

Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Neurologie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. A.C. Ludolph

**Untersuchungen zum sensiblen Nervensystem bei
Patienten mit der Huntington-Krankheit mittels der
quantitativen sensorischen Testung**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von:

Stephan Ernst

Geboren in Siegburg

im Jahr 2015

Amtierender Dekan:

Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter:

PD Dr. med. Sigurd Süssmuth

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. med Carlos Schönfeldt - Lecuona

Tag der Promotion:

21. Oktober 2016

Die Inhalte dieser Seite wurden aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	- 1 -
1.1. Die Huntington-Krankheit	- 2 -
1.1.1. Geschichte	- 2 -
1.1.2. Genetische und physiologische Grundlagen	- 2 -
1.1.3. Epidemiologie	- 3 -
1.1.4. Klinisches Bild und Therapie	- 4 -
1.1.5. Pathogenese	- 5 -
1.1.6. Das sensorische System	- 6 -
1.2. Fragestellung und Ziele dieser Arbeit	- 7 -
2. MATERIAL UND METHODEN	- 9 -
2.1. Das Patientenkollektiv.....	- 9 -
2.2. Ulmer Kontrollgruppe	- 10 -
2.3. Studiendesign	- 10 -
2.4. Die Quantitativ sensorische Testung (QST)	- 11 -
2.4.1. Der thermal sensory analyzer (TSA 2001 II)	- 11 -
2.4.2. Die thermische Testung	- 12 -
2.4.3. Die mechanische Testung	- 13 -
2.5. Die statistische Auswertung der QST	- 17 -
2.6. Damage Points	- 18 -
2.7. Becks Depressions – Inventar II	- 18 -
2.8. SF-36	- 19 -
2.8.1. Aufbau und Durchführung des SF-36	- 19 -
2.8.2. Auswertung des SF-36	- 20 -
2.9. Kognitive Tests	- 21 -
2.9.1. Regensburger Wortflüssigkeitstest	- 22 -
2.9.2. Zeichen – Zahlen – Zuordnungstest	- 22 -
2.9.3. Stroop – Test	- 22 -

2.10.	Statistische Auswertung	- 24 -
2.11.	Ethikantrag.....	- 24 -
3.	ERGEBNISSE	- 25 -
3.1.	Patientenkollektiv	- 25 -
3.1.1.	Demographische Daten	- 25 -
3.1.2.	SF-36 Test.....	- 28 -
3.1.3.	Kognitive Testung	- 32 -
3.1.3.1.	Wortflüssigkeitstest	- 32 -
3.1.3.2.	Zeichen-Zahlen-Test.....	- 33 -
3.1.3.3.	Stroop Test	- 33 -
3.2.	Die quantitative sensorische Testung	- 35 -
3.2.1.	Damage Point-(DP) in den Stadien I und II	- 35 -
3.2.2.	Übersicht aller z-transformierten Messwerte	- 38 -
3.2.3.	Thermische Testung in den Stadien I, II und III/IV	- 43 -
3.2.4.	Paradoxe Hitzeempfindungen	- 45 -
3.2.5.	Einzelfallbetrachtung: Ausreißer	- 51 -
4.	DISKUSSION	- 53 -
4.1.	Diskussion des Patientenkollektivs	- 53 -
4.2.	Ergebnisse der QST.....	- 54 -
4.3.	Mögliche Einflussfaktoren	- 56 -
4.4.	Methodendiskussion	- 61 -
4.5.	Ausblick.....	- 63 -
5.	ZUSAMMENFASSUNG.....	- 65 -
6.	LITERATURVERZEICHNIS	- 67 -
7.	TABELLENVERZEICHNIS	- 74 -
8.	DANKSAGUNG	- 76 -
9.	LEBENS LAUF	- 77 -

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

%DP	prozentualer Anteil der Damage Points an der maximal zu erreichenden Anzahl von Damage Points
BDI-II	Becks-Depressions-Inventar II
CDT	Kältewahrnehmungsschwelle,
CPT	Kälteschmerzschwelle
DFNS	Deutsche Fachgesellschaft für neuropathische Schmerzen
DP	Damage Point
HK	Huntington Krankheit
HPC	Heat Pinch Cold
HQ	Huntington QST: Patientensynonym
Htt	Huntingtin
KG	Kontrollgruppe
MCI	mild cognitive impairment; (minimale kognitive Einschränkung)
MDT	mechanische Detektionsschwelle
mHtt	mutantes Huntingtin
MPT	mechanische Schmerzschwelle
NPS	numeric pain scale; numerische Schmerzskala
PHS	Paradoxe Hitzeempfindung
QST	quantitative sensorische Testung
QST(th)	quantitative sensorische Testung (nur thermische Testung)
SDMT;ZZT	single digit modalities test; Zeichen-Zahlen-Test
SDP	Summe aller Damage Points
SEP / SSEP	somatosensibel evozierte Potentiale
TFC	total functional capacity
TSA	thermal sensory analyzer
TSL	thermale Unterschiedsschwelle
VDT	Vibrationsdetektionsschwelle
WDT	Wärmewahrnehmungsschwelle
WPT	Wärmeschmerzschwelle
WUR	Wind-up-Ratio
zS/D	zentrale Sensitivierung / Disinhibition
KÖFU	körperliche Funktionsfähigkeit

KÖRO	körperliche Rollenfunktion
SCHM	körperliche Schmerzwahrnehmung
AGES	allgemeine Gesundheitswahrnehmung
VITA	Vitalität
SOFU	soziale Funktionsfähigkeit
EMRO	emotionale Rollenfunktion
PSYCH	psychisches Wohlbefinden

1. Einleitung

Die Huntington Krankheit ist eine autosomal dominant vererbte, neurodegenerative Erkrankung mit zunehmender Beeinträchtigung der Willkürmotorik (Chorea-Symptomatik), Verhaltensänderungen und progressiven kognitiven Einschränkungen. Beeinträchtigungen der Sensibilität gehören nicht zur klassischen Beschreibung dieser Krankheit. Allerdings fallen bei der Betreuung von Patienten mit der Huntington-Krankheit (HK) Verhaltensweisen auf, die auf eine Störung der Sensorik hinweisen könnten. So werden beispielsweise Verletzungen im Rahmen von Stürzen, bedingt durch die hyperkinetische Störung, oft als nicht schmerzhaft empfunden, oder die Bekleidung der Patienten ist den Wetterverhältnissen nicht angemessen, ohne dass dies als unangenehm empfunden wird.

Zur Quantifizierung einer Neuropathie stehen uns in der Neurologie verschiedene Instrumente zur Verfügung. Neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung lassen sich sensorische Funktionen mit elektrophysiologischen Messungen, wie der Elektroneurographie oder somatosensorisch evozierten Potentialen darstellen. Diese Methoden bilden aber immer nur einen Teilabschnitt der Verarbeitung sensorischer Reize ab. So stellt die Elektroneurographie zwar den Funktionszustand eines peripheren Nervs dar, sagt aber nichts über zentrale Verarbeitungsmechanismen aus. Ein bildgebendes diagnostisches Mittel zum Nachweis sensorischer Störungen steht uns mit der Magnetresonanztomographie zur Verfügung (Bendszus, et al. 2005). Außerdem lassen sich mit Nervenbiopsien morphologische Korrelate einer Neuropathie nachweisen. Diese invasive Maßnahme wäre zum gegenwärtigen Zeitpunkt der Forschung allerdings nicht vertretbar. Alle diese Methoden lassen jedoch die subjektive Wahrnehmung des Patienten außer Acht. Zur umfassenden Beurteilung aller sensorischer Qualitäten wäre eine Vielzahl verschiedener, teilweise auch invasiver, Tests nötig. In dieser Arbeit wurde mit der quantitativen sensorischen Testung (QST) eine nicht-invasive Methode angewendet, mit der sensorische Störungen unter Berücksichtigung aller Faserqualitäten durch ein standardisiertes Testverfahren identifiziert und differenziert werden können. Dieses Verfahren ist für den Patienten ohne größeren Aufwand durchführbar und lässt sich untersucherunabhängig durchführen. Für diesen Test ist ein Normdatensatz mit

180 Probanden verfügbar (Magerl, et al. 2010), mit dem wir die Daten dieser Studie verglichen haben.

1.1. *Die Huntington-Krankheit*

1.1.1. Geschichte

Schon vor dem 19. Jahrhundert wurden Menschen, die an der HK litten, von der Gesellschaft als besessen oder Hexen deklariert und isoliert. Die charakteristischen Bewegungsstörungen, die tanzartig erschienen, wurden als Chorea (griechisch für Tanz) bezeichnet. Der US-amerikanische Arzt George Huntington studierte eine Gruppe von Familien, die die typischen Symptome aufwiesen. Die Entdeckung, dass mehrere Generationen einer Familie sehr ähnliche Symptome einer Krankheit entwickelten und die 1886 veröffentlichten Mendelschen Vererbungsgesetze veranlassten ihn anzunehmen, es mit einer vererbaren Krankheit zu tun zu haben. 1872 verfasste er eine detaillierte Beschreibung seiner Beobachtungen. Es sollte aber noch über 100 Jahre dauern, bis die klinischen und genetischen Erkenntnisse miteinander verknüpft werden konnten. Erst im Jahre 1987 konnte das Huntington-Gen auf Chromosom 4 lokalisiert werden (Gilliam Conrad, et al. 1987), und es dauerte nochmals sechs Jahre, um eine verlängerte Cytosin-Adenin-Guanin (CAG) – Repeat-Sequenz für die Erkrankung zu identifizieren (The Huntington's Disease Collaborative Research Group 1993).

1.1.2. Genetische und physiologische Grundlagen

Die HK zählt zu einer Gruppe von Erkrankungen, der eine CAG-Triplett-Wiederholung (CAG-Repeats) zu Grunde liegt. In diesem Fall befindet sich die Repeatsequenz in dem für das Protein Huntingtin (Htt) kodierenden Gen. Das Basentriplett kodiert für die Aminosäure Glutamin, sodass es durch die Expansion des Triplets zur Bildung einer überlangen Polyglutaminkette im Htt-Protein kommt.

Htt wird sowohl im zentralen Nervensystem als auch in peripheren Geweben exprimiert (Arrasate, et al. 2012). Das Protein ist physiologischerweise verantwortlich für viele wichtige Funktionen im gesunden Gehirn (Cattaneo, et al. 2005, Rubinsztein 2003, The Huntington's Disease Collaborative Research Group 1993). Die genaue Funktion des Proteins ist noch nicht detailliert aufgeklärt. Es scheint neben der embryonalen Entwicklung des ZNS auch am zellulären Vesikeltransport, der Synapsenbildung, dem physiologische Zelluntergang und der Transkriptionsregulation beteiligt zu sein (van der Burg, et al. 2009). In Versuchen an „knock-out“-Mäusen konnte nachgewiesen werden, dass das Fehlen des Gens zum Tod während der Embryogenese führte (Squitieri, et al. 1994). Die verlängerte Polyglutaminsequenz verleiht dem mutanten Protein ein neues Attribut, das die Krankheit durch Aktivitätsänderung des Huntingtin oder eines anderen Proteins initiiert (Huang, et al. 1998). Dies wird auch als „gain of toxic function“ bezeichnet. Die Anzahl der Repeats ist für die Manifestation der HK entscheidend. So führen Allele erst ab 36 CAG-Wiederholungen zum Ausbruch der Krankheit. Das Manifestationsalter verhält sich invers zum Ausmaß der CAG-Repeat-Expansion. So können Mutationsträger mit 60-70 Repeats erste Symptome bereits im Kindes- und Jugendalter zeigen. Bei 90% der Huntington-Mutationsträger liegt allerdings die Zahl der Wiederholungen bei 40-55, was typischerweise zu einem Ausbruch im Alter zwischen 30 und 45 Jahren führt (Langbehn, et al. 2010).

1.1.3. Epidemiologie

Sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz unterliegen großen Schwankungen, abhängig von der untersuchten Bevölkerungsgruppe. So fallen beide Kenngrößen in Asien wesentlich kleiner aus als in der weißen Bevölkerung Europas, Nordamerikas und Australiens.

Weltweit beträgt die Anzahl der Neuerkrankten etwa 0,38 pro 100.000 pro Jahr. Die Prävalenz in Asien liegt bei 0,4/100.000, in Europa, Australien und Nordamerika wird sie derzeit im Mittel mit 5,7/100.000 beziffert (Pringsheim, et al. 2012). Es gibt allerdings auch Regionen, in denen die Prävalenz wesentlich höher liegt. Insbesondere dort, wo sich Populationen auf einige wenige Gründerfamilien zurückführen lassen, wie zum Beispiel in bestimmten Regionen Englands (Rawlins

2010) oder in geographisch stark isolierten Regionen Venezuelas (Okun, et al. 2004). Die Prävalenzzahlen sind also abhängig von der zugrunde liegenden Population und von der Methode der Erfassung der Betroffenen.

Vergleicht man die Prävalenzen in Europa und Nordamerika mit denen aus Asien oder Afrika fällt auf, dass die der weißen Bevölkerung um den Faktor 10 höher ist (Pringsheim, Wiltshire, Day, Dykeman, Steeves and Jette 2012). Für dieses Phänomen gibt es zwei Erklärungsansätze. Erstens unterscheiden sich die CAG-Repeats der asiatischen und europäischen Bevölkerung in ihrer Länge (Squitieri, Andrew, Goldberg, Kremer, Spence, Zeisler, Nichol, Theilmann, Greenberg and Goto 1994). Zweitens scheint das Huntingtin-Protein (Htt) als verschiedene Haplogruppen (Typ A, B oder C) bei Europäern und Asiaten vorzukommen (Warby, et al. 2009).

1.1.4. Klinisches Bild und Therapie

Die HK manifestiert sich mit einer Bewegungsstörung, kognitiven Einschränkungen und Verhaltensauffälligkeiten.

Große Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass es schon mehrere Jahre vor der Diagnosestellung der HK in einer prodromalen Phase zu subtilen unwillkürlichen Bewegungen und okkulomotorischen Dysfunktionen kommt (Biglan, et al. 2009, Paulsen, et al. 2008).

Die bekannteste Bewegungsstörung, mit der die HK häufig assoziiert wird, ist die Chorea. Sie gehört zu den extrapyramidal bedingten Hyperkinesien. Typischerweise zeigen sie sich als unwillkürliche, plötzliche, rasche Bewegungen der Extremitäten, der mimischen Muskulatur oder des Rumpfes und treten sowohl in Ruhe als auch zwischen willkürlichen Bewegungen auf. Das hieraus resultierende Bewegungsbild war die Grundlage für den Namen „Chorea Huntington“ bzw. den volkstümlichen Begriff „Veitstanz“.

Auch psychiatrische Symptome sind häufig. Sie treten sporadisch oder in bestimmten Phasen gehäuft, wie dem Zeitpunkt der Diagnose oder des Auftretens erster motorischer Symptome, auf. Darüber hinaus besteht ein Suizidrisiko, das etwa 5-10% größer ist als in der Normalbevölkerung (Cummings 1995).

Begleitend kommt es zu langsamen Gewichtsverlust bei gleichbleibenden

Ernährungsgewohnheiten, was möglicherweise auf einer hypothalamisch – hypophysären Dysfunktion beruht (Marder, et al. 2009).

Beeinträchtigungen der Wahrnehmung bzw. Verarbeitung sensibler Reize gehören nicht zur typischen Beschreibung des Krankheitsbildes. Es gibt allerdings klinische Beobachtungen die darauf hinweisen, dass Patienten mit der HK Störungen der sensorischen Wahrnehmung aufweisen (Albin, et al. 1988).

Die Behandlung von Betroffenen und ihre Familien erfolgt idealerweise in spezialisierten Zentren, in denen die symptomatische Therapie, die Versorgung und Betreuung der Betroffenen und ihrer Familien, Rehabilitationsmaßnahmen und der Anschluss an klinische Studien koordiniert werden.

Ansatzpunkte für die bisher rein symptomatische Therapie sind in erster Linie die Bewegungsstörungen, wie Chorea oder Dystonien, und die psychiatrischen Symptome, wie Depressionen. Bewährt haben sich zur Behandlung der Chorea Dopamin-Rezeptorantagonisten (Tiaprid) oder eine Monoamindepletion (Tetrabenazin).

Klassische Antidepressiva wie Trizyklika und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) haben sich in der Therapie von Stimmungsstörungen gut bewährt. Auch Benzodiazepine kommen in der Therapie zum Einsatz, um agitiertes Verhalten zu reduzieren und choreatische Bewegungen einzudämmen.

Weder zur Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten noch zur Verlangsamung der Progression dementieller Entwicklungen konnte bisher eine wirksame medikamentöse Therapie gefunden werden.

1.1.5. Pathogenese

Obwohl das krankheitsverursachende Gen schon seit 20 Jahren bekannt ist, ist die Pathogenese der HK noch weitgehend unverstanden. Zu den Entstehungsmechanismen der HK gibt es eine Reihe von Erklärungsansätzen.

Deutliche morphologische und zelluläre Veränderungen im Striatum und zerebralem Kortex sind charakteristisch für die HK. Von besonderem Interesse bei der Untersuchung neuropathologischer Veränderungen der HK sind die Basalganglien. zu denen das Striatum und das Pallidum gezählt werden. Häufig

werden die Substantia nigra und der Nucleus subthalamicus auf Grund der engen Verbindung auch zu den Basalganglien gezählt. Das Striatum setzt sich aus dem Nucleus caudatus und dem Putamen zusammen, das Pallidum (Globus pallidus) besteht aus einem externen (Globus pallidus externus) und einem internen (Globus pallidus internus) Anteil (Halliday, et al. 1998, Vonsattel, et al. 1998).

Das Gehirn eines Huntington-Patienten im fortgeschrittenen Stadium ist diffus kleiner als normal. Histopathologische Untersuchungen ergaben einen 21 - 29%igen Verlust des zerebralen Kortex, einen 28%igen Verlust im Thalamus, einen 57%igen Verlust im Nucleus Caudatus, einen 64%igen Verlust im Putamen und einen 29 - 34%igen Verlust der weißen Substanz im Telencephalon (de la Monte, et al. 1988).

Die größten Schäden scheinen sich also im Striatum und im Kortex abzuspielen. Die unterschiedliche Empfindlichkeit verschiedener Neuronen zeigt sich in der charakteristischen klinischen Erscheinung der Krankheit. So korrelieren Stimmungsstörungen mit Pathologien im anterioren cingulären Kortex und motorische Dysfunktionen mit Störungen im Motorkortex und Zelluntergang in der striatalen Matrix (Thu, et al. 2010, Tippet, et al. 2007). Als Schlüsselpunkte der Pathogenese der HK gelten folgende Veränderungen: Erstens, mutantes Htt neigt zu Konformationsänderungen, zum Beispiel zum β -Faltblatt, welches zu Aggregationen führt. Zweitens, zelleigene Systeme zur Beseitigung solcher abnormal gefalteten Proteine sind in Zellen und Geweben von Huntington Patienten vermindert, insbesondere scheint Funktion der „Caspase 6“ beeinträchtigt zu sein (Graham, et al. 2006). Drittens, mutiertes HTT führt bei der Transkription zu unphysiologischen, selbst toxischen RNA – Produkten, die im Zellkern zur Fehlregulation von Transkriptionsvorgängen führen und toxische Effekte anderer Proteine fördern. Viertens, es werden eine Vielzahl weiterer zellulärer Stoffwechselvorgänge beeinträchtigt (Ross, et al. 2011).

1.1.6. Das sensorische System

Die Wahrnehmung und Verarbeitung sensorischer Reize erfolgt über kutane Mechanosensoren und freie Nervenendigungen. Druck, Berührungs-, Vibrations- und propriozeptive Reize gelangen über myelinisierte A α - und A β -Fasern in das

Hinterstrangsystem des Rückenmarks. Dort werden die Reize über den Tractus spinobulbaris und anschließend den Lemniscus medialis zum Thalamus (ventrobasale Kerne) und schließlich zum Gyrus postcentralis weitergeleitet. Thermische und nozizeptive Reize werden über dünne A δ - und nicht myelinisierte C-Fasern zum Vorderseitenstrangsystem im Rückenmark geleitet, wo sie im Tractus spinothalamicus und Tractus spinoreticularis zentralwärts ziehen. Im Thalamus werden diese Reize in medialen und intralaminären Kernen verschaltet und an verschiedene Bereiche des Großhirns weitergeleitet.

In ihrer Metastudie beschreiben Apkarian und Kollegen, dass die zentrale Schmerzverarbeitung nicht in einer speziellen Gehirnregion stattfindet, sondern es eine Vielzahl von Zentren gibt, die daran beteiligt sind. So wurden der primäre und sekundäre somatosensorische Kortex, der anteriore cinguläre Cortex, die Insula, der Thalamus und präfrontale Cortex ebenso beschrieben wie die Basalganglien und einige weitere Hirnregionen (Apkarian, et al. 2005).

Dumas und Kollegen konnten interessanterweise zeigen, dass sich Änderungen im somatosensorischen Kortex schon darstellen lassen, bevor sich die Huntington Krankheit klinisch manifestiert (Dumas, et al. 2012).

Schon im Jahre 1984 zeigte sich bei HK-Patienten eine drastisch verminderte Amplitude und leicht verzögerte Latenz bei der Messung von somatosensorisch evozierten Potentialen (Noth, et al. 1984).

1.2. *Fragestellung und Ziele dieser Arbeit*

Die Symptomatik der Erkrankung zeigt sich am deutlichsten in den motorischen und kognitiven Einschränkungen. Aber auch metabolische Veränderungen und psychiatrische Symptome zeigen sich eindrücklich und sind genauso progredient. Das unterschiedliche Erscheinungsmuster der Symptome macht es schwierig, das gesamte Symptomspektrum der Erkrankung zu erfassen, ohne dass weniger auffällige Anzeichen detailliert erfasst werden.

Die Beobachtungen, die bei der langjährigen Betreuung von Huntington-Patienten gemacht wurden, deuten darauf hin, dass bei der HK auch eine Beeinträchtigung der sensorischen Wahrnehmung oder - Verarbeitung, vor allem in Bezug auf Schmerz und Temperatur, vorliegen könnte, was sich methodenbedingt mit der

üblichen elektroneurographischen Messung nicht nachweisen lässt.

Um dieser Frage nachzugehen, wurden 20 Patienten der Huntington Ambulanz im sehr frühen und mittleren Stadium der Erkrankung (Stadium I und II nach Shoulson und Fahn) auf Auffälligkeiten in der sensorischen Reizwahrnehmung hin untersucht. Die Untersuchung wurde mittels der quantitativen sensorischen Testung (QST) durchgeführt, die 13 sensorische Parameter erfasst. Des Weiteren wurden 10 Patienten im fortgeschrittenen Stadium (Stadium III und IV) mit einer verkürzten Version des QST (nur thermische Testung) untersucht.

