, 1995; Aronin et al., 1995). Daher wurde ein Einfluß der Mutation auf die Transkription oder Translation für unwahrscheinlich erachtet (Trottier et al., 1995a), weshalb übereinstimmend eine Protein-vermittelte Pathogenese angenommen wird.

Trotz des ubiquitären Vorkommens ist die Verteilung von normalem Huntingtin im Striatum jedoch nicht homogen (Ferrante et al., 1997). Die höchsten Konzentrationen finden sich in den striatalen Projektionsneuronen und die niedrigsten in den SS/NPY-Interneuronen. Die Verteilung entspricht also derjenigen der selektiven Neurodegeneration. Auch im toxischen Tiermodell läßt sich dieses selektive Verteilungsmuster beobachten (Kosinski et al., 1997). Daher wurde angenommen, daß die selektive Vulnerabilität der Neuronen von der regionalen Verteilung des normalen Huntingtins abhängen könnte. In post-mortem Untersuchungen von HK-Patienten finden sich die höchsten Konzentrationen von Huntingtin zwar ebenfalls in Striatum und Cortex, jedoch ist die Verteilung des mutierten Huntingtins nicht ausschließlich auf die von der Neurodegeneration betroffenen striatalen Projektionsneurone beschränkt (Gourfinkel-An et al., 1997). Deshalb vermuten die Autoren, daß die regionale Verteilung des mutierten Huntingtin das Muster der regionalen und selektiven Neurodegeneration nicht alleine erklären kann. Sie postulieren, daß weitere Faktoren bei der Entstehung der selektiven Neurodegeneration eine Rolle spielen müssen.

Auf der DNA-Ebene konnte entgegen der zunächst angenommenen somatischen Stabilität (Kap. 1.3.1) gezeigt werden, daß das Ausmaß der CAG-Expansion in betroffenen Hirnarealen (Striatum, Cortex) größer ist als in nicht betroffenen Arealen (Cerebellum, Leukozyten) (Telenius et al., 1994; De Rooij et al., 1995; Furtado et al., 1996). Dieses Phänomen wurde *somatische Instabilität* genannt. Sie geht ähnlich der gametischen Instabilität mit einem somatischen Mosaik einher, was das gleichzeitige Vorkommen unterschiedlich langer Allele innerhalb eines Gewebes bedeutet. Der Grad der CAG-Instabilität und des Mosaiks ist dabei gewebespezifisch (Striatum > Cortex > Leukozyten > Cerebellum) und wächst mit der Anzahl der CAG-Repeats, weshalb sie sich am deutlichsten bei Patienten mit juvenilem MA nachweisen lassen. Auf der Proteinebene findet sich ein Korrelat, was seinen Ausdruck in der Länge des Polyglutamatschwanzes findet (Trottier et al., 1995a; Aronin et al., 1995). Eine derartige somatische Instabilität mit ihrer stärksten Ausprägung in den betroffenen Geweben könnte zum regionalen und selektiven Neuronenuntergang beitragen. Allerdings fanden Benitez et al. (1995) bei der Untersuchung zweier getragender Feten durchweg somatische Stabilität. Sie postulieren daher, daß das Phänomen der somatischen Instabilität nicht die Ursache sondern die Folge der selektiven Neurodegeneration ist. Die Bedeutung der somatischen Instabilität für die Pathogenese der HK bleibt daher weiterhin unklar.

Hinweise auf eine mögliche Funktion von Huntingtin kann die intrazelluläre Lokalisation geben. Mehrere Untersuchungen zeigen übereinstimmend, daß sowohl normales als auch

mutiertes Huntingtin eine zytoplasmatische Lokalisation aufweisen (DiFiglia et al., 1995; Gutekunst et al., 1995; Trottier et al., 1995a). Dabei ist Huntingtin vorwiegend im Zellkörper und den Dendriten und weniger im Axon lokalisiert. Im somatodendritischen Kompartiment besteht eine Assoziation mit Mikrotubuli und Vesikeln, axonal findet man ebenfalls eine Vesikel-assoziierte Anreicherung in der Nähe der Synapsen. Diese Befunde lassen vermuten, daß Huntingtin eine Funktion bei der Zellarchitektur und beim intrazellulären Transport übernimmt und eventuell an der Signalübermittlung beteiligt ist. Im Gegensatz zum normalen Huntingtin weist das mutierte Huntingtin bzw. dessen N-terminale Anteile neben der zytoplasmatischen auch eine intranukleäre Lokalisation auf (Hoogeveen et al., 1993; DiFiglia et al., 1997; Hodgson et al., 1999). Die Bedeutung dieses Befundes wird in Kapitel 1.3.7. dargestellt.

Weiterhin scheint Huntingtin für eine normale embryonale Entwicklung essentiell zu sein (Zeitlin et al., 1995) (Kap. 1.3.7.). So führt die Zerstörung beider HK-homologen Gene bei der Maus (nullizygot oder `Knock-out` Maus) nicht zu HK-ähnlichen Symptomen, sondern zum vorzeitigen embryonalen Tod (Duyao et al., 1995). Dies hat man auch als *loss-of-function* bezeichnet. Die Existenz von homozygoten Anlageträgern, welche übrigens phänotypisch nicht von Heterozygoten zu unterscheiden sind, zeigt, daß die Mutation des Huntingtins mit einer normalen embryonalen Entwicklung vereinbar ist (Wexler et al., 1987). Daher wird postuliert, daß Huntingtin durch die Mutation keinen Funktionsverlust erleidet, sondern im Gegenteil neue Eigenschaften erwerben muß, was man auch als *gain-of-function* bezeichnet (Duyao et al., 1995).

Wie aber vermittelt Huntingtin den pathogenetischen Prozeß ? Die bisher gemachten Feststellungen zu Verteilung und Funktion von Huntingtin können diese Frage nicht ausreichend beantworten. An dieser Stelle ist es - auch aus medizinhistorischen Gründen - sinnvoll, einen Exkurs zu weiteren Trinukleotiderkrankungen zu machen.

1.3.5. Trinukleotiderkrankungen und Polyglutamatstrang

Es gibt eine Reihe von mehr als zehn weiteren neurodegenerativen Erbkrankheiten, welche als Trinukleotid-Erkrankungen mit der HK gemeinsame pathogenetische Prinzipien teilen, klinisch aber eine heterogene Gruppe darstellen. Dazu zählen das Fragile-X-Syndrom A und E (FraXA, FraXE), die Myotone Dystrophie (MD), die Spinocerebellären Ataxien 1-3, 6 und 7 (SCA; SCA3: = Machado-Joseph-Krankheit), die Spinobulbäre Muskelatrophie (SBMA, auch

Kennedy's Krankheit oder X-BSN: = X-chromosomale bulbospinale Neuronopathie), die Dentato-Rubro-Pallido-Luysische Atrophie (DRPLA) und die Friedreich'sche Ataxie (FA). Es wird vermutet, daß weitere neurodegenerative Erbkrankheiten auf Trinukleotid-Expansionen zurückzuführen sind (Angaben zur Literatur siehe Tab. 5 a und b).

Alle *Trinukleotid-Erkrankungen* zeigen das Phänomen der phänotypischen Variabilität, wobei längere Trinukleotid-Expansionen mit einem früheren MA und einem schwereren Krankheitsverlauf assoziiert sind. Weiterhin ist ihnen gemeinsam, daß sie zu gametischer Instabilität und dadurch zu Antizipation neigen, wobei das elterliche Geschlecht der entscheidende Faktor ist (La Spada et al., 1994). Die Trinukleotid-Erkrankungen lassen sich in zwei Gruppen einteilen (Tab. 5a).

*Tabelle 5a: Klassifikation der Trinukleotid - Krankheiten *)*

	Typ I	Typ II
Krankheiten **)	HK, SBMA, SCA 1-3,6,7 DRPLA	FraXA, FraXE, MD, FA
Basentriplet	CAG	verschieden, kein CAG
Grad der Triplet-Instabilität	Mäßig	hoch
Auftreten von Antizipation vorwiegend bei	paternaler Transmission	maternaler Transmission
Translation der Repeats in das Protein	Ja	nein
Vermuteter Pathomechanismus	abnormales Protein, gain-of-function	gestörte Transkription oder Translation

*) modifiziert nach Sutherland u. Richards (1993), La Spada et al. (1994) und Ross (1997)

**) Abkürzungen siehe Text

Die HK zählt zu den Typ-I-Erkrankungen, welche durch mäßige CAG-Expansionen charakterisiert sind, welche als Polyglutamat im mutierten Protein exprimiert werden (Polyglutamat-Krankheiten). Die Pathogenese der Typ-I-Erkrankungen ist also Protein-vermittelt, wobei die jeweiligen Proteine bis auf den N-terminalen Polyglutamatstrang keine strukturellen Gemeinsamkeiten aufweisen (Trottier et al., 1995b). Ihre normale Funktion ist mit einer Ausnahme weitgehend unbekannt: Bei der Spinobulbären Muskelatrophie (SBMA) kodiert das verantwortliche Gen den Androgen-Rezeptor. Im Falle eines Verlustes dieses Genes (loss-of-function) resultiert daraus das Krankheitsbild der testikulären Feminisierung, im Falle einer CAG-Expansion über einen Schwellenwert kommt es zur SBMA (La Spada et al., 1991). Die Mutation der SBMA besitzt also eine neue Qualität (gain-of-function). Dies ist

auch für die HK (Kap. 1.3.4.) und die übrigen Typ-I-Erkrankungen bekannt. Sie führen alle zu selektiver Neurodegeneration, freilich jeweils mit unterschiedlichen Mustern.

Die entsprechenden Charakteristika der *Typ-II-Erkrankungen* sind Tab. 5a zu entnehmen. Wesentlicher Unterschied ist, daß die Trinukleotid-Repeats kein CAG enthalten, *außerhalb* des Protein-codierenden Bereiches liegen und folglich nicht in das Protein übersetzt werden. Sie verursachen Störungen der Transkription oder Translation.

*Tabelle 5b: Überblick über die genetischen Parameter der Trinukleotid - Krankheiten *)*

Krankheit **)	Basen- triple t	Erbgang	Genort	Normaler Bereich	Expandierter Bereich	Genprodukt
HK	CAG	AD	4p 16.3	11 – 34	39 – 121	Huntingtin
SBMA (X-BSN)	CAG	XR	Xq 11-12	9 – 36	38 – 62	Androgen- Rezeptor
SCA 1	CAG	AD	6p 22-23	6 – 39	40 – 83	Ataxin-1
SCA 2	CAG	AD	12q 23-24	14 – 32	33 – 37	Ataxin-2
SCA 3	CAG	AD	14q 32.1	12 – 40	55 – 86	Ataxin-3
SCA 6	CAG	AD	19p 13	4 – 18	21 – 30	Ca ²⁺ - Kanal
SCA 7	CAG	AD	3p 12-21	7 – 17	38 – 130	Ataxin-7
DRPLA	CAG	AD	12p 12	3 – 36	49 – 88	Atrophin-1
FraxA	CGG	XD	Xq 27.3	6 – 54	200 – 4000	FMR-1 Protein
FraxE	CCG	XD	Xq 28	6 – 25	> 200	---
MD	CTG	AD	19q 13.3	5 – 30	200 – 1000	Myotonin Protein-Kinase
Friedreich- Ataxie	GAA	AR	9q 13-21	7 – 22	200 – 900	Frataxin

Legende: X= x-chromosomal; A= autosomal; D= dominant; R= rezessiv; p= kurzer Arm, q= langer Arm des jeweiligen Chromosoms; *) modifiziert nach: La Spada et al. (1994), Campuzano et al. (1996) und Ross (1997); **) Abkürzungen siehe Text

Einen detaillierten Überblick über die genetischen Parameter der Trinukleotid-Krankheiten gibt Tabelle 5b. Grundsätzlich stellen Trinukleotid-Expansionen einen völlig neuen, bis dato unbekanntem Mechanismus der Mutation dar. Sie haben im Gegensatz zu den klassischen, statischen Mutationen (z.B. Punktmutation, Deletion) einen dynamischen Charakter, da sie zu Instabilität und Antizipation neigen (Sutherland u. Richards, 1993).

Die gemeinsamen Merkmale der Polyglutamat- Krankheiten lassen vermuten, daß der pathogenetische Prozeß, welcher durch die exprimierten Proteine vermittelt wird, ein

ähnlicher ist. Die Abwesenheit von strukturellen Gemeinsamkeiten in den jeweiligen Proteinen läßt darauf schließen, daß der verlängerte N-terminale Polyglutamatstrang die gemeinsame pathogenetische Basis darstellt (Cha u. Dure, 1994).

1.3.6. Huntingtin-Protein-Interaktionen

Man geht bei der HK heute also übereinstimmend von einer Protein-vermittelten Pathogenese aus, wobei der verlängerte N-terminale Polyglutamatschwanz mutmaßlich das eigentliche pathogenetische Agens darstellt. Es konnte gezeigt werden, daß Proteine in Abhängigkeit der Länge ihres Polyglutamatstranges eine *Konformationsänderung* durchmachen (Perutz et al., 1994; Stott et al., 1995). Wenn sich verlängerte N-terminale Polyglutamatketten in gegensätzlicher Orientierung nähern, bilden sie - ähnlich einem Reißverschluß - starke Bindungen aus, welche entweder zur Selbstaggregation (*ˆpolar zipperˆ*) oder zur Bildung von größeren Proteinaggregaten (*ˆβ- Faltblattˆ*) führen. Dieser Vorgang verläuft umso schneller und stärker, je länger die Polyglutamatketten sind. Derartige Änderungen in der Konformation können die Affinität zu anderen Proteinen deutlich erhöhen. Sie stellen die Basis dar für Interaktionen mit verschiedenen Protein-Partnern. Für Huntingtin sind mehrere solcher Partner-Proteine bekannt:

Erstmals konnten Li et al. (1995) ein Protein nachweisen, welches in-vitro Huntingtin spezifisch bindet. Dieses *Huntingtin-assoziierte Protein (HAP 1)* bindet dabei umso fester, je mehr Glutamat Huntingtin enthält. Die Affinität dieser Interaktion wächst also in Abhängigkeit der oben erläuterten Konformationsänderung. Dabei ist HAP1 ausschließlich im Gehirn lokalisiert und zwar vorwiegend in jenen Regionen, welche von der Neurodegeneration betroffen sind (Striatum und Cortex), wohingegen es in nicht-betroffenen Regionen (z.B. Cerebellum) nicht nachweisbar ist. HAP 1 übernimmt eine Aufgabe im Mikrotubuli- und Vesikel- assoziierten Transportsystem (Martin et al., 1999), die genaue Funktion ist nicht bekannt. Zudem ist HAP1 mit NOS (NO-Synthetase; vgl. Kap. 1.2.7.) kolokalisiert (Li et al., 1996), wobei die pathogenetische Bedeutung dieses Befundes unklar und zudem widersprüchlich ist, da der NOS eine neuroprotektive Wirkung zugeschrieben wird.

Kalchmann et al. (1997) beschrieben ein weiteres Protein, welches mit Huntingtin kolokalisiert ist. Von diesem *Huntingtin-interagierendem Protein (HIP 1)* wird vermutet, daß es für eine normale Funktion des neuronalen Zytoskeletts notwendig ist. In-vitro-Experimente

zeigen, daß die Interaktion von Huntingtin mit HIP 1 eine inverse Korrelation zur Länge des Polyglutamatstranges aufweist. Im Falle einer Mutation könnte also ein Verlust der Huntingtin-HIP1-Interaktionen resultieren, was den Verlust der Integrität des neuronalen Zytoskeletts bedeuten könnte.

Ein weiteres Protein, welches *in vitro* spezifisch mit Huntingtin interagiert, ist *GAPDH* (glyceraldehyde-3-phosphate-dehydrogenase), ein Schlüsselenzym der Glykolyse (Burke et al., 1996). Diese Interaktion führt, wiederum in Abhängigkeit der Länge des Polyglutamatstranges, zur Blockierung der Aktivität dieses Enzyms. Da die Glykolyse der Hauptenergielieferant im ZNS ist, könnte dieser Mechanismus den neuronalen Energiemetabolismus empfindlich stören. Wie erwähnt, gibt es zahlreiche Belege für einen defizitären Energiestoffwechsel bei der HK (Kap. 1.2.6.). In post-mortem-Untersuchungen konnte eine Reduktion der GAPDH-Aktivität bei der HK bislang jedoch nicht belegt werden (Beal, 1998). Da GAPDH ubiquitär vorhanden ist, könnte diese Interaktion die regionale und selektive Vulnerabilität nicht erklären.

Wie erwähnt, erfolgt die Neurodegeneration bei der HK durch apoptotische Mechanismen (Kap. 1.2.2). Unter *Apoptose* versteht man einen vorzeitigen und programmierten Zelltod durch Proteolyse. Bei der Proteolyse kommt den sogenannten Cystein-Proteasen (oder *Caspasen*) eine Schlüsselrolle zu. In-vitro-Experimente konnten nachweisen, daß *Apopain*, ein Hauptvertreter der Caspasen (Caspase 3), Huntingtin spezifisch spaltet, wobei die Spaltungsrate mit der Länge des Polyglutamatstranges korreliert (Goldberg et al., 1996). Die Spaltprodukte bestehen dabei aus den N-terminalen Fraktionen des Huntingtins und sind somit reich an Glutamat. Die Autoren postulieren für die Pathogenese der HK entweder die Inaktivierung einer möglicherweise anti-apoptotischen Funktion des Huntingtins und / oder pro-apoptotische Eigenschaften der Spaltprodukte. Da Apopain in allen Gehirnregionen vorhanden ist, bietet diese Hypothese allerdings keine Erklärung für den regionalen und selektiven Neuronenuntergang.

Das Ausmaß sämtlicher dargestellter Huntingtin-Protein-Interaktionen ist abhängig von der Länge des Polyglutamatstranges bzw. des CAG-Repeats, was als Beleg für die pathogenetische Bedeutung dieser Interaktionen angeführt wird. Es wird vermutet, daß Interaktionen mit weiteren Proteinen bestehen. Lediglich das HAP1-Modell wäre in der Lage, die Diskrepanz zwischen ubiquitärer Proteinexpression und regionaler Pathologie zu erklären.

1.3.7. Intranukleäre Einschlußkörper und Neuropile Aggregate

Die Entwicklung genetischer Tiermodelle ermöglichte einen neuen Zugang zur Erforschung pathogenetischer Mechanismen. Die erste gentragende Maus (transgene Maus) wurde 1996 von Mangiarini et al. (1996) gezüchtet. Dabei wurde nicht das gesamte HK-Gen (IT 15) übertragen, sondern lediglich jener N-terminale Abschnitt, welcher die CAG-Wiederholungen enthält (Exon 1; Kap. 1.3.1.). Um deutliche Effekte zu erzielen, wurde ein stark verlängerter CAG-Repeat (115-156 Wiederholungen) verwendet. In der Tat entwickelten diese transgenen Mäuse einen neurologischen Phänotyp, welcher in zahlreichen Aspekten dem der HK und insbesondere dem der Frühmanifestationen ähnelt. Offensichtlich genügt das alleinige Vorliegen des Exon 1 bzw. die alleinige Expression des N-terminalen, polyglutamatreichen Proteinanteils, um einen Phänotyp zu verursachen. Interessanterweise konnten bei den Exon-1-Mäusen keine neurodegenerativen Veränderungen gefunden werden. Allerdings ließen sich in den neuronalen Zellkernen fibrilläre Aggregate nachweisen (Davies et al., 1997). Diese sogenannten *intranukleären Einschlußkörper* (INEK) bestehen aus Konglomeraten von Polyglutamatketten. Im Exon-1-Modell weisen sie die höchste Dichte in Cortex und Striatum auf, wobei hier vorwiegend Projektionsneurone betroffen sind und Interneurone ausgespart bleiben. Diese Verteilung entspricht dem Muster der selektiven Neurodegeneration bei der HK (Kap. 1.2.2). Derartige INEK sind bereits präsymptomatisch nachweisbar und nehmen an Häufigkeit mit dem Krankheitsverlauf zu, bei Kontrolltieren sind sie nicht nachweisbar. Daher wurde zunächst vermutet, daß INEK eine Schlüsselrolle bei der Pathogenese der HK spielen. Mittlerweile existieren auch transgene Tiermodelle, welche das komplette HK-Gen tragen (Reddy et al., 1998; Hodgson et al., 1999). Diese Tiere entwickeln ebenfalls einen neurologischen Phänotypus ähnlich dem der HK. Interessanterweise bestehen im Gegensatz zum Exon-1-Modell nun auch neurodegenerative Veränderungen, welche wie bei der HK regional und selektiv verteilt sind. INEK sind ebenfalls vorwiegend, aber nicht ausschließlich in Striatum und Cortex nachweisbar. Die Häufigkeit der INEK ist allerdings deutlich geringer als beim Exon-1-Modell ausgeprägt. Teilweise sind sie in bereits degenerierten Neuronen auch nicht nachweisbar, weshalb man folgerte, daß das Ausmaß der Neurodegeneration nicht mit der Ausbildung von INEK korreliert. Zu den transgenen Tiermodellen ist nebenbefundlich zu bemerken, daß sie sowohl Merkmale der Exzitotoxizität (Bogdanov et al., 1998; Levine et al., 1999) als auch der mitochondrialen Dysfunktion (Tabrizi et al., 2000) aufweisen. Damit

teilen sie mit ihren toxischen `Vorgänger`- Modellen die entscheidenden pathogenetischen Merkmale der HK.

Die Entdeckung von INEK bei den transgenen Tiermodellen führte dazu, nach derartigen Veränderungen auch bei der HK zu fahnden. Bald darauf konnten auch bei HK-Patienten INEK nachgewiesen werden, welche ebenfalls aus Konglomeraten von Polyglutamatketten bestehen (DiFiglia et al., 1997). Erwähnenswert ist, daß das Vorhandensein von INEK bisher in neuropathologischen Untersuchungen nicht beschrieben worden ist. Die einzige Ausnahme bildet eine elektronenmikroskopische Untersuchung von Roizin et al., welche bereits 1979 bei HK-Patienten `nukleäre fibrilläre Strukturen` beschrieben haben. Neuere Ergebnisse aus post-mortem Untersuchungen von HK-Patienten zeigen, daß Ausmaß und Verteilung der INEK im Gegensatz zum Exon-1-Modell jedoch nicht mit dem Ausmaß und der Verteilung der selektiven Neurodegeneration korrelieren (Gutekunst et al., 1999; Kuemmerle et al., 1999). So finden sich INEK vorwiegend im Cortex und geringer ausgeprägt auch in striatalen Interneuronen, welche resistent gegen die Neurodegeneration sind. In den vulnerablen Projektionsneuronen sind sie kaum nachweisbar. Dies führte zu der Auffassung, daß die Ausbildung von INEK nicht ursächlich für die Neurodegeneration ist. Es wurde sogar ein neuroprotektiver Effekt für INEK postuliert.

Um der Frage nachzugehen, ob das Auftreten von INEK Ursache oder aber Folge des pathogenetischen Prozesses ist, wurden umfangreiche Zellkulturexperimente durchgeführt (Saudou et al., 1998). Hierbei konnte eindeutig nachgewiesen werden, daß die Ausbildung von INEK nicht notwendigerweise zum Zelltod führt. Im Gegenteil entfaltet mutiertes Huntingtin auch ohne Ausbildung von INEK neurotoxische Effekte und zwar umsomehr, je mehr die Ausbildung von INEK blockiert wird. Man schloß daraus, daß die neurotoxischen Vorgänge nicht auf die Ausbildung von INEK zurückzuführen sind. Die Ausbildung von INEK scheint eher Teil einer protektiven Strategie zu sein, um mögliche toxische Effekte der intranukleär vorhandenen Polyglutamate zu kompensieren, bevor es zum irreversiblen Zelltod kommt. Das Auftreten von INEK ist übrigens ein charakteristisches Merkmal aller Polyglutamatkrankheiten (Ross 1997; Davies et al., 1998) (vgl. Kap. 1.3.5.).

Wie aber kommt es zur Ausbildung von INEK ? Es konnte gezeigt werden, daß es sich bei den Konglomeraten von Polyglutamatketten innerhalb der INEK um die N-terminalen Anteile des normalerweise ausschließlich cytoplasmatisch lokalisierten Huntingtins handelt (Hodgson et al., 1999). Die Bildung von INEK setzt also zunächst die Spaltung des Huntingtins und anschließend die Translokation des N-terminalen Anteils vom Zytoplasma in den Zellkern

voraus (siehe nächstes Kapitel). Die C-terminalen Proteinfragmente verbleiben im Zytoplasma. Die N-terminalen Anteile gelangen via nukleäre Poren in den Zellkern und bilden dort zunächst Mikroaggregate, bevor sie zu Makroaggregaten (INEK) verschmelzen (Hodgson et al., 1999). Die Tatsache, daß Polyglutamatketten Aggregate ausbilden, liegt möglicherweise an ihrer bereits erwähnten Eigenschaft, im Falle einer Verlängerung eine Konformationsänderung zu erfahren (‘polar zipper’, ‘ β -Faltblatt’) (Perutz, 1994; Kap 1.3.6.). Die Schwelle für die spontane Ausbildung von unlöslichen fibrillären Aggregaten liegt in Zellkulturexperimenten bei einer Kettenlänge von etwa 40 Glutamaten (Scherzinger et al., 1997). Möglicherweise spielen bei der Aggregatbildung auch sogenannte *Transglutaminasen* (TGase) eine Rolle (Cooper et al., 1999). Transglutaminasen verknüpfen verlängerte Polyglutamate zu stabilen Polymeren von hohem Molekulargewicht. Es konnte gezeigt werden, daß die TGase-Aktivität bei HK-Patienten in den betroffenen Hirnregionen erhöht ist (Karpuj et al., 2002). Ein charakteristisches Merkmal dieser fibrillären Aggregate ist, daß sie von *Ubiquitin* flankiert werden (Davies et al., 1997; DiFiglia et al., 1997). Die Markierung von Proteinen mit Ubiquitin zeigt an, daß diese Proteine zur Proteolyse bestimmt sind. Vermutlich ist die Ubiquitinierung eine Reaktion auf die Aggregatbildung, die fibrillären Aggregate scheinen aber resistent gegen die Proteolyse zu sein (Gutekunst et al., 1999).

Neben den nukleären Aggregaten finden sich in post-mortem Untersuchungen auch cytoplasmatische Aggregate, welche in den Dendriten lokalisiert sind (DiFiglia et al., 1997; Gutekunst et al., 1999; Kümmerle et al., 1999). Diese werden auch als *Neuropile Aggregate* (NA) bezeichnet und enthalten ebenfalls N-terminale Huntingtin-Fragmente, welche von Ubiquitin flankiert werden. Sie sind wesentlich zahlreicher als INEK und finden sich bereits in präsymptomatischen Stadien. Sie sind vorwiegend cortical lokalisiert und kommen im Striatum kaum vor. Diese NA könnten eine Rolle bei den morphologischen Veränderungen der Dendriten spielen, wie sie aus histopathologischen Untersuchungen bekannt sind (Ferrante et al., 1991; Kap. 1.2.2.). Es ist denkbar, daß NA die Aufnahme oder Abgabe von Transmittern oder intrazelluläre Transportmechanismen stören, wobei die Huntingtin-interagierenden Proteine HAP 1 und HIP 1 eine Rolle spielen könnten (Hodgson et al., 1999). So konnte im transgenen Tiermodell für cytoplasmatisch lokalisierte Huntingtin-Fragmente eine Assoziation mit synaptischen Vesikeln gezeigt werden (Li et al., 2000). Die Existenz der NA macht deutlich, daß neben nukleären auch cytoplasmatische Prozesse in die Pathogenese der HK involviert sind (Kümmerle et al., 1999; Hackam et al., 1999).

1.3.8. Caspasen und Transkriptionsfaktoren

Wie im vorhergehenden Kapitel dargestellt, wird den intranukleär vorhandenen N-terminalen Huntingtinfragmenten eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der HK zugeschrieben (Wellington et al., 2000). Dies setzt zunächst die Spaltung des cytoplasmatisch lokalisierten Huntingtins und anschließend die Translokation des N-terminalen Anteils in den Zellkern voraus. Diese Abspaltung erfordert proteolytische Enzyme, sogenannte *Caspasen* (Ross 1997; Scherzinger et al., 1997; Wellington et al., 1998). Wie bereits an anderer Stelle erwähnt (S.39), spielen Caspasen eine entscheidende Rolle beim Prozeß der Apoptose. In vitro-Experimente konnten eine spezifische Affinität der Caspasen, insbesondere von Apopain, zu Huntingtin nachweisen. Dabei spaltet Apopain den N-terminalen Polyglutamatstrang vom Huntingtin ab (Goldberg et al., 1996). In transgenen Tiermodellen konnte kürzlich gezeigt werden, daß die Inhibition der Caspaseaktivität die Krankheitsprogression und die neurodegenerativen Prozesse verzögert bzw. reduziert (Ona et al., 1999; Wellington et al., 2000). Dies wird als Beleg für eine Beteiligung der Caspasen in der Pathogenese der HK angesehen. Die Proteinspaltung durch Caspasen scheint ein gemeinsames Merkmal aller Polyglutamatkrankheiten zu sein (Kap. 1.3.5) (Wellington et al., 1998).

Werden die intranukleären N-terminalen Huntingtin-Fragmente nicht oder nicht in ausreichendem Maße durch INEK `neutralisiert`, könnten sie über Interaktionen mit anderen Proteinen oder der DNA ihre toxische Wirkung entfalten (Saudou et al., 1998). Aus der Grundlagenforschung ist bekannt, daß polyglutamatreiche Proteine häufig in die Regulation der Transkription involviert sind (Gerber et al., 1994), was wegen der strukturellen Gegebenheiten auch für Huntingtin denkbar ist. Derartige Transkriptionsfaktoren binden entweder direkt mit der DNA oder mit weiteren Transkriptionsfaktoren, um schließlich die Transkription der DNA zu modulieren.

Im transgenen Tiermodell existieren Hinweise für eine Störung auf der Ebene der Transkription. So wiesen Cha et al. (1998) eine isolierte Reduktion der mRNA-Expression des metabotropen Glutamatrezeptors (mGluR) bei unveränderter Expression der übrigen Glutamatrezeptoren nach (zur Einteilung der Glutamatrezeptoren vgl. S.21). Da die Reduktion der mRNA-Expression bereits vor Auftreten eines klinischen Phänotyps sowie des Zelluntergangs besteht, vermuten die Autoren eine spezifische Störung auf der Ebene der Transkription. Auch bei der HK gibt es Hinweise auf eine gestörte Transkription von Rezeptor- Genen. So konnte in post-mortem Untersuchungen bereits vor dem Auftreten erster

neurodegenerativer Veränderungen eine Reduktion der mRNA- Expression von Dopamin D1- und D2- Rezeptoren nachgewiesen werden (Augood et al., 1997).

Aufgrund dieser Beobachtungen wurde in jüngerer Zeit die Rolle von Huntingtin für die Regulation der Transkription verstärkt experimentell untersucht. Es fanden sich zahlreiche Hinweise, daß mutiertes Huntingtin Interaktionen mit verschiedenen Transkriptionsfaktoren eingeht, was in der Folge die Transkription bestimmter Gene modifiziert (Untersuchungen an Zellkulturexperimenten und transgenen Tiermodellen: Boutell et al., 1999; Steffan et al., 2000; Holbert et al., 2001; Li et al., 2002; Kegel et al., 2002). Diese Experimente lassen zudem vermuten, daß von der modifizierten Transkription in erster Linie Gruppen von Genen betroffen sind, welche Neurotransmitter-Rezeptoren, intrazelluläre Signalsysteme sowie das Calcium-Homöostase-System codieren (Cha, 2000). Auch neurotrophe Faktoren werden vermindert exprimiert (Zuccato et al., 2001).

Zusammenfassend gibt es deutliche Hinweise darauf, daß intranukleär lokalisierte N-terminale Polyglutamatketten aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit zu Transkriptions-faktoren die Expression einer Gruppe von Genen, wie beispielsweise Neurotransmitter-Rezeptor-Gene, modifizieren. Hierdurch könnte die neuronale zelluläre Integrität empfindlich gestört werden, was in der Folge zu zellulärer Dysfunktion und schließlich zum Nervenzell-untergang führt (Cha, 2000). Das Muster der betroffenen Gene könnte zudem einen Beitrag zur regionalen und selektiven Verteilung der Neuropathologie leisten.

1.3.9. Zelluläre Dysfunktion

Die dargestellten Fakten und Hypothesen zur Pathogenese der HK lassen vermuten, daß zumindestens in Frühstadien der Erkrankung klinische Symptome nicht etwa durch die Neurodegeneration selbst, sondern durch eine Reihe cytoplasmatischer und nukleärer Funktionsstörungen verursacht werden, welche ihrerseits lange Zeit vor Eintreten der Neurodegeneration bestehen (Orr u. Zoghbi, 2000). Mit anderen Worten wird aufgrund der derzeitigen Vorstellung von der Ätiopathogenese der HK angenommen, daß der Degeneration der Neurone eine längere Phase der zellulären Dysfunktion vorausgeht. Gestützt wird diese Auffassung durch den späten Manifestationszeitpunkt sowie durch die Beobachtung, daß in Frühstadien der Erkrankung mitunter keine neurodegenerativen Veränderungen gefunden werden können (Grad 0 nach Vonsattel et al., 1985; vgl. Kap. 1.2.1). Zudem bestehen bei

asymptomatischen Genträgern bereits metabolische Veränderungen (Kap. 1.2.6.) sowie Reduktionen der Dopamin- und Glutamat- Rezeptoren (Kap. 1.2.4. und 5.).

Jüngst konnte bei transgenen Mäusen gezeigt werden, daß klinische Symptome, die Ausbildung von INEK und die reaktive Gliose potentiell reversibel sind und die Downregulation von Rezeptoren sowie die striatale Atrophie nicht mehr zunehmen, wenn die ursächliche Noxe, also das mutierte Huntingtin, ausgeschaltet wird (Yamamoto et al., 2000) (Anm.: es wurde hier ein spezielles Gensystem verwendet, bei dem die Proteinexpression ein- und ausgeschaltet werden kann). Die Reversibilität der genannten Merkmale ist bei einer neurodegenerativen Erkrankung wie der HK ein überraschender Befund. Sie beweist jedoch, daß der Neurodegeneration eine mehr oder weniger lange Phase der Zelldysfunktion vorausgeht. Die Tatsache einer Zelldysfunktion vor Eintreten der Neurodegeneration stellt eine erfolgversprechende Basis für die Wirksamkeit zukünftiger neuroprotektiver Therapien dar.

1.4. MÖGLICHE NEUROPROTEKTIVE THERAPIESTRATEGIEN

Ziel neuroprotektiver Therapien ist die Verzögerung von Manifestation und Progression im Krankheitsverlauf. Bisher sind für die HK nur rein symptomatische Therapien verfügbar (S.9). Ausgehend von den dargestellten ätiopathogenetischen Überlegungen (Kap. 1.2. und 1.3.) lassen sich eine Reihe möglicher neuroprotektiver Strategien ableiten. Nur einige Substanzen wurden bisher klinisch getestet. Die Mehrzahl der Substanzen wird derzeit an toxischen oder genetischen Tiermodellen untersucht.

Man geht heute übereinstimmend davon aus, daß Exzitotoxizität, ein gestörter Energiestoffwechsel sowie oxidativer Streß diejenigen Prozesse sind, welche zusammen die Neurodegeneration verursachen (vgl. Kap. 1.2.5. und 1.2.6.). Das hauptsächliche Interesse hat sich zunächst auf den Glutamat- bzw. NMDA-Antagonismus konzentriert. Von dem Glutamat-Antagonismus erwartet man sich neben einem möglichen protektiven Effekt (Blockade der glutamatergen cortico-striatalen Bahn) auch einen symptomatischen Effekt auf die Chorea (über die Blockade der hyperaktiven glutamatergen thalamo-corticalen Bahn, vgl. Abb. 3a) (Shoulson, 1992). In zahlreichen Untersuchungen an toxischen Tiermodellen (Beal, 1995, Mary et al., 1995) konnte ein protektiver Effekt (Verzögerung der Manifestation, längere Überlebensdauer) sowie ein symptomatischer Effekt (Verbesserung klinischer

Parameter) belegt werden. Aufgrund ihrer Nebenwirkungen auf Gedächtnis und Verhalten sind direkte NMDA-Rezeptor-Blocker für die Therapie chronischer Erkrankungen ungeeignet (Beal, 1995). Substanzen, welche die Glutamatfreisetzung präsynaptisch reduzieren (z.B. Riluzol und Lamotrigin) bzw. den rezeptoreigenen Ionenkanal blockieren (z.B. Remacemid) sind nebenwirkungsärmer und besser verträglich. Rosas et al. (1999) untersuchten in einer offenen Studie an 8 Patienten 6 Wochen lang den therapeutischen Effekt von *Riluzol*. Die Chorea besserte sich um 35%, desweiteren gab es einen Trend zur Reduktion der initial erhöhten Laktat-Konzentrationen in den Basalganglien. In einer weiteren offenen Riluzol-Studie an 9 Patienten über 12 Monate (Seppi et al., 2001) konnte nach 3 Monaten ein signifikanter Effekt auf einige klinische Parameter beobachtet werden, welcher nach 12 Monaten nicht mehr nachweisbar war. Die Autoren vermuten einen vorübergehenden symptomatischen anti-choreatischen Effekt und fordern zur Klärung eines protektiven Effektes die Durchführung doppelblinder, Placebo-kontrollierter Studien. Eine weitere Substanz, welche die Glutamatfreisetzung präsynaptisch hemmt ist *Lamotrigin*. In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie an 64 Patienten in einem frühen Krankheitsstadium konnten Kremer et al. (1999) über 30 Monate keine Verzögerung der klinischen Progression, gemessen an den funktionellen Fähigkeiten, belegen. Allerdings gibt es Hinweise auf einen anti-choreatischen, symptomatischen Effekt von Lamotrigin. Die Autoren stellen einige methodische Überlegungen an und fordern für künftige Studien neben einer ausreichenden Teststärke (Fallzahl, Studiendauer) als primären Zielparameter Stoffwechseluntersuchungen (mittels PET), da diese im Vergleich zu klinischen Parametern sensibler sind, um therapeutische Effekte zu objektivieren. Die ebenfalls antiglutamaterge Substanz *Remacemid* wurde von der Huntington Study Group (2001) untersucht. In der doppelblinden, Placebo-kontrollierten Multicenterstudie (347 Patienten in frühen Krankheitsstadien) zeigte sich über 30 Monate kein signifikanter Effekt auf die Krankheitsprogression, gemessen an den funktionellen Fähigkeiten.

Weiteres therapeutisches Interesse gilt der Korrektur des gestörten Energiestoffwechsels bzw. einer verbesserten Energiebereitstellung. Wie in Kap. 1.2.6. dargestellt, geht man bei der HK davon aus, daß exzitotoxische Mechanismen im Zusammenspiel mit einem gestörten mitochondrialen Energiestoffwechsel zu oxidativem Streß und letztendlich zur Neurodegeneration führen.

