

Aus der
Neurologischen Klinik
am St. Josef-Hospital Bochum
-Universitätsklinik-
der Ruhr-Universität Bochum
Direktor: Prof. Dr. med. Ralf Gold

Dystonie als Faktor der funktionellen, psychiatrischen und kognitiven
Beeinträchtigung beim Morbus Huntington

Publikationsbasierte
Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Jannis Achenbach
aus Dortmund
2020

Dekan: Prof. Dr. med. R. Gold

Referent: Prof. Dr. med. C. Saft

Korreferent: PD Dr. med. S. Skodda

Tag der mündlichen Prüfung: 17.11.2020

Abstract

Achenbach

Jannis

Dystonie als Faktor der funktionellen, psychiatrischen und kognitiven Beeinträchtigung beim Morbus Huntington

Einleitung: Für die schwerwiegende neurodegenerative Erkrankung Morbus Huntington bestehen derzeit keine kausalen oder verlaufsmodifizierenden Therapiemöglichkeiten. Das Krankheitsbild zeichnet sich durch heterogene motorische, psychiatrische und kognitive Symptome aus. Symptomatische Therapien richten sich nach der jeweiligen Krankheitsmanifestation und bestehen unter anderem für häufig auftretende choreatiforme Überbewegungen (Hyperkinesien). Vielfältige weitere Bewegungsstörungen mit Verlangsamung (Hypokinesien), fehlerhafter Anspannung und Haltung (Dystonien) sind beschrieben, funktionelle, psychiatrische und kognitive Zusammenhänge der Erkrankung jedoch unvollständig geklärt.

Methode: Im Rahmen der weltweiten Registerstudie ENROLL-HD werden die Dystonie beim Morbus Huntington und zusammenhängende Aspekte der Krankheitsmanifestation klassifiziert. Motorische Subgruppen bei gesichert motorisch erkrankten Patienten wurden mithilfe von Summenscores (für Chorea, Dystonie, Hypokinesie) gebildet und während der Baseline-Visite untersucht. Zur Prüfung kognitiver (Verbal fluency, Symbol digit, Stroop color, Trailmaking, Mini-Mental-State), funktioneller (Total functional capacity, Independence scale) und psychiatrischer (Problem behaviours assessment, Hospital anxiety and depression scale) Unterschiede wurden Varianzanalysen mit post-hoc Tukey HSD Testungen und Kovarianzanalysen (IBM SPSS Statistics V.25) durchgeführt.

Ergebnis: Von 7.512 Huntington-Erkrankten ließen sich drei primäre motorische Subgruppen mit choreatiformer (n=606), dystoner (n=402) und hypokinetisch-rigider (n=369) Symptomatik identifizieren. Die restlichen Patienten (n=6.135) wurden als „Mixed Group“ mit nicht primär eindeutiger motorischer Symptomatik klassifiziert und bei der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Dystone und hypokinetisch-rigide Patienten zeigten im Altersvergleich einen ähnlichen Symptombeginn, der im Vergleich zu choreatiformen Patienten früher auftrat ($p < .001$). Die Kognition stellte sich in allen Testungen der dystonen und choreatiformen Gruppe im Vergleich zur hypokinetischen Subgruppe leistungsfähiger dar ($p < .001$). Funktionelle Parameter unterschieden sich in allen Gruppenvergleichen ($p < .001$). Gruppenunterschiede blieben nach Kontrolle relevanter Co-Faktoren (CAP-Score, CAG, Alter, Krankheitsdauer und Ausbildung; alle $p < .001$) bestehen.

Diskussion: Klinische Phänotypen (choreatiform, dyston, hypokinetisch-rigide) der Huntington-Krankheit unterscheiden sich in ihrer funktionellen und kognitiven Leistungsfähigkeit, jedoch nicht signifikant in Bezug auf psychiatrische Symptome. Eine bessere Kognition und Funktionalität, bei gleichem Symptombeginn konnte für die dystone im Vergleich zur hypokinetischen Subgruppe aufgezeigt werden. Unterschiede waren nicht durch Co-Faktoren erklärbar. Die Klassifizierung der motorischen Phänotypen und ein besseres Verständnis zugrundeliegender Aspekte ist vor allem klinisch relevant, da sich hieran begrenzt verfügbare symptomatische Therapiemöglichkeiten orientieren.

Meiner Familie in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Allgemeine Aspekte der Huntington-Erkrankung und klinische Diagnostik	5
1.2 Manifestationsformen der Huntington-Erkrankung.....	7
1.3 Dystonie als Bewegungsstörung und in Bezug auf die Huntington-Erkrankung	9
1.4 Symptomatisch-medikamentöse Therapieoptionen und aktuelle therapeutische Forschungsansätze	11
1.5 ENROLL-HD: Weltweite Beobachtungsstudie zur Erforschung der Huntington-Erkrankung.....	13
1.6 Datenauswertung im Rahmen von ENROLL-HD	14
1.7 Anwendung statistischer Verfahren zur Einteilung und Beurteilung motorischer Subgruppen	16
2. Zielsetzung	18
3. Ergebnisse	20
3.1 Ermittlung motorischer Subgruppen mit der Huntington-Erkrankung.....	20
3.2 Demografische, motorische und manifestationsbedingte Unterschiede im Gruppenvergleich	21
3.3 Kognitive, funktionelle und psychiatrische Parameter im Gruppenvergleich	23
4. Diskussion	25
5. Zusammenfassung	30
6. Literaturverzeichnis	31

Verzeichnis der Abkürzungen

ANCOVA	Analysis of covariance
ANOVA	Analysis of variance
AO	Age of onset
BOL	Bucco-orolingual
CAG	Cytosin-Adenin-Guanin
CAP-Score	CAG-AGE Product- Index
DBS	Tiefenhirnstimulation
DCL	Diagnostic confidence level
DNA	Desoxyribonukleinsäure
HADS-SIS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HD	Morbus Huntington
HTT	Huntingtin-Gen
IS	Independence scale
ISCED	International Standard Classification of Education
MMSE	Mini-Mental State Examination
mRNA	Messenger- Ribonukleinsäure
NfL	Neurofilament light Protein
NRW	Nordrhein-Westfalen
PBA	Problem behaviors assessment
PDS-4	Periodic Dataset 4
SDMT	Symbol-digit-modality test
SCN	Stroop color naming
SIT	Stroop interference test

SWR	Stroop word reading
TFC	Total functional capacity
TMA	Trail making test A
TMB	Trail making test B
TMS	Total Motor Score
UHDRS	Unified Huntington´s Disease Rating Scale
UNESCO	United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization
UV	Unabhängige Variable
VF60	Verbal fluency test, 60 Sekunden
VF180	Verbal fluency test, 180 Sekunden

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1	Seite 16
Überblick zur Datenauswertung einzelner Parameter primär-motorischer Patientenkollektive.	

Abbildung 2	Seite 21
Vorgehen der Datenauswertung zur Ermittlung primär dominanter motorischer Phänotypen.	

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1	Seite 23
Analyse demografischer, allgemeiner und motorischer Aspekte im Gruppenvergleich.	

Tabelle 2	Seite 24
Analyse kognitiver und funktioneller Aspekte im Gruppenvergleich motorischer Subtypen.	

Tabelle 3	Seite 25
Analyse kognitiver und funktioneller Aspekte nach Kontrolle der Co-Faktoren.	

1. Einleitung

1.1 Allgemeine Aspekte der Huntington-Erkrankung und klinische Diagnostik

Beim Morbus Huntington (HD) handelt es sich um eine schwerwiegende neurodegenerative Erkrankung, die durch eine Verlängerung (Expansion) der Nukleinbasen Cytosin-Adenin-Guanin (CAG) im Huntingtin-Gen (HTT) auf Chromosom vier verursacht wird [1].

Die Mutation führt auf molekularer Ebene zu einer Anreicherung (Akkumulation) des strukturveränderten Huntingtin-Proteins und verursacht dadurch vielfältige zellulär-pathogene und kausale Dysfunktionen [2].

Sie wird autosomal-dominant vererbt und tritt in betroffenen Familien generationenübergreifend gehäuft auf [3, 4]. Das Vorliegen der genetischen Mutation kann durch die Bestimmung der CAG-Basenabfolgen im HTT molekulargenetisch untersucht werden [5]. Im Normal-Allel liegt die Anzahl der Basenabfolgen bei Nichtbetroffenen unter 36. Liegen zwischen 36-39 Basenabfolgen vor, spricht man vom Bereich der unvollständigen Penetranz, bei dem nicht sicher ist, ob es im Verlauf des Lebenszeitraumes zu einer, durch die Genmutation bedingten, Ausprägung von manifesten Krankheitssymptomen kommt [6]. Liegt die Anzahl der CAG-Basenabfolgen über 39, ist von einer 100-prozentigen Penetranz auszugehen, sodass es im weiteren Lebensverlauf zu einer symptomatischen Manifestation der Erkrankung kommt [7].

Die Identifikation des Gens und der zugrundeliegenden ursächlichen Mutation ist zwar bekannt, die klinische Diagnostik und Ausprägung der Erkrankung mit verschiedenen, oftmals unspezifischen Krankheitssymptomen jedoch herausfordernd [8]. Hinzu kommen vielfältige, zum Teil unvollständig verstandene Pathomechanismen mit komplexen Störungen molekularer Signaltransduktionswege, die langfristig zu strukturellen Veränderungen mit neurodegenerativen Prozessen und heterogener Symptomatik der Krankheitsmanifestation beitragen [9, 10].

Der symptomatische Beginn der Huntington-Erkrankung wird durch das Vorliegen eindeutiger motorischer Symptome (mit 99- oder 100-prozentig eingeschätzter Sicherheit) in der klinisch-neurologischen Untersuchung

diagnostiziert. Man spricht dann von einem „Diagnostic confidence level (DCL)“ von 4 in dem motorischen Teil der „Unified Huntington’s Disease Rating Scale (UHDRS)“ [11].

In Bezug auf die Einschätzung des DCL werden fünf Stufen unterteilt (0= normal/ keine motorischen Auffälligkeiten; 1= unspezifische motorische Auffälligkeiten, weniger als 50% eingeschätzte Sicherheit; 2= motorische Auffälligkeiten, die durch HD bedingt sein könnten, 50-89% eingeschätzte Sicherheit; 3= motorische Auffälligkeiten, die wahrscheinlich durch HD bedingt sind, 90-98% eingeschätzte Sicherheit; 4= motorische Auffälligkeiten, die eindeutig durch HD bedingt sind, $\geq 99\%$ eingeschätzte Sicherheit), wobei die Einstufung an die klinische Untersuchung anschließt und durch die Gesamtdarstellung aller erfassten motorischen Symptome begründet ist [11]. Die Symptome werden somit durch die UHDRS, als validierte und standardisierte Skala erfasst. Verschiedene motorische Symptome können einzeln oder kombiniert auftreten, sodass die entscheidende Gesamtdarstellung den Hinweis auf das Vorliegen der symptomatischen Erkrankung gibt.