Diese Untersuchungen sollen Hinweise darauf geben, ob

1. somatosensorische Dysfunktionen bei Huntingtonpatienten mittels der QST nachweisbar sind, und
2. gegebenenfalls abgrenzen, welche sensorische Qualität(en) betroffen ist/sind.
3. Außerdem sollten durch die Untersuchung unterschiedlicher Körperregionen und dreier verschiedener Stadien Lokalisationshinweise und Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zum Krankheitsstadium erhalten werden, um als Grundlage für weitere Studien zu dienen.

2. Material und Methoden

2.1. *Das Patientenkollektiv*

Die Rekrutierung erfolgte in der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm. Eingeschlossen wurden insgesamt zwanzig konsekutive Patienten, 6 Frauen und 14 Männer, im Alter zwischen 30 und 69 Jahren, die zur Teilnahme an der Studie bereit waren. Davon waren jeweils zehn Patienten in Stadium I und zehn im Stadium II. In einer zweiten Phase der Studie wurden nachträglich noch zehn Patienten, 5 Frauen und 5 Männer im Alter zwischen 25 und 71 Jahren, in Stadium III/IV eingeschlossen.

Die Stadieneinteilung erfolgte mittels der „total functional capacity“ (TFC), die im Rahmen der jährlichen Kontrolluntersuchung in der Huntington-Ambulanz erhoben wird. Die TFC erfasst Arbeitsfähigkeit, finanzielle Selbstbestimmung, selbstständige Haushaltsführung, Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens und die Abhängigkeit von fremder Hilfestellung im Alltag (Kiebertz, et al. 1996). Insgesamt sind dabei 13 Punkte zu erreichen. Stadium I und II entsprechen leichten und mittelgradigen Beeinträchtigungen, unabhängig davon, ob dies durch motorische oder psychiatrische Symptome verursacht wird. Patienten im Stadium I erlangen zwischen 11 und 13 Punkten, Patienten im Stadium II zwischen 7 und 10, späte Stadien zwischen 4 und 6 (Stadium III) bzw. 1 und 3 Punkte (Stadium IV). Ausschlusskriterien, vor allem aufgrund der zur Anwendung gebrachten Nadelinstrumente, waren:

- a) Plasmatische Gerinnungsstörungen,
- b) nicht kontrollierte Infektionen, Hautläsionen an den zu untersuchenden Stellen
- c) Ein somatisch begründbares Schmerzsyndrom oder eine bekannte organisch bedingte Polyneuropathie.
- d) In den letzten sechs Monaten aufgetretene thrombotische Ereignisse.
- e) Schwere neurologische/psychiatrische Beeinträchtigungen, welche die Fähigkeit zur Angabe einer gültigen Einverständniserklärung und die Compliance der Studie beeinträchtigen könnte.
- f) Fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe der persönlichen

Krankheitsdaten im Rahmen des Protokolls.

g) Das Vorliegen einer Schwangerschaft.

2.2. *Ulmer Kontrollgruppe*

In der Huntington Ambulanz der Universität Ulm wurden QST – Messungen an einem gesunden Kontrollkollektiv vorgenommen, die dann in den Normdatensatz der DFNS (Deutscher Forschungsverband neuropathischer Schmerzen) mit eingegangen sind.

Die 18 untersuchten Probanden, 8 Männer und 10 Frauen, waren zwischen 21 und 104 Jahren alt. In dieser Studie wurden nicht alle Ergebnisse der Kontrollgruppe zum Vergleich herangezogen. Lediglich die Häufigkeit des Auftretens von paradoxen Hitzeerscheinungen wurde mit dem Auftreten bei Huntington-Patienten verglichen.

Eine weitere Kontrollgruppe wurde zum Vergleich der kognitiven Testungen herangezogen. Diese Gruppe besteht aus 17 Frauen im Alter von 34-66, und 13 Männern im Alter von 29-62 Jahren. Es wurden verschiedene kognitive Testungen durchgeführt, u.a. der Regensburger Wortflüssigkeits Test, Zeichen-Zahlen-Zuordnungstest sowie der Stroop-Test. Die erreichten Punktwerte wurden dann mit denen der Huntington-Patienten verglichen.

2.3. *Studiendesign*

Die Untersuchungen wurden zwischen Juli 2011 und Dezember 2014 durchgeführt. Bei den Patienten wurde jeweils die nicht- dominante Körperhälfte, an der Wange, Hand und Fuß mit der QST-Methode untersucht. Dies beanspruchte je Patient ca. 90 bis 120 Minuten. Die dabei ermittelten Werte wurden in ein vorgefertigtes Formblatt eingetragen und anschließend in eine Excel-Tabelle übertragen.

Die Untersuchung wurde immer vom gleichen Untersucher bei gleichen Bedingungen mit einem standardisierten Ablauf durchgeführt. Anschließend füllten die Patienten die Fragebögen des Becks Depressions Inventars (BDI-II) und des SF-36 (siehe 2.7 und 2.8) eigenständig aus, was nochmal ca. 20-30 Minuten in Anspruch nahm.

2.4. Die Quantitativ sensorische Testung (QST)

Die quantitative sensorische Testung ist ein standardisiertes Testverfahren zur Beurteilung von somatosensorischen Funktionen, das von dem Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerzen (DFNS) entwickelt wurde.

Die Testung wird unter standardisierten Bedingungen an der Wange, dem Hand- und Fußrücken, der jeweils nicht-dominanten Körperhälfte, durchgeführt. Das heißt, bei Linkshändern an der rechten Wange, rechter Hand- und rechter Fußrücken. Während des Tests werden die Patienten gebeten, die Augen geschlossen zu halten, um die Konzentration zu erhöhen und das Testergebnis nicht zu verfälschen. Der Untersucher hat sich bei der Testung immer genau an die Testanweisungen und den genauen Wortlaut der Instruktionen nach den Regeln der DFNS gehalten (Rolke, et al. 8.7.2010).

Bei der zu Beginn durchgeführten thermischen Testung werden eine Maus und ein PC benötigt. Die Betätigung der Maus durch den Probanden signalisiert die Wahrnehmung einer Temperaturänderung, der TSA 2001 II (thermal sensory analyzer, MEDOC, Israel) stoppt, und die Reaktionszeit des Probanden wird gemessen und gespeichert. Der Wert wird in dem PC-Programm WIN-TSA 5.29 (MEDOC, Israel) gespeichert und durch den Untersucher protokolliert.

2.4.1. Der thermal sensory analyzer (TSA 2001 II)

Der TSA ist ein Gerät zur Messung thermischer Schwellen und funktioniert nach dem Peltier-Prinzip. Hierbei fließt Strom zwischen zwei Halbleitern, wodurch Temperatur generiert wird. Fließt der Strom auf die Platte zu, erwärmt sich diese, fließt er von ihr weg, erkaltet sie.

Die Platte hat eine Fläche von 9 cm² und wird vom Patienten an die Wange gehalten, bzw. mit einem Klettverschluss-System an Hand und Fußrücken befestigt.

Der TSA kann Temperaturen zwischen 0°C und 50°C generieren, und stoppt bei Betätigung der Maustaste. Dies verhindert das Auftreten von Hautschäden durch übermäßige Hitze- bzw. Kälteeinwirkung. Diese Messmethode wird auch „method of limits“ genannt, da sich der Temperaturänderungsvorgang nur bei Erreichen der

0°-Schwelle, der 50°-Schwelle und der Betätigung der Maustaste stoppen lässt.

2.4.2. Die thermische Testung

Der Ausgangspunkt

Die thermische Testung umfasst sechs verschiedene Werte. CDT (Kältewahrnehmungsschwelle), WDT (Wärmewahrnehmungsschwelle), TSL (thermal sensory limen), CPT (Kälteschmerzschwelle), WPT (Wärmeschmerzschwelle) und PHS (Paradoxe Hitzeempfindung).

Der TSA hat zu Beginn jeder Messung eine Ausgangstemperatur von 32°C, welche auch Indifferenztemperatur genannt wird, da diese als weder warm noch kalt wahrgenommen wird. Nach jedem Abbruch der Temperaturänderung (z.B. durch einen Mausklick oder das Erreichen von 0 bzw. 50°C) kehrt der TSA zur Indifferenztemperatur zurück.

Kälte- und Wärmewahrnehmungsschwelle

Bei der Kälte- und Wärmewahrnehmungsschwelle wird der Proband aufgefordert die Maustaste zu betätigen sobald eine Temperaturänderung wahrgenommen wird. Die Zeitdifferenz zwischen Beginn der Abkühlung/Erwärmung und dem Mausklick wird jeweils 3-mal für CDT und für WDT gemessen. Der Mittelwert dieser drei Werte wird dann ausgewertet. Mit der CDT testet man vor allem die A δ -Fasern und mit der WDT in erster Linie die C-Fasern.

Kälte – und Hitzeschmerzschwelle

Die CPT ist die Schwelle, bei der Kälte nicht mehr ausschließlich als kalt sondern zusätzlich als ziehend, stechend oder brennend wahrgenommen wird. Genauso verhält es sich bei der HPT mit Hitze. Die CPT testet C-Fasern und A δ -Fasern, die HPT ausschließlich C-Fasern.

Die thermische Unterschiedsschwelle und paradoxe Hitzeempfindungen

Die thermische Unterschiedsschwelle wird gemessen, indem sich die Temperatur im TSA nach jedem Mausklick in die entgegengesetzte Richtung verändert. Der Proband wird aufgefordert, jede wahrgenommene Temperaturänderung mit einem Mausklick zu signalisieren und anzusagen, ob er dies als warm oder kalt empfunden hat. Stimmt diese Angabe nicht mit der tatsächlichen Temperatur überein, spricht man von einer paradoxen Hitzeempfindung. Das heißt, der Proband empfindet bei erwärmten TSA eine Kältesensation oder andersrum.

Paradoxe Hitzeempfindungen werden über C-Fasern und den HPC -Weg (Heat Pinch Cold), ein zentraler Verarbeitungsmechanismus, verarbeitet (Susser, et al. 1999).

2.4.3. Die mechanische Testung

Mechanische Detektionsschwelle (MDT)

Zur Ermittlung der mechanischen Detektionsschwelle (MDT) verwendet der Untersucher „von Frey-Filamente“. Diese Filamente sind feine Haare, unterschiedlicher Stärke, die einmal in an- und einmal in absteigender Reizintensität auf einer Fläche von 1 cm² aufgebracht werden. Die Filamente sind geeicht und üben eine Kraft zwischen 0,25 mN und 256 mN aus. Der Proband wird dabei aufgefordert, ein abgesprochenes Zeichen zu geben, sobald er einen Reiz wahrnimmt. So werden fünf über- und fünf unterschwellige Werte gemessen, deren geometrischer Mittelwert die mechanische Detektionsschwelle angibt. Die Reizung durch die „von Frey-Filamente“ führt zu einer Impulsweiterleitung über stark myelinisierte A β – Nervenfasern. Während der ganzen Untersuchung bleiben die Augen des Probanden geschlossen, um die Ergebnisse nicht zu verfälschen.

Die mechanische Schmerzschwelle (MPT)

Die mechanische Schmerzschwelle wird durch „Pinpricks“ ermittelt. „Pinpricks“ sind insgesamt sieben Nadelreizstimulatoren mit einheitlich standardisierter Spitze

und unterschiedlichem Gewicht, sodass sie verschieden hohe Kräfte auf einen Punkt ausüben. Diese liegen bei 8, 16, 32, 64, 128, 256 und 512 mN. Ähnlich wie bei der mechanischen Detektionsschwelle werden je fünf über- und fünf unterschwellige Reize gesetzt. Überschwellige Reize werden vom Probanden als „spitz“, unterschwellige als „stumpf“ empfunden. Der geometrische Mittelwert aus diesen fünf Werten ergibt dann die mechanische Schmerzschwelle. Die Reize werden über A δ - Nozizeptoren fortgeleitet.

Die mechanische Schmerzsensitivität (MPS) und Allodynie (DMA) in der Stimulus-Response-Funktion (S/R-Funktion)

Hierbei wird die mechanische Schmerzsensitivität (MPS) bei Pinprick Reizen und die mechanisch dynamische Allodynie (DMA) getestet. Als Allodynie bezeichnet man schmerzhaftige Wahrnehmungen bei nicht-schmerzhaften Reizen, wie leichte Berührungen mit einem Pinsel oder Wattebausch. Diese werden dann als „prickelnd“, „brennend“ oder „stechend“ empfunden.

Bei der S/R- Funktion werden pro Hautareal 50 Reize gesetzt. Jeweils 35 mit Pinpricks und 15 taktile Reize. Es werden fünf Serien mit jeweils 10 pseudorandomisierten Reizen auf ein Hautareal von ca. 2cm² aufgebracht. Die taktilen nicht schmerzhaften Reize werden mittels einem Wattebausch (~ 3 mN), einem Q-Tip (~100 mN) und einem Pinsel (Somedic, Schweden), der etwa eine Stärke von 200-400 mN besitzt, verabreicht.

Der Proband muss nach jedem Reiz angeben, wie schmerzhaft dieser für ihn war, indem er den Schmerz auf einer Skala von 0-100 einordnet („numeric pain scale“ NPS), wobei 0 die Wahrnehmung ohne Schmerz und 100 den maximal vorstellbaren Schmerz darstellt.

Die MPS wird durch das geometrische Mittel der Pinpricks, die DMA durch das geometrische Mittel der taktilen Reize berechnet.

Wind-up-Ratio (WUR)

Die Rückenmarksneurone der C-Fasern erreichen, durch ihre Exzitabilität, nach 5 Reizen ein Plateau, wodurch es zu einer temporalen Summation kommt. Diese

Summation führt dann zu einer anhaltend zentralen Hyperalgesie (Li, et al. 1999, Staud, et al. 2007). Bei einer Reizfrequenz von $>0,33$ Hz kommt es zu einer subjektiv stärkeren Schmerzwahrnehmung, wenn die Reize ortsständig und mindestens alle drei Sekunden in einem rezeptiven Feld (ca. 1cm^2) appliziert werden (Magerl, et al. 1998).

Auf molekularer Ebene kommt es zu einer Ausschüttung von Neurotransmittern und Glutamat. Letzteres erzeugt ein langsames exzitatorisches postsynaptisches Potential (EPSP), welches länger als zehn Sekunden anhält. Dies führt zu einer temporalen Summation, die wiederum durch die Depolarisation (EPSP) zu einer Boosterung von N-methyl-D-Aspartat (NMDA) - Rezeptoren, die normalerweise durch Magnesium (Mg^{2+}) blockiert sind, führt. Die vorhandene Depolarisation öffnet außerdem spannungsabhängige Kalziumkanäle, die durch nicht-selektive Ionenkanäle das Plateaupotential triggern (Li, Simone and Larson 1999, Magerl, Wilk and Treede 1998, Woolf, et al. 2000).

Beim QST werden also, nach einem einzelnen, zehn Reize innerhalb von 10 Sekunden auf ein 1 cm^2 großes Hautareal appliziert und von dem Probanden mittels der NPS bewertet. D.h., eine Bewertung für den Einzelreiz und eine für die Reizfolge. Die Reizstärke an Hand und Fuß beläuft sich auf 256 mN, und im Gesicht, zur Prophylaxe von Hautverletzungen, 128 mN. Um sicher zu gehen, dass die Reize mit der richtigen Frequenz aufgebracht werden, benutzt der Untersucher ein Metronom.

Dies wird jeweils fünf Mal wiederholt. Zur Auswertung werden die fünf Serien durch den Mittelwert der Einzelreize dividiert.

Vibrationsdetektionsschwelle (VDT)

Die Vibrationsdetektionsschwelle ist der Punkt an dem die Vibration, einer „RydelSeiffer“ skalierten Stimmgabel (64 Hz), gerade nicht mehr wahrgenommen wird. Die Vibrationswahrnehmung wird über A β -Fasern weitergeleitet. Zur Testung wird die angeschlagene Stimmgabel auf einen knöchernen Vorsprung gehalten, bis der Patient die Vibration nicht mehr spürt. Dabei wird sie im Gesicht auf den Processus zygomaticus (Wangenknochen), an der Hand auf den Processus styloideus ulnae und am Fuß auf den Malleolus medialis aufgebracht. Dieser Test

wird dreimal wiederholt. Eine häufigere Wiederholung erbringt keine genaueren Werte (Dyck, et al. 1990).

Druckschmerzschwellenwert (PPT)

Als letztes wird der Druckschmerz über dem Muskel, der über C- und A δ -Fasern vermittelt wird, getestet. Hierzu benutzt man einen Druckmesser (FDN200, Wagner Instruments, USA), der im Gesicht auf den M. masseter, an den Händen auf den Thenar und am Fuß auf den M. abductor hallucis brevis aufgesetzt wird. Dieser besitzt eine Auflagefläche von 1 cm² bei einem Durchmesser von 1,1 cm. Die maximal applizierte Kraft sind 20 kg/cm², dies entspricht ~2000 kPa. Die Kraft wird langsam und konstant mit einer Rate von 50 kPa/s (~0,5 kg/cm²s) gesteigert. Der Patient soll angeben, ab wann zusätzlich zum Druckgefühl ein Brennen oder ziehender Schmerz auftritt. Es werden drei Wiederholungen durchgeführt und daraus der Mittelwert errechnet.

Tabelle 1: Übersicht der, in der quantitativen sensorischen Testung(QST) ermittelten Parametern, ihrer Einheit, der Nervenfasertyp und der Berechnungsweg. (angelehnt an: Rolke, Magerl et al. 2006; Rolke et al. 2006)(Hansson, et al. 2007)

Parameter	Abkürzung	Einheit	Berechnung	Faser Typ
Mechanisch dynamische Allodynie	ALL	Keine	15 nicht schmerzhaftes Einzelmessungen während S/R Funktion (subjektive Bewertung nach NPS 0-100)	zS/D
Kältewahrnehmungsschwelle (cold detection threshold)	CDT	°C	3 fache Messung -> Mittelwert	A δ -Fasern
Kälteschmerzschwelle (cold pain threshold)	CPT	°C	3 fache Messung -> Mittelwert	A δ - und C-Fasern
Hitzeschmerzschwelle (heat pain threshold)	HPT	°C	3 fache Messung -> Mittelwert	C-Fasern
Mechanische Detektionsschwelle (mechanical detection threshold)	MDT	mN	5 malige Grenzwertbestimmung	A β -Fasern
Mechanische Schmerzsensitivität (mechanical pain sensitivity)	MPS	mN	35 Pinprickreize während S/R Funktion (subjektive Bewertung nach NPS 0-100)	zS/D

Mechanische Schmerzschwelle (mechanical pain threshold)	MPT	mN	3 fache Messung -> Mittelwert	A δ -Fasern
Paradoxe Hitzeempfindung (paradoxical heat sensation)	PHS	Keine	Während TSL-Messung	C-Fasern
Druckschmerzschwelle (Pressure pain threshold)	PPT	kPa	3 fache Messung -> Mittelwert	C-Fasern
Thermische Unterschiedsschwelle (thermal sensory limen)	TSL	Keine	6 auf- und absteigende Temperaturmessungen	zS/D
Wärme Detektionsschwelle (warm detection threshold)	WDT	°C	3 fache Messung -> Mittelwert	C-Fasern
Wind-up-ratio	WUR	Keine	Quotient aus 5 Einzelreizen und 5 Serien a 10 Einzelreizen	zS/D*
Vibrationsdetektionsschwelle (vibration detection threshold)	VDT	Keine (x/8)	3 fache Messung -> Mittelwert	A β -Fasern

*zS/D: zentrale Sensitivierung/Disinhibition (Rolke, et al. 2006).

2.5. Die statistische Auswertung der QST

Die statistische Auswertung wurde mit Microsoft Excel 2010 durchgeführt. Die Ergebnisse der QST werden in verschiedenen physikalischen Einheiten angegeben. Bei der thermischen Testung ist dies Grad Celsius (°C), bei, mit von Frey- Haaren und Pinprick durchgeführten Tests (MPT, MPS), Millinewton (mN). Der Druckschmerz über dem Muskel (PPT) wird in Kilopascal (kPa) angegeben. Keine physikalische Einheit gibt es für die dynamische Allodynie (ALL), paradoxe Hitzeempfindungen (PHS), thermische Unterschiedsschwelle (TSL), Vibrations-Detektionsschwelle (VDT) und Wind up Ratio (WUR).

Die aus der Untersuchung gewonnenen Daten wurden nun in das Excel-Datenblatt der DFNS eingegeben (Rolke, Magerl, Campbell, Schalber, Caspari, Birklein and Treede 2006).

Zur besseren Vergleichbarkeit der einzelnen Probanden wurden die, im Datenblatt gewonnenen, Werte z-transformiert. Rolke und Mitarbeiter hatten 2006 Mittelwerte und Standardabweichungen bei gesunden Männern und Frauen zwischen 21 und 58 Jahren jeweils im Gesicht, an der Hand und am Fuß, veröffentlicht. Anhand dieser Werte konnten nun z-Werte berechnet werden, wodurch die einzelnen

Ergebnisse alters- und geschlechtsunabhängig miteinander verglichen werden können (Rolke, Magerl, Campbell, Schalber, Caspari, Birklein and Treede 2006). Dafür wurden, zum Herausrechnen der hohen Schiefe, neun der 13 Werte zur Basis 10 logarithmiert, und dann mit folgender Formel z-Transformiert:

$$\frac{(\text{gemessener Wert des Patienten}) - (\text{Standardabweichung})}{$$

$$(\text{Standardabweichung des Kollektivs})$$

Z-Werte, die mehr als „2“ von der Standardabweichung des Kollektivs abweichen, werden als pathologisch angesehen. Wobei Werte über „2“ als eine gesteigerte, und Werte unter „-2“ als eine abgeschwächte sensorische Funktion angesehen werden können.

2.6. *Damage Points*

Zur besseren Darstellung der QST-Ergebnisse definierten wir eine neue QST-Variable, den sogenannten Damage Point (DP). Ein DP entspricht einem Z-Wert ≥ 2 bzw. ≤ -2 . Das Auftreten einer oder mehrerer PHS pro Körperregion wird auch als ein DP definiert. Ein Patient kann also maximal 39 DP (13 Parameter x 3 Regionen) und minimal 0 DP erreichen. Die Summe der DPs wird als SDP und der prozentuale Anteil aller erreichbaren DPs als %DP bezeichnet.

