

Γλωσσικές διαταραχές στη νόσο του Huntington

Δήμητρα Μαμουλή, Παναγιώτης Ιωαννίδης, Γεώργιος Παπαδόπουλος, Ελένη Πολυχρονιάδου, Δημήτριος Καρακώστας
B' Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη

Η χορεία του Huntington είναι ένα κληρονομικό νευροεκφυλιστικό νόσημα, το οποίο συνοδεύεται από χορειακές κινήσεις, διαταραχές συμπεριφοράς, άνοια και διαταραχές του λόγου. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο λόγος βλάπεται πρώιμα στην υποκείμενη νόσο πριν ακόμα εκδηλωθούν κινητικές ή νοητικές διαταραχές. Η συγκεκριμένη ανασκόπηση παρουσιάζει τις κυριότερες έρευνες που αφορούν τις διαταραχές του λόγου και τον τρόπο συσχέτισής τους με τη νευροανατομία της παραπάνω νόσου. Σε μια από αυτές, βρέθηκε συσχέτιση της υπερκινησίας με την αυξημένη χρήση κανόνων στα ρήματα, καθώς και της υποκινησίας με ελάττωση της χρήσης των κανόνων αυτών. Άλλες μελέτες έδειξαν ότι η μετωποραβδωτή εκφύλιση στη νόσο του Huntington προκαλεί εκτελεστική δυσλειτουργία με φωνολογικές διαταραχές, ενώ διατηρείται στα αρχικά τουλάχιστον στάδια η εννοιολογική μνήμη, καθώς αυτή αντιπροσωπεύεται σε κροταφικές και κροταφοβρεγματικές περιοχές. Η εκτελεστική δυσλειτουργία είναι φανερή σε μορφολογικές και συντακτικές δοκιμασίες, όπως και σε δοκιμασίες με την αριθμητική πράξη της αφαίρεσης. Από την άλλη μεριά η διαταραχή στους κανόνες σύνταξης σχετίζεται με την εξέλιξη της νόσου.

Λέξεις Ευρετήριο: Χορεία του Huntington, γλωσσικές διαταραχές, μετωποραβδωτή εκφύλιση

Language disorders in Huntington's disease

D. Mamouli, P. Ioannidis, G. Papadopoulos, H. Polihroniadou, D. Karakostas
B' Department of Neurology, AHEPA University Hospital, Thessaloniki

Abstract

Huntington's disease (HD) is a hereditary neurodegenerative disorder, associated with chorea and dementia, together with behavioral and language disorders. These disorders may appear early in the disease process before the development of motor and cognitive dysfunction. This review focuses on the research concerning language disorders in HD and their associated neuroanatomical substrate. One of the main findings indicates a correlation of hyperkinesia with excess use of verbs, whereas hypokinesia associated with suppressed use of verbs. Further studies have shown that frontostriatal degeneration in HD causes executive dysfunction with phonologic difficulties while semantic memory is maintained in the early stages, since its function is based on temporal and parietal regions. This executive dysfunction could be revealed by morphological, syntactic and subtraction tests performed at the patient's bedside. On the other hand syntactic rule abilities (use of verbs) seem to correlate with the clinical staging of the disease.

Key Words: Huntington's disease, language disorders, frontostriatal degeneration

Εισαγωγή

Η νόσος του Huntington είναι ένα αυτοσωμικό κυρίαρχο νευροεκφυλιστικό νόσημα με συχνότητα εμφάνισης 3-7/100.000 πληθυσμού στη Δ. Ευρώπη και Β. Αμερική¹⁻⁵. Κλινικά η νόσος χαρακτηρίζεται από χορειακές κινήσεις, άνοια και διαταραχές συμπεριφοράς. Αν και η χορεία είναι η πιο χαρακτηριστική κινητική διαταραχή, η νόσος μπορεί να συνοδεύεται από διαταραχές στην οφθαλμοκίνηση, παρκινσονισμό, δυστονία (juvenile Huntington), μυόκλονο, αταξία, δυσαρθρία, δυσφαγία και σπαστικότητα, ενώ καθώς εξελίσσεται η χορεία αντικαθίσταται από δυστονία και βραδυκιν-

