

Aus der Neurologischen Klinik des Klinikum rechts der Isar  
Klinikum der Technischen Universität München  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Conrad)

## **Eisenablagerung in den Basalganglien bei Morbus Huntington**

Daniel Leske

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

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

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. A. Weindl, Ph.D.
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. Th. R. Tölle

Die Dissertation wurde am 07.02.07 bei der Technischen Universität eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 26.09.07 angenommen.

# **Eisenablagerungen in den Basalganglien bei Morbus Huntington**

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

vorgelegt von

Daniel Leske

aus Bonn

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>1</b>
<b>1. Ziel .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Einleitung .....</b>	<b>6</b>
<b>2.1 Morbus Huntington .....</b>	<b>6</b>
2.1.1 Klinik und Epidemiologie .....	6
2.1.2 Genetik und Pathogenese .....	9
2.1.3 Diagnose und Differentialdiagnose .....	12
2.1.4 Therapie .....	13
<b>2.2 Die Rolle von Eisen in der Neurodegeneration .....</b>	<b>16</b>
2.2.1 Neurophysiologie und Neuroanatomie von Eisen .....	16
2.2.2 Eisen und Neurodegeneration .....	17
<b>2.3 MRT-Bildgebung bei Chorea Huntington .....</b>	<b>19</b>
2.3.1 Grundlagen .....	19
2.3.2 Der Nachweis von Eisenablagerungen im MRT .....	22
<b>3. Patienten und Methode .....</b>	<b>25</b>
<b>3.1 Studiendesign .....</b>	<b>25</b>
<b>3.2 Technik des MRT .....</b>	<b>26</b>
<b>3.3 Tests und Parameter .....</b>	<b>27</b>
<b>3.4 Statistik .....</b>	<b>30</b>
3.4.1 Statistik zur Analyse auf Subjektivität des Ratings .....	30
3.4.2 Statistik zur Analyse der klinischen Daten .....	31
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>34</b>
<b>4.1 Auswertung auf Interrater-Reabilität .....</b>	<b>34</b>
4.1.1 Intensitätsvergleich zwischen Putamen und Pallidum .....	34

4.1.2 Intensitätsvergleich zwischen Putamen und Nucleus ruber .....	35
4.1.3 Form des Putamensignals .....	35
4.1.4 Lokalisation des Putamensignales .....	36
4.1.4 Ausmaß der Eisenablagerungen im Putamen.....	37
4.1.5 Intensitätsvergleich zwischen Nucleus caudatus und Pallidum .....	38
4.1.6 Intensitätsvergleich zwischen Nucleus caudatus und Thalamus .....	39
4.1.7 Intensitätsvergleich zwischen Nucleus caudatus und Nucleus ruber .....	40
4.1.8 Ausmaß der Eisenablagerungen im Nucleus caudatus.....	40
<b>4.2 Analyse auf Zusammenhänge zw. Eisenablagerungen und klinischen Daten.....</b>	<b>42</b>
4.2.1 Übersicht.....	43
4.2.2 Alter .....	44
4.2.3 Geschlecht.....	48
4.2.4 Größe CAG-Repeat.....	50
4.2.5 Vererbung paternal oder maternal.....	50
4.2.6 Klinischer Status .....	53
4.2.8 Anfangssymptomatik.....	54
4.2.9 Krankheitsdauer .....	57
4.2.10 Zusammenfassung der klinischen Tests.....	59
4.2.11 CERAD – Testbatterie .....	64
4.2.12 Bicaudatum Index .....	70
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>73</b>
<b>5.1. Auswahl der Patienten.....</b>	<b>73</b>
<b>5.2. Klinische Tests.....</b>	<b>73</b>
<b>5.3. Interratervergleich.....</b>	<b>73</b>
<b>5.4 Auswertung der MRT-Befunde .....</b>	<b>74</b>
5.4.1 Spezifität von Eisenablagerungen .....	74
5.4.2 Häufigkeit und Lokalisation.....	76
<b>5.5 Eisenablagerungen versus Patientendaten .....</b>	<b>76</b>

5.5.1 Altersverteilung .....	76
5.5.2 Geschlechtsverteilung .....	77
5.5.3 Größe des CAG-Repeats .....	77
5.5.4 Vererbung .....	77
5.5.5 Klinischer Status .....	77
5.5.6 Anfangssymptomatik .....	78
5.5.7 Krankheitsdauer .....	78
5.5.8 Klinische Tests.....	79
5.5.9 CERAD-Testbatterie.....	80
5.5.10 Bicaudatum Index .....	80
5.5.11 Zusammenfassung der Diskussion.....	80
<b>6. Zusammenfassung .....</b>	<b>82</b>
<b>7. Referenzen.....</b>	<b>84</b>
<b>8. Anlage .....</b>	<b>97</b>

## 1. Ziel

Die Funktion und Verteilung von Eisen im Gehirn ist von besonderem Interesse, für Kliniker gleichermaßen wie für Forscher. Einerseits ist Eisen unersetzlich für die Entwicklung und Funktion des Gehirns (7, 22), andererseits ist Eisen ein wichtiger Faktor bei schädigenden Prozessen (53, 54, 83, 100, 108). Aufgrund dieser Tatsachen ist die Aufrechterhaltung eines Gleichgewichts im Gehirn wichtig. Das Ausmaß von Eisenablagerung ist stark abhängig von der Gehirn-Region, dem Alter und einem eventuellen krankhaften Prozess.

Es ist bekannt, dass sich bei Patienten mit Chorea Huntington in den Strukturen der Basalganglien Eisenablagerungen finden lassen und es gibt auch Hinweise auf die Ursache (43). Das Ausmaß dieser Ablagerungen geht über das hinaus, was bei Nicht-Erkrankten bekannt ist (28). Diese Eisenablagerungen lassen sich post-mortem bei histologischen Untersuchungen eindeutig nachweisen. Bedeutender ist jedoch die Frage, ob sich die Ablagerungen auch schon früher finden lassen, wenn die Krankheit noch nicht so weit fortgeschritten ist oder sogar bevor sie sich klinisch bemerkbar macht. Dies könnte nur an einem großem Sektionsgut erfolgen, in dem Huntington-Risikoperson und Huntington-Patienten, die aus anderer Ursache verstorben sind, verglichen werden. Um auf nicht-invasivem Wege Informationen über Eisenablagerungen im Gehirn zu erhalten, werden deshalb seit vielen Jahren MRT-Untersuchungen durchgeführt (93). Es konnte gezeigt werden, dass ein sicherer Nachweis von Eisenablagerungen im Gehirn mittels spezieller MRT-Sequenzen möglich ist. Eine dieser Sequenzen ist die sogenannte Gradienten-Echo-Sequenz (74). An vielen Kliniken wird inzwischen bei der Fragestellung nach Chorea-Huntington-spezifischen Veränderungen diese Sequenz routinemäßig durchgeführt. Die Fragestellung muss dann ein Neuroradiologe auf der Basis seines Wissens und seiner Erfahrung beantworten.

Aus diesem klinischen Alltag heraus ergaben sich mehrere Fragen, die wir mit dieser Untersuchung beantworten wollten:

1. Wie häufig sind diese Ablagerungen bei Chorea Huntington Patienten ? Gibt es bevorzugte Regionen ?
2. Wie subjektiv sind die diesbezüglichen Aussagen der Neuroradiologen ?

3. Wie relevant ist der Befund für die tägliche klinische Praxis? Gibt er Hinweise auf die Prognose des Patienten oder hilft er bei der Diagnose? Gibt es Korrelationen zwischen dem MRT-Befund und klinischen Daten bzw. Biomarkern?

## 2. Einleitung

### 2.1 Morbus Huntington

Morbus Huntington, auch Chorea Huntington, Chorea major oder Veitstanz genannt, ist eine autosomal-dominant vererbte, neurodegenerative Krankheit und gehört zur Gruppe der Basalganglienerkrankungen sowie der Bewegungserkrankungen. In Hinblick auf die Häufigkeit wird sie nur noch von der neuroleptikabedingten Spätdyskinesie übertroffen (58). Benannt wurde die Krankheit nach dem amerikanischen Arzt George Summer Huntington, der 1872 in seinem Aufsatz "On chorea" eine sehr genaue Beschreibung lieferte (46). Erstmals beschrieben wurde die Krankheit aber bereits 1841 von C.O. Waters.

Der Begriff "Chorea" kommt vom griechischem Wort "χορεία", "Tanz". Die Bezeichnung "Veitstanz" ist eine Lehnübersetzung des mittellateinischen Begriffes "Chorea Sancti Viti", als man zur Behandlung der Tanzwut zur Veitskapelle bei Ulm pilgerte. Der heilige Veit war der Schutzheilige der Apotheker, Bergleute, Bierbrauer, Gastwirte, Küfer und Winzer, außerdem wurde er bei Epilepsie, Hysterie, Bessenheit, Tollwut, Schlangenbiss, Blitz und Unwetter angerufen. Gelebt und gewirkt haben soll er in Rom um 300 n.Chr., wo er auf Befehl des römischen Kaisers Diokletian hingerichtet wurde (61, 64).

Mit "Tanzwut" waren wahrscheinlich damals alle unwillkürlichen, nicht kontrollierbaren Bewegungen gemeint, durch welche Krankheit auch immer sie bedingt waren. In einer Zeit, in der man bei den Betroffenen davon ausging, sie seien vom Teufel besessen, hat man sich wohl nicht die Mühe gemacht, zwischen den klinischen Symptomen einer Epilepsie, einer Chorea oder psychiatrischen Erkrankung zu differenzieren.

#### 2.1.1 Klinik und Epidemiologie

Schon George Huntington erkannte die Hauptmerkmale, die den klinischen Verlauf ausmachen: den Vererbungsmodus, den späten Beginn, oftmals psychiatrische Auffälligkeiten als Erstsymptom und das unaufhaltsame Voranschreiten der Krankheit zu Demenz und schließlich Tod. Sein Verdienst dabei war die Abgrenzung zur Chorea minor, einer in der Zeit vor der Einführung der Antibiotika sehr häufigen Erkrankung, die nach Infektionen mit  $\beta$ -



hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A auftritt und besonders Kinder im Alter von 6 bis 13 Jahren befällt.

Untersuchungen an asymptomatischen Gen-Trägern haben gezeigt, dass sie bereits leichte kognitive Einschränkungen haben (60). Die ersten sichtbaren Symptome der Chorea major zeigen sich aber meist erst im 4. Lebensjahrzehnt, wobei man feststellte, dass die Spannbreite des Erkrankungsalters mit 2 - 80 Jahren sehr groß ist. Die Patienten sterben im Durchschnitt 14-17 Jahre nach Erkrankungsbeginn im Alter von 55 Jahren. Nur 10% aller Betroffenen werden älter als 70 Jahre (36, 57, 58, 97).

Die klinische Diagnose zu stellen ist oft schwierig. Das Hauptsymptom Chorea, die der Krankheit den Namen gegeben hat, ist nicht immer leicht von anderen Hyperkinesen abzugrenzen (siehe Übersicht).

Weiterhin versuchen viele Patienten, die Hyperkinesen in natürliche Bewegungen

Chorea	Unwillkürliche, nicht repetitive, und zufällig auftretende Bewegungen von kurzer Dauer. Kann generalisiert, symmetrisch, asymmetrisch sein. Kann auf Extremitäten, Rumpf oder Gesicht beschränkt sein
Myoklonus	Unwillkürliche, repetitive, sehr kurze Muskelzuckungen, mit sichtbarem Bewegungseffekt; oft stereotyp in einzelnen oder mehreren Muskelgruppen
Tic	Einfach motorisch: z.B. Blinzeln, Schulterzucken Komplex motorisch: z.B. Kopfschütteln, Kauen
Dystonie	Anhaltende Muskelkontraktion, häufig mit abnormer Haltung
Ballismus	Heftige Schleuderbewegung vorwiegend proximaler Muskeln ( meist Schulter oder Hüfte )
Tremor	Zittern; unwillkürliche, meist rhythmische Kontraktionen antagonistischer Muskeln
Athetose	langsame, bizarr geschraubte Bewegungen, besonders der distalen Extremitäten
Akathisie	Unfähigkeit, ruhig sitzen bleiben zu können
Restless-Legs	idiopathische Erkrankung mit nächtlichen Dys- und Parästhesien der Ober- und Unterschenkel und dem Bedürfnis, die Beine zu bewegen
Ataxie	Störung des Ablaufes von Bewegungen in Folge von Problemen beim genauen Zusammenspiel von einzelnen Muskelgruppen und falscher Abmessung von Zielbewegungen
<b>Übersicht : Abgrenzung der Chorea von anderen Hyperkinesen (Modifiziert nach Schwarz 1999 und Padberg / Bruyn 1986, (97), (77))</b>	

einzubauen (Parakinesie) , was das Erkennen erschwert.

Derzeit unterscheidet man eine juvenile und eine adulte Form. Die adulte Form, die zwischen 90% (57) und 94% (119) aller Erkrankungen ausmacht, zeichnet sich durch folgende Merkmale aus (57, 69, 112):

1. *Mittleres Erkrankungsalter*: 35 - 40 Jahre
2. *Prävalenz*: 5-10/ 100.000 in Bevölkerungen westeuropäischen Ursprungs, in Afrika/ Asien sehr selten, Neumutationen sind selten (35, 68, 69, 81, 91, 98)
3. *Klinik*:
  - *Frühsymptome*: Persönlichkeitsveränderungen (3, 24), Blicksakkadenstörung, Chorea, Koordinationsstörung
  - *Spätsymptome*: Demenz, Dysarthrie, Choreoathetose, Dystonie, Rigor

Eine retrospektive Studie an 110 Patienten zeigte eine Lebenszeitprävalenz für Depressionen von 39%, für Schizophrenie von 9% und für klare Persönlichkeitsveränderungen von 72% (99).

Die juvenile Form, auch Westphal-Variante genannt zeichnet sich durch eine etwas andere Klinik aus und ist wesentlich seltener:

1. *Mittleres Erkrankungsalter*: < 15 Jahre
2. *Prävalenz*: 0,5 - 1 / 100.000
3. *Klinik*:
  - *Frühsymptome*: Persönlichkeitsveränderungen, Bradykinesie, Dystonie, Rigidität, Blicksakkadenstörung
  - *Spätsymptome*: Demenz, Dysarthrie, Blicksakkadenstörung, Dystonie, Rigidität, Tremor, epileptische Anfälle, Ataxie. Die klassischen choreatischen Symptome sind selten.

Alle Patienten entwickeln früher oder später kognitive Defizite (12). Dies sind besonders eine verlangsamte psychomotorische Geschwindigkeit (104), Aufmerksamkeitsstörungen bzw. Konzentrationsschwäche (49, 79), frontal-exekutive Störungen (12), Gedächtnisstörungen (speziell das Erlernen und das Abrufen von Gedächtnisinhalten) (63, 92), Beeinträchtigung des motorischen Lernens (17), Abnahme des Sprachflusses (37) und räumlich-visuelle Störungen (14).

### 2.1.2 Genetik und Pathogenese

Die Huntingtonsche Krankheit war die erste Erkrankung, deren Ursache als CAG-Triplett Verlängerung bekannt geworden ist. Dazu gehören die hereditären, spinocerebellären Ataxien (derzeit kennt man 26 verschiedene), die Dentatorubro-pallido-Luysische Atrophie und die spinale Muskelatrophie Typ Kennedy (26, 52, 57, 70, 71, 75, 82, 105). Der Gendefekt ist zwar bei allen ähnlich, doch betreffen sie unterschiedliche Regionen des Gehirns. Es fällt auf, dass diese Gruppe folgende klinische Merkmale gemeinsam hat:

- typischer Beginn im mittleren Lebensalter mit Progression über die nächsten 10-20 Jahre
- je größer die Anzahl der CAG-repeats, desto früher beginnen die Symptome und desto schwerer sind sie
- Antizipation (zunehmend früheres Auftreten oder schwerere Ausprägung der Symptome in nachfolgenden Generationen)
- nur ein bestimmter Typ Neurone ist geschädigt, obwohl das Protein auch von vielen anderen Stellen des Gehirns produziert wird. Bei der Chorea Huntington sind dies GABAerge Projektionsneurone des Striatums (73).

Wie bereits erwähnt, ist die Spannweite des Erkrankungsalters außerordentlich groß und der Schweregrad nimmt oftmals von Generation zu Generation zu. In der Frage, woher diese Besonderheiten kommen, ist man mit der Entdeckung des genauen Gendefektes 1993 einen großen Schritt nach vorne gekommen. Bereits 1983 konnte man den Defekt auf den kurzen Arm des Chromosoms 4 eingrenzen, aber erst 10 Jahre später gelang es, eine klare Aussage über den Defekt und seine Lokalisation zu treffen. Man fand einen Defekt auf dem Genort 4p16.3, eine übermäßige **C**ystosin-**A**denin-**G**uanin-Trinukleotid-Repeat-Expansion (kurz CAG-repeat). Das Protein, das dieses Gen kodiert, nannte man Huntingtin (39).

Während bei Normalpersonen die Anzahl der Tripletwiederholungen zwischen 9 und 34 schwankt, finden sich bei Erkrankten zwischen 40 und 100. Eine Grauzone liegt bei 34-39 Wiederholungen, bei denen sich die Krankheit ausbilden kann, aber nicht muss (13, 89). Im Gegensatz dazu erkranken Personen mit einer Wiederholungszahl von 40 und größer, bei denen die Penetranz, also die Wahrscheinlichkeit, mit der sich ein genotypischer Defekt phänotypisch bemerkbar macht, zu 100%. Je höher die Zahl der Repeats, desto früher und schwerer setzen die Symptome ein (78). Dies gilt besonders für die Erkrankten mit hohen Repeat-

Zahlen (> 55), bei den am häufigsten vorkommenden Zahlen von 37-52 besteht eine große Spanne im möglichen Erkrankungsalter. Im Allgemeinen bestimmt die Größe des Gendefektes zu 65 – 71% die Varianz des Erkrankungsalters (87). Der genaue Einfluss anderer Faktoren ist noch unklar (97).

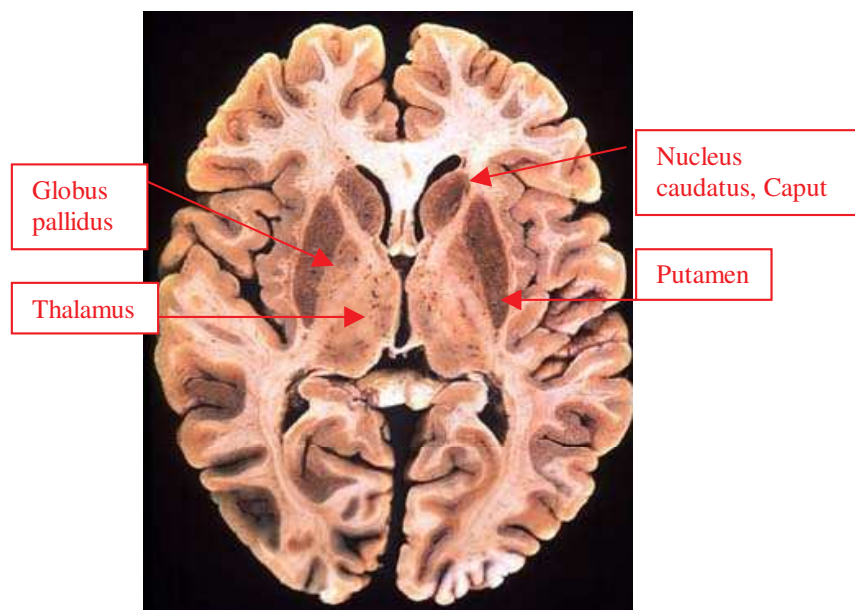
Der CAG-repeat des Huntingtin-Gens ist bei Gesunden wie Erkrankten sehr instabil. Er unterliegt bei der Meiose Veränderungen, Zu- und Abnahmen von 1 - 5 CAG-repeats können auftreten (107). Wenn das defekte Gen vom Vater auf eines seiner Kinder übertragen wird, finden sich noch umfangreichere Zunahmen. Dies wiederum bedeutet, dass das Kind eher und schwerer erkrankt als der Vater (110). Dieses als "Antizipation" bezeichnete Phänomen war für die Huntingtonsche Krankheit schon vor der Entdeckung des genauen Gendefektes bekannt. Wird bei einem Nachkommen die kritische Grenze von 40 Wiederholungen überschritten, so tritt die Krankheit erstmalig in der Familiengeschichte auf. Eine negative Familienanamnese ist also kein Ausschlusskriterium für die Verdachtsdiagnose Chorea Huntington (57).

Die Aufklärung des Mechanismus der Schädigung bleibt der Gegenstand intensiver Forschung. Es gibt aber Ergebnisse, die den Schluss zulassen, dass der Schaden nicht wie bei so vielen genetisch bedingten Erkrankungen durch einen Funktionsverlust eines Proteins entsteht. Im Gegenteil, zu der normalen Funktion kommt eine weitere, schädigende Funktion hinzu („toxic gain of function“). Drei Beobachtungen unterstützen in der Hauptsache diese These:

1. Homozygote Patienten haben eine ähnliche Manifestation und das gleiche Erkrankungsalter wie heterozygote Patienten. Es gibt jedoch Daten, die darauf hindeuten, dass es Unterschiede beim klinischen Verlauf gibt (102, 114).
2. Knock-out Mäuse, bei denen das entsprechende Gen homozygot inaktiviert wurde, sterben intrauterin noch vor der Entwicklung des ZNS (31). Heterozygote Mäuse erscheinen phänotypisch normal.
3. Mäuse, bei denen ein normales Allel durch eines mit 50 Glutamin-repeats ersetzt wurde, hatten trotzdem eine normale embryonale und ZNS-Entwicklung (115).

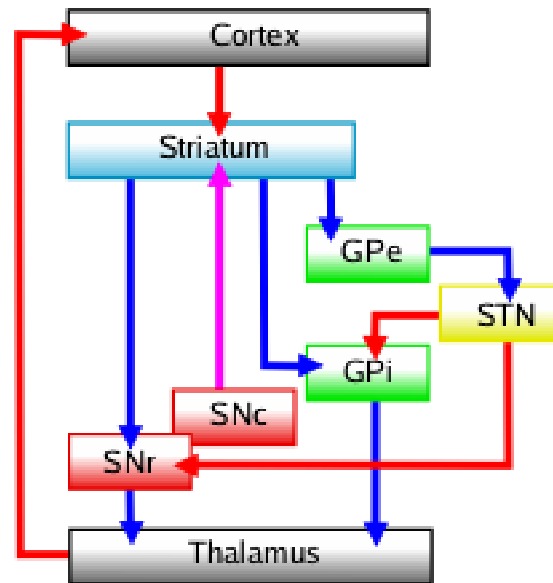
Angenommen, die normale Funktion des Huntingtins wäre durch den Gendefekt beeinträchtigt, dann müssten homozygote Patienten nicht nur schwerer erkranken als Heterozygote, sie würden gar nicht erst zur Welt kommen.