2.7. *Becks Depressions – Inventar II*

Hierbei handelt es sich um ein psychologisches Testverfahren, das 1961 erstmals von Beck, Ward, Mendelson, Mock & Erbaugh entwickelt wurde. Dieses Verfahren umfasst 21 Fragen, die jeweils mit einer Zahl zwischen 0 und 4 beantwortet wird. Die Zahlen stehen hierbei für eine Aussage, wobei der Proband diejenige auswählt, die der Empfindung der letzten 2 Wochen am ehesten entspricht. Die Bearbeitungsdauer beträgt ca. 5-10 Minuten und wird von dem Probanden persönlich ausgefüllt. In dieser Studie wurde die, 1996 überarbeitete, Version (BDI –II) verwendet.

Zur Auswertung werden alle Zahlenwerte addiert und dann mit festgelegten „cut-off-Werten“ verglichen. Für diese Testversion gelten folgende Werte:

Tabelle 2: Einteilung der erreichten Punktzahl mit der dazugehörigen Ausprägung einer Depression

keine Depression	0 bis 8
minimale Depression	9 bis 13
milde Depression	14 bis 19
mittlere Depression	20 bis 28
starke Depression	29 bis 63

2.8. SF-36

Um einen Eindruck davon zu erlangen, in welcher psychischen und physischen Verfassung sich die Patienten befinden, wurde der SF-36 Health Survey (Short Form 36, SF-36 HS) angewendet. Dieser wurde im Rahmen der „Medical Outcome Study“ am New England Medical Center entwickelt und misst das „subjektive Gesundheitsempfinden“. Der SF-36 ist die Kurzform des in der Studie entwickelten Messverfahrens. Der in dieser Arbeit verwendete SF-36 entspricht der deutschen Übersetzung von Bullinger (Bullinger 1995).

Der Ablauf des gesamten Tests erfolgt in mehreren Schritten:

- 1) Dateneingabe.
- 2) Kontrolle auf Werte außerhalb des Wertebereichs oder fehlende Werte.
- 3) Re-Kalibrierung von 10 der 36 Rohwerte.
- 4) Berechnung der Rohwerte.
- 5) Transformation der Rohwerte in Skalenwerte von 0-100 mittels unten stehender Formel.
- 6) Vergleich mit Kontrollkollektiv

2.8.1. Aufbau und Durchführung des SF-36

Der SF-36 Fragebogen wird zur Erfassung der krankheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten eingesetzt. Hierbei werden folgende acht Skalen erfragt und erfasst:

- 1) Körperliche Funktionsfähigkeit
- 2) Körperliche Rollenfunktion
- 3) Körperliche Schmerzen
- 4) Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
- 5) Vitalität
- 6) Soziale Funktionsfähigkeit
- 7) Emotionale Rollenfunktion
- 8) Psychisches Wohlbefinden

Der Fragebogen umfasst 36 Fragen (Items), die den o.g. Skalen zugeordnet werden. Er wird von den Patienten selbstständig ausgefüllt, was ca. 10-15 Minuten in Anspruch nimmt. Hatten die Patienten Probleme bei der Bewältigung, stand der Untersucher helfend zur Seite.

2.8.2. Auswertung des SF-36

Nach der Dateneingabe und Kontrolle der Rohwerte erfolgte die Zuordnung der Fragen zu den passenden Skalen.

Tabelle 3: Dargestellt sind die zu den Skalen passenden Fragen und die Grundlagen der Rohwert-Transformation.

Skala	Summe der Rohwerte	Niedrigster und höchster möglicher Rohwert	Mögliche Spannweite des Rohwertes
Körperliche Funktionsfähigkeit	3a+3b+3c+3d+3e+3f+3g+3h+3i+3j	10, 30	20
Körperliche Rollenfunktion	4a+4b+4c+4d	4, 20	16
Körperliche Schmerzen	7+8	2, 12	10
Allgemeine Gesundheit	1+11a+11b+11c+11d	5, 25	20
Vitalität	9a+9e+9g+9i	4, 24	20
Soziale Funktionsfähigkeit	6+10	2, 10	8
Emotionale Rollenfunktion	5a+5b+5c	3, 15	12
Psychisches Wohlbefinden	9b+9c+9d+9f+9h	5, 30	25

Anschließend werden die 36 Rohwerte mit folgender Formel transformiert:

(Tatsächlicher Rohwert-minimaler Rohwert)

(mögliche Spannweite des Rohwertes)x100

Dadurch nehmen die Werte eine Zahl zwischen 0 und 100 an. Hierbei gibt 0 den schlechtesten und 100 den bestmöglichen Wert an. Aus den transformierten Werten werden dann Mittelwert und Standardabweichung berechnet und mit Kontrollgruppen verglichen. Die Daten der Kontrollgruppen wurden dem Handbuch des SF-36-Tests entnommen. In diesem Handbuch gibt es Daten für verschiedene Altersgruppen. Bei einem Durchschnittsalter von 47,2 in Stadium I und von 58,6 in Stadium II wurden die jeweils altersentsprechenden Kontrolldaten zum Vergleich gewählt. Auch der Vergleich einzelner Skalen untereinander ist durch die Transformation möglich. Dabei gilt, je höher die Zahl, desto besser ist die entsprechende Lebensqualität.

2.9. Kognitive Tests

Zur Einschätzung des Einflusses der kognitiven Fähigkeiten der Patienten wurden zusätzlich Daten aus Tests genutzt, die im Rahmen des europäischen Huntington-Netzwerks in den jährlichen Untersuchungen für die Registerstudie „REGISTRY“ erhoben wurden. Diese Tests sind die Standardwerkzeuge zur Erfassung kognitiver Fähigkeiten bei HK-Patienten in der neurologischen Fakultät der Universität Ulm. Diese beinhalten drei Tests, bei denen der Stroop – Test aus drei Untertests besteht.

- 1) Wortflüssigkeitstest
- 2) Zeichen-Zahlen - Test
- 3) Stroop Test
 - a. Farben benennen
 - b. Wörter lesen
 - c. Interferenz-Test

Je höher die erreichte Punktzahl liegt desto besser ist das Testergebnis. Bei 19 der 20 Patienten lagen Daten vor, die zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht älter

als 1 Jahr waren (0,36 Jahre im Durchschnitt).

2.9.1. **Regensburger Wortflüssigkeitstest**

Beim Wortflüssigkeitstest werden formallexikalische Wortflüssigkeiten gemessen.

Dafür müssen die Patienten innerhalb von einer Minute so viele Wörter, die mit einem vorher festgelegtem Buchstaben beginnen, nennen. Es wurden drei verschiedene Buchstaben hintereinander verwendet. Allerdings gelten dabei einige Einschränkungen: Eigennamen (auch geographische Bezeichnungen und Markennamen), Zahlen und Wiederholungen des Wortstamms, z.B. bei zusammengesetzten Substantiven, sind nicht zulässig und werden als Fehler gewertet.

Zur Auswertung werden am Ende alle korrekt benannten Wörter gezählt und die Anzahl mit einem, nach Alter und Geschlecht sortiertem Normkollektiv verglichen (Aschenbrenner A., et al. 2000).

2.9.2. **Zeichen – Zahlen – Zuordnungstest**

Beim Zeichen – Zahlen – Zuordnungstest wird jeder Zahl zwischen 1 und 9 ein bestimmtes Zeichenzugeordnet. Den Patienten wird eine Abfolge von Zeichen vorgelegt, denen sie die jeweils passenden Zahlen zuordnen sollen. Entscheidend ist die Anzahl der richtig zugeordneten Zahlen.

2.9.3. **Stroop – Test**

Dieser wurde von John Ridley Stroop 1935 publiziert und basiert auf der gegenseitigen Beeinflussung zweier Reize („Interferenz“). Im Prinzip beschreibt der Test, dass trainierte Handlungen, wie beispielsweise das Lesen von Wörtern, nahezu automatisch und daher schneller ablaufen als das Benennen der zugehörigen Eigenschaften dieser Objekte (z.B. die Farbe oder Größe, in der die Worte geschrieben sind), weil letztere ungewohnte Handlungen sind und diese daher einer größeren Konzentration bedürfen (Stroop 1935). Der Stroop–Test wird

bei hirnorganischen Störungen, Psychosen, und auch in psychologischen Eignungstests verwendet und bedient sich der Darstellung von Farbnamen in inkongruenten Farben (Bäumler 1985).

a. Farben benennen

Hierbei muss der Patient innerhalb von 45 Sekunden möglichst viele Farben benennen.

b. Wörter lesen

Hierbei muss der Patient innerhalb von 45 Sekunden möglichst viele Wörter lesen.

Test a. und b. werden als Kontrollbedingungen durchgeführt, um mögliche Verfälschungen des Interferenz-Tests (Testbedingung) zu korrigieren. Liegt beispielsweise eine Leseschwäche oder Farbenblindheit vor, würde der Interferenztest sonst trotz normaler kognitiver Fähigkeiten im Vergleich zur Kontrollgruppe allein dadurch schlechter ausfallen.

c. Interferenz - Test

Beim Interferenz-Test wird vom Patienten gefordert, die Farben zu benennen, in denen visuell dargebotene Wörter abgedruckt sind. Der Wortsinn dieser Wörter bezeichnet allerdings eine andere Farbe. Zum Beispiel ist das Wort "Grün" in gelber Farbe abgedruckt und der Patient ist aufgefordert, den Wortsinn zu ignorieren und nur die dargestellte Farbe zu benennen. Fehler sollen direkt verbessert werden. Der anschließende Vergleich der innerhalb der vorgegebenen Zeit (45 Sekunden) erreichten Anzahl zwischen der Kontroll- (a. und b.) und der Testbedingung dient als Indikator der Interferenzneigung. Die rechnerische Ermittlung des Stroop-Interferenzeffekts erfolgt über die Berechnung der Differenz zwischen den Reaktionszeiten für das Benennen von Farben bzw. von neutralen, einfarbigen Wörtern und der Reaktionszeiten für das Benennen der Farbe der Wörter. Diese Differenzen zeigen an, wie viel zusätzliche Reaktionszeit benötigt wird. Personen mit geringem Unterschied weisen also wenig Interferenzneigung auf, Personen mit stärker ausgeprägten Unterschieden zeigen dagegen eine erhöhte Interferenz.

2.10. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte in weiten Teilen mittels deskriptiver Methoden. So wurden Mittelwerte und Standardabweichungen errechnet und miteinander verglichen.

Die Daten, die bei der kognitiven Testung und dem SF-36 Test erhoben werden konnten, wurden mit dem nicht-parametrischen Rangsummentest nach Wilcoxon-Mann-Whitney („U-Test“) auf signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen untersucht. Das Signifikanzniveau wurde mit einem $p\text{-Wert} \leq 0,05$ gewählt.

Die Vergleiche mit dem Kontrollkollektiv der SF-36 Tests konnten nicht mit dem U-Test auf signifikante Unterschiede berechnet werden, weil von der Kontrollgruppe nur arithmetische Mittel und Standardabweichungen zur Verfügung standen und somit kein Rangsummentest erfolgen konnte. Um mögliche Zusammenhänge zwischen einzelnen Parametern der QST und den Skalenwerten der kognitiven Tests bzw. Depressionsskala nachzugehen, wurde eine Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt.

2.11. Ethikantrag

Diese klinische Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Ulm bewilligt (Nr. 236/11). Alle Patienten wurden ausführlich aufgeklärt und nahmen freiwillig an den Untersuchungen teil.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

3.1.1. Demographische Daten

Die folgenden Tabellen (Tab. 4, 5 und 6) stellen die demographischen und klinischen Charakteristika der Patienten dar, entsprechend ihres TFC-Wertes im Stadium I, II und III/IV.

Tabelle4: Charakteristika der Patienten, die mittels "total functional capacity" -Test, Stadium I zugeordnet wurden, mit aktueller Medikation und den erreichten Punktwerten des Becks Depressions-Inventar-II-Tests. Die Patienten wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert.

Patienten Pseudonym	Stadium	Geschlecht	Alter	CAG Repeats	Erkrankungs-dauer (Jahre)	Aktuelle Medikation	Anzahl der Medikamente	BDI-II
HQ00	I	m	39	44	2,41	Agomelatin	1	15
HQ01	I	m	64	41	6,61	Tiaprid; Prodiptine; Amlodipin	3	7
HQ02	I	m	56	43	8,45	Sertralin; Olanzapin	2	4
HQ03	I	m	56	43	13,21	Memantin	1	0
HQ07	I	m	34	43	6,13	-	0	18
HQ09	I	m	50	41	0,00	-	0	8
HQ11	I	m	30	43	2,23	Quetiapin	1	17
HQ12	I	m	48	46	6,23	-	0	3
HQ14	I	m	61	41	3,27	Thyroxin; Simvastatin	2	3
HQ16	I	m	34	52	7,64	Tiaprid; Amantadin	2	30
Mittelwert			47,2	43,70	5,62		1,2	10,5
SD			11,61	3,13	3,61		0,98	8,85

Abk.: CAG: Cytosin-Adenin-Guanin-Basentriplett ; BDI-II: Becks Depressions-Inventar II; HQ mit fortlaufender Nummer: Code der pseudonymisierten HK-patienten; SD: Standardabweichung

Tabelle 5: Charakteristika der Patienten, die mittels "total functional capacity" –Test, Stadium II zugeordnet wurden, mit aktueller Medikation und den erreichten Punktwerten des Becks Depressions-Inventar-II-Tests. Die Patienten wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert.

Patienten Pseudonym	Stadium	Geschlecht	Alter	CAG Repeats	Erkrankungs-dauer (Jahre)	Aktuelle Medikation	Anzahl der Medikamente	BDI-II
HQ04	II	w	56	43	8,21	Sulpirid; Valproat	2	3
HQ05	II	w	55	41	1,21	-	0	8
HQ06	II	m	58	42	11,63	Tiaprid; Pantoprazol	2	19
HQ08	II	w	59	43	13,22	Mirtazapin; Simvastatin; Lamotrigin; ASS; Risperdal; Sertralin; Zopiclon	7	5
HQ10	II	m	45	43	4,23	Aripiprazol	1	0
HQ13	II	w	41	41	9,23	Mirtazapin	1	11
HQ15	II	w	67	46	5,43	Sertralin, Domperidon; Mirtazapin; Tetrabenazin; Quetiapin; Bisoprolol; Simvastatin	7	13
HQ17	II	m	69	41	6,52	Tiaprid; Venlafaxine; Olanzapin; Calcium+Colecalciferol; Ramipril	5	16
HQ18	II	m	68	40	15,66	Tiaprid; Ibuprofen; Cetirizin	3	17
HQ19	II	w	67	39	6,72	Tiaprid; Citalopram; HCT; Dabigatran; Nebivolol; Atorvastatin	6	6
Mittelwert			58,5	41,90	8,20		3,4	9,8
SD			9,23	1,87	4,13		2,50	6,08

Abk.: CAG: Cytosin-Adenin-Guanin-Basentriplett ; BDI-II: Becks Depressions-Inventar II; HQ mit fortlaufender Nummer: Code der pseudonymisierten HK-patienten; SD: Standardabweichung

Es zeigen sich einige Unterschiede zwischen den Patienten der Stadien I und II: HK-Patienten in Stadium I sind im Mittel 11,3 Jahre jünger und haben eine um 2,6 Jahre kürzere Krankheitsdauer als Patienten in Stadium II. Im Schnitt erkrankten Patienten in Stadium I im Alter von 41,6, Patienten in Stadium II im Alter von 50,3 Jahren. Neben dem, zufällig aufgetretenen, Ungleichgewicht des Geschlechterverhältnis (10 männliche Patienten in Stadium I) besteht ein weiterer Unterschied in der Anzahl der CAG-Repeats. Hierbei liegt die Anzahl bei Patienten aus Stadium I im Schnitt um 1,8 höher als bei Patienten aus Stadium II. Tabellen 4 und 5 zeigen außerdem, dass Patienten in Stadium II mehr Medikamente

einnehmen als Patienten in St. I. Einen Unterschied bezüglich des Vorhandenseins von Depressionen nach BDI-II zeigte sich jedoch nicht. In Stadium I hatten, laut BDI II- Cut off, 4 Patienten eine Depression, bei 3 Patienten handelte es sich um eine milde, und bei einem Patienten um eine starke Depression. In Stadium II lag bei 5 Patienten eine Depression vor wobei es sich bei 2 Patienten um eine minimale und bei 3 um eine milde Depression handelte. Die, nachträglich untersuchte, Gruppe mit HK-Patienten in Stadium III/IV (siehe Tab.6) bestand aus je 5 männlichen und 5 weiblichen Patienten, die im Schnitt 57,5 ($\pm 15,22$) Jahre alt, und im Mittel 8,9 ($\pm 4,21$) Jahre an der HK erkrankt waren. Durchschnittlich traten 42,8 ($\pm 2,2$) CAG-Repeats auf. Bei diesen HK-Patienten wurde ausschließlich der thermische Anteil der QST durchgeführt. Auf die Untersuchung von Depression, Kognition und die krankheitsbezogene Lebensqualität wurde zur Minimierung des Zeitaufwandes verzichtet.

Tabelle 6: Charakteristika der Patienten, die mittels "total functional capacity" –Test, Stadium III/IV zugeordnet wurden. Die Patienten wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert.

Patienten Pseudonym	Geschlecht	Alter	Stadium	CAG-Repeats	Erkrankungsdauer
HQ20	w	63	III	44	16
HQ21	w	45	III	45	7
HQ22	m	42	III	47	7
HQ23	w	69	III	41	7
HQ24	m	72	III	42	8
HQ25	m	75	III	40	5
HQ26	w	25	IV	unbekannt	9
HQ27	w	57	IV	43	6
HQ28	m	56	III	43	6
HQ29	m	71	IV	40	18
Mittelwert		57,5		42,8	8,9
SD		15,22		2,2	4,21

Abk.: CAG: Cytosin-Adenin-Guanin-Basentriplett; HQ mit fortlaufender Nummer: Code der pseudonymisierten HK-patienten ; SD: Standardabweichung

3.1.2. SF-36 Test

Die Ergebnisse der im SF-36 Test bewerteten acht Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden in folgenden Abb. 1-4 dargestellt. Es lassen sich zwei wesentliche Informationen ablesen: zum einen die Lebensqualität der Patienten mit der HK im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (Abb. 1 und 2), zum andern lassen sich hier die Skalen untereinander vergleichen (Abb. 3).

Abb. 1 impliziert, dass Patienten in Stadium I eine schlechtere Lebensqualität in ihrer körperlichen (KÖRO) und emotionalen (EMRO) Rollenfunktion wahrnehmen. Des Weiteren scheinen sie in ihrer sozialen Funktionsfähigkeit (SOFU) und psychischem Wohlbefinden (PSYC) gegenüber der Kontrollgruppe eingeschränkt zu sein, wobei die Unterschiede hierbei nicht so eindeutig ausfallen wie bei EMRO und KÖRO.

Vitalität (VITA) und körperliche Schmerzwahrnehmung (SCHM) fallen bei Patienten mit der HK besser aus als bei der Kontrollgruppe. Allerdings sind auch hier die Unterschiede, bei großen Standardabweichungen, nicht eindeutig.

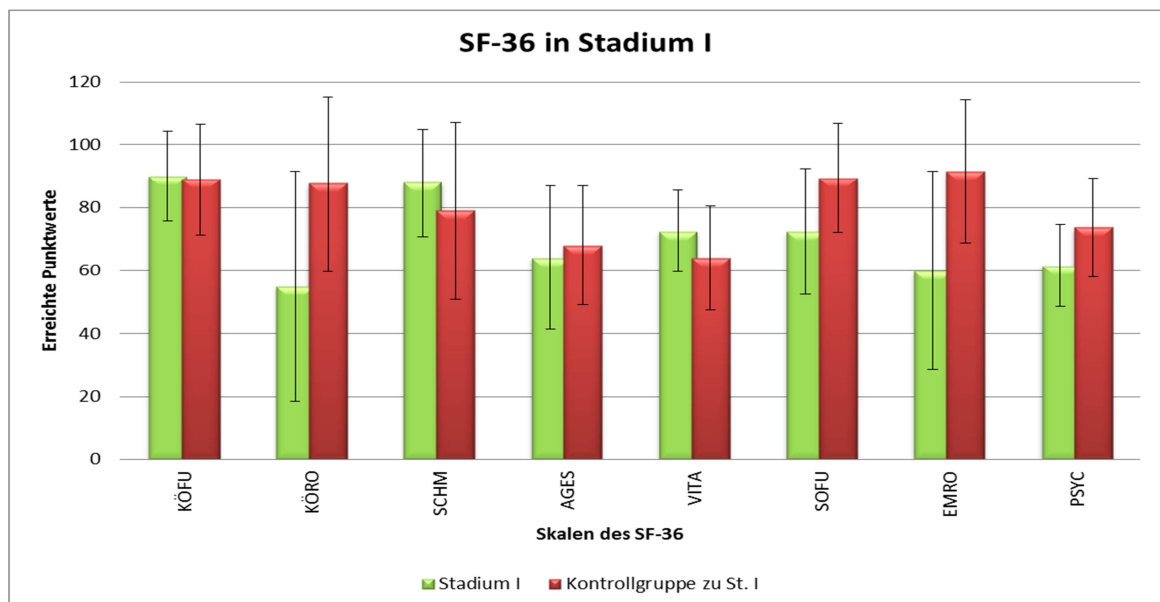


Abbildung 1: Mittels SF-36-Test dargestellte Lebensqualität bei Patienten mit der HK im Stadium I (grün) verglichen mit einer altersentsprechenden Kontrollgruppe (rot). Dargestellt sind die Mediane (Balken) von HK-Patienten und Kontrollgruppe sowie die dazugehörigen Standardabweichungen. Angegeben sind die transformierten Skalenwerte von 0-100 (100=bestmöglicher Wert; 0=schlechtmöglichster Wert). Die Patienten und das gesunde Kontrollkollektiv wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert. Die Stadieneinteilung erfolgte nach erreichten Punktwerten im „total function capacity“-Test.

Abk.: SF-36: Short Form 36 health survey; KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCH: körperliche Schmerzwahrnehmung; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmungen; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; HK: Huntington Krankheit

HK-Patienten im Stadium II bewerten den Einfluss von Schmerzen (SCHM) auf ihre Lebensqualität, genau wie Patienten in Stadium I, ebenfalls geringer als Probanden der Kontrollgruppe. Ebenso fühlen sich HK-Patienten in Stadium II in ihrer Vitalität (VITA) durch die Erkrankung weniger eingeschränkt als Probanden in der Kontrollgruppe (Abb. 2).