σία⁶⁻¹⁰. Η κατάθλιψη, με συχνή συνέπεια την αυτοκτονία, είναι η πιο κοινή ψυχιατρική εκδήλωση, ενώ δεν απουσιάζουν κρίσεις πανικού, μανιακά και ψυχωτικά επεισόδια¹¹⁻¹⁷. Οι ασθενείς με νόσο Huntington εμφανίζουν γνωστική έκπτωση, βραδύτητα της σκέψης και διαταραχές του λόγου. Οι τελευταίες φαίνεται να σχετίζονται με την εκφύλιση του νεοραβδωτού σώματος και των μετωποραβδωτών οδών. Δεδομένου ότι η νόσος είναι κληρονομική έγιναν μελέτες που προσπάθησαν να συσχετίσουν τις γλωσσικές διαταραχές με τα ανατομικά κυκλώματα της νόσου και με τις κινητικές της διαταραχές.

Γενετική και πορεία της νόσου

Η νόσος προκαλείται από την αυξημένη επανάληψη του τρινουκλεοτιδίου CAG (κυτοσίνη-αδενίνη-γουανίνη) στο γονίδιο της πρωτεΐνης huntingtin στο χρωμόσωμα 4p16.3¹⁻⁵. Στα φυσιολογικά χρωμοσώματα η αλληλοουχία του CAG κυμαίνεται από 10-29 επαναλήψεις, ενώ στη Huntington από 36-121, με CAG>40 να συνοδεύεται από μεγάλη διεισδυτικότητα⁶⁻⁸. Η ηλικία έναρξης της νόσου είναι συνήθως την 3^η με 4^η δεκαετία, αλλά μπορεί να ποικίλλει (από παιδική ηλικία μέχρι 7^η δεκαετία). Όταν η έναρξη της νόσου γίνει πριν από το 20^ο έτος τότε πρόκειται για την ποικιλία Westphal (juvenile Huntington), η οποία συνοδεύεται από αυξημένη επανάληψη των CAG αλληλοουχιών (>55). Η αυξημένη επανάληψη των παραπάνω αλληλοουχιών σχετίζεται σε ποσοστό 60% με την ηλικία έναρξης της νόσου (όσο μεγαλύτερη επανάληψη, τόσο πιο πρώιμη η ηλικία έναρξης), ενώ δεν προβλέπει τη σοβαρότητα και την εξέλιξη της νόσου¹⁸⁻²⁰.

Στη Huntington εμφανίζεται απώλεια νευρικών κυττάρων και ατροφία στο νεοραβδωτό σώμα (κερκοφόρος πυρήνας και κέλυφος), καθώς και σε βαθιές σιβάδες του εγκεφαλικού φλοιού (3,5,6). Ανάλογα με την εξέλιξη της, ατροφία μπορεί να παρατηρηθεί στην ωχρά σφαίρα, θάλαμο, υποθάλαμο, μέλαινα ουσία και παρεγκεφαλίδα²¹. Λόγω της εκφυλιστικής της φύσης η πορεία της είναι προοδευτική με τελική κατάληξη το θάνατο (συνήθως 15-20 χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων)¹⁸⁻²⁰. Θεραπεία που να εμποδίζει την εξέλιξη της νόσου δεν υπάρχει και οι ασθενείς αντιμετωπίζονται συμπτωματικά με αντιψυχωσικά φάρμακα, ενώ και η τετραμπεναζίνη είναι αρκετά αποτελεσματική στην καταστολή των κινητικών διαταραχών. Η ψυχολογική υποστήριξη των ασθενών μπορεί να γίνει με αντικαταθλιπτικά και γενετική συμβουλευτική²².

