

Dementiell-depressives Syndrom bei Chorea Huntington

Ein Fallbericht

T. Meier; S. Ileva; W. Ruf; R. W. Freudenmann; H. Graf

Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III, Ulm;
Klinik für Neurologie, RKU-Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm

Schlüsselwörter

Chorea Huntington, Demenz, depressive Störung, Fallbericht

Zusammenfassung

Chorea Huntington ist eine autosomal-dominant vererbte neurodegenerative Erkrankung, die klinisch mit zumeist hyperkinetischen Bewegungsstörungen einhergeht. Darüber hinaus zählen kognitive Störungen bis hin zu Demenz und eine Vielzahl psychischer und vor allem affektiver Symptome zu den klinisch charakteristischen Symptomen und treten bereits Jahre vor den Bewegungsstörungen auf. In der nachfolgenden Kasuistik stellen wir eine Patientin mit einem depressiv-demenziellen Syndrom vor, bei der im weiteren Verlauf die Diagnose einer Chorea Huntington gesichert werden konnte. Insbesondere gehen wir dabei auf die umfassende organische Diagnostik ein, die zwischenzeitlich zu einer anderen Arbeitsdiagnose geführt hatte, und weisen damit auf die diagnostische Herausforderung der Erkrankung hin, insbesondere wenn charakteristische Bewegungsstörungen noch fehlen oder uncharakteristisch sind.

Keywords

Huntington's disease, dementia, depressive disorder, case report

Summary

Huntington's disease (HD) is an autosomal dominant neurodegenerative disorder clinically characterized by unwanted hyperkinetic choreatic movements. Cognitive decline, dementia and various psychiatric and mainly affective symptoms are further core symptoms of HD and frequently present years before the onset of motor symptoms. In the following case report, we present a patient with cognitive decline and depressive symptoms that could be ascribed to HD in the further diagnostic process. In particular, we focus on the somatic diagnostic procedure carried out, that meanwhile led to a different working diagnosis, and further point on the diagnostic challenge regarding HD, especially when motor symptoms are absent or uncharacteristic.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Tatjana Meier
Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III
Leimgrubenweg 12–14, 89075 Ulm
Tel. 0731/50061411, Fax 0731/50061402
tatjana.meier@uniklinik-ulm.de

Dementia and depressive symptoms in Huntington's disease – a case report

Nervenheilkunde 2017; 36: 735–738
eingegangen am: 1. Juli 2017
angenommen am: 18. Juli 2017

Chorea Huntington (CH) ist eine autosomal-dominant vererbte neurodegenerative Erkrankung, die klinisch durch Bewegungsstörungen, kognitive Defizite und psychische Symptome gekennzeichnet ist.

Pathogenetisch liegt der Trinukleotid-Erkrankung eine Amplifikation des CAG-Nukleotids in einer proteinkodierenden DNA-Sequenz im Huntingtin (HTT)-Gen auf Chromosom 4 zugrunde. In der Nor-

malbevölkerung liegen zwischen 16 und 20 CAG-Wiederholungen vor, während bei Patienten mit CH in der Regel über 36 CAG-Wiederholungen nachgewiesen werden können. Die Anzahl der CAG-Wiederholungen korreliert dabei invers mit dem Alter bei Erstmanifestation motorischer Symptome (1) und ab einer Anzahl von über 40 Wiederholungen tritt die Erkrankung mit vollständiger Penetranz, d. h. bei jedem Genträger, auf (2, 3). Im Durchschnitt manifestiert sich CH klinisch im mittleren Erwachsenenalter und man geht gegenwärtig von einer Prävalenz der Erkrankung von 2–9 Fälle pro 100 000 in der allgemeinen Bevölkerung aus (4). Charakteristisch für die letal verlaufende Erkrankung sind die unwillkürlichen choreatischen Bewegungsstörungen, die initial an den distalen Extremitäten wie Finger und Zehen sowie an den kleinen Gesichtsmuskeln zu beobachten sind. Nachfolgend kommt es zur Ausbreitung von ungewollten Bewegungen von distal nach proximal und axial sowie zu Dysarthrie, Dysphagie und Hypokinese (5).