Die körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU) von Patienten in Stadium II erreicht genauso geringe Werte wie die körperliche Rollenfunktion (KÖRO). Die allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES) und soziale Funktionsfähigkeit (SOFU) wird von den Betroffenen im Stadium II ebenfalls als beeinträchtigt empfunden.

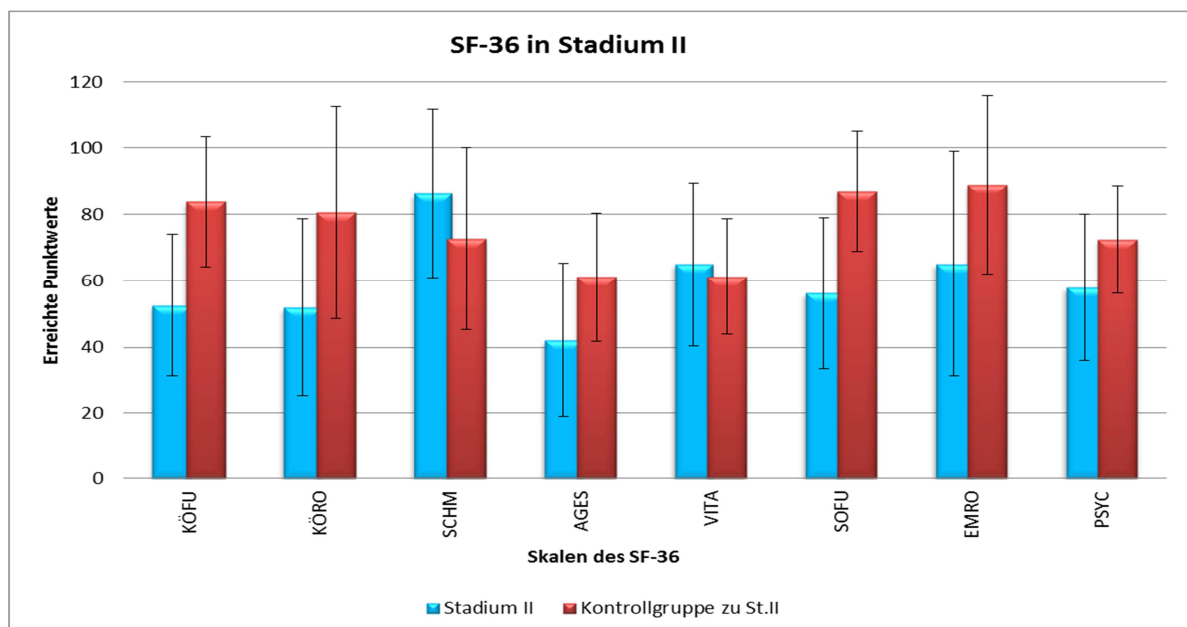


Abbildung 2: Mittels SF-36-Test dargestellte Lebensqualität bei Patienten mit der HK im Stadium II (hellblau) verglichen mit altersentsprechender Kontrollgruppe (rot). Dargestellt sind die Mediane (Balken) von HK-Patienten und Kontrollgruppe sowie die dazugehörigen Standardabweichungen. Angegeben sind die transformierten Skalenwerte von 0-100 (100=bestmöglicher Wert; 0=schlechtmöglicher Wert). Die Patienten und das gesunde Kontrollkollektiv wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert. Die Stadieneinteilung erfolgte nach erreichten Punktwerten im „total function capacity“-Test.

Abk.: SF-36: Short Form 36 health survey; KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCH: körperliche Schmerzwahrnehmung; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmungen; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYCH: psychisches Wohlbefinden; HK: Huntington Krankheit

Es gibt bei nahezu allen Skalen geringere Werte bei Patienten in Stadium I verglichen mit Patienten in Stadium II. Besonders ausgeprägt scheint dies bei der körperlichen Funktionsfähigkeit (KÖFU), der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung (AGES) und der sozialen Funktionsfähigkeit (SOFU) zu sein. Untersucht man die Unterschiede der beiden Krankheitsgruppen mit dem Rangsummentest nach Wilcoxon, zeigt sich ein signifikanter Unterschied mit

einem p-Wert < 0,05 (siehe Abb. 3). Die übrigen Bereiche zeigen keine Unterschiede.

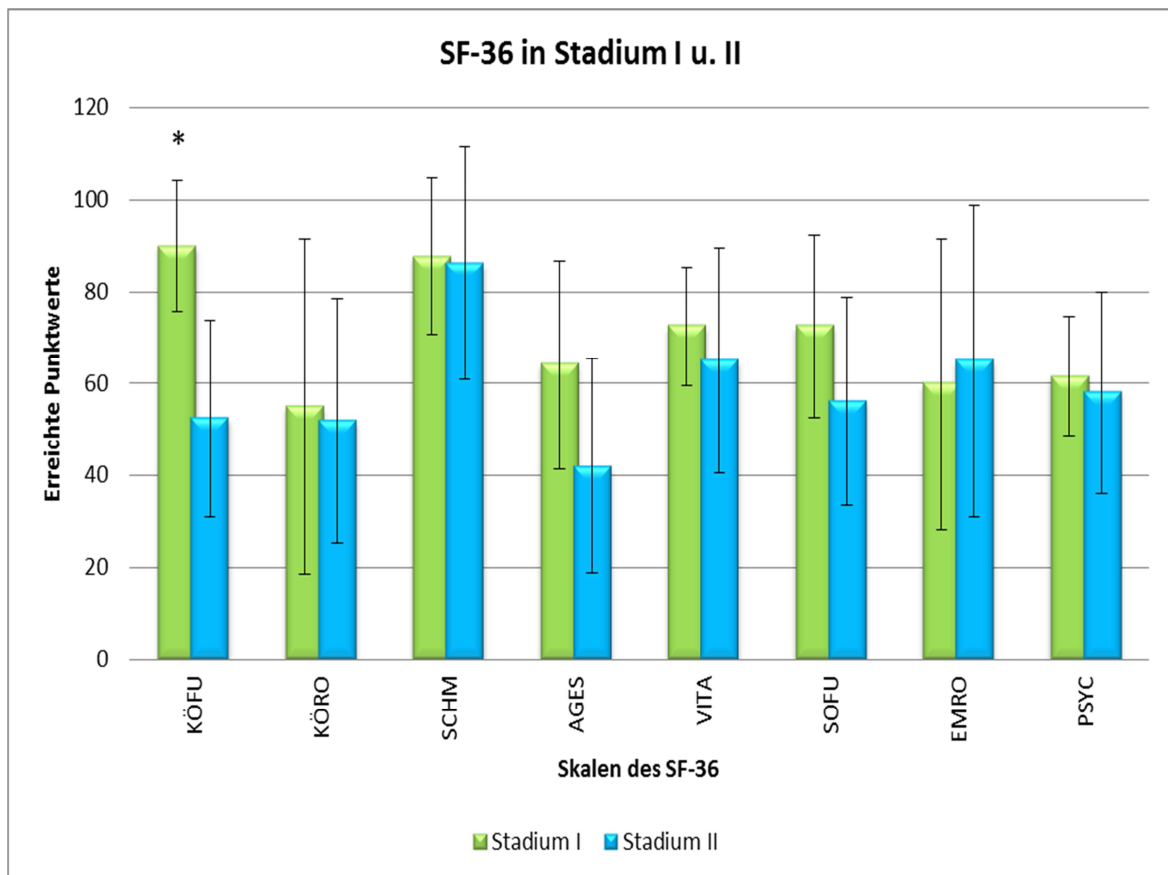


Abbildung 3: Vergleich der, mittels SF-36-Test dargestellten Lebensqualität der Patienten mit der HK in Stadium I (grün) und Stadium II (hellblau). Dargestellt sind die Mediane (Balken) von HK-Patienten sowie die dazugehörigen Standardabweichungen. *: P<0,05. P(KÖFU)=0,001; P(AGES)=0,048;P(SOFU)=0,044. Angegeben sind die transformierten Skalenwerte von 0-100 (100=bestmöglicher Wert; 0= schlechtmöglicher Wert). Die Patienten wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert. Die Stadieneinteilung erfolgte nach erreichten Punktwerten im „total function capacity“-Test.

Abk.: SF-36: Short Form 36 health survey; KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCH: körperliche Schmerzwahrnehmung; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmungen; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYC: psychisches Wohlbefinden; HK: Huntington Krankheit

Um den Unterschied der beiden untersuchten Stadien zu den Kontrollgruppen besser zu verdeutlichen, wurde in Abb.4 die Differenz der transformierten Skalenwerte zur jeweiligen Kontrollgruppe von Stadium I bzw. Stadium II gegenübergestellt.

Positive Werte implizieren eine günstigere Bewertung durch Huntington-Patienten als bei der Kontrollgruppe. Negative Werte hingegen eine Ungünstigere. Hier sind sowohl Stadium I (dunkelblau) als auch Stadium II (orange) dargestellt, wodurch ein direkter Vergleich der beiden Stadien ermöglicht wird. Es zeigt sich, dass besonders die körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU), die allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES) und die soziale Funktionsfähigkeit (SOFU) in

Stadium II von der Kontrollgruppe abweicht, während diese Merkmale in St. I deutlich weniger abweichen. Die beiden Merkmale, die sowohl in Stadium I als auch in Stadium II auffällige Unterschiede zu den Kontrollgruppen zeigten, also die körperliche (KÖRO) und emotionale Rollenfunktion (EMRO), zeigten für das Stadium I eine größere Abweichung als für das Stadium II. Des Weiteren verdeutlicht Abb. 4, dass Patienten mit der HK durch die Wahrnehmung körperlicher Schmerzen (SCHM) weniger beeinträchtigt zu sein scheinen als die Kontrollgruppe. Auch die Wahrnehmung der Lebensqualität bzw. Freude am Leben, die unter Vitalität (VITA) zusammengefasst wurde, schätzen Patienten mit der HK als positiver ein als Mitglieder der Kontrollgruppe.

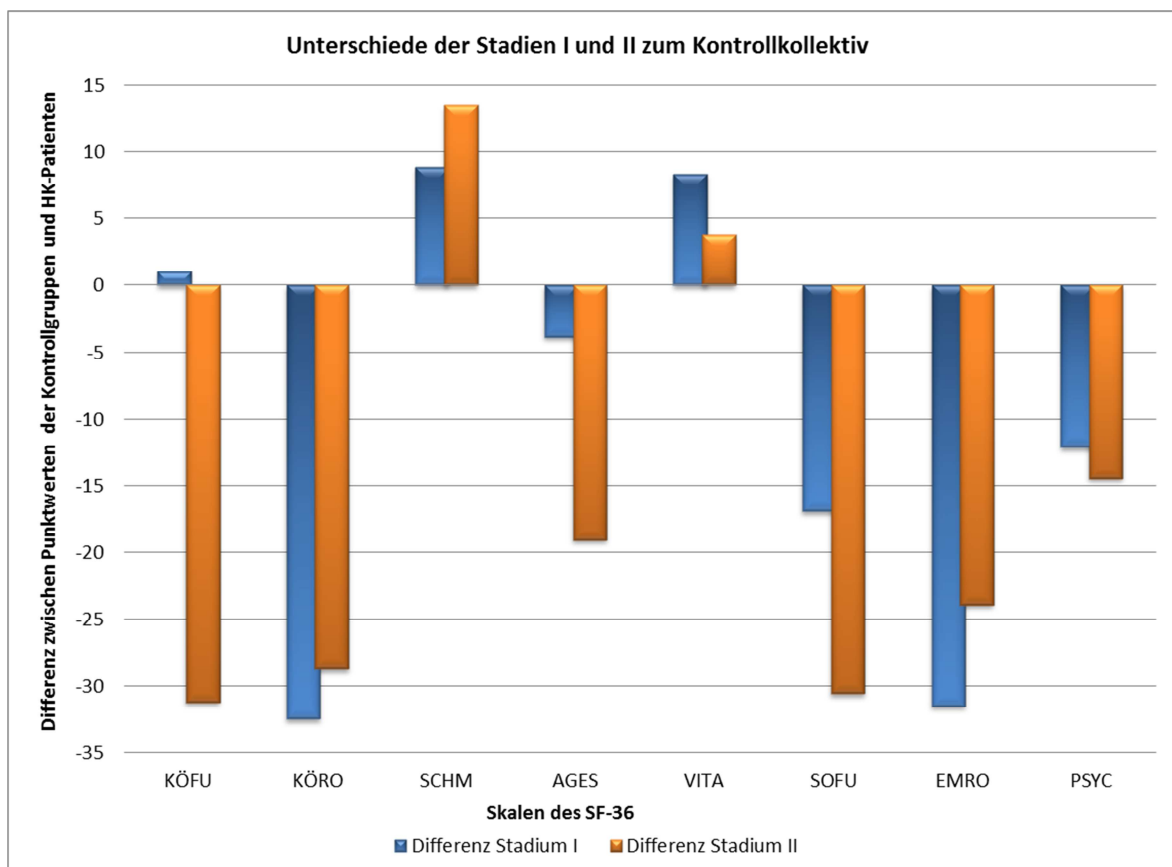


Abbildung 4: Dargestellt ist die Differenz der erreichten Punktwerte von Huntingtonpatienten und der Kontrollgruppe im SF-36-Test. Es werden die Differenzen zur jeweiligen Kontrollgruppe (KG) zwischen Stadium I (dunkelblau) und Stadium II (orange) verglichen.

Negative Werte implizieren eine ungünstigere Bewertung durch HK-Patienten als bei der Kontrollgruppe, positive Werte hingegen eine günstigere Bewertung. Es können, als Zeichen für den größten Unterschied zwischen KG und HK-Patienten, maximal +100/bzw. -100 Skalenpunktwerte erreicht werden. 0 Skalenpunktwerte bedeuten keinen Unterschied zwischen HK-Patienten und Kontrollgruppe. Patienten sowie Kontrollkollektiv wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert. Die Stadieneinteilung erfolgte nach erreichten Punktwerten im „total function capacity“-Test.

Abk.: SF-36: Short Form 36 health survey; KÖFU: körperliche Funktionsfähigkeit; KÖRO: körperliche Rollenfunktion; SCH: körperliche Schmerzwahrnehmung; AGES: allgemeine Gesundheitswahrnehmungen; VITA: Vitalität; SOFU: soziale Funktionsfähigkeit; EMRO: emotionale Rollenfunktion; PSYCH: psychisches Wohlbefinden; HK: Huntington Krankheit; KG: Kontrollgruppe

3.1.3. Kognitive Testung

3.1.3.1. Wortflüssigkeitstest

Abb. 5 zeigt die erreichten Punktwerte für den Wortflüssigkeitstest bei Patienten des Stadium I, II und des Kontrollkollektivs. Hierbei fällt auf, dass die erreichten Werte der Patienten, sowohl für Patienten in Stadium I als auch Stadium II, weit unterhalb derjenigen des Kontrollkollektivs liegen. Außerdem schneiden Patienten in Stadium II tendenziell schlechter ab als Patienten in Stadium I.

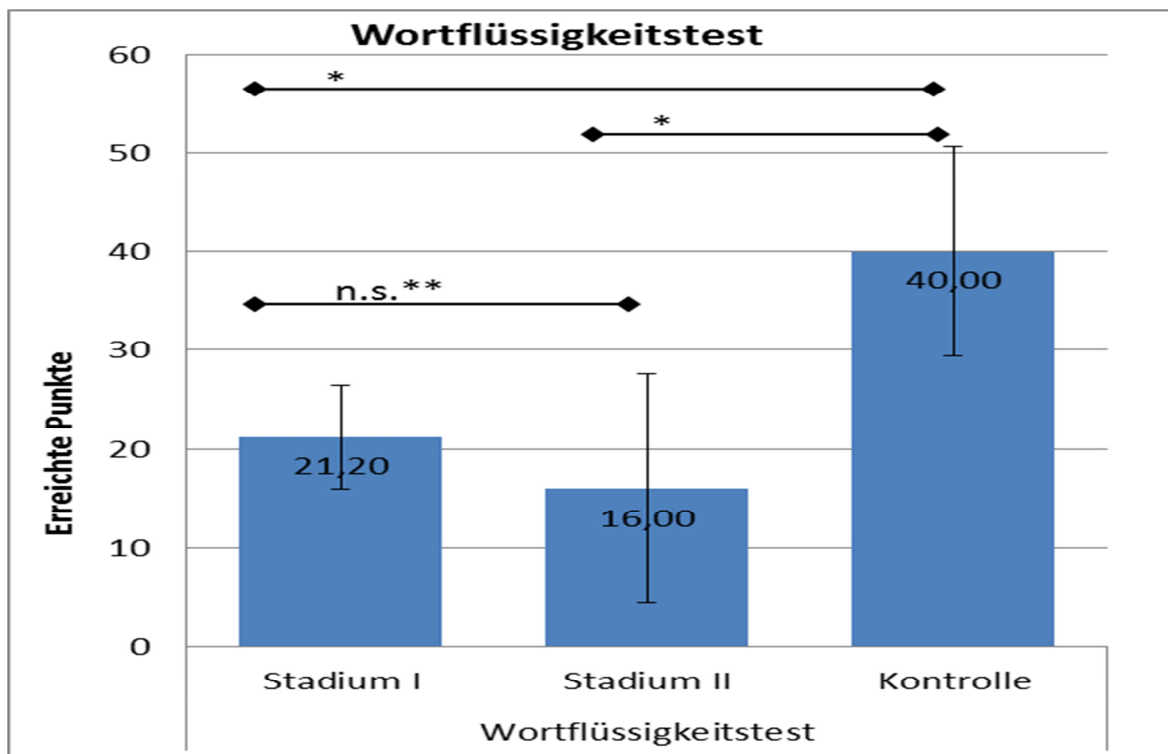


Abbildung 5: Mittelwerte und Standardabweichungen der genannten Worte der Patienten in Stadium I, II und des Kontrollkollektivs im Wortflüssigkeitstest. * $p < 0,001$; ** nicht signifikant; $p = 0,21$. HK-Patienten und Kontrollkollektiv wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert. Die Stadieneinteilung erfolgte nach erreichten Punktwerten im „total function capacity“-Test.

Abk.: n.s.: nicht signifikant; HK: Huntingtonkrankheit

Wie schon beim SF-36 Test wurden auch beim Wortflüssigkeitstest die Unterschiede zwischen den 3 Gruppen mittels U-Test auf signifikante Unterschiede getestet. Drei Vergleiche ergaben, dass sowohl der Unterschied zwischen Stadium I und der Kontrollgruppe als auch zwischen Stadium II und der Kontrollgruppe signifikant sind. Ein signifikanter Unterschied zwischen Stadium I und Stadium II besteht nicht.

3.1.3.2. Zeichen-Zahlen-Test

Die in Abb. 6 dargestellten Ergebnisse des Zeichen-Zahlen-Tests zeigen die Mittelwerte und Standardabweichungen der erreichten Punkte für Patienten beider Stadien und des Kontrollkollektivs. Auch hier stellt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Patienten der HK und dem Kontrollkollektiv dar ($p < 0,001$), wobei der Unterschied zwischen Patienten des Stadiums I und Stadium II nicht signifikant ausfällt. Genau wie beim Wortflüssigkeitstest wurden auch die Ergebnisse des Zeichen-Zahlen-Tests mittels U-Test auf Signifikanz untersucht.

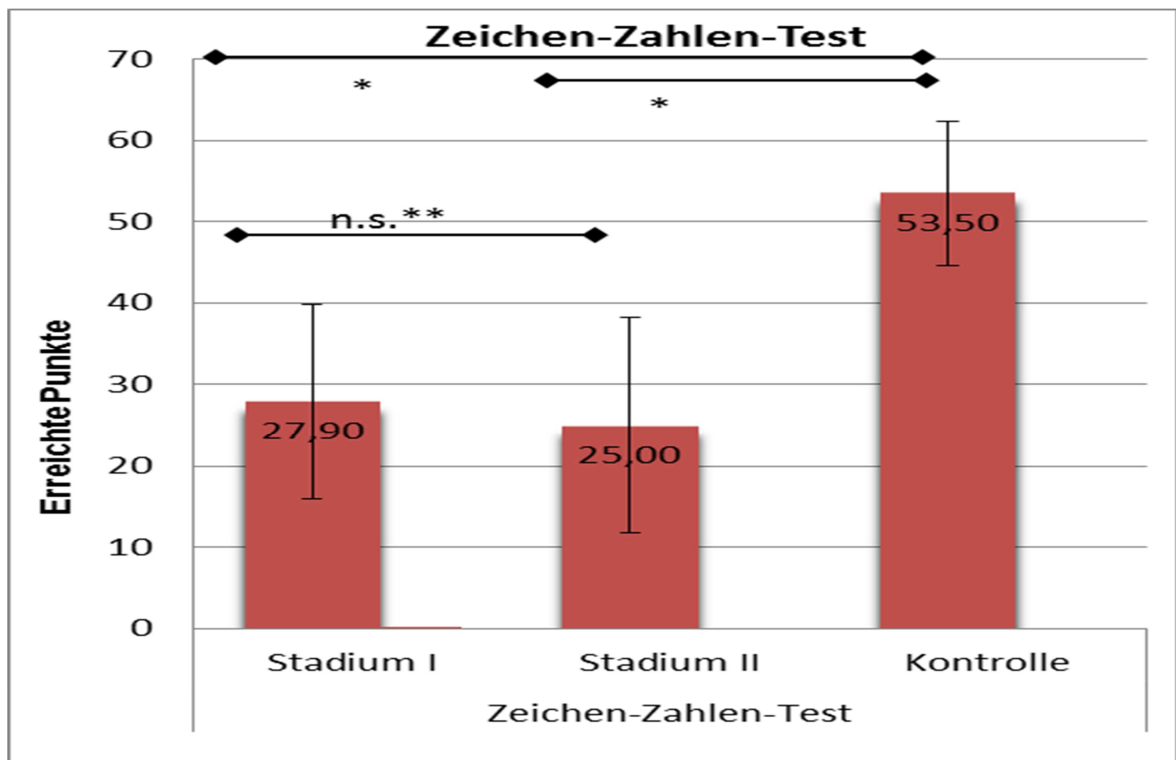


Abbildung 6: Gemittelte Punktwerte und Standardabweichung der Patienten in Stadium I, II und des Kontrollkollektivs im Zeichen-Zahlen-Test. * $p < 0,001$; **nicht signifikant; $p = 0,4$. Patienten und Kontrollkollektiv wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert. Die Stadieneinteilung erfolgte nach erreichten Punktwerten im „total function capacity“-Test.