Neben einer Einschätzung der Augenfolge mit Flüssigkeit, Geschwindigkeit und Initiierung der Bewegung und Beurteilung von Sakkaden (schnelle Rückstellbewegungen der Augen), werden feinmotorische Fähigkeiten im Finger-Tapping-Versuch sowie bei der Pro- und Supinations- Bewegung der Hände geprüft. Zudem erfolgt eine Überprüfung des planerischen, ausführenden (exekutiven) Handelns motorischer Funktionen im „Luria-Test“ [12], eine Überprüfung des Vorliegens einer pathologisch erhöhten Anspannung der Muskulatur (Rigor), der Sprache, der Fähigkeit des Herausstreckens der Zunge (Dauer in Sekunden), des Gangbildes mit dem Versuch eines Tandem-Gangs, der Standsicherheit und der Stellreflexe (im Retropulsionstest), sowie die Testung einer allgemeinen Verlangsamung motorischer Funktionen und des Erscheinungsbildes (Bradykinesie). Ebenso werden pathologische Anspannungen der Muskulatur mit Bewegungsstörungen und Fehlhaltungen (Dystonien) sowie auftretende, unwillkürlich einschließende Überbewegungen (Chorea) beurteilt. Hierbei wird während der klinischen Untersuchung die jeweils maximalste Form der Ausprägung bewertet. Die Einschätzung der Dystonie und Chorea wird

einheitlich durch fünf verschiedene Abstufungen nach Schweregraden klassifiziert (0= keine entsprechende Symptomatik vorhanden, 1= leicht/ intermittierend, 2= mild/ häufig oder moderat/ intermittierend, 3= moderat/ häufig, 4= deutlich/ anhaltend). Die Beurteilung erfolgt für die Dystonie an fünf verschiedenen Körperregionen (Rumpf sowie an der rechten und linken oberen und unteren Extremität) sowie für die Chorea zusätzlich noch im Gesicht und im Wangen-Mund-Zungenbereich (bucco-orolingual (BOL)). Im Rahmen der motorischen UHDRS-Beurteilung können somit 0 bis potentiell maximal 124 mögliche Punkte (als „UHDRS-Total Motor Score (TMS)“ bezeichnet [11]) in Bezug auf die Ausprägung der motorischen Krankheitsmanifestation vergeben werden. Eine höhere Punktezahl spricht für eine stärker ausgeprägte motorische Manifestation der Erkrankung.

1.2 Manifestationsformen der Huntington-Erkrankung

Klinisch-neurologische Symptome einer manifesten Huntington-Erkrankung sowie der Krankheitsverlauf können sich grundlegend heterogen und mannigfaltig äußern [12]. Klassischerweise bestehen Bewegungsstörungen, die sich in Form von unwillkürlichen, nicht steuerbaren und einschließenden Überbewegungen (choreatiformen Hyperkinesien) darstellen. Obwohl diese primär charakteristisch sind, treten andere motorische Auffälligkeiten mit Verlangsamung, Bewegungsarmut (Hypokinesie), kurzzeitig einschließenden Bewegungen einzelner Muskelgruppen (Myoklonus) oder Fehlhaltungen und pathologischer Anspannung der Muskulatur (Dystonie) auf [13, 14].

Typischerweise treten erste Symptome der Erkrankung zwischen dem 30. bis 50. Lebensjahr auf, wobei eine Erstmanifestation potentiell in jedem Lebensalter möglich ist. Bei Erstsymptomen vor dem 21. Lebensjahr spricht man von einer juvenilen und vor dem 18. Lebensjahr von einer pädiatrischen Form der Huntington-Erkrankung. Diese ist durch ein eher prädominant bradykinetisch-rigides (steifes) statt choreatiformes Krankheitsbild gekennzeichnet [13, 15, 16].

Neben vielfältigen Möglichkeiten der Ausprägung sichtbarer und dann sicherer HD-bedingter klinisch motorischer Symptome (als klinischer Phänotyp bezeichnet) und dem unterschiedlichen Alter bei Symptombeginn (Age of

onset (AO)), ist eine vorausgehende Prodromalphase der Erkrankung beschrieben. In dieser können vielfältige psychiatrische und kognitive Auffälligkeiten, teilweise Jahre oder Dekaden im Vorfeld der motorischen Symptomatik, auftreten, welche im Einzelfall aber auch unabhängig von HD bedingt sein können [17–20].

Als erste biochemisch nachzuweisende Veränderung wiesen kürzlich Scahill et al. eine Erhöhung des Neurofilament light Proteins (NfL) im Nervenwasser und Plasma als Neurodegenerations-Marker sowie eine Erhöhung des Entzündungsmarkers YKL-40 im Nervenwasser nach. In einer Kohorte von HD Mutationsträgern¹ konnten Veränderungen 23.6 Jahre entfernt vom errechneten motorischen Erkrankungsbeginn nachgewiesen werden [21].

Erste Beeinträchtigungen in kognitiven Tests zeigten sich in der großen PREDICT-HD Studie etwa 15 Jahre vor errechnetem motorischem Erkrankungsbeginn. In einer Studie des Huntington-Zentrums Nordrhein-Westfalen (NRW), die ein Stroop-Switch Paradigma untersuchte, sogar etwa 16 Jahre zuvor [22, 23]. Vermehrt psychiatrische Auffälligkeiten wurden für etwa 12 Jahre vor errechnetem, motorischen Erkrankungsbeginn beschrieben [24].

Auch der weitere Krankheitsverlauf kann mit körperlich-motorischen, kognitiven sowie psychiatrischen Symptomen einhergehen, die sich nach einer Erstmanifestation über einen Zeitraum von durchschnittlich 15 bis 20 Jahren progressiv bis zum Tode verschlechtern. Nach dem aktuellem Forschungsstand sind keine kausalen oder verlaufs- und krankheits-modifizierenden Therapieoptionen verfügbar [25].

Neben einer Verschlechterung der Symptomatik kann es im Verlauf zu Veränderungen mit zeitlich primär dominant unterschiedlichen Symptomen kommen, sodass beispielsweise zunächst choreatiforme Überbewegungen bestehen und es im Verlauf zu Bewegungsstörungen mit Verlangsamungen kommt.

Verschiedene Studien haben den Einfluss der klinischen Ausprägung und Manifestation motorischer Symptome sowie zusammenhängende Aspekte kognitiver und funktioneller Leistungsfähigkeit bei Huntington-Patienten

¹ Um die Lesbarkeit des Textes zu verbessern, wird in der vorliegenden Arbeit zur Bezeichnung jedweder Person nur die männliche Form verwendet.

untersucht [26–31]. Patienten, die primär klassische Bewegungsstörungen mit hyperkinetisch-choreatiformen Auffälligkeiten aufweisen, sind im Vergleich zu primär hypokinetisch-rigiden Patienten funktionell (Fähigkeiten in Bezug auf die eigenständige Durchführung von Alltagsaufgaben und -aktivitäten) und kognitiv leistungsfähiger [32].

Hiermit konnte erstmalig ein Zusammenhang zwischen der klinischen Ausprägung der Erkrankung sowie funktioneller und kognitiver Leistungsfähigkeiten aufgezeigt werden.

1.3 Dystonie als Bewegungsstörung und in Bezug auf die Huntington-Erkrankung

Die Erforschung der klinischen Ausprägung bei der Huntington-Erkrankung und zusammenhängender Aspekte kognitiver sowie funktioneller Leistungsfähigkeiten steht im Fokus diverser zurückliegender und aktueller Forschungsfragen [27, 28, 30]. Unzureichend erforscht ist insbesondere die klinische Symptomatik der Dystonie und deren Einfluss auf funktionelle, kognitive und auch psychiatrische Parameter.

Dystonien können als klinisches Symptom bei verschiedenen (neurologischen) Grunderkrankungen auftreten. Nach Balint et al. wird eine Dystonie als hyperkinetische Bewegungsstörung klassifiziert, die mit einer pathologischen, unwillkürlichen Bewegung oder Haltung und anhaltender oder intermittierender Muskelkontraktion einhergeht [33]. Sie kann fokal, segmental oder generalisiert auftreten, wobei eine Vielzahl von genetisch bedingten Erkrankungen als ursächlich beschrieben wurde [34]. Unterschieden werden klinische Bilder mit isolierten Formen der Dystonie ohne weitere Symptomatik sowie Formen, bei denen Dystonien in Kombination mit anderen Auffälligkeiten als Zeichen einer neurologischen Grunderkrankung vorkommen [35]. Die belastenden Bewegungsstörungen können in beiden Fällen zu erheblichen Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit führen. Die Folgen sind körperliche Behinderungen und der Verlust an Lebensqualität [33]. Beschrieben wird bei dystonen Patienten ebenso eine erhöhte Schmerzsymptomatik, die mit erheblichem Leid sowie emotionaler Belastung einhergeht [36, 37].

Eine Diagnose wird klinisch in der körperlich-neurologischen Untersuchung gestellt und ist als herausfordernd und schwierig beschrieben [35].

Symptomatisch-therapeutisch stehen neben oralen anticholinerg wirksamen medikamentösen Therapieansätzen, Tetrabenazin (als Dopamin-Speicher entleerendes Medikament) auch Möglichkeiten einer lokalen Injektion von Botulinum-Toxin oder die Tiefenhirnstimulation (DBS) zur Verfügung. Diese therapeutischen Ansätze sind fortschrittlich, jedoch als nicht ausreichend einzustufen. Forschungsansätze in Bezug auf die Pathogenese der Dystonie, pathophysiologische Mechanismen, Biomarker einer Dystonie sowie sich daraus ergebenden therapeutischen Behandlungs- und Heilungsversuchen sind notwendig [33, 38].

In Bezug auf die klinische Manifestation einer Dystonie beim Morbus Huntington und der genauen Beschreibung eines primär dyston gekennzeichneten Patientenkollektivs existieren bisher wenige Forschungsarbeiten mit kleinen Patientengruppen [31, 39].

Zande et al. charakterisiert die Dystonie als ein Symptom, das in 91% einer beschriebenen Fallkohorte mit 53 manifest erkrankten Huntington-Patienten sehr häufig vorkam. Dystone Auffälligkeiten werden als späte Symptomatik der Erkrankung beschrieben, die nach längeren Krankheitsverläufen und in höheren Krankheitsstadien zu finden sind. Als entscheidenden Faktor bewerten die Autoren eine klinische Diagnose, um die symptomatische Therapie anzupassen [39]. Hierbei ergeben sich grundlegend andere symptomatische Therapieoptionen als beispielsweise bei den sonst häufig auftretenden klassischen choreatiformen Hyperkinesien. Eine angemessene Therapieentscheidung aufgrund der klinischen Einschätzung der Dystonie trägt damit nicht nur zu einer gesamtheitlich besseren Therapie bei, sondern kann auch einen Beitrag zu besserer Funktionalität des Betroffenen bei Alltagsaufgaben und erhöhten Lebensqualität bieten [39].

In Kombination mit rigider Symptomatik beim Morbus Huntington weisen Carlozzi et al. in Bezug auf die Dystonie kürzlich zudem einen großen Einfluss auf die funktionelle Leistungsfähigkeit bei betroffenen Erkrankten auf [40].

Nach diesseitigem Wissensstand konnte hingegen keine Studie einen Vergleich zwischen primär-motorischen Phänotypen mit dystoner, choreatiformer und hypokinetisch-rigider Symptomatik aufzeigen.