Neben den Bewegungsstörungen ist das Krankheitsbild mit Symptomen aus dem gesamten Spektrum psychischer Störungen assoziiert. Beschrieben wurden neben einer Demenz, affektive, Angst- und Zwangsstörungen, Suchterkrankungen, psychotische Symptome, Suizidalität, selbstverletzendes Verhalten sowie Verhaltens- und Impulskontrollstörungen (6). Da sie die gesundheitsbezogene Lebensqualität mehr beeinträchtigen als die Bewegungsstörung oder die rein kognitiven Symptome und zu alltagsbezogenen Funktionsfähigkeit beitragen (7–9), sind sie nicht nur für Patienten, sondern auch für deren Angehörige belastend und sollten frühestmöglich erkannt und behandelt werden. In der nachfolgen-

den Kasuistik soll eine Patientin vorgestellt werden, bei der im Rahmen der psychiatrischen Behandlung die Diagnose einer CH gestellt wurde. Neben der Darstellung und Diskussion psychischer Symptome bei CH soll zudem auf die Bedeutung der organodiagnostischen Abklärung eingegangen werden.

Kasuistik

Die Patientin stellte sich erstmals im Alter von 51 Jahren in unserer psychiatrischen Klinik vor und berichtete von einer seit längerem bestehenden gedrückten Stimmung. Sie könne den Erledigungen im Haushalt nicht mehr nachkommen, sei schnell überfordert und müsse sich morgens zum Aufstehen zwingen. Des Weiteren schilderte sie sozialen Rückzug, Einschlafstörungen, Gewichtsabnahme sowie Konzentrations- und Gedächtnisstörungen. Psychopathologisch zeigte sich zu diesem Zeitpunkt ein depressives Syndrom. Auffallend war zudem ein umständliches formales Denken sowie Vorbeireden bei insgesamt sehr vage gehaltenen Aussagen. Die anamnestisch geschilderten kognitiven Defizite konnten mittels psychometrischer Untersuchungen (Mini-Mental-Status Test: 25 von 30 Punkten, DemTect: 5 von 18 Punkten; Uhrentest 3 Punkte) objektiviert werden. Fremdanamnestisch berichtete der Ehemann eine beginnende Wesensänderung der Patientin seit etwa 2 Monaten. In der körperlich-neurologischen Untersuchung zeigte sich bis auf eine schmerzbedingte Einschränkung der Unterschenkeladduktion- und -abduktion bei kürzlich zurückgelegener Knieverletzung rechts nach Sturz ein unauffälliger Befund. Der Body-Mass-Index (BMI) lag bei 19,2 kg/m². Die Familienanamnese bezüglich neurologischer oder psychiatrischer Erkrankungen war unauffällig. Eine kernspintomografische Untersuchung des Neurokraniums (cMRT) zeigte eine vergrößerte und inhomogen kontrastierete Adenohypophyse sowie einen leicht verplumpten Hypophysenstiel. Radiologisch wurde die Verdachtsdiagnose einer lymphozytären Hypophysitis gestellt. Die Hypophysenhormone lagen jedoch laborchemisch im Normbereich. Weiterhin zeigte sich eine