Μελέτη Ullman

Ο M.Ullman μελέτησε τις διαταραχές του λόγου στη νόσο βασιζόμενος στην υπόθεση ότι η γλώσσα αποτελείται από το «mental lexicon» που αφορά τις αποθηκευμένες στη μνήμη λέξεις, τα φωνημικά, την εννοιολογική σημασία τους (τμήμα του αριστερού κροταφικού και κροταφοβρεγματικού λοβού, declarative memory) και το «mental grammar» που αφορά την παραγωγή κανόνων και το συνδυασμό λέξεων στις προτάσεις (τμήμα του μετωποραβδωτού συστήματος)²³. Συνεπώς, η v.Huntington λόγω μετωποραβδωτής εκφύλισης φαίνεται να έχει σχέση με την εφαρμογή γραμματικών κανόνων (mental grammar). Επειδή οι εργασίες για την εφαρμογή γραμματικών κανόνων και λεξιλογίου δεν ξεχωρίζουν τα δύο προαναφερθέντα είδη μνήμης²⁴, ο Ullman εφάρμοσε σε 17 ασθενείς (με μητρική γλώσσα την αγγλική), ένα απλό γλωσσικό τεστ μετατροπής ομαλών, ανώμαλων, μυθοπλαστικών ομαλών και μυθοπλαστικών ανώμαλων ρημάτων στον αόριστο χρόνο (μυθοπλαστικά ρήματα είναι αυτά που δεν υπάρχουν, έχουν όμως λεκτι-

κή δομή ομαλών ή ανώμαλων ρημάτων). Η νόσος είναι γνωστό ότι προκαλεί κινητικές διαταραχές μέσω α) του ανασταλτικού έμμεσου κυκλώματος που οδηγεί σε υπερδιέγερση του κινητικού φλοιού και συνεπώς υπερκινησίες και β) του διεγερτικού άμεσου κυκλώματος που οδηγεί σε αναστολή του μετωπιαίου φλοιού με συνέπεια την υποκινησία²⁵. Προσπάθησε να συσχετίσει τις κινητικές διαταραχές της νόσου (υπερκινησία ή υποκινησία) με αντίστοιχα λεκτικά μοντέλα που αφορούσαν τους κανόνες γραμματικής, βασιζόμενος στην υπόθεση ότι οι νευρώνες που αφορούν την κίνηση είναι αντίστοιχοι με αυτούς του λόγου²⁶.

Η εφαρμογή των τεστ ανέδειξε δύο ειδών λάθη στους ασθενείς: α) αυξημένη χρήση των κανόνων (overregulization, π.χ. lookeded) και β) χρήση συγκεκριμένης κατάληξης (π.χ. look-id), τόσο στα ομαλά όσο και στα μυθοπλαστικά ομαλά ρήματα με άμεση εξάρτηση από το βαθμό χορείας των ασθενών (όπως εκτιμήθηκε από την κλίμακα Unified Huntington Disease Rating Scale-UHDRS). Όσον αφορά τα ανώμαλα ρήματα δεν παρατηρήθηκαν αντίστοιχα λάθη, αλλά παρατηρήθηκε και σε αυτά μετά τη μετατροπή τους επιπλέον χρήση των κανόνων των ομαλών ρημάτων (π.χ. dig-dug-dugged ή digged). Επίσης, σε ασθενείς με υποκινησία παρατηρήθηκαν άκλιτες μορφές ρημάτων (unmarked forms) για ομαλά και μυθοπλαστικά ρήματα (εξαιρώντας το βαθμό της χορείας τους και λαμβάνοντας υπόψη μόνο το βαθμό βραδυκινησίας τους)²⁷.

Άλλες έρευνες διαταραχών του λόγου και ανατομικών κυκλωμάτων

Μελέτες εξέτασαν ασθενείς με Huntington ως προς τη λεκτική ευφράδεια σε κατηγορίες φωνημικών και εννοιολογικών δοκιμασιών καθώς σε χρήση ρημάτων σε συγκεκριμένο χρόνο (60sec). Οι ασθενείς παρουσίασαν την καλύτερη επίδοσή τους στα εννοιολογικά τεστ και τη χειρότερη στα φωνολογικά, γεγονός που αναδεικνύει ότι στη συγκεκριμένη νόσο δε βλάπεται η εννοιολογική μνήμη (semantic memory, τμήμα της declarative memory), που εδράζεται στις κροταφικές και κροταφοβρεγματικές περιοχές. Ταυτόχρονα έγινε φανερό ότι η μετωποραβδωτή εκφύλιση οδηγεί στην εκτελεστική δυσλειτουργία και σε αδυναμία ανάκλησης πληροφοριών και διαταραχή προσοχής²⁸.