Durch die vorliegende Arbeit soll die Bedeutung der Dystonie beim Morbus Huntington detaillierter beschrieben und innerhalb eines großen Patientenkollektivs klassifiziert werden. Die Einschätzung des klinischen Symptoms der Dystonie ist dabei grundlegend wichtig, um eine nebenwirkungsarme und effektive symptomatische Therapieentscheidung zu treffen.

1.4 Symptomatisch-medikamentöse Therapieoptionen und aktuelle therapeutische Forschungsansätze

Die klinisch-neurologische Untersuchung mit Beschreibung des motorischen Phänotyps bei Huntington-Erkrankten steht aufgrund der Erforschung zugrundeliegender Pathomechanismen und sich daran orientierender symptomatischer Therapieoptionen im besonderem Interesse aktueller Forschungsarbeiten [41].

Eine detaillierte und exakte Darstellung prädominanter motorischer Aspekte und Symptomatik, sowie die kontinuierliche Evaluation und Anpassung im Krankheitsverlauf ist für den bestmöglichen individuellen Therapieerfolg entscheidend [42]. Im Kontrast zur Behandlung der typischen prädominant choreatiformen Bewegungsstörungen, können beispielsweise bei eher hypo- oder bradykinetischen Krankheitsbildern Dopaminagonisten sinnvoll und effektiv sein. Diese sind bei Hyperkinesien hingegen als kontraindiziert einzustufen [42]. Einzelfallbeschreibungen und Studien mit kleineren Patientenkollektiven beschreiben unter anderem durch den Einsatz des Dopaminagonisten Pramipexol, von L-Dopa oder Amantadin einen positiven symptomatischen Therapieerfolg [42, 43].

Entgegen der dopaminergen Therapieform, kommen beim hyperkinetisch-choreatiformen Patientenkollektiv eher Therapieoptionen mit D2/D3-Dopaminrezeptor-Antagonisten (z.B. Tiaprid) oder Hemmer des vesikulären Monoamin-2-Transporters (z.B. Tetrabenazin), auf zellulärer Ebene am präsynaptischen Wirkungsort, zum Einsatz [42].

Bei falscher Indikationsstellung oder bei dosisbedingten Nebenwirkungen können diese durch den beschriebenen antidopaminergen, extrapyramidalen

Wirkeffekt zu einem hypokinetisch-rigiden (als parkinsonoid bezeichnetem) klinischem Erscheinungsbild führen [42].

Die klinische Einschätzung, ob beispielsweise eine Nebenwirkung der eingesetzten symptomatisch-medikamentösen Therapie zuzuordnen ist oder ob es sich um die primär-motorische Störung im Rahmen der Krankheitsmanifestation handelt, ist für den individuellen Therapieerfolg von entscheidender Bedeutung. Eine andere Ausprägung motorischer Symptome bei verschiedenen Patienten, oder auch im individuellen Krankheitsverlauf zu verschiedenen Zeitpunkten, kann die Indikation zu stark voneinander abweichenden und auf molekularer Ebene sogar gegensätzlich wirkenden Ansätzen bedeuten.

Neben den symptomatischen Therapieoptionen existieren nach derzeitigem Forschungsstand keinerlei Therapiemöglichkeiten, die das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen, modifizieren oder einen neuroprotektiven Wirkmechanismus aufweisen [44].

Vielversprechend sind Erkenntnisse, die innerhalb der letzten Dekade in Bezug auf die Pathobiologie bei HD sowie molekular-genetische Grundlagen gemacht wurden und zu innovativen Entwicklungen potentiell wirkungsvoller pharmakologischer Ansätze führten [45]. Die Ansätze verfolgen als primäres Ziel die Reduktion des veränderten, vermutlich zellulär-pathogenen Huntingtin-Proteins. Einerseits sind Ansätze auf Ebene der Messenger-Ribonukleinsäure (mRNA) mit Antisense-Oligonukleotiden, Small Molecules und Interference mRNA einzuordnen. Andererseits sind Ansätze auf Ebene der vorgeschalteten Desoxyribonukleinsäure (DNA) mit Zinkfingerproteinen oder der Genschere CRISPR/Cas9 in der Testung. Dies sind einige vielversprechende Schlagwörter für Ansätze, die teilweise bereits Eingang in die klinisch-experimentelle Testung gefunden haben [46, 47].

Weitere Forschungsansätze verfolgen das Ziel, die somatische Expansion zu hemmen. Im Tiermodell wurden bereits krankheitsverzögernde (in Bezug auf den Erkrankungsbeginn), hemmende Effekte auf das Fortschreiten der Erkrankung und die Ausprägung der Symptomatik beobachtet [48].

Obwohl die Ausprägung der Erkrankung mit heterogener Symptomatik beschrieben wird, sind Erklärungen über die Pathophysiologie bisher unvollständig geklärt und Gegenstand aktueller Forschungsarbeiten [49].

Die Untersuchung der klinisch-neurologischen sowie psychiatrischen Symptomatik ist daher wesentlichster Bestandteil für eine effektive und nebenwirkungsarme pharmakologische Behandlung beim Morbus Huntington.

1.5 ENROLL-HD: Weltweite Beobachtungsstudie zur Erforschung der Huntington-Erkrankung

Die Datengrundlage der vorliegenden Arbeit ist die globale Beobachtungsstudie ENROLL-HD, an der das Huntington-Zentrum NRW mit derzeit 823 von 19.773² aktiven Teilnehmern bei 175 Studienzentren in 19 Ländern³ als weltweit größtes Studienzentrum teilnimmt [50].

Das Promotionsprojekt wurde durch einen Antrag auf Datenauswertung initiiert. Nach der erfolgreichen Antragstellung und Projektfreigabe ist die Kurzbeschreibung des bewilligten Vorhabens öffentlich über eine Internetadresse (<https://enroll-hd.org/for-researchers/current-enroll-hd-data-projects/>) für Wissenschaftler und Interessierte einsehbar [50].

Die klinische Forschungsplattform und Registerstudie einer globalen Kohorte mit der Huntington-Erkrankung ermöglicht es durch den Patienteneinschluss sowie jährliche Kontrolluntersuchungen bei Huntington-Patienten, verwandten Familienmitgliedern sowie nahestehenden Angehörigen, umfassende Zusammenhänge in Form der klinischen, psychiatrischen, funktionellen und kognitiven Manifestation der Erkrankung zu untersuchen.

Die zugrundeliegende Studie ist so konzipiert, dass registrierte und aktiv teilnehmende Wissenschaftler weltweit die Datenfreigabe für ein bestimmtes Projekt beantragen können. Die Längsschnittbeobachtungsstudie, die durch die gemeinnützige „CHDI-Foundation“ finanziert wird, soll somit den Fortschritt in Richtung der Entwicklung therapeutischer Ansätze beschleunigen [51].

Die jährlich erhobenen Kerndatensätze der Forschungsteilnehmer werden mit Hilfe eines risikobasierten Monitoring-Ansatzes auf Qualität und Genauigkeit überprüft.

Die globale Registerstudie liefert damit einen Beitrag zur Untersuchung des komplexen neurodegenerativen Krankheitsbildes, wobei sie einem aktuellen

² Davon im Datensatz 15.301 Teilnehmer nach Monitoring zur Datenanalyse freigegeben.

³ Stand März 2020.

Trend folgt: Zum besseren Verständnis seltener und hoch komplexer Krankheitsmuster beruhen aktuelle Forschungsansätze weniger auf hypothesenbasierten Untersuchungen individueller Fälle, sondern auf großen Datenmengen und der Auswertung systematischer Gesamtzusammenhänge großer Patientenkollektive [50]. Zum Einsatz kommen dabei multiple Beurteilungsparameter in multimodalen, standardisierten und kollaborativen Verfahren, wie sie auch in der Beobachtungsstudie ENROLL-HD zu finden sind [50].

1.6 Datenauswertung im Rahmen von ENROLL-HD

Zur klinischen Einschluss- und Verlaufsbeurteilung gehört bei jedem Teilnehmer der ENROLL-HD Studie eine neurologische Untersuchung mit Beurteilung der motorischen Leistungsfähigkeit. Hierzu zählt auch die klinische Einschätzung der Dystonie. Diese wird jeweils in ihrer maximalsten Form am Stamm sowie an den rechten und linken oberen und unteren Extremitäten beurteilt und standardisiert nach der beschriebenen motorischen UHDRS erfasst [11]. Ebenso werden vielfältige funktionelle, kognitive, psychiatrische sowie demografische Daten der Teilnehmenden standardisiert und pseudonymisiert dargestellt.

In Bezug auf die patientenbezogenen Daten sind genetische Befunde mit der jeweiligen CAG-Länge innerhalb der einzelnen Patientenprofile hinterlegt. Auf Basis der genetischen Befunde konnte im Rahmen dieser Promotionsarbeit, der individuelle CAG-AGE Product (CAP)-Index bestimmt werden [52]. Der Wert wird als Index für die kumulierte Toxizität des HTT in Kombination mit dem individuellen Patientenalter interpretiert [52]. Er stellt einen objektivierbaren Maßstab in Bezug auf einen individuellen Fortschritt der Erkrankung, abhängig vom Alter und der CAG-Länge dar. Grundlage hierfür ist ein beobachteter Zusammenhang zwischen höherer CAG-Anzahl, dem Alter und entsprechend hiermit korrelierten, vermehrten neuropathologischen Veränderungen [52–54].

Während der Einschluss-Visite werden weitere patientenbezogene Daten wie das Bildungslevel (erfasst nach der „International Standard Classification of

Education (ISCED))“-Skala der „United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO)“ der Teilnehmer erhoben [55].

Innerhalb der ENROLL-HD Studie werden zudem entsprechend der UHDRS standardisierte klinische Einschätzungen in Bezug auf motorische, kognitive, behavioristische und funktionelle Kapazitäten der Huntington-Erkrankten ausgewertet (siehe Abbildung 1) [11]. Neben dem Verbal fluency test, bei dem innerhalb von 60 (VF60) oder 180 (VF180) Sekunden möglichst viele Wörter mit einem vorgegebenen Anfangsbuchstaben genannt werden sollen, wurden Ergebnisse der Symbol-digit-modality (SDMT), Stroop color naming (SCN), Stroop word reading (SWR) und Stroop interference (SIT)-Testungen in Bezug auf kognitive Leistungsparameter sowie die Total functional capacity (TFC) und Independence scale (IS) in Bezug auf funktionelle Leistungsparameter untersucht [11]. Im SDMT sollen anhand einer ausgegebenen Vorlage mit spezifischen Symbolen innerhalb von 90 Sekunden möglichst viele Zahlen zugeordnet werden. Die SCN- und SWR-Testungen prüfen das Benennen und Vorlesen, die SIT das interferierende Benennen von Farben innerhalb von 45 Sekunden.

Mit dem TFC werden Fähigkeiten in Bezug auf die Arbeitstätigkeit, die Fähigkeit der eigenständigen Verwaltung von Finanzen, Haushaltsaufgaben, Alltagsaktivitäten sowie benötigte Unterstützung durch Angehörige oder Pflegende abgefragt [11].