geringgradige linksbetonte kortikale Involution parietal-okzipital. Eine Liquoruntersuchung zeigte bei unauffälligen Routineparametern identische oligoklonale Banden in Liquor und Serum sowie ein leicht erhöhtes Tau-Protein von 337 pg/ml (Norm < 300 pg/ml). Onkoneuronale Autoantikörper waren weder liquoranalytisch noch serologisch nachweisbar. Aufgrund der kortikalen Involution sowie der kognitiven Defizite führten wir eine FDG-PET-Untersuchung durch, die mit einer regelrechten kortikalen FDG-Speicherung keine signifikanten Abweichungen der zerebralen Glukoseutilisation zeigte. In einer umfassenden neuropsychologischen Untersuchung zeigten sich Einschränkungen im Bereich des verbalen und nonverbalen episodischen Gedächtnisses, am ehesten im Sinne eines Abrufdefizits. Zudem exekutive Funktionsstörungen mit herabgesetzter nonverbaler Arbeitsgedächtniskapazität, fehlender Plausibilitätsprüfung beim kognitiven Schätzen sowie inkohärent-zerfahrenem Gedankengang. Die neuropsychologischen Auffälligkeiten wurden bis dahin im Rahmen eines schweren depressiven Syndroms auf dem Boden einer organisch bedingten psychischen Störung gewertet. Differenzialdiagnostisch wurde eine behaviorale Variante der frontotemporalen Demenz diskutiert. In einem im Verlauf durchgeführtem Elektroenzephalogramm (EEG) zeigte sich ein links-temporaler Herdbefund, sodass weiterhin differenzialdiagnostisch eine autoimmune limbische Enzephalitis diskutiert wurde. Nach konsiliar-neurologischer Rücksprache führten wir probatorisch eine Hochdosistherapie mit Methylprednisolon über 5 Tage durch. Hierunter zeigte sich zunächst eine leichtgradige Verbesserung sowohl des verbalen als auch des nonverbalen episodischen Gedächtnisses. Nach der Umstellung auf eine orale Medikation mit Prednisolon in niedrigerer Dosierung zeigte sich jedoch erneut eine Verschlechterung der kognitiven Leistungen als auch des depressiven Syndroms und der Apathie und die Patientin wurde zur weiteren Diagnostik in die Abteilung für Neurologie verlegt. Klinisch-neurologisch zeigten sich dort weiterhin keine fokal-neurologischen Defizite, jedoch Einschränkungen der Aufmerksamkeit, Konzentration, Mnestic und Vorbei-

reden. Es wurde erneut radiologisch der Verdacht auf eine Hypophysitis gestellt, eine endokrinologische Abklärung erbrachte jedoch erneut keinen Nachweis einer laboridiagnostisch manifesten Hypophysitis. Serologisch ergab sich darüber hinaus kein Hinweis auf das Vorliegen einer Vaskulitis, HIV-, Hepatitis (A, B und C) – und Treponema pallidum Infektion. Weiterhin zeigte sich ein unauffälliger Eisen- und Kupferstoffwechsel. Aufgrund des Nachweises einer monoklonalen B-Zellpopulation in der Durchflusszytometrie des Liquors erfolgte eine Tumorsuche, die ebenfalls keinen auffälligen Befund und insbesondere keinen Hinweis auf das Vorliegen eines B-Zell-Lymphoms zeigte. Aufgrund der unauffälligen Befunde wurde die Patientin zur weiteren psychiatrischen Behandlung in unsere Klinik verlegt. Zur symptomatischen Behandlung des depressiv-demenziellen Syndroms begannen wir eine Medikation mit Citalopram 20 mg/d und Mirtazapin 30 mg/d. Weiterhin wurde probatorisch Rivastigmin 4,6 mg/24 Stunden (transdermales Pflaster) verordnet. Neben der pharmakologischen Behandlung wurden im Rahmen der sozialpsychiatrischen Mitbehandlung Hilfen bei der Pflege und im Haushalt organisiert. Durch die genannten Therapien konnte im Verlauf der stationären Behandlung eine Besserung des depressiven Syndroms erzielt werden; weiterhin auffallend waren ebenfalls gebesserte mnestiche Funktionen. Diagnostisch gingen wir von einer organisch-bedingten (affektiven) Störung aus, differenzialdiagnostisch wurde hierbei die MR-tomografische Parenchyminvolution unklarer Ätiologie oder aber eine lymphozytäre Hypophysitis unklarer Genese in Erwägung gezogen. Eine klinische Verlaufsuntersuchung in der Klinik für Neurologie drei Monate nach der Entlassung zeigte keine Befundveränderung der organischen Diagnostik. Klinisch war allerdings zum damaligen Zeitpunkt eine Zunahme der verbalen und nonverbalen episodischen Gedächtnisdefizite auffallend. Die Beeinträchtigungen im Bereich der exekutiven Leistungen blieben unverändert.