Αντίστοιχες μεταβολές παρατηρήθηκαν και σε έρευνα που περιείχε δοκιμασίες χαμηλής και υψηλής λεξιλογικής επιλογής, όπου ο χρόνος αντίδρασης των ασθενών ήταν μεγαλύτερος από το υγιές δείγμα. Οι ποζιτρονικές τομογραφίες (PET) έδειξαν ότι κατά τη διάρκεια των δοκιμασιών, στους υγιείς ενεργοποιούνταν η αριστερή κατώτερη κροταφική έλικα, ενώ στους ασθενείς με νόσο Huntington, η έλλειψη της παραπάνω ενεργοποίησης είχε εν μέρει αντικατασταθεί από τη δραστηριοποίηση της αριστερής υπερχειλίας έλικας και της δεξιάς κάτω μετωπιαίας έλικας. Η ενεργοποίηση των περιοχών αυτών στους ασθενείς βοηθούσε

Πίνακας 1: Κυριότερες μελέτες γλωσσολογικών ευρημάτων στη νόσο Huntington

	Μελέτη	Γλωσσολογικά Ευρήματα
1.	Ullman M.	<ul style="list-style-type: none"> • Συσχέτιση με χορεία: α) αυξημένη χρήση κανόνων, β) χρήση συγκεκριμένων κατάληξης σε ομαλά και μυθοπλαστικά ομαλά ρήματα, πιθανή αυξημένη χρήση κανόνων και σε ανώμαλα • Συσχέτιση με βραδυκινησία: άκλιτες μορφές σε ομαλά και μυθοπλαστικά ομαλά ρήματα
2.	Semantic, phonologic, and verb fluency (Azambuja M.)	<ul style="list-style-type: none"> • Καλύτερη επίδοση σε εννοιολογικά τεστ (κατονομασία ζώων) • Μέση επίδοση σε τεστ ρημάτων • Χειρότερη επίδοση σε φωνημικά τεστ
3.	PET study (Lepron E)	<ul style="list-style-type: none"> • Διαταραχές σε τεστ με ουσιαστικά και ρήματα σε απλές λεξικολογικές συνθήκες • Μεγαλύτερες διαταραχές σε αυξημένων απαιτήσεων λεξικολογικές συνθήκες
4.	Teichmann M.	<ul style="list-style-type: none"> • Προβλήματα εφαρμογής κανόνων σε μορφολογικά τεστ • Προβλήματα εφαρμογής κανόνων σε συντακτικά τεστ • Προβλήματα εφαρμογής κανόνων σε αριθμητικά τεστ (αφαίρεση) • Εξαιρέσεις με καλή εφαρμογή των παραπάνω
5.	Language impairment in Huntington's disease (Azambuja M.)	<ul style="list-style-type: none"> • Προβλήματα επεξεργασίας προφορικού και γραπτού λόγου • Διαταραχή διεξαγωγής συμπερασμάτων • Διαταραχή αφήγησης και ημιαυθόρμητου λόγου • Εκτελεστική δυσλειτουργία • Ήπιες αθλιώσεις στα οπτικοχωρικά και εννοιολογικά τεστ (προχωρημένα στάδια νόσου)

στην παραγωγή των λέξεων²⁹.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσίασε η μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε Γάλλους ασθενείς σταδίου I και II. Η εφαρμογή των γλωσσικών κανόνων αποδείχθηκε σε μορφολογικό, συντακτικό και αριθμητικό επίπεδο, συμφωνώντας με την υπόθεση Ullman, παρουσιάστηκαν όμως και εξαιρέσεις. Συγκεκριμένα, βρέθηκαν ασθενείς με ανεπηρέαστη μορφολογία στη χρήση κανόνων σε ομαλά και ανώμαλα ρήματα, στη σύνταξη, ενώ στα μαθηματικά τεστ εμφανίστηκε πρόβλημα μόνο στην πράξη της αφαίρεσης (όχι του πολλαπλασιασμού). Τα παραπάνω αποτελέσματα σχετίζονται πιθανώς με τη σύνθετη φύση των γραμματικών

κανόνων στη γαλλική γλώσσα, ενώ η ορθή διεξαγωγή των πράξεων πολλαπλασιασμού δικαιολογείται από τη μνήμη που δημιουργήθηκε κατά τη σχολική περίοδο και ανακαλείται στην προκειμένη περίπτωση. Επιπλέον, η παραπάνω μελέτη συσχέτισε τα συντακτικά λάθη με την εξέλιξη της νόσου με βάση το λόγο των κερκοφόρων πυρήνων, κάτι το οποίο δε συνδέθηκε με τα μορφολογικά και αριθμητικά λάθη. Αυτό μπορεί να οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι πιθανόν εμπλέκονται διαφορετικά κυκλώματα για διαφορετικούς τύπους κανόνων³⁰.