Besonders intensiv untersucht wurde *Coenzym Q10* (CoQ10 oder Ubichinon). Es verbessert als ein essentieller Elektronenüberträger der mitochondrialen Atmungskette die

mitochondriale Funktion (S.27). Zudem besitzt CoQ10 antioxidative Eigenschaften. CoQ10 entfaltet sowohl im toxischen 3-NP-Modell (Koroshetz, 1997) als auch im transgenen Tiermodell (Ferrante et al., 2002) neuroprotektive Effekte. Bei HK-Patienten konnte eine signifikante Reduktion der cortical erhöhten Laktat-Konzentrationen erreicht werden (Koroshetz, 1997). In einer doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Multicenterstudie (347 Patienten in frühen Krankheitsstadien) konnte die Huntington Study Group (2001) über 30 Monate jedoch keine signifikante Verzögerung der Progression, gemessen an den funktionellen Fähigkeiten, belegen. Für *Idebenon*, welches ebenfalls die Funktion der mitochondrialen Atmungskette verbessert und zudem antioxidative Eigenschaften besitzt, konnte kein Effekt auf die klinische Progression belegt werden (Ranen et al., 1996). Ebenso lies sich für *d-alpha-Tocopherol*, ein Antioxidans, kein protektiver Effekt nachweisen (Peysers et al., 1995). Jedoch zeigte sich in einer post-hoc-Analyse ein signifikanter selektiver therapeutischer Effekt bei Patienten in frühen Krankheitsstadien. Für *Kreatin*, welches den mitochondrialen Stoffwechsel stabilisiert, und *Dichloroacetat*, welches die cerebrale Laktat-Konzentration senkt, konnten im transgenen Tiermodell neuroprotektive Effekte belegt werden, klinische Studien stehen aus (Andreassen et al., 2001a und b).

Die Entdeckung des HK-Gens und die Erkenntnis einer Protein- vermittelten Pathogenese machen Therapieansätze auf der Proteinebene denkbar. Wie erwähnt, konnten in in-vitro-Experimenten zahlreiche Interaktionen von Huntingtin mit verschiedenen Proteinpartnern belegt werden (HAP 1, HIP 1, GAPDH) (Kap. 1.3.6.). Inwieweit diese Interaktionen bzw. deren Blockierung für die Pathogenese der HK aber tatsächlich relevant sind, ist unklar. Evidenz für eine essentielle pathogenetische Bedeutung gibt es allerdings für die sogenannten Caspasen (Kap. 1.3.8.). *Caspasen* und insbesondere deren Hauptvertreter Apopain gehen ebenfalls eine Interaktion mit Huntingtin ein und spalten dieses spezifisch (S.39). Den N-terminalen polyglutamatreichen Spaltprodukten wird eine Schlüsselrolle im ätiopathogenetischen Prozeß zugeschrieben (Kap. 1.3.7. und 1.3.8.). Die Inhibition der Caspase-Aktivität kann sowohl im transgenen als auch toxischen Tiermodell die klinische Progression und die neurodegenerativen Prozesse reduzieren (Ona et al., 1999; Wellington et al., 2000; Andreassen et al., 2000). Die Inhibition von Caspasen stellt einen vielversprechenden und spezifischen therapeutischen Zugang zur Reduktion apoptotischer Prozesse dar, Therapiestudien an HK-Patienten stehen bisher aus.

Weitere potentielle therapeutische Ansätze wären die Blockade der Translokation der N-terminalen Huntingtin-Fragmente nach intranukleär (Kap. 1.3.7.) bzw. die Inhibition der

Interaktion von intranukleärem Huntingtin mit *Transkriptionsfaktoren* (Kap. 1.3.8.). Derartige therapeutische Überlegungen sind zur Zeit aber rein spekulativ, die zugrundeliegenden Mechanismen müssen genauer evaluiert werden (Cha, 2000). Einige Autoren schlagen vor, die Aggregatbildung der Huntingtin-Fragmente (INEK) zu unterbinden (Karpuj et al., 2002). Ein möglicher Ansatz wäre die Inhibition der sogenannten *Transglutaminasen* (S.42), therapeutische Versuche am Tiermodell sind geplant. In Anbetracht einer mutmaßlich protektiven Funktion der INEK scheint dies aber nicht vielversprechend zu sein.

Eine weitere denkbare, aber unspezifische therapeutische Strategie wäre, neuroregenerative Mechanismen zu verstärken. Es ist bekannt, daß eine Reihe von *Nervenwachstumsfaktoren* für die Entwicklung und das Überleben von Nervenzellen essentiell sind. Im exzitotoxischen Tiermodell der HK verbessert die intrastriatale Applikation von Nervenwachstumsfaktoren (insbesondere BDNF: brain-derived Neurotrophic Factor) das Überleben von striatalen Projektionsneuronen (Perez-Navarro et al., 2000). BDNF wird normalerweise von corticalen Neuronen produziert und ist ein notwendiger neurotropher Faktor fürs Überleben striataler Neurone. Kürzlich konnte gezeigt werden, daß mutiertes Huntingtin die Transkription des BDNF- Gens reduziert (Zuccato et al., 2001). Dies könnte eine verminderte neurotrophe Unterstützung striataler Neurone zur Folge haben, welche dann anfälliger für zytotoxische Prozesse wären. Auch in post-mortem Untersuchungen ist die BDNF- Konzentration selektiv im Striatum reduziert (Ferrer et al., 2000). Die Applikation von BDNF stellt also einen vielversprechenden therapeutischen Zugang dar, welcher weit spezifischer sein könnte, als initial angenommen.

Die bisher genannten therapeutischen Erwägungen greifen allesamt relativ spät in die pathogenetische Kaskade ein. Ein früher und sozusagen `idealer` Zugang wäre, bereits die CAG-Expansion auf der DNA-Ebene zu stoppen. Wie erwähnt tritt vor allem während der männlichen Gametogenese eine CAG- Instabilität auf, welche häufig eine Verlängerung des CAG-Reapeat zur Folge hat (S.31f). Darüber hinaus wird auch eine somatische CAG-Instabilität beschrieben (S.34f). Mittlerweile konnte gezeigt werden, daß die CAG-Expansion während der Reparatur von DNA-Faserbrüchen auftritt, was ein defektes DNA-Reparatursystem nahelegt (McMurray, 2001). Hier ergeben sich theoretisch therapeutische Ansätze, die pathogenen Vorgänge müssen jedoch noch wesentlich besser verstanden werden. Ein weiterer `idealer` therapeutischer Zugang wäre die Unterdrückung der Huntingtin-Expression vom mutierten Allel (IT 15). Durch Verwendung eines speziellen Gensystems, bei dem die Proteinexpression ein- und ausgeschaltet werden kann, konnte kürzlich am

transgenen Tiermodell gezeigt werden, daß die Blockade der Huntingtin- Expression eine sehr effektive therapeutische Strategie darstellt (Yamamoto et al., 2000). In Zellkulturexperimenten läßt sich die Huntingtin-Expression unter Verwendung von Oligonukleotiden um etwa 50% reduzieren, wobei unklar ist, ob dies ausreicht, um langfristig einen Nervenzelluntergang zu verhindern (McMurray, 2001). Weiterhin scheint es erforderlich, selektiv die Expression lediglich des mutierten Genes zu blockieren, um die Funktion des normalen Huntingtins aufrecht zu erhalten (Kap. 1.3.4.). Da sich das normale und mutierte HK-Allel außerhalb ihrer CAG- Verlängerung strukturell nicht unterscheiden, dürfte es schwierig sein, einen selektiven therapeutischen Angriffspunkt zu finden. Diese sogenannte `Anti-Gen`- Therapie steckt in ihren Anfängen, weshalb abzuwarten bleibt, ob sie irgendwann am Menschen anwendbar sein wird.

Einen weiteren Ansatz stellt die Transplantation von embryonalen striatalen Neuroblasten dar, welche mit speziellen Injektionstechniken ins Striatum eingebracht werden können. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, daß die fetalen Zellen zu differenzierten Neuronen ausreifen und afferente und efferente synaptische Bindungen eingehen (Dunnett et al., 2000). Die Tiere wurden zudem mit Caspase-Inhibitoren behandelt und zeigten anschließend eine Verbesserung ihrer motorischen Funktionen. Die Grundlagen und Voraussetzungen für eine Transplantation beim Menschen wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen definiert (NECTAR: Peschanski et al., 1995; CAPIT-HD: Quinn et al., 1996). Kürzlich wurden erste Ergebnisse einer fetalen Transplantation bei 5 HK-Patienten von der Arbeitsgruppe um Peschanski veröffentlicht (Bachoud-Levi et al., 2000). Bei 3 der 5 Patienten konnte nach 1 Jahr eine Konsolidierung bzw. Verbesserung der motorischen und kognitiven Funktionen, der Alltagsfähigkeit und der striatalen Stoffwechselaktivität im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe beobachtet werden. Diese Ergebnisse sind sicherlich ermutigend, derzeit fehlen jedoch Erkenntnisse über Langzeiteffekte. Möglicherweise stellt die Transplantation fetaler striataler Neuroblasten für eine Subgruppe von Patienten (junges Alter und klinisch schwerwiegender Verlauf) zukünftig eine sinnvolle Behandlungsstrategie dar.

2. ZIELSETZUNG, PATIENTENGUT UND METHODEN

2.1. ZIELSETZUNG

Ziel dieser epidemiologischen Studie war es, Daten zur Prävalenz, zum Krankheitsverlauf und zur klinischen Symptomatik der Huntington'schen Krankheit zu gewinnen. Desweiteren interessierten Aspekte der medizinischen Versorgung sowie der beruflichen und familiären Situation der Erkrankten. Zu diesem Zweck sollte ein möglichst großes Patientenkollektiv im süddeutschen Raum erfaßt werden.

Durch unsere zahlreichen Kontakte zu Erkrankten, Angehörigen, Selbsthilfegruppen und zu der Ärzteschaft hoffen wir, einen wechselseitigen Dialog angeregt zu haben, welcher für Patienten und deren Familien einen Informationsgewinn darstellt und in der Ärzteschaft das Bewußtsein für die spezifischen Probleme der Huntington-Patienten und ihrer Familien schärft.

2.2. PATIENTENGUT UND METHODEN

Im Rahmen dieser epidemiologischen Studie (siehe Vorbemerkung) konnten zwischen 1984 und 1993 139 Patienten aus 130 Familien rekrutiert werden. Dazu wurden im Raum Bayern niedergelassene Neurologen und Psychiater, neurologische und psychiatrische Kliniken einschließlich zahlreicher Bezirkskrankenhäuser, sowie die Selbsthilfegruppen der Deutschen Huntington Hilfe (DHH) konsultiert, um Betroffene möglichst flächendeckend ausfindig zu machen. Um auf ein größeres Patientenkollektiv zurückgreifen zu können, wurden seit 1993 die Recherchen auf benachbarte Regionen in Baden-Württemberg ausgedehnt, namentlich auf die Selbsthilfegruppen in Ulm und Stuttgart. Somit handelt es sich nun um eine Studie im süddeutschen Raum.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertationsarbeit konnten 41 Patienten aus 38 Familien neu in die Studie eingeschlossen werden. Somit liegen nun die epidemiologischen Daten von 180 Patienten vor. Die Kontakte wurden über die Neurologische Klinik der Technischen Universität München (12 Patienten), die Bezirkskrankenhäuser München-Haar (2 Patienten) und Taufkirchen a.d. Vils (8 Patienten) und über die Selbsthilfegruppen (DHH) in München, Ulm und Stuttgart (19 Patienten) hergestellt.

Alle Patienten wurden zu einem zufälligen Zeitpunkt ihrer Erkrankung kontaktiert. Somit handelt es sich um eine Querschnittstudie mit retrospektiver Datenerhebung. Bei allen eingeschlossenen Patienten war die Diagnose "Huntington'sche Krankheit" gesichert. Es wurden auch einige bereits verstorbene Patienten in das Patientenkollektiv aufgenommen, wobei gewährleistet sein mußte, daß ausreichend genaue anamnestische und klinische Daten verfügbar waren.

Mit den Patienten und wenn möglich mit deren Angehörigen sowie unter Zuhilfenahme eventuell vorliegender Krankenakten wurde eine krankheitsspezifische Anamnese erhoben und ein zweiteiliger Erhebungsbogen ausgefüllt. Der erste, patientenorientierte Teil dient der Dokumentation anamnestischer und klinischer Daten des Patienten (siehe Anhang). Der zweite, familienorientierte Teil dient der Dokumentation des Stammbaumes und der Familienanamnese. Auf diese Weise existieren zwei verschiedene Studienpopulationen, namentlich das Patienten- und das Familienkollektiv. Das *Patientenkollektiv* (siehe Tab. 6) bietet den Vorteil exakter anamnestischer und klinischer Daten.

Tabelle 6: Übersicht über erfaßtes **Patientenkollektiv**

	Männer	Frauen	Zusammen
Neu erfaßt	22 *)	19 *)	41 **)
Gesamt erfaßt	85	95	180 ***)

*) Diese Gruppen enthalten je ein monozygoten Zwillingenpaar

)/ *) Zum Zeitpunkt der Erfassung waren 2 bzw. 22 Patienten verstorben

Das *Familienkollektiv* (siehe Tab. 7 a und b) zeichnet sich durch eine große Fallzahl und das Vorhandensein alter, sogenannter 'abgeschlossener' Geburtsjahrgänge aus. Überschneidungen von Familien (vorallem in früheren Generationen) sind uns zwar nicht bekannt geworden, sind aber auch nicht auszuschließen.

Die im Zusammenhang mit dem Familienkollektiv verwendeten Begriffe *sicher*, *wahrscheinlich*, *möglicherweise* bzw. *nicht erkrankt* sind im Anhang definiert. Die im Rahmen der Familienerfassung bekannt gewordenen sicher (n=555) oder wahrscheinlich (n=136) erkrankten Personen werden im Folgenden als *erkrankt* bezeichnet. So wurden also insgesamt *691 erkrankte Personen* aus 168 Familien erfaßt, wovon *180 Patienten* Eingang in das Patientenkollektiv fanden.

Tabelle 7a: Übersicht über neu erfaßtes **Familienkollektiv**

Anzahl der neu erfaßten Patienten / Familien	41 / 38			
Anzahl der Generationen	2 – 6			
Zeitlich erfaßt seit	1813			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Erfaßte Familienmitglieder	267	253	47	567
<i>Sicher</i> erkrankte Personen *) / Patienten	50 / 22	49 / 19	-	99 / 41
<i>Wahrscheinlich</i> erkrankte Personen	11	17	-	28
<i>Möglicherweise</i> erkrankte Personen	15	9	2	26
<i>Nicht</i> erkrankte Personen	164	149	36	349
davon Risikopersonen	57	49	-	106
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	27	29	9	65

*) einschließlich asymptomatischer Genträger (Gentest positiv, n=3)

Tabelle 7b: Übersicht über gesamt erfaßtes **Familienkollektiv**

Anzahl der erfaßten Patienten / Familien	180 / 168			
Anzahl der Generationen	2 – 7			
Zeitlich erfaßt seit	1800			
	Männer	Frauen	Geschlecht unbekannt	zusammen
Erfaßte Familienmitglieder	2103	1952	182	4237
<i>Sicher</i> erkrankte Personen / Patienten	260 / 85	295 / 95	-	555 / 180
<i>Wahrscheinlich</i> erkrankte Personen	73	63	-	136
<i>Möglicherweise</i> erkrankte Personen	49	47	3	99
<i>Nicht</i> erkrankte Personen *)	1488	1318	106	2912
Personen mit unklarem Gesundheitszustand	233	229	73	535

*) hierunter befinden sich die Risikopersonen

An *Statistischen Methoden* wurde neben der Mittelwertberechnung (m) und der Standardabweichung (S) der Student-t-Test sowie der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman verwendet. Sämtliche Berechnungen wurden mit Microsoft Excel 97 durchgeführt. Der *Student-t-Test* wurde verwendet, um zu untersuchen, ob ein beobachteter Effekt zufallsabhängig ist (Nullhypothese) oder tatsächlich existiert (Alternativhypothese). Wir verwendeten den zweiseitigen t-Test für unverbundene Stichproben (Harms, 1992, S.194-

204). Ein p-Wert kleiner 0,050 (Irrtumswahrscheinlichkeit 5%) wird als 'statistisch signifikant' bezeichnet, d.h. die Nullhypothese wird verworfen.

Der *Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizienten* r wurde angewandt, um zu beurteilen, wie eng die Beziehung zwischen zwei Größen x und y ist. Die Bestimmung erfolgt durch Bildung der Rangdifferenzen der einzelnen Wertepaare (x_i, y_i) (Harms, 1992, S.128-33). Quadriert man den Korrelationskoeffizienten r , erhält man das Bestimmtheitsmaß r^2 bzw. R . Das *Bestimmtheitsmaß* R gibt an, welcher Anteil der Variabilität der Größe x durch Korrelation mit der Größe y bestimmt wird.

Zudem wurde die *computergestützte Regressionsanalyse* verwendet, um den Zusammenhang zweier Größen x und y durch eine mathematische Funktion (linear, potentiell, exponentiell, logarithmisch) auszudrücken. Die Bestimmung der Regressionsfunktion erfolgt nach der Methode der kleinsten Abweichungsquadrate (Harms, 1992, S.136-41).

Bei einigen Fragestellungen dieser seit 1984 laufenden Studie sind lediglich Anzahl (n) und Mittelwert (m) bekannt, was dazu führt, daß eine weitergehende statistische Auswertung (Standardabweichung, t-Test) in diesen Fällen nicht vorgenommen werden kann. Hier fanden lediglich die seit Müller (1996) aufgenommenen Patienten Eingang in die statistische Auswertung. An entsprechender Stelle wird darauf hingewiesen. Einige Fragestellungen wurden in der vorliegenden Dissertationsarbeit erstmalig untersucht. Diese beziehen sich naturgemäß lediglich auf die neu aufgenommenen Patienten. Entsprechende Daten (bzw. Tabellen und Abbildungen) sind mit folgendem Zusatz gekennzeichnet:

/# : bezieht sich auf die in der vorliegenden Arbeit neu aufgenommenen Patienten ($n=41$)

/## : bezieht sich auf die seit Müller (1996) aufgenommenen Patienten ($n=70$)

3. ERGEBNISSE

3.1. WOHNORTE, HERKUNFT UND PRÄVALENZ

Wir erfaßten Wohnorte und Herkunft der 168 bekannt gewordenen Familien (Tab. 8 und 9). Fand ein Wohnortwechsel eines Patienten, seiner Eltern oder Großeltern – also innerhalb der letzten 3 Generationen – über das Bundesland bzw. die Landesgrenzen hinaus statt, wurden Wohnort und Herkunft als nicht identisch und damit als Ausdruck der Migration gewertet.

Tabelle 8: Wohnorte der erfaßten Familien (n=168)

Wohnorte nach Bundesländern und Regierungsbezirken	Anzahl der Familien	Wohnorte nach Bundesländern und Regierungsbezirken	Anzahl der Familien
Bayern	142	Baden-Württemberg	21
Mittelfranken	15	Stuttgart	9
Oberfranken	4	Tübingen	8
Unterfranken	3	Karlsruhe	4
Oberpfalz	10	Freiburg	-
Niederbayern	28	übrige Bundesländer *)	3
Großraum München	39		
restl. Oberbayern	26	Deutschland gesamt	166
Schwaben	17	Ausland **)	2

*) je 1x Hessen, Thüringen, Nordrhein-Westfalen

**) je 1x Österreich, Schweiz

Tabelle 9: Herkunft der in Deutschland lebenden Familien (n=166)

Herkunft	Anzahl	Herkunft	Anzahl
Deutschland, davon	136	Ausland	30
Bayern	91	davon Osteuropa	23
Baden-Württemberg	15		
übrige Bundesländer	30		

Von 166 in Deutschland lebenden Familien stammen 136 aus Deutschland (82%), 30 Familien hatten ursprünglich ihre Heimat im Ausland (18%). Von 142 in Bayern lebenden Familien stammen 91 aus Bayern (64%), entsprechendes gilt für 15 von 21 Familien aus Baden-Württemberg (71%). Für den Großraum München gilt, daß von 39 hier wohnhaften Familien lediglich 10 aus dieser Region stammen (26%).

Die für eine Schätzung der Prävalenz der HK notwendigen Patientenzahlen werden in Tab. 10 ermittelt. Die Prävalenz beschreibt die Häufigkeit der HK in einer bestimmten Population zu einem bestimmten Zeitpunkt. Aufgrund unserer Vorgehensweise (Rekrutierung der Patienten durch Kontaktaufnahme mit niedergelassenen Ärzten, Akutkliniken, Bezirkskrankenhäusern und Selbsthilfegruppen) können wir den Anspruch einer annähernd flächendeckenden Erfassung nur für das Bundesland Bayern erheben (Maue, 1987, S.26; Gries, 1987, S.28; Kauf, 1989, S.28; Knöbel, 1995, S.35; Müller, 1996, S.16). Auf diese Weise konnten aus dem Patientenkollektiv für das Bundesland Bayern 153 Patienten (aus 142 Familien) berücksichtigt werden. Davon waren zum Zeitpunkt der Erfassung bereits 21 Patienten verstorben, weshalb für die Schätzung der Prävalenz in Bayern 132 lebende HK-Patienten verbleiben (Erfassungszeitraum 1984-1996). Die im Rahmen der Familienerfassung zusätzlich bekannt gewordenen lebenden erkrankten Personen konnten nicht berücksichtigt werden, da aus Datenschutzgründen keine Angaben darüber erhoben wurden, ob sie in Bayern leben oder nicht.

Tabelle 10: Ermittlung der für die Prävalenzschätzung relevanten Patientenzahlen

erfaßte Patienten	180
davon in Bayern wohnhaft	153
davon bereits Verstorben	21
erfaßte lebende Patienten in Bayern (Zeitraum 1984 – 96)	132

Nach unseren Erfahrungen war etwa die Hälfte der kontaktierten Patienten entweder nicht bereit, an der Studie teilzunehmen oder konnte wegen mangelhafter Daten nicht in die Studie aufgenommen werden (Gries, 1987, S.71; Müller, 1996, S.18). Dies erhöht die Zahl der mutmaßlich Erkrankten auf 264. Zudem werden nach eigenen Schätzungen etwa ein Drittel der Erkrankten nie in den von uns aufgesuchten Institutionen vorstellig, was besonders in ländlichen Gebieten der Fall sein dürfte (Müller, 1996, S.52). Dies erhöht die mutmaßliche Zahl der in Bayern lebenden HK-Patienten auf 396.

Zum Jahresende 1984 (Beginn der Erhebung) wies Bayern 10,95 Mio. Einwohner auf, zum Jahresende 1996 (Abschluß der Erhebung) 11,99 Mio. Einwohner (lt. Auskunft des Bayer. Landesamt für Statistik). Die mittlere Einwohnerzahl in diesem Zeitraum beträgt also etwa 11,5 Millionen. Somit ergibt sich für Bayern eine geschätzte Prävalenz der HK von 34 : 1 Mio. Einwohner. Da unser Beobachtungszeitraum (1984 - 1996) etwa 13 Jahre beträgt, liegt dieser Schätzung weiterhin die Annahme identischer Inzidenz- und Mortalitätszahlen zugrunde.

Eine weitere Möglichkeit zur Schätzung der Prävalenz ergibt sich aus der Mortalitätsstatistik. Die statistischen Landesämter erfassen bei jedem Verstorbenen die primäre Todesursache (Tab. 11). Begleiterkrankungen werden nicht aufgeführt. Verstirbt ein HK-Patient beispielsweise an einer Herzerkrankung oder durch Suizid, wird die HK in der Mortalitätsstatistik nicht berücksichtigt.

Tabelle 11: HK als primäre Todesursache in Bayern zwischen 1986 - 1996 *)

Jahr	1986	-87	-88	-89	-90	-91	-92	-93	-94	-95	-96	Summe
Verstorbene	14	18	26	15	13	24	20	16	18	22	21	207

*) lt. Auskunft des Bayr. Landesamt für Statistik; Zahlen von 1984 und 1985 sind nicht verfügbar.

Setzt man wiederum identische Inzidenz- und Mortalitätszahlen voraus, so läßt sich die Prävalenz durch Multiplikation der jährlichen Mortalitätszahlen (sprich: Inzidenz-) mit der Laufzeitdauer abschätzen. Laut Auskunft des Bayerischen Landesamtes für Statistik starben im Zeitraum 1986 - 1996 207 Patienten an den Folgen einer HK (Tab. 11), im Jahresmittel sind dies 18,8 Patienten. Hierbei sind allerdings HK-Patienten, welche durch HK-unabhängige Todesursachen verstarben, nicht berücksichtigt. Korrigiert man die Mortalitätszahlen um diesen Anteil, welcher mit etwa 40% angegeben wird (Lanska et al., 1988a; vgl. Tab. 2), erhält man für Bayern orientierend 31 verstorbene HK-Patienten pro Jahr. Multipliziert mit der mittleren Laufzeitdauer von etwa 17 Jahren (vgl. Kap. 4.3.3.) ergibt sich für Bayern im untersuchten Zeitraum eine mittlere jährliche Prävalenz von 527 HK-Patienten. Die mittlere Einwohnerzahl Bayerns in diesem Zeitraum beträgt etwa 11,5 Mio, womit sich eine geschätzte Prävalenzrate von 46 : 1 Mio. Einwohner (pro Jahr) ergibt.

3.2. GENEALOGISCHE ASPEKTE

3.2.1. Generatives Verhalten (Fertilität)

Der Begriff Fertilität wird hier wertfrei benutzt und meint die Anzahl der lebendgeborenen Kinder und nicht etwa die Zeugungsfähigkeit. Um die Fertilität bzw. das generative Verhalten der Erkrankten zu untersuchen und um Vergleiche mit gesunden Angehörigen durchzuführen, griffen wir auf das größere Familienkollektiv zurück. Es wurden nur Daten berücksichtigt, deren Vollständigkeit sicher gewährleistet war. Als gesunde Familienmitglieder werden nicht erkrankte Geschwister, Cousins und Cousins von Erkrankten aufgeführt, d.h. Familien-

mitglieder derselben Generation. Wendt u. Drohm (1972, S. 51) forderten, zur Bestimmung der Fertilitätsrate lediglich die bezüglich der Kinderplanung `abgeschlossenen` Jahrgänge heranzuziehen, weshalb in den vorangegangenen Arbeiten dieser Studie isoliert die Geburtsjahrgänge 1880-1919 untersucht wurden. Da unsere Daten aber retrospektiv erhoben wurden, steigt mit der Anzahl der erkrankten Nachfahren auch die Wahrscheinlichkeit, Erkrankte in weit zurückliegenden Generationen zu erfassen, während umgekehrt kinderarme oder -lose Personen weniger wahrscheinlich oder nicht erfaßt werden. Das retrospektive Vorgehen führt aus methodischen Gründen also zu einer Überschätzung der Fertilität der Erkrankten. Deshalb wurden seit Knöbel (1995) auch die jüngeren Jahrgänge einbezogen, wobei hier nur Personen erfaßt wurden, deren endgültige Kinderzahl sich mit großer Wahrscheinlichkeit nicht mehr ändern wird (d.h. sie waren mindestens 50 Jahre alt oder in ihrer Krankheit weit fortgeschritten oder bereits verstorben). Wir gehen davon aus, daß unter Einbeziehung der jüngeren Jahrgänge (unter Einhaltung der genannten Kriterien) genauere Aussagen zur Fertilität möglich sind als durch die alleinige Betrachtung der abgeschlossenen Jahrgänge.

Die folgende Tabelle zeigt sowohl für die abgeschlossenen Jahrgänge als auch für alle Jahrgänge die durchschnittliche Anzahl der Kinder (Fertilität) der erkrankten sowie der gesunden Familienmitglieder und setzt sie miteinander ins Verhältnis (*relative* Fertilität). Deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen nicht (Daten nicht gezeigt). Man erkennt, daß die Erkrankten durchschnittlich mehr Kinder haben als ihre gesunden Familienmitglieder, wobei die *relative* Fertilität zwischen erkrankten und gesunden Mitgliedern in den Jahrgängen 1880-1919 1,9 beträgt. Legt man alle Jahrgänge zugrunde und schließt damit die jüngeren Jahrgänge ein, erniedrigt sich die relative Fertilität auf 1,2. Vergleicht man die Fertilität der Erkrankten der abgeschlossenen Jahrgänge (3,1) mit derjenigen aller Jahrgänge (2,6), so ist eine Abnahme der Kinderzahl erkennbar. Dies dürfte zum Teil Folge der erwähnten methodischen Probleme sein, könnte aber andererseits auch einen Trend hin zur Abnahme der Fertilität bei den jüngeren Jahrgängen andeuten.

Tabelle 12: Anzahl der Kinder von erkrankten bzw. gesunden Familienmitgliedern *)

Anzahl der Kinder	erkrankte Mitglieder	gesunde Mitglieder	relative Fertilität
Jahrgänge 1880-1919	3,1 (n = 176)	1,6 (n = 95)	1,9
Alle Jahrgänge seit 1880 **)	2,6 (n = 200)	2,2 (n = 121)	1,2

*) kinderlose Personen sind hier nicht berücksichtigt

***) Daten hierzu erst seit Knöbel (1995) erfaßt.

Korrigiert man die Fertilität um die Zahl der kinderlosen Fälle, so reduziert sich die Fertilitätsrate für die Erkrankten aller Jahrgänge von 2,6 auf 2,1 (249 Erkrankte haben 518 Kinder; 49 erkrankte Personen blieben kinderlos (19,7%)). Für die gesunden Familienmitglieder ist die Anzahl der Kinderlosen nicht bekannt.

3.2.2. Vererbungsmodus und Neumutationen

Die Begriffe *Paternalität* (PAT), *Maternalität* (MAT) und *leere* bzw. *unklare* Familienanamnese wurden im Anhang definiert und bezeichnen die elterliche Genherkunft bzw. den Vererbungsmodus. Daten bezüglich des Vererbungsmodus liegen erst seit der Arbeit von Müller vor (n=70 /###). In diesem Patientenkollektiv besteht die in Abb. 5 gezeigte Verteilung. Die Zuordnung zu PAT bzw. MAT geschah in 7 bzw. 3 Fällen durch die Attribute *wahrscheinlich* oder *möglicherweise* erkrankt. Man erkennt, daß PAT und MAT mit 46 bzw. 47% annähernd gleich häufig anzutreffen sind. In einem Fall waren keine Angaben erhältlich, weshalb die FA hier als unklar bezeichnet wird. Bei 4 Patienten (6%) ist die FA leer, der Genomtest war bei allen positiv. In diesen Fällen ist die Möglichkeit einer Neumutation zu diskutieren. In Tab. 13 sind MA sowie die Ergebnisse des Gentestes dieser Patienten aufgelistet.

Abbildung 5: Verteilung der Vererbungsmodi (n=70) /###

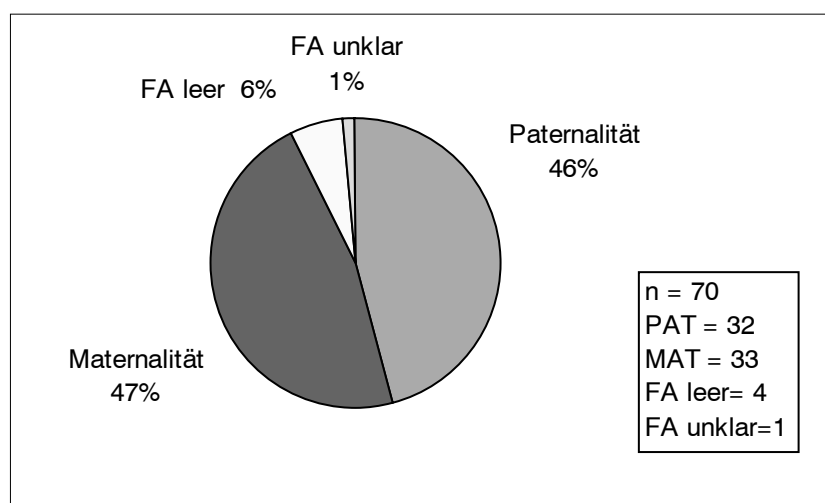


Tabelle 13: Patienten mit leerer FA: Neumutationen ?

MA (in Jahren)	Gentest / Anzahl der CAG-Repeats
52	positiv *)
38	positiv / 39 Repeats
47	positiv *)
51	positiv *)

*) die genaue Anzahl der CAG-Repeats ist nicht bekannt.

3.3. KRANKHEITSVVERLAUF

Hier sollen Daten zum Manifestationsalter (MA), zum Sterbealter (StA) und zur daraus resultierenden Verlaufsdauer (VD) erhoben werden. Weiterhin wird der Einfluß von Geschlecht und Vererbungsmodus auf die genannten Größen untersucht. Die Tab. 14 gibt einen Überblick über die Daten zum Krankheitsverlauf im Patientenkollektiv.

3.3.1. Manifestationsalter

Wir definierten den Krankheitsbeginn als das erstmalige Auftreten von neurologischen oder / und psychiatrischen Symptomen, welche qualitativ eine deutliche Abweichung vom Gesunden darstellen mußten.

Um ein durchschnittliches MA anzugeben, forderten Wendt und Drohm (1972, S.27) die Untersuchung sogenannter `abgeschlossener` Jahrgänge, was bedeutet, daß in diesen Jahrgängen auch mit einer besonders späten Manifestation nicht mehr zu rechnen ist. Vom Jahre 1984 aus betrachtet (Beginn der Studie) wären das die Geburtsjahrgänge vor 1920, da Manifestationen nach dem 65. LJ eine Seltenheit sind (vgl. Abb. 6a: 1/180 Patienten). Es ist aber zu bedenken, daß Erkrankte dieser Geburtsjahrgänge mit einem frühen MA (und damit vermutlich auch frühem StA) der retrospektiven Datenerhebung leicht entgehen können, was zu einer Überschätzung des mittleren MA führt. Schließt man aber die jüngeren und bezüglich des MA noch nicht abgeschlossenen Geburtsjahrgänge mit ein, sind naturgemäß Patienten mit einem späten MA unterrepräsentiert, was zu einer Unterschätzung des mittleren MA führt. Die statistische Methode hat also Einfluß auf das ermittelte durchschnittliche MA. Wir ziehen es vor, das mittlere MA aus dem Gesamtkollektiv (alle Jahrgänge miteinbeziehend) zu berechnen, da sich hierbei die methodischen Mängel bei der retrospektiven Datenerfassung

(Überschätzung des MA bei alten Jahrgängen und Unterschätzung in den jungen) in etwa neutralisieren dürften.

Tabelle 14: Daten zum Krankheitsverlauf im Patientenkollektiv (Angaben in Jahren)

	Lebende	Verstorbene	Zusammen
Manifestationsalter			
Eigene Werte /#	n = 39 40,2 S = 10,5	n = 2 21,0 S = 8,5	n = 41 39,2 S = 11,1
Gesamte Werte	n = 158 40,7 *)	n = 22 35,5 *)	n = 180 40,1 S = 10,5
Alter bei Erfassung		= Sterbealter	
Eigene Werte /#	n = 39 49,6 S = 10,9	n = 2 38,0 S = 15,6	n = 41 49,0 S = 11,2
Gesamte Werte	n = 158 51,0 S = 10,8	n = 22 51,0 *)	n = 180 51,0 *)
Verlaufsdauer		= absolute VD	= bisherige VD
Eigene Werte /#	n = 39 9,4 S = 5,8	n = 2 17,0 S = 7,1	n = 41 9,8 S = 6,0
Gesamte Werte	n = 158 10,3 S = 6,5	n = 22 15,5 S = 6,1	n = 180 10,9 S = 6,6

*) Standardabweichung konnte retrospektiv nicht errechnet werden, da die Einzelwerte unbekannt sind.
Daher wurden die Eigenen Werte (/#) gesondert dargestellt.

Unsere Daten zeigen ein durchschnittliches MA von 40,1 Jahren (Tab. 14). Die Verteilung des MA im Patientenkollektiv ist in Abb. 6a ersichtlich. In mehr als der Hälfte der Fälle (54%) manifestiert sich die HK zwischen dem 35. und 49. Lebensjahr (LJ), am häufigsten in der Altersgruppe der 45 bis 49jährigen (20%). Der früheste Manifestationszeitpunkt liegt im 7. LJ, der späteste im 75. LJ. In knapp 4% der Fälle beginnt die HK vor dem 20. LJ (Frühmanifestation), in etwa 17% der Fälle ab dem 50. LJ (Spätmanifestation) und in weniger als 3% der Fälle ab dem 60. LJ.

Signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen nicht: das MA von Männern (39,5 Jahre; n=85; S=10,4) und Frauen (40,7 Jahre; n=95; S=10,5) weist eine nicht signifikante Differenz (p=0,443) von nur 1,2 Jahren auf (Abb. 6b).

Abbildung 6a: Manifestationsalter im Patientenkollektiv

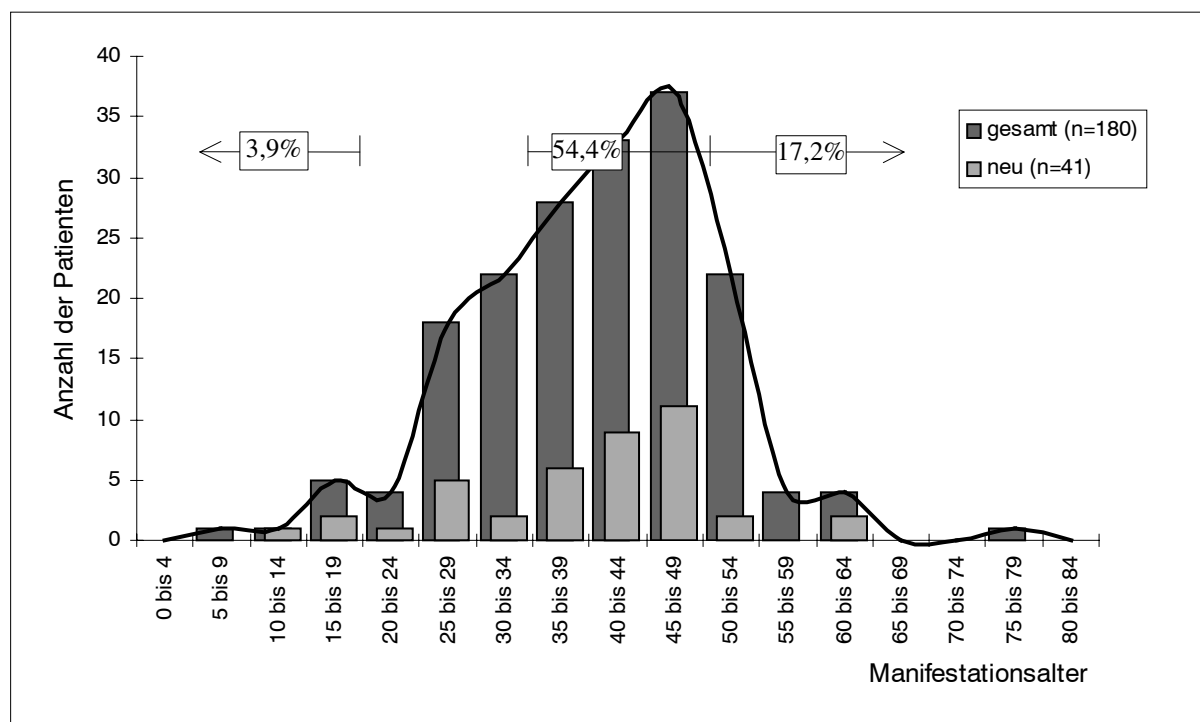
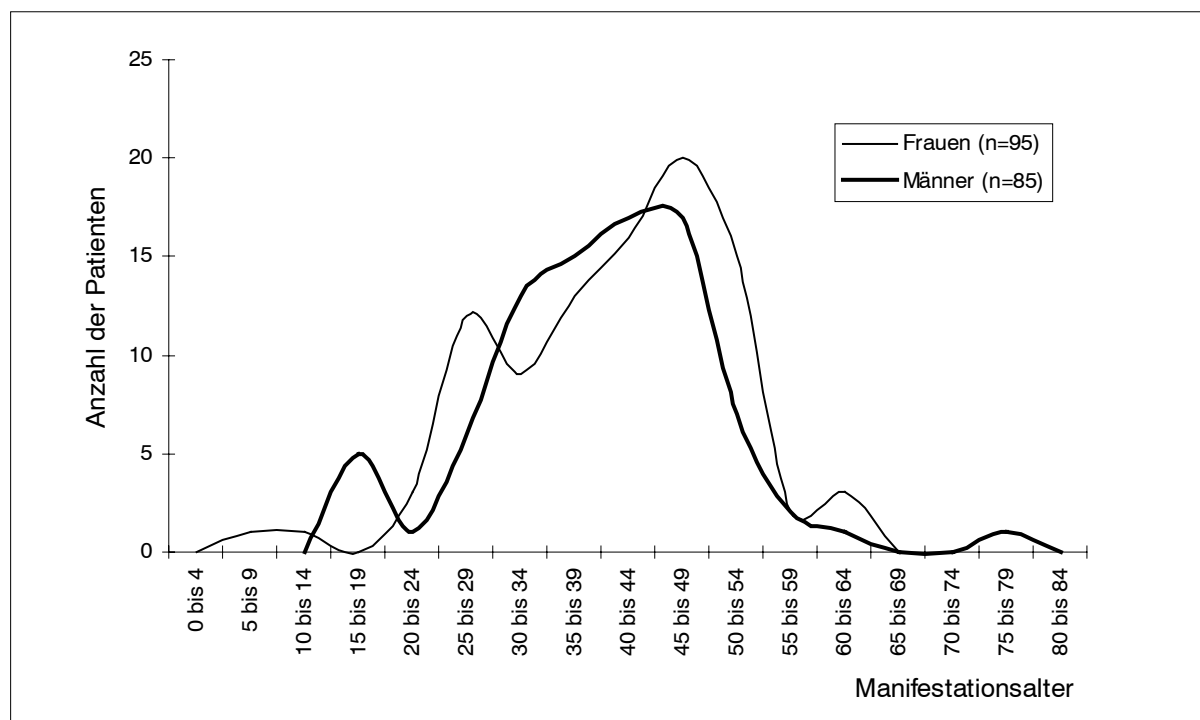


Abbildung 6b: Manifestationsalter differenziert nach Geschlecht



Im Gegensatz dazu ist ein Einfluß des Erbmodus auf das mittlere MA zu erkennen (Tab. 15; Daten zum Vererbungsmodus liegen erst seit Müller vor /###). So manifestiert sich die HK bei PAT signifikant um durchschnittlich 5,6 Jahre früher als bei MAT ($p=0,031$). Bei leerer FA liegt der mittlere Krankheitsbeginn nochmals deutlich später. Für die Prüfung auf Signifikanz ist hier die Fallzahl noch zu klein ($n=4$).