Nach 2 Jahren stellte sich die nun 53-jährige Patientin in Begleitung der Angehörigen erneut in unserer Klinik vor. Die Patientin berichtete dabei, sie sei antriebs-

und empfindungslos, leide unter Gedächtnisproblemen, vergesse viele Dinge im Alltag, sei „orientierungslos“ und finde sich in der häuslichen Umgebung nicht mehr zu recht. Fremdanamnestic seien zudem Suizidgedanken geäußert worden. In den letzten 3 bis 4 Wochen sei die Patientin zunehmend apathischer und gleichgültiger geworden, habe kaum noch etwas getrunken und gegessen, und sei nicht mehr alleine aus dem Haus gegangen. Fremdanamnestic durch die Eltern ließ sich eruieren, dass die Patientin bis zum 48. Lebensjahr völlig gesund gewesen sei. Seither habe man eine langsam fortschreitende Wesensänderung beobachtet, insbesondere in den letzten 2 Jahren. Auffallend seien vorwiegend kognitive Defizite, Verschllossenheit im Kontaktverhalten, Schwierigkeiten beim Rechnen und Orientierungsschwierigkeiten, weswegen sie das Haus nicht mehr verlasse. Ihre Medikation habe die Patientin vor etwa 6 Monaten selbstständig abgesetzt. Psychopathologisch zeigte sich nun weiterhin ein depressiv-demenzielles Syndrom mit gedrückter Stimmung, flachem Affekt, Antriebsminderung sowie Störungen der Aufmerksamkeit, Konzentration und der Mnestic. Auffallend war zudem eine Hypomimie. Klinisch-neurologisch fand sich ein breitbasiges und unsicheres Gangbild, Koordinationsprüfungen waren unsicher. Zudem zeigten sich diskrete hyperkinetische Bewegungen des Kopfes mit raschen Drehbewegungen, der Gesichts- und distalen Finger Muskulatur. Zudem traten vokale Entäußerungen (Summen) und Apraxie auf. Eine erneute cMRT, Liquor-Serumanalyse und laborchemische Untersuchungen einschließlich der Hypophysenhormone und Durchflusszytometrie mit Untersuchung der B-Zellpopulation zeigten keine Veränderung im Vergleich zu den Vorbefunden. Aufgrund der nun klinisch-neurologisch aufgefallenen diskreten choreatiformen, hyperkinetischen Bewegungsstörungen führten wir neben dem Ausschluss einer Neuroakanthozytose eine molekulargenetische Untersuchung durch, die ein expandiertes Allel mit 46 CAG Triplets im HTT-Gen zeigte. Diagnostisch werteten wir damit das psychopathologisch auffallende depressiv-demenzielle Syndrom als Demenz und organisch-depressive Störung bei CH. Therapeutisch began-

nen wir eine antidepressive Medikation mit Sertralin und verlegten die Patientin zur weiteren Diagnostik und Behandlung in die Abteilung Neurologie.