Μια άλλη μελέτη που έγινε σε ασθενείς από την Βραζιλία και Πορτογαλία ανέδειξε ελλείματα σε δοκιμασίες που απαιτούν εκλεπτυσμένη επεξεργασία του υλικού (οπτικό-εννοιολογική διαφοροποίηση), καθώς και σε εκτενείς διεργασίες που χρειάζονταν ολοκλήρωση και εξαγωγή συμπερασμάτων. Επίσης, παρατηρήθηκαν προβλήματα στην παραγωγή ημιαυθόρμητης γλώσσας και στην αφήγηση. Εφόσον τα βασικά γάγγλια εμπλέκονται στις διαδικασίες μάθησης, σύνταξης και ανάκτησης λεξιλογίου, καθώς η νόσος προχωράει προς το φλοιό εμφανίζονται οπτικοχωρικά και εννοιολογικά ελλείματα³¹ που αποδεικνύουν τη φλοιϊκή εξάπλωση της νόσου.

Οι παραπάνω μελέτες με τις αντίστοιχες γλωσσολογικές διαταραχές συνοψίζονται στον πίνακα 1.

Εμφάνιση διαταραχών του λόγου σε φορείς γονιδίου της Huntington

Από τις έρευνες σε ασυμπτωματικούς φορείς της νόσου φάνηκε ότι η απόκτηση κανόνων γραμματικής δεν είχε διαφορά ανάμεσα σε αυτούς και τους υγιείς. Όταν όμως τους ζητήθηκε να μεταφέρουν τους κανόνες σε νέα γλώσσα με το ίδιο λεκτικό μοτίβο, εμφάνισαν γραμμική μείωση της ικανότητας αυτής σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό³².

Το μοντέλο της αυξημένης χρήσης κανόνων σε επίπεδο ρημάτων και ουσιαστικών επιβεβαιώθηκε από έρευνα σε Ούγγρους ασυμπτωματικούς φορείς. Επειδή στους παραπάνω η πάθηση περιορίζεται στον κερκοφόρο πυρήνα, τα ευρήματα αυτά φαίνεται να συνηγορούν για συμμετοχή του ραβδωτού σώματος στη γλώσσα και στη χρήση κανόνων³³.

Αντίστοιχα ευρήματα δείχνει η έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε 30 φορείς γονιδίων χωρίς κινητικά και νευροψυχιατρικά συμπτώματα (εξετάστηκαν με ειδικά τεστ Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, IQ και οπτικοχωρικά). Τα συμπτώματα της δυσλειτουργίας του μετωποραβδωτού κυκλώματος φαίνεται να αρχίζουν μια δεκαετία νωρίτερα με τη μορφή διαταραχών του λόγου πριν την εκδήλωση των λοιπών συμπτωμάτων της νόσου³⁴. Εξάλλου, καθυστέρηση στην έναρξη της ομιλίας πριν τις κινητικές διαταραχές σε ασθενείς με νεανική νόσο Huntington αναδεικνύει τα ελλείματα στο λόγο ως πρώιμο σημείο έναρξης της νόσου³⁵.