Tabelle 15: Manifestationsalter und Art des Erbganges /### *)

Art des Erbganges **)	Manifestationsalter in Jahren (n = 69)
Paternalität	36,2 (n = 32 ; S = 10,5)
Maternalität	41,8 (n = 33 ; S = 9,9)
Familienanamnese leer	47,0 (n = 4 ; S = 6,4)

*) In diesem Teilkollektiv beträgt das mittlere MA 39,5 Jahre.

***) Der Patient mit unklarer FA (MA=75 Jahre) wird hier nicht aufgeführt (vgl. Abb. 5)

In Abb. 7a ist die Verteilung des MA für die verschiedenen Erbgänge getrennt aufgetragen. In Abb. 7b wurden größere Altersklassen gewählt (Frühmanifestation, frühe und späte adulte Manifestation sowie Spätmanifestation) und die *relativen* Häufigkeiten der verschiedenen Erbmodi in den jeweiligen Altersklassen dargestellt:

Abbildung 7a: Manifestationsalter differenziert nach dem Vererbungsmodus /###

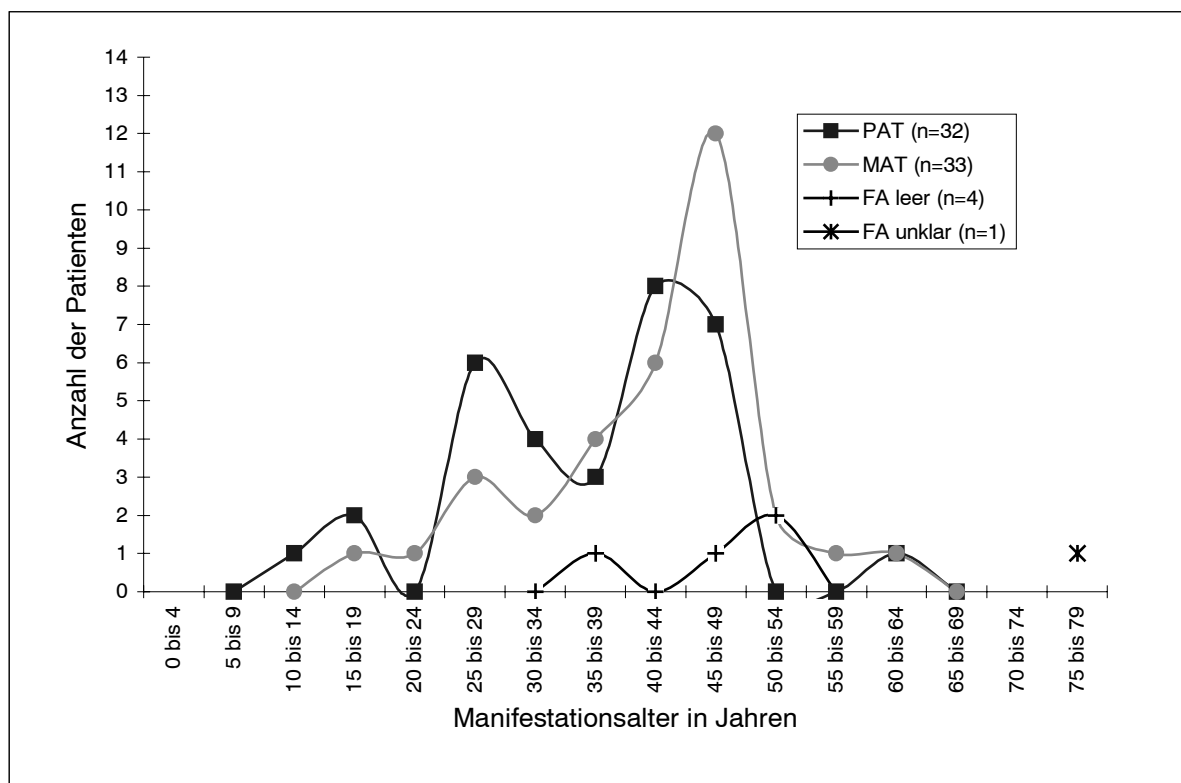
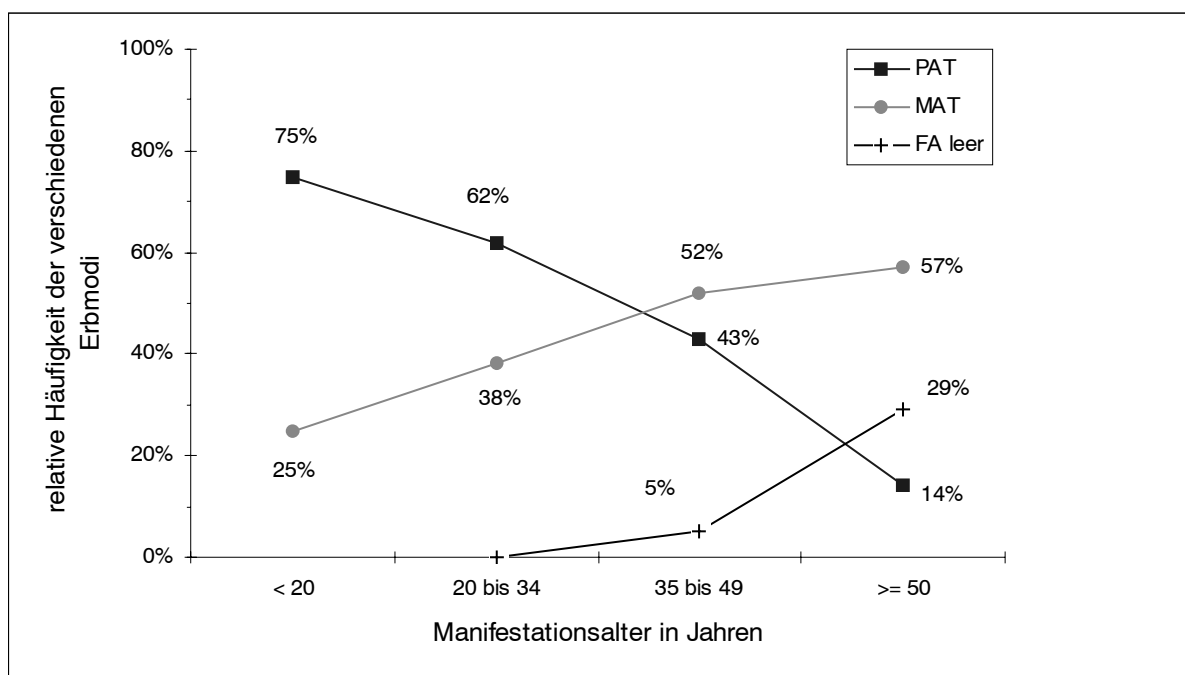


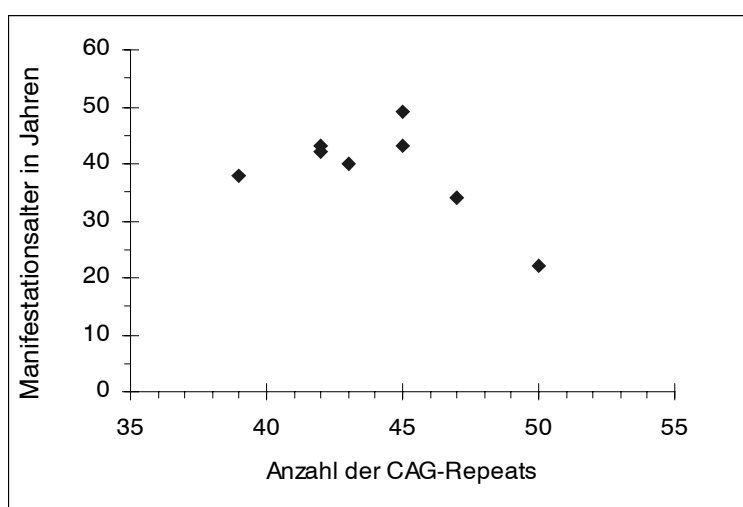
Abbildung 7b: Manifestationsalter und relative Häufigkeiten der Vererbungsmodi /##



Anm.: dieser Abbildung liegen die absoluten Zahlen der Abb. 7a zugrunde.

Man erkennt, daß bei den Frühmanifestationen (MA < 20) am häufigsten Paternalität vorliegt (75%). Mit zunehmendem MA resultiert eine Abnahme der paternal übertragenen Gene und umgekehrt eine Zunahme der maternalen Übertragungen. Bei den Spätmanifestationen (MA >= 50) stellt Maternalität den häufigsten Erbmodus dar (57%). Hier imponiert zudem eine sprunghafte Zunahme der Fälle mit leerer FA (auf 29%). Unter Ausschluß dieser Fälle läge in 80% der Spätmanifestationen Maternalität vor (Daten nicht abgebildet).

Abbildung 8: Manifestationsalter und CAG-Repeat /#



Die Beziehung zwischen der Anzahl der CAG-Repeats und dem MA ist in Abb. 8 aufgetragen. Da der direkte Gentest erst seit 1993 verfügbar ist, wird diese Fragestellung erstmalig in der Studie betrachtet (/#). Von 13 durchgeführten und positiven Gentests ist in 8 Fällen die genaue Anzahl der CAG-Repeats bekannt. Die Fallzahl ist noch sehr klein und damit wenig aussagekräftig, Korrelationen können noch nicht berechnet werden. Man kann aber erkennen, daß bei Zunahme der Repeatlänge ein tendentiell früheres MA resultiert.

3.3.2. Sterbealter

In unsere Auswertung wurden auch Todesfälle miteinbezogen, welche durch HK-unabhängige Erkrankungen, Unfälle oder Suizid eintraten.

Das durchschnittliche StA der 22 bereits verstorbenen Patienten beträgt 51,0 Jahre (Tab. 14). Um eine genauere Bestimmung des mittleren StA zu ermöglichen, griffen wir auf das deutlich umfangreichere Familienkollektiv zurück (die 22 verstorbenen Patienten sind hierin enthalten). Dies ist möglich, da das StA im Gegensatz zum MA eine leicht objektivierbare Größe ist. Verlässliche Informationen über die Geburts- und Sterbedaten liegen bei 234 der 691 erkrankten Personen vor (Tab. 16 und 17). Für diese ergibt sich ein mittleres StA von 53,3 Jahren.

Wendt und Drohm (1972, S.15) forderten zur Ermittlung des mittleren StA die Untersuchung sogenannter `abgeschlossener` Geburtsjahrgänge, was bedeutet, daß in diesen Jahrgängen nicht mehr mit lebenden Erkrankten zu rechnen ist. Der Ausschluß der jüngeren Jahrgänge ist sinnvoll, da in diesen naturgemäß nur Frühverstorbene erfaßt werden können, was zur Erniedrigung des mittleren StA führt (Abb. 9). Das StA frühverstorbener Personen der älteren Jahrgänge ist jedoch anders als beim MA durch die Familienanamnese meist zuverlässig zu erfassen. Deshalb ist bei der retrospektiven Ermittlung eines mittleren StA die Verwendung der abgeschlossenen Jahrgänge (anders als beim MA) auch sinnvoll. In den vergangenen Arbeiten dieser Studie wurden die Jahrgänge 1880-1919 als abgeschlossen betrachtet.

Man erhält für die abgeschlossenen Jahrgänge 1880-1919 (125 Erkrankte) ein mittleres StA von 57,7 Jahren (Tab. 16). Aus Abb. 9 geht hervor, daß der Jahrgang 1910-1919 möglicherweise noch nicht ganz abgeschlossen ist. Schließt man diesen Jahrgang aus, beträgt das mittlere StA der Jahrgänge 1880-1909 58,7 Jahre. Hierbei sind die durch Krieg und Faschismus frühzeitig Verstorbenen miterfaßt. Schließt man für die Jahrgänge 1880-1919 die

Tabelle 16: Durchschnittliches Sterbealter (in unterschiedlichen Kollektiven)

	Sterbealter in Jahren
Patientenkollektiv	
Alle Verstorbenen	51,0 (n = 22 ; S = *))
Familienkollektiv	
Alle Verstorbenen	53,3 (n = 234 ; S = 13,0)
Jahrgänge 1880-1919	57,7 (n = 125 ; S = 10,2)
Ausgelesene Patienten **)	60,2 (n = 109 ; S = 9,9)

*) Standardabweichung konnte retrospektiv nicht errechnet werden, da Einzelwerte unbekannt sind.

Ergänzend lauten die eigenen Werte: StA = 38,0 ; n = 2 ; S = 15,6.

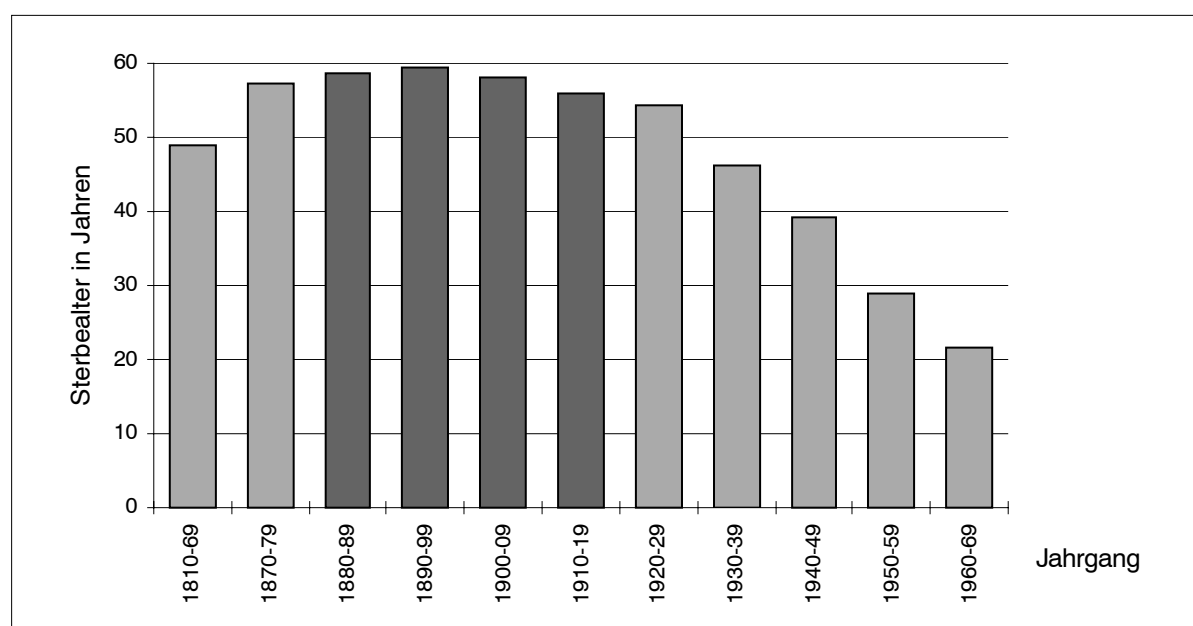
**) Jahrgänge 1880-1919 unter Ausschluß der zwischen 1936-45 Verstorbenen (n=16).

Tabelle 17: Durchschnittliches Sterbealter nach Geburtsjahrgängen (n=234) (in Jahren)

Jahr- gang	1810 -69	1870 -79	1880 -89	1890 -99	1900 -09	1910 -19	1920 -29	1930 -39	1940 -49	1950 -59	1960 -69	Ge- samt
n	8	14	17	25	39	44	36	32	11	4	4	234
StA	49,0	57,3	58,7	59,5	58,1	55,9	54,4	46,2	39,3	29,0	21,5	53,3
S	10,9	8,1	11,4	9,9	11,1	9,1	10,2	10,8	8,2	6,4	6,7	13,0

Anm: abgeschlossene Jahrgänge sind grau unterlegt.

Abbildung 9: Durchschnittliches Sterbealter nach Geburtsjahrgängen (n=234) /nach Tab.17



Anm.: Eventuell ist der Jahrgang 1910-1919 noch nicht abgeschlossen. Schließt man diesen Jahrgang aus, erhält man für die abgeschlossenen Jahrgänge 1880-1909 ein mittleres StA von 58,7 Jahren (n=81, S=10,7).

zwischen 1936-45 Verstorbenen (Krieg und Faschismus, n=16) aus, erhält man ein mittleres StA von 60,2 Jahren. Die schrittweise Erhöhung des mittleren StA bei Anwendung der verschiedenen Berechnungsgrundlagen ist in Tab. 16 erkennbar. Der Anstieg des mittleren StA zwischen den Geburtsjahrgängen 1810-69 und 1870-1879 sowie den späteren Jahrgängen führen wir auf die allgemein gestiegene Lebenserwartung in diesem Zeitraum zurück (Tab. 17 und Abb. 9). Wenn im Folgenden vom mittleren StA die Rede ist, bezieht es sich auf die abgeschlossenen Geburtsjahrgänge 1880-1919 und beträgt 57,7 Jahre.

Weiterhin wurde untersucht, ob Geschlecht bzw. Erbgang einen Einfluß auf das StA haben (Tab. 18). Wir fanden, daß Männer um 4,4 Jahre signifikant früher versterben als Frauen ($p=0,022$). Auch der Erbgang hat einen deutlichen Einfluß auf das mittlere StA, wobei PAT um 4,6 Jahre früher zum Tode führt als MAT. Die Prüfung auf Signifikanz war wegen mangelnder Datenlage hier nicht möglich.

Tabelle 18: Sterbealter und Geschlecht bzw. Art des Erbganges

Jahrgänge 1880-1919	Sterbealter in Jahren
Gesamt	57,7 (n = 125 ; S = 10,2)
Männer	55,2 (n = 54 ; S = 12,9)
Frauen	59,6 (n = 71 ; S = 8,2)
Paternalität *)	56,5 (n = 27 ; S = ? **))
Maternalität *)	61,1 (n = 26 ; S = ? **))

*) Gesicherte Daten bezüglich PAT bzw. MAT liegen nur bei 53 von 125 Verstorbenen vor. Das mittlere StA in diesem Teilkollektiv beträgt 58,8 Jahre.

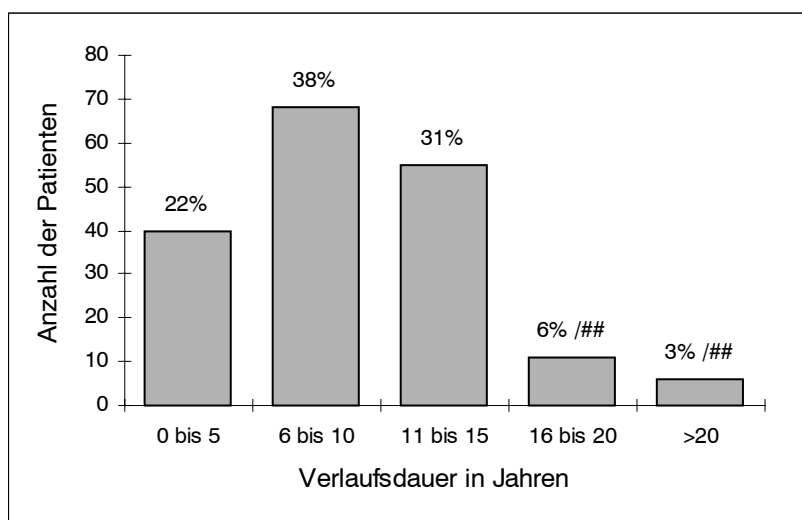
**) Standardabweichung konnte nicht berechnet werden, da die Einzelwerte früherer Arbeiten nicht verfügbar sind. Ergänzend die eigenen Werte: PAT 47,7 Jahre (n = 3, S = 4,0); MAT 60,1 Jahre (n = 8, S = 5,5)

3.3.3. Verlaufsduer

Die mittlere *bisherige* VD der lebenden Patienten beträgt zum Erfassungszeitpunkt 10,9 Jahre (Tab. 14), der Maximalwert liegt bei 28 Jahren. Die Abb. 10 gibt einen Überblick über die VD im Patientengut, wobei ersichtlich wird, daß 40% der Betroffenen eine VD von bisher mehr als 10 Jahren haben. Die mittlere *absolute* VD (d.h. von der Manifestation bis zum Tode) beträgt bei den 22 verstorbenen Patienten 15,5 Jahre (Tab. 14).

Durch Subtraktion der ermittelten Werte für das mittlere MA (40,1 Jahre) und das mittlere StA (57,7 Jahre) erhält man eine mittlere VD von 17,6 Jahren (Tab. 19). Es ist zu betonen, daß dieser Berechnung zwei verschiedene Populationen zugrundeliegen. Sie haben aber im

Abbildung 10: Verlaufsdauer im Patientenkollektiv (n=180)



Ann.: Die Aufschlüsselung der VD>10 Jahre in zwei weitere Kategorien (/##) konnte retrospektiv nur einschließlich der Daten von Müller (1996) erfolgen, weshalb sich dort ein unterrepräsentiertes Bild ergibt.

Vergleich zu den Daten, welche sich ausschließlich auf das Patientenkollektiv beziehen, den Vorteil einer größeren Fallzahl sowie des Vorhandenseins sogenannter abgeschlossener Jahrgänge beim Sterbealter. Wenn im Folgenden von der mittleren VD die Rede ist, bezieht diese sich auf die durch Subtraktion ermittelten 17,6 Jahre.

Wie aus Tab. 19 weiterhin hervorgeht, liegt bei der VD ein geschlechtsspezifischer Unterschied von 3,2 Jahren zuungunsten der Männer vor. Der erbgangsspezifische Unterschied ist geringer, die VD ist bei MAT nur um 1,0 Jahre kürzer als bei PAT. Die Prüfung auf Signifikanz ist aufgrund der Verwendung zweier verschiedener Populationen aus statistischen Gründen nicht möglich. Der geschlechtsspezifische Unterschied ist aber mehr als 3mal so deutlich ausgeprägt wie derjenige des Erbganges. Dies mag als Indiz dafür gelten, daß ein geschlechtsspezifischer Einfluß auf die VD besteht, nicht aber ein Erbgang-spezifischer.

Tabelle 19: Verlaufsdauer und Geschlecht bzw. Art des Erbganges (VD = StA - MA)

	Untersuchte Daten zum Krankheitsverlauf (Angaben in Jahren)		
	MA *)	StA **)	VD
Gesamt	40,1	57,7	17,6
Männer	39,5	55,2	15,7
Frauen	40,7	59,6	18,9
Paternalität	36,2	56,5	20,3
Maternalität	41,8	61,1	19,3

*) Daten entnommen aus Tab. 15 und dem Text auf S.52.

***) Daten entnommen aus Tab. 18.

Die Teilgruppe der 22 verstorbenen Patienten wäre grundsätzlich gut geeignet, um zu prüfen, ob Geschlecht oder Erbmodus einen Einfluß auf die mittlere VD (und das StA) haben. Diese Fragestellungen wurden in den vorangegangenen Arbeiten dieser Studie nicht betrachtet. Um für zukünftige Arbeiten diese Berechnungen zu ermöglichen, sind in Tab. 20 die entsprechenden Daten der seit Müller (1996 /##) erfaßten verstorbenen Patienten aufgelistet:

Tabelle 20: Epidemiologische Daten der verstorbenen Patienten (n=3) /##

Geschlecht	Erbgang	MA	VD	StA
männlich *)	PAT	15	12	27
männlich	PAT	27	22	49
männlich	PAT	45	22	67

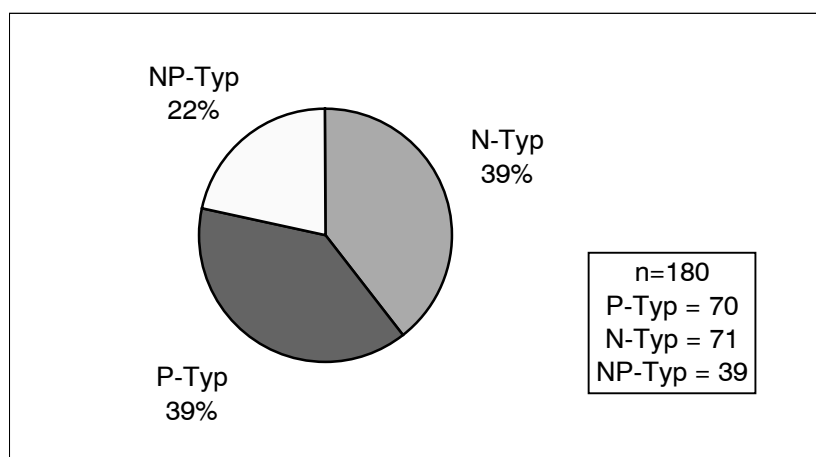
Zahlenangaben in Jahren; *) Patient mit Westphal-Variante

3.4. SYMPTOMATIK

3.4.1. Erstsymptomatik bzw. Manifestationstypen

Einleitend wurde erläutert, daß sich die HK mit neurologischen und / oder psychiatrischen Symptomen manifestieren kann (N-Typ, P-Typ, NP-Typ), wobei der Begriff `psychiatrisch` neben psychoaffektiven Störungen auch kognitive Defizite umfaßt. Die Verteilung der verschiedenen Manifestationstypen im Patientengut zeigt Abb. 11. Dabei sind N- und P-Typ jeweils gleich häufig (39%), der NP-Typ ist seltener (22%). Bemerkenswert ist, daß bei den neu hinzugekommenen Patienten in 21 / 41 Fällen (> 50%) ein NP-Typ vorliegt.

Abbildung 11: Verteilung der Manifestationstypen



Wir untersuchten, ob ein Zusammenhang zwischen Manifestationstyp und MA besteht (Tab. 21). Beim P-Typ findet sich ein um 4,1 Jahre signifikant früheres MA als beim N-Typ ($p=0,013$). Der NP-Typ orientiert sich am N-Typ, die Differenz zum P-Typ beträgt 3,4 Jahre und ist nicht mehr signifikant ($p=0,092$).

Tabelle 21: Manifestationstyp und Manifestationsalter (n=180)

Manifestationstyp	Manifestationsalter (in Jahren)
Neurologisch (N)	42,0 (n = 71 ; S = 10,2)
Psychiatrisch (P)	37,9 (n = 70 ; S = 9,2)
Neurologisch-Psychiatrisch (NP)	41,3 (n = 39 ; S = 11,3)

In Abb. 12a ist die Verteilung des MA für die verschiedenen Manifestationstypen getrennt aufgetragen. Man kann erkennen, daß die P-Typ-Kurve im Vergleich zur N-Typ-Kurve ihr Maximum früher erreicht und insgesamt etwas linksverschoben ist. Der Schnittpunkt beider Kurven liegt in etwa beim 40.LJ. In Abb. 12b wurden die *relativen* Häufigkeiten der verschiedenen Manifestationstypen aufgetragen. Dabei zeigt sich, daß bei einem MA vor dem 40. LJ der P-Typ überwiegt und nach dem 40. LJ der N-Typ, der insgesamt seltenere NP-Typ orientiert sich wiederum tendentiell am N-Typ.

Abbildung 12a: Manifestationsalter differenziert nach Manifestationstypen

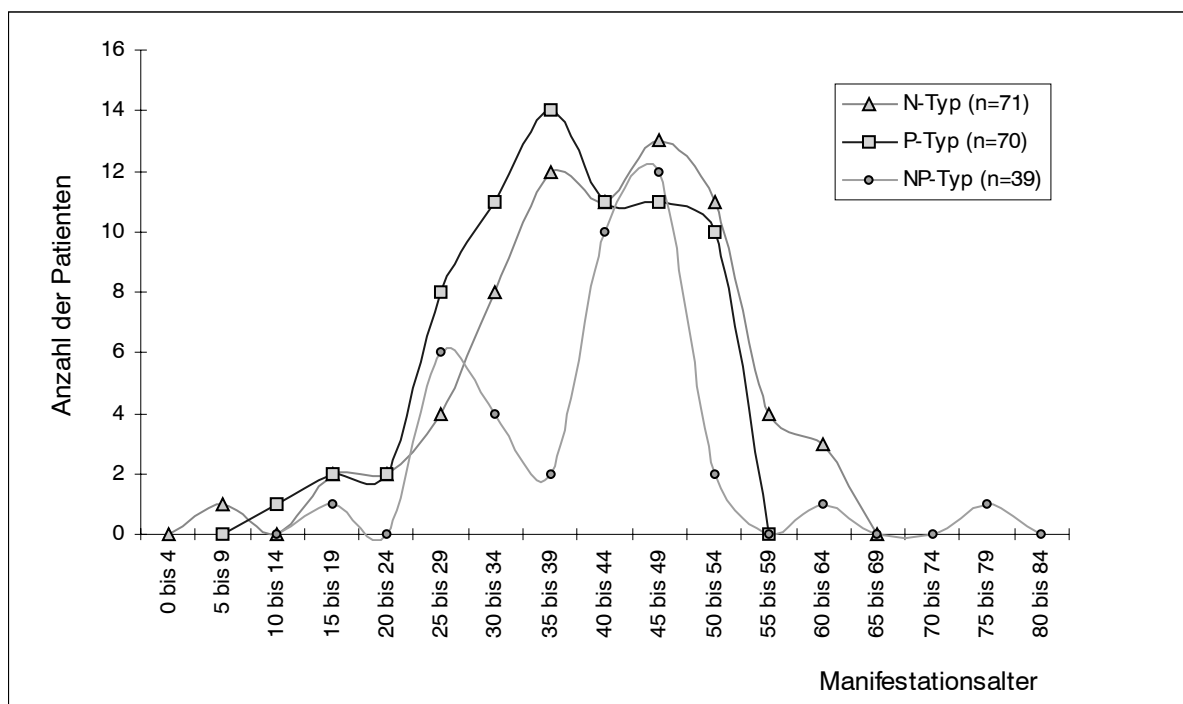
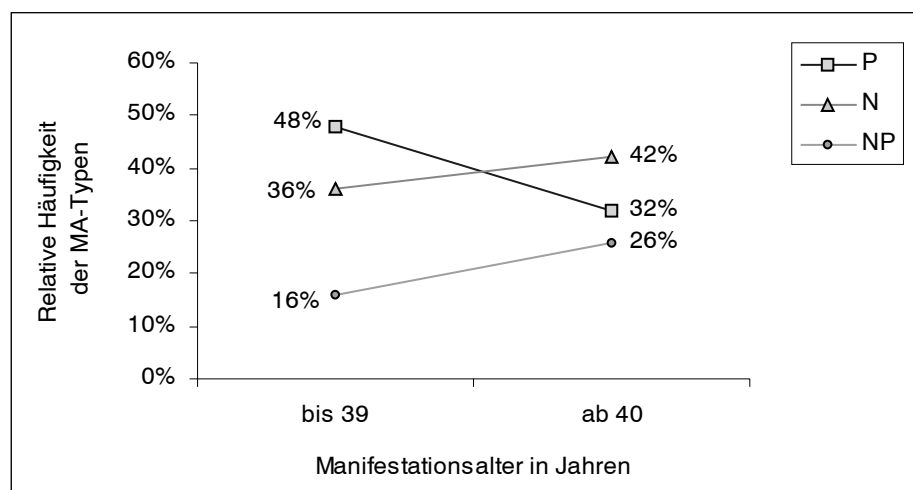


Abbildung 12b: Manifestationsalter und relative Häufigkeiten der Manifestationstypen



Anm.: dieser Abbildung liegen die absoluten Zahlen der Abb. 12a zugrunde.

3.4.2. KLINISCHE SYMPTOMATIK im weiteren Verlauf

Art und Häufigkeit der beobachteten klinischen Symptome zum Zeitpunkt der Erfassung faßt Tab. 22 zusammen. Wesentliche geschlechtsspezifische Differenzen bestehen nicht. Daten zur Epidemiologie und Klinik der Westphal-Variante sind in Tab. 23 wiedergegeben.

Bei den Angaben in Tab. 22 wird weder nach dem Schweregrad der Symptomatik noch nach der bisherigen Verlaufsdauer unterschieden. Um den Ausprägungsgrad der Symptomatik und deren Einfluß auf praktische Fähigkeiten zu beurteilen, wurde von jedem der neu aufgenommenen Patienten (n=41 /#) ein Score ermittelt und mit der bisherigen Verlaufsdauer in Beziehung gesetzt. Dieser Score wird im Folgenden *HK-Score* genannt.

Der HK-Score ist von 0 - 12 Punkten skaliert. Für die drei Symptomgruppen Bewegungsstörungen / Kognitive Defizite / Psychische Beeinträchtigungen wurden entsprechend einem klinischen Globalurteil (*nicht* vorhanden und *leicht* / *mittel* / *schwer* ausgeprägt) jeweils 0-3 Punkte vergeben, wobei auch Zwischenwerte möglich waren (Tab. 24a). Ein viertes Item betrifft die Autonomie in Praktischen Lebensbereichen (APL) und ergibt wiederum 0-3 Punkte mit möglichen Zwischenwerten. Hierfür entwickelten wir eine APL-Skala, welche einer modifizierten Fassung der `Functional Capacities Scale` von Shoulson u. Fahn (1979) entspricht und 8 Lebensbereiche erfaßt (Berufstätigkeit, Haushalt, Finanzielle Angelegenheiten, Persönliche Verrichtungen, Mobilität, Freizeitgestaltung, Kommunikation und Wohnsituation) (siehe Anhang).

Tabelle 22: Art und Häufigkeit der klinischen Symptome

Art der Symptome zum Zeitpunkt der Erfassung	Männer (n = 85)	Frauen (n = 95)	Zusammen (n = 180)	Angaben in Prozent
Somatische Symptome				
Unwillkürliche Bewegungen	85	91	176	98 %
Gesicht	62	63	125	69 %
Kopf / Nacken	57	66	123	68 %
Arme / Hände / Finger	59	80	139	77 %
Rumpf	25	60	85	47 %
Beine/ Füße / Zehen	54	75	129	72 %
Gangstörungen	74	81	155	86 %
Gleichgewichtstörungen	63	43	106	59 %
Ungeschicklichkeit	71	68	139	77 %
Steifigkeit	28	22	50	28 %
Schluckstörungen	52	51	103	57 %
Sprech-/ Artikulationsstörungen	73	71	144	80 %
Gewichtsverlust	43	43	86	48 %
Gewichtszunahme	?	?	16	9 %
Schlafstörungen	53	53	106	59 %
Harninkontinenz	28	34	62	34 %
Stuhlinkontinenz	23	22	45	25 %
Kognitive Defizite				
Allgemeine Leistungsminderung	76	80	156	87 %
Konzentrationschwächen	75	73	148	82 %
Gedächtnisstörungen	59	53	112	62 %
Probleme bei komplexen Aufgaben	73	74	147	82 %
Psychische Symptome				
Traurigkeit / Depression	52	64	116	64 %
Antriebsminderung	57	72	129	72 %
Kontaktprobleme / soz. Rückzug	55	60	115	64 %
Tendenz zur Schweigsamkeit	54	48	102	57 %
Reizbarkeit / Aggressivität	57	58	115	64 %
Mißtrauen	24	32	56	31 %
Verfolgungsängste	22	19	41	23 %
Eifersucht	21	21	42	23 %
Suizidgedanken	27	27	54	30 %
Suizidversuche	?	?	15	8 %
Sexuelle Probleme	45	37	82	46 %
Nikotinabusus	21	13	34	19 %
Alkoholabusus	16	9	25	14 %
Drogenabusus	1	3	4	2 %
Kriminalität	6	3	9	5 %
Westphal-Variante	2	2	4	2 %

Tabelle 23: Epidemiologische Daten zur Westphal-Variante

Geschlecht	MA in Jahren	Erbmodus	Sonstiges
w	7	PAT	Epilepsie
m	15	MAT	Epilepsie
w	13	PAT	Epilepsie
m	15	PAT	mit 27 Jahren gestorben

Der HK-Score ist somit ein Maß für die Schwere der Erkrankung. Gemäß dem HK-Score läßt sich die Schwere der HK semiquantitativ in 4 Grade einteilen und als *leicht*, *mäßig*, *schwer* und *schwerst* beschreiben (Tab. 24b). Die Verteilung des Schweregrades im Patientengut (/#) zeigt Abb. 13.