Darüber hinaus wurden kognitive Parameter anhand des erfassten Trail making tests A/B (TMA/B) untersucht, bei dem Patienten eine Zahlenfolge (TMA) oder eine abwechselnde Zahlen- und Buchstabenfolge (TMB) verbinden sollen [56]. Zur Beurteilung kognitiver Defizite wurde außerdem der Mini-Mental State Examination (MMSE)-Test als Erhebung mit neun kognitiven Aufgabenkomplexen ausgewertet [57].

Psychiatrische Parameter wurden anhand der Problem behaviors assessment (PBA) Testung mit Subkategorien zur klinischen Beurteilung der Ausprägung und Dauer einer Apathie, einer Depression, von Reizbarkeit und Aggressionen, einer Psychose und einer Beeinträchtigung exekutiver Funktionen untersucht [58]. Eine weitere Komponente der Beurteilung psychiatrischer Parameter stellte die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-SIS) als Fragebogen zur Selbsteinschätzung einer depressiven und

ängstlichen sowie angespannten Symptomatik dar [59]. Subkategorien wurden hierbei zu empfundener Angst, zur inneren Anspannung sowie Reizbarkeit gegenüber sich selbst und gegenüber dem Umfeld gebildet.

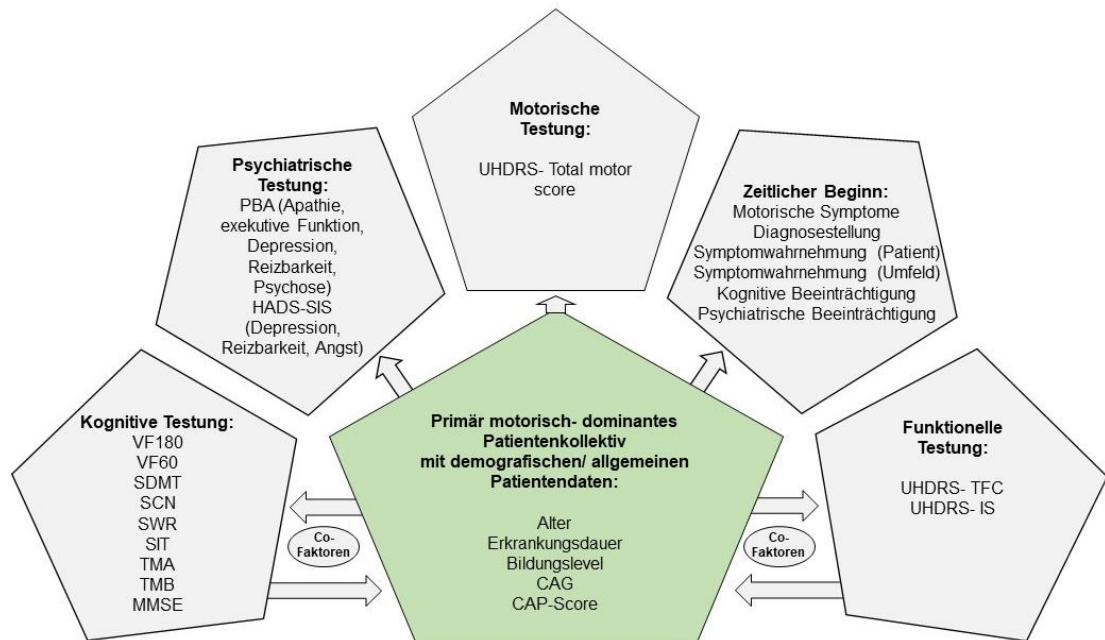


Abbildung 1: Überblick zur Datenauswertung einzelner Parameter primär-motorischer Patientenkollektive. Untersucht wurden demografische, kognitive, psychiatrische, motorische, zeitliche und funktionelle Parameter. In Bezug auf kognitive und funktionelle Aspekte wurde für Co-Faktoren kontrolliert. Abkürzungen: VF180, Verbal fluency test (180 Sekunden); VF60, Verbal fluency test (60 Sekunden); SDMT, Symbol digit modality test; SCN, Stroop color naming test; SWR, Stroop word reading test; SIT, Stroop interference test; TMA; Trail making test part A; TMB, Trail making test part B; MMSE, Mini-Mental State Examination; PBA, Problem behaviors assessment; HADS-SIS, Hospital Anxiety and Depression Scale; UHDRS, Unified Huntington´s Disease Rating Scale; TFC, Total functional capacity; IS, Independence scale; CAG, Cytosin-Adenin-Guanin; CAP, CAG-AGE Product.

1.7 Anwendung statistischer Verfahren zur Einteilung und Beurteilung motorischer Subgruppen

Die Zuordnung primär-motorischer Subgruppen erfolgte anhand der Darstellung von Abweichungen der zuvor definierten, individuellen Summenscores in der motorischen UHDRS für Chorea, Dystonie und Hypokinesie im Gesamtkohorten-Vergleich.

Die Streuung von Messwerten wird durch die Standardabweichung als Quadratwurzel der Varianz abgebildet. Sie dient der Quantifizierung von

Abweichungen der Stichprobenwerte um das arithmetische Mittel [60]. Durch die Darstellung der Messwerte außerhalb dieses Streuungsmaßes in Bezug auf motorische Parameter der individuellen UHDRS, werden in Anlehnung an eine vorherige Forschungsarbeit primär dominante Subgruppen identifiziert [32].

Die Überprüfung der quantitativen Merkmale in Bezug auf verschiedene Aspekte der Krankheitsmanifestation einzelner Subgruppen erfolgt anhand der Messung mit einfaktoriellen Varianzanalysen (Analysis of variance (ANOVA)). Hierbei wird zunächst ausschließlich untersucht, ob sich die Mittelwerte der kognitiven, funktionellen, psychiatrischen, motorischen und demografischen Testergebnisse zwischen den einzelnen Subgruppen unterscheiden. Diese sind zuvor durch die kategoriale Variable (motorischer Phänotyp) als unabhängige Gruppen definiert worden. Die unabhängige Variable (UV) wird als Faktor bezeichnet [61, 62].

Anhand der einfaktoriellen Varianzanalyse lassen sich in mehreren Gruppen abhängige Variablen und Unterschiede untersuchen. Hiermit unterscheidet sich die Varianzanalyse von t-Testungen, in denen lediglich der Gruppenvergleich zwischen zwei definierten Kohorten möglich ist.

Zur genaueren Klassifizierung und Gegenüberstellung, wovon die in den ANOVA-Analysen dargestellten Unterschiede ausgehen, erfolgt eine anschließende Signifikanztestung in paarweisen Gruppenvergleichen. Diese genauere Unterscheidung ist durch post-hoc Testungen (beispielsweise Tukey HSD Testungen) möglich, die damit Unterschiede, ausgehend von der unabhängigen Variable auf die abhängige Variable, darstellen [63].

Anschließend können Kovarianzanalysen (Analysis of covariance (ANCOVA)) durchgeführt werden, die der Untersuchung hinsichtlich verschiedener Co-Faktoren dienen. Ziel ist die Verringerung von Versuchsfehlern, die sich aus potentiell konfundierenden Drittvariablen (Co-Faktoren) ergeben [64].

Um zu prüfen, ob sich signifikante Gruppenunterschiede bezüglich der kognitiven und funktionellen Parameter unter der Kontrolle von wesentlichen Co-Faktoren verändern, kann eine Veränderung der Signifikanz- oder der Effektstärke beurteilt werden. Die Veränderung des Signifikanzniveaus kann zudem von weiteren Faktoren wie der Gruppengröße abhängig sein. Zusätzlich zum Signifikanzniveau bietet sich daher die Interpretation der

Effektstärke an. Sie wird anhand des partiellen η^2 dargestellt und kann ebenso bei der Interpretation der ANOVA-Analysen hinzugezogen werden. Die Veränderung beschreibt den erklärten Anteil der Varianz von der abhängigen Variable.

Durch den Einsatz von zusätzlichen multiplen Regressionsanalysen kann zudem ein Zusammenhang oder Beitrag einer Variable (beispielsweise des motorischen Phänotyps) zu einer oder mehreren weiteren Variablen (beispielweise zu kognitiven und funktionellen Testergebnissen) dargestellt werden. Für die Darstellung von Häufigkeiten in Bezug auf die Ausprägung verschiedener Variablen, können außerdem Kreuztabellen zum Einsatz kommen, über die ein Maß zu Häufigkeiten, Gemeinsamkeiten und potentiell zusammenhängender Effekte mehrerer Merkmale ermittelt werden kann.

2. Zielsetzung

Ziel der Promotionsarbeit ist die Darstellung von Korrelationen zwischen der klinischen Manifestation einer Dystonie und potentieller grundlegender Zusammenhänge bei dieser dystonen Patientengruppe im Vergleich zu primär choreatiformen und hypokinetisch-rigiden Huntington-Erkrankten.

Überprüft wird zunächst, ob sich innerhalb der weltweiten Kohorte von Huntington-Erkrankten aus der ENROLL-HD Studie eine Patientensubgruppe mit vorwiegend primär dominanten extrapyramidalen hyperkinetischen Bewegungsstörungen im Sinne einer Dystonie identifizieren lässt.

Von besonderem Interesse ist, ob die Symptome einer Dystonie im Gegensatz zur klinischen Manifestation anderer primär dominanter Bewegungsstörungen mit abweichenden funktionellen, kognitiven und psychiatrischen Kapazitäten der Erkrankten verbunden sind.

Darüber hinaus verfolgt die Forschungsarbeit das Ziel, Zusammenhänge zwischen dem potentiellen Einfluss von Co-Faktoren innerhalb der einzelnen Patientenkollektive zu untersuchen. Dies erfolgt mittels Beurteilung von Korrelationen kognitiver, funktioneller und wissenschaftlich erstmalig auch psychiatrischer Erhebungen.

Durch die Datenauswertung können ebenso Erkenntnisse über die klinische Dystonie-Manifestation sowie potentielle Zusammenhänge grundlegender

Parameter wie der genetischen Ursache mit CAG-Repeat-Länge, dem Alter der Erkrankten oder Zeitraum seit dem motorischen Symptombeginn gewonnen werden.

Insgesamt soll ein besseres Verständnis über die vermutlich sehr häufig auftretende klinische Manifestation der Dystonie bei Patienten mit Morbus Huntington geschaffen und eine in der Forschung erstmalige Überprüfung von Korrelation weiterer Leistungsabbildungen im Gruppenvergleich überprüft werden. Ebenso soll erstmalig eine große Kohorte von erkrankten HD-Patienten aufgrund ihrer klinisch-motorischen Symptomatik klassifiziert und in Subgruppenanalysen untersucht werden.

Die Promotionsarbeit soll damit neue Erkenntnisse für ein besseres Verständnis des Vorkommens sowie der Manifestation von Dystonien bei Huntington-Patienten gewinnen. Langfristig können diese Erkenntnisse helfen, die begrenzt verfügbaren symptomatischen Therapiemöglichkeiten weiterzuentwickeln. Die Arbeit soll somit dazu beitragen, neben den bisher symptomatisch adäquater zu behandelnden choreatiformen, auch für die dystonen Bewegungsstörungen ein Verständnis zu schaffen und auf die Notwendigkeit für symptomatische Therapiemöglichkeiten hinweisen.