Das Ergebnis dieser zusätzlichen, toxischen Funktion sieht man in neuropathologischen Untersuchungen makroskopisch wie mikroskopisch zuerst an einer Degeneration beider Teile des Striatums (Nucleus caudatus + Putamen). Zur Übersicht siehe Abbildung 1. Später sind auch Cortex, Thalamus, Globus pallidus und Kleinhirn betroffen. Dabei sind fast ausschließlich die GABAergen Projektionsneurone des Striatums betroffen, die inhibierend auf den Globus pallidus externus wirken. Daraus folgt eine funktionelle Hemmung des Nucleus subthalamicus, woraus eine verminderte, hemmende Aktivität der Ausgabekerne der Basalganglien folgt (Substantia nigra pars reticulata, Globus pallidus internus). Diese Kerne sollten eigentlich hemmend auf den Thalamus wirken, der wiederum selbst aktivierend auf den Kortex wirkt. Kurz gefasst kommt es zu einem Wegfall des Regelwerkes, das hemmend auf den Kortex wirkt (siehe Abbildung 2). Durch diese fehlende Hemmung kommt es zu einer Überaktivierung des Kortex und damit zur Symptomatik der Chorea (27, 57, 112).



**Abbildung 1: Horizontaler Schnitt durch das Corpus Striatum (aus: Bermann, R et al., Atlas of the human anatomy in cross section. The University of Iowa-The virtual hospital 2005.**

[www.vh.org](http://www.vh.org))



**Abbildung 2:** Schaltplan der Basalganglien (GPe= Globus pallidus externus, GPI= Globus pallidus internus, SNr=Substantia nigra pars reticulata, SNc=Substantia nigra pars compacta, STN=Nucleus subthalamicus); Pfeilfarben stehen für die hauptsächlich vorkommenden Neurotransmitter (rot = Glutamat, blau = GABA, violett = Dopamin) (aus: Basal ganglia. Wikipedia-the internet encyclopedia. www.wikipedia.com. 2006)

### 2.1.3 Diagnose und Differentialdiagnose

Die Huntington'sche Krankheit ist zwar mit 80% aller Fälle die häufigste Ursache, aber bei weitem nicht die einzige für ein choreatisches Syndrom (58). Man sollte sich darüber im klaren sein, dass die Chorea ein Symptom mit mannigfaltigen Ursachen ist. Die Differentialdiagnose der Chorea ist sehr breit und kann bis zu 144 Krankheiten umfassen (77). Schwarz (1999) listet 40 abzuklärende Krankheiten auf (97). Für die tägliche, klinische Praxis sehr nützlich ist die von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie herausgegebene Leitlinie "Chorea" (2002), die nicht nur die einzelnen Differentialdiagnosen auflistet, sondern auch die zum Ausschluss aller Möglichkeiten notwendigen Untersuchungen behandelt (56).

Die entscheidenden Hinweise auf die Huntington-Krankheit erhält man aus der klinischen Symptomatik in Verbindung mit der Familienanamnese. Der diagnostische Test ist dann der Nachweis des Gendefektes. Bevor man allerdings die Untersuchung durchführen lässt, sollte eine ausführliche psychologische und humangenetische Beratung des Betroffenen erfolgen. Die einschneidenden Folgen für Patient und Familie müssen vorher besprochen werden, besonders bei asymptomatischen Risikopersonen.

Bei einer unklaren Klinik, zur Verlaufsbeurteilung und zur Beurteilung von asymptomatischen Gen-Trägern gibt es eine Reihe von technischen Untersuchungen, die typische Auffälligkeiten zeigen. Sie sind zur Diagnosestellung aber nicht zwingend erforderlich. Des Weiteren haben sie natürlich einen großen Stellenwert bei wissenschaftlichen Fragestellungen.

Die Atrophie der Kaudatumköpfe mit daraus folgender Erweiterung der Seitenventrikel macht Bildgebung mittels CT oder MRT sichtbar. Das Ausmaß des Befundes wird durch die Berechnung des sogenannten Bicaudatum-Indexes dokumentiert: maximaler Abstand der Vorderhörner der Seitenventrikel geteilt durch den Abstand beider Kaudatumtaillen, wobei Werte  $< 1,8$  pathologisch sind (siehe Abbildung 4 und Abbildung 5) (4, 11, 97). Bei weit fortgeschrittenen Krankheitsverläufen findet man zudem eine kortikale Atrophie (siehe Abbildung 4). Die T2-GRE-Sequenz des MRT zeigt bei manchen Patienten Eisenablagerungen, die ein wesentlicher Teil dieser Arbeit sind (siehe Abbildung 6) .

Der mit der Degeneration von Neuronen einhergehende Hypometabolismus des Striatum wird mit Hilfe nuklearmedizinischer Verfahren nachgewiesen. Noch lange bevor morphologische Veränderungen zu finden sind, können nuklearmedizinische Verfahren (FDG-PET und HMPAO/ ECD-SPECT) funktionelle Störungen visualisieren (10, 38, 56, 58, 97, 116).

Weiterhin gibt es die neurophysiologische Diagnostik, die pathologische Veränderungen bei den somatisch evozierten Potentialen (SEP) des N. medianus und N. tibialis, den visuell evozierten Potentialen (VEP), bei der Elektronystagmographie und beim Blinkreflex zeigt (56, 58, 97).

Wegen der schwerwiegenden Folgen für die weitere Lebensgestaltung des Patienten und der daraus folgenden Suizidgefahr sollte die Diagnosestellung möglichst stationär erfolgen (56). Doch auch danach ist Vorsicht geboten: die Suizidrate ist 4-6mal höher als in der Allgemeinbevölkerung, bei über 50jährigen 8-20mal höher (96).

#### **2.1.4 Therapie**

Eine kausale Therapie existiert zur Zeit nicht. Deshalb ist es besonders wichtig, durch eine symptomatische Therapie, die Folgen der Erkrankung soweit wie möglich erträglich zu machen und zu verzögern. Dabei wird eine allgemeine und eine medikamentöse Therapie unterschieden.

Die allgemeine Therapie sollte folgende Komponenten enthalten (36, 48, 56, 58, 97):

1. **humangenetische Beratung:** aufgrund des Erbganges haben alle Nachkommen des Erkrankten mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% den Gendefekt geerbt. Sehr vorsichtig sollte auf die Möglichkeit der präsymptomatischen Gendiagnostik für die Kinder hingewiesen werden. Dies ist wegen der fehlenden therapeutischen Konsequenz und der gravierenden psychischen Belastung sehr umstritten. Bei Paaren mit noch nicht abgeschlossener Familienplanung muss auf die pränatale Gendiagnostik hingewiesen oder sogar die Frage der gewollten Kinderlosigkeit diskutiert werden.
2. **psychosoziale Beratung:** psychische Beratung und Therapie nicht nur für den Patienten, sondern auch für die Angehörigen ist oft angezeigt. Die Aussicht, das der eigene Todeszeitpunkt bzw. der des Angehörigen scheinbar schon jetzt feststeht, ist nur sehr schwer zu ertragen. Huntington-Patienten sehen sich weiterhin vielen Diskriminierungen und Missverständnissen ausgesetzt: so wird das typische Gangbild von vielen Menschen als das eines Betrunkenen interpretiert. Kinder von Huntington-Patienten haben schon heutzutage grosse Schwierigkeiten, von einer privaten Lebensversicherungsgesellschaft akzeptiert zu werden. Nur das auf diese Weise erzwungene, und deshalb moralisch und ethisch sehr fragwürdige, Vorlegen eines negativen Gentest ermöglicht einen Abschluß (5). In der Schweiz, Frankreich, Österreich und den Niederlanden gelten strenge Gentechnik-Gesetze, die dies untersagen. In Grossbritannien allerdings ist dieses Vorgehen für den Fall der Chorea Huntington explizit erlaubt. In Deutschland fehlt eine entsprechende Regelung komplett, die ein solches Verhalten entweder erlaubt oder verbietet (72).
3. Hilfestellung bei Einleitung von **häuslicher Pflege** oder einer **Heimunterbringung**.
4. Hinweise auf **Selbsthilfegruppen** wie z.B. die Deutsche Huntington Hilfe
5. Aufgrund der Hyperkinesen benötigen viele Patienten eine **hochkalorische Ernährung** mit bis zu 5 – 6 Mahlzeiten am Tag. Gegen Ende der Krankheit treten vermehrt Schluckstörungen auf, die dazu führen, dass eine der Haupttodesursachen die Aspirationspneumonie ist. Um dies zu verhindern,



sollte mit allen Betroffenen zum entsprechenden Zeitpunkt über die Anlage einer Magensonde oder einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) nachgedacht werden

6. **Krankengymnastik** und **Logopädie** können helfen, Defizite zu kompensieren.

Die symptomatische, medikamentöse Therapie sollte folgende Komponenten enthalten (36, 48, 56, 58, 80, 97):

Bei Hyperkinesen wird als Mittel der ersten Wahl der partielle Dopamin-Antagonist Tiaprid eingesetzt. Bei nicht ausreichender Wirkung werden je nach Quelle der Dopamin-Depletor Tetrabenazin, die niedrig-potenten Neuroleptika Perphenazin und Pimozid oder das hoch-potente Neuroleptikum Haloperidol oder das atypische Neuroleptikum Sulpirid empfohlen.

Depressionen werden bevorzugt mit Sulpirid behandelt, das wie gerade erwähnt auch die Hyperkinesen vermindert. Auch die relativ neuen SSRIs können eingesetzt werden. Der bis vor kurzem noch vorgeschlagene Einsatz von trizyklischen Antidepressiva sollte wegen der anticholinergen Nebenwirkungen, die die Hyperkinesen verstärken, unterbleiben.

Bei anderen psychiatrischen Symptomen wie Unruhe wird über Erfolge beim Einsatz von Benzodiazepinen und den sogenannten Benzodiazepinagonisten Zolpidem und Zopiclon berichtet. Manifeste Psychosen behandelt man mit hochpotenten Neuroleptika wie Haloperidol, beim Einsatz sollte man jedoch den negativen Effekt auf Hypokinese und Bradykinese bedenken.

Für die Therapie der akinetisch-rigiden Symptome, die ja besonders bei der Westphal-Variante auftreten, liegen kaum evidenzbasierte Daten vor. Empfehlungen von Experten gibt es für dopaminerge Substanzen, Anticholinergika und Amantadin.

## 2.2 Die Rolle von Eisen in der Neurodegeneration

### 2.2.1 Neurophysiologie und Neuroanatomie von Eisen

Eisen ist ein lebenswichtiges Spurenelement, das eine wichtige Rolle bei vielen Stoffwechselfvorgängen spielt. Für nahezu alle Zelltypen ist es unersetzlich, z.B. beim Sauerstoff- und Elektronentransport. Deshalb findet man auch bei allen Menschen Eisen im Gehirn. Diese Tatsache an sich ist ohne pathologische Bedeutung.

Eine erste systematische Untersuchung über die Verteilung von Eisen im Gehirn wurde bereits 1922 von Spatz durchgeführt. Er unterteilte das Gehirn nach der Eisenverteilung in vier Gruppen, mit absteigender Konzentration (101):

1. Globus pallidus und Substantia nigra
2. Nucleus ruber, Putamen, Thalamus, Nucleus caudatus
3. Kleinhirn, Kortex
4. Rückenmark

Diese Aussage ist auch von anderen Untersuchungen bestätigt worden.

Im Vergleich zu anderen Geweben wie zum Beispiel der Leber fällt auf, dass der Umsatz an Eisen im Gehirn relativ langsam ist. Die Konzentration an Eisen im Gehirn zeigt kaum Veränderungen weder bei einem ausgeprägten Eisenmangel in der Nahrung noch bei einem starken Überangebot (118). Neuere Untersuchungen haben allerdings gezeigt, dass eine bereits im Kindesalter bestehende Eisenmangelanämie Auswirkungen auf Entwicklung und Funktion des Gehirns hat (7).

Drei Besonderheiten unterscheiden dabei das Vorkommen von Eisen im Gehirn von anderen, ebenfalls dort zu findenden Metallen (118):

1. klare regionale Unterschiede
2. Sehr hohe Konzentrationen im Globus pallidus, Substantia nigra und Nucleus dentatus, die
  - a) sehr scharf gegenüber dem umgebenden Gewebe abgegrenzt sind
  - b) und den Bedarf für metabolische Vorgänge um bis zu 90% überschreiten
3. Eine Korrelation zwischen hohen Eisenkonzentrationen und hohen Konzentrationen an Neurotransmittern (GABA, Dopamin, Enkephaline, Endorphine, Dynorphin B, Somatostatin).

Andere Studien zeigten, dass Eisen für die Synthese von Dopamin (88) und Serotonin (30) notwendig ist, oder das Oligodendrozyten Eisen für die Bildung von Myelin benötigen (22).

Die Menge an Eisenablagerungen im Gehirn und damit in den Basalganglien scheint auch vom Alter abzuhängen. In welchem Ausmaß dies der Fall ist, ist nicht vollständig aufgeklärt.

Bereits 1958 konnte nachgewiesen werden, dass im Striatum der Eisengehalt besonders im ersten Lebensjahrzehnt ansteigt, um dann relativ konstant zu bleiben (40). Spätere Untersuchungen (Youdim 1988) konnten aber auch einen weiteren Anstieg des Eisengehaltes im Alter zeigen (117).

### **2.2.2 Eisen und Neurodegeneration**

Die Tatsache, dass eine zu hohe Konzentration an Eisen eine wesentliche Rolle bei der Entstehung von Krankheiten spielen kann, ist lange bekannt. Als besonderes Beispiel lässt sich die Hämochromatose nennen, eine autosomal-rezessiv vererbte Eisenspeicherkrankheit mit variabler Penetranz. Durch eine zu hohe Eisenaufnahme kommt es zu Eisenablagerungen fast im gesamten Körper. Die Folge sind eine progrediente, portale Leberzirrhose mit dem Spättrisiko eines hepatozellulären Karzinoms (HCC), eine Kardiomyopathie, eine pluriglanduläre Insuffizienz (u.a. mit der Folge Diabetes mellitus) und eine generalisierte Arthropathie (85). Das Gehirn scheint durch die Blut-Hirn-Schranke vor klinisch relevanten Eisenkonzentrationen geschützt zu sein (8).

Auch im Gehirn scheint Eisen eine wesentliche Rolle bei vielen Erkrankungen zu spielen. Erhöhte Konzentrationen wurden unter anderem nachgewiesen bei:

Alzheimer Demenz, Chorea Huntington, Pantothenatkinase-assoziierte Neurodegeneration (NBIA-1, früher Hallervorden-Spatz-Erkrankung), Parkinson-Krankheit (1, 47, 84, 106), Neuroferritinopathie (25), Multi-System-Atrophie (15), HIV-Encephalopathie (66), Friedreich-Ataxie (100), und hereditärer Acoerouloplasminämie (100). Die Eisenansammlungen in bestimmten Regionen korrelieren nicht zwangsläufig mit einer Zunahme der Gesamtmenge an Eisen im Gehirn (55). So ist z.B. die Gesamtmenge bei Alzheimer Patienten nicht erhöht (41).

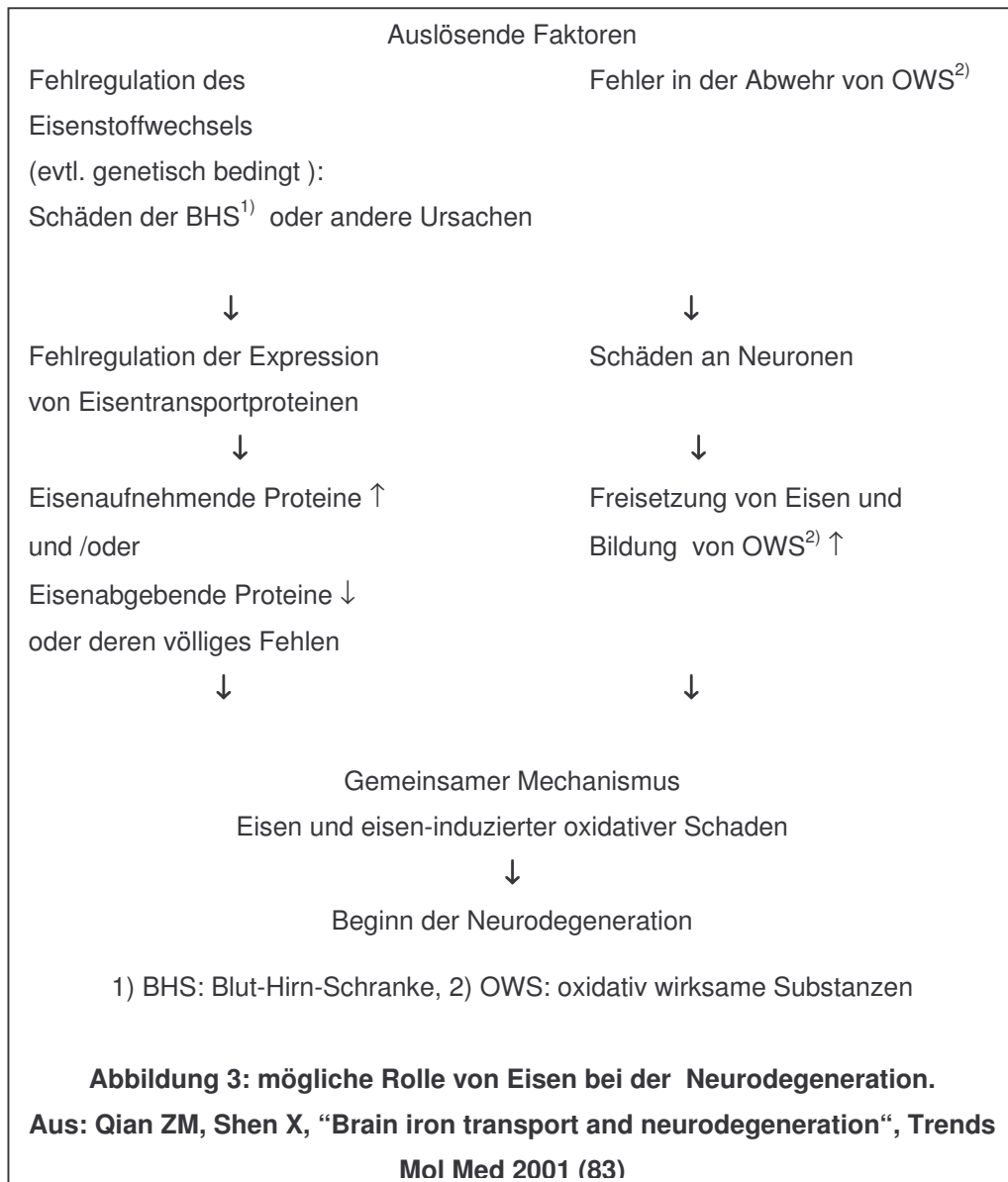
Die genaue Rolle, die Eisen bei der Neurodegeneration spielt, konnte bis jetzt nicht vollständig aufgeklärt werden. Diskutiert werden u.a. eine Fehlregulation der

Eisenaufnahme und -abgabe im Gehirn oder eine Freisetzung von Eisen aus durch eine andere Ursache geschädigten Neuronen (83). Diese Thesen werden im Falle der Chorea Huntington durch Forschungen unterstützt, die gezeigt haben, daß Huntingtin eine wichtige Rolle im Eisenstoffwechsel verschiedener Zellorganellen inne hat (43).

Es ist bekannt, dass die zelluläre Eisenkonzentration in einem sehr engen Rahmen gehalten werden muss, da Eisen nur gering löslich ist und die Eigenschaft hat, freie Radikale zu bilden (33). Geschieht dies nicht, kann ein Übermaß an freiem Eisen den Tod von Zellen verursachen (23).

In beiden Fällen führt die Eisenkonzentration also zu einem oxidativen Stress, besonders durch Sauerstoffradikale, der in weiterem Zelluntergang mündet (siehe Abbildung 3). Weiter unklar bleibt, ob die Ablagerungen die initiale Ursache oder die Folge des Zelltodes sind (54, 83).

Nur für wenige Krankheiten hat man Vorstellungen, wo Eisen in einer langen Kette von Ereignissen steht. Bei der Hallervorden-Spatz-Krankheit haben Zhou et al. 2001 einen Gendefekt in der Panthotenatkinase 2 nachweisen können. Bei der Biosynthese von Coenzym A aus Panthothensäure katalysiert dieses Enzym die Umwandlung von Panthothensäure in 4-Phosphopantethein. In dieser Reaktion wird Cystein verbraucht. Durch den Wegfall dieser Reaktion fällt vermehrt Cystein an, was bereits wesentlich früher in Autopsiestudien in den Basalganglien von Patienten nachgewiesen wurde. Cystein ist ein bekannter Eisen-chelator und dies könnte die regionalen Eisenablagerungen erklären (120). Aus diesen Erkenntnissen erschließt sich der heute gebräuchliche Name Pantothentatkinase-assoziierte Neurodegeneration (NBIA-1).



## 2.3 MRT-Bildgebung bei Chorea Huntington

### 2.3.1 Grundlagen

Das MRT hat seit einiger Zeit das CT als Standardbildgebung bei Chorea Patienten abgelöst. Dies hat verschiedene Gründe: zum einen hat das MRT eine höhere Sensitivität bei der Diagnose einer klinisch manifesten Erkrankung (44). Auch können geringgradige Veränderungen in der Gewebestruktur früher erkannt werden. Die klassischen radiologischen Zeichen der Chorea Huntington wie Atrophie von Putamen, Nucleus caudatus und Kortex können im MRT ebenfalls gut dargestellt werden (siehe Abbildung 4 und Abbildung 5).

Die Atrophie des Nucleus caudatus ist sehr charakteristisch für Chorea Huntington, wenn auch nicht pathognomonisch. Der erste Nachweis gelang 1964 durch Pneumoencephalographien (röntgenologische Darstellung der Ventrikel durch Füllung mit Gas nach Punktion) (9). Es zeigte sich dabei eine Erweiterung der Frontalhörner der Seitenventrikel. Im Regelfall wölbt sich das Kaudatum seitlich in den Ventrikel vor, bei Huntington Patienten ist die Taillierung des Vorderhorns vermindert oder ganz aufgehoben (siehe Abbildung 4 und Abbildung 5). Es hat sich als nützlich herausgestellt, den Volumenverlust zu quantifizieren, da er mit dem klinischen Schweregrad korreliert (Bicaudatum-Index, siehe auch Kapitel 2.1.3 *Diagnose und Differentialdiagnose*) (4, 21, 44). Weiterhin zeigt sich im späteren Verlauf eine diffuse, kortikale Atrophie, die oftmals mit einer Demenz einhergeht (siehe Abbildung 4) (95). Auch Kleinhirn und Hirnstamm sind im weiteren Verlauf betroffen (103).