Diskussion

Die dargestellte Kasuistik und Krankengeschichte zeigt im Längsschnitt den charakteristischen Verlauf einer CH-Erkrankung auf. CH ist mit einer Prävalenz von 3,6 auf 100000 Fälle in Westeuropa (10) eine seltene Erkrankung. Die depressive Störung, wie sie auch bei unserer Patientin vorlag, ist dabei mit einer Prävalenz von 33–70% (6, 11) bei CH das häufigste psychiatrische Symptom. Die affektiven Störungen treten dabei in der Regel 4 bis 10 Jahre vor dem Beginn der Bewegungsstörungen auf und stellen damit eines der klinischen Frühsymptome dar (12, 13). Die Häufigkeit des Auftretens und die Schwere der affektiven Symptome nehmen mit der Nähe zur klinischen Manifestation der Bewegungsstörungen zu (14). Bei unserer Patientin trat eine klinisch manifeste depressive Störung etwa 2 Jahre vor Einsetzen der hyperkinetischen Bewegungsstörung auf und zeigte eine deutliche Progredienz im Verlauf bis hin zu zuletzt aufgetretenen Suizidgedanken. Auch die Störungen der Kognition treten bei CH typischerweise bereits vor Einsetzen der Bewegungsstörungen auf und weisen einen progredienten Verlauf (15) bis hin zur Demenz auf. Die kognitiven Defizite bei CH sind heterogen und, wenngleich kein typisches Profil neuropsychologischer Störungen existiert, so wird das klinische Bild im fortgeschrittenen Stadium einer subkortikalen Demenz zugeordnet. Einschränkungen finden sich dabei vor allem in den Bereichen Exekutivfunktionen, Problemlösung, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, und Gedächtnisstörungen im Sinne eines Abrufdefizits (16, 17), wie sie auch bei der Patientin in der vorgestellten Kasuistik zu beobachten waren. Die typischen Befunde einer kortikalen Demenz mit Gedächtnisstörungen im Sinne einer Einspeicherstörung, Sprachstörung und räumlich-visuellen Störungen, wie sie z. B. bei M. Alzheimer auftreten, fehlen hier (18).

Wenngleich der Krankheitsverlauf der in unserer Klinik behandelten Patientin im Längsschnitt charakteristisch ist, so werden aus der Kasuistik die Schwierigkeiten der diagnostischen Einordnung deutlich, insbesondere wenn choreatiforme hyperkinetische Bewegungsstörungen klinisch noch nicht im Vordergrund stehen und eine positive Familienanamnese, wie in dem hier vorliegenden Fall, nicht nachvollzogen werden kann. De novo oder sporadische Mutationen sind in ca. 10% der Fälle beschrieben (19) und beruhen meist auf der CAG-Expansion intermediärer Allelträger mit 27 bis 35 CAG-Wiederholungen (20). In der allgemeinen Bevölkerung liegen diese mit einer Häufigkeit von 1,5–1,9% vor (21, 22). Zu einer Spontanmutation kommt es dann in der nachfolgenden Generation in der Regel mittels paternalen Vererbung mit Überschreiten der krankheitsrelevanten, kritischen Schwelle von über 36 CAG-Wiederholungen (23, 24).

Das initiale depressive Syndrom einhergehend mit formalen Denkstörungen mit erstmaligem Auftreten um das 50. Lebensjahr sowie die kognitiven Störungen, die klinisch nicht ausschließlich durch das Vorliegen einer affektiven Störung erklärt erschienen, veranlassten uns zur Durchführung einer umfassenden organdiagnostischen Abklärung. Hierbei zeigten sich zunächst Befunde, die zwar hinweisend auf eine organisch-affektive Störung sein konnten, stellten sich im Nachhinein jedoch als Befunde ohne klinische Relevanz heraus. So war die MR-tomografische Verdachtsdiagnose initial Anlass dafür, das depressive Syndrom im Rahmen einer Hypophysitis zu werten. Allerdings zeigten sich die Hypophysenhormone laborchemisch unauffällig, sodass diese diagnostische Einordnung wieder verworfen wurde. Aufgrund des elektroenzephalographisch aufgefallenen links-temporalen Herdbefundes und des unspezifischen depressiv-demenziellen Syndroms wurde weiterhin die Diagnose einer limbischen Enzephalitis in Erwägung gezogen und eine probatorische Behandlung mit Methylprednisolon durchgeführt. Hierunter konnte eine Verbesserung der Stimmung beobachtet werden, die sich jedoch nach Dosisreduktion und Absetzen der Kortikosteroide erneut verschlechterte, sodass die zwischenzeitliche Besserung re-