Abk.: n.s.: nicht signifikant

3.1.3.3. Stroop Test

Im Folgenden sind die Testergebnisse des Stroop Tests des Studienkollektivs von Stadium I und II und der Kontrollgruppe abgebildet (Abb. 7 und 8). Es wurde die Reaktionszeit (45 Sek./ gelesene Wörter bzw. 45 Sek./benannte Farben) errechnet und von den Ergebnissen des Interferenztests subtrahiert, um den Einfluss von unterschiedlichen Farbsehvermögen bzw. Lesegeschwindigkeit zu eliminieren. Ein Unterschied zwischen Stadium I und Stadium II lässt sich mit dem Wilcoxon U-

Test nicht belegen. Mit einem p-Wert von 0,12 (Korrektur nach Farbsehvermögen) und 0,28 (Korrektur nach Lesegeschwindigkeit) ist der Unterschied zwischen Stadium I und Stadium II nicht signifikant.

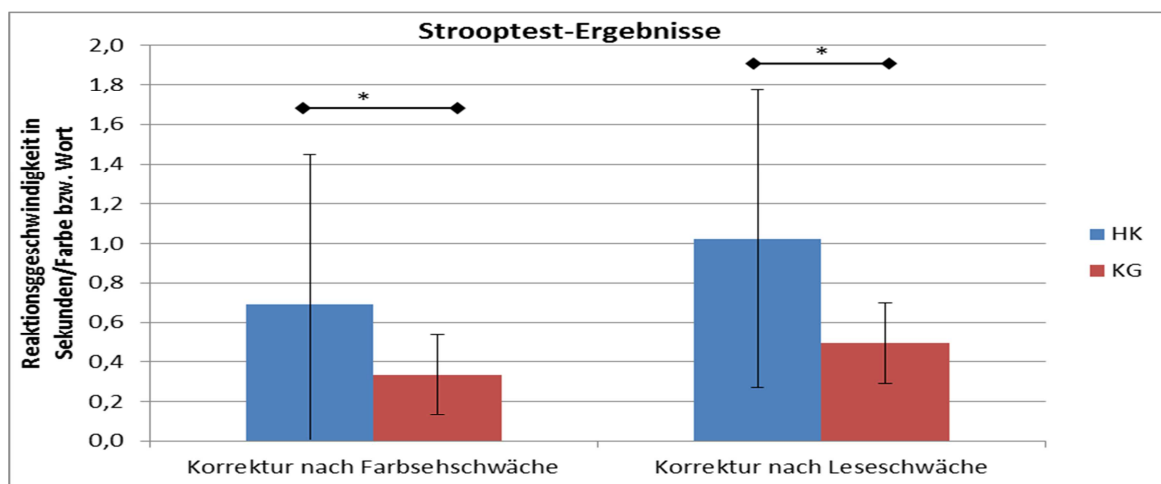


Abbildung 7: Dargestellt sind die Reaktionszeiten (in Sekunden/Farbe bzw. Sekunden/Wort) beim Strooptest, wobei nach Farbsehvermögen - bzw. Lesegeschwindigkeit korrigiert wurde. Angegeben sind die Mediane und Standardabweichungen der Reaktionszeiten von HK-Patienten (HK, blau) und der Kontrollgruppe (KG, rot). *: p-Wert < 0,05. Patienten und Kontrollkollektiv wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert.
Abk.: n.s.: nicht signifikant; HK: Huntington Krankheit; KG: Kontrollgruppe;

Insgesamt zeigt sich bei der kognitiven Testung ein signifikanter Unterschied zwischen den Probanden der Kontrollgruppe und Patienten der HK (siehe Abb. 7). Außerdem zeigen sich Unterschiede zwischen Stadium I und II. Diese fallen allerdings nicht signifikant aus.

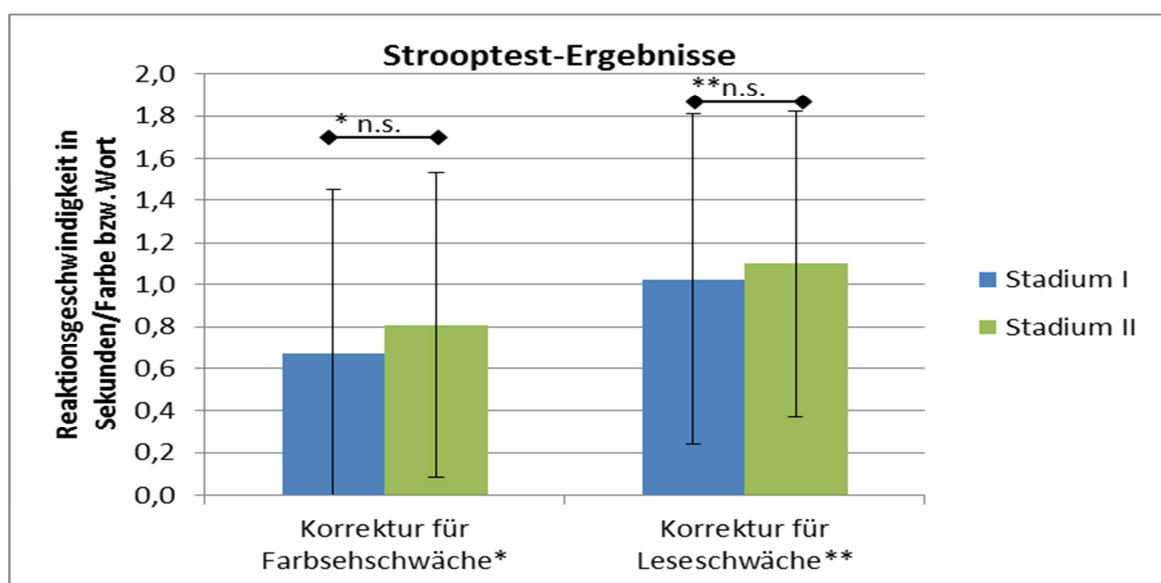


Abbildung 8: Ergebnisse des Stroop-Tests unter Berücksichtigung des Farbsehvermögens und der Lesegeschwindigkeit. Verglichen werden die Reaktionszeiten (in Sekunden/Farbe bzw. Sekunden/Wort) von Patienten in Stadium I (blau) und II (grün). Der Unterschied zwischen St. I und II ist nicht signifikant mit $p=0,12(*)$ bzw. $p=0,28(**)$. Patienten und Kontrollkollektiv wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert. Die Stadieneinteilung erfolgte nach erreichten Punktwerten im „total function capacity“-Test.
Abk.: n.s.: nicht signifikant

3.2. Die quantitative sensorische Testung

3.2.1. Damage Point-(DP) in den Stadien I und II

Um alle 780 (20 Patienten x 13 Werte x 3 Regionen) Ergebnisse der QST übersichtlich darstellen zu können, zeigen folgende Balkendiagramme die Summe der DP (SDP) eines jeden Patienten an. Abbildung 9 stellt Stadium I, Abbildung 10 Stadium II dar. Hierbei fällt auf, dass nur einer (HQ11) der zwanzig Patienten keinen auffälligen Wert in der QST hat. Stadium I und II unterscheiden sich hinsichtlich der durchschnittlichen Summe der DPs. Patienten in Stadium I haben im Durchschnitt 3,8 von 39 möglichen DPs, wohingegen Patienten in Stadium II 5,5 DPs erreichen (die Mittelwerte sind in den Abbildungen nicht dargestellt). Von der Gruppe der St. I Patienten fallen vier mit herausragenden Werten aus ($\geq 10\%$ der möglichen Gesamtpunkte, ≥ 4 DP), in der Gruppe der St. II-Pat. sind es sieben Patienten.

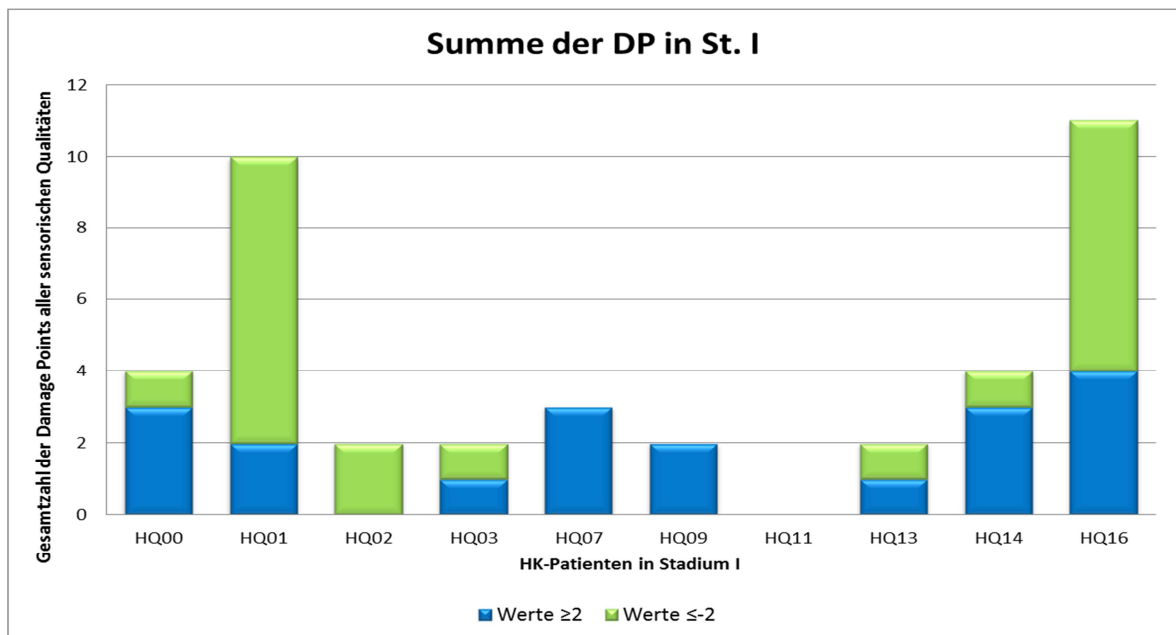


Abbildung 9: Dargestellt ist die Gesamtzahl der Damage Points (DP) bei Patienten in Stadium I. Ein DP steht für ein auffälliges Testergebnis, also einen z-Wert ≤ -2 (verminderte Wahrnehmung, grün) bzw. ≥ 2 (gesteigerte Wahrnehmung, blau). Jeder Balken steht für einen HK-Patienten. Patienten und Kontrollkollektiv wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert.

Abk.: HQ mit fortlaufender Nummer = Code der pseudonymisierten HK-patienten; DP: Damage Point; HK-Patienten: Patienten mit der Huntington Krankheit

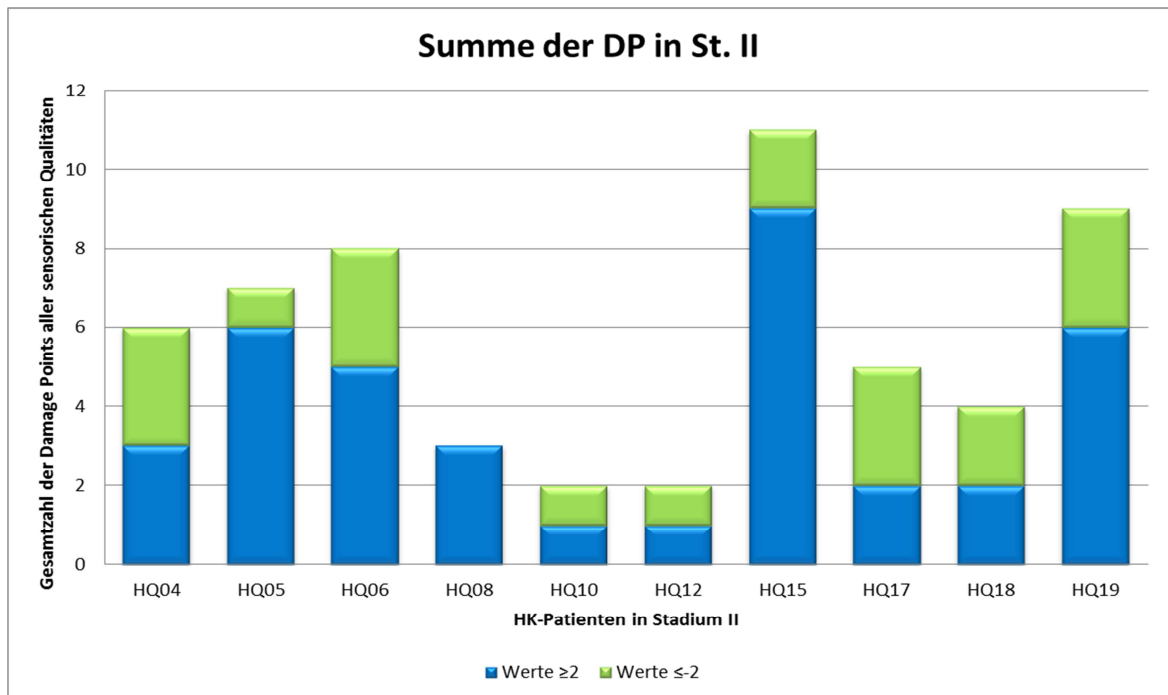


Abbildung 10: Dargestellt ist die Gesamtzahl der Damage Points (DP) bei Patienten in Stadium II. Ein DP steht für ein auffälliges Testergebnis, also einen z-Wert ≤ -2 (verminderte Wahrnehmung, grün) bzw. ≥ 2 (gesteigerte Wahrnehmung, blau). Jeder Balken steht für einen HK-Patienten. Patienten und Kontrollkollektiv wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert.

Abk.: HQ mit fortlaufender Nummer = Code der pseudonymisierten HK-patienten: Damage Point; HK-Patienten: Patienten mit der Huntington Krankheit

Wie oben beschrieben geben DP's nur an, dass ein Patient bei getesteten Parametern pathologische Werte aufweist, sagen aber nichts darüber aus, welche Parameter auffällig sind. Dafür dienen die nachstehenden Tab.7 und 8. Diese zeigen in der ersten Spalte den Testparameter und in der ersten Zeile das Patientensynonym an.

Die Diskrepanz zwischen der oben dargestellten Summe der DP und der letzten Zeile der beiden Tabellen erklärt sich durch die unterschiedliche Berücksichtigung der untersuchten Regionen. In den Tab.7 und 8 wird nur dargestellt, ob ein Parameter in einer der drei Regionen auffällig ist, unabhängig davon, ob nur in einer oder allen drei Regionen.

Tabelle 7: Übersicht über DP's (x) bei HK-Patienten in Stadium I. Ein x zeigt an, dass mindestens an einer der drei gemessenen Regionen ein auffälliger Wert gemessen wurde. Ein „-“ besagt, dass bei diesem HK-Patienten der dazugehörige Parameter < 2 und > -2 und damit nicht pathologisch ist. Patienten wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert. Die Stadieneinteilung erfolgte nach erreichten Punktwerten im „total function capacity“-Test.

	HQ 00	HQ 01	HQ 02	HQ 03	HQ 07	HQ 09	HQ 11	HQ 13	HQ 14	HQ 16	Total
CDT	-	x	-	-	-	-	-	-	x	x	3
WDT	-	x	x	x	-	-	-	x	-	-	4

TSL	-	x	x	-	-	-	-	-	-	x	3
CPT	-	-	-	-	-	x	-	-	x	-	2
HPT	-	-	-	-	x	-	-	-	x	-	2
PPT	-	-	-	-	-	x	-	-	-	-	1
MPT	x	x	-	-	-	-	-	-	-	x	3
MPS	-	x	-	-	x	-	-	-	-	x	3
WUR	-	-	-	-	-	-	-	x	-	-	1
MDT	x	x	-	-	-	-	-	-	-	x	3
VDT	x	-	-	-	-	-	-	-	-	x	2
ALL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
PHS	-	-	-	x	x	-	-	-	x	x	4
Total	3	6	2	2	3	2	0	2	4	7	

Abk.: DP = Damage Point; CDT=cold detection threshold; WDT=warm detection threshold; TSL=thermal sensory limen; CPT=cold pain threshold; HPT=heat pain threshold; PPT=pressure pain threshold; MPT=mechanical pain threshold; MPS=mechanical pain sensitivity; WUR=wind up ratio; MDT=mechanical detection threshold; VDT=vibration detection threshold; ALL=Allodynie; PHS=paradoxical heat sensation; HK: Huntington-Krankheit; HQ mit fortlaufender Nummer = Code der pseudonymisierten HK-patienten

Tabelle 8 Übersicht über DPs (x) bei Patienten in Stadium II. Ein x zeigt an, dass mindestens an einer der drei gemessenen Regionen ein auffälliger Wert gemessen wurde. Ein „-“ besagt, dass bei diesem Patienten der dazugehörige Parameter <2 und >-2 und damit nicht pathologisch ist. Patienten wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert. Die Stadieneinteilung erfolgte nach erreichten Punktwerten im „total function capacity“-Test.

	HQ 04	HQ 05	HQ 06	HQ 08	HQ 10	HQ 12	HQ 15	HQ 17	HQ 18	HQ 19	Total
CDT	x	-	x	-	-	-	-	x	x	x	5
WDT	-	-	x	-	-	x	-	-	-	-	2
TSL	-	x	x	-	x	-	x	x	-	x	6
CPT	-	-	-	-	-	-	x	x	-	x	3
HPT	-	-	-	-	-	-	x	-	x	-	2
PPT	x	x	-	x	-	-	x	-	x	x	6
MPT	-	-	x	-	-	-	-	-	-	-	1
MPS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
WUR	-	-	-	-	x	-	-	-	-	-	1
MDT	x	-	-	x	-	-	x	-	-	-	3
VDT	-	x	-	-	-	-	-	x	-	-	2
ALL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
PHS	x	x	x	x	-	x	x	x	x	x	9
Total	4	4	5	3	2	2	6	5	4	5	

Abk.: DP= Damage Point, CDT=cold detection threshold; WDT=warm detection threshold; TSL=thermal sensory limen; CPT=cold pain threshold; HPT=heat pain threshold; PPT=pressure pain threshold; MPT=mechanical pain threshold; MPS=mechanical pain sensitivity; WUR=wind up ratio; MDT=mechanical detection threshold; VDT=vibration detection threshold; ALL=Allodynie; PHS=paradoxical heat sensation; HK-Patienten: Patienten mit der Huntingtonkrankheit; HQ mit fortlaufender Nummer = Code der pseudonymisierten HK-patienten.

Da Tab.7 und 8 durch die Unterteilung in Stadium I und II nicht hervorheben, welche Parameter am häufigsten Auffälligkeiten zeigten, fasst Tab. 9 diese Häufigkeiten für beide Gruppen noch einmal zusammen.

Tabelle 9: Häufigkeit des Auftretens pathologischer Parameter (Summe der Damage Points, SDP) eines jeden Messwertes bei 20 HK-Patienten (Stadium I und II). Patienten wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert. Die Stadieneinteilung erfolgte nach erreichten Punktwerten im „total function capacity“-Test.

	CDT	WDT	TSL	CPT	HPT	PPT	MPT	MPS	WUR	MDT	VDT	ALL	PHS
SDP	8	6	9	5	4	7	4	3	2	6	4	0	13

Abk.: SDP= Summe der Damage Points; CDT=cold detection threshold; WDT=warm detection threshold; TSL=thermal sensory limen; CPT=cold pain threshold; HPT=heat pain threshold; PPT=pressure pain threshold; MPT=mechanical pain threshold; MPS=mechanical pain sensitivity; WUR=wind up ratio; MDT=mechanical detection threshold; VDT=vibration detection threshold; ALL=Allodynie; PHS=paradoxical heat sensation;

Hierbei fällt besonders auf, dass paradoxe Hitzeempfindungen (PHS) mit Abstand am häufigsten (13-mal) pathologisch waren. Dazu zeigt sich, dass die Parameter CDT (8), TSL (9) und PPT (7) auch häufig auffällig waren. CDT und TSL repräsentieren die Vermittlung und Verarbeitung thermischer, PPT die Vermittlung und Verarbeitung mechanischer Reize.

3.2.2. Übersicht aller z-transformierten Messwerte

Im Folgenden werden zur anschaulichen Darstellung in Bezug auf die Standardabweichungen die z-transformierten Werte der QST als Kurvendiagramm dargestellt. Dabei bildet jede einzelne Kurve alle Z-Werte einer gemessenen Region eines Patienten ab. In Abb. 11 sind beispielhaft die Ergebnisse aller drei Messregionen einer Patientin (HQ19) dargestellt. Es fällt auf, dass alle drei Kurven ein ähnliches, individuelles Muster zeigen. Dies konnte auch, mehr oder weniger ausgeprägt, bei den anderen Patienten beobachtet werden.

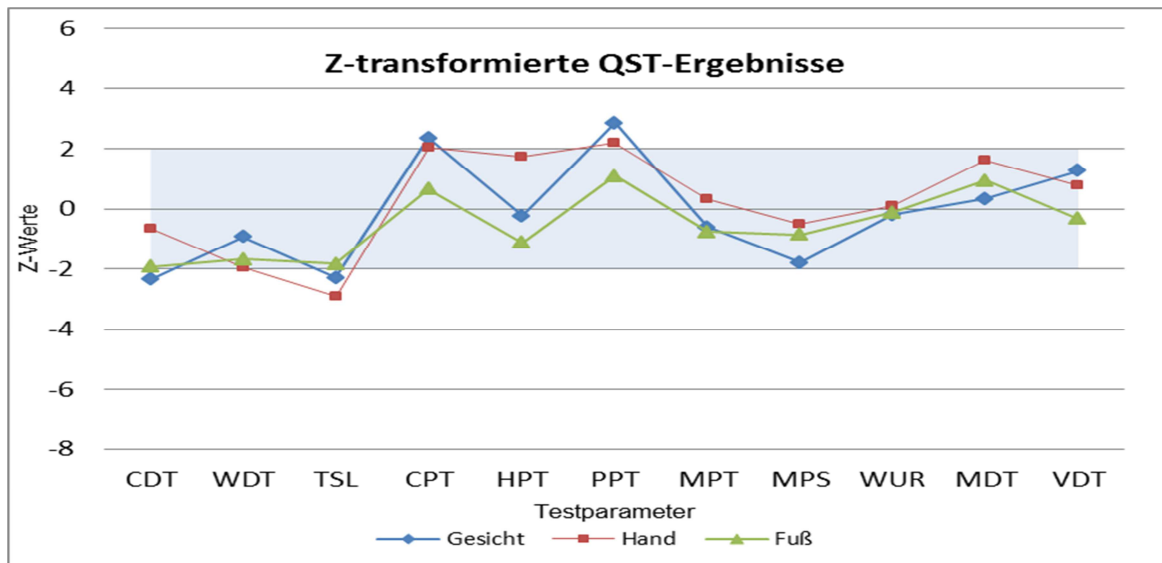


Abbildung 11: Z-Werte einer Patientin (HQ19) von Gesicht, Hand und Fuß. Die x-Achse zeigt die gemessenen Testparameter, grau hinterlegt ist der Referenzbereich, Werte ≥ 2 bzw. ≤ -2 gelten als pathologisch. Patienten wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert.