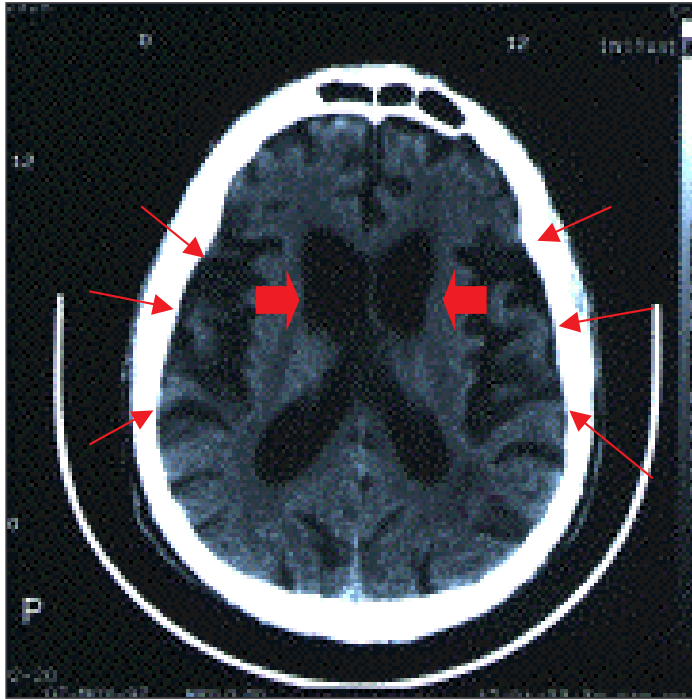


Abbildung 4: Schädel-CT einer Patientin mit Chorea Huntington, auf dem die erweiterten Frontalhörner (große Pfeile) sowie die corticale Atrophie (dünne Pfeile) zu sehen sind (aus: Huff JS. Huntington's chorea. [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com). 2005)

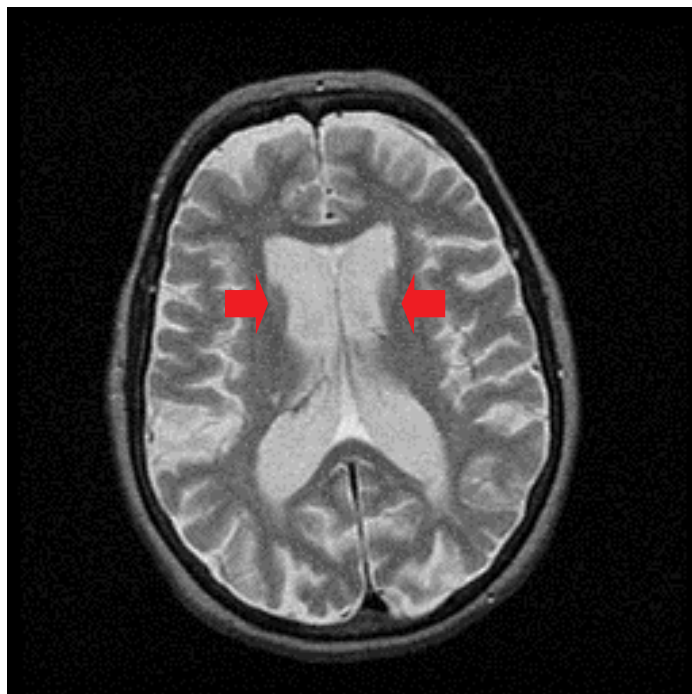


Abbildung 5: T 2 - MRT – Aufnahme eines Patienten mit Chorea Huntington, auch hier sieht man die erweiterten Frontalhörner (große Pfeile) (aus: Huff JS. Huntington's chorea. [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com). 2005)

### 2.3.2 Der Nachweis von Eisenablagerungen im MRT

Zu den Merkmalen der Huntington'schen Krankheit gehören Signalveränderungen in den Basalganglien. Eisenablagerungen sind teilweise für diese Veränderungen verantwortlich (11, 45, 76). Sie sollen aber in diesem separaten Teil besprochen werden, da Eisenablagerungen in dieser Arbeit den Hauptstellenwert haben. Deshalb wird zu Beginn in allgemeiner Form auf den Nachweis von Eisen im Gehirn durch die Kernspintomographie eingegangen. Mehr zur Technik eines MRT findet sich in Kapitel 3.2 *Technik des MRT*.

Das MR-Signal entsteht durch freie Protonen im Gewebe, die je nach Region in unterschiedlicher Dichte vorhanden sind. Dadurch entstehen unterschiedliche longitudinale (T1) und transverse Relaxationszeiten (T2) (113). Diese T1- und T2-Zeiten können durch magnetische Ionen verändert werden und als Folge ändert sich auch das MR-Bild. Aber nicht alle magnetischen Ionen, die man im Gehirn finden kann, beeinflussen das MR-Bild (65). Natrium, Kalium, Kalzium, Magnesium und Zink haben keinen Einfluss. Eisen, Mangan und Kupfer haben dagegen einen Einfluss.

Ob und wie nun ein Ion die Relaxationszeiten der Protonen entscheidend abändern kann, hängt ab

1. von seiner Konzentration und
2. von den chemischen Eigenschaften der Umgebung, in der sich das Ion befindet (65).

Erst ab einer bestimmten Konzentration hat Eisen einen Einfluss auf die Relaxationszeit. Außer Hämoglobin haben nur Ferritin und Hämosiderin eine ausreichend hohe Konzentration an Eisen (93). Die physiologischen Konzentrationen von Mangan und Kupfer reichen dagegen nicht aus.

Von den chemischen Eigenschaften der Umgebung hängt ab, ob vornehmlich T1 oder T2 und in welcher Form sie beeinflusst werden. Magnetische Teilchen mit nur minimalem Kontakt zu Wasser erzeugen hypointense Bereiche in T2 – gewichteten Bildern. Dies trifft hauptsächlich auf Eisen in Ferritin und Hämosiderin zu. Wenn magnetische Teilchen aber in Lösung gehen, dann erzeugen sie hyperintense Bereiche in T1-gewichteten Bildern, aber nicht jeder T2-hypointense Bereiche enthält zwangsläufig Eisen (19, 93, 113).

Es ist aber schwierig und umstritten, von einem T2-Wert die Menge an Eisen ausrechnen zu wollen (6, 93).

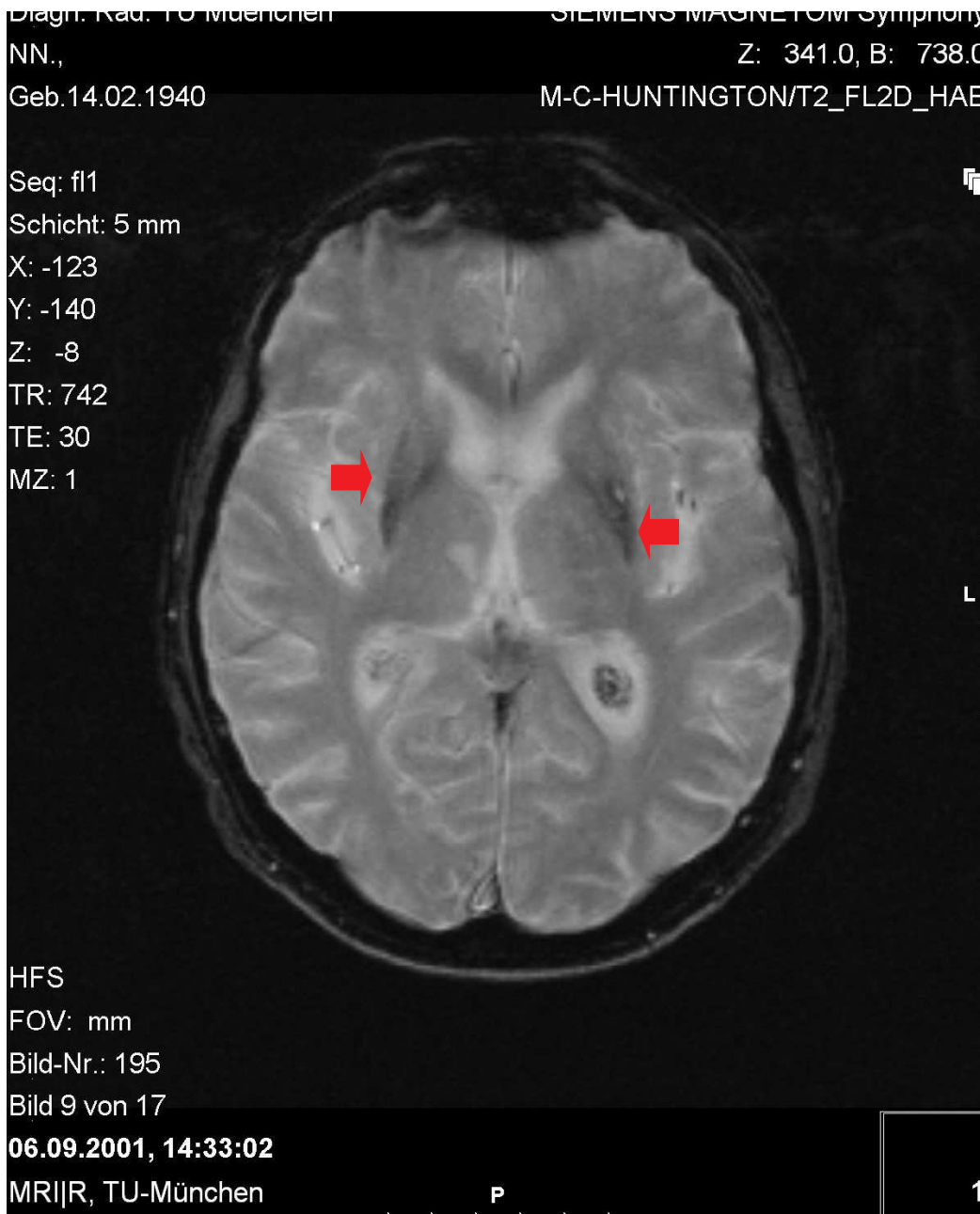


Für Chorea Huntington sind sowohl hyperintense als auch hypointense Signalveränderungen bei T2 / T2\* gewichteten Bildern beschrieben (11, 19, 45, 76). Der Neuronenuntergang führt zu Gliose und Verlust von Myelin und verursacht hyperintense Signalveränderungen. Die hypointensen Bereiche dagegen werden als Eisenablagerungen interpretiert .

Durch Obduktionsstudien konnte gezeigt werden, dass es bei Huntington-Patienten zu überdurchschnittlichen Ablagerungen von Eisen in Putamen und Nucleus caudatus kommt (28, 55). Verschiedene Anstrengungen wurden unternommen, um diese Ablagerungen auch am lebenden Patienten nachzuweisen. Bereits 1986, kurz nach Einführung der MR-Technologie, fiel bei MR-Untersuchungen von gesunden Kontrollpersonen auf, dass die aus Obduktionen bekannten physiologischen Eisenablagerungen eng mit bestimmten MR-Kontrasten korrelierten (29).

Verschiedene MR-Sequenzen wurden verwandt, um Eisenablagerungen nachzuweisen. Neben konventionellen T2-Sequenzen wurde mit sogenannten Spin-Echo- und Gradienten-Echo-Sequenzen gearbeitet (19, 74, 94, 111). Bei der von G. Bartzokis und Kollegen 1993 eingeführten „Field dependent Transverse Relaxation Rate“ (FDRI) wurden zwei MR-Geräte mit unterschiedlicher Feldstärke (0,5 und 1,5 Tesla) verwandt, so dass man hier eher von einer Methode als einer Sequenz sprechen sollte (6).

Für die von uns verwendete Gradienten-Echo Sequenz konnte gezeigt werden, dass sie Eisenablagerungen in der grauen Hirnsubstanz nachweist (74). Sie stellte außerdem zum Zeitpunkt der Untersuchung den besten Kompromiss zwischen Bildkontrast, Zeitaufwand und technischem Aufwand da (siehe Abbildung 6).



**Abbildung 6: Axiales MR (GRE Sequenz) des Striatum eines 61 Jahre alten Patienten der Studiengruppe. Signalauslöschung infolge Eisenablagerung im Putamen beidseits (rote Pfeile) (Institut für Röntgendiagnostik, Klinikum Rechts der Isar, München)**

## 3. Patienten und Methode

### 3.1 Studiendesign

In die Studie wurden nur Patienten aufgenommen, die sich alle einer MRT-Untersuchung unterzogen haben, bei denen u.a. eine T2-GRE-Sequenz gefahren wurde. Alle Patienten wurden mit Hilfe eines hochauflösenden MRT untersucht (1,5 Tesla Gerät der Firma Siemens; 1mm axiale Schnitte). Diese Bilder wurden dann durch zwei Fachärzte für Neuroradiologie (Prof. H. v. Einsiedl und Dr. Stimmer) unabhängig voneinander und ohne Kenntnisse des radiologischen Vorbefundes ausgewertet. Die Auswertung erfolgte standardisiert anhand eines vorher entworfenen Bewertungsbogen (siehe Kapitel 8. *Anlage*). Es wurden die Intensität des Signals des Putamens und Nucleus caudatus an sich sowie dessen Verteilung beurteilt. Die Form der Signals wurde nur im Rahmen des Interratervergleiches auswertet. Ein Zusammenhang mit klinischen Daten war unwahrscheinlich. Bei der Beurteilung des Signales des Nucleus caudatus wird routinemäßig nicht nur der Nucleus caudatus alleine beurteilt, sondern eher im Vergleich mit Thalamus und Pallidum. Der Nucleus ruber wurde aus einem ähnlichen Grund in die Beurteilung mit einbezogen. Er ist immer reich an Eisen (101) und eignet sich damit gut zum Vergleich mit möglichen Eisenablagerungen in anderen Regionen. Die Auswertung des Signals von Putamen und Nucleus caudatus wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit in ein Maß der Eisenablagerung umgewandelt. Dabei galt folgendes für beide Regionen folgendes: hyperintens = keine Eisenablagerungen; isointens = leichte Eisenablagerungen; hypointens = mittlere Eisenablagerungen; stark hypointens = starke Eisenablagerungen (32).

Zur Einschätzung der Subjektivität des Ratings wurden alle Patienten aufgenommen, bei denen die Diagnose Chorea Huntington molekulargenetisch gesichert oder aber klinisch und vor allem familienanamnestisch sehr wahrscheinlich ist, die aber aus verschiedenen Gründen nicht getestet wurden. Patienten mit einem negativem Gen-Test wurden ausgeschlossen, irrespektive der klinischen Befunde.

Zur Fragestellung, ob es Korrelationen zwischen den Eisenablagerungen und klinischen Daten gibt, erfolgte eine retrospektive Analyse an Hand von Daten, die

in der Huntington-Ambulanz der Neurologischen Klinik des Klinikum Rechts der Isar München erhoben wurden. Hierzu wurden nur die Daten derjenigen Patienten herangezogen, für die ein positiver Gentest vorlag.

### **3.2 Technik des MRT**

Die Magnetresonanztomographie oder Kernspintomographie ist ein bildgebendes Verfahren, bei dem computergestützt Schichtaufnahmen vom Patienten angefertigt werden.

Das MRT beruht auf folgendem Prinzip: Atomkerne mit ungerader Protonen- und / oder Neutronenzahl haben einen Eigendrehimpuls in Form eines Kreisels. Dieser wird auch Kernspin genannt. Mit den Protonen rotiert auch die elektrische Ladung und erzeugt so ein Magnetfeld. Unter normalen Umständen sind die Kernspins nicht ausgerichtet. Legt man von außen ein Magnetfeld an, so richten sich die Protonen entlang dieses Magnetfeldes entweder parallel oder antiparallel aus. Durch den Einsatz von Radiowellen kann die Ausrichtung des Kernspins verändert werden. Die Longitudinalmagnetisierung nimmt ab, die Transversalmagnetisierung nimmt zu. Sobald die Radiowellen wegfallen, kehren die Kernspins in ihre vorherige Lage zurück (Kernrelaxation). Die Longitudinalmagnetisierung nimmt wieder zu, die Transversalmagnetisierung nimmt wieder ab. Die dabei entstehenden elektromagnetischen Wellen treten aus dem Körper aus und können gemessen werden

Die Geschwindigkeit der Kernrelaxation wird durch zwei Relaxationszeiten beschrieben. Dies sind die T1 – Zeit und die T2 – Zeit. Die T1- Relaxationszeit misst die Geschwindigkeit der Entmagnetisierung in Longitudinalrichtung und beträgt 300 – 2000ms. Die T2 - Relaxationszeit misst die Geschwindigkeit der Entmagnetisierung in Transversalrichtung und beträgt 30 – 150ms.

Um bestimmte Bilder zu erzeugen, wird der Radiowellenimpuls wiederholt. Die Zeit zwischen zwei Impulsen nennt man Repetitionszeit oder TR ("time to repeat"). Echozeit oder TE ("time to echo") nennt man die Zeit, die zwischen dem ersten Impuls und dem ersten Echo vergeht.

Grundsätzlich unterscheidet man T1-, T2- und protonendichte Bilder:

- *T1 gewichtete Bilder*: kurze Echozeit, kurze Repetitionszeit; Fett und Knochenmark erscheinen hell (hyperintens); Leber, Milz, Darm, Liquor und Wasser erscheinen dunkel (hypointens).
- *T2 gewichtete Bilder*: längere Echozeit, längere Repetitionszeit; Wasser und Liquor erscheinen hell, Fett erscheint dunkel.
- *protonendichte Bilder*: kurze Echozeit, lange Repetitionszeit; Fett erscheint hell und Liquor dunkel.

Durch verschiedene Aufnahmepositionen können 2- oder 3-dimensionale Bilder einer Schicht errechnet werden. Im Gegensatz zur Computertomographie sind auch frontale und sagittale Schnitte möglich. Weitere Vorteile dieser Methode sind die sehr hohe Auflösung, was die Darstellung kleiner, anatomischer Strukturen ermöglicht. Durch die unterschiedliche Wichtung von kontrastbestimmenden physikalischen Faktoren sind die Bildkontraste beeinflussbar und man kann Rückschlüsse auf die Morphologie ziehen, z.B. ist die Abgrenzung von Wasser und Fett möglich. Die Magnetresonanztomographie kann also Unterschiede in Geweben ähnlicher Dichte aufdecken (42, 113).

In der Neurologie wird das MRT bei einer Vielzahl von Krankheiten und Fragestellungen eingesetzt, z.B. bei Entwicklungsstörungen von Hirn und Rückenmark, Gefäßerkrankungen wie Schlaganfällen, Raumforderungen, Entzündungen und degenerativen Erkrankungen (109).

### 3.3 Tests und Parameter

#### 1. Alter

Dieser Wert bezieht sich auf das Alter zum Zeitpunkt der MRT-Aufnahme

#### 2. Geschlecht

#### 3. Größe CAG-repeat

Dazu siehe Kapitel 2.1.2

#### 4. Vererbung paternal oder maternal

Dazu siehe Kapitel 2.1.2

#### 5. Klinischer Status

Dieser Wert gibt an, ob der Patient zum Zeitpunkt der MR-Aufnahme

- a ) eine asymptomatische Risikoperson war
- b ) ein asymptomatischer Genträger war
- c ) ein Genträger mit entsprechender Klinik war.

## **6. Anfangssymptome**

Dazu siehe Kapitel 2.1.1

## **7. Krankheitsdauer**

Dieser Wert bezieht sich auf die Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der MR-Aufnahme

## **8. Clinical global impression (CGI)**

Der Untersucher soll seinen gesamten Erfahrungsschatz an dieser Art von Kranken in Betracht ziehen und angeben, wie hoch er den jetzigen Grad der Erkrankung des Patienten einschätzt. Die Werte werden wie folgt verteilt: 0= nicht beurteilbar, 1=überhaupt nicht krank, 2= Grenzfall, 3= leicht krank, 4= mäßig krank, 5= deutlich krank, 6= schwer krank, 7= extrem schwer krank.

## **9. Huntington's Disease Rating Scale (HDRS)**

Diese Skala dient dazu, den Schweregrad einer Chorea Huntington einzuschätzen. Sie ist unterteilt in einen Teil für Augenbewegungen, motorische Fähigkeiten, Parkinsonismus und Bradykinesie. Maximale Punktzahl ist 141. Ein Testbogen kann eingesehen werden unter:

<http://huntingtondisease.tripod.com/activityofdailyliving/id9.html>

## **10. Skala unwillkürlicher Bewegungen (SKAUB)**

Diese Skala bewertet das Ausmaß und die Stärke von abnormen bzw. unwillkürlichen Bewegungen (59, 62). Minimale Punktzahl ist 0, maximale Punktzahl ist 42. Ein Testbogen kann eingesehen werden unter:

[http://www.neuro.med.tu-muenchen.de/de/\\_neurologen/\\_fachinformationen/d\\_skaub.shtml](http://www.neuro.med.tu-muenchen.de/de/_neurologen/_fachinformationen/d_skaub.shtml)

## **11. Activities of daily living (ADL)**

Mit diesem Test kann eingeschätzt werden, in wie weit eine Person den Aktivitäten des täglichen Lebens gewachsen ist. Dazu gehören die Körperpflege wie Duschen, das Anziehen, der Toilettengang, der Einkauf, das Säubern der Wohnung oder die soziale Kommunikation (18, 51). Minimale Punktzahl ist 0, maximale Punktzahl ist 51. Ein Testbogen kann eingesehen werden unter:

<http://www.fpnotebook.com/GER2.htm>

## **12. CERAD-Testbatterie**

Die CERAD-Testbatterie hat sich zum Standard für die schnelle, aber differenzierte Erfassung kognitiver Defizite entwickelt (90). Entworfen wurde sie 1986 von einem amerikanischen Forschungsverbund, dem „Consortium to

Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)" (67). Sie enthält sieben Einzeltests, um die Bereiche Orientierung, Sprache, konstruktive Praxis und Gedächtnis zu testen. Dies sind im einzelnen (Mittelwerte bei gesunden Kontrollpersonen aus Satzger et. al 2001 (90))

1. verbale Flüssigkeit: Messung von Störungen der Sprachproduktion und Untersuchung des semantischen Gedächtnises und der Sprache. Die Patienten werden gebeten, innerhalb einer Minute so viele Tiere aufzuzählen, wie ihnen einfallen. Für jedes Tier wird ein Punkt vergeben. (Mittelwert bei gesunden Kontrollpersonen: 22 +/- 4,8)
2. Modified Boston Naming Test (50): Untersucht die sprachliche Fähigkeit, Objekte, die als Strichzeichnung vorliegen, zu benennen (Erfassung der basalen Benennensleistung; Mittelwert bei gesunden Kontrollpersonen: 14,7 +/- 0,5)
3. Mini-Mental State Examination (MMSE) (34): Maß für die Schwere einer Demenz (Mittelwert bei gesunden Kontrollpersonen: 29 +/- 1,0; bei Werten <19 mittlere Demenz, bei Werten < 11 schwere Demenz)
4. Lernen einer Wortliste von 10 Wörtern in 3 Durchgängen. Dadurch kann die Fähigkeit untersucht werden, neu gelernte Informationen zu erinnern (Mittelwert bei gesunden Kontrollpersonen: 1. Durchgang: 5,9 +/- 1,4; 2. Durchgang: 7,6 +/- 1,4; 3. Durchgang: 8,9 +/- 1,2)
5. Konstruktive Praxis (86): einfaches Praxismaß, bei dem vier geometrische Figuren nachgezeichnet werden müssen (Mittelwert bei gesunden Kontrollpersonen: 10,8 +/- 0,6)
6. freies Abrufen der gelernten Wörter aus dem Gedächtnis (Mittelwert bei gesunden Kontrollpersonen: 7,8 +/- 1,7)
7. Wiedererkennen der Wörter in einer größeren Menge. Um den Zufall Rechnung zu tragen, wird von der Anzahl der richtigen Antworten 10 abgezogen (Mittelwert bei gesunden Kontrollpersonen: 9,4 +/- 1,0)

### 13. Bicaudatum-Index

Der Bicaudatum-Index ist ein Maß für die Atrophie des Nucleus caudatus (4). Siehe auch Kapitel 2.1.3 und Kapitel 2.3.1.