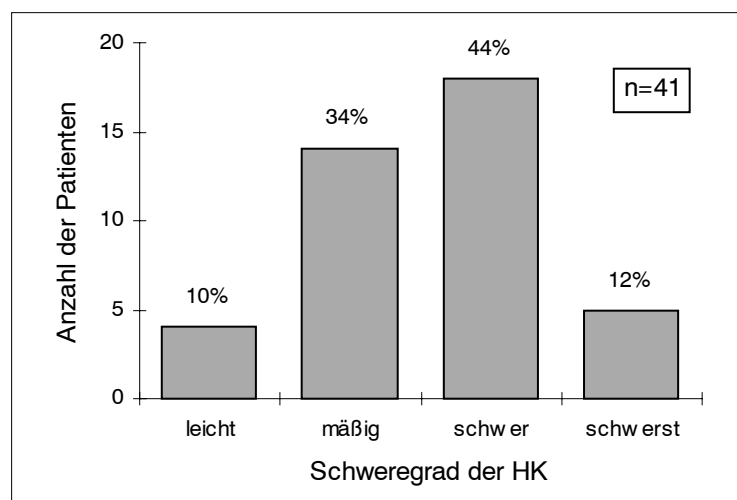
Tabelle 24a: Skalierung des HK-Scores

Kriterien	Punkte
Bewegungsstörungen	0-3 Pkt
Kognitive Defizite	0-3 Pkt
Psychische Auffälligkeiten	0-3 Pkt
APL-Skala	0-3 Pkt
HK-Score	0-12 Pkt

24b: Schweregrad gemäß dem HK-Score

HK-Score	Schweregrad der HK
0 Pkt	asymptomatisch
> 0 - 3 Pkt	leicht
> 3 - 6 Pkt	mäßig
> 6 - 9 Pkt	schwer
> 9 - 12 Pkt	schwerst

Abbildung 13: Schweregrade der HK entsprechend dem HK-Score /#

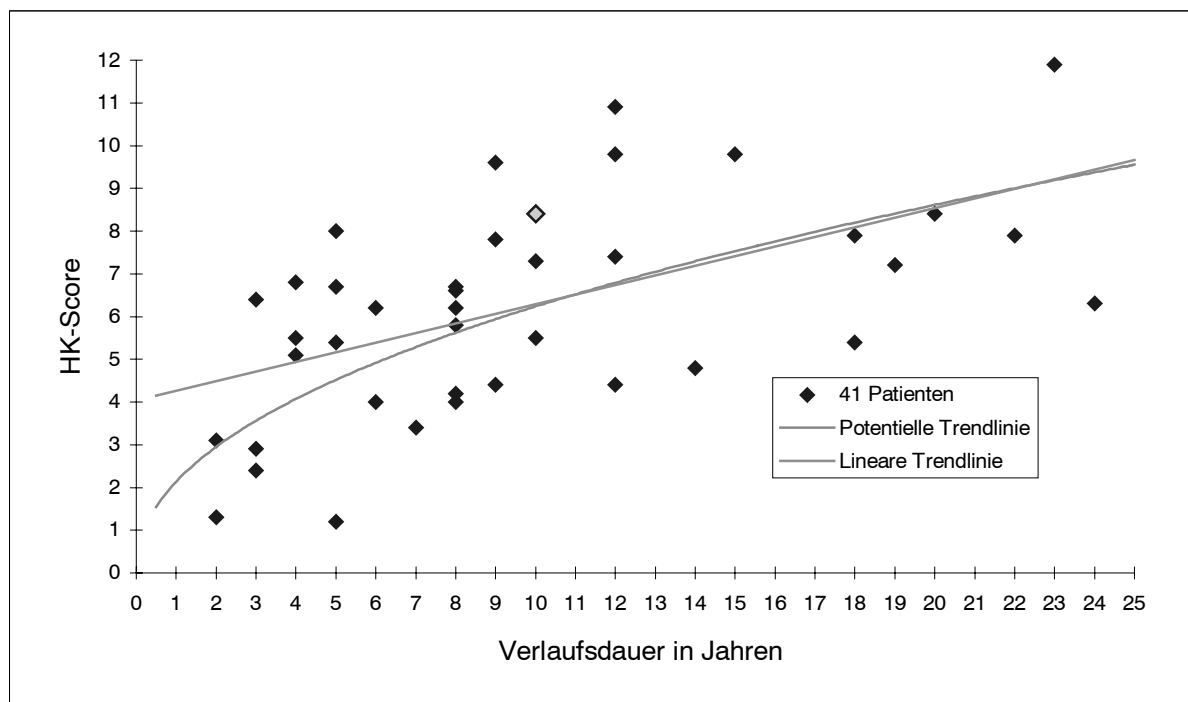


Nach 10 Jahren Krankheitsverlauf beträgt der mittlere HK-Score 7,4 Punkte (Tab. 25), was bereits einem schweren Schweregrad entspricht. Trägt man für jeden einzelnen Patienten den HK-Score gegen die Verlaufsdauer auf, resultiert die in Abb. 14a (/#) ersichtliche Verteilung.

Tabelle 25: Änderung des HK-Scores mit zunehmender Verlaufsduer

Verlaufsdauer in Jahren	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11-15	16-20	21-25	Gesamt
n	2	3	3	4	2	1	6	3	4	6	4	3	41
HK-Score	2,2	3,9	5,8	5,3	5,1	3,4	5,6	7,3	7,4	7,9	7,2	8,7	6,2
S	1,3	2,2	0,9	2,9	1,6	-	1,2	2,6	1,4	2,8	1,3	2,9	2,5

Abbildung 14a: Verlaufsduer und Schweregrad der HK /#



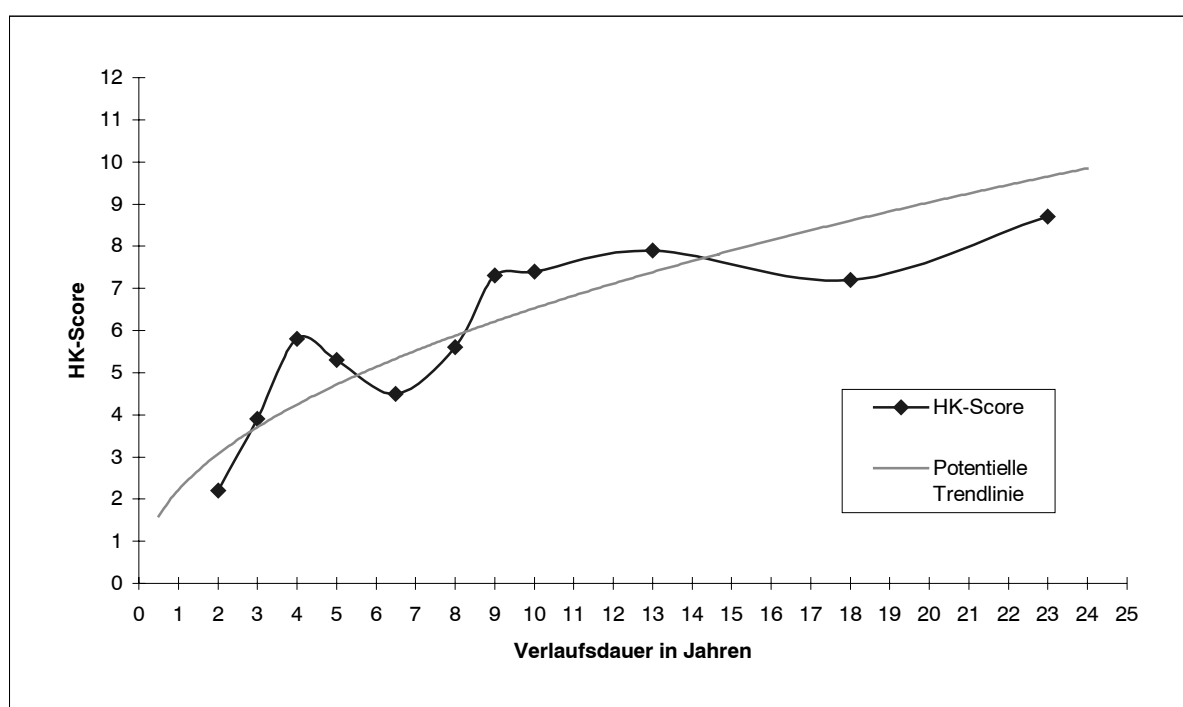
Anm.: das Wertepaar (VD=10 Jahre; HK-Score=8,4) existiert zweimal.

Man erkennt, daß mit zunehmender VD der HK-Score und damit die Schwere der HK naturgemäß zunimmt. Der Rangkorrelationskoeffizient (Spearman) zwischen beiden Größen beträgt $r = 0,59$, was einem Bestimmtheitsmaß von $R = 0,35$ entspricht (d.h., 35% der Variabilität des Schweregrades der HK würde durch Korrelation mit der VD bestimmt).

Wir haben den Versuch unternommen, den Zusammenhang zwischen VD und HK-Score durch eine mathematische Funktion auszudrücken. Hierfür wurde die computergestützte Regressionsanalyse verwendet. Für einen hypothetischen *linearen* Zusammenhang ($\text{HK-Score} = 0,23 * \text{VD} + 4,03$) beträgt das Bestimmtheitsmaß $R = 0,30$. Unter der Annahme eines nicht-linearen Zusammenhanges lauten die entsprechenden Bestimmtheitsmaße wie folgt: *potentielle* Funktion $R = 0,37$, *logarithmische* Funktion $R = 0,37$, *exponentielle* Funktion $R = 0,27$. Die lineare und die potentielle Trendlinie sind in Abb. 14a abgebildet.

Die potentielle und die logarithmische Funktion weisen das höchste Bestimmtheitsmaß auf. Die logarithmische Funktion ist für den Manifestationszeitpunkt (VD definitionsgemäß gleich Null) nicht definiert, weshalb sie als Regressionsfunktion nicht in Frage kommt. Die lineare Regressionslinie ergibt zum Manifestationszeitpunkt einen HK-Score von 4 Punkten, was bereits einem mittleren Schweregrad entspräche. Klinisch faßbare Symptome liegen sicherlich schon früher vor, weswegen die lineare Funktion den tatsächlichen Verhältnissen nicht nahekommt. Am besten wird der Zusammenhang zwischen VD und HK-Score durch die potentielle Regressionsfunktion ($\text{HK-Score} = 2,14 * \text{VD}^{0,47}$) wiedergegeben. Ein potentieller Kurvenverlauf bedeutet, daß die Steigung der Kurve mit zunehmender VD abnimmt. Faßt man die Einzelwerte des HK-Scores aus Abb. 14a für die jeweiligen Zeitabschnitte zu Mittelwerten zusammen, so wird auch optisch ein tendentiell potentieller Trend sichtbar (Abb. 14b).

Abbildung 14b: Verlaufsdauer und mittlerer Schweregrad der HK /#



Anm.: die Abb. basiert auf Tab. 25. Jeder der einzelnen Datenpunkte wurde aus mindestens zwei Werten (2-6) gemittelt. Aus diesem Grunde erscheinen das 6. und 7. Verlaufsjahr unter 6,5 zusammengefaßt

Weiterhin hat uns interessiert, ob ein Zusammenhang zwischen dem MA und dem HK-Score besteht. Die entsprechenden Datenpaare sind nicht abgebildet (/#). Der Rangkorrelationskoeffizient (Spearman) zwischen beiden Größen beträgt $r = -0,19$ und das Bestimmtheitsmaß $R = 0,036$.

3.5. SOZIO-MEDIZINISCHE ASPEKTE

Im Folgenden soll untersucht werden, wie groß der Zeitraum von der Erstmanifestation bis zur Diagnosestellung war, wo die Diagnose gestellt wurde, ob es Fehldiagnosen gab, welche medizinischen und para-medizinischen Einrichtungen aufgesucht wurden und wie häufig und wie lange sich die Betroffenen in stationärer Behandlung befanden.

Die Zeitdauer von der Erstmanifestation bis zur Diagnosestellung beträgt im Schnitt 5,9 Jahre, wobei der Manifestationstyp hier eine entscheidende Rolle spielt (Tab. 26). So wird beim N-Typ die Diagnose um 3,3 Jahre signifikant früher ($p < 0,001$) gestellt als beim P-Typ. Der NP-Typ nimmt eine Mittelstellung ein.

Tabelle 26: Manifestationstyp und Zeitdauer bis zur Diagnosestellung

Art der Erstsymptome	Zeitdauer bis zur Diagnosestellung (Angaben in Jahren)
Neurologisch *)	4,4 bzw. 4,7 (n=70/ 71 ; S=3,7/ 4,5)
Psychiatrisch	7,7 (n=70 ; S=6,1)
Neurologisch-Psychiatrisch	5,3 (n=39; S=3,5)
Zusammen *) **)	5,9 bzw. 6,0 (n=179/ 180 ; S=5,0/ 5,2)

*) Ein Patient mit 27 Jahren bis zur Diagnosestellung wurde als Ausreißer gewertet (Müller, 1996).

***) Eigene Daten /#: 5,4 Jahre, n=41, S=4,1.

Die diagnosestellenden Institutionen sind in 78% Kliniken und in 22% niedergelassene Ärzte, wobei es sich hier vorwiegend um Fachärzte und in geringerem Umfang um Allgemeinärzte handelt. Neurologische Kliniken (41%) sind etwas häufiger als psychiatrische Kliniken (31%) vertreten (Abb. 15).

Bei 11 der neu aufgenommenen 41 Patienten wurden zunächst insgesamt 14 Fehldiagnosen gestellt (27%). Sämtliche Fehldiagnosen gehören dem Spektrum der Differentialdiagnosen an. Aus dem psychiatrischen Bereich (9x) wurde zunächst der Verdacht auf eine Neurose, Depression, Minderbegabung oder akute Psychose geäußert. Wegen der Bewegungsstörungen (3x) wurde ein Morbus Parkinson, aber auch eine Torsionsdystonie vermutet. Alkohol-assoziierte Erkrankungen (2x) gehörten ebenfalls zum Spektrum der Fehldiagnosen, wobei ein Patient tatsächlich alkoholkrank war.

Während ihres Krankheitsverlaufes suchten die Erkrankten vor, während oder nach der Diagnosestellung zahlreiche hilfstellende Institutionen aus dem ärztlichen und nicht-

ärztlichen Bereich ein- oder mehrmals auf (Abb. 16). Durchschnittlich wurden pro Patient 2,5 dieser Institutionen in Anspruch genommen.

Abbildung 15: Diagnosestellende Institutionen

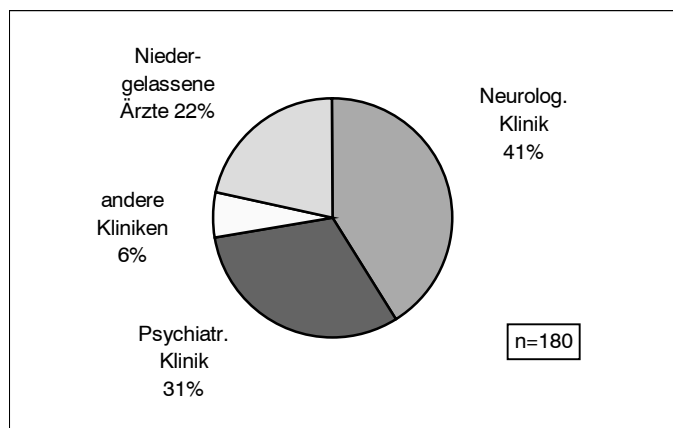
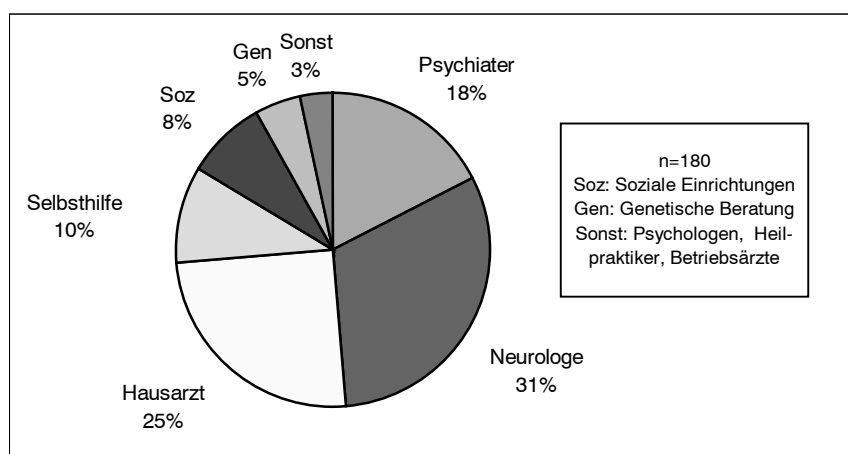


Abbildung 16: Während des Krankheitsverlaufes aufgesuchte Institutionen *)



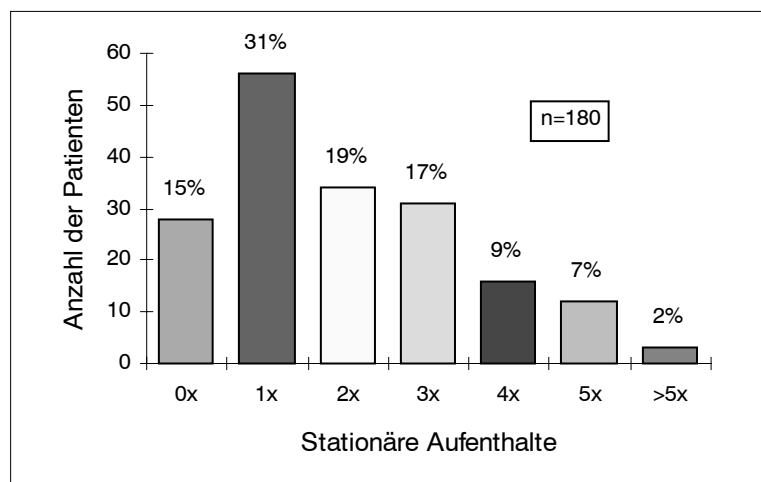
*) Mehrfachnennungen möglich.

Neurologische und psychiatrische Fachärzte (in Niederlassung und Klinik) haben an der Versorgung der Patienten einen Anteil von 49%. Zusammengenommen ebensohäufig (51%) werden Hausärzte (25%), Selbsthilfegruppen (10%), soziale Einrichtungen (Sozialdienst, Tagesstätten, Pflegeheime; 8%), genetische Beratungsstellen (5%) und sonstige Anlaufstellen (Psychologen, Betriebsärzte, Heilpraktiker, etc.; 3%) aufgesucht. Die Art der Erstsymptome spielt hierbei keine Rolle (Daten nicht abgebildet).

Eine ein- oder mehrmalige stationäre Behandlung war bei 85% der Patienten (n=152) notwendig, knapp 54% der Patienten (n=96) waren zwei- oder mehrmals, knapp 18% (n=31) sogar viermal oder häufiger stationär (Abb. 17). Lediglich 15% der Patienten (n=28) waren

bei manifester HK noch nicht stationär. Durchschnittlich befanden sich die Erkrankten 1,9mal (n=180, S=1,6) in stationärer Behandlung, schließt man die Patienten ohne bisherigen stationären Aufenthalt aus, steigt die Häufigkeit der stationären Behandlungen auf 2,3.

Abbildung 17: Anzahl der stationären Aufenthalte *)



*) vor, während oder nach der Diagnosestellung

Weiterhin haben wir die Dauer der stationären Aufenthalte sowie den Einfluß des Manifestationstypes auf Anzahl und Dauer der stationären Aufenthalte untersucht. Angaben hierzu liegen erst seit Müller (1996) vor (n=70 /###). Patienten mit einer Gesamtaufenthaltsdauer von mehr als einem Jahr (= 56 Wochen) wurden als Langzeit-Patienten bezeichnet und getrennt betrachtet (n=9; 13%). Ebenso wurden Patienten ohne bisherigen stationären Aufenthalt (n=7; 10%) von dieser Fragestellung ausgeschlossen (Tab. 27).

Die durchschnittliche Gesamtdauer der stationären Aufenthalte beträgt 8,8 Wochen. Sie ist beim P-Typ mit 10,2 vs. 5,5 Wochen zwar beinahe doppelt so lang wie beim N-Typ, die Differenz ist jedoch nicht signifikant (p=0,083). Der NP-Typ orientiert sich am P-Typ. Auch die Anzahl der stationären Aufenthalte ist beim P-Typ mit 2,8 vs. 1,6 deutlich häufiger als beim N-Typ, wobei diese Differenz das Signifikanzniveau (p=0,052) knapp verfehlt.

Seit Müller (1996 /###) beträgt der Anteil an Langzeitpatienten (Aufenthaltsdauer > 1Jahr) 13% mit einer durchschnittlichen Gesamtaufenthaltsdauer von 367 Wochen oder 6,5 Jahren (n=9, S=146). Diese Patienten waren zum Erhebungszeitpunkt beinahe ausschließlich in Bezirkskrankenhäusern untergebracht. Im Gesamtkollektiv (n=180) waren 43 Patienten langfristig in psychiatrischen Einrichtungen (24%) und 22 Patienten in Pflegeheimen (12%) untergebracht, wobei die Dauer der jeweiligen Aufenthalte nicht näher bekannt ist.

Tabelle 27: Manifestationstyp und Anzahl bzw. Dauer der stationären Aufenthalte /##

Manifestationstyp	Neurologisch	Psychiatrisch	Gemischt (NP)	Zusammen
Anzahl der stationären Aufenthalte	n = 18 1,6 S = 1,2	n = 23 2,8 S = 2,3	n = 29 1,9 S = 1,3	n = 70 2,1 S = 1,7
Gesamtdauer der stationären Aufenthalte *)	n = 13 5,5 S = 3,6	n = 18 10,2 S = 8,9	n = 23 9,5 S = 11,8	n = 54 8,8 S = 9,5

*) Angaben in Wochen. Patienten ohne bisherigen stationären Aufenthalt (n=7), sowie Patienten mit einer Gesamtaufenthaltsdauer von mehr als 1 Jahr (n=9) sind hier ausgeklammert.

3.6. SOZIALE ASPEKTE

3.6.1. BERUFSLEBEN

Wir untersuchten den Ausbildungsstand und den damit eng verknüpften sozialen Status der Erkrankten. Von Interesse war weiterhin, wie häufig ein vorzeitiges Ausscheiden aus dem Berufsleben ist, auf welche Art es zum Berufsende kommt und welche Gründe dafür verantwortlich gemacht werden.

Die Schul- und Berufsausbildung von 166 Patienten ist in Tab. 28 abgebildet, der auf dem erlernten Beruf basierende soziale Status in Tab. 29. Demnach gehört die Mehrheit der Patienten sozial niedrigeren (52%) oder mittleren (42%) Schichten an, der Anteil der Patienten aus der oberen sozialen Schicht (6%) ist gering.

Tabelle 28: Schul- und Berufsausbildung der Patienten *)

Art der Ausbildung	Männer (n = 77)	Frauen (n = 89)	Gesamt / Prozent (n = 166)
Kein Schulabschluß	4	8	12 / 7%
Hauptschulabschluß	47	61	108 / 65%
Mittlere Reife	15	15	30 / 18%
Abitur	11	5	16 / 10%
Keine Berufsausbildung	8	37	45 / 27%
Lehre	49	43	92 / 55%
Handelsschule	8	7	15 / 9%
Fachhochschule	5	0	5 / 3%
Universitätsstudium	7	2	9 / 5%

*) Bei 14 Patienten ist die Schul- bzw. Berufsausbildung nicht bekannt.

Tabelle 29: Sozialer Status der Patienten *)

Sozialschicht	Männer (n = 73)	Frauen (n = 75)	Gesamt / Prozent (n = 148)
Unterschicht **)	32	45	77 / 52%
Mittelschicht ***)	34	28	62 / 42%
Oberschicht ****)	7	2	9 / 6%

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

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

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

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

Man erkennt, daß 45 Patienten (27%) keinen Beruf erlernt haben, größtenteils befinden sich darunter Frauen (37/45). Die übrigen 121 Patienten (73%) haben einen Beruf erlernt. Zum Zeitpunkt der Erfassung standen noch 11 Patienten (9%) in einem Arbeitsverhältnis, 105 Patienten (87%) sind vorzeitig aus dem Arbeitsleben ausgeschieden und nur 5 Patienten (4%) haben das reguläre Rentenalter erreicht. Abb. 18 und Tab. 30 geben einen Überblick über die Art des vorzeitigen Ausscheidens aus dem Berufsleben sowie die damit assoziierten Gründe.

Abbildung 18: Art des vorzeitigen Ausscheidens aus dem Berufsleben (n=105)

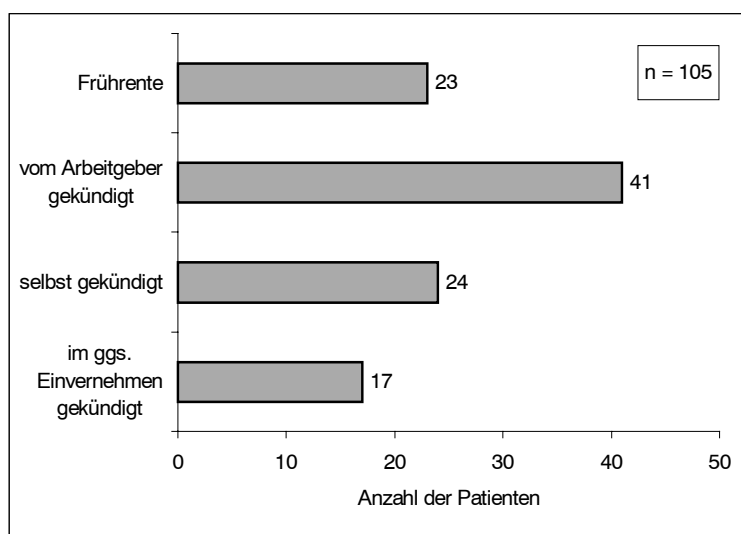


Tabelle 30: Gründe für das vorzeitige Ausscheiden aus dem Berufsleben (n=94) *)

Beeinträchtigung durch	Anzahl / Prozent
Psychische Veränderungen	64 / 68%
Bewegungsstörungen	59 / 63%
Kognitive Beeinträchtigung	33 / 35%

*) Bei 11 Patienten liegen hierüber keine Angaben vor; Mehrfachnennungen möglich.

Man erkennt, daß nur 23 Patienten (22%) eine Frührente in Anspruch nahmen oder nehmen konnten und bei den übrigen 82 Patienten (78%) Kündigungen vorlagen. Dabei wurden 39% der Patienten vom Arbeitgeber gekündigt (n=41) und 23% kündigten selbst (n=24). Die übrigen Patienten (n=17; 16%) gaben an, im gegenseitigen Einverständnis gekündigt zu haben, wobei in diesen Fällen nicht klar ist, ob sie in den Genuß einer Rente kamen oder nicht. Als ursächlich für das Ausscheiden wurden von den Patienten bzw. deren Familien überwiegend psychische Veränderungen und Bewegungsstörungen genannt.

Im neu aufgenommenen Patientenkollektiv (n=41 /#) standen zum Zeitpunkt der Erfassung von ehemals 28 arbeitstätigen Patienten (68%) noch 7 in einem Arbeitsverhältnis (25%). Diese hatten eine durchschnittliche VD von 4,4 Jahren (2-9 Jahre; S=2,7), während die aus dem Berufsleben ausgeschiedenen 21 Patienten (75%) eine VD von durchschnittlich 11,6 Jahren (4-24 Jahre; S=5,9) hatten. Vor ihrem endgültigen Ausscheiden versuchten 6 Patienten (28%) einen Berufswechsel, meist in Tätigkeitsfelder mit niederen Anforderungen. Zwei der noch Arbeitstätigen reduzierten auf Halbtags-Beschäftigung, einer erhielt aufgrund der HK in Übereinkunft mit dem Betriebsarzt einen Schwerbehindertenausweis und genießt dadurch besonderen Kündigungsschutz. Ohne Arbeitsverhältnis zum Zeitpunkt der Manifestation der HK waren 13 Patienten (32%), wovon 10 Patienten Aufgaben zuhause übernahmen (ausschließlich Frauen) und 3 weitere aufgrund ihrer frühzeitigen Manifestation (13,15,19 Jahre) nie ins Arbeitsleben eingetreten sind.

3.6.2. FAMILIENLEBEN, PARTNERSITUATION und RISIKOPERSONEN

Wir untersuchten den Ehestand der Patienten und wollen prüfen, ob ein Zusammenhang mit dem MA existiert. Weiterhin wurde danach gefragt, inwieweit die HK die allgemeine familiäre Situation bzw. die Beziehung zu den Partnern und Kindern (Risikopersonen) beeinflußt und welche Gründe hierfür verantwortlich gemacht werden.

Insgesamt sind 15% unserer Patienten ledig, 72% verheiratet (bzw. verwitwet) und 13% geschieden. Patienten, die vor ihrer Manifestation geschieden wurden, werden als ledig bezeichnet. Die Abb. 19a und b zeigen den Ehestand der erkrankten Männer und Frauen, wobei auffällig viele Männer ledig (24%) und auffällig viele Frauen geschieden (16%) sind.

Abbildung 19a: Ehestand Männer

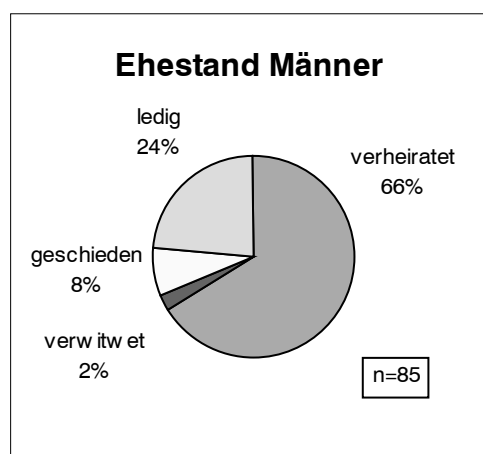
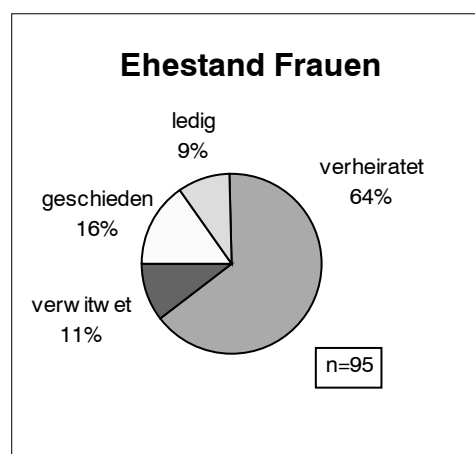


Abbildung 19b: Ehestand Frauen



Zum Vergleich lautet die entsprechende Verteilung in der bayrischen Gesamtbevölkerung für 1990 (nach Vollendung des 18. LJ): verheiratet 60%, verwitwet 10%, ledig 25% und geschieden 5% (laut Auskunft des Bayer. Landesamtes für Statistik).

Aus Tab. 31 ist ersichtlich, daß die ledigen Patienten ein um 11,1 Jahre, die geschiedenen Patienten ein um 4,5 Jahre früheres MA haben als die Verheirateten (bzw. Verwitweten), wobei diese Differenzen signifikant sind ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,033$). Klammert man allerdings diejenigen Patienten aus, welche zum Zeitpunkt der Manifestation noch nicht im heiratsüblichen Alter waren (hier definiert als < 20 Jahre; Frühmanifestation), ergibt sich ein anderes Bild. Die Ledigen erkrankten um 5,0 bzw. die Geschiedenen um 2,0 Jahre früher als die Verheirateten (bzw. Verwitweten). Die Differenzen im MA sind nun deutlich geringer und nicht mehr signifikant ($p = 0,181$ bzw. $0,657$). Allerdings bleiben alle Patienten mit einer Frühmanifestation ledig (4/4 /###). Abgesehen von den Frühmanifestationen hat das MA also keinen signifikanten Einfluß auf den Ehestand.

Tabelle 31: Ehestand und Manifestationsalter

Ehestand	Manifestationsalter (in Jahren)	
	Alle Patienten (n = 180)	heiratsfähige Patienten *) (n = 66) /###
ledig	31,3 (n=28 ; S=11,6)	37,3 (n=9 ; S=8,2)
geschieden	37,9 (n=23 ; S=9,0)	40,3 (n=6 ; S=8,9)
verheiratet / verwitwet	42,4 (n=129 ; S=9,3)	42,3 (n=51 ; S=10,5)

*) `heiratsfähige` Patienten: hierin sind Patienten mit einem MA < 20 Jahre ausgeschlossen. Angaben hierzu erst seit Müller (n=4, alle ledig, mittleres MA=16,5 Jahre, S=2.6).

Unabhängig vom Ehestand haben 156 Patienten (87%) einen ehelichen oder nicht-ehelichen Partner, 129 Patienten (72%) haben Kinder (Tab. 32). Insbesondere die Partnerbeziehung litt unter der HK (80%). Aber auch die familiäre Situation war in etwa zwei Drittel der Fälle (67%) angespannt. Hierfür werden in erster Linie die psychischen Veränderungen des Erkrankten verantwortlich gemacht, wohingegen Bewegungsstörungen im partnerschaftlichen und familiären Kontext eine eher untergeordnete Bedeutung spielen (Tab. 33). In der Partnerbeziehung wurden 54% der Patienten (85/156) als `abhängig` eingestuft und nur 26% der Betroffenen (40/156) als `gleichwertig`. Als `pflegebedürftig` wurden 43% der Patienten (77/180) eingeschätzt. Eine Bereitschaft, über die Krankheit zu sprechen, liegt bei 44% der Patienten (80/180) vor, die übrigen 56% sprechen nicht darüber oder sind dazu nicht mehr in der Lage.

Tabelle 32: Einfluß der HK auf die Situation in der Familie, mit dem Partner und den Kindern

Einfluß der HK auf Situation	Familie (n = 180)	Partner (n = 156)	Kinder (n = 129)
besser	5 / 3%	2 / 1%	3 / 2%
gleich	54 / 30%	29 / 19%	64 / 50%
schlechter	121 / 67%	125 / 80%	62 / 48%

Tabelle 33: Gründe für erschwerte Situation in der Familie, mit dem Partner und den Kindern

Beeinträchtigung durch (Mehrfachnennungen möglich)	Familie (n = 121)	Partner (n = 125)	Kinder (n = 62)
Psychische Veränderungen	65 / 54%	79 / 63%	52 / 84%
Kognitive Beeinträchtigung	40 / 33%	56 / 45%	26 / 42%
Bewegungsstörungen	54 / 45%	46 / 37%	10 / 16%

Auch die Eltern-Kind-Beziehung war in der Hälfte der Fälle (48%) erschwert (Tab. 32). Auch hier werden in erster Linie die psychischen Veränderungen des erkrankten Elternteils als belastend empfunden (Tab. 33). Die Situation der Kinder ist aber vor allem durch deren eigene Risikosituation gekennzeichnet. Die besondere Problematik der Risikopersonen haben wir nicht explizit untersucht. Im neu erfaßten Familienkollektiv (/#) lebten in 38 Familien neben 99 sicher und 28 wahrscheinlich erkrankten Personen auch 106 Risikopersonen (Tab. 7a).

3.7. MONOZYGOTE ZWILLINGE

Wir hatten die Gelegenheit, zwei monozygote Zwillingspaare in die Studie aufzunehmen (Tab. 6). Die untersuchten epidemiologischen und klinischen Daten, die Befunde apparativer Zusatzuntersuchungen und die sozialen Rahmenbedingungen werden in den folgenden Tabellen 34 a und b gegenübergestellt.

Bei Paar 1 hat Zwilling A (ZA) ein 6 Jahre früheres MA als Zwilling B (ZB), die bisherige VD beträgt 12 bzw. 6 Jahre. Der klinische Schweregrad der Erkrankung war bei beiden Zwillingen mittelschwer und ähnlich stark ausgeprägt (HK-Score 4,4 vs. 4,0), wobei Bewegungsstörungen bei ZA betont waren und kognitive Beeinträchtigungen bei ZB. Die psychischen Veränderungen waren in etwa gleich stark ausgebildet. Die pathologischen Veränderungen im EOG waren bei ZA ausgeprägter. Die Atrophie Caudatumköpfe war bei beiden Zwillingen gleichstark ausgeprägt. Im FDG-PET konnte eine stärkere Reduktion des striatalen und corticalen Glukosestoffwechsel bei ZA gemessen werden. Die Tiapridex-Medikation wurde bei ZA höher dosiert. Die psychosozialen Bedingungen waren bei ZA etwas schlechter als bei ZB.

Bei Paar 2 hat Zwilling A (ZA) ein um 1 Jahr früheres MA als Zwilling B (ZB), die bisherige VD beträgt 3 bzw. 2 Jahre. Der klinische Schweregrad der Erkrankung war bei beiden Zwillingen leichtgradig, aber bei ZA schwerer ausgeprägt (HK-Score 2,4 vs. 1,0), wobei sowohl Bewegungsstörungen als auch kognitive Beeinträchtigungen bei ZA betont waren. Psychische Auffälligkeiten waren bei beiden nicht objektivierbar. Pathologische Veränderungen im SEP und EOG waren bei ZA nachweisbar bzw. ausgeprägter als bei ZB. Die Atrophie der Caudatumköpfe und die Reduktion des striatalen Glukosemetabolismus waren bei ZA stärker ausgeprägt als bei ZB. ZA erhielt eine höhere Tiapridex-Medikation als ZB. Die psychosozialen Bedingungen waren bei beiden Zwillingen ähnlich.

Tabelle 34a: Monozygote Zwillinge, Paar 1

Befunde	Weiblich, 55 Jahre	
Manifestationsalter	43 Jahre	49 Jahre
Manifestationstyp	NP-Typ	NP-Typ
Bisherige Verlaufsdauer	12 Jahre	6 Jahre
Aktuelle Symptomatik		
Bewegung (0-3)	1,5	1,0
Kognition (0-3)	0,5	1,0
Psyche (0-3)	1,0	1,0
APL-Skala (0-3)	1,4	1,0
HK-Score (0-12)	4,4	4,0
Zusatzuntersuchungen		
CAG-Repeat	45	45
CCT / BCI *)	1,55	1,55
SEP: N. medianus N. tibialis	Amp. bds. normal, Lat. bds. leicht verzögert Amp. bds. reduziert, Lat. bds. deutlich verzögert	Amp. bds. normal, Lat. bds. leicht verzögert Amp. bds. reduziert, Lat. bds. deutlich verzögert
MEP	Seitendifferenzen, noch Normalbefund	Normalbefund
EOG	ständige unwillkürl. Sakkaden, Untersuchung nicht durchführbar	vermehrt unwillkürliche Sakkaden
FDG-PET**): Striatum Cortex	6,5 – 7,6 SD 2,0 – 2,2 SD	4,5 – 5,4 SD 1,0 – 1,3 SD
Therapie		
Tiapidex Atosil	1-0-1 15 Tpf. abends	1-0-0 ---
Soziographische Daten		
Familie	geschieden seit 27. LJ, 1 Tochter (Gentest negativ)	verheiratet seit 20. LJ, keine Kinder
Beruf	bis 43. LJ Verkäuferin, seitdem Rentnerin	bis 42. LJ Frisöse, dann Berufsaufgabe, heute Rentnerin

*) BCI = Bicaudatum-Index (FH/CC), wie auf S.8 erläutert, Normwert > 1,8 (Stober et al., 1984).