Abk.: CDT=cold detection threshold; WDT=warm detection threshold; TSL=thermal sensory limen; CPT=cold pain threshold; HPT=heat pain threshold; PPT=pressure pain threshold; MPT=mechanical pain threshold; MPS=mechanical pain sensitivity; WUR=wind up ratio; MDT=mechanical detection threshold; VDT=vibration detection threshold

Die weiteren Ergebnisse der QST werden auf die gleiche Weise dargestellt, wobei jede Region der Patienten in Stadium I (Abb.12-14) bzw. Stadium II (Abb.15-17) separat in Kurvendiagrammen dargestellt werden.

Jede Kurve unterschiedlicher Farbe repräsentiert die gemessenen und anschließend transformierten Werte eines Patienten. Der grau markierte Bereich beinhaltet den Referenzbereich, also alle nicht pathologischen Testergebnisse.

Abb. 12-14 zeigen die Testergebnisse der Patienten in Stadium I, nach untersuchter Körperregion getrennt. Die häufig auffälligen PHS sind in diesen Darstellungen nicht aufgeführt und werden im nächsten Kapitel gesondert beschreiben (3.2.4.). Hier wird deutlich, dass es keine charakteristische Konstellation (typisches Muster) von pathologischen Werten bei Patienten mit der HK gibt, die sich in gleich verlaufenden Kurven darstellen würde, obwohl die Kurven der drei Regionen eines einzelnen Patienten einen ähnlichen Verlauf haben (wie für Patient HQ19 in Abb.11 dargestellt). Außerdem zeigt sich, dass der größte Teil der transformierten Messwerte im physiologischen Bereich liegt.

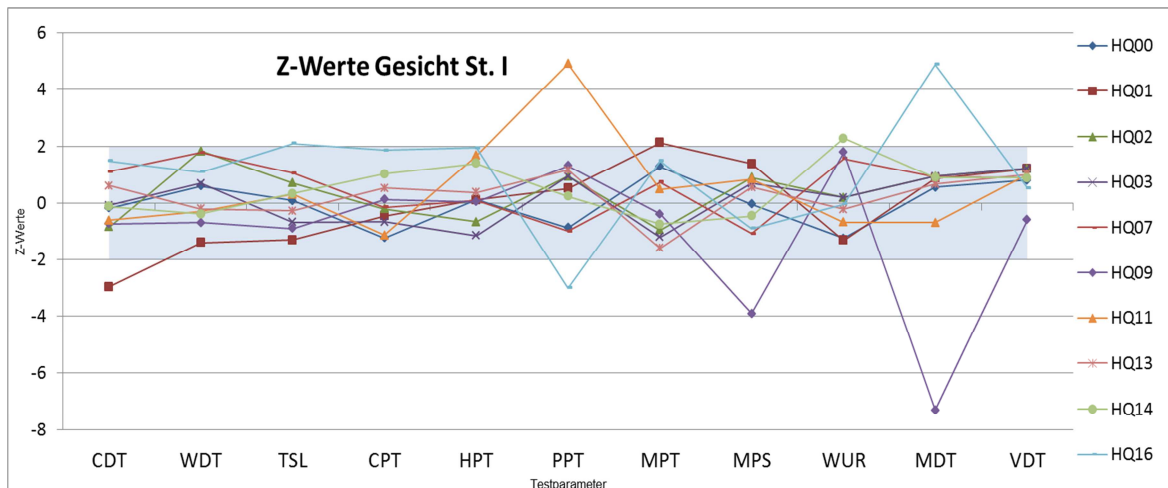


Abbildung 12: Darstellung der z-transformierten Werte der QST-Messparameter der Gesichtsregion bei Patienten in Stadium I. Die x-Achse zeigt die gemessenen Testparameter, grau hinterlegt ist der Referenzbereich, Werte ≥ 2 bzw. ≤ -2 gelten als pathologisch. Patienten wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert. Die Stadieneinteilung erfolgte nach erreichten Punktwerten im „total function capacity“-Test.

Abk.: CDT=cold detection threshold; WDT=warm detection threshold; TSL=thermal sensory limen; CPT=cold pain threshold; HPT=heat pain threshold; PPT=pressure pain threshold; MPT=mechanical pain threshold; MPS=mechanical pain sensitivity; WUR=wind up ratio; MDT=mechanical detection threshold; VDT=vibration detection threshold. HQ mit fortlaufender Nummer = Code der pseudonymisierten HK-patienten

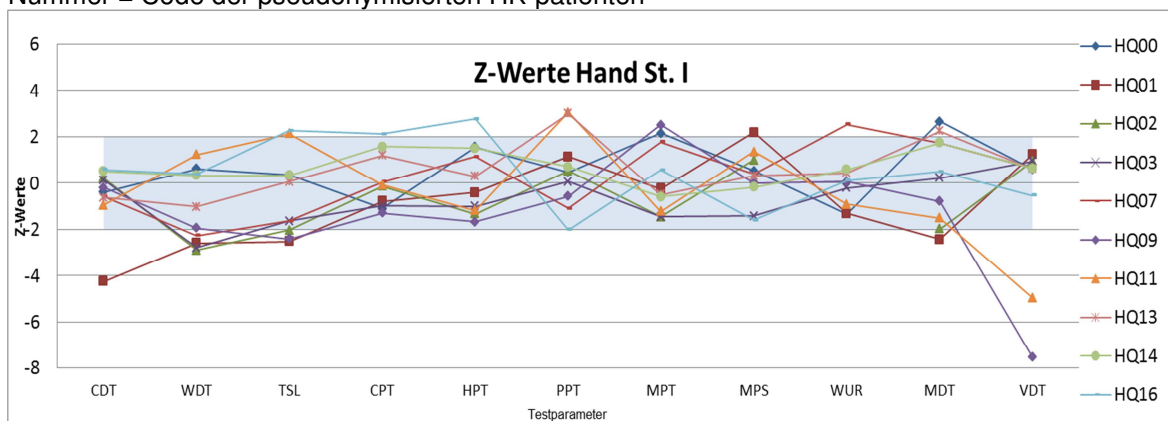


Abbildung 13: Z-transformierte Werte der QST-Messparameter des Handrucksens bei Patienten in Stadium I. Die x-Achse zeigt die gemessenen Testparameter, grau hinterlegt ist der Referenzbereich, Werte ≥ 2 bzw. ≤ -2 gelten als pathologisch. Patienten wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert. Die Stadieneinteilung erfolgte nach erreichten Punktwerten im „total function capacity“-Test.

Abk.: CDT=cold detection threshold; WDT=warm detection threshold; TSL=thermal sensory limen; CPT=cold pain threshold; HPT=heat pain threshold; PPT=pressure pain threshold; MPT=mechanical pain threshold; MPS=mechanical pain sensitivity; WUR=wind up ratio; MDT=mechanical detection threshold; VDT=vibration detection threshold; HQ mit fortlaufender Nummer = Code der pseudonymisierten HK-patienten

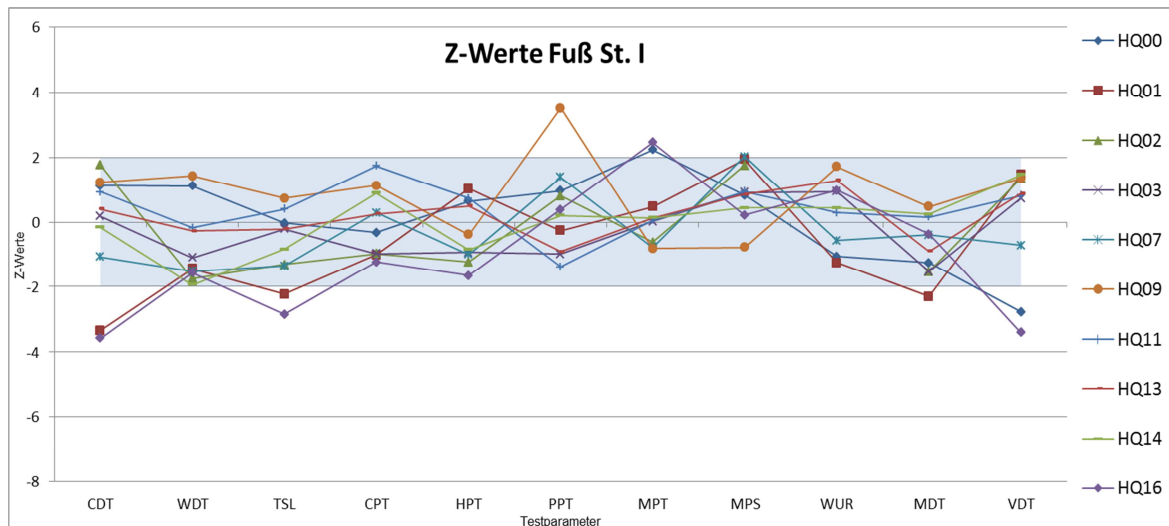


Abbildung 14: Z-transformierte Werte der QST-Messparameter des Fußrückens bei HK-Patienten in Stadium I. Die x-Achse zeigt die gemessenen Testparameter, grau hinterlegt ist der Referenzbereich, Werte ≥ 2 bzw. ≤ -2 gelten als pathologisch. Patienten wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert. Die Stadieneinteilung erfolgte nach erreichten Punktwerten im „total function capacity“-Test.

Abk.: CDT=cold detection threshold; WDT=warm detection threshold; TSL=thermal sensory limen; CPT=cold pain threshold; HPT=heat pain threshold; PPT=pressure pain threshold; MPT=mechanical pain threshold; MPS=mechanical pain sensitivity; WUR=wind up ratio; MDT=mechanical detection threshold; VDT=vibration detection threshold; HK-Patienten: Patienten mit der Huntingtonkrankheit. HQ mit fortlaufender Nummer = Code der pseudonymisierten HK-patienten

Die nachfolgenden Abbildungen 15-17 zeigen die Messwerte der Patienten in Stadium II. Auch hier gibt es kein charakteristisches Kurvenmuster und nur wenige Werte der einzelnen untersuchten Regionen, von den PHS abgesehen, liegen außerhalb des physiologischen Bereichs.

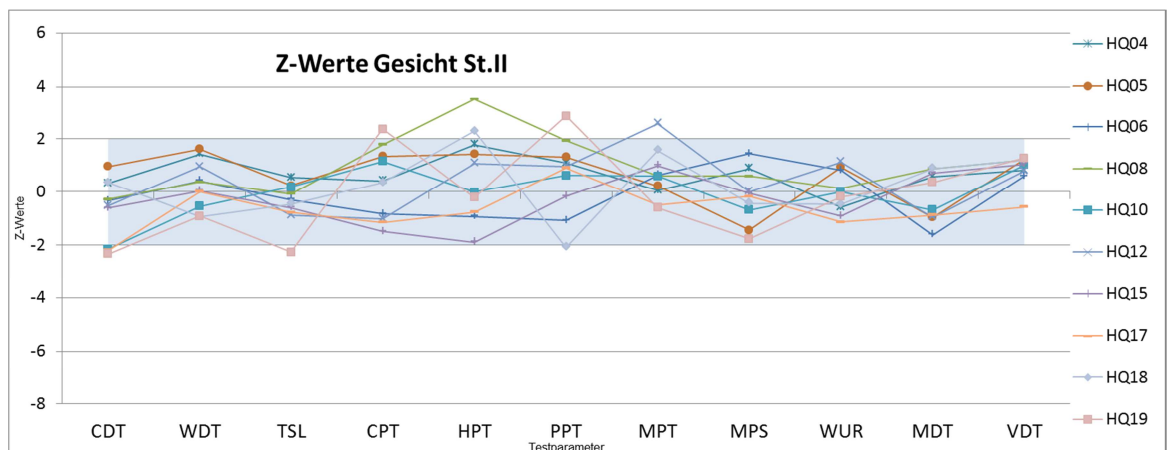


Abbildung 15: Z-transformierte Werte der QST-Messparameter der Gesichtsregion bei Patienten in Stadium II. Die x-Achse zeigt die gemessenen Testparameter, grau hinterlegt ist der Referenzbereich, Werte ≥ 2 bzw. ≤ -2 gelten als pathologisch. Patienten wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert. Die Stadieneinteilung erfolgte nach erreichten Punktwerten im „total function capacity“-Test.

Abk.: DT=cold detection threshold; WDT=warm detection threshold; TSL=thermal sensory limen; CPT=cold pain threshold; HPT=heat pain threshold; PPT=pressure pain threshold; MPT=mechanical pain threshold; MPS=mechanical pain sensitivity; WUR=wind up ratio; MDT=mechanical detection threshold; VDT=vibration detection threshold; HQ mit fortlaufender Nummer = Code der pseudonymisierten HK-patienten

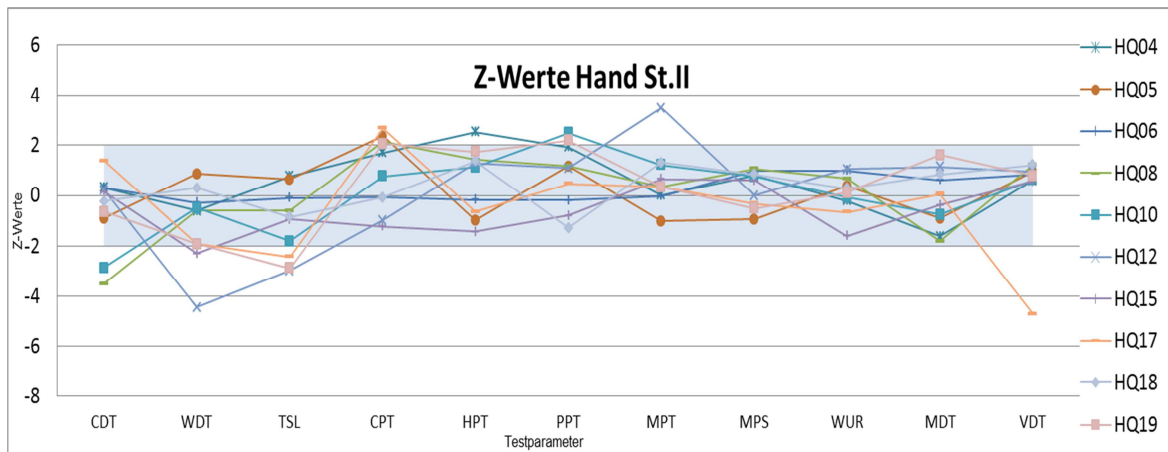


Abbildung 16: Z-transformierte Werte des Handrucksens bei Patienten in Stadium II. Die x-Achse zeigt die gemessenen Testparameter, grau hinterlegt ist der Referenzbereich, Werte ≥ 2 bzw. ≤ -2 gelten als pathologisch. Patienten wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert. Die Stadieneinteilung erfolgte nach erreichten Punktwerten im „total function capacity“-Test.

Abk.: CDT=cold detection threshold; WDT=warm detection threshold; TSL=thermal sensory limen; CPT=cold pain threshold; HPT=heat pain threshold; PPT=pressure pain threshold; MPT=mechanical pain threshold; MPS=mechanical pain sensitivity; WUR=wind up ratio; MDT=mechanical detection threshold; VDT=vibration detection threshold; HQ mit fortlaufender Nummer = Code der pseudonymisierten HK-patienten

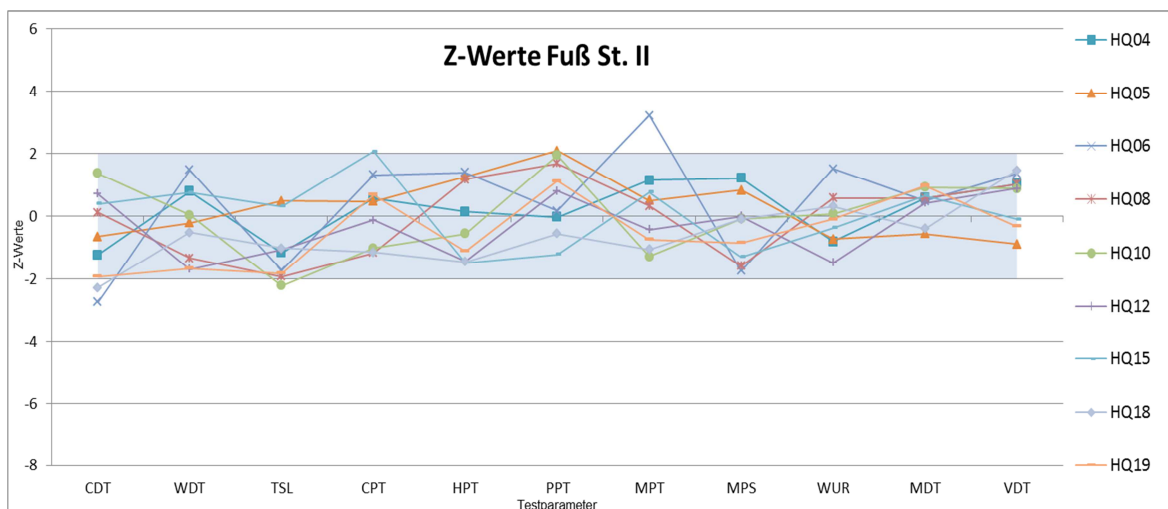


Abbildung 17: Z-transformierte Werte des Fußrucksens bei Patienten in Stadium II. Die x-Achse zeigt die gemessenen Testparameter, grau hinterlegt ist der Referenzbereich, Werte ≥ 2 bzw. ≤ -2 gelten als pathologisch. Patienten wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert. Die Stadieneinteilung erfolgte nach erreichten Punktwerten im „total function capacity“-Test.

Abk.: CDT=cold detection threshold; WDT=warm detection threshold; TSL=thermal sensory limen; CPT=cold pain threshold; HPT=heat pain threshold; PPT=pressure pain threshold; MPT=mechanical pain threshold; MPS=mechanical pain sensitivity; WUR=wind up ratio; MDT=mechanical detection threshold; VDT=vibration detection threshold; HQ mit fortlaufender Nummer = Code der pseudonymisierten HK-patienten

In den dargestellten Kurvendiagrammen sind nur 11 der 13 QST-Parameter dargestellt. Eine dynamisch mechanische Allodynie (DMA) ist bei keinem der 20 Patienten aufgetreten, die Ergebnisse der paradoxen Hitzeempfindungen (PHS) werden nachfolgend gesondert beschrieben.

In Abbildung 18 wird die Häufigkeitsverteilung pathologischer QST-Messwerte dargestellt. Hierbei werden die 11 z-transformierten Werte der QST berücksichtigt und nach Region und Krankheitsstadium dargestellt. Es können also maximal 110 pathologische (Z-Werte >2 bzw. <-2) Werte gemessen werden. Die Abbildung zeigt, dass an der Hand die meisten Pathologischen Werte gemessen wurden und der Unterschied zwischen Stadium I und II gering ist. In Stadium II fallen mehr pathologische Werte im Gesicht auf, wohingegen am Fuß im frühen Krankheitsstadium häufiger pathologische Messwerte gemessen wurden. PHS und Allodynie wurden in dieser Abbildung nicht berücksichtigt. Diese Messgrößen werden gesondert erläutert (Kapitel 3.2.4.).

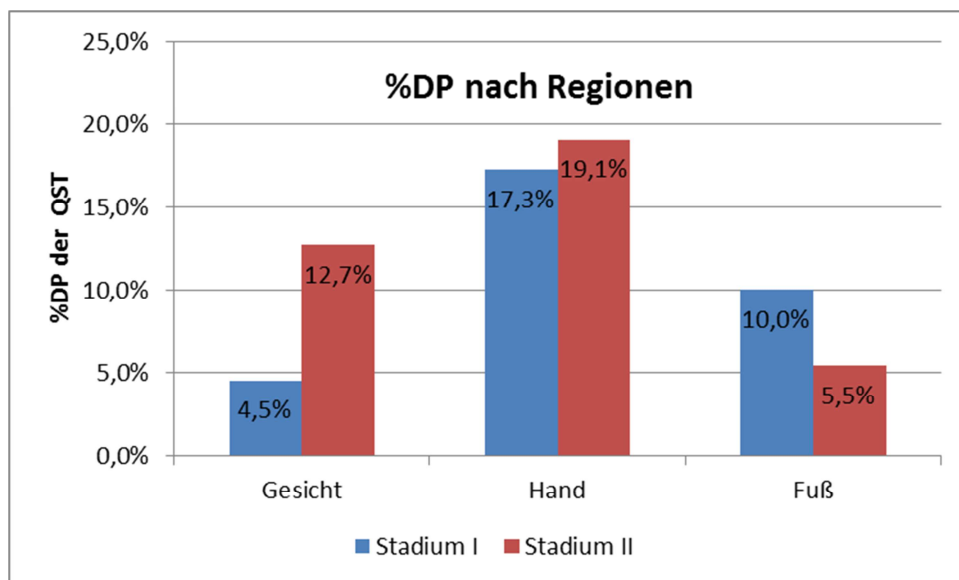


Abbildung 18: Prozentualer Anteil der maximal erreichbaren Damage Points(%DP), jeweils für Stadium I (blau) und Stadium II (rot). Ein DP gilt als ein Z-Wert >2 bzw. <-2 . In jeder Region konnten maximal 220 DP gemessen werden. (20 Patienten x 11 Messwerte; PHS und ALL wurden hier nicht berücksichtigt) Patienten wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert. Die Stadieneinteilung erfolgte nach erreichten Punktwerten im „total function capacity“-Test.

QST: quantitative sensorische Testung

3.2.3. Thermische Testung in den Stadien I, II und III/IV

In der folgenden Abbildung 19 sind die prozentualen Damage Points von den 5 Messwerten der thermischen Testung (%DP(th)) in Stadium I, II und zusätzlich von einer weiteren Patientengruppe (n=10) im fortgeschrittenen Stadium III/IV dargestellt. Der prozentuale DP (%DP) ist als erhaltene Anzahl an DP / Anzahl der maximal erreichbaren DP x 100 definiert.