3. Ergebnisse

3.1 Ermittlung motorischer Subgruppen mit der Huntington-Erkrankung

Für die Ermittlung primär-motorischer Patientengruppen erfolgte innerhalb einer vorherigen Forschungsarbeit von Hart et al. die Unterteilung eines bradykinetischen im Gegensatz zu einem choreatiformen Subtyp. Diese unterschied mithilfe eines Summenscores der UHDRS-Beurteilung um mindestmäßige Abweichungen oberhalb der ersten Standardabweichung im Vergleich zum Gesamtkollektiv [32]. Zur Erhebung des Bradykinesie-Subscores wurden die Items des UHDRS-TMS zu feinmotorischen Fähigkeiten im Finger-Tapping-Versuch, bei der Pro- und Supinations-Bewegung sowie die Beurteilung einer allgemeinen Bradykinesie und Rigidität addiert. Im Gegensatz hierzu wurden zur Erhebung des choreatiformen Subtyps alle Chorea-Einzelwerte der klinischen UHDRS Beurteilung addiert [32].

Mithilfe dieser Einteilung des bradykinetischen Summenscores ergab sich im vorliegenden Patientenkollektiv mit N=15.301 Patientenprofilen eine Klassifikation von n=606 primär choreatiformen, n=369 primär hypokinetisch-rigiden und n=402 primär dystonen Erkrankten (siehe Abbildung 2). Ausgangsbedingung war hierbei die Baseline-Visite der Studienteilnahme sowie als Einschlusskriterien ein DCL4, ein TMS>5, ein Alter >18 Jahre und ein genetischer Befund mit >36 CAG-Basenabfolgen. Studienteilnehmer mit fehlenden oder unvollständigen Datensätzen mussten ausgeschlossen werden (n= 7.789).

Überschneidungen innerhalb von Patientenkollektiven (mit prädominant hypokinetisch-rigiden und dystonen Manifestationsmustern (n=661)) oder kleinere Extreme unterhalb der ersten Standardabweichung, wurden als gemischter Phänotyp klassifiziert und nicht in der weiteren Datenauswertung erfasst (n=6.135).

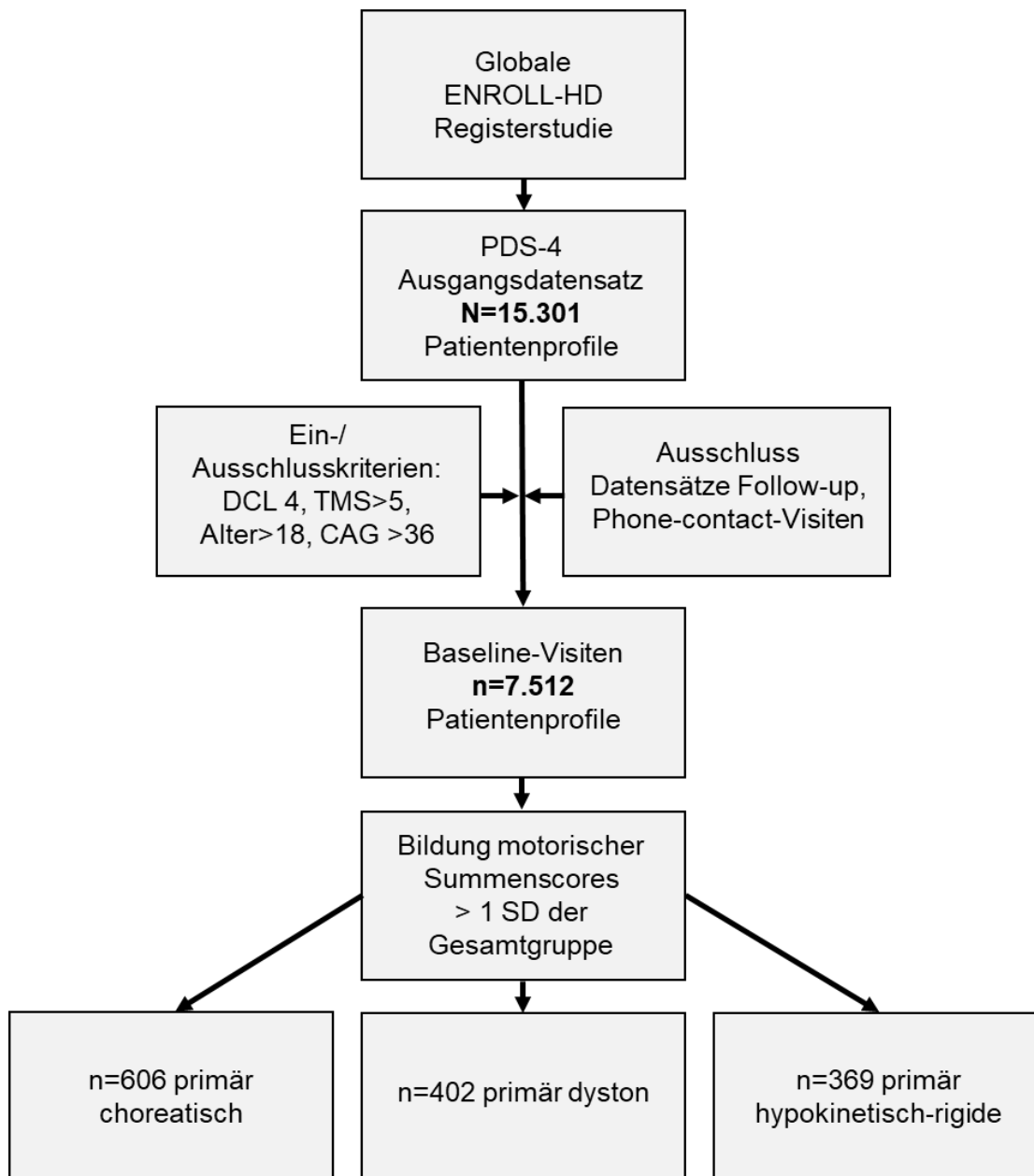


Abbildung 2: Vorgehen der Datenauswertung zur Ermittlung primär dominanter motorischer Phänotypen. Abkürzungen: PDS-4, Periodic Dataset 4; DCL4, Diagnostic confidence level 4; TMS, Total motor score; CAG, Cytosin-Adenin-Guanin-Basenabfolge; SD, Standardabweichung.

3.2 Demografische, motorische und manifestationsbedingte Unterschiede im Gruppenvergleich

Signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich der choreatiformen, dystonen und hypokinetisch-rigiden Teilnehmer zeigten sich in Bezug auf alle erfassten demografischen Parameter (alle $p < .001$). Signifikanztestungen der Varianzanalysen ergaben hierbei einen höheren CAP-Score, ein geringeres

Bildungslevel und eine längere Krankheitsdauer in der hypokinetisch-rigiden im Vergleich zur dystonen und choreatiformen Subgruppe (siehe Tabelle 1).

Die durchschnittliche Anzahl der CAG-Basenabfolgen war im choreatiformen Patientenkollektiv (43.6; SD: 3.4) geringer als im dystonen (45.3; SD: 5.3) und hypokinetisch-rigiden (45.4; SD 5.8) (alle $p < .001$).

Im Altersvergleich zeigte sich, dass dystone Patienten (51.2 Jahre; SD: 13.5) jünger als choreatiforme (56.1 Jahre; SD: 12.0) und hypokinetisch-rigide Patienten (55.8 Jahre; SD: 14.2) waren.

In Bezug auf die motorische Krankheitsmanifestation ergab sich anhand des UHDRS-TMS im Mittel ein signifikant höherer Wert für die hypokinetisch-rigide (63.5; SD: 10.7) im Vergleich zur choreatiformen (50.4; SD: 11.4) und dystonen (52.2; SD: 10.3) Patientengruppe ($p < .001$).

Für die dystone Patientengruppe stellte sich ein früherer motorischer Symptombeginn (44.0 Jahre; SD: 13.8) im Vergleich zur choreatiformen (47.5 Jahre; SD: 11.6; $p < .001$) Subgruppe dar. Dies gilt jedoch nicht im Vergleich zur hypokinetisch-rigiden (45.6 Jahre; SD: 14.1; $p = .216$) Subgruppe. Ebenso ergaben sich in Bezug auf den motorischen Symptombeginn in den Subgruppen des choreatiformen und hypokinetischen Patientenkollektives keine signifikanten Unterschiede ($p = .072$).

In gleicher Weise wie für den beschriebenen motorischen Symptombeginn unterschieden sich die Angaben für die klinische Einschätzung über das Alter bei Symptombeginn durch den medizinischen Rater sowie die Beobachtungen von ersten Symptomen durch die Familie und durch die Patienten selbst. In allen Vergleichen ergaben sich frühere Manifestationen der dystonen Gruppe im Vergleich zur choreatiformen (alle $p < .001$), hingegen nicht im Vergleich zur hypokinetisch-rigiden Subgruppe.

Tabelle 1: Analyse demografischer, allgemeiner und motorischer Aspekte im Gruppenvergleich.

Demografische, allgemeine und motorische Parameter	Chorea-tiform (1) n= 606	Dyston (2) n= 402	Hypokinetisch-rigide (3) n= 369	F	P	Part. Eta ²	p (1) vs. (2)	p (1) vs. (3)	p (2) vs. (3)
Alter (in Jahren); M (SD)	56.1 (12.0)	51.2 (13.5)	55.8 (14.2)	14.10	<.001	.020	<.001	.929	<.001
CAG	43.6 (3.4)	45.3 (5.3)	45.4 (5.8)	23.87	<.001	.034	<.001	<.001	.974
Krankheitsdauer (in Jahren)	8.6 (5.3)	7.9 (5.5) n=400	10.3 (5.0) n=361	20.96	<.001	.030	.054	<.001	<.001
Bildungslevel (ISCED 0-6)	3.4 (1.2)	3.4 (1.2) n=399	3.0 (1.3) n=366	13.92	<.001	.020	.874	<.001	<.001
CAP Score	526.2 (83.2)	548.1 (92.1)	589.4 (110.4)	52.15	<.001	.071	<.005	<.001	<.001
TMS (UHDRS)	50.4 (11.4)	52.2 (10.3)	63.5 (10.7)	180.33	<.001	.208	.028	<.001	<.001

Mittelwertvergleiche (Standardabweichung) zwischen choreatiformen, dystonen und hypokinetisch-rigiden Patienten anhand von ANOVA-Analysen und post-hoc Testungen (Tukey HSD). Abkürzungen: M, Mittelwert; SD, Standardabweichung; p, p-Wert; Part. Eta², Effektstärke; n, Anzahl; CAG, Cytosin-Adenin-Guanin- Basenabfolge; ISCED, International Standard Classification of Education; CAP, CAG-AGE-Product; TMS, Total motor score; UHDRS, Unified Huntington's Disease Rating Scale.

3.3 Kognitive, funktionelle und psychiatrische Parameter im Gruppenvergleich

In Bezug auf die kognitiven Leistungen ergaben sich in der gesamten Testbatterie von insgesamt neun verschiedenen Testungen geringere Kapazitäten der hypokinetisch-rigiden Patientengruppe im Vergleich zur choreatiformen und dystonen Gruppe (alle $p < .001$). Signifikante Gruppenunterschiede der dystonen im Vergleich zur choreatiformen Subgruppe ergaben sich nicht. Ausnahmen stellen der SDMT ($p < .001$) und VF180 ($p < .005$) Test dar, in denen die choreatiforme Gruppe eine bessere Leistung zeigte (siehe Tabelle 2).