Fazit für die Praxis

Die Chorea Huntington (CH) ist eine autosomal-dominant vererbte neurodegenerative Erkrankung, der eine CAG-Expansion im Huntingtin (HTT)-Gen auf Chromosom 4 zugrunde liegt. Das klinisch auffälligste Symptom ist die hyperkinetische choreatiforme Bewegungsstörung, die in der Regel neben einer positiven Familienanamnese hinweisend für die Diagnose der CH ist. Allerdings zählen kognitive Störungen bis hin zur Demenz und eine Vielzahl psychischer Symptome ebenfalls zum charakteristischen klinischen Bild. Die depressive Störung ist dabei mit einer Prävalenz von 33–70% das häufigste psychiatrische Symptom und tritt als klinisches Frühsymptom in der Regel 4 bis 10 Jahre vor dem Beginn der Bewegungsstörungen auf. Demnach sollte bei Erstmanifestation einer affektiven Störung im mittleren Lebensalter insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen kognitiver Störungen, die nicht ausschließlich durch die affektive Symptomatik erklärt erscheinen, die differenzialdiagnostische Überlegung einer CH erwogen werden, selbst wenn charakteristische hyperkinetische Bewegungsstörungen noch fehlen.

prospektiv am ehesten als Medikamenteneffekt einzuordnen ist. Die sichere ätiologische Einordnung des links-temporalen Herdbefundes ist weiterhin ausstehend. Elektroenzephalografische Krampfstromabläufe oder Seitendifferenzen im Sinne von regionalen Verlangsamungen bzw. Herdbefunden wie in der vorgestellten Kasuistik können bei Patienten mit CH nicht beobachtet werden, wenngleich Veränderungen der alpha-Aktivität, der Amplitude und Motorkortexdysfunktionen bei CH beschrieben sind (25, 26). In der Frühphase zeigt sich in der Regel ein normaler Elektroenzephalografiebefund (27). Weiterhin offen bleibt die ätiologische Einordnung der monoklonalen B-Zellpopulation in der Durchflusszytometrie des Liquors bei unserer Patientin, da sich in den weiterführenden Untersuchungen kein Hinweis auf eine Tumorerkrankung und insbesondere kein

Hinweis auf ein primäres oder sekundäres ZNS-Lymphom zeigte. Wenngleich die umfassende organdiagnostische Abklärung der vorgestellten Patientin zwischenzeitlich zu Befunden führte, die das Stellen der zutreffenden Diagnose verzögerten, so kann anhand der Kasuistik exemplarisch der Stellenwert einer umfassenden und im Längsschnitt erweiterten organischen Diagnostik insbesondere bei klinisch unspezifischen psychischen Störungen verdeutlicht werden.

Interessenkonflikt

Es liegt kein Interessenkonflikt vor.