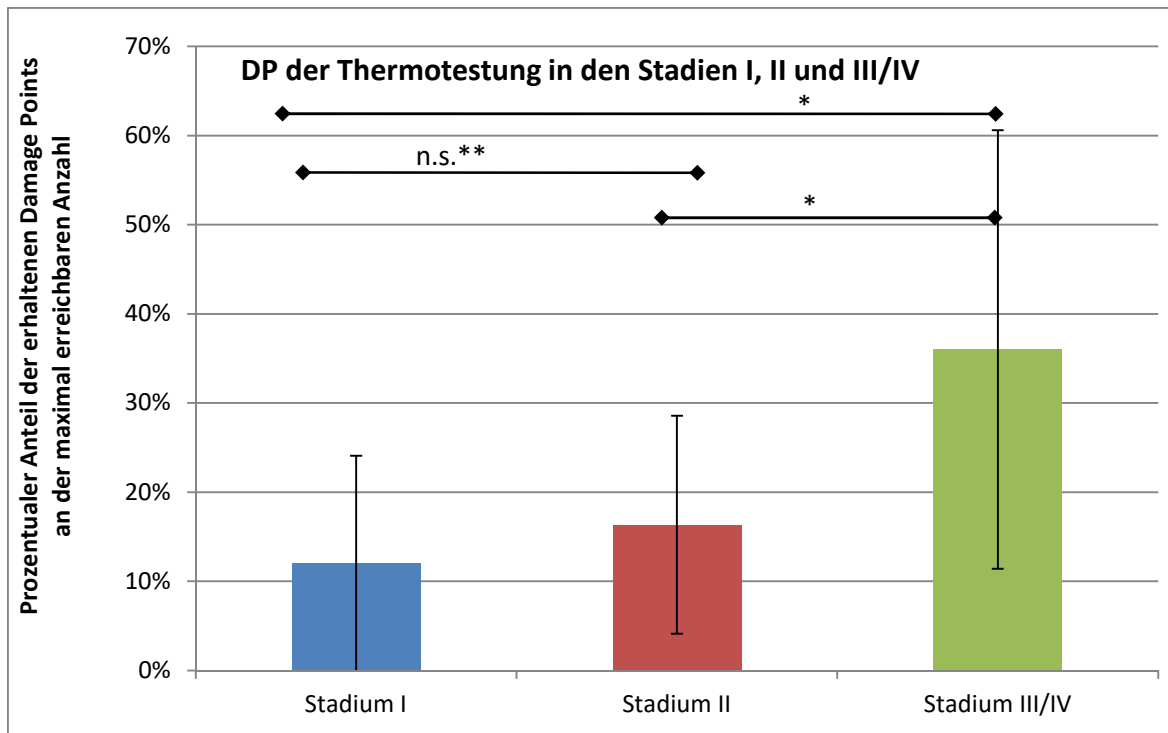


Abbildung 19: Dargestellt sind nur die in der thermischen Testung (CDT, WDT, TSL, CPT, HPT, PHS) erreichten Damage Points (DP(th)) prozentual an der maximal möglichen Anzahl an DP dieser Messparameter. * $p=0,02$ bzw. $p=0,03$; ** nicht signifikant; $p=0,2$. Patienten wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert. Die Stadieneinteilung erfolgte nach erreichten Punktwerten im „total function capacity“-Test.

CDT=cold detection threshold; WDT=warm detection threshold; TSL=thermal sensory limen; CPT=cold pain threshold; HPT=heat pain threshold; PHS=paradoxical heat sensation; DP=Damage points;

Es zeigt sich, dass der Anteil der pathologisch erhöhten, bzw. erniedrigten Messwerte im fortgeschrittenen Stadium III/IV signifikant von Stadium I und II unterscheidet ($p<0,05$). Ein signifikanter Unterschied zwischen Stadium I und II besteht nicht.

Abbildung 20 zeigt die Summe aller Damage Points der thermischen Testung der QST (QST(th)) aller in die Studie untersuchten HK-Patienten. Am häufigsten sind PHS (20 DP) TSL (15 DP) und CDT (13DP) auffällig. Es lässt sich eine Tendenz ausmachen, bei der CPT (5DP) und HPT (6DP) am wenigsten häufig die Referenzwerte über- bzw. unterschreiten.

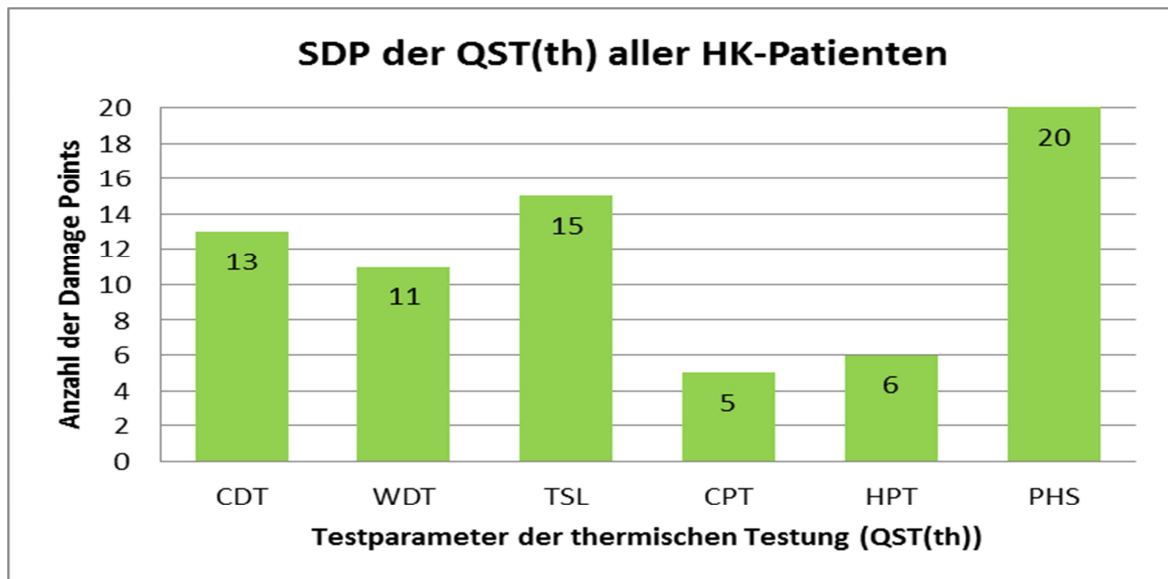


Abbildung 20: Summe der DP (SDP) der thermischen Testparameter der QST (QST(th)) bei HK-Patienten in den Stadien I, II und III/IV. Patienten wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert. Die Stadieneinteilung erfolgte nach erreichten Punktwerten im „total function capacity“-Test.

DP= Damage points; SPD=Summe der Damage Points; QST(th)= thermische Testung der QST; CDT=cold detection threshold; WDT=warm detection threshold; TSL=thermal sensory limen; CPT=cold pain threshold; HPT=heat pain threshold; PHS=paradoxical heat sensation; QST= quantitative sensorische Testung.

Des Weiteren wurde die prozentuale Häufigkeit des Auftretens von DP bei HK-Patienten während der QST auf eine Korrelation zur Schwere der kognitiven Einschränkung untersucht. Als Messgrößen dienten die %DP(QST) bzw. %DP(th) und die Höhe der erreichten Punktwerte im Wortflüssigkeitstest, im Zeichen-Zahlen-Test und im Stroop-Test. Die Korrelationsanalyse nach Pearson ergab Korrelationskoeffizienten zwischen -0,3 und 0,14.

3.2.4. Paradoxe Hitzeempfindungen

Wie schon in 3.2.1. erwähnt, sind bei der QST besonders häufig paradoxe Hitzeempfindungen aufgetreten. Bei diesem Phänomen werden warme Reize als kalt, bzw. kalte Reize als warm wahrgenommen.

Es fiel auf, dass PHS bei 4 Patienten in Stadium I, bei 9 Patienten in Stadium II und bei 7 Patienten in Stadium III/IV auftraten. Abb. 21 stellt diese Verteilung dar. Außerdem ist die Häufigkeit von PHS bei der Ulmer Kontrollgruppe dargestellt, wobei deutlich wird, dass die Anzahl von Probanden mit PHS im Vergleich zum Studienkollektiv umgekehrt ausfällt: die Mehrheit der Personen der Kontrollgruppe

hat keine PHS, während die Mehrheit der HK-Patienten, in den fortgeschritteneren Stadien sowie über alle Stadien zusammengefasst, PHS wahrnimmt.

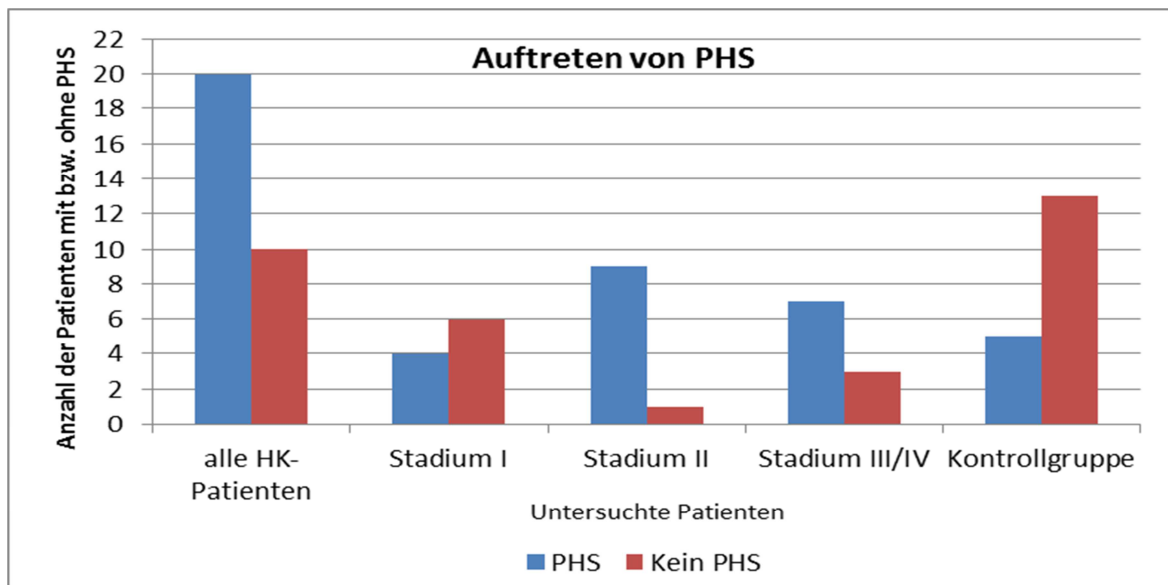


Abbildung 21: Stadien abhängiges Auftreten von paradoxen Hitzeerscheinungen. Patienten und Kontrollgruppe wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert. Die Stadieneinteilung erfolgte nach erreichten Punktwerten im „total function capacity“-Test.

PHS=paradoxical heat sensation; HK-Patienten= Patienten mit der Huntingtonkrankheit.

Abb.22 berücksichtigt neben dem stadienabhängigen Auftreten von PHS auch die Körperregion, in der diese auftrat. Es zeigte sich, dass es bei Patienten in Stadium I im Gesicht in keinem Fall zu PHS kam. In Stadium II traten PHS in allen drei Regionen auf, wobei der Fuß nahezu doppelt so häufig betroffen war wie Gesicht und Handrücken. Stadium III/IV ist in dieser Abb. nicht dargestellt, da in dieser besonderen Kontrollgruppe nur jeweils eine Region untersucht wurde.

In der Gruppe mit gesunden Kontrollen traten PHS am Fuß gar nicht, dafür aber an der Hand ebenso häufig auf wie in der Huntington Gesamtgruppe.

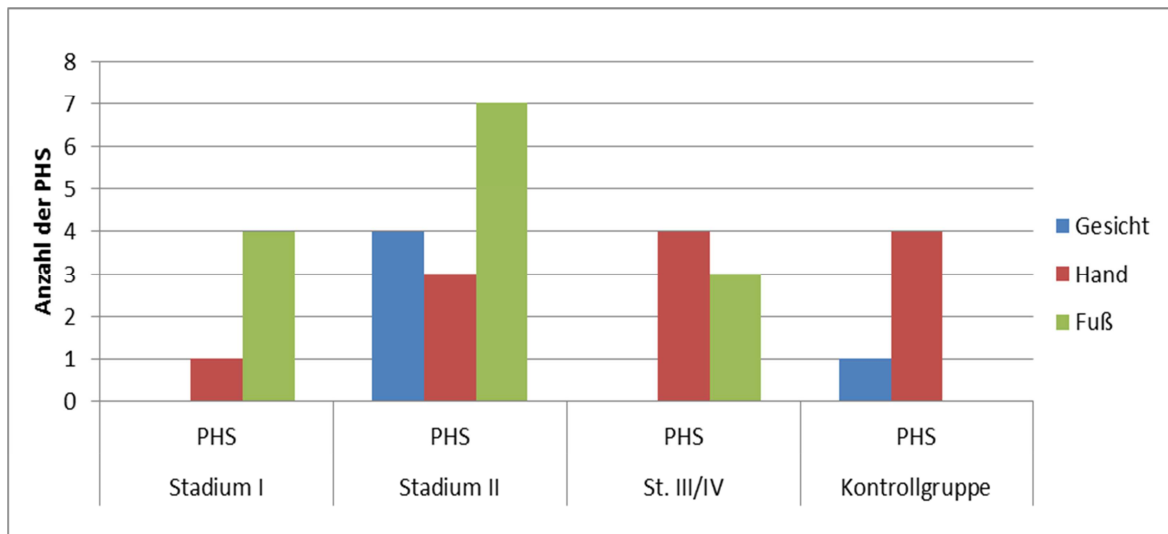


Abbildung 22: Stadien abhängiges Auftreten von paradoxen Hitzeerscheinungen(PHS) in unterschiedlichen Körperregionen. Patienten und Kontrollgruppe wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert. Die Stadieneinteilung erfolgte nach erreichten Punktwerten im „total function capacity“-Test. Abk...: PHS=paradoxical heat sensation.

Eine Korrelation zwischen Auffälligkeiten in den kognitiven Tests (Anzahl der erreichten Punkte) und vermehrt oder vermindert aufgetretener paradoxer Hitzeerscheinungen konnte mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,17$ nicht nachgewiesen werden. Ebenso wurde keine Korrelation zwischen Kognition und Auffälligkeiten in der Gesamten QST (Korrelationskoeffizient: $r=0,14$) sowie Auffälligkeiten in der Thermotestung (Korrelationskoeffizient: $r=0,02$) gefunden.

In den folgenden Abbildungen 23-29 wird die Geschlechtsverteilung der Kontrollgruppe und der HK-Patienten mit dem Auftreten von paradoxen Hitzeerscheinungen dargestellt.

Abb. 23 zeigt die Verteilung von Männern und Frauen in der HK-Patientengruppe. Der ungleichen Verteilung liegt die zufällige Auswahl der Patienten zu Grunde.

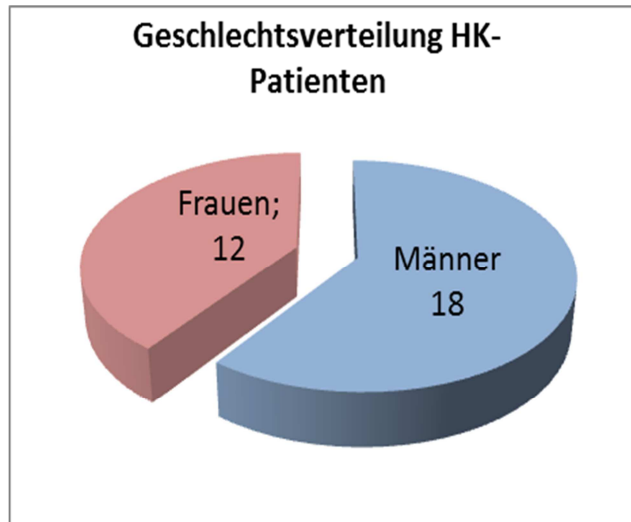


Abbildung 23: Geschlechtsverteilung bei Patienten der HK (Stadium I und II und III/IV) Patienten wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert. Die Stadieneinteilung erfolgte nach erreichten Punktwerten im „total function capacity“-Test.

Abk.:HK: Huntington Krankheit;

In die Studie wurden 18 Männer einbezogen, von denen jeweils 10 paradoxe Hitzeerscheinungen (PHS) und 8 keine PHS aufwiesen. (siehe Abb. 24) Diese Abbildung zeigt das generelle Auftreten von PHS unabhängig von der Lokalisation und dem Krankheitsstadium.

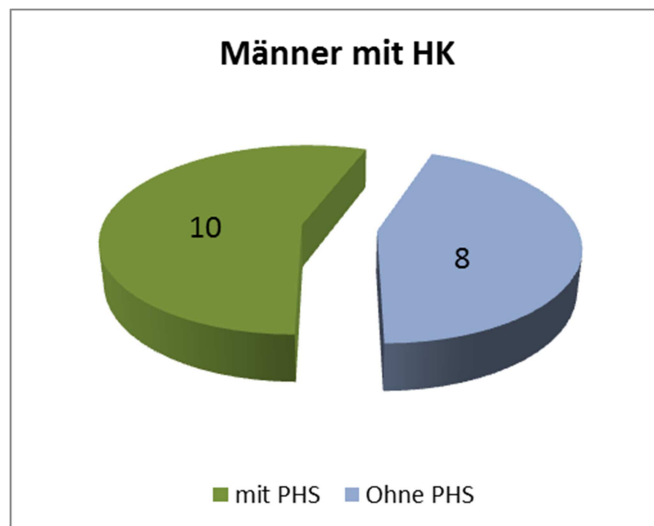


Abbildung 24: Verteilung von paradoxen Hitzeerscheinungen(PHS) bei den männlichen HK-Patienten (n=18) über alle Stadien und gemessenen Körperregionen. Patienten wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert. Die Stadieneinteilung erfolgte nach erreichten Punktwerten im „total function capacity“-Test.

Abk.:HK: Huntington Krankheit; PHS: paradoxical heat sensation

Das Auftreten von paradoxen Hitzeerscheinungen bei männlichen Patienten trat in Stadium I, Stadium II und Stadium III/IV nahezu gleichhäufig auf (Abb.25).

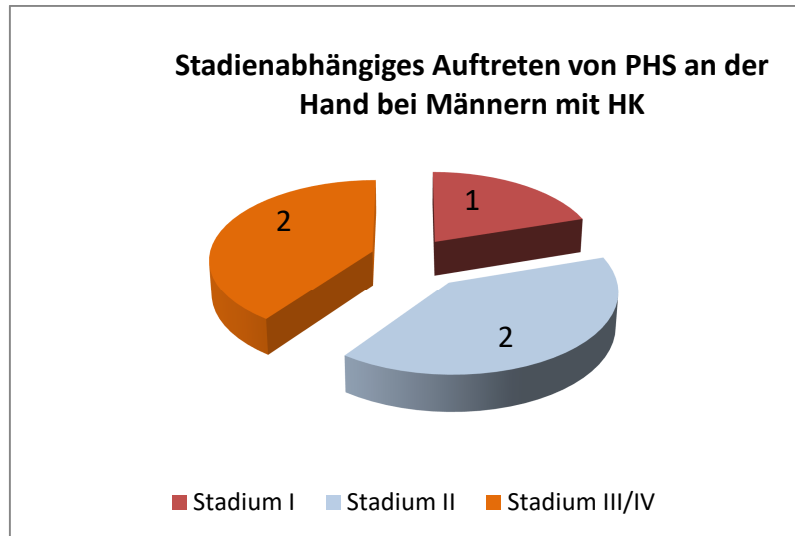


Abbildung 25: Stadienverteilung der männlichen Patienten, bei denen paradoxe Hitzeerscheinungen (PHS) an der Hand auftraten. Patienten wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert. Die Stadieneinteilung erfolgte nach erreichten Punktwerten im „total function capacity“-Test.

Abk.:HK: Huntington Krankheit; PHS: paradoxical heat sensation

Für diesen Vergleich wurde die Hand als Messort gewählt, da Patienten in Stadium III/IV nur in dieser Region untersucht wurden, und sich so alle drei Stadien miteinander vergleichen lassen.

Die Geschlechtsverteilung der 12 weiblichen HK-Patienten stellt sich weniger ausgeglichen dar. So waren jeweils 6 Patientinnen in Stadium II bzw. Stadium III/IV, von denen nur 2 keine paradoxen Hitzeerscheinungen aufwiesen (Abb. 26).

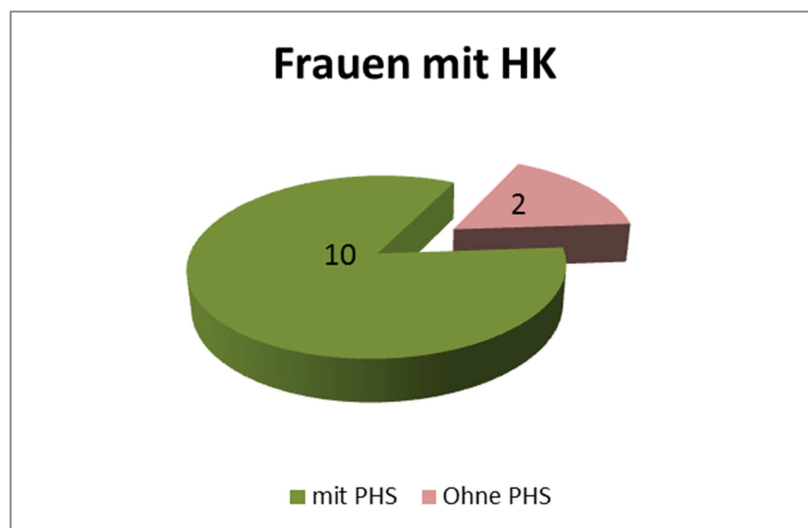


Abbildung 26: Verteilung des Auftretens von PHS (paradoxe Hitzeerscheinung) bei Patientinnen (n=12) in Stadium II und III/IV. Patienten wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert. Die Stadieneinteilung erfolgte nach erreichten Punktwerten im „total function capacity“-Test.

Abk.:HK: Huntington Krankheit; PHS: paradoxical heat sensation.

Abb. 27 zeigt, dass die meisten paradoxen Hitzeerscheinungen in Stadium II und III/IV auftreten. Da alle Patienten in Stadium I männlichen Geschlechts waren, kann hier keine Aussage über das Auftreten von paradoxen Hitzeerscheinungen bei weiblichen HK-Patienten im frühen Stadium getroffen werden. Hier gilt, bezüglich der Vergleichbarkeit aller 3 Patientengruppen, der gleiche Vorbehalt wie bei den männlichen HK-Patienten, sodass nur Patientinnen, bei denen die Hand untersucht, auch für diese Abbildung berücksichtigt wurden.