***) Minderung des Glukosestoffwechsel ausgedrückt in Standardabweichungen (SD) vom Normalkollektiv.

Tabelle 34b: Monozygote Zwillinge, Paar 2

Befunde	Männlich, 45 Jahre	
Manifestationsalter	42 Jahre	43 Jahre
Manifestationstyp	NP-Typ	NP-Typ
Bisherige Verlaufsdauer	3 Jahre	2 Jahre
Aktuelle Symptomatik		
Bewegung (0-3)	1,0	0,5
Kognition (0-3)	1,0	0,5
Psyche (0-3)	0,0	0,0
APL-Skala (0-3)	0,4	0,3
HK-Score (0-12)	2,4	1,3
Zusatzuntersuchungen		
CAG-Repeat	42	42
CCT / BCR *)	11,30	10,20
SEP: N. medianus N. tibialis	Amp. bds. normal, Lat. bds. leicht verzögert Amp. bds. reduziert, Lat. bds. deutlich verzögert	Normalbefund Amp. bds. normal, Lat. bds. leicht verzögert
MEP	Normalbefund	Normalbefund
EOG	vermehrt unwillkürliche Sakkaden	Normalbefund
FDG-PET: N. caudatus Putamen **)	GMI 0,60 GMI 0,78	GMI 0,71 GMI 0,84
Therapie		
Tiapridex	1/2-0-1	1/4-0-0
Soziolgraphische Daten		
Familie	verheiratet, keine eigenen Kinder; 6 Kinder aus 1. Ehe der Frau	verheiratet, 2 Kinder (ungeklärte Risikosituation)
Beruf	Schuhmacher (Meister)	Schuhmacher (Kundendienst)

*) **) BCR und GMI- Kalkulation nach Antonini et al., 1996; BCR = Bicaudate ratio, hier definiert als Quotient aus dem minimalen Abstand beider Caudatumtaillen und dem biparietalen Schäeldurchmesser auf gleicher Linie
* 100, Normwert <9,6; GMI = Glucose metabolic index, Normwerte N. caudatus 1,00, Putamen 1,05

4. DISKUSSION

4.1. WOHNORTE, HERKUNFT UND PRÄVALENZ

In der Literatur wird immer wieder von einer hohen Mobilität der Huntington-Familien berichtet (Hayden 1981, S.28f), was im Wesentlichen auf intrafamiliäre Konflikte sowie eine soziale Stigmatisierung dieser Familien zurückgeführt wird. In der Tat konnten wir häufige Wohnortwechsel der HK-Familien beobachten. Der Anteil der Familien, die zugezogen sind, beträgt für Bayern 36% und für Baden-Württemberg 29%. Für den Großraum München gilt, daß 74% der hier wohnhaften HK-Familien zugezogen sind. Ursächlich dürfte dem hohen Zustrom in Großstädte neben der höheren Anonymität auch die Möglichkeit zur besseren medizinischen Versorgung zugrunde liegen. Ob aber tatsächlich eine erhöhte Migrationsrate sowohl insgesamt und als auch vom Land zur Stadt vorliegt, kann aufgrund der Datenlage nicht entschieden werden und muß angesichts der heutzutage allgemein hohen Mobilität offenbleiben.

Ausgehend von den rekrutierten Patientenzahlen ergibt sich für Bayern eine geschätzte Prävalenzrate von 34 : 1 Mio. Einwohner. Verwendet man alternativ als Schätzungsgrundlage Mortalitätszahlen (Bayr. Landesamt für Statistik), erhält man eine Prävalenzrate von 46 : 1 Mio. Einwohner. Beiden Schätzungen liegen großzügig ausgelegte Variable zugrunde sowie die Annahme identischer Inzidenz- und Mortalitätsraten. Hayden (1981, S.34f) gibt für die westliche Welt orientierend 30-70 Erkrankte pro Mio. Einwohner an, in der afrikanischen und asiatischen Bevölkerung ist die HK deutlich seltener. Die weltweit höchste Prävalenz (121:1 Mio.) weist Tasmanien auf (Pridmore 1990a). Für Unterfranken wurde eine Prävalenzrate von 48:1 Mio gefunden (Przuntek und Steigerwald, 1987). Zusammenfassend beträgt die geschätzte Prävalenzrate für Bayern 30-50 : 1 Mio. Einwohner und deckt sich somit mit derjenigen anderer westlicher Regionen.

4.2. GENEALOGISCHE ASPEKTE

Mittels Stammbaumanalysen innerhalb von größeren Populationen können Aussagen zum generativen Verhalten (Anzahl der Kinder) der Erkrankten gemacht werden und damit Schätzungen zur längerfristigen Entwicklung der Prävalenz erfolgen. Weiterhin können Schätzungen zur Häufigkeit von Spontanmutationen gemacht werden.

4.2.1. Generatives Verhalten (Fertilität)

Unsere Daten zeigen für die Erkrankten (unter Einschluß der Kinderlosen) eine Fertilitätsrate von 2,1 Kindern. Gegenüber ihren gesunden Familienmitgliedern ist diese um den Faktor 1,2 höher (*relative* Fertilität). Diese Ergebnisse sind beinahe identisch mit denjenigen von Przuntek und Steigerwald (1987), welche für Unterfranken eine Fertilitätsrate von 2,17 und eine *relative* Fertilität von 1,3 angeben.

Ein direkter Vergleich der Fertilität der Erkrankten mit derjenigen der Normalbevölkerung ist aus unseren Daten nicht möglich. Aus der Literatur ist aber bekannt, daß die Fertilität der Erkrankten in etwa mit derjenigen der Normalbevölkerung identisch ist (Hayden, 1981, S.118). Offenbar ist die Anzahl der Kinder der gesunden Familienmitglieder im Vergleich zur Normalbevölkerung reduziert (Pridmore, 1990b). Möglicherweise ist dies Ausdruck eines bedächtigen Umganges mit der Familienplanung, was allerdings eine gewisse Kenntnis der Erbllichkeit der HK voraussetzt. Die meisten Genträger sind zum Zeitpunkt der Zeugung ihrer Kinder jedoch ebenso klinisch asymptomatisch (nur etwa 10% der Kinder werden nach Krankheitsbeginn gezeugt; Wendt u. Drohm, 1972, S.52). Die Tatsache, daß asymptomatische Genträger im Vergleich zu ihren gesunden Familienmitgliedern keine derart zurückhaltende Familienplanung praktizieren, könnte möglicherweise bereits Ausdruck einer subklinischen Krankheitsmanifestation sein.

Bei den Erkrankten der jüngeren Jahrgänge ist ein Trend in Richtung Abnahme der Fertilität erkennbar, was damit zusammenhängen könnte, daß Informationen über die Erbllichkeit der HK zunehmend verfügbarer werden und seit 1993 die Möglichkeit des Gentestes existiert. Daher ist für die Zukunft anzunehmen, daß das generative Verhalten der Genträger eher abnehmen wird. Vor diesem Hintergrund ist bei einer mittleren Fertilitätsrate von 2,1 und einer 50%igen Wahrscheinlichkeit der Weitergabe des Gens mit einer wesentlichen Steigerung der HK-Prävalenz infolge des generativen Verhaltens nicht zu rechnen.

4.2.2. Vererbungsmodus und Neumutationen

Beobachtungen des Vererbungsmusters führten dazu, die HK als eine autosomal dominante Erkrankung im Mendel'schen Sinne zu charakterisieren (Hayden 1981, S.105). In unserem Patientenkollektiv finden sich die typischen Charakteristika einer autosomal vererbten Erkrankung. Dies zeigt sich sowohl im ausgewogenen Geschlechterverhältnis (Männer 47%, Frauen 53%) als auch im ausgewogenen Verhältnis der Genherkunft (Väter 46%, Mütter

47%). Die Dominanz der HK zeigt sich darin, daß die Erkrankung durchschnittlich an 50% der Nachfahren weitervererbt wird.

Besondere Beachtung verdient der mit 6% hohe Anteil an Patienten mit leerer FA (siehe Begriffsbestimmung) und gesicherter HK (Gentest). Die Eltern sind hier mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit keine Genträger. Nicht gänzlich auszuschließen ist der allerdings seltene Fall einer sehr späten (> 70 Jahre), noch nicht oder nicht mehr erlebten Manifestation eines gortragenden Elternteils. Eine Manifestation nach dem 70. LJ kommt aber in weniger als 1% aller Erkrankungsfälle vor (1/180; vgl. Abb 6a). Als wahrscheinliche Ursachen einer leeren FA kommen eine (dem Patienten nicht bekannt gewordene) außereheliche Zeugung sowie eine Neu- bzw. Spontanmutation in Frage.

Man geht heute übereinstimmend von einer Häufigkeit der Spontanmutationen von etwa 3% aller HK-Fälle aus (S.32). Der vermutete Pathomechanismus besteht in einer Verlängerung der CAG-Sequenz während der Gametogenese (vorallem der Spermatogenese) vom intermediären Bereich hinein in den HK-Bereich, weshalb man das Vorhandensein von intermediären Allelen (30-38 CAG-Repeats) auch als Prämutation bezeichnet hat. Man würde bei Patienten mit einer Spontanmutation also neben einer leeren FA einen positiven Gentest mit CAG-Expansionen meist im unteren pathologischen Bereich vermuten. Konsekutiv würde man im Durchschnitt ein eher spätes MA erwarten.

Unsere Patienten mit leerer FA (n=4) haben mit 47,0 Jahren in der Tat ein hohes mittleres MA (vs. 40,1 Jahren im Gesamtkollektiv), zwei Patienten erfüllen das Kriterium der Spätmanifestation (≥ 50 Jahre) und mindestens ein weiterer das der CAG-Verlängerung im unteren pathologischen Bereich (<40). Das hohe mittlere MA kann als Indiz dafür gelten, daß sich in dieser Gruppe tatsächlich Spontanmutationen verbergen, da die alternative Möglichkeit einer außerehelichen Zeugung ein hohes mittleres MA nicht erklären kann. Allerdings ist in keinem der genannten Fälle die Möglichkeit einer unehelichen Zeugung ausgeschlossen. Auch Myers et al. (1985) geben für die Gruppe der Patienten mit leerer FA ein überdurchschnittlich hohes mittleres MA von 49,5 Jahren (vs. 40,9 Jahren im Gesamtkollektiv) an. Um den Verdacht auf eine Neumutation (leere FA, positiver Gentest) zu erhärten, müßte der Nachweis der biologischen Elternschaft geführt werden. Eventuell sind bei einem Elternteil CAG-Verlängerungen im intermediären Bereich (Prämutation) zu finden. Die Existenz von Spontanmutationen und deren zitierte Häufigkeit von etwa 3% kann längerfristig zu einer signifikanten Zunahme der HK-Prävalenz führen.

4.3. KRANKHEITSVERLAUF

Auch im Zeitalter des Gentests sind für eine gezielte genetische Beratung und für die Einschätzung der Prognose epidemiologische Kenntnisse über den Krankheitsverlauf von großer Wichtigkeit. Das durchschnittliche Manifestationsalter (MA) beträgt in unserer Studie 40,1 Jahre und das durchschnittliche Sterbealter (StA) 57,7 Jahre, wobei angemerkt werden muß, daß beiden Größen ein unterschiedliches Patientenkollektiv zugrunde liegt (s.u.). Daraus ergibt sich rechnerisch eine durchschnittliche Verlaufsdauer (VD) von 17,6 Jahren. Die mittlere *bisherige* VD im Patientengut beträgt 10,9 Jahre. Weiterhin untersuchten wir den Einfluß von Geschlecht und Vererbungsmodus auf die genannten Größen.

Wir definierten den Krankheitsbeginn als das erstmalige Auftreten von neurologischen und/oder psychiatrischen Symptomen. Genaue Angaben darüber erfordern ein eingehendes Interview der Erkrankten und deren Angehöriger und gegebenenfalls die Einsichtnahme in Krankenakten, weshalb wir bezüglich des MA nur auf die uns bekannten Patienten (n=180) zurückgriffen und nicht etwa auf das deutlich größere Familienkollektiv (691 Erkrankte). Das StA untersuchten wir im Familienkollektiv, wobei sich für 234 verstorbene Erkrankte das Geburts- und Sterbedatum ermitteln ließ.

4.3.1. Manifestationsalter

Es ist ein charakteristisches Merkmal der HK, daß sie sich grundsätzlich in jedem Lebensalter manifestieren kann, im vorliegenden Kollektiv vom 7. bis zum 75. LJ (Abb. 6a). Das Durchschnittsalter liegt bei 40,1 Jahren. Mehr als die Hälfte der Patienten erkrankt zwischen dem 35. und 49. LJ. In knapp 4% der Fälle beobachteten wir eine Früh- und in etwa 17% eine Spätmanifestation. Männer erkranken durchschnittlich um 1,2 Jahre früher als Frauen, ohne daß dieser geschlechtsspezifische Unterschied signifikant wäre.

In einem Überblick über 24 Studien zwischen 1916 - 1979 erwähnt Hayden (1981, S.46) eine deutliche Variation des mittleren MA von 33,8 - 51,6 Jahren. Diese dürfte teilweise durch die verschiedenen Definitionen des Erkrankungsbeginns bedingt sein. So definierten einige Autoren den Krankheitsbeginn ausschließlich über die neurologische Symptomatik, was zu einem späteren mittleren MA führt (vgl. S.94). Aktuellere Studien zeigen ein mittleres MA von 37-42 Jahren (Myers et al., 1985; Di Maio et al., 1993a; Roos et al., 1993), wobei die HK bei Männern gegenüber Frauen um 1-2 Jahre geringfügig früher auftritt. Die Häufigkeit von

Frühmanifestationen wird in der Literatur mit 2,5-5% angegeben (Myers et al., 1983; Farrer et al., 1984) und die der Spätmanifestationen mit 10-25% (Kremer et al., 1993).

Unsere Daten belegen, daß der Erbmodus, also die Tatsache, ob das Gen von der Mutter (Maternalität, MAT) oder vom Vater (Paternalität, PAT) vererbt wurde, einen Einfluß auf das MA hat. So manifestiert sich die HK bei PAT um durchschnittlich 5,6 Jahre signifikant früher als bei MAT ($p=0,031$). In der Literatur wird eine Differenz von 3,5-8,3 Jahren angegeben (Conneally, 1984; Myers et al., 1985). Der pathogenetische Hintergrund hierfür dürfte sein, daß es nur während der Spermatogenese und nicht während der Oogenese zur exzessiven Verlängerung des CAG-Repeats und damit zur Antizipation kommt (Kap. 1.3.3.).

Dies führt dazu, daß bei den Frühmanifestationen in 75% der Fälle Paternalität vorliegt. Bei den Spätmanifestationen überwiegen Fälle mit Maternalität (57% bzw. 80% unter Ausschluß der Patienten mit leerer FA). In der Literatur wird der Anteil paternalen Transmissionen unter den Frühmanifestationen mit mindestens 75% angegeben (Myers et al., 1983; Farrer et al., 1984). Das Überwiegen maternalen Transmissionen bei den Spätmanifestationen wird allerdings kontrovers diskutiert. Myers et al. (1983) fanden diese Konstellation in 71% ihrer Fälle. Went et al. (1984) und Kremer et al. (1993) konnten dies nicht bestätigen und berichten bei den Spätmanifestationen von einer ausgewogenen elterlichen Transmission.

Wie wir zeigen konnten, zeichnet sich die Patientengruppe mit leerer FA durch ein hohes mittleres MA (47,0 Jahre) aus. Unter den Spätmanifestationen beträgt der Anteil dieser Patientengruppe immerhin 29%, in der Literatur wird er mit 19-37% angegeben (Myers et al., 1983; Kremer et al., 1993). Bei Patienten mit Spätmanifestationen und leerer FA ist das Vorliegen einer Neumutation wahrscheinlich (vgl. S.88). Die Differentialdiagnose der sogenannten senilen Chorea ist durch den Gentest sicher von der HK abzugrenzen.

4.3.2. Sterbealter

Zur Berechnung des mittleren Sterbealters griffen wir auf das größere Familienkollektiv zurück und berücksichtigten auch HK-unabhängige Todesursachen. Bei Zugrundelegung der bezüglich des StA abgeschlossenen Geburtsjahrgänge 1880-1919 erhält man ein mittleres StA von 57,7 Jahren.

Hayden (1981, S.51) gibt in einer Übersicht über 16 internationale Studien von 1934 - 1979 ein durchschnittliches StA von etwa 52 - 56 Jahren an. Farrer et al. (1984) fanden 57,5 Jahre und Myers et al. (1985) 56,7 Jahre. Die beiden letztgenannten Studien sowie unsere eigenen Ergebnisse lassen eine leicht gestiegene Lebenserwartung der HK-Patienten vermuten, welche

durch eine bessere Behandlung von Komplikationen (z.B. Pneumonie) und HK-unabhängigen Erkrankungen erklärbar wäre.

In unserem Kollektiv verstarben Männer durchschnittlich um 4,4 Jahre signifikant früher als Frauen ($p=0,022$). Bei Went et al. (1984) beträgt diese Differenz 6 Jahre. Wir führen dies am ehesten auf die allgemein höhere Lebenserwartung der Frauen zurück.

Auch der Erbmodus scheint einen Einfluß auf das mittlere StA zu haben. Unsere Ergebnisse zeigen, daß Paternalität um 4,6 Jahre früher zum Tod führt als Maternalität (Anm.: die Prüfung auf Signifikanz war aus methodischen Gründen hier nicht durchführbar). Bereits Farrer et al. (1984) und Went et al. (1984) beobachteten diesen Einfluß des Erbanges auf das StA und geben eine Differenz von 4,7 Jahren zugunsten von MAT an. Wie dargestellt, hat der Erbmodus einen gleichartigen Effekt auf das MA (5,6 Jahre; S.90), weshalb wir davon ausgehen, daß sich dieser Einfluß gleichsinnig auf das StA auswirkt. Gemäß Literatur besteht nach Ausschluß von HK-unabhängigen Todesursachen und Suiziden eine hohe Korrelation zwischen MA und StA ($r=0,93$) (Myers et al., 1982).

4.3.3. Verlaufsdauer

In unserem Patientenkollektiv findet sich eine mittlere *bisherige* VD von 10,9 Jahren, wobei 40% der Betroffenen eine bisherige VD von mehr als 10 Jahren aufweisen, die längste beobachtete VD ist 28 Jahre. Die *absolute* VD der 22 verstorbenen Patienten beträgt im Durchschnitt 15,5 Jahre. Dies ist als Minimalwert anzusehen, da bezüglich des StA keine abgeschlossenen Jahrgänge vorliegen und fünf Patienten (22%) durch Suizid vorzeitig verstarben.

Greift man auf die bereits erhobenen Zahlenwerte für das mittlere MA (40,1 Jahre) und das mittlere StA (57,7 Jahre) zurück, ergibt sich durch Subtraktion eine mittlere VD von 17,6 Jahren. Obwohl dieser Berechnung zwei verschiedene Patientenkollektive zugrunde liegen, sind wir der Auffassung, auf diese Weise eine recht präzise Aussage über die VD machen zu können, da jedes dieser Patientenkollektive für sich eine große Fallzahl aufweist und bezüglich des Sterbealters abgeschlossene Jahrgänge vorliegen.

Die VD scheint einem geschlechtsspezifischen Unterschied von 3,2 Jahren zugunsten der Frauen zu unterliegen, was in Analogie zum StA (4,4 Jahre; S.91) vermutlich Ausdruck der bei Frauen höheren allgemeinen Lebenserwartung sein dürfte. Ein wesentlicher Einfluß des Erbmodus auf die VD scheint nicht vorzuliegen (Differenz 1,0 Jahre zugunsten MAT). Aus methodischen Gründen ist bei beiden Fragestellungen die Prüfung auf Signifikanz nicht möglich.

Hayden (1981, S.52) gibt in einer Übersicht über 11 internationale Arbeiten von 1934 - 1979 eine mittlere VD von 10,6-15,8 Jahren an. Unsere Ergebnisse decken sich mit jüngeren Arbeiten, welche eine mittlere VD von etwa 17 Jahren angeben (Farrer et al., 1984; Conneally, 1984; Myers et al., 1991). Es wird ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschiede zugunsten der Frauen (1,6 Jahre) beschrieben, ein signifikanter Einfluß des Erbmodus auf die VD wird verneint (Newcombe et al., 1981; Roos et al., 1993).

Eine wesentliche Korrelation der VD mit dem MA scheint nicht zu bestehen (Conneally, 1984; Myers et al., 1991; Roos et al., 1993).

Allerdings wurde wiederholt berichtet, daß die VD bei Frühmanifestationen verkürzt ist (Hayden, 1981, S.52-53; Martin, 1984). Demgegenüber fanden Newcombe et al. (1981) und Roos et al. (1993) bei juvenilem MA die längste VD im Vergleich zu anderen Altersklassen. Eine mögliche Erklärung für diese Unstimmigkeiten könnte sein, daß bei Newcombe und Roos der Anteil rigider Patienten (Westphal-Variante) sehr niedrig war. So stellten van Dijk et al. (1986) fest, daß es innerhalb der juvenilen Fälle nur die rigiden sind, welche eine deutlich verkürzte Überlebenszeit aufweisen. Diese Beobachtung ist kongruent mit der allgemein akzeptierten Beobachtung eines vergleichsweise rapiden Verlaufs und einer schlechten Prognose der Westphal-Variante (S.4f). Auch Farrer u. Conneally (1987) geben bei den Frühmanifestationen für die rigiden Fälle eine kurze VD von nur 11,0 Jahren an und finden für die choreatischen Fälle demgegenüber eine VD von 20,5 Jahren.

Bei den Spätmanifestationen geht man im allgemeinen von einem langsameren Krankheitsverlauf aus (S.5), es existieren Berichte über eine überdurchschnittlich lange mittlere VD (Myers et al., 1982; Britton et al., 1995). Diese stehen allerdings einer vielfach beobachteten Verkürzung der VD gegenüber (Hayden, 1981, S.52-53; Newcombe et al., 1981; Roos et al., 1993). Aus diesem Widerspruch wurde gefolgert, daß die VD bei den Spätmanifestationen durchaus derjenigen der übrigen Altersklassen entspricht (oder gar länger ist), häufig aber durch Komorbidität verkürzt wird (Roos et al., 1993).

4.4. SYMPTOMATIK

Wie einleitend dargestellt (S.4ff) ist die HK durch die Trias Bewegungsstörungen, affektive Veränderungen und kognitive Beeinträchtigungen charakterisiert, welche in unterschiedlicher Ausprägung vorhanden sein können. Eine detaillierte Kenntnis der Krankheitssymptome ist sowohl für eine frühzeitige Diagnosestellung, als auch für eine umfassende Behandlung der

Patienten im weiteren Krankheitsverlauf erforderlich. Im Frühstadium zeigt sich häufig ein monosymptomatisches Beschwerdebild, weshalb man von Manifestationstypen spricht.

4.4.1 Erstsymptomatik und Manifestationstypen

Wir unterscheiden einen neurologischen und einen psychiatrischen Manifestationstyp (N-Typ, P-Typ), wobei der Begriff `psychiatrisch` neben den affektiven Veränderungen auch die kognitiven Beeinträchtigungen umfaßt. Weiterhin wird ein gemischt neurologisch-psychiatrischer Manifestationstyp (NP-Typ) abgegrenzt.

Die häufigsten neurologischen Erstsymptome sind nach Di Maio et al. (1993a) Ungeschicklichkeit, unwillkürliche Bewegungen und Gleichgewichtsstörungen. Penney et al. (1990) beschreiben Störungen der Feinmotorik (schnelle alternierende Bewegungen) und der Blickmotorik (Willkürsakkaden) als frühzeitige und bei Risikopersonen sensitive Zeichen einer beginnenden HK. An psychischen Erstsymptomen sind vorwiegend Kontaktschwierigkeiten, Antriebslosigkeit und Depression zu nennen (Di Maio et al., 1993a). Auch kognitive Beeinträchtigungen kommen in den Frühstadien vor, sie sind jedoch zunächst meist dezent ausgeprägt und erlangen erst im weiteren Verlauf größere Bedeutung. Bamford et al. (1995) erwähnen als häufige frühzeitige kognitive Symptome neben Gedächtnisstörungen vor allem Schwierigkeiten beim Lösen komplexer Aufgaben und Defizite in der räumlichen Wahrnehmung.

In unserem Patientenkollektiv sind N-Typ und P-Typ mit je 39% gleich häufig vertreten, der NP-Typ kommt mit 22% seltener vor. Di Maio et al. (1993a) geben ein Verhältnis von 60:20:20 (N:P:NP) an und Hayden (1981, S.60) von 45:35:20. Trotz dieser Schwankungen in der Verteilung läßt sich eine gewisse Tendenz feststellen: In etwa 40-60% der Fälle manifestiert sich die HK mit dem N-Typ, in etwa 20-40% mit dem P-Typ und relativ konstant in 20% mit dem NP-Typ.

Diese Schwankungen reflektieren Schwierigkeiten, die Patienten einem bestimmten MA-Typ zuzuordnen. So wurden beispielsweise bei den neu aufgenommenen Patienten dieser Studie (n=41) 50% der Patienten als NP-Typ klassifiziert. Dies kann bei diesem kleinen Kollektiv entweder tatsächlich so sein oder aber auch Ausdruck der Subjektivität der verschiedenen Untersucher. So bestehen insbesondere Schwierigkeiten, psychische und kognitive Veränderungen frühzeitig als krankhaft zu erkennen. Diese entwickeln sich oft langsam, sind von subtiler Natur und vom Arzt schwieriger zu objektivieren als motorische Symptome. Sie können die Krankheitseinsicht des Patienten deutlich vermindern, weshalb man auf Verleugnungstendenzen, auch von Seiten der Angehörigen, stößt. Fehleinschätzungen können

zudem dadurch entstehen, daß nicht jede psychische Auffälligkeit Ausdruck der beginnenden HK sein muß. So werden auch bei gesunden Mitgliedern von HK-Familien gehäuft Verhaltensauffälligkeiten und Stimmungsschwankungen beobachtet, welche als reaktiv einzuordnen sind (Folstein et al., 1983). Im Gegensatz dazu sind neurologische Veränderungen und insbesondere Bewegungsstörungen offensichtlicher, können weniger verleugnet werden und werden meist von Anfang an als ungewöhnlich oder krankhaft empfunden. Dies führt dazu, daß Patienten mit N-Typ in der Regel früher einen Arzt aufsuchen, was in einer deutlich früheren Diagnosestellung im Vergleich zum P-Typ resultiert (vgl. S.101). Da die Feststellung eines genauen Erkrankungsalters beim P-Typ schwieriger ist als beim N-Typ, definieren einige Autoren das MA ausschließlich über das Auftreten neurologischer Beschwerden. Da in 20-40% der Fälle psychische Veränderungen den neurologischen vorausgehen (P-Typ), führt dieses Vorgehen allerdings zur Festlegung eines späteren mittleren MA.

Unsere Ergebnisse zeigen zudem einen Zusammenhang zwischen MA und Manifestationstyp, wobei der P-Typ ein um 4,1 Jahre signifikant früheres MA aufweist als der N-Typ ($p=0,013$). Orientierend gilt, daß bei Manifestationen vor dem 40. LJ der P-Typ und nach dem 40. LJ der N-Typ dominiert. In dieselbe Richtung weist eine Beobachtung von Martin (1984), wonach psychische Veränderungen als erste klinische Zeichen vorallem bei Patienten, welche um die 30 Jahre alt sind, auftreten. Nach Britton et al. (1995) stellen neurologische Symptome bei Patienten mit Spätmanifestationen oft die einzigen Beschwerden dar. Diese Beobachtungen lassen einen Zusammenhang zwischen MA und Manifestationstyp wahrscheinlich erscheinen. Möglicherweise besteht eine unterschiedliche Empfindlichkeit bestimmter Hirnareale in Abhängigkeit vom Alter bzw. MA, wobei in den ersten 40 Lebensjahren `psychische` bzw. `kognitive` Strukturen und in der zweiten Lebenshälfte entsprechend `motorische` Areale anfälliger für die Neurodegeneration wären. Es existiert eine anatomische und funktionelle Trennung motorischer und nicht-motorischer Schaltkreise innerhalb des Striatums (vgl. S.16), wobei motorische Funktionen vorwiegend vom Putamen und psychische bzw. kognitive Funktionen vorwiegend vom Nucleus caudatus vermittelt werden. Ob tatsächlich eine unterschiedliche Empfindlichkeit bestimmter cerebraler Strukturen in Abhängigkeit vom Alter vorliegt, wurde unseres Wissens nach bisher nicht ausreichend untersucht. Daher ist eine derartige Hypothese derzeit rein spekulativ.

Andere Untersucher konnten einen Zusammenhang zwischen Manifestationstyp und MA aber nicht feststellen (Di Maio et al., 1993a; Claes et al., 1995). Möglicherweise sind unsere Ergebnisse auch die Folgen eines Artefakts. Wie die klinische Erfahrung zeigt, sind kognitive

und psychische Auffälligkeiten bei jungen Patienten offensichtlicher und damit leichter zu objektivieren als bei älteren Patienten. Eventuell haben wir das Vorliegen von psychiatrischen Erstsymptomen (P-Typ) bei älteren Patienten tendentiell unterschätzt. Zu den bereits genannten Schwierigkeiten bei der Feststellung eines möglichst exakten MA insbesondere beim P-Typ kommt also ein altersabhängiger Faktor erschwerend hinzu.

4.4.2 Klinische Symptomatik im weiteren Verlauf

Im weiteren Verlauf kommt es ausgehend von den Erstsymptomen zur zunehmenden Entwicklung des Vollbildes der HK. Art und Häufigkeit der Symptome zum Zeitpunkt der Erfassung sind in Tab. 22 aufgeführt, wobei die mittlere bisherige VD 10,9 Jahre beträgt. Die im folgenden Text genannten Prozentangaben in runden Klammern beziehen sich auf diese Tabelle. Die vorgestellten Ergebnisse decken sich weitgehend mit der Literatur, als Referenzen seien Hayden (1981, S.63-75), Farrer u. Conneally (1987) sowie Weiner u. Lang (1989, S.294-9) genannt. Explizite Literaturangaben erscheinen im folgenden Text lediglich bei besonderen Fragestellungen, welche eingehender diskutiert werden (z.B. Westphal-Variante, Suizidalität, neuropsychologische Defizite).

Bewegungsstörungen und andere somatische Symptome: Augenfälligstes und häufigstes Merkmal der HK sind unwillkürliche, unregelmäßige und ausladende Bewegungen (98%), welche ein tanzartiges Aussehen haben (*choreatische Hyperkinesien*). Die Muskulatur ist eher hypoton, daher sind die Bewegungen meist ungebremst und überschießend, weshalb es zu bizarr anmutenden Bewegungen und Stellungen der Extremitäten kommt. Unter körperlicher und geistiger Anstrengung sowie unter emotioneller Spannung nehmen die Hyperkinesien an Ausprägung zu. Sie können sich auf die verschiedensten Körperregionen erstrecken und neben Extremitäten (75%) und Rumpf (47%) auch Nacken (68%) und Gesichtsmuskulatur (69%) sowie die Zungen- und Schlundmuskulatur ergreifen. Viele Patienten sind durch Gang- (86%) und Gleichgewichtsstörungen (59%) sturzgefährdet und verletzen sich. Es bestehen Störungen der Feinmotorik (Dysdiadochokinese), welche zu Ungeschicklichkeit (77%) führen. Durch ruheloses Grimassieren, Zwinkern, Kauen und Schmatzen resultiert ein Verlust der mimischen Ausdrucksbewegungen. Die Artikulation ist verlangsamt, angestrengt und schwer verständlich (Dysarthrie, 80%), was eine Einschränkung der Kommunikationsfähigkeit zur Folge hat. Dies dürfte mit ein Grund für die beobachtete Schweigsamkeit der Patienten sein. Die Miteinbeziehung der oropharyngealen Muskulatur bedingt erschwertes Schlucken (Dysphagie, 57%), was die ausreichende Nahrungsaufnahme

gefährdet und gehäuft zu Aspirationen führt. Körperliche Auszehrung, Pneumonien und Bolustod zählen zu den häufigsten Todesursachen (S.10). So überrascht der oft beobachtete Gewichtsverlust (48%) nicht, zumal die Bewegungsunruhe viel Energie verbraucht.

Während der Frühstadien versuchen die Patienten häufig, die unwillkürlichen Bewegungen durch Willkürmotorik zu kaschieren. Diese imponieren dann als pseudozweckgebundene Bewegungen vor dem Hintergrund allgemeiner motorischer Unruhe und werden häufig als Nervosität fehlinterpretiert. Im weiteren Verlauf ist auch die Willkürmotorik zunehmend beeinträchtigt, was schließlich zu einer Bewegungsarmut und Verlangsamung (Hypo- bzw. Bradykinesie) führt (Penney et al., 1990; S.5, 17ff). Die Patienten zeigen in diesem Stadium einen erhöhten Muskeltonus, welchen sie als Steifigkeit (Rigidität, 28%) erleben. Nach Thompson et al. (1988) ist die Beeinträchtigung der Willkürmotorik ein grundsätzliches Merkmal der motorischen Störungen bei der HK und kann dementsprechend auch zeitgleich mit den choreatischen Bewegungsstörungen auftreten.

Eine akinetisch-rigide *Westphal-Variante* ohne begleitende Hyperkinesien liegt bei 4 Patienten (2,2%) vor. Drei von ihnen leiden unter epileptischen Anfällen. Es handelt sich ausschließlich um Frühmanifestationen mit einem durchschnittlichen MA von 12,5 Jahren. Der Anteil der Westphal-Variante unter den Frühmanifestationen beträgt 57% (4/7). Paternalität besteht in 75% der Fälle. In der Literatur wird die Häufigkeit der Westphal-Variante mit etwa 3% aller HK-Fälle angegeben, wobei sie etwa 50-70% der Frühmanifestationen ausmacht (van Dijk et al., 1986; Farrer u. Conneally 1987). In über 80% der Fälle soll Paternalität vorliegen.

Viele Patienten leiden an Ein- und Durchschlafstörungen (59%), weshalb von Eheleuten häufig eine nächtliche Unruhe beklagt wird, obwohl die Bewegungsstörungen im Schlaf sistieren. Besonders im späteren Verlauf der HK können auch autonome Funktionen betroffen sein. Die Patienten leiden unter Harn- bzw. Stuhlinkontinenz (34%, 25%), sowie unter sexuellen Problemen, welche aber auch Ausdruck von Beziehungsproblemen mit den Partnern sein können (Kap. 4.6.2.).

Ob die Patienten unter einer sensiblen Symptomatik leiden (Mißempfindungen, Schmerzen), wurde von uns nicht gezielt untersucht und keiner der Patienten gab solche spontan an. In der Literatur werden sensible Defizite ebenfalls nicht erwähnt, allerdings finden sich pathologische SEP-Befunde (S.8). Diese lassen auf eine Mitbeteiligung des afferenten Systems auf thalamischer Ebene schließen und sind am ehesten Ausdruck des reduzierten thalamo-corticalen Outputs (vgl. Abb. 3b) (Noth, 1992).

Die geschilderten motorischen und vegetativen Störungen führen zum Verlust der Autonomie in verschiedensten Lebensbereichen (z.B. Mobilität, Kommunikation, Nahrungsaufnahme). Nicht selten führt dies reaktiv zu psychischen Veränderungen. Affektive Auffälligkeiten können aber auch organisch bedingt sein, eine Abgrenzung ist häufig nicht möglich.

Psychopathologische Veränderungen: Bei vielen Patienten gehen Stimmungsschwankungen und Verhaltensauffälligkeiten den Bewegungsstörungen voraus. Diese Veränderungen sind von schleichendem und subtilem Charakter und imponieren oft als "Wesensänderung". Die Patienten werden als impulsiv und sprunghaft erlebt, Wutausbrüche und Hoffnungslosigkeit wechseln sich ab, die Patienten werden schlampig und vernachlässigen ihre Pflichten. Die prämorbid Persönlichkeitsstruktur ist dabei oft mitbestimmend für die Art der Ausprägung der Wesensänderung. Es kommt sozusagen zu einer Zuspitzung des Primärcharakters.

Im weiteren Verlauf findet man häufig eine depressive Grundhaltung (64%), welche sich in einer Minderung des Antriebs, in Kontaktproblemen, sozialem Rückzug sowie in einer verminderten Gesprächsinitiative (57-72%) bemerkbar macht. Andererseits führen eine aggressive und gereizte Grundhaltung (64%) auch zum Rückzug des sozialen Umfeldes vom Erkrankten und insbesondere auch zu intrafamiliären Konflikten. Episoden von Verfolgungsängsten, Mißtrauen und Eifersucht (23-31%) haben zum Teil psychotischen Charakter. So sind bei 5 der 41 neu aufgenommenen Patienten psychotische Phasen (12%) dokumentiert, bei zweien war eine Zwangseinweisung in eine psychiatrische Klinik notwendig. Hayden gibt die Häufigkeit psychotischer Komplikationen mit 5-12% an (1981, S.74).

Besonders in Frühstadien der Erkrankung beschäftigen sich viele Patienten mit Suizidgedanken (30%). Zu ein- oder mehrmaligen Suizidversuchen kam es bei 15 Patienten (8%), 5 Suizide waren erfolgreich (3%). Gemessen an allen Todesfällen beträgt die Suizidrate 23% (5/22), was wegen der niedrigen Fallzahl nicht repräsentativ sein dürfte. Man nimmt für die HK eine Suizidrate von etwa 1-6% an, was etwa 2-4 mal so häufig ist wie in der Normalbevölkerung (Sørensen u. Fenger,1992). Dabei ist die Gefahr von Suiziden in frühen Krankheitsstadien besonders hoch, insbesondere vor der Diagnosestellung (Schoenfeld et al., 1984). Offensichtlich ist die Diagnosestellung mit den anschließenden therapeutischen Möglichkeiten in der Lage, das Suizidrisiko zu senken. Faktoren, welche das Suizidrisiko erhöhen, sind nach Lipe et al. (1993) neben männlichem Geschlecht vor allem Kinderlosigkeit. Desweiteren werden Partnerlosigkeit, frühere Selbstmorde in der Familie sowie das Vorliegen einer Depression angeführt. Das Alter bzw. Manifestationsalter scheint keine Rolle zu spielen.

Die Suizidrate ist nicht nur bei manifest Erkrankten, sondern auch bei asymptomatischen Risikopersonen und gesunden Angehörigen, wie Geschwistern und Eheleuten, erhöht, was die Bedeutung der HK als Familienerkrankung unterstreicht (Di Maio et al., 1993b).

Ein ausgeprägtes Suchtverhalten weisen 4 Patienten (2%) auf. Hierbei handelt es sich ausschließlich um Barbiturat- bzw. Benzodiazepinmißbrauch, was mutmaßlich mit den oben geschilderten Schlafstörungen in Zusammenhang gebracht werden kann. Nikotinabusus (19%) und Alkoholabusus (14%) betrifft vorwiegend Männer und ist nicht deutlich häufiger zu finden als in der Gesamtbevölkerung.

Zu Verstößen gegen bestehendes Recht kam es insgesamt 9mal (5%), wobei nicht immer von Kriminalität gesprochen werden kann. Neben der Beleidigung eines Beamten (1x) und Verkehrsdelikten (3x), kam es zu Einbrüchen (2x), zu mutwilliger Beschädigung (1x), Körperverletzung (1x) und einem Mordversuch (1x).

Die erwähnten psychischen Veränderungen führen mehr als die Bewegungsstörungen zu Konflikten im sozialen Leben. Die Mitmenschen erleben gerade in Frühstadien (und in Unkenntnis der Diagnose) derartige Verhaltensauffälligkeiten als Charaktereigenschaften und nicht als krankhaft. Sie können daher oftmals kein Verständnis oder keine Rücksicht aufbringen, zumal sie nicht selten selbst Ziel von z.B. aggressivem Verhalten sind.

Kognitive Beeinträchtigungen: Im Verlauf der HK kommt es zu einem zunehmenden Verlust kognitiver Fähigkeiten (87%). Anfangs imponieren Konzentrations- (82%) und Gedächtnisstörungen (62%), vorallem des Kurzzeitgedächtnisses. Später ist das Denken verlangsamt, umständlich und haftend, die Patienten sind leicht ablenkbar. Assoziatives und komplexes Denken bereitet zunehmend Schwierigkeiten (82%), das Abstraktionsvermögen ist deutlich beeinträchtigt.