### 3.4 Statistik

Zum Erstellen statischer Analysen wurde das Statistik-Programm SPSS, Version 11.5 und 12.0 (deutschsprachig) benutzt.

#### 3.4.1 Statistik zur Analyse auf Subjektivität des Ratings

Neben dem Erstellen von Häufigkeitstabellen sollte besonders die Frage beantwortet werden, in wie weit die Aussagen der Neuroradiologen übereinstimmen. Ein Maß für die Übereinstimmung zwischen zwei Beobachtern ist das von Jacob Cohen eingeführte *Kappa* (20). Dieses Maß wurde verwendet, da es problematisch ist, nur den Anteil übereinstimmender Urteile zu berechnen. Selbst wenn die Urteile der Beobachter nichts mit der Sache an sich zu tun haben, werden sie gelegentlich per Zufall übereinstimmen. Deshalb berechnet *Kappa* den Anteil an Übereinstimmungen, der über die rein zufällig zu erwartenden Übereinstimmungen hinaus geht. Der aus der Berechnung entstehende Wert ist wie folgt einzuordnen:

Kappa = 0	keine Übereinstimmung
$0.4 < \text{Kappa} < 0.5$	mittlere Übereinstimmung
$0.5 < \text{Kappa} < 0.6$	gute Übereinstimmung (zu erwarten bei Resultaten zweier Kliniker, die eine gleiche Diagnose zu stellen haben)
$0.6 < \text{Kappa} < 0.8$	sehr gute Übereinstimmung
Kappa = 1	perfekte Übereinstimmung

Das Maß *Kappa* hat jedoch enge methodische Grenzen. So wird u.a immer eine symmetrische 2-Wege Tabelle benötigt. Wird aber ein Wert nur von einem der beiden Rater verwandt, hat die Tabelle für den einen Rater mehr Unterpunkte als für den anderen und somit ist sie nicht mehr symmetrisch. Um dies zu umgehen und trotzdem prüfen zu können, ob die Übereinstimmung überzufällig ist, wurden zwei Wege beschritten:



1. Bei ein oder zwei Werten , die die Berechnung von *Kappa* unmöglich machen, dann wurden diese Fälle aus der Berechnung ausgeschlossen. Die prozentuale Übereinstimmung steigt dabei nur leicht um wenige Prozentpunkte an (16).
2. Bei drei oder mehr Werten wurde als Alternative das 95%-Konfidenzintervall berechnet (16).

### 3.4.2 Statistik zur Analyse der klinischen Daten

#### **Lagemaße:**

Lagemaße sind Maßzahlen zur Charakterisierung des Durchschnittswertes empirisch gewonnener Daten von quantitativen Merkmalen. Die am häufigsten benutzten Kennzahlen sind der arithmetische Mittelwert, der Median und der Modalwert.

#### **Median:**

Der Median eines quantitativen Merkmals ist der Wert des mittleren Elements bei ungeradem Stichprobenumfang bzw. das arithmetische Mittel der beiden mittleren Elemente bei geradem Stichprobenumfang, wenn die Daten der Größe nach geordnet sind.

#### **Arithmetischer Mittelwert:**

Der arithmetische Mittelwert eines quantitativen Merkmals ist die Summe aller Daten dividiert durch den Stichprobenumfang  $n$ .

#### **Streuungsmaße:**

Streuungsmaße sind Maßzahlen zur Charakterisierung der Variabilität empirisch gewonnener Daten von quantitativen Merkmalen . Die am häufigsten benutzten Maßzahlen sind die Varianz , die Standardabweichung , die Spannweite und der Interquartilsabstand.

#### **Varianz:**

Die Varianz  $\sigma^2$  einer Zufallsvariablen  $X$  ist gleich dem Erwartungswert ihrer quadratischen Abweichung vom Erwartungswert  $\mu$ :  $\sigma^2 = E ( X - \mu )^2$ . Die Varianz  $\sigma^2$  bei empirischen Daten von quantitativen Merkmalen ist die mittlere quadratische Abweichung der Einzelwerte vom Mittelwert und beträgt

$$\sigma^2 = \sum (x_i - \bar{x})^2 / (n-1).$$

**Standardabweichung:**

Quadratwurzel aus der Varianz .

**Standardfehler des Mittelwertes:**

Standardabweichung dividiert durch die Quadratwurzel des Stichprobenumfangs

**Mann-Whitney-Wilcoxon-Test:**

Wird auch Mann-Whitney-U-Test genannt und ist ein nichtparametrischer Test zum Vergleich zweier unverbundener Stichproben quantitativer Merkmale. Die Prüfgröße des Tests wird aus den Rangzahlen der Stichproben berechnet. Der analoge parametrische Test ist der t-Test für unverbundene Stichproben. Der Kruskal-Wallis-Test ist die Verallgemeinerung und Erweiterung des Mann-Whitney-Wilcoxon Tests.

Nichtparametrisch oder parameterfrei heißen alle statistischen Tests, die nicht an die Voraussetzung einer bestimmten Verteilung mit entsprechenden Parametern gebunden sind. Von einigen Ausnahmen abgesehen beziehen sich diese Verfahren auf die Rangzahlen.

Zwei Stichproben heißen verbunden , wenn es zu jedem Datum aus der einen Stichprobe genau ein Datum aus der anderen Stichprobe gibt, mit dem es inhaltlich ein Paar bildet.

Ein Merkmal heißt quantitativ, wenn es sich durch Messen, Wägen oder Zählen zahlenmäßig erfassen läßt ( im Gegensatz zu qualitativ). Quantitative Merkmale werden noch in diskrete (z.B. Kinderzahl) und stetige Merkmale (z.B. Gewicht) unterteilt.

Rangzahlen erhält man, wenn man n Daten sortiert, die zu einem quantitativen Merkmal erhoben wurden, der Größe nach und vergibt aufsteigend an die sortierte Datenreihe die natürlichen Zahlen von 1 bis n, so erhält man für jedes Datum eine zugehörige Rangzahl.

**Chi-Quadrat-Test:**

Der Chi-Quadrat-Test ist ein statistischer Test zur Prüfung der Unabhängigkeit zweier qualitativer Merkmale, die z.B. in einer Kontingenztafel dargestellt sind.

Zwei Ereignisse A und B sind voneinander unabhängig, wenn die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten irgendeines dieser Ereignisse nicht vom Eintreten des anderen Ereignisses abhängt. Daraus ergibt sich, daß die Wahrscheinlichkeit  $P(AB)$  dafür, daß beide Ereignisse zusammen auftreten, gleich

dem Produkt der Wahrscheinlichkeiten für die Einzelereignisse ist:  $P(AB) = P(A) \cdot P(B)$ .

Unter einer Kontingenztafel versteht man die tabellarische Darstellung der gemeinsamen Häufigkeitsverteilung von zwei oder mehr qualitativen Merkmalen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Auswertung auf Interrater-Reabilität

#### 4.1.1 Intensitätsvergleich zwischen Putamen und Pallidum

Um die Übereinstimmung zwischen beiden Ratern zu testen, wurde eine Kreuztabelle (Tabelle 1) erstellt, die die Übereinstimmung der einzelnen Variablen in Prozenten und absoluten Zahlen darstellt. Weiterhin wurde als Maß der Übereinstimmung *Kappa* errechnet (Tabelle 2), dabei ergab sich ein Wert von 0,626, die näherungsweise Signifikanz war  $< 0,05$ . Um *Kappa* errechnen zu können, musste Fall 38 ausgeschlossen, da er als einziger die Variable „stark hypointens“ enthält.

**Tabelle 1: Kreuztabelle zum Intensitätsvergleich Putamen - Pallidum**

			Rater 1: Vergleich Signal Putamen mit Pallidum			Gesamt
			Hyperintens	Isointens	hypointens	
Rater 2: Vergleich Signal Putamen mit Pallidum	Hyperintens	Anzahl	<b>25</b>	0	0	25
		% der	<b>59,5%</b>	,0	,0	59,5%
	Isointens	Anzahl	5	<b>7</b>	3	15
		% der	11,9%	<b>16,7%</b>	7,1%	35,7%
hypointens	Anzahl	0	0	<b>2</b>	2	
	% der	,0	,0	<b>4,8%</b>	4,8%	
Gesamt	Anzahl	30	7	5	<b>34</b>	
	% der	71,4%	16,7%	11,9%	<b>81,0%</b>	

**Tabelle 2: Symmetrische Maße zum Intensitätsvergleich Putamen - Pallidum**

		Wert	Asymptotischer Standardfehler <sup>a</sup>	Näherungsweise T <sup>b</sup>	Näherungsweise Signifikanz
<b>Maß der Übereinstimmung</b>	<b>Kappa</b>	<b>0,626</b>	,104	5,490	,000
Anzahl der gültigen Fälle		42			

a. Die Null-Hypothese wird nicht angenommen.

b. Unter Annahme der Null-Hypothese wird der asymptotische Standardfehler verwendet.

### 4.1.2 Intensitätsvergleich zwischen Putamen und Nucleus ruber

Um die Übereinstimmung zwischen beiden Ratern zu testen, wurde eine Kreuztabelle (Tabelle 3) erstellt, die die Übereinstimmung der einzelnen Variablen in Prozenten und absoluten Zahlen darstellt. Weiterhin wurde als Maß der Übereinstimmung *Kappa* errechnet (Tabelle 4), dabei ergab sich ein Wert von 0,410, die näherungsweise Signifikanz war  $< 0,05$ .

**Tabelle 3: Kreuztabelle zum Intensitätsvergleich Putamen - Nucleus ruber**

			Rater 1: Vergleich Signal Putamen Nucl. ruber			Gesamt
			Hyperintens	Isintens	hypointens	
Rater 2: Vergleich Signal Putamen mit Nucl. ruber	Hyperintens	Anzahl	<b>15</b>	4	1	20
		% der	<b>36,6%</b>	9,8%	2,4%	48,8%
	Isintens	Anzahl	4	<b>5</b>	3	12
		% der	9,8%	<b>12,2%</b>	7,3%	29,3%
	hypointens	Anzahl	3	0	<b>6</b>	9
		% der	7,3%	,0%	<b>14,6%</b>	22,0%
Gesamt		Anzahl	22	9	10	<b>26</b>
		% der	53,7%	22,0%	24,4%	<b>63,4%</b>

**Tabelle 4: Symmetrische Maße zum Intensitätsvergleich Putamen - Nucleus ruber**

		Wert	Asymptoti- scher Standardf- ehler <sup>a</sup>	Näherung- swaises T <sup>b</sup>	Näherung swaise Signifikanz
<b>Maß der Übereinstimmung</b>	<b>Kappa</b>	<b>0,410</b>	,119	3,666	,000
Anzahl der gültigen Fälle		41			

a. Die Null-Hyphothese wird nicht angenommen.

b. Unter Annahme der Null-Hyphothese wird der asymptotische Standardfehler verwendet.

### 4.1.3 Form des Putamensignals

Alle Fälle ohne Signal wurden nicht in die Berechnungen eingeschlossen. Um die Übereinstimmung zwischen beiden Ratern zu testen, wurde eine Kreuztabelle (Tabelle 5) erstellt, die die Übereinstimmung der einzelnen Variablen in Prozenten und absoluten Zahlen darstellt. Weiterhin wurde als Maß der Übereinstimmung *Kappa* errechnet (Tabelle 6), dabei ergab sich ein Wert von 0,694, die näherungsweise Signifikanz war  $< 0,05$ .

**Tabelle 5: Kreuztabelle zur Form des Putamensignals**

			Rater 1: Signal des Putamens		Gesamt
			schlitzförmiges Signal	nicht schlitzförmiges Signal	
Rater 2: Signal des Putamens	schlitzförmiges Signal	Anzahl % der	5 20,0%	3 12,0%	8 32,0%
	nicht schlitzförmiges Signal	Anzahl % der	0 0,0%	17 68,0%	17 68,0%
Gesamt		Anzahl % der	5 20,0%	20 80,0%	22 88,0%

**Tabelle 6: Symmetrische Maße zur Form des Putamensignals**

		Wert	Asymptotischer Standardfehler <sup>a</sup>	Näherungsweise T <sup>b</sup>	Näherungsweise Signifikanz
<b>Maß der Übereinstimmung</b>	<b>Kappa</b>	<b>0,694</b>	,15	3,64	,000
Anzahl der gültigen Fälle		25			

a. Die Null-Hypothese wird nicht angenommen.

b. Unter Annahme der Null-Hypothese wird der asymptotische Standardfehler verwendet.

#### 4.1.4 Lokalisation des Putamensignales

Alle Fälle ohne Signal wurden nicht in die Berechnungen eingeschlossen. Um die Übereinstimmung zwischen beiden Ratern zu testen, wurde eine Kreuztabelle (Tabelle 7) erstellt, die die Übereinstimmung der einzelnen Variablen in Prozenten und absoluten Zahlen. *Kappa* konnte nicht errechnet werden, da eine Variable in der 2-Wege-Tabelle, aus denen die Zusammenhangsmaße berechnet werden, eine Konstante ist.

Tabelle 7: Kreuztabelle zur Lokalisation des Putamensignales

			Rater 1: Lokalisation des Signal im Putamen	
			dorsal	Gesamt
Rater 2: Lokalisation des Signals im Putamen	dorsal	Anzahl % der	<b>20</b> <b>80,0%</b>	20 80,0%
	global	Anzahl % der	5 20,0%	5 20,0%
Gesamt		Anzahl % der	25 100,0%	<b>20</b> <b>80,0%</b>

#### 4.1.4 Ausmaß der Eisenablagerungen im Putamen

Um die Übereinstimmung zwischen beiden Ratern zu testen, wurde eine Kreuztabelle (Tabelle 8) erstellt, die die Übereinstimmung der einzelnen Variablen in Prozenten und absoluten Zahlen darstellt. Weiterhin wurde als Maß der Übereinstimmung *Kappa* errechnet (Tabelle 9), dabei ergab sich ein Wert von 0,882, die näherungsweise Signifikanz war  $< 0,05$ .

Tabelle 8: Kreuztabelle zum Ausmaß der Eisenablagerungen im Putamen

			Rater 1: Ausmass Eisenablagerungen im Putamen			
			keine Eisenabla- gerungen	geringe bis mittlere Eisenablag- erungen	starke Eisenabla- gerungen	Gesamt
Rater 2: Ausmass Eisenablagerungen im Putamen	keine Eisenablagerungen	Anzahl % der	<b>18</b> <b>41,9%</b>	0 ,0%	0 ,0%	18 41,9%
	geringe bis mittlere Eisenablagerungen	Anzahl % der	0 ,0%	<b>19</b> <b>44,2%</b>	3 7,0%	22 51,2%
	starke Eisenablagerungen	Anzahl % der	0 ,0	0 ,0	<b>3</b> <b>7,0%</b>	3 7,0%
Gesamt		Anzahl % der	18 41,9%	19 44,2%	6 14,0%	<b>40</b> <b>93,1%</b>

**Tabelle 9: Symmetrische Maße zum Ausmaß der Eisenablagerungen im Putamen**

	Wert	Asymptotischer Standardfehler <sup>a</sup>	Näherungsweise T <sup>b</sup>	Näherungsweise Signifikanz
<b>Maß der Übereinstimmung Kappa</b>	<b>0,882</b>	,064	7,331	,000
Anzahl der gültigen Fälle	43			

a. Die Null-Hypothese wird nicht angenommen.

b. Unter Annahme der Null-Hypothese wird der asymptotische Standardfehler verwendet.

#### 4.1.5 Intensitätsvergleich zwischen Nucleus caudatus und Pallidum

Um die Übereinstimmung zwischen beiden Ratern zu testen, wurde eine Kreuztabelle (s. Tabelle 10) erstellt, die die Übereinstimmung der einzelnen Variablen in Prozenten und absoluten Zahlen darstellt. Weiterhin wurde als Maß der Übereinstimmung *Kappa* errechnet (s. Tabelle 11), dabei ergab sich ein Wert von 0,540, die näherungsweise Signifikanz war  $< 0,05$ . Um *Kappa* errechnen zu können, musste Fall 27 ausgeschlossen, da er als einziger die Variable „nicht beurteilbar“ enthält.

**Tabelle 10: Kreuztabelle zum Intensitätsvergleich Nucleus caudatus - Pallidum**

			Rater 1: Vergleich Signal Nucl. caudatus mit Pallidum		Gesamt
			Hyperintens	Isointens	
Rater 2: Vergleich Signal Nucl. caudatus mit Pallidum	Hyperintens	Anzahl	<b>37</b>	0	37
		% der	<b>88,1%</b>	,0%	88,1%
	Isointens	Anzahl	3	<b>2</b>	5
		% der	7,1%	<b>4,8%</b>	11,9%
Gesamt	Anzahl		40	2	<b>39</b>
	% der		95,2%	4,8%	<b>92,9%</b>



**Tabelle 11: Symmetrische Maße zum Intensitätsvergleich Nucleus caudatus - Pallidum**

	Wert	Asymptotischer Standardfehler <sup>a</sup>	Näherungsweise T <sup>b</sup>	Näherungsweise Signifikanz
<b>Maß der Übereinstimmung</b> <b>Kappa</b>	<b>0,540</b>	,227	3,942	,000
Anzahl der gültigen Fälle	42			

a. Die Null-Hypothese wird nicht angenommen.

b. Unter Annahme der Null-Hypothese wird der asymptotische Standardfehler verwendet.

#### 4.1.6 Intensitätsvergleich zwischen Nucleus caudatus und Thalamus

Um die Übereinstimmung zwischen beiden Ratern zu testen, wurde eine Kreuztabelle (Tabelle 12) erstellt, die die Übereinstimmung der einzelnen Variablen in Prozenten und absoluten Zahlen darstellt. Weiterhin wurde als Maß der Übereinstimmung *Kappa* errechnet (Tabelle 13), dabei ergab sich ein Wert von 0,876, die näherungsweise Signifikanz war  $< 0,05$ . Um *Kappa* errechnen zu können, mussten die Fälle 27 und 30 ausgeschlossen, da sie als einzige die Variable „nicht beurteilbar“ enthalten.

**Tabelle 12: Kreuztabelle zum Intensitätsvergleich Nucleus caudatus - Thalamus**

			Rater 1: Vergleich Signal Nucl. caudatus mit Thalamus		Gesamt
			Isintens	hypointens	
Rater 2: Vergleich Signal Nucl. caudatus mit Thalamus	Isintens	Anzahl	<b>29</b>	1	30
		% der	<b>70,7%</b>	2,4%	73,2%
	hypointens	Anzahl	1	<b>10</b>	11
		% der	2,4%	<b>24,4%</b>	26,8%
Gesamt		Anzahl	30	11	<b>39</b>
		% der	73,2%	26,8%	<b>95,1%</b>

**Tabelle 13: Symmetrische Maße zum Intensitätsvergleich Nucleus caudatus - Thalamus**

	Wert	Asymptotischer Standardfehler <sup>a</sup>	Näherungsweise T <sup>b</sup>	Näherungsweise Signifikanz
<b>Maß der Übereinstimmung</b>	<b>0,876</b>	,086	5,608	,000
Anzahl der gültigen Fälle	41			

a. Die Null-Hypothese wird nicht angenommen.

b. Unter Annahme der Null-Hypothese wird der asymptotische Standardfehler verwendet.

#### 4.1.7 Intensitätsvergleich zwischen Nucleus caudatus und Nucleus ruber

Um die Übereinstimmung zwischen beiden Ratern zu testen, wurde eine Kreuztabelle (s. Tabelle 14) erstellt, die die Übereinstimmung der einzelnen Variablen in Prozenten und absoluten Zahlen darstellt. Weiterhin wurde als Maß der Übereinstimmung das 95%-Konfidenzintervall errechnet, da drei Fälle (2x „hypointens“, 1x „nicht beurteilbar“) für eine Berechnung von *Kappa* hätten ausgeschlossen werden müssen:

Übereinstimmung liegt innerhalb des 95 % Konfidenz-Intervalls (57,06 – 85,78 %)

**Tabelle 14: Kreuztabelle zum Intensitätsvergleich Nucleus caudatus – Nucleus ruber**

			Rater 1: Vergleich Signal Nucl. caudatus mit Nucl. ruber			Gesamt
			Hyperintens	Isointens	hypointens	
Rater 2: Vergleich Signal Nucl. caudatus mit Nucl. ruber	Hyperintens	Anzahl	<b>27</b>	3	1	31
		% der	<b>65,9%</b>	7,3%	2,4%	75,6%
	Isointens	Anzahl	5	<b>3</b>	1	9
		% der	12,2%	<b>7,3%</b>	2,4%	22,0%
	nicht beurteilbar	Anzahl	1	0	<b>0</b>	1
		% der	2,4%	,0%	<b>,0%</b>	2,4%
Gesamt		Anzahl	33	6	2	<b>30</b>
		% der	80,5%	14,6%	4,9%	<b>73,2%</b>

#### 4.1.8 Ausmaß der Eisenablagerungen im Nucleus caudatus

Um die Übereinstimmung zwischen beiden Ratern zu testen, wurde eine Kreuztabelle (Tabelle 15) erstellt, die die Übereinstimmung der einzelnen Variablen in Prozenten und absoluten Zahlen darstellt. Weiterhin wurde als Maß der Übereinstimmung *Kappa* errechnet (Tabelle 16), dabei ergab sich ein Wert von 0,876, die näherungsweise Signifikanz war  $< 0,05$ . Um *Kappa* errechnen zu

können, mussten die Fälle 27 und 30 ausgeschlossen, da sie als einzige die Variable „nicht beurteilbar“ enthalten.