In Bezug auf die funktionellen Kapazitäten unterschieden sich alle drei Subgruppen signifikant (alle $p < .001$). Gemessen am UHDRS-TFC und der IS ergaben sich in post-hoc Testungen bessere Leistungsparameter in Bezug auf die Funktionalität für die choreatiforme Subgruppe im Vergleich zur dystonen (alle $p < .005$) und hypokinetisch-rigiden (alle $p < .001$). Eine bessere Funktionalität stellte sich ebenfalls im Vergleich der dystonen zur hypokinetisch-rigiden Subgruppe heraus (alle $p < .001$).

Abgesehen von höheren Apathie-Summenscores in der hypokinetisch-rigiden gegenüber der dystonen und choreatiformen Subgruppe (alle $p < .001$) sowie einem höheren Score für die Ausprägung in der Einschränkung exekutiver Funktionen in der hypokinetisch-rigiden gegenüber choreatiformen Subgruppe ($p < .001$), ergaben sich keine weiteren Gruppenunterschiede in Bezug auf die psychiatrischen Testungen.

Tabelle 2: Analyse kognitiver und funktioneller Aspekte im Gruppenvergleich motorischer Subtypen.

Kognitive und funktionelle Parameter	Chorea-tiform (1) n= 606	Dyston (2) n= 402	Hypoki-netisch-rigide (3) n= 369	F	P	Part. Eta ²	p (1) vs. (2)	p (1) vs. (3)	p (2) vs. (3)
Verbal fluency test (in 60 Sekunden); M (SD)	10.7 (4.7) n=595	9.9 (4.6) n=394	5.7 (3.8) n=319	136.85	<.001	.173	.021	<.001	<.001
Verbal fluency test (in 180 Sekunden)	18.1 (10.5) n=472	16.1 (9.4) n=295	8.0 (6.4) n=183	75.66	<.001	.138	<.005	<.001	<.001
Symbol digit modality test	19.3 (10.3) n=555	16.7 (9.0) n=377	7.0 (7.4) n=257	154.71	<.001	.207	<.001	<.001	<.001
Stroop color naming test	37.3 (14.1) n=592	35.5 (14.1) n=387	20.2 (13.7) n=311	164.78	<.001	.203	.113	<.001	<.001
Stroop word reading test	49.6 (18.6) n=581	46.3 (18.2) n=389	25.8 (18.2) n=297	173.35	<.001	.215	.016	<.001	<.001
Stroop interference test	20.3 (9.8) n=512	18.9 (8.6) n=330	10.1 (8.2) n=198	91.84	<.001	.150	.076	<.001	<.001
Trailmaking test: Part A	82.7 (51.0) n=437	91.9 (54.1) n=271	151.4 (73.4) n=126	75.08	<.001	.153	.084	<.001	<.001
Trailmaking test: Part B	173.0 (68.1) n=415	188.9 (63.7) n=253	223.0 (45.7) n=116	28.27	<.001	.068	.005	<.001	<.001
Mini-Mental State Examination	24.5 (4.0) n=409	23.3 (4.0) N=253	17.8 (6.1) n=156	128.42	<.001	.240	.005	<.001	<.001
Total functional capacity (Unified Huntington's Disease Rating Scale)	7.3 (2.9)	6.6 (3.1) n=401	3.2 (2.6) n=368	242.07	<.001	.261	<.005	<.001	<.001
Independence scale (in Prozent)	73.7 (12.8)	70.2 (14.2) n=400	51.0 (17.5)	295.26	<.001	.301	<.005	<.001	<.001

Mittelwertvergleiche (Standardabweichung) zwischen choreatiformen, dystonen und hypokinetisch-rigiden Patienten anhand von ANOVA-Analysen und post-hoc Testungen (Tukey HSD). Abkürzungen: M, Mittelwert; SD, Standardabweichung; p, p-Wert; Part. Eta², Effektstärke; n, Anzahl.

Anschließende Co-Varianzanalysen ergaben, dass beobachtete signifikante Unterschiede in Bezug auf die gemessenen kognitiven und funktionellen Parameter unter der Kontrolle für die Co-Faktoren CAP-Score, CAG, Erkrankungsdauer und Ausbildung, bestehen blieben (alle $p < .001$). Die Kontrolle des CAP-Scores ergab im Vergleich zu den weiteren Co-Faktoren in

allen Kategorien die größten Änderungen in Bezug auf die Effektstärke (Eta²) (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Analyse kognitiver und funktioneller Aspekte nach Kontrolle der Co-Faktoren.

Co-Faktor Analyse	Motorischer Phänotyp (Choreatiform, dyston, hypokinetisch-rigide)			Mit Co-Faktor CAP-Score			Mit Co-Faktor CAG		
	F	p	Part. Eta ²	F	p	Part. Eta ²	F	p	Part. Eta ²
Symbol digit modality test	154.71	<.001	.207	128.26	<.001	.178	156.44	<.001	.209
Verbal fluency test	136.85	<.001	.173	111.95	<.001	.147	136.60	<.001	.173
Stroop color naming test	164.28	<.001	.203	141.91	<.001	.181	172.56	<.001	.212
Stroop word reading test	173.35	<.001	.215	145.63	<.001	.187	176.54	<.001	.218
Stroop interference test	91.84	<.001	.150	82.05	<.001	.137	104.12	<.001	.167
Total functional capacity	242.08	<.001	.261	202.88	<.001	.228	240.65	<.001	.260
Independence scale	295.27	<.001	.301	248.82	<.001	.266	294.40	<.001	.300

Untersucht im choreatiformen, dystonen und hypokinetisch-rigiden Gruppenvergleich unter Kontrolle von CAP-Score und CAG. Mittelwertvergleiche (Standardabweichung) anhand von ANCOVA-Analysen. Abkürzungen: M, Mittelwert; SD, Standardabweichung; p, p-Wert; Part. Eta², Effektstärke; CAP, Cytosin-Adenin-Guanin-AGE-Product.

4. Diskussion

Anhand der vorliegenden Promotionsarbeit erfolgt erstmalig eine Gegenüberstellung grundlegender demografischer, motorischer, kognitiver, funktioneller und psychiatrischer Parameter von motorisch prädominant dystonen Huntington-Patienten im Vergleich zu choreatiformen und hypokinetisch-rigiden Subgruppen innerhalb eines sehr großen Kollektivs von 15.301 Patienten.

Die Klassifizierung eines bradykinetischen Subtyps von Hart et al. anhand der Beurteilung von maximalen Summenscores in der motorischen UHDRS ließ sich im untersuchten Kollektiv auch in Bezug auf primär choreatiform und dyston einzustufende Erkrankte geeignet anwenden [32].

Obwohl sich, wie aus der klinischen Erfahrung zu erwarten war, eine große Anzahl von sowohl primär hypokinetisch-rigiden und dystonen Patienten (n=661) ergab, ließen sich jeweils große Patientenkollektive von rein primär hypokinetisch-rigiden (n=369) und rein primär dystonen (n=402) Teilnehmern

identifizieren. Dies kann als erstes wichtiges Ergebnis der Arbeit beschrieben werden. Eine Dystonie tritt demnach bei einer Vielzahl manifest erkrankter HD Patienten auch teilweise oder vollständig isoliert auf und muss nicht unabdingbar mit einem primär bewegungsarmen oder steifen klinischen Phänotyp manifestiert sein.

Im Vergleich zu hypokinetisch-rigiden Patienten zeigten sich -mit Ausnahme einer früheren Apathie- keine Unterschiede der dystonen Kohorte in Bezug auf den zeitlichen Symptombeginn. Im Kontrast hierzu wiesen dystone frühere Symptome als choreatiforme Patienten auf. Im Gegensatz zu einer früheren Publikation mit wesentlich kleinerem Patientenkollektiv, in der hypokinetisch-rigide Patienten frühere Symptome als choreatiforme Patienten zeigten, unterschieden sich diese beiden Gruppen im untersuchten Patientenkollektiv nicht [32]. Eine mögliche Ursache ist, dass die beschriebene Gruppe der nun untersuchten dystonen Patienten zumindest teilweise innerhalb des hypokinetisch-rigiden Patientenkollektivs der vorherigen Forschungsarbeit integriert war, da diese nur zwischen primär choreatiformen und primär hypokinetisch-rigiden Patienten unterschied und somit ein Gesamteffekt früherer Symptome nach unten gezogen wurde.

In vorherigen Forschungsarbeiten mit Einzelfallbeschreibungen und geringen Fallzahlen wurde die Dystonie als HD-Symptom klassifiziert, welches mit höheren Krankheitsstadien einhergeht und nach längerer Krankheitsdauer auftritt [39]. Im beschriebenen Patientenkollektiv mit 7.512 manifest erkrankten HD-Patienten war die primär dystone Subgruppe im Vergleich zu den beiden anderen prädominanten Subgruppen hingegen jünger (alle $p < .001$). Dies steht im Kontrast zu den Erkenntnissen der vorherigen Studien.

Die Krankheitsdauer der dystonen Gruppe seit erstem Symptombeginn unterschied sich nicht von der hier beschriebenen choreatiformen Subgruppe ($p = .054$). Die Dystonie beim Morbus Huntington lässt sich somit als ein frühes Symptom identifizieren, das nicht unbedingt mit einer längeren Krankheitsdauer einhergehen muss.

Auf Basis der Auswertungen kann die Hypothese aufgestellt werden, dass die Bewegungsstörung der Dystonie bereits früh einen Einfluss auf die Ausprägung eines klinischen Phänotyps mit motorischen Auffälligkeiten hat. Sowohl Patienten, als auch deren Familienangehörige haben in der dystonen

Gruppe im Vergleich zur primär choreatiformen und hypokinetisch-rigiden Gruppe Symptome zeitlich eher bemerkt (alle $p < .001$).