Das Zusammentreffen von derartigen kognitiven Defiziten mit psychopathologischen Störungen (wie oben dargestellt) wurde unter dem Begriff der *subcorticalen Demenz* zusammengefaßt (Cummings u. Benson, 1984). Im Gegensatz zu den sogenannten *corticalen Demenzen* (z.B. Morbus Alzheimer) stehen Aphasie, Apraxie und Agnosie nicht im Vordergrund. Es konnten aber leichtgradige Störungen dieser sogenannten höheren Hirnleistungen objektiviert werden (Caspary et al., 1990). Da neuropathologisch neben subcorticalen auch corticale Areale atrophieren (Kap. 1.2.1.), wurde für die HK das Konzept der subcorticalen Demenz wieder verlassen (Whitehouse, 1986).

Die kognitiven Defizite führen zu einem weiteren Verlust der Autonomie der Patienten. Im Finalstadium mündet die Demenz häufig in einen Zustand der Apathie. Die Patienten lassen

jede Initiative vermissen und sind nicht mehr ansprechbar. In diesen Stadien überlagert bzw. dominiert die Demenz die neurologischen und psychoaffektiven Störungen. Die Patienten sind dann als schwerste Pflegefälle vollkommen von ihrer Umwelt abhängig.

Neben Art und Häufigkeit der klinischen Symptome, haben wir bei den neu aufgenommenen Patienten dieser Studie (n=41) den Versuch unternommen, den Schweregrad der klinischen Symptome in jeder der drei Kategorien Bewegung, Kognition und Psyche nach einem klinischen Globalurteil zu quantifizieren (je 0-3 Punkte). Desweiteren wurde die Beeinträchtigung der Autonomie in Praktischen Lebensbereichen erfaßt (APL-Skala, ebenfalls 0-3 Punkte). Die Ergebnisse wurden in einem Score zusammengefaßt, welcher von 0–12 Punkten skaliert ist und im Folgenden *HK-Score* genannt wird. Der HK-Score ist somit ein Maß für den Schweregrad der Erkrankung.

In unserem Patientengut findet sich bei 10% ein leichter, bei 34% ein mäßiger, bei 44% ein schwerer und bei 12% ein schwerster Schweregrad. Nach 10 Jahren Verlaufsdauer ist im Mittel bereits mit einer schweren Ausprägung zu rechnen (HK-Score: 7,4).

Wir untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der HK und der Verlaufsdauer und fanden eine mäßiggradige Korrelation ($r=0,59$). Das bedeutet, daß etwa 35% der Variabilität ($R=0,35$) des HK-Scores auf die VD zurückzuführen sind. Ausgehend von der VD lassen sich daraus im Einzelfall keine Rückschlüsse auf den zu erwartenden Schweregrad ziehen. So geht aus Abb. 14a hervor, daß bei einer VD von 3 Jahren die HK bereits schwer ausgeprägt sein kann (HK-Score: 6,4) und umgekehrt nach 18 Jahren noch ein mittlerer Schweregrad (HK-Score: 5,4) vorliegen kann. Es müssen neben der VD also weitere Faktoren existieren, welche sich auf den Schweregrad der HK beziehungsweise auf die Progression (ausgedrückt als Änderung des HK-Scores über die Zeit) auswirken.

Als ein solcher Faktor wird immer wieder das MA diskutiert (Myers et al., 1988 und 1991), wobei ein früheres MA mit einer schnelleren Progression assoziiert sein soll. Neuere Untersuchungen können dies nicht bestätigen (Feigin et al., 1995; Marder 2000). In unserem Patientengut ist der Korrelationskoeffizient zwischen MA und HK-Score vernachlässigbar gering ($r= -0,19$, $R=0,04$). Es ist also anzunehmen, daß überwiegend andere Faktoren wie beispielsweise psychosoziale Bedingungen Einfluß auf den Schweregrad der HK nehmen (Kap. 4.7.). Nach Marder et al. (2000) wirken sich erhaltene kognitive Fähigkeiten günstig und das Vorliegen einer Depression ungünstig auf die klinische Progression aus. Myers et al. (1991) konnten zeigen, daß ein höheres Körpergewicht mit einer niedrigeren Progressionsrate assoziiert ist.

Die Ergebnisse unserer computergestützten Regressionsanalysen lassen zudem vermuten, daß der Schweregrad während des Krankheitsverlaufs nicht konstant zunimmt. So läßt sich die Beziehung zwischen HK-Score und VD am ehesten durch eine potentielle Funktion ausdrücken. Das bedeutet, daß die Progression der HK in frühen Krankheitsstadien rascher vonstatten geht als in späteren. Übereinstimmend mit unseren Beobachtungen berichten Penney et al. (1990), daß der Verlust funktioneller Fähigkeiten in frühen Stadien rascher voranschreitet als in späteren. Auch nach einer umfangreichen Untersuchung von Marder et al. (2000) nimmt die Progressionsrate mit zunehmender VD ab. Demhingegen beobachteten Myers et al. (1991) eine lineare Progression bei der Entwicklung klinischer Defizite. Insgesamt ist die Datenlage zur Dynamik des Krankheitsverlaufs rar und widersprüchlich. Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine Querschnitt- und nicht um eine Längsschnittuntersuchung handelt, ist die Aussagekraft bezüglich der Progression naturgemäß eingeschränkt.

Abschließend soll zum HK-Score kritisch bemerkt werden, daß die Bestimmung des klinischen Schweregrades nicht nach standardisierten Testverfahren, sondern nach einem klinischen Globalurteil erfolgte und keine Erkenntnisse zur Reliabilität des HK-Scores vorliegen. Die Huntington Study Group hat 1996 die `Unified Huntington`s Disease Rating Scale` (UHDRS) entwickelt, welche ähnlich dem HK-Score vier Hauptkategorien untersucht (motorische, kognitive, psychische und funktionelle Fähigkeiten bzw. Beeinträchtigungen). Dabei existiert für jede Kategorie eine Vielzahl standardisierter Untertests. Anders als beim HK-Score werden die einzelnen Kategorien nicht zu einem Gesamt-Score zusammengefaßt. Für den alltäglichen klinischen Gebrauch ist die UHDRS sicherlich zu aufwendig. Bedeutung hat sie für Therapiestudien, da es sich um standardisierte Tests handelt mit nachgewiesener hoher Interrater- und Retest- Reliabilität. Vorteil des HK-Scores ist, daß er rasch durchführbar ist und aus klinischen und funktionellen Aspekten einen Gesamt-Score ermittelt.

4.5. SOZIO-MEDIZINISCHE ASPEKTE

An dieser Stelle soll untersucht werden, durch wen die Diagnose gestellt wurde, wie groß der Zeitraum zwischen Manifestation und Diagnosestellung war, ob es Fehldiagnosen gab, wie häufig und wie lange sich die Erkrankten in stationärer Behandlung befanden, welche weiteren medizinischen oder sonstigen Angebote wahrgenommen wurden und wie häufig die langfristige Unterbringung in Institutionen notwendig wurde. Derartige sozio-medizinische

Daten ermöglichen eine Bestandsaufnahme und damit auch eine Qualitätskontrolle über die derzeitige medizinische Versorgung der Erkrankten.

In unserem Kollektiv erfolgte die Diagnosestellung in 78% der Fälle in Kliniken und in 22% durch niedergelassene Ärzte, meist durch Fachärzte. Die durchschnittliche Zeitdauer von der Erstmanifestation bis zur Diagnosestellung betrug immerhin 5,9 Jahre. Di Maio et al. (1993a) geben 6,3 Jahre an. Dabei erfordert die Diagnosestellung beim P-Typ im Schnitt 3,3 Jahre signifikant mehr Zeit als beim N-Typ ($p < 0,001$).

Diese Daten belegen die bereits erwähnten diagnostischen Schwierigkeiten, insbesondere wenn psychiatrische Veränderungen führend sind (Kap. 4.4.1.). Unterstrichen werden diese Schwierigkeiten durch die mit 27% hohe Rate an initialen Fehldiagnosen, welche vorwiegend aus dem psychiatrischen Bereich stammen. Diagnostische Schwierigkeiten bestehen vor allem bei unbekannter Familienanamnese. Folstein et al. (1986) fanden bei 11% ihrer HK-Patienten initiale Fehldiagnosen, welche ebenfalls überwiegend aus dem psychiatrischen Bereich stammen (z.B. Alkoholismus, Psychose, Depression). Dieselben Autoren weisen aber darauf hin, daß die Diagnose „HK“ in etwa 15% der Fälle selbst eine Fehldiagnose darstellt und tatsächlich andere Erkrankungen vorliegen (z.B. tardive Dyskinesien bei psychiatrischen Grunderkrankungen).

Seit Beginn dieser Studie besteht ein Trend in Richtung Verkürzung der Zeitdauer bis zur Diagnosestellung. So betrug sie 1987 (Maue, S.32) noch 7,8 Jahre, während sie bei den neu aufgenommenen Patienten noch 5,4 Jahre beträgt. Dies dürfte zum einen Folge einer verbesserten Informationslage innerhalb der betroffenen Familien (Selbsthilfegruppen, genetische Beratungen) sein, was Verleugnungstendenzen entgegenwirkt. Zum anderen hat die Verfügbarkeit des direkten Gentestes seit 1993 die diagnostische Situation grundlegend verändert bzw. verbessert. Die Diagnosestellung wird zunehmend auch ambulant möglich sein, Fehldiagnosen dürften seltener werden.

Vor dem Hintergrund des „Dilemmas“ (Gusella und MacDonald, 1994), nämlich einerseits über ein sicheres Instrument zur Diagnosestellung zu verfügen, andererseits aber keine kausale oder progressionsverzögernde Therapie anbieten zu können, ist zu diskutieren, ob eine frühzeitige Diagnosestellung überhaupt angestrebt werden sollte. Einerseits wird die Zeit von der Erstmanifestation bis zur Diagnosestellung von den Erkrankten als besonders belastend empfunden, da weder eine reale Einschätzung der Situation noch die absolute Verleugnung möglich sind (Jarka, 1986). Dies verzögert eine aktive Auseinandersetzung mit den krankheitsassoziierten Problemen und damit eine erfolgreiche Krankheitsbewältigung. Wichtig für die Lebensqualität der Patienten ist auch, daß sie lernen, ihre noch vorhandenen

Fähigkeiten optimal zu nutzen, was aber eine Akzeptanz für ihre Krankheit und damit die Diagnose voraussetzt. Dies unterstreicht aus unserer Sicht die Wichtigkeit einer frühzeitigen Diagnosestellung. Es gibt auch soziale Gründe für eine frühzeitige Diagnosestellung (vgl. S.105f).

Andererseits stellt die Konfrontation mit der Diagnose meist eine erhebliche Belastung für die Patienten und deren Familien dar (Jarka, 1986). Bis es zu einer Akzeptanz der Diagnose bzw. der Krankheit kommt, werden Phasen der Verdrängung und Abwehr durchlaufen. Es kann zu Ängsten und Aggressionen aber auch zu Depressionen mit Alkoholismus und Suizidneigung kommen. Einige Patienten übernehmen auch vorzeitig eine Krankenrolle. Aus diesen Gründen ist eine psychotherapeutische Begleitung während der Phase der Diagnosestellung in vielen Fällen erforderlich. Dies gilt vor allem dann, wenn die Diagnose früh im Verlauf gestellt wird und die dementiellen Veränderungen gering sind und insbesondere dann, wenn es sich um asymptomatische Genträger handelt (Kap. 4.6.2.). Können die krankheitsassoziierten Beschwerden nicht mehr verleugnet werden, bedeutet die Diagnosestellung häufig auch eine gewisse Erleichterung, weil die Beschwerden nun erklärt werden können. Von Jankovic et al. (1995) konnten zusätzliche psychische Belastungen durch die Diagnosestellung nicht beobachtet werden. Allerdings betrug in dieser Untersuchung die mittlere VD bereits 11 Jahre und der Beobachtungszeitraum nur 3 Monate, was die Ergebnisse relativiert. Zusammenfassend ist aus unserer Sicht aus Gründen der Krankheitsbewältigung eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung anzustreben. Allerdings müssen Wünsche und Ängste der Patienten und Familien angesprochen und individuell berücksichtigt werden, so daß letztlich der Patient bestimmen sollte, wann die Diagnosestellung erfolgt.

Im Verlauf der Erkrankung (nach einer mittleren VD von 10,9 Jahren; vgl. S.91) haben sich 85% der Patienten ein- oder mehrmals in stationäre Behandlung begeben. Im Durchschnitt erfolgten pro Patient 1,9 stationäre Aufenthalte. Die durchschnittliche Gesamtdauer betrug 8,8 Wochen (unter Ausschluß von Langzeitpatienten sowie Patienten ohne bisherigen stationären Aufenthalt). Das frühe Vorhandensein von psychischen Symptomen (P-Typ bzw. NP-Typ) erhöht die Anzahl und Dauer der stationären Aufenthalte, ohne daß dieses Merkmal Signifikanz erreichen würde. Mehrfache stationäre Behandlungen erfolgten bei 54% der Patienten, bei knapp 18% der Patienten erfolgten diese sogar 4mal oder häufiger. Nur 15% der Patienten befanden sich trotz gestellter Diagnose bisher noch nie in stationärer Behandlung. Da der Krankheitsverlauf im Patientenkollektiv noch nicht abgeschlossen ist, sind die genannten Zahlen als Minimalangaben zu betrachten.

Fachärzte haben mit 49% den größten Anteil an der Versorgung der Patienten (ambulanter und stationärer Bereich zusammengenommen). Aber auch Hausärzte (25%) sowie Institutionen aus benachbarten und assoziierten Tätigkeitsfeldern (26%) sind in die Versorgung der Erkrankten eingebunden. In erster Linie handelt es sich hier um Selbsthilfegruppen und Sozialdienste, aber auch genetische Beratungsstellen, Psychologen, Betriebsärzte und Heilpraktiker werden von den Erkrankten aufgesucht bzw. in Anspruch genommen. Insbesondere Selbsthilfegruppen stellen eine wertvolle Einrichtung dar. So hat sich die *Deutsche-Huntington-Hilfe* (DHH) zu einem wichtigen Forum zum Austausch von Erfahrungen und Informationen entwickelt. Neben der Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung finden Patienten und Angehörige auch Hilfe beratender, rechtlicher und eventuell sogar finanzieller Art.

Unsere Daten belegen, daß stationäre Behandlungsmaßnahmen die Regel sind und meist auch wiederholt notwendig werden. Andererseits wird deutlich, daß im Verlauf der Erkrankung neben der fach- und hausärztlichen Behandlung auch ein Bedarf an weiteren Angeboten bzw. Hilfestellungen besteht. Insbesondere vor dem Hintergrund einer fehlenden kausalen Therapie muß immer wieder betont werden, daß eine umfassende psychosoziale Betreuung integrierter Bestandteil einer jeden therapeutischen Bemühung sein sollte (Hayden, 1981, S. 145ff). Dies erfordert eine multidisziplinäre Zusammenarbeit zwischen dem Facharzt, dem betreuenden Hausarzt und weiteren Institutionen. Vorhandene Angebote wie die Selbsthilfegruppen, genetische Beratungsstellen und ambulante Pflegedienste sollten genutzt werden (Klimek et al., 1997). Zudem können Krankengymnastik einschließlich Schlucktraining und Logopädie, Hirnleistungstraining, Entspannungstechniken und Ergotherapie helfen, die funktionellen Fähigkeiten der Patienten möglichst lange zu bewahren (Lange, 1994). Eine Verlagerung des Behandlungsschwerpunktes in den ambulanten Bereich hinein könnte die Notwendigkeit stationärer Aufenthalte in frühen und mittleren Krankheitsstadien reduzieren oder zumindest verzögern. Leider sind „professionelle“ Behandlungskonzepte nur selten verfügbar, so daß sich Patienten bzw. Angehörige häufig alleine gelassen und der Krankheit ausgeliefert fühlen. Aus persönlicher Erfahrung soll an dieser Stelle das BKH Taufkirchen a.d.Vils (Prof. Dr. M. Dose) erwähnt werden. Hier werden HK-Patienten in frühen und späten Krankheitsstadien umfassend medizinisch, psychosozial und pflegerisch betreut. Zu diesem Zweck wurde eigens eine Chorea-Station eingerichtet, welche auch die Möglichkeit der teilstationären Versorgung bietet. Es wurde ein Pflege-Standard entwickelt, welcher die individuellen Probleme der Patienten thematisiert, wobei die Anleitung zur Selbständigkeit und Autonomie sowie die Krankheitsverarbeitung ein zentrales Anliegen sind.

In fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung stellt sich immer wieder die Frage nach dem Wo und dem Wie der Pflege bzw. der Unterbringung. Angehörige sind aus vielerlei Gründen oft mit der häuslichen Pflege überfordert. So sind ein Drittel unserer Patienten in psychiatrischen Langzeit-Einrichtungen (24%) oder Pflegeheimen (12%) untergebracht. Neben medizinischen Gründen bestehen vorwiegend pflegerische und soziale Indikationen für die Langzeit-Unterbringung. Es existieren aber kaum Einrichtungen, welche auf die speziellen Bedürfnisse und Erfordernisse der HK-Patienten eingestellt sind (Moskowitz u. Marder, 2001). So unterscheiden sich HK-Patienten von anderen Heimbewohnern vor allem durch ihr jüngeres Alter und den progredienten Charakter ihrer Erkrankung, sowie durch das Vorliegen von zum Teil schweren Verhaltensstörungen (Nance u. Sanders, 1996).

4.6. SOZIALE ASPEKTE

Neben den klinischen Beschwerden und der resultierenden Beeinträchtigung der funktionellen Fähigkeiten stellen psychosoziale Aspekte, insbesondere die Auswirkungen auf Beruf und Familie, für die betroffenen Patienten und deren Angehörige ein Kernproblem dar (Hayden, 1981, S.123ff). Gegenwärtig wird dieses Thema in der aktuellen Literatur vergleichsweise wenig thematisiert.

4.6.1 Berufsleben

Etwa die Hälfte unserer Patienten (52%) sind entweder gelernte Hilfsarbeiter, einfache Handwerker, niedere Angestellte bzw. Beamte oder ohne Berufsausbildung. Dies suggeriert, daß HK-Familien gehäuft aus sozial niedrigen Schichten stammen, was man auf ein krankheitsbedingt erschwertes soziales Emporkommen zurückführen könnte (Hayden, 1981, S. 134). Wir möchten aber mit einer derartigen Interpretation zurückhaltend sein, da die Zuordnung zu den einzelnen sozialen Schichten ausschließlich auf dem erlernten Beruf basiert und nicht etwa auf dem des Partners oder anderen Kriterien, was zu einer Überrepräsentation der unteren Schichten führt (z.B. Hausfrauen ohne Berufsausbildung).

Zum Zeitpunkt der Erfassung waren bereits 87% der ehemals Arbeitstätigen vorzeitig aus dem Berufsleben ausgeschieden (nach einer durchschnittlichen VD von knapp 11 Jahren). Nur 4% erreichten das reguläre Rentenalter und nur 9% der Patienten waren noch arbeitstätig. Diese Daten belegen einen erheblichen negativen Einfluß der HK auf die berufliche Situation der Betroffenen.

Bei knapp zwei Drittel der Patienten (62%) führt das vorzeitige Ausscheiden aus dem Berufsleben zur Arbeitslosigkeit, die betroffenen Familien steigen in finanzieller und sozialer Hinsicht ab. Nur etwa ein Viertel der Patienten (22%) bezieht eine finanziell und sozial attraktivere Frührente. Die Tatsache, daß 39% der vorzeitig Ausgeschiedenen vom Arbeitgeber gekündigt wurden und 23% selbst kündigten, läßt vermuten, daß in diesen Fällen eine Kommunikation über das Vorliegen einer chronischen neurologischen Erkrankung nicht stattgefunden hat. Hierbei spielt neben Verdrängungsmechanismen auch die Angst vor beruflichen Nachteilen eine große Rolle. Ein nicht-informierter Arbeitgeber sieht jedoch lediglich den Leistungsabfall seines Arbeitnehmers und kann die krankheitsbedingte Ursache nicht erkennen. Nach Angaben der Erkrankten bzw. deren Angehöriger ist der berufliche Leistungsabfall vorwiegend durch psychische sowie motorische Symptome bedingt.

Einige unserer Patienten demonstrieren eine gangbare Alternative: So wurde in Einzelfällen nach Absprache mit dem Arbeitgeber ein Tätigkeitswechsel oder eine Teilzeiteinstellung verwirklicht. Ein Patient genießt besonderen Kündigungsschutz durch den Besitz eines Schwerbehindertenausweises. Sobald das Ausmaß einer körperlichen, geistigen oder seelischen Behinderung ein gewisses Maß überschreitet, besteht entweder der Tatbestand einer Schwerbehinderung oder einer Berufs- bzw. Erwerbsunfähigkeit. Der Arbeitnehmer genießt in diesen Fällen entweder besonderen Kündigungsschutz oder aber hat Anspruch auf eine Berufs- bzw. Erwerbsunfähigkeitsrente. Wir möchten daher anregen, den Arbeitgeber nach Bekanntwerden der Diagnose möglichst frühzeitig vom Vorliegen der HK zu informieren. Gemeinsam mit einem informierten Arbeitgeber wäre ein innerbetrieblicher Wechsel in Tätigkeitsfelder mit niedrigeren Anforderungen bzw. ein Wechsel auf eine Teilzeitbeschäftigung sicher häufiger realisierbar als das bisher die Praxis ist. Damit könnte ein unnötig frühes Ausscheiden aus dem Berufsleben verhindert werden.

Ist im weiteren Verlauf dem Patienten oder dem Arbeitgeber eine weitere Anstellung nicht mehr zuzumuten, sollte eine Frühberentung (Berufs- bzw. Erwerbsunfähigkeitsrente) angestrebt werden. So können die finanziellen und sozialen Nachteile, welche durch ein vorzeitiges Ausscheiden aus dem Berufsleben entstehen, minimiert werden. Wird der Entschluß zum vorzeitigen Ausscheiden vom Erkrankten mitgetragen, können auch die negativen psychischen Auswirkungen minimiert werden. Unter idealen Rahmenbedingungen kann der Wegfall der Arbeit vom Betroffenen auch durchaus als Entlastung empfunden werden. Anzumerken bleibt, daß die vorzeitige Berufsaufgabe, sei sie unfreiwillig oder selbst mitgetragen, einen erheblichen Einschnitt in die soziale Identität bedeutet, was sich negativ auf die Krankheitsverarbeitung auswirken kann (vgl. S.101f).

Zusammenfassend sind wir der Auffassung, daß der behandelnde Arzt mit dem Patienten und seiner Familie über eine frühzeitige Information des Arbeitgebers nachdenken sollte. Ein juristischer Beistand ist in jedem Falle zu empfehlen, Alleingänge der Patienten sollten vermieden werden.

4.6.2. Familienleben, Partnersituation und Risikopersonen

Bei der Erfassung waren 72% der Patienten verheiratet (bzw. verwitwet), 13% geschieden und 15% ledig. Im Vergleich zur bayrischen Gesamtbevölkerung von 1990 (Quelle: Bayr. Landesamt für Statistik) ist das Heiratsverhalten nicht verändert (72 vs. 70%), was wohl darauf zurückzuführen ist, daß das Heiratsalter in der Regel deutlich unter dem Manifestationsalter liegt. Allerdings scheint die Scheidungsrate bei HK-Patienten im Vergleich mit der Gesamtbevölkerung mit 13 vs. 5% erhöht. Laut Jarka (1986) werden Ehen insbesondere in frühen Stadien der Erkrankung und vor der Diagnosestellung geschieden.

Wir untersuchten den Zusammenhang zwischen Manifestationsalter und Ehestand. Alle Patienten mit Frühmanifestationen (MA vor dem 20. LJ.) blieben ledig. Für die übrigen Patienten besteht ein Trend, daß ein frühes MA das Ledigsein, ein mittleres MA Scheidungen und ein spätes MA das Fortbestehen der Ehen begünstigt.

Unsere Ergebnisse belegen, daß die HK die familiäre Situation und insbesondere die Partnersituation erheblich belastet. Die familiäre Situation verschlechterte sich in 67%, die Partnerbeziehungen in 80% der Fälle, was vorallem auf die psychischen Veränderungen der Erkrankten zurückgeführt wurde. Die Angehörigen werden mit teils aggressiven und feindseligen, teils mit antriebsarmen und depressiven Verhaltensweisen konfrontiert (S.97). Vorallem die Lebenssituation und -perspektive der Ehe- und Lebenspartner ändert sich grundlegend. In etwa der Hälfte der Fälle wird die Partnerbeziehung als Abhängigkeits- oder sogar Pflegeverhältnis (54%; 43%) beschrieben. Zusätzlich müssen die Partner Aufgaben des Erkrankten wie beispielsweise die finanzielle Versorgung der Familie, die Erziehung der Kinder oder den Haushalt übernehmen, was tiefgreifende Rollenänderungen und Umstrukturierungen des Alltags zur Folge haben kann (Hans u. Koeppen, 1980). Häufig kommt für die Partner erschwerend hinzu, daß sie vor der Eheschließung nicht über das Vorliegen der HK bzw. einer Erbkrankheit in der betroffenen Familie informiert waren. Laut Hayden (1981, S. 131) ist eine Mehrheit der Partner dennoch bereit bzw. fühlt sich moralisch verpflichtet, sich der neuen Situation zu stellen. Nicht allein aufgrund der Erblichkeit, sondern wegen der mannigfaltigen Implikationen auf Partner und Familie beschreibt Hayden (1981, S.131,f) die HK als Familienkrankheit.

Gerade aber die Familie als engstes soziales Umfeld spielt für den Prozeß der Krankheitsbewältigung eine entscheidende Rolle (Jarka, 1986). Ist die Familie gegenüber der HK `negativ` und ablehnend eingestellt, kann das für den Erkrankten verheerend sein. Ist die Familie der HK gegenüber realistisch, also `positiv` eingestellt, kann das dem Erkrankten Halt geben und ihm im Idealfall helfen, eine Akzeptanz für seine neue Situation zu entwickeln. Jedoch sind die Angehörigen damit beinahe regelmäßig überfordert. Dies kann im Sinne einer negativen Rückkoppelung eine negative Identifikation des Betroffenen mit seiner Krankheit begünstigen und zu Resignation und Selbstaufgabe beitragen (Jarka, 1986). Daher müssen die betroffenen Familien frühzeitig in die therapeutischen Bemühungen mit einbezogen werden. Eventuell benötigen die Angehörigen selbst psychotherapeutische Unterstützung. Diese Option wurde von ärztlicher Seite bisher sicherlich nicht in vollem Maße bedacht und genutzt. Die Selbsthilfegruppen können hier wertvolle Hilfe leisten.

Die Situation der Kinder ist durch das Erleben des körperlichen, geistigen und seelischen Verfalles des erkrankten Elternteils geprägt, was die Eltern-Kind-Beziehung häufig (48%) belastet. Zudem ist die Situation der Kinder durch ihre eigene Risikosituation erschwert. In unserem Familienkollektiv finden sich beinahe so viele Risikopatienten wie Erkrankte, was die Dimension der HK als Familienkrankheit unterstreicht. Die Mehrzahl der Risikopersonen ist heute über die Erbllichkeit der HK informiert. Einige setzen sich aktiv damit auseinander, andere wiederum neigen zum Verdrängen, für die meisten besteht eine enorme psychische Belastung. Für den Umgang mit der eigenen Risikosituation spielen die bisherigen Erfahrungen mit der HK in der Herkunftsfamilie eine wichtige Rolle (Jarka et al., 1996).

Für erwachsene Risikopersonen besteht die Möglichkeit der präsymptomatischen DNA-Analyse. Die `International Huntington`s Association` (IHA) und die `World Federation of Neurology` (WFN) haben Richtlinien (IHA und WFN, 1994) für die Durchführung der präsymptomatischen DNA-Diagnostik erarbeitet, welche neben der Volljährigkeit auch die Freiwilligkeit, eine ausführliche humangenetische Beratung, die psychologische bzw. psychotherapeutische Betreuung vor und nach der Testphase sowie die Möglichkeit eines Zurücktretens vom Testverfahren und einen zuverlässigen Datenschutz sicherstellen sollen. Nach Schätzungen erwägen etwa die Hälfte der deutschen Risikopersonen eine präsymptomatische DNA-Analyse, etwa ein Drittel lehnt sie ab (Kreuz, 1996). In Großbritannien haben sich lediglich 5-25% der Risikopersonen für eine präsymptomatische Testung entschieden (Hayden, 2000). Häufige Motivationen für die Durchführung eines Gentests sind Kinderwunsch und Karriereplanung. Gründe für die Entscheidung gegen eine DNA-Testung sind schwieriger zu erfassen, insbesondere dürften Ängste vor der

Konfrontation mit dem Ergebnis sowie die Abwesenheit therapeutischer Konsequenzen eine Rolle spielen. Die präsymptomatische Testung führt in der Regel zu einer psychischen Entlastung der Nicht-Genträger, aber auch zu einer psychischen Stabilisierung der Genträger (Wiggins et al., 1992). Etwa 15% der Testpersonen entwickeln psychische Probleme, welche jedoch unabhängig vom Testergebnis auftreten (Lawson et al., 1996). Hierbei handelt es sich zum Teil um schwerwiegende Ereignisse wie Suizidversuche bzw. Suizidgedanken, längerdauernde Depressionen, Substanzmittelmißbrauch sowie den Zusammenbruch von Beziehungen. Jedoch ist die Häufigkeit von vollendeten Suiziden (0,11%) bzw. anderen schwerwiegenden Ereignissen (0,86%) weltweit nicht erhöht (Almqvist et al., 1999). Im Falle eines positiven Testergebnisses kommt es rasch zu diesen Reaktionen, bei negativem Ergebnis erst im Laufe von Wochen bis Monaten. Überraschend ist, daß die Nicht-Genträger ähnlich häufig psychische Belastungsreaktionen erleben wie die Genträger. Neben Schuldgefühlen anderen Familienmitgliedern gegenüber dürfte die Konfrontation mit der neu zu gestaltenden `gesunden Zukunft` eine Rolle spielen.

Nach unseren Erfahrungen stellt die Frage der Familienplanung ein wichtiges und zentrales Thema für Risikopersonen und Erkrankte im gebärfähigen Alter dar. Neben der Angst der möglichen Weitergabe des Gens wird auch die Befürchtung thematisiert, im Falle der eigenen Erkrankung nicht ausreichend für die Kinder sorgen zu können. So stellt der Kinderwunsch oder eine bereits eingetretene Schwangerschaft einen häufigen Anlaß zur Klärung des eigenen Genstatus dar (Kreuz, 1996). Erweist sich eine Risikoperson als Genträger, besteht eine denkbare Konsequenz darin, auf eigenen Nachwuchs zu verzichten. Ist aber weiterhin ein Kinderwunsch vorhanden und soll die Weitergabe des Gens ausgeschlossen werden, gibt es die Möglichkeit der pränatalen Testung durch Amniozentese oder Chorionzotten-Biopsie (Zühlke und Thies, 1996). Dieses Verfahren konfrontiert die Betroffenen mit der Problematik einer möglichen Abtreibung. Eine Alternative stellt die Präimplantations-Diagnostik (Schulman et al., 1996) dar. Beide Verfahren bedeuten eine genetische Selektion, deren ethische Dimensionen zur Zeit öffentlich diskutiert werden. Als weitere Alternative können sich zukünftige Eltern auch bewußt gegen die pränatale Abklärung des Genstatus ihrer Nachkommen entscheiden. Hier besteht die Gefahr von versicherungsrechtlichen Nachteilen bzw. Repressionen oder aber auch von eugenisch motiviertem sozialem Druck. Die technischen Möglichkeiten der präsymptomatischen und pränatalen DNA-Analyse dürfen zu keiner moralischen oder gesetzlichen Verpflichtung werden (Hayden, 2000).

4.7. MONOZYGOTE ZWILLINGE

Monozygote Zwillinge sind genetisch identisch und weisen dadurch identische CAG-Repeat-Längen auf. Daher sind monozygote Zwillinge hervorragend geeignet, um den Einfluß genetischer versus nicht-genetischer Faktoren auf den Krankheitsverlauf und die Krankheitssymptome zu untersuchen. Wegen der niedrigen Prävalenzrate existieren keine systematischen Zwillingsstudien, sondern nur einzelne Fallberichte. Wir konnten zwei monozygote Zwillingspaare in unsere Studie einschließen.

Bei Paar 1 (45 CAG-Repeats) besteht bezüglich des MA eine erhebliche Differenz von 6 Jahren zuungunsten von Zwilling A (ZA), wobei der HK-Score beider Zwillinge beinahe identisch ist (Differenz 0,4). Bei ZA dominieren Bewegungsstörungen, bei Zwilling B (ZB) liegt ein gemischter Phänotyp vor. Die psychosozialen Bedingungen waren bei ZA etwas schlechter. Bei Paar 2 (42 CAG-Repeats) beträgt die Differenz im MA lediglich 1 Jahr zuungunsten von ZA, wobei der HK-Score bei ZA leichtgradig, aber objektivierbar schlechter ist als bei ZB (Differenz 1,1). Klinisch liegt der gleiche Phänotyp vor. Die psychosozialen Bedingungen waren ähnlich.

Die Differenz von 6 Jahren bzw. 1 Jahr im Manifestationsalter zeigt, daß neben genetischen Faktoren (Länge des CAG-Repeats) weitere Faktoren in variablem Umfang Einfluß auf das MA haben. Es ist bekannt, daß die Länge des CAG-Repeats etwa 50% der Variabilität des MA erklären kann (Andrew et al., 1993; vgl. S.30). Im Umkehrschluß bedeutet dies, daß weitere Faktoren in gleichem Maße Einfluß auf das MA nehmen müssen. In einer Übersicht von 12 Fallberichten gibt Hayden (1981; S.54-55) innerhalb der berichteten monozygoten Zwillingspaare für das Manifestationsalter eine Differenz von 0 - 3 Jahren an. Demgegenüber schildern Sudarsky et al. (1983) ein monozygoten Zwillingspaar, bei welchem das MA um 9 Jahre differiert. Beide Arbeiten folgern, daß neben genetischen Faktoren auch soziale Faktoren wie der Familienstand und die berufliche Situation modulierend auf das MA einwirken. Auch Zwillingspaar 1 zeigt unterschiedliche psychosoziale Rahmenbedingungen. Im Tierversuch kann eine an Stimuli reiche Umwelt die Krankheitsmanifestation verzögern (Van Dellen et al., 2000). Neben sozialen und psychischen Faktoren sind auch modifizierende Einflüsse durch Begleiterkrankungen oder Ernährungsgewohnheiten denkbar.

Der klinische Schweregrad der HK (HK-Score) ist bei Paar 1 beinahe identisch, zeigt aber relevante Unterschiede bei Paar 2. Auch nach Hayden (1981; S.55) und Georgiou et al. (1999) differiert der klinische Schweregrad innerhalb monozygoter Zwillingspaare teilweise in bedeutsamen Ausmaß. Man kann daraus folgern, daß der klinische Schweregrad der HK nicht

ausschließlich von genetischen Faktoren abhängt. Neben Einflüssen durch das MA und die VD sind ebenfalls Modifikationen durch psychosoziale und weitere Umweltfaktoren anzunehmen. So wirken sich erhaltene kognitive Fähigkeiten günstig und das Vorliegen einer Depression ungünstig auf die klinische Progression und damit auf den klinischen Schweregrad aus (Marder et al., 2000).

Auch der klinische Phänotyp scheint nicht ausschließlich Ergebnis genetischer Faktoren zu sein (siehe Paar 1). In der Literatur wird immer wieder berichtet, daß der Phänotyp innerhalb von monozygoten Zwillingspaaren erheblich variieren kann (Hayden, 1981, S.55; Sudarsky et al., 1983; Georgiou et al., 1999). Es ist also anzunehmen, daß nicht-genetische Faktoren hierbei ebenfalls eine modifizierende Rolle spielen.

Zusammenfassend läßt sich aus der vergleichenden Untersuchung von monozygoten Zwillingspaaren folgern, daß neben genetischen Faktoren psychosoziale und weitere Umweltfaktoren das Manifestationsalter, die klinische Symptomatik und den klinischen Schweregrad in variablem, aber zum Teil erheblichem Maße modifizieren können. Dieser Aspekt sollte bei jeglichen therapeutischen Bemühungen bedacht und genutzt werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende epidemiologische Studie zur Huntington'schen Krankheit (HK) untersucht Prävalenz, Krankheitsverlauf, klinische Symptomatik sowie soziomedizinische und soziale Aspekte an 180 Patienten aus 168 Familien im süddeutschen Raum. Die wesentlichen Ergebnisse dieser retrospektiven Querschnittuntersuchung lauten folgendermaßen:

Die Prävalenzrate der HK beträgt für das Bundesland Bayern 30-50 : 1 Mio Einwohner. Eine wesentliche Zunahme der Prävalenz aufgrund des generativen Verhaltens ist bei einer Fertilitätsrate von 2,1 nicht zu erwarten. Allerdings könnte die Existenz von Spontanmutationen langfristig zu einer Zunahme der Prävalenz führen.

Das mittlere Manifestationsalter (MA) liegt bei 40,1 Jahren, die mittlere Verlaufsduer (VD) bei 17,6 Jahren und das mittlere Sterbealter (StA) bei 57,7 Jahren. Paternalität führt durchschnittlich um 5,6 Jahre früher zur Manifestation als Maternalität. Der pathogenetische Hintergrund hierfür ist, daß es vorwiegend während der Spermatogenese (und nicht der Oogenese) zur gametischen Instabilität und damit zur Antizipation kommt. Frauen werden im Schnitt 4,4 Jahre älter als Männer. Dieser geschlechtsspezifische Unterschied ist am ehesten auf die allgemein höhere Lebenserwartung der Frauen zurückzuführen.

Die HK manifestiert sich in je 39% gleich häufig mit einem neurologischen bzw. psychiatrischen Phänotyp (N-Typ bzw. P-Typ), in 22% liegt ein Mischtyp vor. Bemerkenswert ist, daß der P-Typ mit einem früheren Manifestationsalter assoziiert ist als der N-Typ (Differenz 4,1 Jahre). Dementsprechend überwiegt bei Manifestationen vor dem 40. Lebensjahr der P-Typ, danach der N-Typ. Diese Beobachtung läßt eine unterschiedliche Empfindlichkeit bestimmter Hirnareale in Abhängigkeit vom Alter vermuten.

Im Krankheitsverlauf stellen unwillkürliche Bewegungen (98%) mit Gangstörungen (86%) und Störungen der Feinmotorik (77%) neben der Dysarthrie (80%) und Dysphagie (57%) die häufigsten motorischen Symptome dar. Rigidität findet sich bei 28% der Patienten. Die wesentlichen psychopathologischen Symptome sind neben Depressionen (64%) und Aggressivität (64%) auch psychotische Episoden (12%). Kognitive Defizite finden sich bei 87% der Patienten. Eine sogenannte Westphal-Variante besteht bei 2,2% der Patienten.

Die Ausprägung der klinischen Symptome und die Beeinträchtigung funktioneller Fähigkeiten beschreiben den Schweregrad der HK (sogenannter HK-Score). Dieser korreliert nur unwesentlich mit dem MA ($r=-0,19$) und mäßig mit der VD ($r=0,59$). Es müssen also weitere Faktoren existieren, welche den Schweregrad modifizieren. Dies könnten

beispielsweise psychosoziale Bedingungen sein. Darüber hinaus scheint die Progression der HK in frühen Stadien rascher vorstatten zu gehen als in späteren.