**Tabelle 15: Kreuztabelle zum Ausmaß der Eisenablagerungen im Nucleus caudatus**

			Rater 1: Ausmass Eisenablagerungen im Nucl. caudatus		Gesamt
			keine Eisenablagerungen	geringe bis mittlere Eisenablagerungen	
Rater 2: Ausmass Eisenablagerungen im Nucl. caudatus	keine Eisenablagerungen	Anzahl	<b>29</b>	1	30
		% der	<b>70,7%</b>	2,4%	73,2%
	geringe bis mittlere Eisenablagerungen	Anzahl	1	<b>10</b>	11
		% der	2,4%	<b>24,4%</b>	26,8%
Gesamt		Anzahl	30	11	<b>39</b>
		% der	73,2%	26,8%	<b>95,1%</b>

**Tabelle 16: Symmetrische Maße zum Ausmaß der Eisenablagerungen in Nucleus caudatus**

		Wert	Asymptotischer Standardfehler <sup>a</sup>	Näherungsweise T <sup>b</sup>	Näherungsweise Signifikanz
<b>Maß der Übereinstimmung</b>	<b>Kapp</b>	<b>0,876</b>	,086	5,608	,000
Anzahl der gültigen Fälle		41			

a. Die Null-Hyphothese wird nicht angenommen.

b. Unter Annahme der Null-Hyphothese wird der asymptotische Standardfehler verwendet.

## 4.2 Analyse auf Zusammenhänge zw. Eisenablagerungen und klinischen Daten

Neben der Frage, in wie weit die Aussagen zweier Neuroradiologen in diesem Zusammenhang übereinstimmen, wollten wir die klinische Relevanz der Eisenablagerungen bei Huntington-Patienten untersuchen. Zu diesem Zweck konnten wir auf ausführliche Unterlagen zu jedem Patienten zurückgreifen. Nicht bei jedem Patienten wurden alle Tests und Untersuchungen durchgeführt, die in Kapitel 3.3 Tests und Parameter aufgeführt werden.

Da es unser Ziel war, eventuelle Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Eisenablagerungen nachzuweisen, haben wir nach Abschluss des Ratings zwei Hauptgruppen gebildet:

1. „Patienten ohne Eisenablagerungen“
2. „Patienten mit Eisenablagerungen“

Die zweite Hauptgruppe wurde nach Lokalisation der Eisenablagerungen in weitere Untergruppen unterteilt:

1. „Eisenablagerungen im Putamen und im Nucl. caudatus“
2. „Eisenablagerungen ausschließlich im Putamen“
3. „Eisenablagerungen ausschließlich im Nucl. caudatus“

Weiterhin konnte nach Intensität unterteilt werden:

1. „Eisenablagerungen leichter bis mittlerer Intensität“
2. „Eisenablagerungen starker Intensität“

## 4.2.1 Übersicht

Patienten	N =	in %
<b>Ohne Eisenablagerungen</b>	<b>15</b>	<b>38,5</b>
<b>Mit Eisenablagerungen</b>	25	62,5
Im Putamen <u>und</u> im Nucl. caudatus	10 <sup>1</sup>	25
Ausschließlich im Putamen	13	32,5
Ausschließlich im Nucl. caudatus	1	2,5
Leichte bis mittlere Intensität	21	52,5
Starke Intensität	4	10
<b>Gesamt</b>	<b>40</b>	<b>100</b>

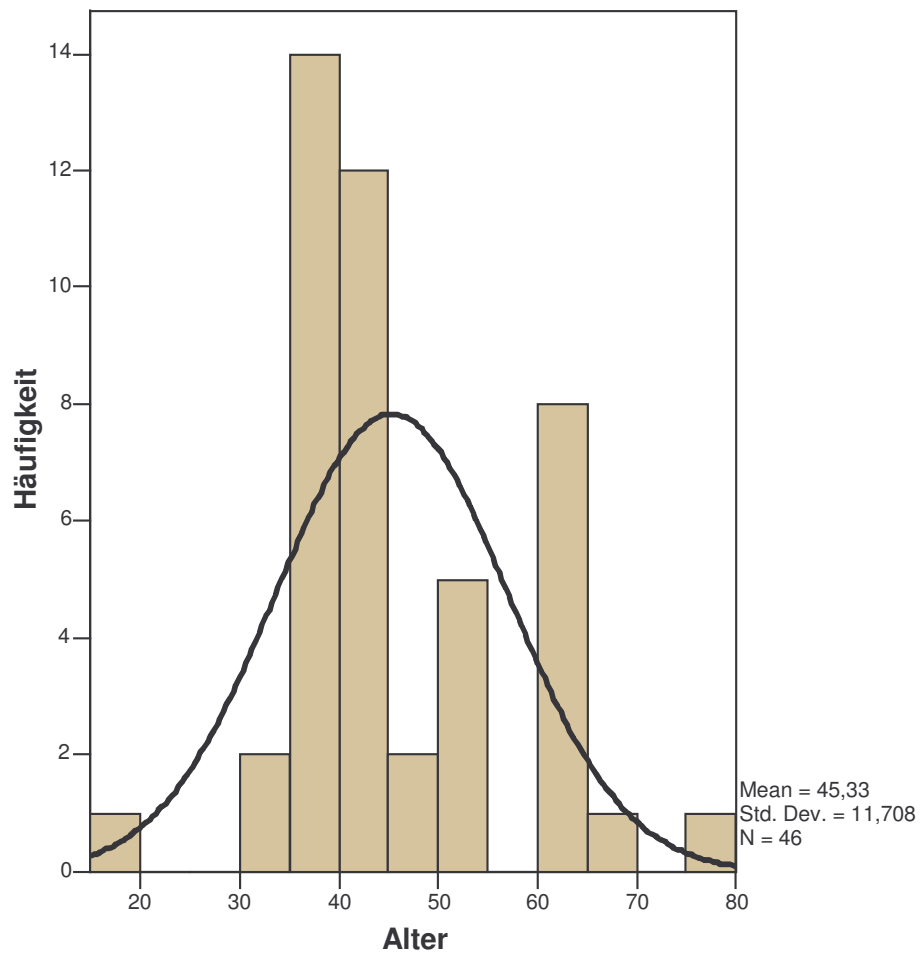
---

<sup>1</sup> Ein Patient konnte keiner der drei folgenden Gruppen zugeteilt werden, da aus technischen Gründen die Beurteilung des Nucl. caudatus nicht möglich war

**4.2.2 Alter**

Patienten	Minimum	Maximum	Statis- tischer Mittelwert	Standard- fehler des Mittelwertes	Standardab- weichung	Median
ohne Eisenablagerungen (n=15)	15	76	39,1	2,884	11,89	36
mit Eisenablagerungen (n=25)	36	65	50,3	2,048	10,242	51
Mit Eisenablagerungen im Putamen <u>und</u> im Nucl. caudatus (n=10)	36	65	56,8	3,069	9,705	61
mit Eisenablagerungen ausschließlich im Putamen (n=13)	37	62	47	2,364	8,524	44
Mit starker Intensität (n=4)	52	65	60,3	2,869	5,737	62

Abbildung 7: Histogramm der Altersverteilung mit Normalverteilungskurve



## Mann-Whitney-Test 1 : Altersvergleich von Patienten mit und ohne Eisenablagerungen

## Ränge

	Eisen: Ja oder nein	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Alter	Kein Eisen	15	12,93	194,00
	Eisenablagerungen	24	24,42	586,00
	Gesamt	39		

**Statistik für Vergleich von Patienten mit und ohne Eisenablagerungen**

	Alter
Mann-Whitney-U	74,000
Wilcoxon-W	194,000
Z	-3,065
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,002
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,002 <sup>a</sup>

a Nicht für Bindungen korrigiert.

**Mann-Whitney-Test 2: Altervergleich von Patienten mit Eisenablagerungen ausschließlich im Putamen und ohne Eisenablagerungen**

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Alter			
Überhaupt keine Eisenablagerungen	15	10,87	163,0
Eisenablagerungen nur im Putamen	13	18,69	243,0
Gesamt	28		

**Statistik<sup>b</sup>**

	Alter
Mann-Whitney-U	43,000
Wilcoxon-W	163,000
Z	-2,515
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,012
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,011 <sup>a</sup>

a Nicht für Bindungen korrigiert.

b. Gruppenvariable: Eisenablagerungen nur im Putamen oder überhaupt keine Ablagerungen



**Mann-Whitney-Test 3: Altersvergleich von Patienten mit Eisenablagerungen im Putamen und im Nucl. caudatus und ohne Eisenablagerungen**

Alter	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Überhaupt keine Eisenablagerungen	15	9,37	140,5
Eisenablagerungen gleichzeitig im Putamen und Caudatum	10	18,45	184,5
Gesamt	25		

**Statistik<sup>b</sup>**

	Alter
Mann-Whitney-U	20,500
Wilcoxon-W	140,500
Z	-3,033
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,002
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,001 <sup>a</sup>

a Nicht für Bindungen korrigiert.

b. Gruppenvariable: Eisenablagerungen nur im Putamen oder überhaupt keine Ablagerungen

### 4.2.3 Geschlecht

Patienten	Männlich	Weiblich
ohne Eisenablagerungen (n=15)	41,2%	58,8%
mit Eisenablagerungen (n=25)	44,0%	56,0%
Mit Eisenablagerungen im Putamen <u>und</u> im Nucl. caudatus (n=10)	50%	50%
Mit Eisenablagerungen ausschließlich im Putamen (n=13)	30,8%	69,2%
mit starker Intensität (n=4)	75%	25%

#### Chi-Quadrat-Test 1: Vergleich der Geschlechterverteilung für Patienten mit Eisenablagerungen und ohne Eisenablagerungen

Geschlecht \* Eisen: Ja oder nein Kreuztabelle

			Eisen: Ja oder nein		Gesamt
			Kein Eisen	Eisenablagerungen	
Geschlecht	weiblich	Anzahl	6	13	19
		% von Geschlecht	31,6%	68,4%	100,0%
	männlich	Anzahl	18	22	40
		% von Geschlecht	45,0%	55,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl		24	35	59
	% von Geschlecht		40,7%	59,3%	100,0%

## Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Punkt-Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	,962 <sup>b</sup>	1	,327	,402	,244	
Kontinuitätskorrektur <sup>a</sup>	,486	1	,486			
Likelihood-Quotient	,978	1	,323	,402	,244	
Exakter Test nach Fisher				,402	,244	
Zusammenhang linear-mit-linear	,945 <sup>c</sup>	1	,331	,402	,244	,142
Anzahl der gültigen Fälle	59					

a. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 7,73.

c. Die standardisierte Statistik ist -,972.

### Chi-Quadrat-Test 2: Vergleich der Geschlechterverteilung für Patienten mit Eisenablagerungen ausschließlich im Putamen und ohne Eisenablagerungen

#### Geschlecht \* Eisenablagerungen nur im Putamen oder überhaupt keine Ablagerungen Kreuztabelle

			Eisenablagerungen nur im Putamen oder überhaupt keine Ablagerungen		Gesamt
			Überhaupt keine Eisenablagerungen	Eisenablagerungen nur im Putamen	
Geschlecht	weiblich	Anzahl	6	9	15
		% von Geschlecht	40,0%	60,0%	100,0%
	männlich	Anzahl	18	8	26
		% von Geschlecht	69,2%	30,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	24	17	41
		% von Geschlecht	58,5%	41,5%	100,0%

## Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Punkt-Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	3,349 <sup>b</sup>	1	,067	,102	,067	
Kontinuitätskorrektur <sup>a</sup>	2,253	1	,133			
Likelihood-Quotient	3,350	1	,067	,102	,067	
Exakter Test nach Fisher				,102	,067	
Zusammenhang linear-mit-linear	3,267 <sup>c</sup>	1	,071	,102	,067	,052
Anzahl der gültigen Fälle	41					

a. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 6,22.

c. Die standardisierte Statistik ist -1,807.

#### 4.2.4 Größe CAG-Repeat

Patienten	Minimum	Maximum	Statistischer Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Standardabweichung	Median
ohne Eisenablagerungen (n=13)	38	48	43,3	0,821	2,959	43
mit Eisenablagerungen (n=23)	41	48	44,2	0,506	2,424	43
Mit Eisenablagerungen im Putamen <u>und</u> im Nucl. caudatus (n=8)	41	47	43,4	0,754	2,134	43
mit Eisenablagerungen ausschließlich im Putamen (n=13)	41	48	44,2	0,668	2,410	43
Mit starker Intensität (n=4)	41	47	43,7	1,764	3,055	43

#### Mann-Whitney-Test 4: Vergleich der Größe des CAG-Repeats für Patienten mit Eisenablagerungen und ohne Eisenablagerungen

##### Ränge

	Eisen: Ja oder nein	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
CAG-Repeats	Kein Eisen	21	26,07	547,50
	Eisenablagerungen	33	28,41	937,50
	Gesamt	54		

##### Statistik für Test<sup>a</sup>

	CAG-Repeats
Mann-Whitney-U	316,500
Wilcoxon-W	547,500
Z	-,538
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,591

a. Gruppenvariable: Eisen: Ja oder nein

#### 4.2.5 Vererbung paternal oder maternal

Patienten	Maternal	Paternal
ohne Eisenablagerungen (n =13)	46,2%	53,8%
mit Eisenablagerungen (n=25)	48%	52%
Mit Eisenablagerungen im Putamen <u>und</u> im Nucl. caudatus (n=10)	50%	50%
mit Eisenablagerungen ausschließlich im Putamen (n=13)	46,2%	53,8%
mit starker Intensität (n=4)	50%	50%

### Chi-Quadrat-Test 3: Vergleich der Vererbungsmodi für Patienten mit Eisenablagerungen und ohne Eisenablagerungen

Eisen: Ja oder nein \* Mat/Pat Kreuztabelle

			Maternal/Paternal			Gesamt
			mütterlich	väterlich	unbekannt	
Eisen: Ja oder nein	Kein Eisen	Anzahl	6	7	2	15
		% von Eisen: Ja oder nein	40,0%	46,7%	13,3%	100,0%
	Eisenablagerungen	Anzahl	12	12	0	24
		% von Eisen: Ja oder nein	50,0%	50,0%	,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	18	19	2	39
		% von Eisen: Ja oder nein	46,2%	48,7%	5,1%	100,0%

### Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	3,421 <sup>a</sup>	2	,181	,254
Likelihood-Quotient	4,047	2	,132	,232
Exakter Test nach Fisher	2,924			,254
Anzahl der gültigen Fälle	39			

a. 2 Zellen (33,3%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,77.

### Chi-Quadrat-Test 4: Vergleich der Vererbungsmodi für Patienten mit Eisenablagerungen ausschließlich im Putamen und ohne Eisenablagerungen

Eisenablagerungen nur im Putamen oder überhaupt keine Ablagerungen \* Mat/Pat Kreuztabelle

			Maternal/ Paternal			Gesamt
			mütterlich	väterlich	unbekannt	
Eisenablagerungen nur im Putamen oder überhaupt keine Ablagerungen	Überhaupt keine Eisenablagerungen	Anzahl % von Eisenablagerungen nur im Putamen oder überhaupt keine Ablagerungen	6 40,0%	7 46,7%	2 13,3%	15 100,0%
	Eisenablagerungen nur im Putamen	Anzahl % von Eisenablagerungen nur im Putamen oder überhaupt keine Ablagerungen	6 46,2%	7 53,8%	0 ,0%	13 100,0%
Gesamt		Anzahl % von Eisenablagerungen nur im Putamen oder überhaupt keine Ablagerungen	12 42,9%	14 50,0%	2 7,1%	28 100,0%

#### Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,867 <sup>a</sup>	2	,393	,542
Likelihood-Quotient	2,630	2	,269	,542
Exakter Test nach Fisher	1,560			,707
Anzahl der gültigen Fälle	28			

a. 2 Zellen (33,3%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,93.

**4.2.6 Klinischer Status**

Patienten	Risiko- personen	Präsymptomatisch	Manifest
Ohne Eisenablagerungen (n=17)	<b>2</b> (11,8%)	<b>2</b> (11,8%)	<b>13</b> (76,5%)
Mit Eisenablagerungen (n=25)	<b>0</b>	<b>1</b> (4%)	<b>24</b> (96%)
Mit Eisenablagerungen im Putamen <u>und</u> im Nucl. caudatus (n=10)	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>10</b> (100%)
Mit Eisenablagerungen ausschließlich im Putamen (n=13)	<b>0</b>	<b>1</b> (7,7%)	<b>12</b> (92,3%)
Mit starker Intensität	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>4</b> (100%)

### 4.2.8 Anfangssymptomatik

Patienten	Anfangssymptome motorisch	Anfangssymptome kognitiv	Anfangssymptome psychisch
ohne Eisenablagerungen (n = 13)	53,3%	53,8%	61,5%
Mit Eisenablagerungen (n = 22)	90,9%	66,7%	65%
Mit Eisenablagerungen im Putamen <u>und</u> im Nucl. caudatus (n=10)	80%	50%	60%
Mit Eisenablagerungen ausschließlich im Putamen(n= 12)	91,7%	54,5%	69,2%
mit starker Intensität (n = 3)	100%	33,3%	66,7%

#### Chi-Quadrat-Test 5: Vergleich der Verteilung motorischer Anfangssymptomatik für Patienten mit Eisenablagerungen und ohne Eisenablagerungen

Eisen: Ja oder nein \* Anfangssymptome Kreuztabelle

			Anfangssymptome		Gesamt
			keine mot Sympt	mot Sympt	
Eisen: Ja oder nein	Kein Eisen	Anzahl	6	7	13
		% von Eisen: Ja oder nein	46,2%	53,8%	100,0%
	Eisenablagerungen	Anzahl	2	20	22
		% von Eisen: Ja oder nein	9,1%	90,9%	100,0%
Gesamt		Anzahl	8	27	35
		% von Eisen: Ja oder nein	22,9%	77,1%	100,0%



## Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	6,366 <sup>b</sup>	1	,012	,032	,019
Kontinuitätskorrektur <sup>a</sup>	4,437	1	,035		
Likelihood-Quotient	6,279	1	,012		
Exakter Test nach Fisher					
Zusammenhang linear-mit-linear	6,184	1	,013		
Anzahl der gültigen Fälle	35				

a. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b. Eine Zelle (25,0%) hat eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,97.

### Chi-Quadrat-Test 6: Vergleich der Verteilung kognitiver Anfangssymptomatik für Patienten mit Eisenablagerungen und ohne Eisenablagerungen

## Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,559 <sup>b</sup>	1	,455	,491	,349
Kontinuitätskorrektur <sup>a</sup>	,148	1	,701		
Likelihood-Quotient	,555	1	,456		
Exakter Test nach Fisher					
Zusammenhang linear-mit-linear	,542	1	,461		
Anzahl der gültigen Fälle	34				

a. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b. Eine Zelle (25,0%) hat eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 4,97.

### Chi-Quadrat-Test 7: Vergleich der Verteilung psychischer Anfangssymptomatik für Patienten mit Eisenablagerungen und ohne Eisenablagerungen

## Eisen: Ja oder nein \* Anfangssymptome Kreuztabelle

			Anfangssymptome		Gesamt
			keine psych Symp	psych Symp	
Eisen: Ja oder nein	Kein Eisen	Anzahl	5	8	13
		% von Eisen: Ja oder nein	38,5%	61,5%	100,0%
	Eisenablagerungen	Anzahl	7	13	20
		% von Eisen: Ja oder nein	35,0%	65,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	12	21	33
		% von Eisen: Ja oder nein	36,4%	63,6%	100,0%

## Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,041 <sup>b</sup>	1	,840		
Kontinuitätskorrektur <sup>a</sup>	,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient	,041	1	,840		
Exakter Test nach Fisher				1,000	,564
Zusammenhang linear-mit-linear	,040	1	,842		
Anzahl der gültigen Fälle	33				

a. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b. Eine Zelle (25,0%) hat eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 4,73.

## 4.2.9 Krankheitsdauer

In Jahren	Minimum/ Maximum	Statistischer Mittelwert	Standard- fehler des Mittelwertes	Standard- abweichung	Median
Patienten ohne Eisenablagerungen (n=13)	1 / 12	5,31	1,082	3,903	6
Patienten mit Eisenablagerungen (n=21)	2 / 27	6,62	1,453	6,659	5
Mit Eisenablagerungen im Putamen <u>und</u> im Nucl. caudatus (n=8)	3 / 27	11	3,26	9,227	7
Patienten mit Eisenablagerungen ausschließlich im Putamen (n=11)	2 / 7	3,82	0,519	1,722	3
Patienten mit starker Intensität (n=4)	6 / 27	12,5	4,907	9,815	8,5

## Korrelation 1 : zw. Krankheitsdauer (in Jahren) und HDRS

Korrelationen<sup>a</sup>

		Krankheits dauer seit 1. Sympt.	Huntington Rating Scale
Spearman-Rho	Krankheitsdauer seit 1. Sympt.	Korrelationskoeffizient 1,000 Sig. (2-seitig) .	,319 ,062
	Huntington Rating Scale	Korrelationskoeffizient ,319 Sig. (2-seitig) ,062	1,000 .

a. Listenweises N= 35

**Korrelation 2: zw. Krankheitsdauer (in Jahren) und SKAUB****Korrelationen<sup>a</sup>**

			Krankheitsdauer seit 1. Sympt.	SKAUB-Skala
Spearman-Rho	Krankheitsdauer seit 1. Sympt.	Korrelationskoeffizient	1,000	,232
		Sig. (2-seitig)	.	,180
	SKAUB-Skala	Korrelationskoeffizient	,232	1,000
		Sig. (2-seitig)	,180	.

a. Listenweises N= 35

**Korrelation 3: : zw. Krankheitsdauer (in Jahren) und ADL****Korrelationen<sup>a</sup>**

			Krankheitsdauer seit 1. Sympt.	ADL-Skala
Spearman-Rho	Krankheitsdauer seit 1. Sympt.	Korrelationskoeffizient	1,000	,266
		Sig. (2-seitig)	.	,123
	ADL-Skala	Korrelationskoeffizient	,266	1,000
		Sig. (2-seitig)	,123	.

a. Listenweises N= 35

**Korrelation 4: : zw. Krankheitsdauer (in Jahren) und Mini-Mental-Test**

			Krankheitsdauer seit 1. Sympt.	Gedächtnis
Spearman-Rho	Krankheitsdauer seit 1. Sympt.	Korrelationskoeffizient	1,000	-,246
		Sig. (2-seitig)	.	,167
	Mini-Mental-Test	Korrelationskoeffizient	-,246	1,000
		Sig. (2-seitig)	,167	.

a. Listenweises N= 33

**4.2.10 Zusammenfassung der klinischen Tests**

Patienten	Ohne Eisenablagerungen (n= 13-15)	Mit Eisenablagerungen (n= 21 – 22)	Mit Eisenablagerungen im Putamen <u>und</u> Nucleus caudatus (n=9)	Mit Eisenablagerungen ausschließlich im Putamen (n= 12 – 13)	mit starker Intensität (n=3)
CGI (Median)	3	4	5	4	6
HDRS (Mittelwert)	14,77	24,82	29,44	22,25	53,67
SKAUB (Mittelwert)	6,63	13,92	15,67	13,15	24,17
ADL (Mittelwert)	8,83	17,14	18,89	16,17	27,33