Μελλοντική προοπτική

Οι παραπάνω έρευνες επιχείρησαν να μελετήσουν τις διαταραχές του λόγου στη νόσο του Huntington χρησιμοποιώντας διαφόρων ειδών δοκιμασίες. Ο στόχος των ερευνών αυτών είναι η προσπάθεια ανεύρεσης των επιμέρους ανατομικών κυκλωμάτων που σχετίζονται με τη νόσο, αλλά εμπλέκονται ταυτόχρονα και στα διάφορα είδη γλωσσολογικών κυκλωμάτων. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι οι διαταραχές του λόγου προηγούνται συχνά των νοτικών χωρίς να γίνονται πολλές φορές αντιληπτές από τους ίδιους τους ασθενείς, παρά μόνο όταν υποβάλλονται στις συγκεκριμένες δοκιμασίες. Αυτή η παρατήρηση μπορεί να δώσει ώθηση στη μελλοντική χρήση τους ως διαγνωστικά εργαλεία. Επίσης, θα μπορούσε να οδηγήσει στην υπόθεση ότι στη νόσο μπορεί να υπάρχει ενεργοποίηση άλλων ανατομικών κυκλωμάτων (μη εκφυλισμένων), που να καλύπτουν εν μέρει το λεκτικό έλλειμμα, ώστε να μη γίνεται αντιληπτό κάποιες φορές από τον ίδιο τον ασθενή.

Τέλος, λόγω της πολυπλοκότητας των γραμματικών κανόνων της κάθε γλώσσας θα αποτελούσε πρόκληση η εφαρμογή ειδικών δοκιμασιών (σε συνεργασία με γλωσσολόγους) σε ελληνικό πληθυσμό, προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα ανάλογα συμπεράσματα των προαναφερθέντων ερευνών και να εντοπισθούν τυχόν διαφοροποιήσεις στα πλαίσια της πλούσιας σε συντακτικούς και γραμματικούς κανόνες γλώσσας μας.

Βιβλιογραφία

- Folstein SE, Chase GA, Wahl WE, McDonnell AM, Folstein MF. Huntington disease in Maryland: clinical aspects of racial variation. *Am J Hum Genet* 1987; 41: 168–79.
- Evers-Kiebooms G, Nys K, Harper P, et al. Predictive DNA-testing for Huntington's disease and reproductive decision making: a European collaborative study. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 167–76.
- Ramos-Arroyo MA, Moreno S, Valiente A. Incidence and mutation rates of Huntington's disease in Spain: experience of 9 years of direct genetic testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 337–42.
- Almqvist EW, Elterman DS, MacLeod PM, Hayden MR. High incidence rate and absent family histories in one quarter of patients newly diagnosed with Huntington disease in British Columbia. *Clin Genet* 2001; 60: 198–205.
- Hayden MR, Berkowicz AL, Beighton PH, Yiptong C. Huntington's chorea on the island of Mauritius. *S Afr Med J* 1981; 60: 1001–02.
- Leigh RJ, Newman SA, Folstein SE, Lasker AG, Jensen BA. Abnormal ocular motor control in Huntington's disease. *Neurology* 1983; 33: 1268–75.
- Carella F, Scaioli V, Ciano C, Binelli S, Oliva D, Girotti F. Adult onset myoclonic Huntington's disease. *Mov Disord* 1993; 8: 201–05.
- Jankovic J, Ashizawa T. Tourettism associated with Huntington's disease. *Mov Disord* 1995; 10: 103–05.
- Reuter I, Hu MT, Andrews TC, Brooks DJ, Clough C, Chaudhuri KR. Late onset levodopa responsive Huntington's disease with minimal chorea masquerading as Parkinson plus syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 238–41.
- Tan EK, Jankovic J, Ondo W. Bruxism in Huntington's disease. *Mov Disord* 2000; 15: 171–73.
- Caine ED, Shoulson I. Psychiatric syndromes in Huntington's disease. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 728–33.
- Mendez MF. Huntington's disease: update and review of neuropsychiatric aspects. *Int J Psychiatry Med* 1994; 24: 189–208.
- Schoenfeld M, Myers RH, Cupples LA, Berkman B, Sax DS, Clark E. Increased rate of suicide among patients with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 1283–87.
- Shiwach R. Psychopathology in Huntington's disease patients. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90: 241–46.
- Rosenblatt A, Leroi I. Neuropsychiatry of Huntington's disease and other basal ganglia disorders. *Psychosomatics* 2000; 41: 24–30.
- Rosenblatt A, Anderson K, Goumeniouk AD, et al. Clinical management of aggression and frontal syndromes in Huntington's disease. In: Bedard MA, Agid Y, Chouinard S, Fahn S, Korczyn AD, Lesperance P, eds. *Mental and behavioral dysfunction in movement disorders*. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2003: 427–41.
- Guttman M, Alpay M, Chouinard S, et al. Clinical management of psychosis and mood disorders in Huntington's disease. In: Bedard MA, Agid Y, Chouinard S, Fahn S, Korczyn AD, Lesperance P, eds. *Mental and behavioral dysfunction in movement disorders*. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2003: 409–26.
- Marshall F. Clinical features and treatment of Huntington's disease. In: Watts RL, Koller WC, eds. *Movement disorders: neurological principles and practice*, 2nd edn. McGraw-Hill; 2004; 589–601.
- Sorensen SA, Fenger K. Causes of death in patients with Huntington's disease and in unaffected first degree relatives. *J Med Genet* 1992; 29: 911–14.
- Lanska DJ, Lanska MJ, Lavine L, Schoenberg BS. Conditions associated with Huntington's disease at death. A case-control study. *Arch Neurol* 1988; 45: 878–80.
- Vonsattel JP, Difiglia M. Huntington disease. *J Neurophol Exp Neur*. May 1998; 57(5): 369–84.
- Ropper A, Samuels M, Adams and Victor's Principles of Neurology (9th ed) 2009; 39: 1027–31.
- Damasio A. R. & Damasio H. (1992). *Brain and*