Als zweite These ist anzunehmen, dass durch Patienten und Familienangehörige nicht nur allein die klinische Ausprägung der Dystonie bemerkt wurde, sondern auch weitere Probleme wie Veränderungen des Gangbildes oder der Feinmotorik auffielen, die mit Dystonien einhergehen können. Bernstein et al. und Torres et al. beschrieben hierbei beispielsweise, dass Dystonien, unabhängig von der Huntington-Erkrankung, mit Schmerz, Leid oder Einschränkung der Lebensqualität verbunden sein können und somit einen erkennbaren Einfluss auf den Patienten oder das Umfeld haben [36, 37]. Nicht verifizieren lässt sich hingegen die Annahme, dass Unterschiede in Bezug auf den Schweregrad oder das Auftreten von psychiatrischer Symptomatik in der dystonen Patientengruppe bestehen. Lediglich mehr Apathie in der hypokinetisch-rigiden im Vergleich zur dystonen Gruppe, sowie weniger exekutive Funktionen in der hypokinetisch-rigiden gegenüber der choreatiformen Gruppe konnten aufgezeigt werden. Erstaunlich erscheint dies vor allem, da unabhängig von HD bei Patienten mit fokalen Dystonien vermehrte psychiatrische Auffälligkeiten mit Depressionen, Angst- und Zwangsstörungen beobachtet wurden [65]. Die initiale Hypothese, dass auch beim Morbus Huntington und einem Patientenkollektiv mit dyston geprägtem motorischen Phänotyp vermehrt psychiatrische Symptome, wie beispielsweise Depressionen, zu finden sind, lässt sich anhand der vorliegenden Arbeit jedoch nicht begründen. Entgegen subjektiver klinischer Beobachtungen und darauf basierender Einschätzungen, dass Huntington Patienten mit dystonen Fehlhaltungen von Extremitäten oder Körperregionen aufgrund beschriebener Schmerzen auch vermehrt depressiv wirken, konnte diese Beobachtung durch die Dissertation nicht bestätigt werden. Es könnte sich um besondere Ausnahmefälle handeln, die klinisch zwar in Erinnerung geblieben sind, jedoch an sich als Einzelfälle zu bewerten sind und keinen systemischen Effekt in Bezug auf die Gesamtgruppe einer primär dystonen Subgruppe haben. Als eine weitere mögliche Erklärung könnte auch die beim Morbus Huntington als Symptom der Erkrankung beschriebene „Unawareness of symptoms“ eine Rolle spielen, bei der in umfänglichen Arbeiten beschrieben wurde, dass symptomatisch Betroffene teilweise oder vollständig nicht in der Lage sind,

eigene Krankheitssymptome zu erfassen, wahrzunehmen oder zu beschreiben [66–69].

Im Hinblick auf die erfasste Kognitionsleistung konnte ebenso wenig wie bei beschriebenen motorischen Komponenten der Krankheitsmanifestation (im TMS) ein Gruppenunterschied zwischen der dystonen und choreatiformen Gruppe herausgestellt werden. Als Ausnahme ergab sich der SDMT, was sich durch eine vermehrte und im Vergleich größere motorische Einschränkung bei dystonen Bewegungsstörungen im Hinblick auf die Fähigkeit des Schreibens erklären könnte. Eine weitere Ausnahme stellt die zeitlich lang andauernde VF180 Testung dar.

Gleichzeitig zeigten dystone Patienten, ebenso wie der choreatiforme Phänotyp, bessere kognitive Leistungen als hypokinetisch-rigide Erkrankte (alle $p < .001$). Diese Erkenntnisse bezüglich der hypokinetisch-rigiden Subgruppe gehen mit vorherigen Forschungsergebnissen einher. In diesen wurde eine bessere Kognition bei choreatiformen gegenüber hypokinetisch-rigiden Patienten beschrieben. Die Ergebnisse der Promotionsarbeit bestätigen diese nun in einer wesentlich größeren Patientenkohorte und erweitern sie im Hinblick auf das dystone Kollektiv [32]. Es kann somit durch die Dissertation bestätigt werden, dass auch im Vergleich der drei verschiedenen motorisch prädominanten Subgruppen mit dystonen, choreatiformen und hypokinetisch-rigiden Patienten ein Einfluss auf kognitive und funktionelle Leistungsparameter durch die klinische Krankheitsmanifestation anzunehmen ist.

In Bezug auf die Funktionalität (abgebildet in der TFC) ergaben sich in allen Gruppenvergleichen Unterschiede, wobei sich für choreatiforme Patienten bessere Leistungsparameter als für hypokinetisch-rigide und dystone Patienten darstellten. Hiernach kann eine kürzlich publizierte Forschungsarbeit von Carlozzi et al., in der ein größerer Einfluss von Dystonie und Rigidität im Vergleich zur Chorea auf die Funktionalität bei Huntington-Patienten beschrieben wurde, nun innerhalb einer großen Kohorte von Erkrankten bestätigt werden [40].

Gruppenunterschiede wurden für grundlegende Parameter der Erkrankung in Bezug auf den genetischen Befund mit unterschiedlicher Länge der CAG-Basenabfolgen (geringere CAG-Repeats in der choreatiformen gegenüber der

hypokinetisch-rigiden und dystonen Gruppe; alle $p < .001$), die Krankheitsdauer, das Bildungslevel, den CAP-Score sowie den TMS dargestellt. Da die identifizierten Unterschiede potentiell einen Einfluss auf kognitive und funktionelle Leistungsparameter der einzelnen Gruppen haben können, wurde in einem zweiten Schritt ein statistisches Verfahren genutzt, das diese Einflüsse kontrolliert. Während bisherige Forschungsarbeiten ebenfalls Leistungsunterschiede zwischen motorischen HD-Phänotypen untersuchten, erfolgte diese Untersuchung der Einflüsse nunmehr erstmalig [32, 39]. Nach Kontrolle der benannten Co-Faktoren ergaben sich keine Änderungen in Bezug auf die Gruppenunterschiede der funktionellen und kognitiven Parameter. Hiermit kann davon ausgegangen werden, dass die beschriebenen Effekte nicht durch zugrundeliegende, heterogene Einflüsse verschiedener Co-Faktoren begründbar sind, sondern ein tatsächlicher Leistungsunterschied zwischen den aufgrund ihres motorischen Phänotyps gebildeten Gruppen besteht.

5. Zusammenfassung

Anhand der vorliegenden Promotionsarbeit lässt eine bessere kognitive Leistungsfähigkeit von choreatiformen im Vergleich zu hypokinetisch-rigiden Huntington-Patienten bestätigt werden. Erstmals kann auch eine erweiterte Aussage mit einem dystonen Phänotyp getroffen werden. Dieser stellt sich im Vergleich zum hypokinetisch-rigiden Phänotyp ebenfalls kognitiv leistungsfähiger dar.

Erstmalig wurde im Rahmen der Dissertation eine große Kohorte von über 7.500 manifest erkrankten Huntington-Patienten hinsichtlich prädominant motorischer Krankheitsbilder untersucht. Hieraus ließ sich ein Anteil von 5.3% (n=402) primär dystonen Huntington-Patienten identifizieren. Diese konnten genauer hinsichtlich ihrer kognitiven, psychiatrischen und funktionellen Krankheitsmanifestation charakterisiert werden.

Unabhängig von beschriebenen heterogenen Co-Faktoren sind motorische Phänotypen demnach relevant für die funktionelle und kognitive Leistungsfähigkeit. Hinsichtlich der psychiatrischen Parameter konnten hingegen weniger Gruppenunterschiede festgestellt werden.

Zusammenfassend weisen dystone Patienten auf der einen Seite ähnliche Charakteristika in Bezug auf den Beginn der Symptomatik wie hypokinetisch-rigide Patienten auf, auf der anderen Seite jedoch ähnliche kognitive Leistungsparameter wie choreatiforme Patienten.

Gruppenunterschiede sind nicht durch höhere CAG-Repeats, unterschiedliche CAP-Scores, das Alter, die Krankheitsdauer oder die Ausbildung der Patienten erklärbar.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Walker FO (2007) Huntington's disease. *Lancet* 369:218–228
- [2] Illarioshkin SN, Klyushnikov SA, Vigont VA, Seliverstov YA, Kaznacheeva EV (2018) Molecular Pathogenesis in Huntington's Disease. *Biochemistry Mosc* 83:1030–1039
- [3] Nance MA (2017) Genetics of Huntington disease. *Handb Clin Neurol* 144:3–14
- [4] Kringlen G, Kinsley L, Aufox S, Rouleau G, Bega D (2017) The Impact of Family History on the Clinical Features of Huntington's Disease. *J Huntingtons Dis* 6:327–335
- [5] Quaid KA (2017) Genetic testing for Huntington disease. *Handb Clin Neurol* 144:113–126
- [6] Semaka A, Creighton S, Warby S, Hayden MR (2006) Predictive testing for Huntington disease: interpretation and significance of intermediate alleles. *Clin Genet* 70:283–294
- [7] Levin BC, Richie KL, Jakupciak JP (2006) Advances in Huntington's disease diagnostics: development of a standard reference material. *Expert Rev Mol Diagn* 6:587–596
- [8] MACDONALD M (1993) A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 72:971–983
- [9] Bano D, Zanetti F, Mende Y, Nicotera P (2011) Neurodegenerative processes in Huntington's disease. *Cell Death Dis* 2:e228
- [10] Ross CA, Tabrizi SJ (2011) Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *The Lancet Neurology* 10:83–98
- [11] (1996) Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. Huntington Study Group. *Mov Disord* 11:136–142
- [12] Weiner MF, Hynan LS, Rossetti H, Falkowski J (2011) Luria's three-step test: what is it and what does it tell us? *Int Psychogeriatr* 23:1602–1606
- [13] Roos RAC (2010) Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis* 5:40
- [14] Saft C, Lauter T, Kraus PH, Przuntek H, Andrich JE (2006) Dose-dependent improvement of myoclonic hyperkinesia due to Valproic acid in eight Huntington's Disease patients: a case series. *BMC Neurol* 6:11
- [15] Quarrell OWJ, Nance MA, Nopoulos P, Paulsen JS, Smith JA, Squitieri F (2013) Managing juvenile Huntington's disease. *Neurodegener Dis Manag* 3
- [16] Quarrell OWJ, Nance MA, Nopoulos P, Reilmann R, Oosterloo M, Tabrizi SJ, Furby H, Saft C, Roos RAC, Squitieri F, Landwehrmeyer GB, Burgunder J-M (2019) Defining pediatric huntington disease: Time to abandon the term Juvenile Huntington Disease ? *Mov Disord* 34:584–585
- [17] Loi SM, Walterfang M, Velakoulis D, Looi JC (2018) Huntington's disease: Managing neuropsychiatric symptoms in Huntington's disease. *Australas Psychiatry* 26:376–380