CGI = Clinical global impression

HDRS = Huntington's disease Rating Scale

SKAUB = Skala unwillkürlicher Bewegungen

ADL = Activities of daily living

#### 4. Ergebnisse

60

	Ohne Eisenablagerungen (n=11-13)					Mit Eisenablagerungen (n=20-22)					Eisenablagerungen im Putamen und im Nucl. caudatus (n=9)					Eisenablagerungen ausschließlich im Putamen (n=12-13)					Starke Intensität (n=3)				
	Minimum/ Maximum	Standardabweichung	Statistischer Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Median	Minimum/ Maximum	Standardabweichung	Statistischer Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Median	Minimum/ Maximum	Standardabweichung	Statistischer Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Median	Minimum/ Maximum	Standardabweichung	Statistischer Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Median	Minimum/ Maximum	Standardabweichung	Statistischer Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Median
Clinical Global Impression	0 / 5	1,5	2,8	0,4	3	1 / 6	1,4	4,0	0,3	4	2 / 6	1,5	4,3	0,5	5	1 / 6	1,48	3,9	0,4	4	6 / 6	0,29	5,83	0,17	6
Huntington's Disease Rating Scale	0 / 43	14,6	13,8	3,7	9,5	0 / 70	17,2	24,6	3,5	22,5	7 / 70	19,9	29,4	6,7	22	0 / 48	15,2	23	4,2	23	44 / 70	14,2	53,7	8,21	47
Skala der unwillkürlichen Bewegungen	0 / 24	8,0	6,6	2,0	3	0 / 28	8,18	13,9	1,7	13,5 0	5 / 28	7,1	15,7	2,4	26,5	0/ 27	9,29	13,2	2,6	13	21/ 28	3,55	24,2	2,05	23,5
Activities of daily living	0 / 21	6,8	8,3	1,7	8	0 / 34	8,38	17,0	1,7	18	0 / 34	11,0	18,9	3,7	19	0 / 26	6,91	16,4	1,9	16	22 / 34	6,11	27,3	3,53	26

**Mann-Whitney-Test 5: Vergleich von HDRS, SKAUB, CGI und ADL für Patienten mit Eisenablagerungen und ohne Eisenablagerungen**

**Ränge**

	Eisen: Ja oder nein	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
HDRS	Kein Eisen	15	15,73	236,00
	Eisenablagerungen	24	22,67	544,00
	Gesamt	39		
ADL-Skala	Kein Eisen	15	13,30	199,50
	Eisenablagerungen	24	24,19	580,50
	Gesamt	39		
SKAUB-Skala	Kein Eisen	15	14,23	213,50
	Eisenablagerungen	24	23,60	566,50
	Gesamt	39		
CGI-S	Kein Eisen	15	15,13	227,00
	Eisenablagerungen	24	23,04	553,00
	Gesamt	39		

**Statistik für Test<sup>b</sup>**

	HDRS	ADL-Skala	SKAUB-Skala	CGI-S
Mann-Whitney-U	116,000	79,500	93,500	107,000
Wilcoxon-W	236,000	199,500	213,500	227,000
Z	-1,849	-2,905	-2,501	-2,140
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,064	,004	,012	,032
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,066 <sup>a</sup>	,003 <sup>a</sup>	,011 <sup>a</sup>	,035 <sup>a</sup>

a. Nicht für Bindungen korrigiert.

b. Gruppenvariable: Eisen: Ja oder nein

**Mann-Whitney-Test 6: Vergleich von HDRS, SKAUB, CGI und ADL für Patienten mit Eisenablagerungen in Putamen und Nucl. caudatus und ohne Eisenablagerungen**

**Ränge**

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
HDRS	Kein Eisen gleichzeitig in Putamen und Caudatum	30	18,47	554,00
	Eisen gleichzeitig im Putamen und Caudatum	9	25,11	226,00
	Gesamt	39		
ADL-Skala	Kein Eisen gleichzeitig in Putamen und Caudatum	30	18,32	549,50
	Eisen gleichzeitig im Putamen und Caudatum	9	25,61	230,50
	Gesamt	39		
SKAUB-Skala	Kein Eisen gleichzeitig in Putamen und Caudatum	30	18,23	547,00
	Eisen gleichzeitig im Putamen und Caudatum	9	25,89	233,00
	Gesamt	39		
CGI-S	Kein Eisen gleichzeitig in Putamen und Caudatum	30	18,57	557,00
	Eisen gleichzeitig im Putamen und Caudatum	9	24,78	223,00
	Gesamt	39		

**Statistik für Test<sup>b</sup>**

	HDRS	ADL-Skala	SKAUB-Skala	CGI-S
Mann-Whitney-U	89,000	84,500	82,000	92,000
Wilcoxon-W	554,000	549,500	547,000	557,000
Z	-1,535	-1,685	-1,770	-1,456
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,125	,092	,077	,145
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,131 <sup>a</sup>	,093 <sup>a</sup>	,080 <sup>a</sup>	,159 <sup>a</sup>

a. Nicht für Bindungen korrigiert.

b. Gruppenvariable: Eisenablagerungen in beiden Teilen oder überhaupt keine Ablagerungen



**Mann-Whitney-Test 7: Vergleich von HDRS, SKAUB, CGI und ADL für Patienten mit Eisenablagerungen ausschließlich im Putamen und ohne Eisenablagerungen**

**Ränge**

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
HDRS	Überhaupt keine Eisenablagerungen	15	12,40	186,00
	Eisenablagerungen nur im Putamen	13	16,92	220,00
	Gesamt	28		
ADL-Skala	Überhaupt keine Eisenablagerungen	15	10,73	161,00
	Eisenablagerungen nur im Putamen	13	18,85	245,00
	Gesamt	28		
SKAUB-Skala	Überhaupt keine Eisenablagerungen	15	11,73	176,00
	Eisenablagerungen nur im Putamen	13	17,69	230,00
	Gesamt	28		
CGI-S	Überhaupt keine Eisenablagerungen	15	12,07	181,00
	Eisenablagerungen nur im Putamen	13	17,31	225,00
	Gesamt	28		

**Statistik für Test<sup>b</sup>**

	HDRS	ADL-Skala	SKAUB-Skala	CGI-S
Mann-Whitney-U	66,000	41,000	56,000	61,000
Wilcoxon-W	186,000	161,000	176,000	181,000
Z	-1,454	-2,607	-1,919	-1,710
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,146	,009	,055	,087
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,156 <sup>a</sup>	,008 <sup>a</sup>	,058 <sup>a</sup>	,098 <sup>a</sup>

a. Nicht für Bindungen korrigiert.

b. Gruppenvariable: Eisenablagerungen nur im Putamen oder überhaupt keine Ablagerungen

### 4.2.11 CERAD – Testbatterie

**Tabelle 17 : Vergleich eines gesunden Patientenkollektiv mit dem Patientenkollektiv dieser Untersuchung**

	Gesunde Kontrollen (Quelle: Satzger W et al. 2001)	Patienten mit Chorea Huntington
Geschlecht (w/m)	15/15	20/20
Durchschnittsalter (in Jahren)	59,6 (+/- 9,4)	46,4 (+/- 12,2)
Spannweite des Durchschnittsalters	45-78	15-76
Verbale Flüssigkeit	22,0 (+/- 4,8)	23,4 (+/- 1,5)
Boston Naming Test	14,7 (+/- 0,5)	13,8 (+/- 0,3)
Mini-Mental Test	29,0 (+/- 1,0)	26,9 (+/- 0,6)
Lernen 1. Durchgang	5,9 (+/- 1,4)	3,68 (+/- 0,3)
Lernen 2. Durchgang	7,6 (+/- 1,4)	5,38 (+/- 0,4)
Lernen 3. Durchgang	8,9 (+/- 1,2)	6,35 (+/- 0,4)
Abrufen	7,8 (+/- 1,7)	5,2 (+/- 0,4)
Wiedererkennen	9,4 (+/- 1,0)	8,4 (+/- 0,4)

**Tabelle 18: Übersicht über die Mittelwerte/ Mediane der klinischen Tests**

Patienten	Ohne Eisen-ablagerungen	mit Eisen-ablagerungen	Mit Eisen-ablagerungen im Putamen <u>und</u> im Nucl. caudatus	mit Eisen-ablagerungen ausschließlich im Putamen	Mit starker Intenistät
Verbale Flüssigkeit (Mittelwert)	25,85 (n = 13)	22,1 (n = 21)	24,14 (n=7)	19,6 (n = 12)	16,33 (n = 3)
Boston Naming Test (Mittelwert)	13,92 (n = 13)	13,62 (n = 21)	13,86 (n=7)	13,25 (n = 12)	13,67 (n = 3)
MMSE (Mittelwert)	29 (n = 13)	26,14 (n = 22)	25,88 (n=8)	25,83 (n = 12)	25,33 (n = 3)
Gedächtnis (1,2, 3) (Median)	4, 7, 7 (n = 13)	3,4,6 (n = 21)	4, 5, 5 (n=7)	3, 4, 6 (n = 12)	2, 4, 5 (n = 3)
Konstruktive Praxis (Median)	9 (n = 13)	8 (n = 21)	6 (n=7)	8,5 (n = 12)	6 (n = 3)
Wortliste Abrufen (Median)	5 (n = 11)	5 (n = 21)	5 (n=7)	5 (n = 12)	5 (n = 3)
Wortliste Wiedererkennen (Median)	20 (n = 13)	18 (n = 21)	18 (n=7)	18,5 (n = 12)	18 (n = 3)

## 4. Ergebnisse

66

	Ohne Eisenablagerungen (n=11-13)					Mit Eisenablagerungen (n=20-22)					Eisenablagerungen im Putamen <u>und</u> im Nucl. caudatus (n=9)					Eisenablagerungen ausschließlich im Putamen (n=12-13)					starke Intensität (n=3)				
	Minimum/ Maximum	Standardabweichung	Statistischer Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Median	Minimum/ Maximum	Standardabweichung	Statistischer Mittelwert	Standardfehler	Median	Minimum/ Maximum	Standardabweichung	Statistischer Mittelwert	Standardfehler	Median	Minimum/ Maximum	Standardabweichung	Statistischer Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Median	Minimum/ Maximum	Standardabweichung	Statistischer Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Median
Verbale Flüssigkeit	14/37	6,48	25,85	1,797	27	<b>9/ 48</b>	<b>9,476</b>	<b>22,1</b>	<b>2,068</b>	<b>20</b>	10 / 48	13,0	24,1	4,92	21	<b>9/ 34</b>	<b>7,203</b>	<b>19,67</b>	<b>2,079</b>	<b>19</b>	12/19	<b>3,786</b>	<b>16,33</b>	<b>2,186</b>	<b>18</b>
Boston Naming Test	11/15	1,19	13,92	0,329	14	<b>7/ 15</b>	<b>2,109</b>	<b>13,62</b>	<b>0,46</b>	<b>15</b>	11 / 15	1,68	13,9	0,63	15	<b>7/ 15</b>	<b>2,454</b>	<b>13,25</b>	<b>0,708</b>	<b>14</b>	12/15	<b>1,528</b>	<b>13,67</b>	<b>0,882</b>	<b>14</b>
MMSE	25/30	1,77	28,15	0,492	29	<b>17/ 30</b>	<b>4,074</b>	<b>26,14</b>	<b>0,869</b>	<b>28</b>	18 / 30	4,16	25,9	1,47	28	<b>17/ 30</b>	<b>4,366</b>	<b>25,83</b>	<b>1,260</b>	<b>27</b>	22/30	<b>4,163</b>	<b>25,33</b>	<b>2,404</b>	<b>24</b>
Gedächtnis (1;2; 3)	1;3;3/ 9;10; 10	2,25; 2,24; 2,14	4,08; 6,23; 6,92	0,63; 0,62; 0,59	4; 7; 7	<b>1;2;3/ 6;8;1 0</b>	<b>1,51; 1,77; 1,78</b>	<b>3,24; 4,71; 5,81</b>	<b>0,33; 0,34; 0,34</b>	<b>3; 4; 6</b>	1; 2; 4 / 5; 8; 9	1,61; 2,29; 1,68	3,3; 4,7; 5,9	0,61; 0,87; 0,63	4; 5; 5	<b>1;3;3/ 6;8;1 0</b>	<b>1,52; 1,31; 1,93</b>	<b>3,17; 4,42; 5,58</b>	<b>0,44; 0,38; 0,56</b>	<b>3; 4; 5,5</b>	<b>1;2;5/ 5;4;6</b>	<b>2,08; 1,16; 0,58</b>	<b>2,67; 3,33; 5,33</b>	<b>1,2; 0,67; 0,33</b>	<b>2; 4; 5</b>
Konstruktive Praxis	8/ 11	1,39	9,62	0,385	9	<b>4/ 11</b>	<b>2,357</b>	<b>8,43</b>	<b>0,514</b>	<b>8</b>	4 / 11	2,70	7,4	1,02	6	<b>5/ 11</b>	<b>2,065</b>	<b>8,58</b>	<b>0,596</b>	<b>8,5</b>	4/7	<b>1,528</b>	<b>5,67</b>	<b>0,882</b>	<b>6</b>
Wortliste Abrufen	2/ 10	2,24	5,73	0,675	5	<b>0/ 9</b>	<b>2,576</b>	<b>4,67</b>	<b>0,562</b>	<b>5</b>	2 / 9	2,51	4,6	0,95	5	<b>0/ 9</b>	<b>2,844</b>	<b>4,5</b>	<b>0,821</b>	<b>5</b>	3/5	<b>1,155</b>	<b>4,33</b>	<b>0,667</b>	<b>5</b>
Wortliste Wiedererkennen	7/ 10	0,97	9,46	0,268	10	<b>3/ 10</b>	<b>2,351</b>	<b>7,86</b>	<b>0,513</b>	<b>8</b>	3 / 10	2,29	7,3	0,87	8	<b>3/ 10</b>	<b>2,48</b>	<b>7,83</b>	<b>0,716</b>	<b>8,5</b>	7/8	<b>0,577</b>	<b>7,67</b>	<b>0,333</b>	<b>8</b>

## 4. Ergebnisse

67

### Mann-Whitney-Test 8: Vergleich der CERAD-Tests für Patienten ohne und mit Eisenablagerungen

Statistik für Test<sup>b</sup>

	Verbale Flüssigkeit	Boston Naming Test	Mini Mental Test	Lernen einer Wortliste, 1. Durchgang	Lernen einer Wortliste, 2. Durchgang	Lernen einer Wortliste, 3. Durchgang	konstruktive Praxis	Freies Abrufen der Wörter	Wiederkennen der Wörter
Mann-Whitney-U	94,000	116,500	104,500	105,500	81,500	89,500	95,500	86,000	76,000
Wilcoxon-W	304,000	207,500	335,500	315,500	291,500	299,500	305,500	296,000	286,000
Z	-1,328	-,534	-1,152	-,916	-1,820	-1,511	-1,320	-1,006	-2,125
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,184	,594	,249	,360	,069	,131	,187	,314	,034
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,194 <sup>a</sup>	,624 <sup>a</sup>	,261 <sup>a</sup>	,372 <sup>a</sup>	,074 <sup>a</sup>	,137 <sup>a</sup>	,207 <sup>a</sup>	,338 <sup>a</sup>	,048 <sup>a</sup>

a. Nicht für Bindungen korrigiert.

b. Gruppenvariable: Eisen: Ja oder nein

## 4. Ergebnisse

68

### Mann-Whitney-Test 9: Vergleich der CERAD-Tests für Patienten ohne und mit Eisenablagerungen nur im Putamen

Statistik für Test<sup>b</sup>

	Verbale Flüssigkeit	Boston Naming Test	Mini-Mental Test	Lernen einer Wortliste, 1. Durchgang	Lernen einer Wortliste, 2. Durchgang	Lernen einer Wortliste, 3. Durchgang	konstruktive Praxis	Freies Abrufen der Wörter	Wiedererkennen der Wörter
Mann-Whitney-U	71,000	155,000	106,500	111,000	79,000	91,000	107,500	96,000	95,500
Wilcoxon-W	207,000	291,000	242,500	247,000	215,000	227,000	243,500	232,000	231,500
Z	-2,979	-,420	-1,919	-1,775	-2,782	-2,392	-1,917	-1,462	-2,400
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,003	,675	,055	,076	,005	,017	,055	,144	,016
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,002 <sup>a</sup>	,705 <sup>a</sup>	,059 <sup>a</sup>	,083 <sup>a</sup>	,006 <sup>a</sup>	,018 <sup>a</sup>	,063 <sup>a</sup>	,157 <sup>a</sup>	,025 <sup>a</sup>

a. Nicht für Bindungen korrigiert.

b. Gruppenvariable: Eisenablagerungen nur im Putamen oder überhaupt keine Ablagerungen

## 4. Ergebnisse

69

### Mann-Whitney-Test 10: Vergleich der CERAD-Tests für Patienten ohne und mit Eisenablagerungen in beiden Teilen

Statistik für Test<sup>b</sup>

	Verbale Flüssigkeit	Boston Naming Test	Mini-Mental- Test	Lernen einer Wortliste, 1. Durchgang	Lernen einer Wortliste, 2. Durchgang	Lernen einer Wortliste, 3. Durchgang	konstruktive Praxis	Freies Abrufen der Wörter	Wiedererkenn en der Wörter
Mann-Whitney-U	36,000	41,500	35,000	38,000	29,000	30,500	22,000	27,000	15,000
Wilcoxon-W	64,000	132,500	71,000	66,000	57,000	58,500	50,000	55,000	43,000
Z	-,755	-,336	-1,248	-,606	-1,326	-1,204	-1,946	-1,065	-2,592
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,451	,737	,212	,545	,185	,229	,052	,287	,010
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,485 <sup>a</sup>	,757 <sup>a</sup>	,238 <sup>a</sup>	,588 <sup>a</sup>	,211 <sup>a</sup>	,241 <sup>a</sup>	,067 <sup>a</sup>	,328 <sup>a</sup>	,014 <sup>a</sup>

a. Nicht für Bindungen korrigiert.

b. Gruppenvariable: Eisenablagerungen in beiden Teilen oder überhaupt keine Ablagerungen

**4.2.12 Bicaudatum Index**

Patienten	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Standard- Abweichung
ohne Eisenablagerungen (n=15)	1,3	2,9	1,923	0,11	0,4609
Mit Eisenablagerungen (n=23)	1,2	2,4	1,587	0,67	0,32
Eisenablagerungen im Putamen <u>und</u> im Nucl. caudatus (n=8)	1,2	2	1,507	0,91	0,258
Eisenablagerungen ausschließlich im Putamen (n=13)	1,25	2,4	1,5915	0,08	0,29191
Starke Intensität (n=4)	1,2	1,5	1,3625	0,62	0,125

**Mann-Whitney-Test 11: Vergleich des Bicaudatum-Indexes für Patienten mit Eisenablagerungen und ohne Eisenablagerungen****Ränge**

	Eisen: Ja oder nein	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Bicaudatum-Index	Kein Eisen	24	34,31	823,50
	Eisenablagerungen	31	23,11	716,50
	Gesamt	55		



Statistik für Test<sup>a</sup>

	Bicaudatum-Index
Mann-Whitney-U	220,500
Wilcoxon-W	716,500
Z	-2,583
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,010

a. Gruppenvariable: Eisen: Ja oder nein

**Mann-Whitney-Test 12: Vergleich des Bicaudatum-Indexes für Patienten mit Eisenablagerungen in Putamen und Nucl. caudatus und ohne Eisenablagerungen**

Ränge

Eisenablagerungen in		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Bicaudatum-Index	Überhaupt keine Eisenablagerungen	24	20,92	502,00
	Eisenablagerungen gleichzeitig im Putamen und Caudatum	11	11,64	128,00
	Gesamt	35		

Statistik für Test<sup>b</sup>

	Bicaudatum-Index
Mann-Whitney-U	62,000
Wilcoxon-W	128,000
Z	-2,502
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,012
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,012 <sup>a</sup>

a. Nicht für Bindungen korrigiert.

b. Gruppenvariable: Eisenablagerungen in beiden Teilen oder überhaupt keine Ablagerungen

**Mann-Whitney-Test 13: Vergleich des Bicaudatum-Indexes für Patienten mit Eisenablagerungen ausschließlich im Putamen und ohne Eisenablagerungen**

Ränge

Eisenablagerungen		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Bicaudatum-Index	Überhaupt keine Eisenablagerungen	24	24,90	597,50
	Eisenablagerungen nur im Putamen	17	15,50	263,50
	Gesamt	41		

**Statistik für Test<sup>a</sup>**

	Bicaudatum- Index
Mann-Whitney-U	110,500
Wilcoxon-W	263,500
Z	-2,486
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,013

a. Gruppenvariable: Eisenablagerungen nur im Putamen oder überhaupt keine Ablagerungen

## **5. Diskussion**

### **5.1. Auswahl der Patienten**

Vor Analyse der Patientendaten wurde sichergestellt, daß es sich um eine koherente Studiengruppe handelt. Das Spektrum an möglichen Differentialdiagnosen ist bei Chorea Huntington außerordentlich breit und damit die Gefahr einer Fehldiagnose groß. Da nur ein positiver Gentest endgültige Sicherheit bringt, wurden in die statistische Analyse nur Patienten mit einem positiven Gentest aufgenommen.

### **5.2. Klinische Tests**

Die spezifischen Vor- und Nachteile der einzelnen Testverfahren zu diskutieren würde den Umfang dieser Arbeit sprengen, daher werden diese nachfolgenden in zwei Gruppen zusammengefasst. Verwendet wurden einerseits Tests, die die motorischen Fähigkeiten untersuchen und andererseits Tests, die die kognitive Leistungsfähigkeit beurteilen. Beide Testgruppen haben folgende Vorteile: Benutzung und Durchführung sind weltweit standardisiert sowie schnell und einfach. Hohe Sensitivität und Spezifität sind in vielen Studien nachgewiesen worden und die Ergebnisse sind weitestgehend unabhängig vom Untersucher. Der weitaus größte Teil der Tests wurde bei dieser Untersuchung von einem einzigen Neurologen durchgeführt, der im Rahmen einer Huntington-Ambulanz große Erfahrung gesammelt hat.

### **5.3. Interratervergleich**

#### **Auswahl der Radiologen**

Ein Ziel dieser Untersuchungen war es, herauszufinden, ob die Beurteilung durch Radiologen ausreichend objektiv ist. Eine größere Anzahl von Radiologen geht dabei mit einer größeren Verlässlichkeit der Aussage einher. Folgende Schwierigkeiten sind dabei limitierend: Die Anzahl von Neuroradiologen ist begrenzt. Die neurologische Abteilung der Klinik, an der diese Untersuchung durchgeführt wurde, beschäftigt zwei erfahrene Neuroradiologen, die sich beide bereit erklärten, teilzunehmen. Um weitere Beurteiler einzuschließen, wäre man gezwungen, eine multizentrische Studie durchzuführen oder weniger spezialisierte

Radiologen einzuschließen. Erstere Möglichkeit erhöht den organisatorischen und zeitlichen Aufwand erheblich, und ist im klinischen Alltag nur schwer durchzuführen. Die zweite Möglichkeit führt zu einer Unschärfe der Untersuchung, da man unterschiedliche „Meßeinheiten“ benutzt. Daher entschieden wir uns ausschließlich die zwei an der Klinik tätigen Neuroradiologen einzuschließen. Um eine Beeinflussung der Radiologen untereinander zu verhindern, geschah die Beurteilung für jeden Radiologen getrennt. Auch die Vorbefundung des Bildes wurde den Ratern nicht mitgeteilt.