- language. *Scientific American*, 267(3), 88-95.
24. Blackwell A. & Bates E. (1995). Inducing agrammatic profiles in normals: Evidence for the selective vulnerability of morphology under cognitive resource limitation. *Cognitive Neuroscience*, 7, 228-257.
 25. Reiner A., Albin RL, Anderson KD, D'Amato CJ, Penney JB, & Young AB (1988). Differential loss of striatal projection neurons in Huntington's disease. *Proceedings of the National Academy of Science, USA*, 85, 5733-5737.
 26. Alexander GE, DeLong MR, & Strick PL (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 357-381.
 27. M.T. Ullman. (2001). The Declarative/Procedural Model of Lexicon and Grammar. *Journal of Psycholinguistic Research* 2001;30(1).37-69. PMID: 11291183.
 28. Azambuja MJ, Haddad MS, Radanovic M, Barbosa ER, Mansur LL. Semantic, phonologic, and verb fluency in Huntington's disease. *Dementia & Neuropsychologia* 2007;1(4):381-385.
 29. Lepron E, Peran P, Cardebat D, Demonet JF. A PET study of word generation in Huntington's disease: effects of lexical competition and verb/noun category. *Brain Lang.* 2009 Aug;110(2):49-60
 30. Teichmann M, Dupoux E, Kouider S, Brugières P, Boissé MF, Baudic S. The role of the striatum in rule application: the model of Huntington's disease at early stage. *Brain* (2005), 128, 1155-1167.
 31. Mariana Jardim Azambuja, Marcia Radanovic, Mônica Santoro Haddad, Carla Cristina Adda, Egberto Reis Barbosa, Letícia Lessa Mansur. Language impairment in Huntington's disease/ Alterações de linguagem na doença de Huntington. *Arq Neuropsiquiatr* 2012; 70(6):410-415.
 32. R. De Diego-Balaguer, M. Couette, G. Dolbeau, A. Durr, K. Youssov and A.-C. Bachoud-Levi. Striatal degeneration impairs language learning: evidence from Huntington's disease. *Brain* (2008), 131, 2870-2881.
 33. Nemeth D, Dye CD, Sefcsik T, Janacsek K, Turi Z, Londe Z. Language deficits in pre-symptomatic Huntington's disease: evidence from Hungarian. *Brain Lang.* 2012 Jun;121(3):248-53.
 34. Robins Wahlin TB, Larsson MU, Luszcz MA, Byrne GJ. WAIS-R features of preclinical Huntington's disease: implications for early detection. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;29(4):342-50.
 35. Yoon G, Kramer J, Zanko A, Guzijan M, Lin S, Foster-Barber A, Boxer AL. Speech and language delay are early manifestations of juvenile-onset Huntington disease. *Neurology (PubMed)* 2006 Oct 10;67(7):1265-7.