Die Zeitdauer bis zur Diagnosestellung beträgt im Durchschnitt 5,9 Jahre, wobei eine fallende Tendenz zu beobachten ist (1987: 7,8 Jahre). Diagnostische Schwierigkeiten bestehen insbesondere beim P-Typ. Die Rate der initialen Fehldiagnosen beträgt 27% und betrifft überwiegend psychiatrische Differentialdiagnosen. Aufgrund der Verfügbarkeit des Gentestes dürften diagnostische Schwierigkeiten weiter abnehmen. Am häufigsten wird die Diagnose derzeit in Krankenhäusern (78%) gestellt. Im Verlauf der Erkrankung erfolgen stationäre Behandlungen bei mehr als 85% der Patienten mit durchschnittlich 1,9 Aufenthalten und einer Aufenthaltsdauer von insgesamt 8,8 Wochen. Etwa ein Drittel der Patienten ist langfristig in Pflegeeinrichtungen untergebracht. Die fach- sowie hausärztliche Behandlung steht bei der Versorgung der Kranken ganz im Vordergrund (74%). Dennoch nehmen die Patienten häufig (26%) weitergehende Angebote wahr (Selbsthilfegruppen, Sozialdienste, Genetische Beratungsstellen, Psychologen, Heilpraktiker, etc.). Dies belegt einen Bedarf nach Information und Hilfestellung vorallem im psychosozialen Bereich.

Im beruflichen Bereich imponiert ein vorzeitiges Ausscheiden aus dem Arbeitsleben bei 87% der Arbeitnehmer. Bei knapp zwei Drittel führt dies zur Arbeitslosigkeit, nur knapp ein Viertel der Arbeitnehmer erhält eine finanziell und sozial attraktivere Frührente. Jeder Arbeitnehmer mit einer körperlichen, geistigen oder seelischen Behinderung genießt aber entweder besonderen Kündigungsschutz oder hat Anspruch auf eine Berufs- oder Erwerbsunfähigkeitsrente. Um diese Ansprüche durchsetzen zu können, sollte unserer Auffassung nach eine frühzeitige Informierung des Arbeitgebers erwogen werden.

Im privaten Bereich verschlechtern sich die partnerschaftlichen Beziehungen in 80 % der Fälle. So ist die Scheidungsrate (13%) im Vergleich zur Gesamtbevölkerung (5%) erhöht. Auch die Eltern-Kind-Beziehung sowie die weitergehenden familiären Beziehungen sind in etwa der Hälfte bzw. zwei Drittel der Fälle belastet. Die betroffenen Partner bzw. Familien sollten daher frühzeitig in die therapeutischen Bemühungen mit einbezogen werden.

Die vergleichende Untersuchung zweier monozygoter Zwillingspaare zeigt, daß MA, Phänotyp und klinischer Schweregrad nicht ausschließlich von genetischen Faktoren abhängen. Auch exogene Faktoren, wie beispielsweise psychosoziale Bedingungen, müssen variablen Einfluß auf den Krankheitsverlauf haben. Dieser Aspekt sollte vorallem in Anbetracht des Fehlens einer kurativen Therapie besonders bedacht und genutzt werden. Deshalb sollte eine umfassende psychosoziale Betreuung integrierter Bestandteil jeglicher therapeutischer Maßnahmen sein.

6. ANHANG

6.1. PATIENTEN - ERFASSUNGSBOGEN

Name, Vorname, Geburtsname:	
Geburtsdatum:	Datum der Erfassung:
1. Besteht bei der Bezugsperson der Verdacht auf eine Huntington'sche Erkrankung (HK) oder ist die HK bereits diagnostiziert worden? Wenn ja, wann ? Wenn ja, wo?	
2. Sind zuvor Fehldiagnosen gestellt worden, wenn ja, welche?	
3. In welchem Alter zeigten sich die ersten Anzeichen der HK?	
4. Welche Anzeichen waren das (Frühsymptome) ?	
5. Somatische Symptome zum jetzigen Zeitpunkt: Unfreiwillige Bewegungen Kopf / Gesicht / Arme, Hände, Finger / Rumpf / Beine, Füße, Zehen, Schwierigkeiten beim Gehen, Gleichgewichtsstörungen, Ungeschicklichkeit, Steifigkeit, Schluckbeschwerden, Sprechstörungen, Gewichtsverlust- bzw. zunahme, Änderung im Schlafverhalten, Harninkontinenz, Stuhlinkontinenz, Sonstiges Wie stark sind die einzelnen Symptome jeweils ausgeprägt (nicht vorhanden bzw. leicht, mittel oder stark ausgeprägt) ?	
6. Psychische Symptome zum jetzigen Zeitpunkt: Allgemeine geistige Leistungsminderung, Konzentrationsstörungen, Gedächtnisstörungen, Probleme beim Lösen komplexer Aufgaben; Traurigkeit, Antriebsarmut, Kontaktprobleme, Schweigsamkeit, Reizbarkeit, Mißtrauen, Verfolgungsängste, Eifersucht, Suizidgedanken, Suizidversuche, Sexuelle Probleme, Nikotin, Alkohol, Drogen, Kriminalität, Sonstiges Wie stark sind die einzelnen Symptome jeweils ausgeprägt (nicht vorhanden bzw. leicht, mittel oder stark ausgeprägt) ?	
7. Es gibt verschiedene Einrichtungen, die Hilfe anbieten: Hausarzt, Neurologe, Psychiater, Psychologe, Genetische Beratung, Selbsthilfegruppe, Sonstige. Wurden diese aufgesucht?	
8. War die Bezugsperson schon in stationärer Behandlung? Wenn ja, wo? Wie lange?	
9. Welche Ausbildung hat die Bezugsperson abgeschlossen?	
10. Welchen Beruf hat die Bezugsperson erlernt?	
11. Wurde das Arbeitsverhältnis beendet? Wenn ja, warum? Auf welche Weise?	
12. Ehestand der Bezugsperson bzw. Partnerbeziehung? Scheidung bzw. Trennung?	
13. Hat sich die Partnerbeziehung verändert? Wenn ja, inwiefern?	
14. Hat sich die Familiensituation verändert? Wenn ja, inwiefern?	
15. Hat sich die Beziehung zu den Kindern verändert? Wenn ja, inwiefern?	
16. Wurde ein Gentest durchgeführt?	

Anmerkung: Die Familienanamnese wurde durch einen getrennten Familienerfassungsbogen erhoben.

6.2. APL-SKALA - Autonomie in *Praktischen Lebensbereichen*

ITEM	0 Pkt	1 Pkt	2 Pkt	3 Pkt	Σ
Berufstätigkeit	ursprüngliches Leistungsvermögen	nachlassendes Leistungsvermögen	benötigt Anleitung, z.B. Behindertenwerkstatt	nicht mehr erwerbstätig	
Hausarbeit (Kochen, Waschen, etc.)	selbständig	nachlässig, vereinzelt fremde Hilfe notwendig	auf permanente Unterstützung angewiesen	keine eigene Aktivität	
Finanzielle Angelegenheiten, Behörden	selbständig	nachlässig, vereinzelt leichte Hilfe erforderlich	nur mit Unterstützung zu erfüllen	komplett auf fremde Hilfe angewiesen	
Persönliche Verrichtungen (Essen, Toilette, Ankleiden etc.)	selbständig	nachlässig, vereinzelt Hilfe notwendig, z.B. Ganzkörperwäsche	überwiegend auf fremde Hilfe angewiesen, z.B. Toilette	komplett auf fremde Hilfe angewiesen	
Mobilität (z.B. öffentliche Verkehrsmittel, Reisen)	ungestört	auf häuslicher Ebene ohne Hilfe, Verlassen der Wohnung erschwert	auf häusl. Ebene mit Hilfsmitteln, Verlassen der Wohnung nur in Begleitung	komplett auf fremde Hilfe angewiesen	
Freizeit-Aktivität (Freunde, Hobby)	beschäftigt sich selbst	leicht vermindert, benötigt Motivation	stark vermindert, passiv	keine	
Kommunikation (z.B. Telefon)	ungestört	leicht erschwert, wenig Initiative	deutlich erschwert, kaum Initiative	keine sinnvolle Kommunikation möglich	
Wohnsituation	zu Hause selbständig	zu Hause mit Hilfe der Angehörigen	zu Hause mit ambulantem Pflegedienst	Pflegeheim	
APL-Score = Gesamtpunktzahl (0–24 Pkt) : 8					

Anmerkung: Die Skala ergibt 0–3 Punkte pro Item mit möglichen Zwischenwerten. Bei 8 Items sind als Gesamtpunktzahl also 0–24 Punkte möglich. Um den APL-Score zu ermitteln, muß die Gesamtpunktzahl durch 8 geteilt und anschließend auf die 1. Dezimalstelle aufgerundet werden. Der APL-Score ergibt somit Werte zwischen 0,0 und 3,0.

6.3. TABELLENVERZEICHNIS

- Tab. 1: Überblick über häufigere Erkrankungen mit choreatischen oder rigiden Syndromen
- Tab. 2: Todesursachen bei der HK
- Tab. 3: Morphologische, funktionelle und neurochemische Einteilung striataler Neuronentypen
- Tab. 4: Veränderungen der Neurotransmitter - Konzentrationen im HK-Striatum
- Tab. 5a: Klassifikation der Trinukleotid - Krankheiten
- Tab. 5b: Überblick über die genetischen Parameter der Trinukleotid - Krankheiten
- Tab. 6: Übersicht über erfaßtes Patientenkollektiv
- Tab. 7a: Übersicht über neu erfaßtes Familienkollektiv
- Tab. 7b: Übersicht über gesamt erfaßtes Familienkollektiv
- Tab. 8: Wohnorte der erfaßten Familien
- Tab. 9: Herkunft der in Deutschland lebenden Familien
- Tab. 10: Ermittlung der für die Prävalenzschätzung relevanten Patientenzahlen
- Tab. 11: HK als primäre Todesursache in Bayern seit 1986
- Tab. 12: Anzahl der Kinder von erkrankten bzw. gesunden Familienmitgliedern
- Tab. 13: Patienten mit leerer FA: Neumutationen ?
- Tab. 14: Daten zum Krankheitsverlauf im Patientenkollektiv
- Tab. 15: Manifestationsalter und Art des Erbganges
- Tab. 16: Durchschnittliches Sterbealter (in unterschiedlichen Kollektiven)
- Tab. 17: Durchschnittliches Sterbealter nach Geburtsjahrgängen
- Tab. 18: Sterbealter und Geschlecht bzw. Art des Erbganges
- Tab. 19: Verlaufsdauer und Geschlecht bzw. Art des Erbganges
- Tab. 20: Epidemiologische Daten der verstorbenen Patienten
- Tab. 21: Manifestationstyp und Manifestationsalter
- Tab. 22: Art und Häufigkeit der klinischen Symptome
- Tab. 23: Epidemiologische Daten zur Westphal-Variante
- Tab. 24a: Skalierung des HK-Scores
- Tab. 24b: Schweregrad gemäß dem HK-Score
- Tab. 25: Änderung des HK-Scores mit zunehmender Verlaufsdauer
- Tab. 26: Manifestationstyp und Zeitdauer bis zur Diagnosestellung
- Tab. 27: Manifestationstyp und Anzahl bzw. Dauer der stationären Aufenthalte
- Tab. 28: Schul- und Berufsausbildung der Patienten
- Tab. 29: Sozialer Status der Patienten
- Tab. 30: Gründe für das vorzeitige Ausscheiden aus dem Berufsleben
- Tab. 31: Ehestand und Manifestationsalter
- Tab. 32: Einfluß der HK auf die Situation in der Familie, mit dem Partner und den Kindern
- Tab. 33: Gründe für erschwerte Situation in der Familie, mit dem Partner und den Kindern
- Tab. 34a: Monozygote Zwillinge, Paar 1
- Tab. 34b: Monozygote Zwillinge, Paar 2

6.4. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abb. 1: Interneurone und Projektionsneurone des Striatums
- Abb. 2: Cortico-striato-pallido-thalamo-corticaler Schaltkreis
- Abb. 3: Zeitliche Sequenz der selektiven Degeneration im cortico-subcorticalen System
- Abb. 3a: Im Frühstadium Ausfall der striato-SNc- und striato-GPe-Bahnen (indir. Pfad)
- Abb. 3b: Im Spätstadium Ausfall der striato-GPi/SNr-Bahnen (direkter Pfad)
- Abb. 4: Intrafamiliäre Variabilität der CAG-Repeats
bei maternaler und paternaler Genübertragung
- Abb. 5: Verteilung der Vererbungsmodi im Patientenkollektiv
- Abb. 6a: Manifestationsalter im Patientenkollektiv
- Abb. 6b: Manifestationsalter differenziert nach Geschlecht
- Abb. 7a: Manifestationsalter differenziert nach dem Vererbungsmodus
- Abb. 7b: Manifestationsalter und relative Häufigkeiten der Vererbungsmodi
- Abb. 8: Manifestationsalter und CAG-Repeat
- Abb. 9: Durchschnittliches Sterbealter nach Geburtsjahrgängen
- Abb. 10: Verlaufsdauer im Patientenkollektiv
- Abb. 11: Verteilung der Manifestationstypen
- Abb. 12a: Manifestationsalter differenziert nach Manifestationstypen
- Abb. 12b: Manifestationsalter und relative Häufigkeit der Manifestationstypen
- Abb. 13: Schweregrade der HK entsprechend dem HK-Score
- Abb. 14a: Verlaufsdauer und Schweregrad der HK
- Abb. 14b: Verlaufsdauer und mittlerer Schweregrad der HK
- Abb. 15: Diagnosestellende Institutionen
- Abb. 16: Während des Krankheitsverlaufs aufgesuchte Institutionen
- Abb. 17: Anzahl der stationären Aufenthalte
- Abb. 18: Art des vorzeitigen Ausscheidens aus dem Berufsleben
- Abb. 19a: Ehestand Männer
- Abb. 19b: Ehestand Frauen

6.5. BEGRIFFSBESTIMMUNGEN

Manifestationsalter:	Alter, in dem die ersten neurologischen und / oder psychiatrischen Symptome auftreten. Diese müssen qualitativ eine deutliche Abweichung vom Gesunden markieren.
Frühmanifestation:	Manifestation vor dem 20. LJ (juvenile Manifestation).
Spätmanifestation:	Manifestation mit 50 Jahren oder später.
Manifestationstyp:	beschreibt die vorherrschende Symptomatik zum Zeitpunkt der Manifestation (Erstsymptomatik): neurologischer Typ (N-Typ), psychiatrischer Typ (P-Typ) oder gemischt neurologisch/psychiatrischer Typ (NP-Typ).
Maternalität:	Genübertragung durch die Mutter, die sicher, wahrscheinlich oder möglicherweise an HK erkrankt ist/war.
Paternalität:	Genübertragung durch den Vater, der sicher, wahrscheinlich oder möglicherweise an HK erkrankt ist/war.
<i>leere</i> Familienanamnese:	Keiner der beiden Elternteile ist/war sicher, wahrscheinlich oder möglicherweise an HK erkrankt. Mit anderen Worten: beide Eltern gesund, mind. 70 Jahre, HK bis einschl. der Generation der Geschwister bisher in der Familie nicht aufgetreten.
<i>unklare</i> Familienanamnese:	über die Familienanamnese waren keine verlässlichen Angaben erhältlich.
<i>sicher</i> erkrankt:	typische Symptomatik, Diagnose gesichert.
<i>wahrscheinlich</i> erkrankt:	anamnestisch typische Symptomatik, Diagnose jedoch nie gestellt (bzw. mögliche Fehldiagnose) <i>oder</i> früh verstorben (vor 70. LJ), HK aufgrund der Stammbaumsituation jedoch anzunehmen (z.B. erkrankte Vor- und Nachfahren)
<i>möglicherweise</i> erkrankt:	keine typische Symptomatik, jünger als 70 Jahre <i>oder</i> früh verstorben (vor 70. LJ), HK aufgrund der Stammbaumsituation jedoch anzunehmen (z.B. sicher erkrankte Nachfahren bei nicht erkranktem Ehegatten).
<i>nicht</i> erkrankt:	keine typische Symptomatik, HK aufgrund der Stammbaumsituation nicht anzunehmen <i>oder</i> Patient älter als 70 Jahre (unabhängig von der Stammbaumsituation).
Risikoperson:	keine klinische Symptomatik, jünger als 70 Jahre und aufgrund der Stammbaumsituation 50- oder 25%iges Risiko, an der HK zu erkranken (bisher kein Gentest durchgeführt).
Genträger:	Gentest positiv, keine klinische Symptomatik.
Neumutation:	gesicherte HK bei leerer FA und Nachweis der biologischen Elternschaft.
Westphal-Variante:	phänotypische Variante der HK, bei der klinisch ein Rigor ab initio sine chorea besteht. Vorwiegend bei Frühmanifestation und Paternalität. Raschere Progression und schlechtere Prognose als bei der klassischen Form.

6.6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

/#	Markierung von Patientendaten, welche sich nur auf die Arbeit von Rehm (vorliegende Arbeit) beziehen
/##	Markierung von Patientendaten, welche sich nur auf die Arbeiten von Müller (1995) und Rehm beziehen
3-NP	3-Nitropropionsäure
APL-Skala	Maß für die Autonomie in praktischen Lebensbereichen (0-3 Pkt)
CAG	Cytosin-Adenin-Guanin (Trinukleotid)
CCT	Cranielle Computer-Tomographie
EAA	Excitotoxische Aminosäuren (engl.: excitotoxic amino acids)
FA leer	leere Familienanamnese
FA unklar	unklare Familienanamnese
GP	Globus pallidus; GPi / GPe: internes / externes Segment
HK	Huntington'sche Krankheit
HK-Score	Maß für den klinischen Schweregrad der HK (0-12 Pkt)
INEK	intranukleäre Einschlußkörperchen
Kap.	(siehe) Kapitel
LJ	Lebensjahr
m	Mittelwert
MA	Manifestationsalter
MAT	Maternalität
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
n	Anzahl
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat (EAA-Rezeptor)
NO; NOS	Nitric oxide = Stickoxid; NOS = NO-Synthetase
NP-Typ	gemischt neurologischer-psychiatrischer Manifestationstyp
N-Typ	Neurologischer Manifestationstyp
PAT	Paternalität
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
P-Typ	Psychiatrischer Manifestationstyp
r	Korrelationskoeffizient
R	Bestimmtheitsmaß ($=r^2$)
S	Standardabweichung
S.	(siehe) Seite
SN	Substantia nigra; SNr / SNc: pars reticulata / compacta
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computed-Tomographie
SS/NPY	Somatostatin / Neuropeptid Y
StA	Sterbealter
VD	Verlaufsdauer

Anmerkung: Übrige Abkürzungen werden im Text, in Abbildungen oder Tabellen erläutert.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Abbruzzese G, Dall'Agata D, Morena M, Reni L, Favale E. Abnormalities of parietal and prerolandic somatosensory evoked potentials in Huntington's disease. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1990; 77: 340-6
2. Albin RL, Reiner AR, Anderson KD, Penney JB, Young AB. Striatal and nigral neuron subpopulations in rigid Huntington's disease: implications for the functional anatomy of chorea and rigidity-akinesia. *Ann Neurol* 1990a; 27: 357-65
3. Albin RL, Young AB, Penney JB, Handelin B, Balfour R, Anderson KD, Markel DS, Tourtellotte WW, Reiner A. Abnormalities of striatal projection neurons and NMDA receptors in presymptomatic Huntington's disease. *N Engl J Med* 1990b; 322: 1293-8
4. Albin RL, Greenamyre JT. Alternative excitotoxic hypotheses. *Neurology* 1992; 42: 733-8
5. Albin RL. Selective neurodegeneration in Huntington's disease. *Ann Neurol* 1995; 38: 835-6
6. Almqvist EW, Bloch M, Brinkman R, Craufurd D, Hayden MR. A worldwide assessment of the frequency of suicide, suicide attempts, or psychiatric hospitalization after predictive testing for Huntington disease. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1293-304
7. Andreassen OA, Ferrante RJ, Hughes RJ, Klivenyi P, Dedeoglu A, Ona VO, Friedlander RM, Beal MF. Malonate and 3-nitropropionic acid neurotoxicity are reduced in transgenic mice expressing a caspase-1 dominant-negative mutant. *J Neurochem* 2000; 75: 847-52
8. Andreassen OA, Dedeoglu A, Ferrante RJ, Jenkins BG, Ferrante KL, Thomas M, Herrsch SM, Ross CA, Beal MF. Creatine increases survival and delays motor symptoms in a transgenic animal model of Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 2001a; 8: 479-91
9. Andreassen OA, Ferrante RJ, Huang HM, Dedeoglu A, Park L, Ferrante KL, Ross CA, Gibson GE, Beal MF. Dichloroacetate exerts therapeutic effects in transgenic mouse models of Huntington's disease. *Ann Neurol* 2001b; 50: 112-7
10. Andrew SE, Goldberg YP, Kremer B, Telenius H, Theilmann J, Adam S, Starr E, Squitieri F, Lin B, Kalchman MA, Graham RK, Hayden MR. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. *Nature Genetics* 1993; 4: 398-403
11. Antonini A, Leenders KL, Spiegel R, Meier D, Vontobel P, Weigell-Weber M, Sanchez-Pernaute R, De Yebenez JG, Boesinger A, Weindl A, Maguire RP. Striatal glucose metabolism and dopamine D2 receptor binding in asymptomatic gene carriers and patients in Huntington's disease. *Brain* 1996; 119: 2085-95
12. Aronin N, Chase K, Young C, Sapp E, Schwarz C, Matta N, Kornreich R, Landwehrmeyer B, Bird E, Beal MF. CAG expansion affects the expression of mutant Huntingtin in the Huntington's disease brain. *Neuron* 1995; 15: 1193-201

13. Augood SJ, Faull RL, Emson PC. Dopamine D1 and D2 receptor gene expression in the striatum in Huntington's disease. *Ann Neurol* 1997; 42: 215-21
14. Aylward EH, Li Q, Stine OC, Ranen N, Sherr M, Barta PE, Bylsma FW, Pearlson GD, Ross CA. Longitudinal change in basal ganglia volume in patients with Huntington's disease. *Neurology* 1997; 48: 394-9
15. Bachoud-Lévi AC, Rémy P, Nguyen JP, Bourdet C, Maison P, Bartolomeo P, Cesaro P, Hantraye P, Peschanski M. Motor and cognitive improvements in patients with Huntington's disease after neural transplantation. *Lancet* 2000; 356: 1975-9
16. Bamford KA, Caine ED, Kido DK, Cox C, Shoulson I. A prospective evaluation of cognitive decline in early Huntington's disease: functional and radiographic correlates. *Neurology* 1995; 45: 1867-73
17. Beal MF, Ferrante RJ, Swartz KJ, Kowall NW. Chronic quinolinic acid lesions in rats closely resemble Huntington's disease. *J Neurosci* 1991; 11: 1649-59
18. Beal MF. Neurochemical substrates of chorea in Huntington's disease. *Mov Disord* 1992a; 7: S535
19. Beal MF. Mechanisms of excitotoxicity in neurologic diseases. *FASEB J* 1992b; 6: 3338-44
20. Beal MF. Aging, energy and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Ann Neurol* 1995; 38: 357-66
21. Beal MF. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. *Biochimica et Biophysica Acta* 1998; 1366: 211-23
22. Benitez J, Robledo M, Ramos C, Ayuso C, Astarloa R, Garcia Yébenes J, Brambati B. Somatic stability in chorionic villi samples and other Huntington fetal tissues. *Hum Genet* 1995; 96: 229-32
23. Berent S, Giordani B, Lehtinen S, Markel D, Penney JB, Buchtel HA, Starosta-Rubinstein S, Hichwa R, Young AB. PET scan investigations of Huntington's disease: cerebral metabolic correlates of cognitive function. *Ann Neurol* 1988; 23: 541-6
24. Bird ED. Chemical pathology of Huntington's disease. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1980; 20: 533-51
25. Boecker H, Kuwert T, Langen KJ, Lange HW, Czech N, Ziemons K, Herzog H, Weindl A, Feinendegen LE. SPECT with HMPAO compared to PET with FDG in Huntington disease. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18: 542-8
26. Bogdanov MB, Ferrante RJ, Kuemmerle S, Klivenyi P, Beal MF: Increased vulnerability to 3-nitropropionic acid in an animal model of Huntington's disease. *J Neurochem* 1998; 71: 2642-4

27. Bonuccelli U, Ceravolo R, Maremmani C, Nuti A, Rossi G, Muratorio A. Clozapine in Huntington's chorea. *Neurology* 1994; 44: 821-3
28. Boutell JM, Thomas P, Neal JW, Weston VJ, Duce J, Harper PS, Jones AL. Aberrant interactions of transcriptional repressor proteins with the Huntington's disease gene product, huntingtin. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1647-55
29. Bowling AC, Beal MF. Bioenergetic and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Life sciences* 1995; 56: 1151-71
30. Brandt J, Blysmá FW, Gross R, Stine OC, Ranen N, Ross CA. Trinucleotide repeat length and clinical progression in Huntington's disease. *Neurology* 1996; 46: 527-31
31. Britton JW, Uitti RJ, Ahlskog JE, Robinson RG, Kremer B, Hayden MR. Hereditary late-onset chorea without significant dementia: Genetic evidence for substantial phenotypic variation in Huntington's disease. *Neurology* 1995; 45: 443-7
32. Brouillet E, Jenkins BG, Hyman BT, Ferrante RJ, Kowall NW, Srivastava R, Roy DS, Rosen BR, Beal MF. Age-dependent vulnerability of the striatum to the mitochondrial toxin 3-NP acid. *J Neurochem* 1993; 60: 356-9
33. Bruyn RPM, Stoof JC. The quinolinic acid hypothesis in Huntington's chorea. *J Neurol Sci* 1990; 95: 29-38
34. Burke JR, Enghild JJ, Martin ME, Jou YS, Myers RM, Roses AD, Vance JM, Strittmatter WJ. Huntingtin and DRPLA proteins selectively interact with the enzyme GADPH. *Nat Med* 1996; 2: 347-50
35. Butterworth NJ, Williams L, Bullock JY, Love DR, Faull RL, Dragunow M. Trinucleotide (CAG) repeat length is positively correlated with the degree of DNA fragmentation in Huntington's disease striatum. *Neuroscience* 1998; 87: 49-53
36. Campuzano V, Montermini L, Molto MD, Pianese L, Cossee M, Cavalcanti F, Monros E, Rodius F, Duclos F, Monticelli A. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 1996; 271: 1423-27
37. Caspary P, Podoll K, Noth J, Lange HW. Sprachstörungen bei der Huntington-Krankheit. *Nervenarzt* 1990; 61: 385-9
38. Cha JHJ, Dure LS. Trinucleotide repeats in neurologic diseases: an hypothesis concerning the pathogenesis of Huntington's disease, Kennedy's disease and spinocerebellar ataxia type 1. *Life Sciences* 1994; 54: 1459-64
39. Cha JHJ, Kosinski CM, Kerner JA, Alsdorf SA, Mangiarini L, Davies SW, Penney JB, Bates GP, Young AB. Altered brain neurotransmitter receptors in transgenic mice expressing a portion of an abnormal human Huntington disease gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 6480-5
40. Cha JHJ. Transcriptional dysregulation in Huntington's disease. *TINS* 2000; 23: 387-92

41. Claes S, Zand KV, Legius E, Dom R, Malfroid M, Baro F, Godderis J, Cassiman JJ. Correlations between triplet repeat expansion and clinical features in Huntington's disease. *Arch Neurol* 1995; 113: 749-53
42. Conneally PM. Huntington's disease: Genetics and Epidemiology. *Am J Hum Genet* 1984; 36: 506-26
43. Cooper AJL, Sheu KFR, Burke JR, Strittmatter WJ, Gentile V, Peluso G, Blass JP. Pathogenesis of inclusion bodies in (CAG)_n / Q_n- expansion diseases with special reference to the role of tissue transglutaminase and to selective vulnerability. *J Neurochem* 1999; 72: 889-99
44. Coyle JT, Schwarcz R. Lesion of striatal neurones with kainic acid provides a model for Huntington's chorea. *Nature* 1976; 263: 244-6
45. Craufurd D, Dodge A. Mutation size and age at onset in Huntington's disease. *J Med Genet* 1993; 30: 1008-11
46. Cudkovicz M, Kowall NW. Degeneration of pyramidal projection neurons in Huntington's disease cortex. *Ann Neurol* 1990; 27: 200-4
47. Cummings JL, Benson DF. Subcortical dementia. Review of an emerging concept. *Arch Neurol* 1984; 41: 874-9
48. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993; 50: 873-80
49. Davies SW, Turmaine M, Cozens BA, DiFiglia M, Sharp AH, Ross CA, Scherzinger E, Wanker EE, Mangiarini L, Bates GP. Formation of neuronal intranuclear inclusions underlies the neurological dysfunction in mice transgenic for the HD mutation. *Cell* 1997; 90: 537-48
50. Davies SW, Beardsall K, Turmaine M, DiFiglia M, Aronin N, Bates GP. Are neuronal inclusions the common neuropathology of triplet-repeat disorders with polyglutamine-repeat expansions? *Lancet* 1998; 351: 131-3
51. Dawson TM, Bredt DS, Fotuhi M, Hwang PM, Snyder SH. Nitric oxide synthase and neuronal NADPH diaphorase are identical in brain and peripheral tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 7797-801
52. De Rooij KE, De Koning Gans PAM, Roos RAC, Van Ommen GJB, Den Dunnen JT. Somatic expansion of the CAG repeat in Huntington disease brains. *Hum Genet* 1995; 95: 270-4
53. Di Maio L, Squitieri F, Napolitano G, Campanella G, Trofatter JA, Conneally PM. Onset symptoms in 510 patients with Huntington's disease. *J Med Genet* 1993a; 30: 289-92
54. Di Maio L, Squitieri F, Napolitano G, Campanella G, Trofatter JA, Conneally PM. Suicide risk in Huntington's disease. *J Med Genet* 1993b; 30: 293-5

55. DiFiglia M, Sapp E, Chase K, Schwarz C, Meloni A, Young C, Martin E, Vonsattel JP, Carraway R, Reeves SA. Huntingtin is a cytoplasmic protein associated with vesicles in human and rat brain neurons. *Neuron* 1995; 14: 1075-81
56. DiFiglia M, Sapp E, Chase KO, Davies SW, Bates GP, Vonsattel JP, Aronin N. Aggregation of Huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain. *Science* 1997; 277: 1990-3
57. Dijk van JG, Velde van der EA, Roos RAC, Bruyn GW. Juvenile Huntington disease. *Hum Genet* 1986; 73: 235-9
58. Dragunow M, Faull RL, Lawlor P, Beilharz EJ, Singleton K, Walker EB, Mee E. In situ evidence for DNA fragmentation in Huntington's disease striatum and Alzheimer's disease temporal lobes. *Neuroreport* 1995; 6: 1053-7
59. Dunnett SB, Nathwani F, Björklund A. The integration and function of striatal grafts. *Progr Brain Res* 2000; 127: 345-80
60. Dure LS, Young AB, Penney JB. Excitatory amino acid binding sites in the caudate nucleus and frontal cortex of Huntington's disease. *Ann Neurol* 1991; 30: 785-93
61. Duyao M, Ambrose C, Myers R, Persichetti F, Frontali M, Folstein S, Ross C, Conneally P, Young A, Penney J, Hollingsworth Z, Shoulson I, Koroshetz W, Sax D, Bird E, Vonsattel J, Bonilla E, Cha JH, Dure L, Wexler N, Moscowitz C, Anderson M, Jenkins B, Srinidhi J, Barnes G, Gusella J, MacDonald M. Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nature Genetics* 1993; 4: 387-92
62. Duyao MP, Auerbach AB, Ryan A, Persichetti F, Barnes GT, McNeil SM, Ge P, Vonsattel JP, Gusella JF, Joyner AL, MacDonald ME. Inactivation of the mouse Huntington's disease gene homolog Hdh. *Science* 1995; 269: 407-10
63. Farrer LA, Conneally PM, Yu PI. The natural history of Huntington's disease: Possible role of 'aging genes'. *Am J Med Genet*, 1984; 18: 115-23
64. Farrer LA, Conneally PM. Predictability of phenotype in Huntington's disease. *Arch Neurol* 1987; 44: 109-113.
65. Feigin A, Kiebertz K, Bordwell K, Como P, Steinberg K, Zimmermann C, Hickey C, Shoulson I. Functional decline in Huntington's disease. *Mov Disord* 1995; 10: 211-4
66. Ferrante RJ, Kowall NW, Beal MF, Richardson EP Jr, Bird ED, Martin JB. Selective sparing of a class of striatal neurons in Huntington's disease. *Science* 1985; 230: 561-3
67. Ferrante RJ, Kowall NW, Richardson EP Jr. Proliferative and degenerative changes in striatal spiny neurons in Huntington's disease. *J Neurosci* 1991; 11: 3877-87
68. Ferrante RJ, Gutekunst CA, Persichetti F, McNeil S, Kowall NW, Gusella JF, MacDonald ME, Beal MF, Hersch SM. Heterogeneous topographic and cellular distribution of Huntingtin expression in the normal human neostriatum. *J Neurosci* 1997; 17: 3052-63

69. Ferrante RJ, Andreassen OA, Dedeoglu A, Ferrante KL, Jenkins BG, Hersch SM, Beal MF. Therapeutic effects of coenzyme Q10 and remacemide in transgenic mouse models of Huntington's disease. *J Neurosci* 2002; 22: 1592-9
70. Ferrer I, Goutan E, Marin C, Rey MJ, Ribalta T. Brain-derived neurotrophic factor in Huntington disease. *Brain Res* 2000; 866: 257-61
71. Folstein SE, Franz ML, Jensen BA, Chase GA, Folstein MF. Conduct disorder and affective disorder among the offspring of patients with Huntington's disease. *Psychological Medicine* 1983; 13: 45-52
72. Folstein SE, Abbott MH, Franz ML, Huang S, Chase GA, Folstein MF. Phenotypic heterogeneity in Huntington's disease. *J Neurogen* 1984; 1: 175-84
73. Folstein SE, Leigh J, Parhad I, Folstein MF. The diagnosis of Huntington's disease. *Neurology* 1986; 36: 1279-83
74. Furtado S, Suchowersky O, Rewcastle NB, Graham L, Klimek ML, Garber A. Relationship between trinucleotide repeats and neuropathological changes in Huntington's disease. *Ann Neurol* 1996; 39: 132-6
75. Gacy AM, Goellner G, Juranic N, Macura S, McMurray CT. Trinucleotide repeats that expand in human disease form hairpin structures in vitro. *Cell* 1995; 81: 533-40
76. Garrett MC, Soares-da-Silva P. Increased cerebrospinal fluid dopamine and 3,4-dihydroxy-phenylacetic acid levels in Huntington's disease: Evidence for an overactive dopaminergic brain transmission. *J Neurochem* 1992; 58: 101-6
77. Georgiou N, Bradshaw JL, Chiu E, Tudor A, O'Gorman L, Phillips JG. Differential clinical and motor control function in a pair of monozygotic twins with Huntington's disease. *Mov Disord* 1999; 14: 320-5
78. Gerber HP, Seipel K, Georgiev O, Hofferer M, Hug M, Rusconi S, Schaffner W. Transcriptional activation modulated by homopolymeric glutamine and proline stretches. *Science* 1994; 263: 808-11
79. Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC, Susel Z, Chase TN, Monsma FJ Jr, Sibley DR. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 1990; 250: 1429-32
80. Gingrich JA, Caron MG. Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors. *Annu Rev Neurosci* 1993; 16: 299-321
81. Goldberg YP, Kremer B, Andrew SE, Theilmann J, Graham RK, Squitieri F, Telenius H, Adam S, Sajoo A, Starr E, Heiberg A, Wolff G, Hayden MR. Molecular analysis of new mutations for Huntington's disease: intermediate alleles and sex of origin effects. *Nature Genetics* 1993; 5: 174-9
82. Goldberg YP, Nicholson DW, Rasper DM, Kalchmann MA, Koide HB, Graham RK, Bromm M, Kazemi-Esfarjani P, Thornberry NA, Vaillancourt JP, Hayden MR. Cleavage

- of huntingtin by apopain, a proapoptotic cysteine protease, is modulated by the polyglutamine tract. *Nature genetics* 1996; 13: 442-9
83. Gourfinkel-An I, Cancel G, Trottier Y, Devys D, Tora L, Lutz Y, Imbert G, Saudou F, Stevanin G, Agid Y, Brice A, Mandel JL, Hirsch EC. Differential distribution of the normal and mutated forms of Huntingtin in the human brain. *Ann Neurol* 1997; 42: 712-9
 84. Gries P. Epidemiologische Untersuchungen über die Huntington'sche Krankheit im südlichen Bayern; Dissertation. Medizinische Fakultät der Technischen Universität München; 1987
 85. Gu M, Gash MT, Mann VM, Javoy-Agid F, Cooper JM, Schapira AHV. Mitochondrial defect in Huntington's disease caudate nucleus. *Ann Neurol* 1996; 39: 385-9
 86. Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM, Naylor SL, Anderson MA, Tanzi RE, Watkins PC, Ottina K, Wallace MR, Young AB, Shoulson I, Bonilla E, Martin JB. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature* 1983; 306: 234-8
 87. Gusella JF. Location cloning strategy for characterizing genetic defects in Huntington's disease and Alzheimer's disease. *FASEB J* 1989; 3: 2036-41
 88. Gusella JF, MacDonald ME. Huntington's disease and repeating trinucleotides. *N Engl J Med* 1994; 330: 1450-1
 89. Gutekunst CA, Levey AI, Heilman CJ, Whaley WL, Yi H, Nash NR, Rees HD, Madden JJ, Hersch SM. Identification of Huntingtin in brain and human lymphoblastoid cell lines with anti-fusion protein antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8710-4
 90. Gutekunst CA, Li SH, Yi H, Mulroy JS, Kuemmerle S, Jones R, Rye D, Ferrante RJ, Hersch SM, Li XJ. Nuclear and neuropil aggregates in Huntington's disease: relationship to neuropathology. *J Neurosci* 1999; 19: 2522-34
 91. Hackam AS, Hodgson JG, Singaraja R, Zhang T, Gutekunst CA, Hersch SM, Hayden MR. Evidence for both the nucleus and cytoplasm as subcellular sites of pathogenesis in Huntington's disease in cell culture and in transgenic mice expressing the mutant huntingtin. *Philos-Trans-R-Soc-Lond-B-Biol-Sci* 1999; 354: 1047-55
 92. Hans MB, Koeppen AH. Huntington's chorea: its impact on the spouse. *Journal of Nervous and Mental Diseases* 1980; 168: 209-14
 93. Harms V. Biomathematik, Statistik und Dokumentation. Eine leicht verständliche Einführung. Harms Verlag Kiel; 1992
 94. Harris GJ, Pearlson GD, Peyser CE, Aylward EH, Roberts J, Barta PE, Chase GA, Folstein SE. Putamen volume reduction on magnetic resonance imaging exceeds caudate changes in mild Huntington's disease. *Ann Neurol* 1992; 31: 69-75
 95. Hasselbalch SG, Øberg G, Sørensen SA, Andersen AR, Waldemar G, Schmidt JF, Fenger K, Paulson OB. Reduced regional cerebral blood flow in Huntington's disease studied by SPECT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 1018-23