### **Objektivität der Beurteilung**

Die Auswertung des Ratings ergab, daß es zwischen den beiden Untersuchern eine signifikante Übereinstimmung gibt. Die Übereinstimmung betrug im Durchschnitt 86,4% (63,4% - 95,1%). Die Berechnung von Kappa ergab eine mittlere bzw. gute Übereinstimmung in jeweils einem Fall und eine sehr gute Übereinstimmung in fünf Fällen. In den zwei weiteren Fällen, bei denen Kappa aus formellen Gründen nicht berechnet werden konnte, lagen die Werte innerhalb des 95%-Konfidenzintervalls.

Damit konnte gezeigt werden, daß die Beurteilung von Eisenablagerungen durch Neuroradiologen eine ernstzunehmende Möglichkeit des Nachweises ist. Es sollte jedoch beachtet werden, daß es sich bei den beiden beurteilenden Radiologen um Fachärzte für Neuroradiologie mit jahrelanger Erfahrung handelt. Man kann vermuten, daß bei Radiologen ohne Erfahrung auf diesem Gebiet die Übereinstimmung wesentlich geringer ausfallen würde.

## **5.4 Auswertung der MRT-Befunde**

### **5.4.1 Spezifität von Eisenablagerungen**

Es stellte sich die Frage, ob diese Methode auch wirklich das misst, was gemessen werden sollte. Sind die in dieser Untersuchung beurteilten Veränderungen in den Basalganglien auch wirklich auf Eisen zurückzuführen oder können andere Prozesse Eisenablagerungen imitieren? Um Störeffekte weitestgehend auszuschließen, wurde bei der Untersuchung auf folgende Punkte besonderen Wert gelegt: Mit der GRE-Sequenz wurde eine spezielle Sequenz verwendet, für die gezeigt werden konnte, daß sie Eisenablagerungen nachweisen

kann (74). Diese Sequenz stellt zum Zeitpunkt der Untersuchung den besten Kompromiss zwischen Bildqualität und Praktikabilität dar.

Es gibt eine Reihe von Erkrankungen, die Veränderungen des MRT-Signals der Basalganglien bewirken. Unilaterale Veränderungen sind meist die Folge vaskulärer Insulte (2). Aus diesem Grunde wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen es anamnestische Hinweise auf einen Schlaganfall gab oder die Zeichen einer Ischämie auf den MRT-Bildern zeigten.

Ursachen bilateraler Signalveränderungen in den Basalganglien können sein (2):

- physiologische Veränderungen (altersbedingt, idiopathische Verkalkungen, normale Eisenablagerungen)
- infektiöse Erkrankungen (z. B. Creutzfeld-Jakob-Erkrankung, congenitale Infektionen)
- umweltbedingte Erkrankungen (z. B. Chemo-/ Strahlentherapie, parenterale Ernährung, CO-/ Methanolvergiftungen)
- degenerative (z. B. Pantothenatkinase-assoziierte Neurodegeneration, M. Parkinson, Parkinson plus Erkrankungen)
- angeborene (z. B. M. Wilson, M. Fahr, Leigh-Syndrom, Neurofibromatose Recklinghausen)

Die Koinzidenz von einer dieser Krankheiten und einer Chorea Huntington bei einem Patienten ist möglich, aber nicht sehr wahrscheinlich. Viele sind sehr selten, treten bei einem anderen Patientenkontext (z. B. kongenitale Infektionen bei Kindern) auf oder verursachen andere Signalveränderungen, die sich deutlich von denen, die beim M. Huntington auftreten, unterscheiden.

Häufig ist das Auftreten von intrakraniellen Verkalkungen, die wie Eisen zu hypointensen Signalen auf T2-gewichteten Bildern führen. Auf 0,3%-1,5% aller CT-Aufnahmen findet man Verkalkungen, die in 50% der Fälle idiopathischer Ursache sind und keinen Krankheitswert haben (2). Dies bedeutet, daß in 0,12-0,6 der 40 in dieser Studie untersuchten Bilder Verkalkungen erwartet werden können. In der einschlägigen Literatur ist kein Hinweis darauf zu finden, daß bei Patienten mit Chorea Huntington mit einer erhöhten Inzidenz zu rechnen ist. Die Ablagerungen durch Verkalkungen lassen sich jedoch durch die Art der Signalveränderung und die Lokalisation von Eisenablagerungen abgrenzen: Verkalkungen fallen meist als einzelne, versprengte Punkte auf, die meistens im Globus pallidus liegen,

sogenannte „Pallidum-Mineralisationen (2). Dieser wurde von den Radiologen nicht beurteilt.

#### **5.4.2 Häufigkeit und Lokalisation**

In unserem Patientenkollektiv von 40 Patienten mit genetisch nachgewiesener Chorea Huntington diagnostizierten die Neuroradiologen bei 25 Patienten (62,5%) Eisenablagerungen in den Basalganglien (im Putamen und/oder im Nucleus caudatus), bei 15 (37,5%) fanden sie keine Hinweise auf Ablagerungen. Die Auswertung der Lokalisation zeigte, daß Eisenablagerungen bevorzugt im Putamen auftreten: 24 von 25 Patienten wiesen Ablagerungen im Putamen und 11 von 25 im Nucleus caudatus auf. Folgende Untergruppen ließen sich weiterhin voneinander abgrenzen: 13 der 25 Patienten besaßen Eisenablagerungen ausschließlich im Putamen, aber nur einer ausschließlich im Nucleus caudatus. 10 Patienten hatten Eisenablagerungen sowohl im Putamen als auch im Nucleus caudatus. Bei einem Patienten konnte der Nucl. caudatus nicht beurteilt werden. Die Auswertung der Intensität ergab folgendes: 21 der 25 Patienten hatten Eisenablagerungen leichter bis mittlerer Intensität, 4 Patienten wiesen starke Eisenablagerungen in den Basalganglien auf.

### **5.5 Eisenablagerungen versus Patientendaten**

#### **5.5.1 Altersverteilung**

Wenn man die Altersverteilung der Patienten als Histogramm betrachtet (Abbildung 7), erkennt man, daß sie keiner Normalverteilung folgt. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wurden hier und in allen anderen Fällen der Mann-Whitney-U-Test berechnet, der keine Normalverteilung benötigt (im Gegensatz zum T-Test). Dieser zeigte einen signifikanten Unterschied im Bezug auf die Altersverteilung zwischen den Hauptgruppen „Patienten ohne Eisenablagerungen“ und „Patienten mit Eisenablagerungen“ sowie zwischen den Untergruppen „Eisenablagerungen ausschließlich im Putamen“ und „Eisenablagerungen Putamen und im Nucl. caudatus“ (siehe Seite 45ff). Dies lässt sich auch bei Vergleich der Mittelwerte erkennen. Die Patienten mit starken Eisenablagerungen wurden einzeln ob der geringen Fallzahl nicht berücksichtigt, aber auch hier kann man bei einem Vergleich der Mittelwerte eine Tendenz erkennen.

Patienten mit Eisenablagerungen sind signifikant älter als Patienten ohne Eisenablagerungen. Die Untergruppen lassen den Schluß auf eine Beziehung zwischen zunehmendem Ausmaß der Eisenablagerungen und höheren Alter der Patienten zu.

### **5.5.2 Geschlechtsverteilung**

Man sieht in den Daten kaum einen Hinweis auf geschlechtsspezifische Verteilungsmuster oder Intensitätsunterschiede. Im Gegenteil, die Verteilung scheint zufällig zu sein. Wenn man sich Patienten mit und ohne Eisenablagerungen betrachtet, ergibt sich kein signifikanter Unterschied (siehe Chi-Quadrat-Test 1). In der Patientenuntergruppe „Eisenablagerungen ausschließlich im Putamen“ überwiegen Frauen, aber auch hier läßt sich kein signifikanter Unterschied nachweisen (siehe Chi-Quadrat-Test 2). Bei der Untergruppe „starke Intensität“ überwiegen wiederum Männer.

### **5.5.3 Größe des CAG-Repeats**

Es scheint keinen Zusammenhang zwischen der Größe des CAG-Repeats und Eisenablagerungen zu geben. Aus dem Vergleich der Mittelwerte und der Mediane ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang. Auch die statistischen Tests zeigen, daß es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (siehe Mann-Whitney-Test 4) gibt. Deshalb wurde auf weitere Tests mit den Untergruppen verzichtet.

### **5.5.4 Vererbung**

Im untersuchten Patientenkollektiv kommt der Gendefekt in fast gleicher Häufigkeit vom Vater wie von der Mutter. Es findet sich keinerlei Korrelation zu den untersuchten Eisenablagerungen. Wie zu erwarten zeigen auch die Chi-Quadrat-Tests keinen signifikanten Unterschied auf.

### **5.5.5 Klinischer Status**

Beinahe alle Patienten mit Eisenablagerungen zeigen auch klinische Symptome der Erkrankung (24 von 25 = 96%). Auf den MRT-Bildern der 37 Patienten mit klinischen Symptomen zeigen sich in 24 Fällen (64,9%) Zeichen einer Eisenablagerung. Weiterhin haben asymptotische Patienten bzw.

Risikopersonen häufiger keine Ablagerungen als die symptomatischen Patienten (nur 1 von 5 = 25%). Dies ist der einzige Fall, bei dem die Risikopersonen trotz eines hohen klinischen und anamnestisch begründeten Verdachtes in die Analyse einbezogen wurden. Beinahe alle Patienten mit Eisenablagerungen sind also symptomatisch, aber nicht alle symptomatischen Patienten haben auch Eisenablagerungen. Dies deutet darauf hin, daß Eisenablagerungen ein Zeichen einer weiter fortgeschrittenen Erkrankung sein können.

### **5.5.6 Anfangssymptomatik**

Untersucht wurde die Art der Symptomatik bei Krankheitsbeginn und deren Verteilung. Hierbei fällt auf, daß Patienten mit Eisenablagerungen zu Beginn der Erkrankung häufiger motorische Symptome zeigten als Patienten ohne. Dieser Unterschied läßt sich beim Vergleich der Haupt- und aller Untergruppen nachweisen (siehe Seite 54ff). Desweiteren wurden Chi-Quadrat-Tests für das Auftreten von kognitiven und psychischen Störungen zu Krankheitsbeginn untersucht. Der Vergleich der Hauptgruppen und der Untergruppen „Eisenablagerungen ausschließlich im Putamen“ und „Eisenablagerungen im Putamen und im Nucl. caudatus“ zeigten keine signifikanten Unterschiede. Im Bereich der kognitiven und psychischen Symptome gelingt es nicht, die Gruppen voneinander zu unterscheiden. Nur bei den motorischen Symptomen war ein signifikanter Unterschied nachzuweisen.

Eine eindeutige Schlussfolgerung bezüglich der Anfangssymptomatik unterliegt folgenden Schwierigkeiten: Einerseits werden Werte verglichen, die nicht zum gleichen Zeitpunkt gemessen wurden, andererseits kann zwischen Beginn der Symptomatik und MRT-Aufnahme viel Zeit verstrichen sein, so daß sich die Eisenablagerungen verändert haben könnten. Zudem lassen sich Anfangssymptome nur retrospektiv erfassen.

### **5.5.7 Krankheitsdauer**

Zu klären war, ob die festgestellten Eisenablagerungen Zeichen einer lange bestehenden Erkrankung oder Zeichen eines schwereren Verlaufes sind. Es stellt sich hierbei die Frage, ob bei der Chorea Huntington ein Krankheitsbeginn überhaupt definiert werden kann, da die Krankheit angeboren ist. In seltenen Fällen kommt es erst sehr spät zu klinischen Symptomen, dies bedeutet aber



nicht, daß die Prozesse, die zur Eisenablagerung führen, erst dann beginnen. Die Diagnosestellung hängt zudem von verschiedenen schwer untersuchbaren Umständen ab, und ist wiederum nicht mit dem Krankheitsbeginn korreliert. Oftmals vergeht bei Patienten mit Chorea Huntington eine lange Zeit zwischen Beginn der Symptomatik und der Diagnosestellung per Gentest.

Die beiden Hauptgruppen (Patienten mit bzw. ohne Eisenablagerungen) unterscheiden sich dabei nicht signifikant im Bezug auf die Krankheitsdauer. Die Streuungsmaße liegen bei fast allen Gruppen weit auseinander.

Die Mittelwerte der Untergruppen „Eisenablagerungen im Putamen und im Nucl. caudatus“ bzw. „Eisenablagerungen ausschließlich im Putamen“ liegen zwar deutlich über denen der anderen Gruppen, berechnet man jedoch die Korrelation (Spearman-Test) zwischen der Krankheitsdauer und einzelnen klinischen Tests (für HDRS, SKAUB, ADL, MMSE, siehe Seite 57ff), so zeigt sich kein Zusammenhang. Somit erklärt die Krankheitsdauer nicht die Intensität der Symptome.

#### **5.5.8 Klinische Tests**

Patienten der Untergruppe „Eisenablagerungen ausschließlich im Putamen“ sind klinisch am schwächsten betroffen, gefolgt von Patienten der Untergruppe „Eisenablagerungen im Putamen und im Nucl. caudatus“. Klinisch am stärksten betroffen sind Patienten der Untergruppe „starke Intensität“. Die Mann-Whitney-Tests zeigen, daß sich alle Untergruppen mit Eisenablagerungen in den klinischen Tests signifikant von denen ohne Eisenablagerungen unterscheiden. Einzige Ausnahme ist der Vergleich der HDRS, bei der sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Eisenablagerungen nur für die Untergruppe „Eisenablagerungen im Putamen und im Nucl. caudatus“ zeigte. Für die Untergruppe „starke Intensität“ konnten auf Grund der geringen Fallzahl keine statistischen Tests durchgeführt werden (16), Die Tendenz ist ob der Mittelwerte eindeutig.

Diese Ergebnisse sind ein weiterer Hinweis darauf, daß Eisenablagerungen mit einem schwereren Krankheitsverlauf assoziiert sind.

### 5.5.9 CERAD-Testbatterie

Bei der Beurteilung der kognitiven Leistungen sind die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht so eindeutig wie bei den klinischen Tests. Beim Vergleich der Mittelwerte der Tests der Haupt- und Untergruppen mit Kontrollwerten von Gesunden, zeigt sich daß es Unterschiede zwischen Patienten mit Chorea Huntington und gesunden Kontrollpersonen gibt. Dies trifft aber nur für einzelne Tests zu (siehe Tabelle 17).

Die statistischen Tests ergeben signifikante Unterschiede für:

- den Parameter „Wiederkennen der Wörter“ im Vergleich der Hauptgruppen und der Untergruppe „Eisenablagerungen in beiden Teilen“ und
- die Parameter „verbale Flüssigkeit“ sowie „Lernen einer Wortliste, 2. Durchgang“ im Vergleich der Untergruppe mit Patienten mit Eisenablagerungen nur im Putamen“.

Die Gruppe „starke Eisenablagerung in den Basalganglien“ zeigt deutlich schlechtere Ergebnisse in diesen Test, kann aber auf Grund der geringen Fallzahl nicht statistisch ausgewertet werden. Die uneinheitlichen Testergebnisse lassen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Eisenablagerungen und kognitiver Leistung erkennen.

### 5.5.10 Bicaudatum Index

Bei der Beurteilung dieses Biomarkers ergibt sich ein Bild, daß dem der klinischen Tests sehr ähnelt. Patienten mit Eisenablagerungen haben eine deutlich stärkere Atrophie des Kopfes des Nucleus caudatus als solche ohne Ablagerungen. Wiederum nimmt der Unterschied mit der Stärke der Ablagerungen zu. Dies wird durch die statistischen Test bestätigt (siehe Seite 70ff).

### 5.5.11 Zusammenfassung der Diskussion

Zusammenfassend lässt sich sagen, daß Patienten mit Eisenablagerungen von Patienten ohne Eisenablagerungen abgegrenzt werden können und daß dieser Unterschied mit zunehmender Intensität und Ausmaß der Ablagerungen deutlicher wird.

Die Patienten sind älter und häufiger symptomatisch. Sie sind stärker von der Erkrankung beeinträchtigt (signifikante Unterschiede in SKAUB, ADL und CGI und

teilweise im HDRS) und haben bei Ausbruch der Erkrankung häufiger motorische Symptome. Zudem zeigen die MRT-Bilder eine stärkere Atrophie des Kopfes des Nucl. caudatus (Bicaudatum-Index).

Keine signifikanten Unterschiede zeigten der Vergleich von Geschlecht, Vererbungsmodus und der Größe des CAG-Repeats. Schwierigkeiten bei der Interpretation bereiten die Ergebnisse der CERAD-Batterie, hier zeigten einzelne Tests signifikante Unterschiede, ohne daß sich ein allgemeines Muster abzeichnete. Die wenigen statistisch aussagekräftigen Ergebnisse wirken eher zufällig verteilt. Hier ließen sich mit einer größeren Stichprobe, die mehr Patienten mit starken Eisenablagerungen beinhaltet, klarere Aussagen treffen.

Als letztes stellt sich die Frage, welche Bedeutung Eisenablagerungen bei Patienten mit Chorea Huntington haben. Nach Durchsicht und Analyse der Daten wurden zwei Hypothesen erstellt und diese mittels weiterer Tests und Analysen untersucht:

1. Eisenablagerungen sind ein Altersphänomen.
2. Eisenablagerungen zeigen einen höheren Schweregrad der Erkrankung an.

Für die erste Hypothese spricht die Altersverteilung der Patienten. Die untersuchten Patienten mit Eisenablagerungen sind im Durchschnitt deutlich älter als solche ohne. Dagegen spricht, daß es auch sehr alte Patienten ohne Eisenablagerungen gibt.

Für die zweite These spricht, daß Patienten mit Eisenablagerungen in den klinischen Tests eine deutlich stärkere Beeinträchtigung aufweisen, also stärker krank sind. Die Atrophie des Nucleus caudatus als Maß für die cerebrale Atrophie ist stärker ausgeprägt, dies korreliert mit der Stärke der Symptomatik.

Eine abschließende Klärung dieser Frage wäre bei Analyse eines größeren Patientenkollektives, das vor allem mehr Patienten der Gruppe „starke Eisenablagerungen in den Basalganglien“ beinhaltet, möglich.

## 6. Zusammenfassung

Eisenablagerungen im Gehirn und in den Basalganglien sind bei vielen Erkrankungen bekannt, z.B. bei M. Alzheimer, M. Parkinson oder der Multi-System-Atrophie, bei der sie auch diagnostischen Wert haben. Diese Eisenablagerungen können post-mortem, und seit einigen Jahren auch in vivo durch Nachweis spezieller MRT-Sequenzen (GRE-Sequenz) nachgewiesen werden. Ziel dieser Untersuchung war, nachzuweisen wie objektiv und aussagekräftig dieses Verfahren bei der Diagnostik von Patienten mit Chorea Huntington ist. Dazu legten wir zwei erfahrenen Neuroradiologen die MRT-Bilder mit GRE-Sequenz von 40 Patienten mit genetisch nachgewiesener Chorea Huntington vor. Die Beurteilung der Bilder geschah getrennt für jeden Neuroradiologen, ohne Kenntnis des Vorbefundes oder des Befundes des Kollegen. Dabei ergab sich in fast allen Fällen eine sehr gute Übereinstimmung ( $\kappa > 0,6$ ) hinsichtlich der Beurteilung. Daraus schließen wir, daß die Beurteilung von Eisenablagerungen in den Basalganglien durch Neuroradiologen eine weitestgehend objektive Form des Nachweises ist.

Bei 25 von 40 Patienten wurden Zeichen von Eisenablagerungen in unterschiedlicher Intensität und Verteilung nachgewiesen. Diese Subgruppe wurde näher untersucht und mit den Patienten ohne Eisenablagerungen verglichen. Analysiert wurden einerseits biographische Daten wie Alter, Geschlecht, Vererbungsmodus und andererseits klinische Daten wie HDRS, SKAUB, ADL und CERAD-Testbatterie.

Die Auswertung der Tests zeigte, daß Patienten mit Eisenablagerungen von Patienten ohne Eisenablagerungen abgegrenzt werden können und daß dieser Unterschied mit zunehmender Intensität und Ausmaß der Ablagerungen deutlicher wird. Die Patienten sind älter und häufiger symptomatisch. Sie sind stärker von der Erkrankung beeinträchtigt (signifikante Unterschiede in SKAUB, ADL und CGI und teilweise im HDRS) und haben bei Ausbruch der Erkrankung häufiger motorische Symptome. Zudem zeigen die MRT-Bilder eine stärkere Atrophie des Kopfes des Nucl. caudatus (Bicaudatum-Index). Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich bei dem Vergleich von Geschlecht, Vererbungsmodus und der Größe des CAG-Repeats. Widersprüchlich waren die Ergebnisse der CERAD-Batterie, wo sich in

---

einzelnen Tests signifikante Unterschiede ergaben, ohne daß sich allerdings ein allgemeines Muster abzeichnete.

## 7. Referenzen

1. Aisen P, Wessling-Resnick M, Leibold EA. Iron metabolism. *Curr Opin Chem Biol* 3 (2): 200-6, 1999.
2. Anderson JC, Costantino MM, Stratford T. Basal ganglia: anatomy, pathology, and imaging characteristics. *Curr Probl Diagn Radiol* 33 (1): 28-41, 2004.
3. Anderson KE, Louis ED, Stern Y, Marder KS. Cognitive correlates of obsessive and compulsive symptoms in Huntington's disease. *Am J Psychiatry* 158 (5): 799-801, 2001.
4. Aylward EH, Schwartz J, Machlin S, Pearlson G. Bicaudate ratio as a measure of caudate volume on MR images. *AJNR Am J Neuroradiol* 12 (6): 1217-22, 1991.
5. Bahnsen U. *Der Mensch aus Glas. Die Zeit.* Vol. 45, 2000.
6. Bartzokis G, Aravagiri M, Oldendorf WH, Mintz J, Marder SR. Field dependent transverse relaxation rate increase may be a specific measure of tissue iron stores. *Magn Reson Med* 29 (4): 459-64, 1993.
7. Beard J. Iron deficiency alters brain development and functioning. *J Nutr* 133 (5 Suppl 1): 1468S-72S, 2003.
8. Berg D, Hoggenmuller U, Hofmann E, Fischer R, Kraus M, Scheurlen M, Becker G. The basal ganglia in haemochromatosis. *Neuroradiology* 42 (1): 9-13, 2000.
9. Blindermann EE, Weidner W, Markham CH. The pneumoencephalogram in Huntington's chorea. *Neurology* 14: 601-7, 1964.
10. Boecker H, Kuwert T, Langen KJ, Lange HW, Czech N, Ziemons K, Herzog H, Shikare S, Weindl A, Feinendegen LE. SPECT and HMPAO compared to PET with FDG in Huntington's disease. *J Comput Assist Tomogr* 18 (4): 542-8, 1994.