Literatur

- Trottier Y, Biancalana V, Mandel JL. Instability of CAG repeats in Huntington's disease: relation to parental transmission and age of onset. *J Med Genet* 1994; 31(5): 377–82.
- Warby SC, Visscher H, Collins JA, Doty CN, Carter C, Butland SL et al. HTT haplotypes contribute to differences in Huntington disease prevalence between Europe and East Asia. *Eur J Hum Genet* 2011; 19(5): 561–6.
- Novak MJU, Tabrizi SJ. Huntington's disease: clinical presentation and treatment. *Int Rev Neurobiol* 2011; 98: 297–323.
- Paulsen JS. Cognitive impairment in Huntington Disease: Diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11(5): 474–83.
- Roos RAC. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis*.2010; 5(1): 40.
- van Duijn E, Kingma EM, van der Mast RC. Psychopathology in verified Huntington's disease gene carriers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007; 19(4): 441–8.
- Ho AK, Gilbert AS, Mason SL, Goodman AO, Barker RA. Health-related quality of life in Huntington's disease: Which factors matter most? *Mov Disord* 2009; 24(4): 574–8.
- Nehl C, Paulsen JS, Huntington Study Group. Cognitive and psychiatric aspects of Huntington disease contribute to functional capacity. *J Nerv Ment Dis* 2004; 192(1): 72–4.
- Duff K, Paulsen JS, Beglinger LJ, Langbehn DR, Stout JC, Predict-HD Investigators of the Huntington Study Group. Psychiatric Symptoms in Huntington's Disease before Diagnosis: The Predict-HD Study. *Biol Psychiatry* 2007; 62(12): 1341–6.
- Rawlins MD, Wexler NS, Wexler AR, Tabrizi SJ, Douglas I, Evans SJW et al. The Prevalence of Huntington's Disease. *Neuroepidemiology* 2016; 46(2): 144–53.
- van Duijn E, Craufurd D, Hubers AAM, Giltay EJ, Bonelli R, Rickards H et al. Neuropsychiatric symptoms in a European Huntington's disease cohort (REGISTRY). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(12): 1411–8.
- Berrios GE, Wagle AC, Marková IS, Wagle SA, Ho LW, Rubinsztein DC et al. Psychiatric symptoms and CAG repeats in neurologically asymptomatic Huntington's disease gene carriers. *Psychiatry Res* 2001; 102(3): 217–25.
- Shiwach R. Psychopathology in Huntington's disease patients. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90(4): 241–6.
- Julien CL et al. Psychiatric disorders in preclinical Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(9): 939–43.
- Paulsen JS, Smith MM, Long JD, PREDICT HD investigators and Coordinators of the Huntington Study Group. Cognitive decline in prodromal Huntington Disease: implications for clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(11): 1233–9.
- Lawrence AD, Sahakian BJ, Hodges JR, Rosser AE, Lange KW, Robbins TW. Executive and mnemonic functions in early Huntington's disease. *Brain* 1996; 119: 1633–45.
- Verny C et al. Cognitive changes in asymptomatic carriers of the Huntington disease mutation gene. *Eur J Neurol* 2007; 14(12): 1344–50.
- Paulsen J et al. Distinct cognitive profiles of cortical and subcortical dementia in advanced illness. *Neurology* 1995; 45(5): 951–6.
- Warby SC, Montpetit A, Hayden AR, Carroll JB, Butland SL, Visscher H et al. CAG expansion in the Huntington disease gene is associated with a specific and targetable predisposing haplogroup. *Am J Hum Genet* 2009; 84(3): 351–66.
- Goldberg YP, Kremer B, Andrew SE, Theilmann J, Graham RK, Squitieri F et al. Molecular analysis of new mutations for Huntington's disease: intermediate alleles and sex of origin effects. *Nat Genet* 1993; 5(2): 174–9.
- Goldberg YP, McMurray CT, Zeisler J, Almqvist E, Sillence D, Richards F et al. Increased instability of intermediate alleles in families with sporadic Huntington disease compared to similar sized intermediate alleles in the general population. *Hum Mol Genet* 1995; 4(10): 1911–8.
- Kremer B et al. A worldwide study of the Huntington's disease mutation. The sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. *N Engl J Med* 1994; 330(20): 1401–6.
- Semaka A, Collins JA, Hayden MR. Unstable familial transmissions of Huntington disease alleles with 27–35 CAG repeats (intermediate alleles). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010; 153B(1): 314–20.
- Semaka A et al. CAG size-specific risk estimates for intermediate allele repeat instability in Huntington disease. *J Med Genet* 2013; 50(10): 696–703.
- Bellotti R, De Carlo F, Massafra R, de Tommaso M, Sciruicchio V. Topographic classification of EEG patterns in Huntington's disease. *Neurol Clin Neurophysiol* 2004; 37.
- Piano C et al. Wake and Sleep EEG in Patients With Huntington Disease: An eLORETA Study and Review of the Literature. *Clin EEG Neurosci* 2017; 48(1): 60–71.
- Vogel F, Wendt GG, Oepen H. Das EEG und das Problem einer Frühdiagnose der Chorea Huntington. *Dtsch Z Nervenheilkd* 1961; 182(4): 355–61.