- [18] Paulsen JS, Miller AC, Hayes T, Shaw E (2017) Cognitive and behavioral changes in Huntington disease before diagnosis. *Handb Clin Neurol* 144:69–91
- [19] Williams JK, Kim J-I, Downing N, Farias S, Harrington DL, Long JD, Mills JA, Paulsen JS (2015) Everyday cognition in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology* 29:255–267
- [20] Ha AD, Fung VSC (2012) Huntington's disease. *Curr Opin Neurol* 25:491–498
- [21] Scahill RI, Zeun P, Osborne-Crowley K, Johnson EB, Gregory S, Parker C, Lowe J, Nair A, O'Callaghan C, Langley C, Papoutsis M, McColgan P et al. (2020) Biological and clinical characteristics of gene carriers far from predicted onset in the Huntington's disease Young Adult Study (HD-YAS): a cross-sectional analysis. *The Lancet Neurology* 19:502–512
- [22] Paulsen JS, Langbehn DR, Stout JC, Aylward E, Ross CA, Nance M, Guttman M, Johnson S, MACDONALD M, Beglinger LJ, Duff K, Kayson E et al. (2008) Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the Predict-HD study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:874–880
- [23] Beste C, Stock A-K, Ness V, Hoffmann R, Lukas C, Saft C (2013) A novel cognitive-neurophysiological state biomarker in premanifest Huntington's disease validated on longitudinal data. *Sci Rep* 3:1797
- [24] Epping EA, Kim J-I, Craufurd D, Brashers-Krug TM, Anderson KE, McCusker E, Luther J, Long JD, Paulsen JS (2016) Longitudinal Psychiatric Symptoms in Prodromal Huntington's Disease: A Decade of Data. *Am J Psychiatry* 173:184–192
- [25] Ghosh R, Tabrizi SJ (2018) Huntington disease. *Handb Clin Neurol* 147:255–278
- [26] Sánchez-Pernaute R, König G, del Barrio Alba A, Yébenes JG de, Vontobel P, Leenders KL (2000) Bradykinesia in early Huntington's disease. *Neurology* 54:119–125
- [27] Girotti F, Marano R, Soliveri P, Geminiani G, Scigliano G (1988) Relationship between motor and cognitive disorders in Huntington's disease. *J Neurol* 235:454–457
- [28] Thompson PD, Berardelli A, Rothwell JC, Day BL, Dick JP, Benecke R, Marsden CD (1988) The coexistence of bradykinesia and chorea in Huntington's disease and its implications for theories of basal ganglia control of movement. *Brain* 111 (Pt 2):223–244
- [29] Young AB, Shoulson I, Penney JB, Starosta-Rubinstein S, Gomez F, Travers H, Ramos-Arroyo MA, Snodgrass SR, Bonilla E, Moreno H (1986) Huntington's disease in Venezuela: neurologic features and functional decline. *Neurology* 36:244–249
- [30] Reedeker N, van der Mast RC, Giltay EJ, van Duijn E, Roos RAC (2010) Hypokinesia in Huntington's disease co-occurs with cognitive and global dysfunctioning. *Mov Disord* 25:1612–1618
- [31] Mahant N, McCusker EA, Byth K, Graham S (2003) Huntington's disease: clinical correlates of disability and progression. *Neurology* 61:1085–1092

- [32] Hart EP, Marinus J, Burgunder J-M, Bentivoglio AR, Craufurd D, Reilmann R, Saft C, Roos RAC (2013) Better global and cognitive functioning in choreatic versus hypokinetic-rigid Huntington's disease. *Mov Disord* 28:1142–1145
- [33] Balint B, Mencacci NE, Valente EM, Pisani A, Rothwell J, Jankovic J, Vidailhet M, Bhatia KP (2018) Dystonia. *Nat Rev Dis Primers* 4:25
- [34] Lohmann K, Klein C (2017) Update on the Genetics of Dystonia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 17:26
- [35] Batla A (2018) Dystonia: A review. *Neurol India* 66:S48-S58
- [36] Bernstein CJ, Ellard DR, Davies G, Hertenstein E, Tang NKY, Underwood M, Sandhu H (2016) Behavioural interventions for people living with adult-onset primary dystonia: a systematic review. *BMC Neurol* 16:40
- [37] Torres JAKL, Rosales RL (2017) Nonmotor Symptoms in Dystonia. *Int Rev Neurobiol* 134:1335–1371
- [38] Skogseid IM (2014) Dystonia--new advances in classification, genetics, pathophysiology and treatment. *Acta Neurol Scand* , Suppl:13–19
- [39] van de Zande NA, Massey TH, McLauchlan D, Pryce Roberts A, Zutt R, Wardle M, Payne GC, Clenaghan C, Tijssen MAJ, Rosser AE, Peall KJ (2017) Clinical characterization of dystonia in adult patients with Huntington's disease. *Eur J Neurol* 24:1140–1147
- [40] Carlozzi NE, Schilling SG, Boileau NR, Chou KL, Perlmutter JS, Frank S, McCormack MK, Stout JC, Paulsen JS, Lai J-S, Dayalu P (2019) How different aspects of motor dysfunction influence day-to-day function in huntington's disease. *Mov Disord* 34:1910–1914
- [41] Jahanshahi A, Vlaming R, van Roon-Mom WMC, Faull RLM, Waldvogel HJ, Janssen MLF, Yakkioui Y, Zeef DH, Kocabicak E, Steinbusch HWM, Temel Y (2013) Changes in brainstem serotonergic and dopaminergic cell populations in experimental and clinical Huntington's disease. *Neuroscience* 238:71–81
- [42] S2k-Leitlinie Chorea/Morbus Huntington. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 20.04.2020)
- [43] Bonelli RM, Wenning GK (2006) Pharmacological management of Huntington's disease: an evidence-based review. *Curr Pharm Des* 12:2701–2720
- [44] Shannon KM, Frait A (2015) Therapeutic advances in Huntington's Disease. *Mov Disord* 30:1539–1546
- [45] Wild EJ, Tabrizi SJ (2019) One decade ago, one decade ahead in huntington's disease. *Mov Disord* 34:1434–1439
- [46] Wild EJ, Tabrizi SJ (2017) Therapies targeting DNA and RNA in Huntington's disease. *The Lancet Neurology* 16:837–847
- [47] Tabrizi SJ, Leavitt BR, Landwehrmeyer GB, Wild EJ, Saft C, Barker RA, Blair NF, Craufurd D, Priller J, Rickards H, Rosser A, Kordasiewicz HB et al. (2019) Targeting Huntingtin Expression in Patients with Huntington's Disease. *N Engl J Med* 380:2307–2316
- [48] Flower MD, Tabrizi SJ (2020) A small molecule kicks repeat expansion into reverse. *Nat Genet* 52:136–137

- [49] Bates GP, Dorsey R, Gusella JF, Hayden MR, Kay C, Leavitt BR, Nance M, Ross CA, Scahill RI, Wetzel R, Wild EJ, Tabrizi SJ (2015) Huntington disease. *Nat Rev Dis Primers* 1:15005
- [50] Landwehrmeyer GB, Fitzer-Attas CJ, Giuliano JD, Gonçalves N, Anderson KE, Cardoso F, Ferreira JJ, Mestre TA, Stout JC, Sampaio C (2017) Data Analytics from Enroll-HD, a Global Clinical Research Platform for Huntington's Disease. *Mov Disord Clin Pract* 4:212–224
- [51] Online: www.chdifoundation.org/about-us/ (abgerufen am 10.04.2020)
- [52] Zhang Y, Long JD, Mills JA, Warner JH, Lu W, Paulsen JS (2011) Indexing disease progression at study entry with individuals at-risk for Huntington disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 156B:751–763
- [53] Penney JB, Vonsattel JP, MacDonald ME, Gusella JF, Myers RH (1997) CAG repeat number governs the development rate of pathology in Huntington's disease. *Ann Neurol* 41:689–692
- [54] Warner JH, Sampaio C (2016) Modeling Variability in the Progression of Huntington's Disease A Novel Modeling Approach Applied to Structural Imaging Markers from TRACK-HD. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 5:437–445
- [55] UNESCO (2015) ISCED 2011 operational manual. Guidelines for classifying national education programmes and related qualifications. OECD: Paris
- [56] Tombaugh T (2004) Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology* 19:203–214
- [57] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state". *Journal of Psychiatric Research* 12:189–198
- [58] Callaghan J, Stopford C, Arran N, Boisse M-F, Coleman A, Santos RD, Dumas EM, Hart EP, Justo D, Owen G, Read J, Say MJ et al. (2015) Reliability and factor structure of the Short Problem Behaviors Assessment for Huntington's disease (PBA-s) in the TRACK-HD and REGISTRY studies. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 27:59–64
- [59] Snaith RP (2003) The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes* 1:29
- [60] Weiß C (2013) *Basiswissen Medizinische Statistik*. Springer: Berlin
- [61] Bortz J, Döring N (2015) *Forschungsmethoden und Evaluation. Für Human- und Sozialwissenschaftler*. Springer: Berlin
- [62] Field A (2013) *Discovering statistics using IBM SPSS statistics. And sex and drugs and rock 'n' roll*. Sage: Los Angeles, London, New Delhi, Singapore, Washington DC
- [63] Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R (2016) *Multivariate Analysemethoden. Eine anwendungsorientierte Einführung*. Springer Gabler: Berlin, Heidelberg
- [64] Wirtz MA (2020) *Dorsch - Lexikon der Psychologie*
- [65] Jahanshahi M (2017) Neuropsychological and Neuropsychiatric Features of Idiopathic and DYT1 Dystonia and the Impact of Medical and Surgical treatment. *Arch Clin Neuropsychol* 32:888–905

- [66] Hergert DC, Sanchez-Ramos J, Cimino CR (2020) Awareness of Chorea in Huntington's Disease. *J Huntingtons Dis* 9:99–103
- [67] Hergert DC, Haaland KY, Cimino CR (2019) Evaluation of a performance-rating method to assess awareness of cognitive functioning in Huntington's disease. *Clin Neuropsychol*:1–21
- [68] McCusker E, Loy CT (2014) The many facets of unawareness in huntington disease. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 4:257
- [69] Sitek EJ, Thompson JC, Craufurd D, Snowden JS (2014) Unawareness of deficits in Huntington's disease. *J Huntingtons Dis* 3:125–135

Mein besonderer Dank gilt

Herrn Prof. Dr. med. Carsten Saft

für die umfassende Betreuung.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Jannis Achenbach
Geburtsdatum: 20.12.1991
Geburtsort: Dortmund

Schulbildung

08/2002- 07/2011 Phoenix-Gymnasium, Dortmund-Hörde (Abschluss: Abitur)
08/1998- 07/2002 Höchstener Grundschule, Dortmund

Studium & Berufsausbildung

03/2018- 01/2020 Studiengang Medizinökonomie: Rheinische Fachhochschule Köln (Abschluss: M.Sc. Medizinökonomie)
12/2017 Approbation als Arzt
10/2011- 11/2017 Studiengang Humanmedizin: Ruhr-Universität Bochum, „National University of Ireland“, Galway/ Irland und Universität Bern/ Schweiz (Abschluss: 3. Staatsexamen)

Berufspraxis

Seit 03/2018 Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Zentrum für Medizinische Lehre der Ruhr-Universität Bochum
Seit 12/2017 Assistenzarzt im Universitätsklinikum St. Josef-Hospital Bochum, Klinik für Neurologie
11/2016- 11/2017 Praktisches Jahr im Universitätsklinikum Marien Hospital Herne, Universitätsklinikum St. Josef-Hospital Bochum und Hirslanden Klinik Permanence der Universität Bern/ Schweiz
09/2015- 10/2015 Forschungsaufenthalt „Institute of Bioscience and Bioresources, Italian National Council of Research (CNR)“, Neapel/ Italien. Vollstipendiat des Deutschen Akademischen Austauschdienstes (DAAD) im RISE- Programm 2015
06/2014- 08/2014 Forschungsaufenthalt „Department of Cellular & Molecular Medicine, University of Ottawa“, Ottawa/ Kanada. Vollstipendiat des Deutschen Akademischen Austauschdienstes (DAAD) im RISE- Programm 2014

Teile der vorliegenden Promotionsarbeit sind im Rahmen einer Erstautorenschaft im Juni 2020 veröffentlicht worden.

Functional and Cognitive Capacity Differ in Dystonic Motor Subtypes When Compared to Choreatic and Hypokinetic-Rigid Motor Subtypes in Huntington's Disease

Jannis Achenbach (1), Sarah Maria von Hein (1), Carsten Saft (1)

(1) Department of Neurology, St. Josef-Hospital, Bochum, Germany

Brain and Behavior. 2020 Aug;10(8):e01704. doi: 10.1002/brb3.1704. Epub 2020 Jun 12.