11. Braffman BH. The aging brain and neurodegenerative disorders: Huntington's disease. In: Zimmermann RA, Gibby WA, Carmody RF, eds. *Neuroimaging: clinical and physical principles*. New York, Berlin, Heidelberg: Springer, pp. 962-976, 2000.
12. Brandt J, Butters N. The Neuropsychology of Huntington's disease. *Trends Neurosci.* 24: 305-311, 1986.
13. Brinkman RR, Mezei MM, Theilmann J, Almqvist E, Hayden MR. The likelihood of being affected with Huntington disease by a particular age, for a specific CAG size. *Am J Hum Genet* 60 (5): 1202-10, 1997.
14. Brouwers P, Cox C, Martin A, Chase T, Fedio P. Differential perceptual-spatial impairment in Huntington's and Alzheimer's dementias. *Arch Neurol* 41 (10): 1073-6, 1984.
15. Burn DJ, Jaros E. Multiple system atrophy: cellular and molecular pathology. *Mol Pathol* 54 (6): 419-26, 2001.
16. Busch R, Henning A. *Statistische Beratung fuer Mediziner*. Institut fuer medizinische Statistik und Epidemiologie des Klinikum Rechts der Isar. Munich, 2003/ 2005.
17. Bylsma F, Brandt J, Strauss M. Aspects of procedural memory are differentially impaired in Huntington's disease. *Arch Clin Neuropsychol.* 5: 287-97, 1990.
18. Bylsma FW, Rothlind J, Hall MR, Folstein SE, Brandt J. Assessment of adaptive functioning in Huntington's disease. *Mov Disord* 8 (2): 183-90, 1993.
19. Chen JC, Hardy PA, Kucharczyk W, Clauberg M, Joshi JG, Vourlas A, Dhar M, Henkelman RM. MR of human postmortem brain tissue: correlative study between T2 and assays of iron and ferritin in Parkinson and Huntington disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 14 (2): 275-81, 1993.
20. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurement* (20): 37-46, 1960.
21. Comunale JP, Jr., Heier LA, Chutorian AM. Juvenile form of Huntington's disease: MR imaging appearance. *AJR Am J Roentgenol* 165 (2): 414-5, 1995.

22. Connor JR, Menzies SL. Relationship of iron to oligodendrocytes and myelination. *Glia* 17 (2): 83-93, 1996.
23. Connor JR, Menzies SL, Burdo JR, Boyer PJ. Iron and iron management proteins in neurobiology. *Pediatr Neurol* 25 (2): 118-29, 2001.
24. Craufurd D, Thompson JC, Snowden JS. Behavioral changes in Huntington Disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 14 (4): 219-26, 2001.
25. Curtis AR, Fey C, Morris CM, Bindoff LA, Ince PG, Chinnery PF, Coulthard A, Jackson MJ, Jackson AP, McHale DP, Hay D, Barker WA, Markham AF, Bates D, Curtis A, Burn J. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nat Genet* 28 (4): 350-4, 2001.
26. David G, Abbas N, Stevanin G, Durr A, Yvert G, Cancel G, Weber C, Imbert G, Saudou F, Antoniou E, Drabkin H, Gemmill R, Giunti P, Benomar A, Wood N, Ruberg M, Agid Y, Mandel JL, Brice A. Cloning of the SCA7 gene reveals a highly unstable CAG repeat expansion. *Nat Genet* 17 (1): 65-70, 1997.
27. de la Monte SM, Vonsattel JP, Richardson EP, Jr. Morphometric demonstration of atrophic changes in the cerebral cortex, white matter, and neostriatum in Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 47 (5): 516-25, 1988.
28. Dexter DT, Carayon A, Javoy-Agid F, Agid Y, Wells FR, Daniel SE, Lees AJ, Jenner P, Marsden CD. Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. *Brain* 114 ( Pt 4): 1953-75, 1991.
29. Drayer B, Burger P, Darwin R, Riederer S, Herfkens R, Johnson GA. MRI of brain iron. *AJR Am J Roentgenol* 147 (1): 103-10, 1986.
30. D'Sa CM, Arthur RE, Jr., States JC, Kuhn DM. Tryptophan hydroxylase: cloning and expression of the rat brain enzyme in mammalian cells. *J Neurochem* 67 (3): 900-6, 1996.



31. Duyao MP, Auerbach AB, Ryan A, Persichetti F, Barnes GT, McNeil SM, Ge P, Vonsattel JP, Gusella JF, Joyner AL, et al. Inactivation of the mouse Huntington's disease gene homolog Hdh. *Science* 269 (5222): 407-10, 1995.
32. Einsiedl H, Stimmer H. Gespräche mit Professorin Gräfin H. von Einsiedl und Dr. H. Stimmer über Beurteilung der Basalganglien und Durchführung der Studie. München, 2003.
33. Eisenstein RS. Iron regulatory proteins and the molecular control of mammalian iron metabolism. *Annu Rev Nutr* 20: 627-62, 2000.
34. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12 (3): 189-98, 1975.
35. Frontali M, Malaspina P, Rossi C, Jacopini AG, Vivona G, Pergola MS, Palena A, Novelletto A. Epidemiological and linkage studies on Huntington's disease in Italy. *Hum Genet* 85 (2): 165-70, 1990.
36. Gasser T. Chorea Huntington. In: Brandt T, Dichgans J, Diener HC, eds. *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*. Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer, pp. 915, 2000.
37. Gordon WP, Illes J. Neurolinguistic characteristics of language production in Huntington's disease: a preliminary report. *Brain Lang* 31 (1): 1-10, 1987.
38. Grafton ST, Mazziotta JC, Pahl JJ, St George-Hyslop P, Haines JL, Gusella J, Hoffman JM, Baxter LR, Phelps ME. A comparison of neurological, metabolic, structural, and genetic evaluations in persons at risk for Huntington's disease. *Ann Neurol* 28 (5): 614-21, 1990.
39. Group THsDCR. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell* 72 (6): 971-83, 1993.
40. Hallgren B, Sourander P. The effect of age on the non-haem iron in human brain. *J Neurochem* 3: 41-51, 1958.

41. Hallgren B, Sourander P. The non-haemin-iron in the cerebral cortex in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 3: 41-51, 1958.
42. Heiland S, Skaljei M. Magnetresonanztomographie. In: Sartor K, ed. *Neuroradiologie*. Stuttgart, New York: Thieme, 2001.
43. Hilditch-Maguire P, Trettel F, Passani LA, Auerbach A, Persichetti F, MacDonald ME. Huntingtin: an iron-regulated protein essential for normal nuclear and perinuclear organelles. *Hum Mol Genet* 9 (19): 2789-97, 2000.
44. Ho VB, Chuang HS, Rovira MJ, Koo B. Juvenile Huntington disease: CT and MR features. *AJNR Am J Neuroradiol* 16 (7): 1405-12, 1995.
45. Hummel SM, Schumacher M. Degenerative Erkrankungen mit primärem Befall der tiefen grauen Substanz. In: Sartor K, ed. *Neuroradiologie*. Stuttgart, New York: Thieme, pp. 231, 2001.
46. Huntington G. On chorea. *Medical and surgical report* 26: 317-321, 1872.
47. Jellinger KA. The role of iron in neurodegeneration: prospects for pharmacotherapy of Parkinson's disease. *Drugs Aging* 14 (2): 115-40, 1999.
48. Jörg J. Chorea Huntington und andere choreatische Syndrome. *Neurologische Therapie*. New York, Berlin, Heidelberg: Springer, pp. 259, 2002.
49. Josiassen RC, Curry LM, Mancall EL. Development of neuropsychological deficits in Huntington's disease. *Arch Neurol* 40 (13): 791-6, 1983.
50. Kaplan E, Goodglass H, Segal O. *Boston Naming Test*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1978.
51. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of Illness in the Aged. The Index of Adl: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *Jama* 185: 914-9, 1963.

52. Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M, Aizawa M, Inoue M, Katayama S, Kawakami H, Nakamura S, Nishimura M, Akiguchi I. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet* 8 (3): 221-8, 1994.
53. Ke Y, Ming Qian Z. Iron misregulation in the brain: a primary cause of neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol* 2 (4): 246-53, 2003.
54. Kienzl E, Jellinger K, Stachelberger H, Linert W. Iron as catalyst for oxidative stress in the pathogenesis of Parkinson's disease? *Life Sci* 65 (18-19): 1973-6, 1999.
55. Koeppen AH. A brief history of brain iron research. *J Neurol Sci* 207 (1-2): 95-7, 2003.
56. Kosinski C, Landwehrmeyer B, Meierkord H, Töpper R. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: Chorea: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2002.
57. Kosinski CM, Cha JH, Young AB, Schwarz M. Chorea Huntington. Tiermodelle eröffnen neue Hypothesen zu Pathophysiologie und Therapie. *Nervenarzt* 70 (10): 878-88, 1999.
58. Kunze K. Choreatische Syndrome. In: Kunze K, ed. *Praxis der Neurologie*. Stuttgart, New York: Thieme, pp. 469, 1999.
59. Lane RD, Glazer WM, Hansen TE, Berman WH, Kramer SI. Assessment of tardive dyskinesia using the Abnormal Involuntary Movement Scale. *J Nerv Ment Dis* 173 (6): 353-7, 1985.
60. Lemiere J, Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Vandenbussche E, Dom R. Longitudinal study evaluating neuropsychological changes in so-called asymptomatic carriers of the Huntington's disease mutation after 1 year. *Acta Neurol Scand* 106 (3): 131-41, 2002.
61. Manns P. *Die Heiligen*. Mainz: Matthias Grünewald, 1977.
62. Marsden CD, Schachter M. Assessment of extrapyramidal disorders. *Br J Clin Pharmacol* 11 (2): 129-51, 1981.

63. Massman PJ, Delis DC, Butters N, Levin BE, Salmon DP. Are all subcortical dementias alike? Verbal learning and memory in Parkinson's and Huntington's disease patients. *J Clin Exp Neuropsychol* 12 (5): 729-44, 1990.
64. Melchers E, Melchers H. *Das grosse Buch der Heiligen*. München: Südwest, 1978.
65. Merbach AE, Tóth E. *The chemistry of contrast agents in medical magnetic resonance imaging*. New York: Wiley, 2001.
66. Miszkiel KA, Paley MN, Wilkinson ID, Hall-Craggs MA, Ordidge R, Kendall BE, Miller RF, Harrison MJ. The measurement of R2, R2\* and R2' in HIV-infected patients using the prime sequence as a measure of brain iron deposition. *Magn Reson Imaging* 15 (10): 1113-9, 1997.
67. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, Mellits ED, Clark C. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 39 (9): 1159-65, 1989.
68. Morrison PJ, Johnston WP, Nevin NC. The epidemiology of Huntington's disease in Northern Ireland. *J Med Genet* 32 (7): 524-30, 1995.
69. Myers RH, MacDonald ME, Koroshetz WJ, Duyao MP, Ambrose CM, Taylor SA, Barnes G, Srinidhi J, Lin CS, Whaley WL, et al. De novo expansion of a (CAG)<sub>n</sub> repeat in sporadic Huntington's disease. *Nat Genet* 5 (2): 168-73, 1993.
70. Nagafuchi S, Yanagisawa H, Ohsaki E, Shirayama T, Tadokoro K, Inoue T, Yamada M. Structure and expression of the gene responsible for the triplet repeat disorder, dentatorubral and pallidoluysian atrophy (DRPLA). *Nat Genet* 8 (2): 177-82, 1994.
71. Nakamura K, Jeong SY, Uchihara T, Anno M, Nagashima K, Nagashima T, Ikeda S, Tsuji S, Kanazawa I. SCA17, a novel autosomal dominant cerebellar ataxia caused by an expanded polyglutamine in TATA-binding protein. *Hum Mol Genet* 10 (14): 1441-8, 2001.
72. Niejahr E. *Fatales Wissen*. Die Zeit. Vol. 43, 2000.

73. Nolte J. The human brain: An introduction to its functional anatomy. 5. Auflage ed. St. Louis: Mosby, Inc., p. 464-484, 2002.
74. Ogg RJ, Langston JW, Haacke EM, Steen RG, Taylor JS. The correlation between phase shifts in gradient-echo MR images and regional brain iron concentration. *Magn Reson Imaging* 17 (8): 1141-8, 1999.
75. Orr HT, Chung MY, Banfi S, Kwiatkowski TJ, Jr., Servadio A, Beaudet AL, McCall AE, Duvick LA, Ranum LP, Zoghbi HY. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet* 4 (3): 221-6, 1993.
76. Osborn A. Basal ganglia disorders. In: AG O, ed. *Diagnostic neuroradiology*. Vol. 1. St. Louis: George Stamathis, pp. 743-747, 1994.
77. Padberg GW, Bruyn GW. Chorea-differential diagnosis. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, eds. *Extrapyramidal Disorders*. Vol. 5. New York: Elsevier Science Publishers B.V, pp. 549, 1986.
78. Persichetti F, Ambrose CM, Ge P, McNeil SM, Srinidhi J, Anderson MA, Jenkins B, Barnes GT, Duyao MP, Kanaley L, et al. Normal and expanded Huntington's disease gene alleles produce distinguishable proteins due to translation across the CAG repeat. *Mol Med* 1 (4): 374-83, 1995.
79. Pillon B, Deweer B, Agid Y, Dubois B. Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases. *Arch Neurol* 50 (4): 374-9, 1993.
80. Poeck K, Hacke W. *Choreatische Syndrome*. Neurologie. New York, Berlin, Heidelberg: Springer, pp. 513, 2001.
81. Przuntek H, Steigerwald A. [Epidemiologic study of Huntington disease in the catchment area of the Wurzburg University Neurologic Clinic with special reference to the Lower Franconia district]. *Nervenarzt* 58 (7): 424-7, 1987.
82. Pulst SM, Nechiporuk A, Nechiporuk T, Gispert S, Chen XN, Lopes-Cendes I, Pearlman S, Starkman S, Orozco-Diaz G, Lunkes A, DeJong P, Rouleau GA, Auburger G, Korenberg

- JR, Figueroa C, Sahba S. Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nat Genet* 14 (3): 269-76, 1996.
83. Qian ZM, Shen X. Brain iron transport and neurodegeneration. *Trends Mol Med* 7 (3): 103-8, 2001.
84. Qian ZM, Wang Q. Expression of iron transport proteins and excessive iron accumulation in the brain in neurodegenerative disorders. *Brain Res Brain Res Rev* 27 (3): 257-67, 1998.
85. Riede UN, Schaefer HE. Störungen des Stoffwechsels: Eisen. In: Riede UN, Schaefer HE, eds. *Allgemeine und spezielle Pathologie*. Stuttgart, New York: Thieme, pp. 84, 1999.
86. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 141 (11): 1356-64, 1984.
87. Rosenblatt A, Brinkman RR, Liang KY, Almqvist EW, Margolis RL, Huang CY, Sherr M, Franz ML, Abbott MH, Hayden MR, Ross CA. Familial influence on age of onset among siblings with Huntington disease. *Am J Med Genet* 105 (5): 399-403, 2001.
88. Rouault TA. Systemic iron metabolism: a review and implications for brain iron metabolism. *Pediatr Neurol* 25 (2): 130-7, 2001.
89. Rubinsztein DC, Leggo J, Coles R, Almqvist E, Biancalana V, Cassiman JJ, Chotai K, Connarty M, Crauford D, Curtis A, Curtis D, Davidson MJ, Differ AM, Dode C, Dodge A, Frontali M, Ranen NG, Stine OC, Sherr M, Abbott MH, Franz ML, Graham CA, Harper PS, Hedreen JC, Hayden MR, et al. Phenotypic characterization of individuals with 30-40 CAG repeats in the Huntington disease (HD) gene reveals HD cases with 36 repeats and apparently normal elderly individuals with 36-39 repeats. *Am J Hum Genet* 59 (1): 16-22, 1996.
90. Satzger W, Hampel H, Padberg F, Burger K, Nolde T, Ingrassia G, Engel RR. Zur praktischen Anwendung der CERAD-Testbatterie als neuropsychologisches Demenzscreening. *Nervenarzt* 72 (3): 196-203, 2001.
91. Saugstad L, Odegard O. Huntington's chorea in Norway. *Psychol Med* 16 (1): 39-48, 1986.

92. Savage CR. Neuropsychology of subcortical dementias. *Psychiatr Clin North Am.* 20: 911-31, 1997.
93. Schenck JF. Magnetic resonance imaging of brain iron. *J Neurol Sci* 207 (1-2): 99-102, 2003.
94. Schenker C, Meier D, Wichmann W, Boesiger P, Valavanis A. Age distribution and iron dependency of the T2 relaxation time in the globus pallidus and putamen. *Neuroradiology* 35 (2): 119-24, 1993.
95. Schoene WC. Degenerative disease of the central nervous system. In: Davis RL, Robertson DM, eds. *Textbook of neuropathology: Williams & Wilkins*, 1985.
96. 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* 47: 1283-7, 1984.
97. Schwarz M. Chorea. In: Berlitt P, ed. *Klinische Neurologie*. New York, Berlin, Heidelberg: Springer, pp. 917, 1999.
98. Sepcic J, Antonelli L, Sepic-Grahovac D, Materljan E. Epidemiology of Huntington's disease in Rijeka district, Yugoslavia. *Neuroepidemiology* 8 (2): 105-8, 1989.
99. Shiwach R. Psychopathology in Huntington's disease patients. *Acta Psychiatr Scand* 90 (4): 241-6, 1994.
100. Sipe JC, Lee P, Beutler E. Brain iron metabolism and neurodegenerative disorders. *Dev Neurosci* 24 (2-3): 188-96, 2002.
101. Spatz H. Über den Eisennachweis im Gehirn, besonders in Zentren des extrapyramidal-motorischen Systems. *Zeitschrift der Gesellschaft für Neurologie und Psychiatrie* 77: 261-390, 1922.
102. Squitieri F, Gellera C, Cannella M, Mariotti C, Cislighi G, Rubinsztein DC, Almqvist EW, Turner D, Bachoud-Levi AC, Simpson SA, Delatycki M, Maglione V, Hayden MR, Donato

- SD. Homozygosity for CAG mutation in Huntington disease is associated with a more severe clinical course. *Brain* 126 (Pt 4): 946-55, 2003.
103. Starkstein SE, Brandt J, Bylsma F, Peyser C, Folstein M, Folstein SE. Neuropsychological correlates of brain atrophy in Huntington's disease: a magnetic resonance imaging study. *Neuroradiology* 34 (6): 487-9, 1992.
104. Starkstein SE, Brandt J, Folstein S, Strauss M, Berthier ML, Pearlson GD, Wong D, McDonnell A, Folstein M. Neuropsychological and neuroradiological correlates in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51 (10): 1259-63, 1988.
105. Stevanin G, Durr A, David G, Didierjean O, Cancel G, Rivaud S, Tourbah A, Warter JM, Agid Y, Brice A. Clinical and molecular features of spinocerebellar ataxia type 6. *Neurology* 49 (5): 1243-6, 1997.
106. Swaiman KF. Hallervorden-Spatz syndrome and brain iron metabolism. *Arch Neurol* 48 (12): 1285-93, 1991.
107. Telenius H, Almqvist E, Kremer B, Spence N, Squitieri F, Nichol K, Grandell U, Starr E, Benjamin C, Castaldo I, et al. Somatic mosaicism in sperm is associated with intergenerational (CAG)<sub>n</sub> changes in Huntington disease. *Hum Mol Genet* 4 (2): 189-95, 1995.
108. Thompson KJ, Shoham S, Connor JR. Iron and neurodegenerative disorders. *Brain Res Bull* 55 (2): 155-64, 2001.
109. Thron A. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie: Magnetresonanztomographie in der Neuroradiologie. Vol. 2003: Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie, 2001.
110. 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* 31 (5): 377-82, 1994.



111. Uematsu H, Matsuda T, Takahashi M, Inoue H, Hayashi K, Yamada H, Yonekura Y, Itoh H. Susceptibility-induced changes in signal intensity from spin-echo versus gradient-echo sequences. *Clin Imaging* 26 (6): 367-70, 2002.
112. Vonsattel JP, DiFiglia M. Huntington disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 57 (5): 369-84, 1998.
113. Weishaupt D, Köchli V, Marincek B. *Wie funktioniert MRI ? : eine Einführung in die Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. New York, Berlin, Heidelberg: Springer, 2001.
114. Wexler NS, Young AB, Tanzi RE, Travers H, Starosta-Rubinstein S, Penney JB, Snodgrass SR, Shoulson I, Gomez F, Ramos Arroyo MA, et al. Homozygotes for Huntington's disease. *Nature* 326 (6109): 194-7, 1987.
115. White JK, Auerbach W, Duyao MP, Vonsattel JP, Gusella JF, Joyner AL, MacDonald ME. Huntingtin is required for neurogenesis and is not impaired by the Huntington's disease CAG expansion. *Nat Genet* 17 (4): 404-10, 1997.
116. Wong PT. Abnormalities in glutamatergic mechanisms in human Huntington's disease. *Ann Acad Med Singapore* 14 (1): 147-52, 1985.
117. Youdim MBH. Dopaminergic neurotransmission and status of brain iron. In: Riederer P, Przuntek H, eds. *Early diagnosis and prevention of Parkinson's disease*. New York, Berlin, Heidelberg: Springer, 1988.
118. Youdim MBH, Ben-Shachar D, Yehuda S, Riederer P. The Role of Iron in the Basal Ganglion. In: Streiffler MB, ed. *Advances in Neurology: Parkinson's disease: Anatomy, Pathology and Therapy*. Vol. 53. New York: Raven Press, 1990.
119. Young AB, Shoulson I, Penney JB, Starosta-Rubinstein S, Gomez F, Travers H, Ramos-Arroyo MA, Snodgrass SR, Bonilla E, Moreno H, et al. Huntington's disease in Venezuela: neurologic features and functional decline. *Neurology* 36 (2): 244-9, 1986.

- 
120. Zhou B, Westaway SK, Levinson B, Johnson MA, Gitschier J, Hayflick SJ. A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. *Nat Genet* 28 (4): 345-9, 2001.

## 8. Anlage

Name, Vorname:

Geb.-Datum:

Untersucher: Prof. v. Einsiedel/ Dr. Stimmer

Datum der MR-Aufnahme:

Untersuchungs-Datum:

Das Signal des Putamens ist

- hyperintens  isointens  hypointens  stark hypointens
- schlitzförmig  Ja  Nein
- eher  dorsal  ventral  global angeordnet
- verglichen mit dem Nucleus ruber  hyperintens  isointens   
hypointens  stark hypointens

2) Das Signal des Nucleus caudatus ist

- verglichen mit dem Pallidum  hyperintens  isointens   
hypointens  stark hypointens
- eher im  Caput  Corpus  Cauda angeordnet
- verglichen mit dem Thalamus  hyperintens  isointens   
hypointens  stark hypointens
- verglichen mit dem Nucleus ruber  hyperintens  isointens   
hypointens  stark hypointens

04.12.2007