96. Hayden MR. Huntington's Chorea. Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag; 1981
97. Hayden MR, Martin WRW, Stoessl AJ, Clark C, Hollenberg S, Adam MJ, Ammann W, Harrop R, Rogers J, Ruth T, Sayre C, Pate BD. PET in the early diagnosis of Huntington's disease. *Neurology* 1986; 36: 888-94
98. Hayden MR. Predictive testing for Huntington's disease: the calm after the storm. *Lancet* 2000; 356: 1944-5
99. HDCRG: The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's Disease chromosomes. *Cell* 1993, 72: 971-83
100. Hedreen JC, Folstein SE. Early loss of striosome neurons in Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54: 105-20
101. Hodgson JG, Agopyan N, Gutekunst CA, Leavitt BR, Nasir J, Jamot L, Li XJ, Stevans ME, Rosemond E, Hersch SM, Hayden MR. A YAC mouse model for Huntington's disease with full-length mutant Huntingtin, cytoplasmic toxicity, and selective striatal neurodegeneration. *Neuron* 1999; 23: 181-92
102. Holbert S, Denghien I, Kiechle T, Rosenblatt A, Wellington C, Hayden MR, Margolis RL, Ross CA, Dausset J, Ferrante RJ, Neri C. The Gln-Ala repeat transcriptional activator CA150 interacts with huntingtin: neuropathologic and genetic evidence for a role in Huntington's disease pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 1811-6
103. Holthoff VA, Koeppe RA, Frey KA, Penney JB, Kuhl DE, Young AB. PET measures of benzodiazepine receptors in Huntington's disease. *Ann Neurol* 1993; 34: 76-81
104. Hoogeveen AT, Willemsen R, Meyer N, Rooij de KE, Roos RAC, Ommen van GJB, Galjaard H. Characterization and localization of the Huntington disease gene product. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 2069-73
105. Huntington Study Group. Unified Huntington's disease rating scale: reliability and consistency. *Mov Disord* 1996; 11: 136-42
106. Huntington Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 and remacemide in Huntington's disease. *Neurology* 2001; 57: 397-404
107. IHA und WFN: International Huntington's Association and World Federation of Neurology Research Group on Huntington's chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *J Med Genet* 1994; 31: 555-9
108. Illarioshkin SN, Igarashi S, Onodera O, Markova ED, Nikolskaya NN, Tanaka H, Chabrashwili TZ, Insarova NG, Ivanova-Smolenskaya IA, Tsuji S. Trinucleotide repeat length and rate of progression of Huntington's disease. *Ann Neurol* 1994; 36: 630-4
109. Jankovic J, Beach J, Ashizawa T. Emotional and functional impact of DNA-testing on patients with symptoms of Huntington's disease. *J Med Genet* 1995; 32: 516-8

110. Jankovic J, Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology* 1997; 48: 358-62
111. Jarka M. Zur Psychodynamik der Krankheitsverarbeitung. In: Oepen H (Hrsg.): *Die Huntington'sche Krankheit*. Hippokrates Verlag, Stuttgart 1986; 67-75.
112. Jarka M, Brosig B, Richter HE. Psychosoziale Probleme bei Huntingtonscher Chorea. Ergebnisse und Erfahrungen aus einem fünfjährigen Projekt. *Psychiat Prax* 1996; 23: 121-5
113. Jörg J. Basalganglienerkrankungen und Grenzgebiete. In: *Neurologische Therapie*. Hrsg: Jörg J; Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1997; 180-224
114. Kalchmann MA, Koide HB, McCutcheon K, Graham RK, Nichol K, Nishiyama K, Kazemi-Esfarjani P, Lynn FC, Wellington C, Metzler M, Goldberg YP, Kanazawa I, Gietz RD, Hayden MR. HIP 1, a human homologue of *S.cerevisiae* Sla2p, interacts with membrane-associated huntingtin in the brain. *Nat Genet* 1997; 16: 44-53
115. Karpuj MV, Becher MW, Steinman L. Evidence for a role of transglutaminase in Huntington's disease and the potential therapeutic implications. *Neurochem Int* 2002; 40: 31-6
116. Kauf CP. Huntington'sche Krankheit: Epidemiologische und psychosoziale Aspekte im südlichen Bayern; Dissertation. Medizinische Fakultät der Technischen Universität München; 1989
117. Kegel KB, Meloni AR, Yi Y, Kim YJ, Doyle E, Cuiffo BG, Sapp E, Wang Y, Qin ZH, Chen JD, Nevins JR, Aronin N, DiFiglia M. Huntingtin is present in the nucleus, interacts with the transcriptional corepressor C-terminal binding protein, and represses transcription. *J Biol Chem* 2002; 277: 7466-76
118. Kiebertz K, MacDonald M, Shih C, Feigin A, Steinberg K, Bordwell K, Zimmermann C. Trinucleotide repeat length and progression of illness in Huntington's disease. *J Med Genet* 1994; 31: 872-4
119. Klimek ML, Rohs G, Young L, Suchowersky O, Trew-M. Multidisciplinary approach to management of a hereditary neurodegenerative disorder: Huntington's disease. *Axone* 1997; 19: 34-8
120. Knöbel KKJ. Die Huntington'sche Krankheit: Epidemiologische Studie in Südbayern und somatosensibel evozierte Potentiale in der Diagnostik; Dissertation. Medizinische Fakultät der Technischen Universität München; 1995
121. Koroshetz WJ, Jenkins BG, Rosen BR, Beal MF. Energy metabolism defects in Huntington's disease and effects of coenzyme Q10. *Ann Neurol* 1997; 41: 160-5
122. Kosinski CM, Cha JH, Young AB, Persichetti F, MacDonald M, Gusella JF, Penny JB, Standaert DG. Huntingtin immunoreactivity in the rat neostriatum: differential accumulation in projection and interneurons. *Exp Neurol* 1997; 144: 239-47

123. Kowall NW, Ferrante RJ, Martin JB. Patterns of cell loss in Huntington's disease. *TINS* 1987; 10: 24-9
124. Krammer PH. Apoptose. *Dt Ärztebl* 2000; 97: 1752-9
125. Kremer B, Squitieri F, Telenius H, Andrew SE, Theilmann J, Goldberg YP, Hayden MR. Molecular analysis of late onset Huntington's disease. *J Med Genet* 1993; 30: 991-5
126. Kremer B, Goldberg YP, Andrew SE, Theilmann J, Telenius H, Zeisler J, Squitieri F, Lin B, Bassett A, Almqvist E, Bird TD, Hayden MR. A worldwide study of the Huntington's disease mutation: The sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. *N Engl J Med* 1994; 330: 1401-6
127. Kremer B, Almqvist E, Theilmann J, Spence N, Telenius H, Goldberg YP, Hayden MR. Sex dependent mechanisms for expansions and contractions of the CAG repeat on affected Huntington Disease chromosomes. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 343-50
128. Kremer B, Clark CM, Almqvist EW, Raymond LA, Graf P, Jacova C, Mezei M, Hardy MA, Snow B, Martin W, Hayden MR. Influence of lamotrigine on progression of early Huntington disease. *Neurology* 1999; 53: 1000-11
129. Kreuz FR. Attitudes of German persons at risk for Huntington's disease toward predictive and prenatal testing. *Genet-Couns* 1996; 7: 303-11
130. Kuemmerle S, Gutekunst CA, Klein AM, Li XJ, Li SH, Beal MF, Hersch SM, Ferrante RJ. Huntingtin aggregates may not predict neuronal death in Huntington's disease. *Ann Neurol* 1999; 46: 842-9
131. Kuhl DE, Metter EJ, Riege WH, Markham CH. Patterns of cerebral glucose utilization in Parkinson's disease and Huntington's disease. *Ann Neurol* 1984; 15(Suppl): 119-25
132. Kuwert T, Lange HW, Langen KJ, Herzog H, Aulich A, Feinendegen LE. Cortical and subcortical glucose consumption measured by PET in patients with Huntington's disease. *Brain* 1990; 113: 1405-23
133. Kuwert T, Lange HW, Boecker H, Titz H, Herzog H, Aulich A, Wang BC, Nayak U, Feinendegen LE. Striatal glucose consumption in chorea-free subjects at risk of Huntington's disease. *J Neurol* 1993; 241: 31-6
134. La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, Harding AE, Fischbeck KH. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 1991; 352: 77-9
135. La Spada AR, Paulson HL, Fischbeck KH. Trinucleotide repeat expansion in neurological disease. *Ann Neurol* 1994; 36: 814-22
136. Landwehrmeyer GB, McNeil SM, Dure LS, Ge P, Aizawa H, Huang Q, Ambrose CM, Duyao MP, Bird ED, Bonilla E, Young de M, Avila-Gonzales AJ, Wexler NS, DiFiglia M, Gusella JF, MacDonald ME, Penney JB, Young AB, Vonsattel JP. Huntington's

- disease gene: regional and cellular expression in brain of normal and affected individuals. *Ann Neurol* 1995; 37: 218-30
137. Lange HW. Chorea Huntington: Klinik, Therapie und Familienbetreuung. In: *Extrapyramidal-motorische Erkrankungen*. Hrsg: Huffmann G, Braune HJ, Henn KH; Einhorn-Press-Verlag 1994; 494-505
 138. Lanska DJ, Lavine L, Lanska MJ, Schoenberg BS. Huntington's disease mortality in the United States. *Neurology* 1988a; 38: 769-72
 139. Lanska DJ, Lanska MJ, Lavine L, Schoenberg BS. Conditions associated with Huntington's disease at death. *Arch Neurol* 1988b; 45: 878-80
 140. Lasker AG, Zee DS, Hain TC, Folstein SE, Singer HS. Saccades in Huntington's disease: Initiation defects and distractibility. *Neurology* 1987; 37: 364-70
 141. Lawson K, Wiggins S, Green T, Adam S, Bloch M, Hayden MR. Adverse psychological events occurring in the first year after predictive testing for Huntington's disease. The Canadian Collaborative Study Predictive Testing. *J Med Genet* 1996; 33: 856-62
 142. Leblhuber F. Frühe und präsymptomatische Erkennung der Chorea Huntington. *Fortschr Neurol Psychiat* 1993; 61: 1-21
 143. Leeflang EP, Zhang L, Tavare S, Hubert R, Srinidhi J, MacDonald ME, Myers RH, de-Young M, Wexler NS, Gusella JF. Single sperm analysis of the trinucleotide repeats in the Huntington's disease gene: quantification of the mutation frequency spectrum. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1519-26
 144. Levine MS, Klapstein GJ, Koppel A, Gruen E, Cepeda C, Vargas ME, Jokel ES, Carpenter EM, Zanjani H, Hurst RS, Efstratiadis A, Zeitlin S, Chesselet MF. Enhanced sensitivity to NMDA receptor activation in transgenic and knockin mouse models of Huntington's disease. *J Neurosci Res* 1999; 58: 515-32
 145. Li XJ, Li SH, Sharp AH, Nucifora jr FC, Schilling G, Lanahan A, Worley P, Snyder SH, Ross CA. A huntingtin-associated protein enriched in brain with implications for pathology. *Nature* 1995; 378: 398-402
 146. Li XJ, Sharp AH, Ki SH, Dawson TM, Snyder SH, Ross CA. Huntingtin-associated protein (HAP1): discrete neuronal localizations in the brain resemble those of neuronal nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 4839-44
 147. Li H, Li SH, Johnston H, Shelbourne PF, Li XJ. Amino-terminal fragments of mutant huntingtin show selective accumulation in striatal neurons and synaptic toxicity. *Nat Gen* 2000; 25: 385-9
 148. Li SH, Cheng AL, Zhou H, Lam S, Rao M, Li H, Li XJ. Interaction of Huntington disease protein with transcriptional activator Sp1. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 1277-87
 149. Lipe H, Schultz A, Bird TD. Risk factors for suicide in Huntington's disease: a retrospective case controlled study. *Am J Med Genet* 1993; 48: 231-3

150. Lipton SA, Choi YB, Pan ZH, Lei SZ, Chen HSV, Sucher NJ, Loscalzo J, Singel DJ, Stamler JS. A redox-based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide and related nitroso-compounds. *Nature* 1993; 364: 626-32
151. MacDonald ME, Novelletto A, Lin C, Tagle D, Barnes G, Bates G, Taylor S, Allitto B, Altherr M, Myers R, Lehrach H, Collins FS, Wasmuth JJ, Frontali M, Gusella JF. The Huntington's disease candidate region exhibits many different haplotypes. *Nature Genetics* 1992; 1: 99-103
152. MacDonald ME, Barnes G, Duyao MP, Ambrose CM, Myers RH, Conneally PM, Young A, Penney J, Shoulson I, Koroshetz W, Bird E, Vonsattel JP, Moscovitz C, Cha JH, Dure L, Wexler NS, Anderson MA, Jenkins B, Gusella JF. Gametic but not somatic instability of CAG repeat length in Huntington's disease. *J Med Genet* 1993; 30: 982-6
153. Mangiarini L, Sathasivam K, Seller M, Cozens B, Harper A, Hetherington C, Lawton M, Trottier Y, Lehrach H, Davies SW, Bates GP. Exon 1 of the HD gene with an expanded CAG repeat is sufficient to cause a progressive neurological phenotype in transgenic mice. *Cell* 1996; 87: 493-506
154. Marder K, Zhao H, Myers RH, Cudkowicz M, Kayson E, Kiebertz K, Orme C, Paulson J, Penney JB, Siemers E, Shoulson I. Rate of functional decline in Huntington's disease. Huntington Study Group. *Neurology* 2000; 54: 452-8
155. Martin JB. Huntington's disease: new approaches to an old problem. *Neurology* 1984; 34: 1059-72
156. Martin JB, Gusella JF. Huntington's disease: pathogenesis and management. *N Engl J Med* 1986; 315: 1267-76
157. Martin WRW, Clark C, Ammann W, Stoessl AJ, Shtybel W, Hayden MR. Cortical glucose metabolism in Huntington's disease. *Neurology* 1992; 42: 223-9
158. Martin EJ, Kim M, Velier J, Sapp E, Lee HS, Laforet G, Won L, Chase K, Bhide PG, Heller A, Aronin N, DiFiglia M. Analysis of HAP 1 in mouse brain and immortalized striatal neurons. *J Comp Neurol* 1999; 403: 421-30
159. Mary V, Wahl F, Stutzmann JM. Effect of riluzole on quinolinate-induced neuronal damage in rats: comparison with blockers of glutamatergic neurotransmission. *Neurosci Lett.* 1995; 201: 92-6
160. Maue E. Nosologische und psychosoziale Aspekte bei Morbus Huntington. Untersuchung an einem Patientenkollektiv im südlichen Bayern; Dissertation. Medizinische Fakultät der Technischen Universität München; 1987
161. Mazziotta JC, Phelps ME, Pahl JJ, Huang SC, Baxter LR, Riege WH, Winter J, Hoffman JM, Kuhl DE, Markham CH. Reduced cerebral glucose metabolism in asymptomatic subjects at risk for Huntington's disease. *N Engl J Med* 1987; 316: 357-62

162. McMurray CT. Huntington's disease: new hope for therapeutics. *TINS* 2001; 24 (Suppl.): S32-8
163. Meissen GJ, Myers RH, Mastromauro CA, Koroshetz WJ, Klinger KW, Farrer LA, Watkins PA, Gusella JF, Bird ED, Martin JB. Predictive testing for Huntington's disease with use of a linked DNA marker. *N Engl J Med* 1988; 318: 535-42
164. Melamed E, Hefti F, Bird ED. Huntington chorea is not associated with hyperactivity of nigrostriatal dopaminergic neurons: studies in postmortem tissues and in rats with kainic acid lesions. *Neurology* 1992; 32: 640-4
165. Moskowitz CB, Marder K. Palliative care for people with late-stage Huntington's disease. *Neurol Clin* 2001; 19: 849-65
166. Müller ARH. Die Huntington'sche Krankheit: Epidemiologische, klinische, psychosoziale, genetische und metabolische Aspekte. Dissertation; Medizinische Fakultät der Technischen Universität München; 1996
167. Myers RH, Madden JJ, Teague JL, Falek A. Factors related to onset age of Huntington's disease. *Am J Hum Genet* 1982; 34: 481-8
168. Myers RH, Goldmann D, Bird ED, Sax DS, Merrill CR, Schoenfeld M, Wolf PA. Maternal transmission in Huntington's disease. *Lancet* 1983; i: 208-10
169. Myers RH, Sax DS, Schoenfeld M, Bird ED, Wolf PA, Vonsattel JP, White RF, Martin JB. Late onset of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psych* 1985; 48: 530-4
170. Myers RH, Vonsattel JP, Stevens TJ, Cupples LA, Richardson EP, Martin JB, Bird ED. Clinical and neuropathologic assessment of severity in Huntington's disease. *Neurology* 1988; 38: 341-7
171. Myers RH, Sax DS, Koroshetz WJ, Mastromauro C, Cupples LA, Kiely DK, Pettengill FK, Bird ED. Factors associated with slow progression in Huntington's disease. *Arch Neurol* 1991; 48: 800-4
172. Myers RH, MacDonald ME, Koroshetz WJ, Duyao MP, Ambrose CM, Bird ED, Vonsattel JPG, Gusella JF. De novo expansion of a CAG repeat in sporadic Huntington's disease. *Nature Genetics* 1993; 5: 168-73.
173. Nance MA, Sanders G. Characteristics of individuals with Huntington's disease in long-term care. *Mov Disord* 1996; 11: 542-8
174. Newcombe RG, Walker DA, Harper PS. Factors influencing age at onset and duration of survival in Huntington's chorea. *Ann Hum Genet* 1981; 45: 387-96
175. Nicholls D, Attwell D. The release and uptake of excitatory amino acids. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11: 462-8
176. Noth J. A neurophysiological approach to the understanding of choreic movement disorders. *Mov Disord* 1992, Vol. 7, Suppl I, S525

177. Olney JW. Brain lesion, obesity and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science* 1969; 164: 719-21
178. Ona VO, Li M, Vonsattel JP, Andrews LJ, Khan SQ, Li XJ, Penney JB, Young AB, Cha JH, Friedländer RM. Inhibition of caspase-1 slows disease progression in a mouse model of Huntington`s disease. *Nature* 1999; 399: 263-7
179. Orr HT, Zoghbi HY. Reversing neurodegeneration: a promise unfolds. *Cell* 2000; 101: 1-4
180. Padberg GW, Bruyn GW. Chorea – differential diagnosis. In: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 5 (49): Extrapyrarnidal Disorders; Vinken PJ, Bruyn GW and Klawans HL, editors; Elsevier Science Publishers B.V. 1986; 549-64
181. Palfi S, Ferrante RJ, Brouillet E, Beal MF, Dolan R, Guyot MC, Peschanski M, Hantraye P. Chronic 3-nitropropionic acid treatment in baboons replicates the cognitive and motor deficits of Huntington`s disease. *J Neurosci* 1996; 16: 3019-25
182. Penney JB, Young AB. Speculations on the functional anatomy of basal ganglia disorders. *Ann Rev Neurosci* 1983; 6: 73-94
183. Penney JB, Young AB, Shoulson I, Starosta-Rubenstein S, Snodgrass SR, Conneally PM, Bonilla E, Wexler NS. Huntington`s disease in Venezuela: 7 years of follow-up on symptomatic and asymptomatic individuals. *Mov Disord* 1990, 5: 93-9
184. Pérez-Navarro E, Canudas AM, Åkerund P, Arenas E. Brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3 and neurotrophin-4/5 prevent the death of striatal projection neurons in a rodent model of Huntington`s disease. *J Neurochem* 2000; 75: 2190-9
185. Perry TL, Hansen S. What excitotoxin kills striatal neurons in Huntington`s disease ? Clues from neurochemical studies. *Neurology* 1990; 40: 20-4
186. Perutz MF, Johnson T, Finch JT. Glutamine repeats as polar zippers: Their possible role in inherited neurodegenerative diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 5355-8
187. Peschanski M, Cesaro P, Hantraye P. Rationale for intrastriatal grafting of striatal neuroblasts in patients with Huntington`s disease. *Neuroscience* 1995; 68: 273-85
188. Peyser CE, Folstein M, Chase GA, Starkstein S, Brandt J, Cockrell JR, Bylsma F, Coyle JT, McHugh PR, Folstein SE. Trial of d-alpha-tocopherol in Huntington`s disease. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1771-5
189. Portera-Cailliau C, Hedreen JC, Koliatsos VE. Evidence for apoptotic cell death in Huntington`s disease and excitotoxic animal models. *J Neurosci* 1995; 15: 3775-87
190. Pridmore SA. The prevalence of Huntington`s disease in Tasmania. *Med J Aust* 1990a; 153: 133-4
191. Pridmore SA. Relative fertility of unaffected siblings of the Huntington`s disease families of Tasmania. *Med J Aust* 1990b; 153: 588-9

192. Przuntek H, Steigerwald A. Epidemiologische Untersuchung zur Huntington'schen Krankheit im Einzugsgebiet der Würzburger Neurologischen Universitätsklinik unter besonderer Berücksichtigung des unterfränkischen Raumes. *Nervenarzt*, 1987; 58: 424-7
193. Quinn N, Brown R, Craufurd D, Goldman S, Hodges J, Kiebertz K, Lindvall O, MacMillan J, Roos R. Core Assessment Program for Intracerebral Transplantation in Huntington's Disease (CAPIT-HD). *Mov Disord* 1996; 11: 143-50
194. Ranen NG, Peyser CE, Coyle JT, Bylsma FW, Sherr M, Day L, Folstein MF, Brandt J, Ross CA, Folstein SE. A controlled trial of idebenone in Huntington's disease. *Mov Disord* 1996; 11: 549-54
195. Reddy PH, Williams M, Charles V, Garrett L, Pike-Buchanan L, Whetsell WO, Miller G, Tagle DA. Behavioral abnormalities and selective neuronal loss in HD transgenic mice expressing the full-length HD cDNA. *Nat Genet* 1998; 20: 198-202
196. Reiner A, Albin RL, Anderson KD, D'Amato CJ, Penney JB, Young AB. Differential loss of striatal projection neurons in Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci* 1988; 85: 5733-7
197. Reynolds GP, Pearson SJ. Brain GABA levels in asymptomatic Huntington's disease. *N Engl J Med*, 1990; 6: 682
198. Richfield EK, Maguire-Zeiss KA, Vonkemann HE, Voorn P. Preferential loss of preproenkephalin versus preprotachykinin neurons from the striatum of Huntington's disease patients. *Ann Neurol* 1995; 38: 852-61
199. Roizin L, Stellar S, Liu JC. Neuronal nuclear-cytoplasmic changes in Huntington's chorea: electron microscope investigations. In: *Advances in Neurology, Huntingtons Disease*. Eds.: Chase TN, Wexler NS, Barbeau A. Raven Press, New York, 1979; 23: 95-122
200. Roos RAC, Hermans J, Vegter-van der Vlis M, Ommen van GJB, Bruyn GW. Duration of illness in Huntington's disease is not related to age at onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 98-100
201. Rosas HD, Koroshetz WJ, Jenkins BG, Chen YI, Hayden DL, Beal MF, Cudkowicz ME. Riluzole therapy in Huntington's disease. *Mov Disord* 1999; 14: 326-30
202. Ross CA. Intranuclear neuronal inclusions: a common mechanism for glutamine-repeat neurodegenerative diseases? *Neuron* 1997; 19: 1147-50
203. Rothman SM, Olney JW. Excitotoxicity and the NMDA receptor. *Trends Neurosci* 1987; 10: 299-302
204. Rubinsztein DC, Amos W, Leggo J, Goodburn S, Ramesar RS, Old J, Bontrop R, McMahan R, Barton DE, Ferguson-Smith MA. Mutational bias provides a model for the evolution of Huntington's disease and predicts a general increase in disease prevalence. *Nature Genetics* 1994; 7: 525-30

205. Rubinsztein DC, Leggo J, Coles R, Almquist E, Biancalana V, Cassiman JJ, Chotai K, Connarty M, Crauford D, Dodge A, Frontali M, Stine OC, Harper PS, Hedreen JC, Hayden MR. Phenotypic characterization of individuals with 30-40 CAG repeats in the Huntington's disease gene reveals HD cases with 36 repeats and apparently normal elderly individuals with 36-39 repeats. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 16-22
206. Sanberg PR, Coyle JT. Scientific approaches to Huntington's disease. *CRC Crit Rev Clin Neurobiol* 1984; 1: 1-44
207. Saudou F, Finkbeiner S, Devys D, Greenberg ME. Huntingtin acts in the nucleus to induce apoptosis but death does not correlate with formation of intranuclear inclusions. *Cell* 1998; 95: 55-66
208. Sax DS, Bird ED, Gusella JF, Myers RH. Phenotypic variation in 2 Huntington's disease families with linkage to chromosome 4. *Neurology* 1989; 39: 1332-6
209. Scherzinger E, Lurz R, Turmaine M, Mangiarini L, Hollenbach B, Hasenbank R, Bates GP, Davies SW, Lehrach H, Wanker EE. Huntingtin-encoded polyglutamine expansions form amyloid-like protein aggregates in vitro and in vivo. *Cell* 1997; 90: 549-58
210. Schoenfeld M, Myers RH, Cupples LA, Bergman B, Sax DS, Clark E. Increased rate of suicide among patients with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 1283-7
211. Schulman J, Black S, Handyside A, Nance W. Preimplantation genetic testing for Huntington's disease and certain other dominantly inherited disorders. *Clin Genet* 1996; 49: 57-8
212. Schwarcz R, Whetsell WO, Mangano RM. Quinolinic acid: an endogenous metabolite that produces axon-sparing lesions in rat brain. *Science* 1983; 219: 316-8
213. Seppi K, Mueller J, Bodner T, Brandauer E, Benke T, Weirich-Schwaiger H, Poewe W, Wenning GK. Riluzole in Huntington's disease: an open label study with one year follow up. *J Neurol* 2001; 248: 866-9
214. Sharp AH, Loev SJ, Shilling G. Widespread expression of Huntington's disease gene (IT 15) protein product. *Neuron* 1995; 14: 1065-74
215. Shaw M, Caro A. The mutation rate to Huntington's chorea. *Journal of Medical Genetics* 1982; 19: 161-7
216. Shinotoh H, Calne DB, Snow B, Hayward M, Kremer B, Theilmann J, Hayden MR. Normal CAG repeat length in the Huntington's disease gene in senile chorea. *Neurology* 1994; 44: 2183-4
217. Shoulson I. Therapy with glutamate antagonists for Huntington's disease. *Mov Disord* 1992; 7(Suppl): S543

218. Shults C, Steardo L, Barone P, Mohr E, Juncos J, Serrati C, Fedio P, Tamminga CA, Chase TN. Huntington's disease: effect of cysteamine, a somatostatin-depleting agent. *Neurology* 1986; 36: 1099-102
219. Snell RG, MacMillan JC, Cheadle JP, Fenton I, Lazarou LP, Davies P, MacDonald ME, Gusella JF, Harper PS, Shaw DJ. Relationship between trinucleotide repeat expansion and phenotypic variation in Huntington's disease. *Nature Genetics* 1993; 4: 393- 7
220. Sørensen SA, Fenger K. Causes of death in patients with Huntington's disease and in unaffected first degree relatives. *J Med Genet* 1992; 29: 911-4
221. Steffan JS, Kazantsev A, Spasic-Boskovic O, Wanker EE, Bates GP, Housman DE, Thompson LM. The Huntington's disease protein interacts with p53 and CREB-binding protein and represses transcription. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 6763-8
222. Stine OC, Pleasant N, Franz ML, Abbott M, Folstein SE, Ross CA. Correlation between the onset age of Huntington's disease and length of the trinucleotide repeat in IT-15. *Human Molecular Genetics*, 1993; 2: 1547-9
223. Stoher T, Wussow W, Schimrigk K. Bicaudate diameter – the most specific and simple CT parameter in the diagnosis of Huntington's disease. *Neuroradiology* 1984; 26: 25-8
224. Stott K, Blackburn JM, Butler PJG, Perutz MF. Incorporation of glutamine repeats makes protein oligomerize: Implications for neurodegenerative diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 6509-13
225. Strange PG. New insights into dopamine receptors in the nervous system. *Neurochem Int* 1993; 22: 223-36
226. Strong TV, Tagle DA, Valdes JM. Widespread expression of the human and rat Huntington's disease gene in brain and nonneural tissues. *Nat Genet* 1993; 5: 259-65
227. Sudarsky L, Myers RH, Walshe TM. Huntington's disease in monozygotic twins reared apart. *J Med Genetics* 1983; 20: 408-11
228. Sutherland GR, Richards RI. Dynamic mutations on the move. *J Med Genet* 1993; 30: 978-81
229. Tabrizi SJ, Cleeter MWJ, Xuereb J, Schapira AHV. Biochemical abnormalities and excitotoxicity in Huntington's disease brain. *Ann Neurol* 1999; 45: 25-32
230. Tabrizi SJ, Workman J, Hart PE, Mangiarini L, Mahal A, Bates GP, Cooper JM, Schapira AH. Mitochondrial dysfunction and free radical damage in the Huntington R6/2 transgenic mouse. *Ann Neurol* 2000; 47: 80-6
231. Tayler-Robinson SD, Weeks RA, Bryant DJ, Sargentoni J, Marcus CD, Harding AE, Brooks DJ. Proton magnetic resonance spectroscopy: Evidence in favour of the glutamate excitotoxic theory. *Mov Disord* 1996; 11: 167-73

232. Telenius H, Kremer HPH, Andrew SE, Almqvist E, Greenberg C, Greenberg J, Squitieri F, Goldberg YP, Hayden MR. Molecular analysis of juvenile Huntington disease: the major influence on CAG repeat length is the sex of the affected parent. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 1535-40
233. Telenius H, Kremer B, Goldberg YP, Theilmann J, Andrew SE, Zeisler J, Greenberg C, Clarke LA, Hayden MR. Somatic and gonadal mosaicism of the Huntington disease gene CAG repeat in brain and sperm. *Nature Genetics* 1994; 6: 409-14
234. Thomas LB, Gates DJ, Richfield EK, O'Brien TF, Schweitzer JB, Steindler DA. DNA end labeling (TUNEL) in Huntington's disease and other neuropathological conditions. *Exp Neurol* 1995; 133: 265-72
235. Thompson PD, Berardelli A, Rothwell JC, Day BL, Dick JPR, Benecke R, Marsden CD. The coexistence of bradykinesia and chorea in Huntington's disease and its implications for theories of basal ganglia control of movement. *Brain* 1988; 111: 223-44
236. Tian JR, Zee DS, Lasker AG, Folstein SE. Saccades in Huntington's disease: predictive tracking and interaction between release of fixation and initiation of saccades. *Neurology* 1991; 41: 875-81
237. Trottier Y, Devys D, Imbert G, Saudou F, An I, Lutz Y, Weber C, Agid Y, Hirsch EC, Mandel JL. Cellular localization of the Huntington's disease protein and discrimination of the normal and mutated form. *Nature Genetics* 1995a; 10: 104-10
238. Trottier Y, Lutz Y, Stevanin G, Saudou F, Weber C, David G, Tora L, Agid Y, Brice A, Mandel JL. Polyglutamine expansion as a pathological epitope in Huntington's disease and four dominant cerebellar ataxias. *Nature* 1995b; 378: 403-6
239. Turjanski N, Weeks R, Harding AE, Brooks DJ. Striatal D1 and D2 receptor binding in patients with Huntington's disease and other choreas. *Brain* 1995; 118: 689-96
240. Turski L, Turski WA. Towards an understanding of the role of glutamate in neurodegenerative disorders: energy metabolism and neuropathology. *Experientia* 1993; 49: 1064-72
241. Van Dellen A, Blakemore C, Deacon R, York D, Hannan AJ. Delaying the onset of Huntington's disease in mice. *Nature* 2000; 404: 721-2
242. Vonsattel JP, Myers RH, Stevens TJ, Ferrante RJ, Bird ED, Richardson EP. Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1985; 44: 559-77
243. Weeks RA, Piccini P, Brooks DJ. Striatal D1 and D2 dopamine receptor loss in asymptomatic mutation carriers of Huntington's disease. *Ann Neurol* 1996; 40: 49-54
244. Weindl A, Kuwert T, Leenders L, Poremba M, Gräfin von Einsiedel H, Antonini A, Herzog H, Scholz D, Feinendegen LE, Conrad B. Increased striatal glucose consumption in Sydenham's chorea. *Mov Disord* 1993; 8: 437-44

245. Weindl A, Conrad B. Chorea und choreatische Bewegungsstörungen. In: *Bewegungsstörungen in der Neurologie: Richtig erkennen und behandeln*. Hrsg: Conrad B, Ceballos-Baumann AO; Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 1996; 155-80
246. Weiner WJ, Lang AE. *Movement disorders: a comprehensive survey*. Mount Kisco, NY, Futura Publishing Co. Inc.; 1989
247. Wellington CL, Ellerby LM, Hackam AS, Margolis RL, Trifiro MA, Singaraja R, McCutcheon K, Ross CA, Nicholson DW, Bredesen DE, Hayden MR. Caspase cleavage of gene products associated with triplet expansion disorders generates truncated fragments containing the polyglutamine tract. *J Biol Chem* 1998; 273: 9158-67
248. Wellington CL, Leavitt BR, Hayden MR. New insights on the role of huntingtin cleavage. *J Neural* 2000; 58(Suppl): 1-17
249. Wendt GG, Drohm D. *Die Huntington'sche Chorea: Eine populationsgenetische Studie. Fortschritte der allgemeinen und klinischen Humangenetik, Band 4*. Thieme-Verlag, Stuttgart; 1972
250. Went LN, Vegter-van der Vlis M, Bruyn GW. Parental transmission in Huntington's disease. *Lancet* 1984; i: 1100-2
251. Wexler NC, Young AB, Tanzi RE, Travers H, Starosta-Rubinstein S, Penney JB, Snodgrass SR, Shoulson I, Faryniarz A, Hobbs W, Anderson MA, Bonilla E, Conneally PM, Gusella JF. Homozygotes for Huntington's disease. *Nature* 1987; 326: 194-7
252. Whitehouse PJ. The concept of subcortical and cortical dementia: another look. *Ann Neurol* 1986; 19: 1-6
253. Wiggins S, Whyte P, Huggins M, Adam S, Theilmann J, Bloch M, Sheps S, Schlechter M, Hayden MR. The psychological consequences of predictive testing for Huntington's disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 1401-5
254. Yamamoto A, Lucas JJ, Hen R. Reversal of neuropathology and motor dysfunction in a conditional model of Huntington's disease. *Cell* 2000; 101: 57-66
255. Young AB, Penney JB, Starosta-Rubinstein S, Markel DS, Berent S, Giordani B, Hichwa R. PET scan investigations of Huntington's disease: cerebral metabolic correlates of neurological features and functional decline. *Ann Neurol* 1986; 20: 296-303
256. Young AB, Greenamyre JT, Hollingsworth Z, Albin R, D'Amato C, Shoulson I, Penney JB. NMDA receptor losses in putamen from patients with Huntington's disease. *Science* 1988; 241: 981-3
257. Zeitlin S, Liu JP, Chapman DL, Papaioannou VE, Efstratiadis A. Increased apoptosis and early embryonic lethality in mice nullizygous for the Huntington's disease gene homologue. *Nat Genet* 1995; 11: 155-63

258. Zuccato C, Ciammola A, Rigamont D, Leavitt BR, MacDonald ME, Friedländer RM, Hayden MR, Cattaneo E. Loss of huntingtin-mediated BDNF gene transcription in Huntington`s disease. *Science* 2001; 293: 445-6
259. Zühlke C, Riess O, Lange H, Thies U. Mitotic stability and meiotic variability of the CAG repeat in the Huntington disease gene. *Human Molecular Genetics* 1993; 2: 2063-7
260. Zühlke C, Thies U. Chorea Huntington: Molekulargenetische Grundlagen, Mutationsnachweis und prädiktive Diagnostik. *Nervenarzt* 1996; 67: 25-35

LEBENS LAUF

Mathias Manuel Rehm	geboren am 11.04.1967 in München
<u>Familienstand</u>	ledig, eheähnliche Lebensgemeinschaft, 1 Tochter
<u>Abitur</u>	Mai 1986, Schyren-Gymnasium Pfaffenhofen
<u>Zivildienst</u>	1987 - 1988, Klinikum Ingolstadt
 <u>Hochschulstudium</u>	
1988 - 1991	Medizinstudium, Universität Regensburg
März 1991	Physikum
1991 - 1995	Medizinstudium, Technische Universität München
März 1992	1. Staatsexamen
September 1994	2. Staatsexamen
November 1995	3. Staatsexamen
 <u>Famulaturen</u>	
Oktober 1991	Chirurgie, Städtisches Krankenhaus München-Schwabing
Oktober 1992	Gynäkologie, Klinikum der Hansestadt Stralsund
September 1993	Neurologie, Krankenhaus am Rosenhügel, Wien
März 1994	Pädiatrie, Dres. Kahn, Schulze, Schartl, Berlin
 <u>Praktisches Jahr</u>	
Oktober 1994 - September 1995	Neurologie, Technische Universität München Abdominalchirurgie, Technische Universität München Neurochirurgie, Technische Universität München Innere Medizin, Krankenhaus München Bogenhausen
 <u>Arzt im Praktikum</u>	
Mai 1996 - Dezember 1997	Dr. med. V. Pfaffenrath und Dr. med. M. Reiter Neurologische Gemeinschaftspraxis, München
 <u>Arzt in Weiterbildung</u>	
Januar 1998 - Dezember 2001	Prof. Dr. med. K.-H. Grottemeyer, Neurologische Klinik des Klinikum Saarbrücken
seit Februar 2002	Chefarzt Dr. med. R. Thissen, Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik, St. Nikolaus-Hospital, Wallerfangen

DANKSAGUNG

Herzlichsten Dank an meinen Doktorvater, Herrn Prof. Dr. A. Weindl, der mir immer hilfreich, freundschaftlich und geduldig mit Rat und Tat zur Seite stand.

Mein aufrichtiger Dank gilt allen Patienten, welche sich aus unterschiedlichen Motivationen heraus bereit erklärt haben, an dieser epidemiologischen Studie teilzunehmen. Viele Patienten verbinden mit ihrer Teilnahme die Hoffnung, selbst einen kleinen Beitrag zur Erforschung der Huntington'schen Krankheit zu leisten. Sie haben viel Zeit und Geduld investiert und manch einer hat weite Wege auf sich genommen. Ohne diese Bereitschaft wäre diese Studie nicht möglich gewesen.

Mein besonderer Dank gebührt den Selbsthilfegruppen der DHH in München, Ulm und Stuttgart. Namentlich seien stellvertretend für alle Mitarbeiter Frau H. Hicks und Frau Ch. Lohkamp genannt. Durch die Selbsthilfegruppen konnte ich zum einen zahlreiche Patientenkontakte herstellen und zum anderen die besonderen und individuellen Belange der Patienten sowie deren Angehöriger aus nächster Nähe kennenlernen.

Weiterhin sei den Ärztlichen Leitern und Mitarbeitern der Neurologischen Klinik der Technischen Universität München / Klinikum Rechts der Isar und der Bezirkskrankenhäuser München Haar und Taufkirchen a.d. Vils für ihre Bereitschaft und ihre Unterstützung bei der Herstellung der Patientenkontakte vielmals gedankt. Besonders erwähnen möchte ich Herrn Prof. Dr. M. Dose. Ich habe ihn als einen Arzt kennengelernt, welcher sich mit großem Einsatz für die Belange seiner Patienten engagiert.

Schlußendlich möchte ich auch dem Bayrischen Landesamt für Statistik und Datenverarbeitung für die kostenfreie und prompte Bereitstellung wichtiger Informationsmaterialien danken.