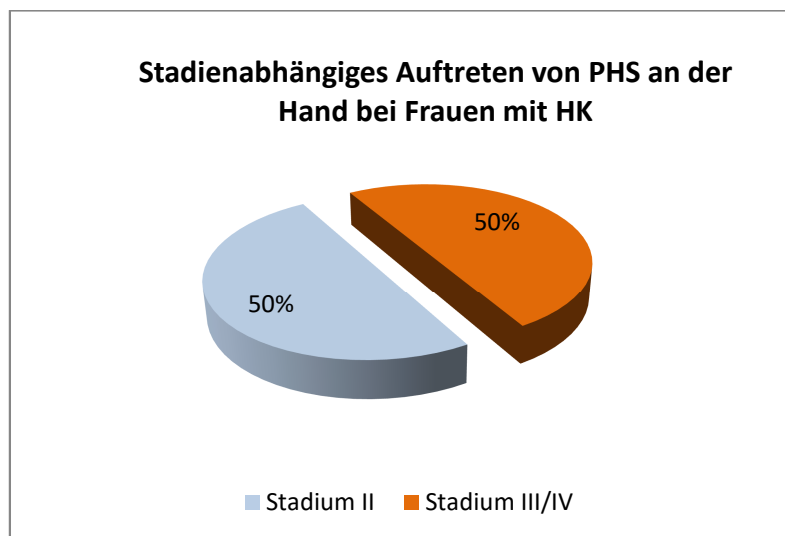


Abbildung 27: Stadienzugehörigkeit der Patientinnen bei denen paradoxe Hitzeerscheinungen(PHS) an der Hand auftraten. Stadium I ist hier nicht dargestellt, da in dieser Gruppe keine weiblichen HK-Patienten waren. Patienten wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert. Die Stadieneinteilung erfolgte nach erreichten Punktwerten im „total function capacity“-Test.

Abk.:HK: Huntington Krankheit; PHS: paradoxical heat sensation.

Die Verteilung in der Ulmer Kontrollgruppe stellt sich in Abb. 28 dar. Die Kontrollgruppe besteht aus 18 Probanden, 8 Männer und 10 Frauen. Insgesamt traten bei zwei männlichen und drei weiblichen Probanden paradoxe Hitzeerscheinungen auf (Abb. 29).



Abbildung 28 Geschlechtsverteilung der Ulmer Kontrollgruppe.

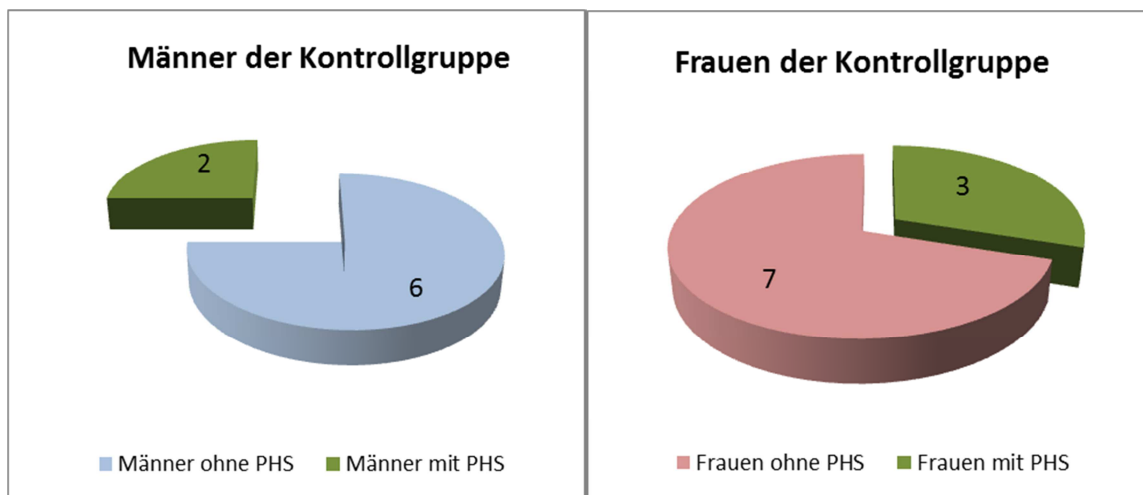


Abbildung 29: Anteil der jeweils männlichen und weiblichen Probanden, bei denen paradoxe Hitzeerscheinungen (PHS) auftraten bzw. nicht auftraten. Die Kontrollgruppe wurde aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert.

3.2.5. Einzelfallbetrachtung: Ausreißer

Im folgenden Abschnitt werden QST-Ergebnisse (inkl. PHS) einzelner HK-Patienten gesondert betrachtet. Zunächst werden die Patienten HQ15 und HQ16 dargestellt. Bei diesen HK-Patienten wurden mit 7 (HQ15) bzw. 8 (HQ16) pathologischen QST-Werten die meisten Auffälligkeiten gemessen (Tab.10).

Tabelle 10: Gegenüberstellung der 2 Patienten mit der höchsten Anzahl an pathologischen QST-Messwerten. Patienten wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert.

Patient	Alter	CAG-Repeats	Erkrankungsdauer	Anzahl der Medikamente	Auftreten von PHS	pathologische Parameter
HQ15	67	46	5,43	7	ja	7
HQ16	34	52	7,6	2	ja	8

Abk.: CAG: Cytosin-Adenin-Guanin; PHS: paradoxe Hitzeerscheinungen; QST: quantitative sensorische Testung. HQ mit fortlaufender Nummer = Code der pseudonymisierten HK-patienten

Bei einem HK-Patienten (HQ11) traten keine pathologischen Werte bei der QST Messung auf. Zudem werden noch 4 weitere Patienten (HQ2, HQ9, HQ10, HQ13) dargestellt, die mit jeweils 2 pathologischen QST-Messwerten besonders wenige Auffälligkeiten zeigten.

Tabelle 11 Gegenüberstellung der 5 Patienten mit der niedrigsten Anzahl an pathologischen QST-Messwerten. Patienten wurden aus der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm im Zeitraum von 2011-2014 rekrutiert.

Patient	Alter	CAG-Repeat	Erkrankungsdauer	Anzahl der Medikamente	Auftreten von PHS	pathologische Parameter
HQ11	30	43	2,23	1	nein	0
HQ2	56	43	8,45	2	nein	2
HQ9	50	41	1	0	nein	2
HQ10	45	43	6,23	1	nein	2
HQ13	41	41	9,23	1	nein	2

Abk.: CAG: Cytosin-Adenin-Guanin; PHS: paradoxe Hitzeerscheinungen/paradoxical heat sensation, HQ mit fortlaufender Nummer = Code der pseudonymisierten HK-patienten; QST: quantitative sensorische Testung.

Patient HQ2 aus Stadium I nahm zwei Medikamente ein (Sertralin und Olanzapin) und zeigte keinerlei Auffälligkeiten bei der PHS. Patient HQ16 aus Stadium I nahm ebenfalls zwei Medikamente ein (Tiaprid und Amantadin) und zeigte besonders häufig paradoxe Hitzeerscheinungen. Das gleiche Phänomen gibt es in Stadium II: Patient HQ 5 nahm keine Medikamente und hatte häufig PHS(5), Patient HQ 17 nahm 5 Präparate ein und hatte wenig PHS(2).

Bei nur einem Patienten (HQ11), im untersuchten Kollektiv, traten weder bei der PHS noch bei den anderen Messparametern Auffälligkeiten auf. Der Patient nahm das atypische Neuroleptikum Quetiapin ein. Das Medikament wirkt an Serotonin- und Dopaminrezeptoren. Ein Einfluss auf das sensorische System ist nicht beschrieben. Das gleiche Medikament wurde ebenfalls von einem anderen Patienten (HQ15) eingenommen. Dieser zeigte mit insgesamt 7 pathologischen Messparametern relativ viele Auffälligkeiten.

4. Diskussion

4.1. *Diskussion des Patientenkollektivs*

Das Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der sensorischen Wahrnehmung mittels der quantitativen sensorischen Testung an einer zufällig ausgewählten Gruppe von Patienten mit der HK in frühen und mittleren Stadien der Erkrankung.

Sowohl das Lebensalter als auch die Erkrankungsdauer der Patienten in Stadium I waren erwartungsgemäß kleiner als in Stadium II. Das jüngere Alter der Patienten in Stadium I zu Krankheitsbeginn lässt sich durch die höhere Anzahl an CAG-Repeats bei diesen Patienten erklären (Langbehn, Hayden, Paulsen and Group 2010). Der höhere Medikamentenbedarf von Patienten im fortgeschrittenen Stadium ergibt sich aus der Zunahme von Beeinträchtigungen im Verlauf der Erkrankung. Insgesamt stellen die beiden Kollektive damit repräsentative Gruppen im Krankheitsverlauf dar. Die Gruppe mit Stadium I bestand allerdings nur aus Männern, was bei der Ergebnisinterpretation berücksichtigt werden muss. Eine klinisch relevante Depression konnte in beiden Gruppen anhand des BDI-II nicht festgestellt werden.

Die Lebensqualität, also das subjektive Empfinden von alltagsrelevanten Einschränkungen durch die HK wurde mittels des SF-36-Fragebogens untersucht. Dabei zeigte die Auswertung der, durch Schmerzen verursachten, Einschränkungen im täglichen Leben, dass HK hier geringere Beeinträchtigungen wahrnehmen als Individuen des gesunden Kontrollkollektivs. Der Unterschied zwischen Patienten der HK und dem Kontrollkollektiv scheint auch im fortgeschrittenen Stadium etwas deutlicher als im frühen Stadium. Dies könnte als Zeichen für eine verminderte subjektive Schmerzempfindung gewertet werden.

Demgegenüber empfinden Patienten im Verlauf der Erkrankung die größten Einschränkung in ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit, der allgemeinen Gesundheit und der sozialen Funktionsfähigkeit, was alles auf motorische und kognitive Beeinträchtigungen im Rahmen der HK zurückgeführt werden kann.

Die Ergebnisse der kognitiven Tests zeigten, dass Patienten mit der HK deutlich schlechter abschnitten als gesunde Individuen der Kontrollgruppe. Patienten in

Stadium II schnitten dabei vergleichbar schlecht wie Patienten in Stadium I ab.

4.2. *Ergebnisse der QST*

Die quantitative sensorische Testung ergab auffällige Werte bei der thermischen Testung, insbesondere die Parameter PHS, CDT, TSL und die Druckschmerzschwelle PPT waren verändert.

Besonders auffällig war das gehäufte Auftreten von paradoxen Hitzeempfindungen. Diese traten bei der Mehrheit der HK-Patienten auf (20 von 30), während die bei der Gruppe mit gesunden Kontrollen nur gelegentlich auffällig war.

Dies deutet darauf hin, dass mit dem Fortschreiten der Erkrankung die Häufigkeit von PHS zunimmt. Außerdem manifestierten sich die PHS besonders an den weiter distal gelegenen Messorten, was auf eine Ursache im Bereich der peripheren Nerven hindeuten könnte.

Paradoxe Hitzeerscheinungen lassen sich anderen Untersuchungen zufolge bei 10-12% der gesunden Gesamtbevölkerung nachweisen (Hamalainen, et al. 1982). Somit passen die eigenen Ergebnisse mit etwas höherem Auftreten bei gesunden Kontrollen (bei geringer Probandenzahl) gut in das Gesamtbild. Außerdem kommen sie sowohl bei Erkrankungen des peripheren (Yosipovitch, et al. 1995) als auch des zentralen Nervensystems (Hansen, et al. 1996) vor. Zur Ursache gibt es verschieden Theorien, die Susser et al 1999 untersuchten. Sie fanden anhand von Nervenleitgeschwindigkeiten und mittels QST heraus, dass PHS am ehesten über unmyelinisierte C-Fasern weitergeleitet werden und dass eine fehlerhafte Weiterleitung im kältewahrnehmenden System das hitzewahrnehmende System auf peripherer, zentraler oder beiden Ebenen inhibiert, sodass es zu PHS kommt (Susser, Sprecher and Yarnitsky 1999).

Über die Funktionsfähigkeit der unmyelinisierten C-Fasern bei Huntingtonpatienten lässt sich mit der QST nur schwer eine allgemeine Aussage treffen. Wie in Tab. 1 gezeigt, werden neben der PHS auch CPT, HPT, PPT, und WDT über C-Fasern weitergeleitet. Diese Parameter zeigen ebenfalls Auffälligkeiten, insbesondere CDT und PPT, und zeigen, genau wie PHS, eine im Krankheitsverlauf zunehmende Häufigkeit, jedoch nicht im gleichen Ausmaß wie

PHS. Da die Fallzahl dieser Studie mit $n=30$ relativ klein ist, sind Häufigkeiten nur eingeschränkt interpretierbar.

Allerdings zeigten kürzlich veröffentlichte Ergebnisse von Kopishinskaya et al., dass die C-Faser-Dichte im Bereich peripherer kutaner freier Nervenendigungen und unmyelinisierter Nerven im distalen Bein bei Patienten mit manifester HK und Trägern des mutierten Gens halb so groß ist wie bei der untersuchten Kontrollgruppe. Des Weiteren fand Kopishinskaya degenerative Prozesse wie gesteigerte Verzweigung und Nervenausprossungen sowie ein vergrößertes Gefäßbett (Kopishinskaya SV, et al. 2012). Dies würde die Annahme unterstützen, dass Patienten mit der HK sensorische Störungen aufgrund von Veränderungen der peripheren Nerven entwickeln. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine italienisch Studie aus dem Jahr 2012 von Perrotta et al.. Hier wurden 19 HK-Patienten mit einem gesunden Kontrollkollektiv, hinsichtlich spinaler und supraspinaler Schmerzverarbeitung, verglichen. Es wurden zwei verschiedenen Methoden verwendet. Einerseits wurden am N. suralis elektrische Reize ansteigender Intensität appliziert und die Grenze ermittelt, bei der es zu einem reflexartigen Zurückziehen der jeweiligen Extremität kam. Andererseits wurde eine Hand in kaltes Wasser getaucht und die subjektive Schmerzwahrnehmung mittels numerischer Rating-Skala bewertet. Perrotta et al. konnten Auffälligkeiten bei der temporalen Verarbeitung nozizeptiver Reize auf spinaler Ebene aufzeigen. Außerdem wurde gezeigt, dass die supraspinale Schmerzhemmungskontrolle normal zu funktionieren scheint. Eine Aussage über die Funktion von peripheren Nerven wurde in dieser Studie nicht gemacht (Perrotta, et al. 2012).

Zu einem anderen Ergebnis kamen de Tommaso und seine Kollegen bei der Untersuchung von 28 HK-Patienten mittels Laser evozierter Potentiale. Hierbei zeigte sich eine verlängerte Latenz im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv, aber keine Veränderung in der Amplitudengröße. Die Autoren schließen daraus, dass Veränderungen der zentralen Schmerzverarbeitung für diese Auffälligkeiten verantwortlich sind. Sie beobachteten ebenfalls eine negative Korrelation zwischen Latenz und funktionaler Kapazität (TFC) sowie Minimental Test (MMT). Eine positive Korrelation zwischen Latenz und Schwere der motorischen Einschränkung wurde auch gesehen und als mögliche zentrale Inhibition nozizeptiver Verarbeitung durch den Motorkortex im Rahmen unwillkürlicher Bewegungen interpretiert (De Tommaso, et al. 2011).

Zu einem ähnlichen Schluss kamen de Tommaso und seine Kollegen in einer anderen Studie aus dem Jahr 2001, in der HK-Patienten und asymptomatische Genträger mittels „Blink-Reflex“ und evozierten Potentialen untersucht wurden. Es fand sich eine verlängerte Latenz sowohl bei manifester HK als auch bei Mutationsträgern, die positiv mit der Schwere einer bestehenden fazialen Chorea korrelierte. Auch hier deuteten die Autoren diese Korrelation als Ausdruck einer Interaktion zwischen Motorkortex und zentraler Schmerzverarbeitung (De Tommaso, et al. 2001).

Andere Studien, in denen mittels QST Populationen mit anderen Erkrankungen untersucht wurden, zeigten auch Auffälligkeiten bei der PHS. So traten bei Patienten mit Motoneuronerkrankungen (Ponfick M, et al. 2010) und bei Patienten mit moderater pAVK (Wagner 2008) ebenfalls vermehrt PHS auf. Ponfick et al. führten diese Auffälligkeiten bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) ebenfalls auf die Degeneration von unmyelinisierten C-Fasern zurück.

Des Weiteren zeigte die QST in dieser Studie nahezu keine Auffälligkeiten bei der Wahrnehmung mechanischer Reize (MDT, MPT, VDT), die über dicke myelinisierte Aβ-Fasern geleitet werden (Zaslansky, et al. 1998). Auch die zentral verarbeiteten Parameter wie Allodynie (ALL), mechanische Schmerzschwelle (MPS) und Wind up ratio (WUR) waren im Referenzbereich, mit Ausnahme der thermischen Unterschiedsschwelle TSL, die bei 15 von 30 Patienten auffällig war. Dieses Phänomen kann allerdings sowohl auf eine zentrale Verarbeitungsstörung wie auch eine periphere Wahrnehmungsstörung zurückgeführt werden (Susser, Sprecher and Yarnitsky 1999). In Zusammenschau mit gehäuft auftretenden Störungen thermischer Reize und unauffälligen WUR, ALL und MPS kann man schlussfolgern, dass es aus den Ergebnissen der QST keinen klaren Hinweis auf eine zentrale Wahrnehmungsstörung gibt.

4.3. *Mögliche Einflussfaktoren*

Die Ergebnisse dieser Studie unterliegen mehreren Einflussfaktoren. Diese liegen einerseits in demographischen Charakteristika, wie Alter und Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs begründet. Da die Auswahl der Patienten in konsekutiver Reihenfolge bei Vorstellung in der Ambulanz und

anhand einer zufälligen Liste vorgenommen wurde, kam es zu einer Imbalance vor allem der Geschlechtsverteilung. Da zum Vergleich der Zielparameter der QST alters- und geschlechtsspezifische Kontrolldaten vorhanden waren, sind diese Effekte adäquat adressiert. Komorbiditäten wie Depressionen, kognitive Einschränkungen und unerwünschten Wirkungen der Begleitmedikation müssen ebenfalls berücksichtigt werden. Des Weiteren erfordert die Untersuchung ein gewisses Maß an Aufmerksamkeit über einen langen Zeitraum von 90 bis 120 Minuten.

Kognitive Einschränkungen treten bereits früh im Verlauf der HK auf (Snowden, et al. 2002, Tabrizi, et al. 2009). Wie bereits oben genannt, zeigten die Ergebnisse der kognitiven Tests, dass Patienten mit der HK deutlich schlechter abschnitten als gesunde Individuen der Kontrollgruppe. Patienten in Stadium II schnitten dabei vergleichbar schlecht wie Patienten in Stadium I ab.

Ähnliche Ergebnisse ergaben sowohl der Wortflüssigkeitstest als auch der Zeichen-Zahlen-Test, wobei HK-Patienten signifikant schlechter abschnitten als das gesunde Kontrollkollektiv. Der Unterschied zwischen Stadium I und II war nicht ausreichend für eine verlässliche Aussage zur Stadienabhängigkeit. Frühere Untersuchungen zum Verlauf der Erkrankung haben gerade für die frühen Stadien der Krankheit gezeigt, dass vor allem der Wörter-Lese-Test, eine Komponente des Stroop-Tests, und der Zahlen-Zeichen-Test (SDMT) die besten Ergebnisse zur Erfassung und zur Beurteilung des Fortschreitens kognitiver Beeinträchtigungen bei der HK liefern (Tabrizi, et al. 2012). Dies bestätigt sich in dieser Studie besonders in den deutlichen Unterschieden zwischen HK Patienten und der Kontrollgruppe. Die Differenz zwischen Stadium I und II ist dagegen wesentlich geringer ausgeprägt.

Somit zeigen die Ergebnisse nachvollziehbar, dass in den untersuchten Patientenkollektiven eine kognitive Beeinträchtigung vorliegt. Eine Korrelationsanalyse nach Pearson ergab allerdings weder einen Zusammenhang zwischen Kognition (Punktwerte der kognitiven Testung) und dem Auftreten von PHS (vorhanden/nicht vorhanden), noch zwischen Kognition und Auffälligkeiten in der QST im hier untersuchten Kollektiv. Auch die Isolierung der thermischen Testung aus der QST ergab keinen direkten Zusammenhang zu kognitiven Einschränkungen.

Studien an Patienten mit ersten minimalen kognitiven Einschränkungen (MCI=

mild cognitive impairment) und an Alzheimer-Patienten zeigten, dass die Wahrnehmungs- und Schmerzgrenzen bei kognitiver Einschränkung sehr lange erhalten bleiben und sich nicht vom gesunden Kontrollkollektiv unterscheiden, wohingegen das Reaktionsvermögen und die Fähigkeit, Schmerzereignisse vorherzusehen, stark beeinträchtigt sind (Benedetti, et al. 2004). Außerdem konnten Kunz et al. zeigen, dass ältere Patienten mit MCI geringere vegetative Reaktionen auf Schmerzreize präsentierten als Patienten ohne MCI. Die subjektive Schmerzwahrnehmung unterschied sich allerdings nicht (Kunz, et al. 2009).

Dies verdeutlicht, dass kognitive Einschränkungen durchaus einen Einfluss auf die Ergebnisse dieser Studie haben könnten. Insbesondere auf die Ergebnisse der thermischen Testung, bei denen die Reaktionszeit eine bedeutende Rolle einnimmt, wie CDT, WDT, CPT und HPT. Der Einfluss kognitiver Beeinträchtigung auf den auffälligsten Parameter, PHS, ist hierbei nicht eindeutig festzustellen, da es hierbei nicht um Reaktionszeiten sondern Differenzierung zwischen kalten und warmen Reizen geht und die o.g. Studien (Benedetti, Arduino, Vighetti, Asteggiano, Tarenzi and Rainero 2004, Kunz, Mylius, Schepelmann and Lautenbacher 2009) zeigen, dass die subjektive Wahrnehmung von Reizen bis in fortgeschrittene Stadien z.B. bei der Alzheimer Krankheit erhalten bleiben. Auch hierbei konnte eine Korrelationsanalyse keine Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von paradoxen Hitzeerscheinungen oder Auffälligkeiten in der thermischen Testung mit kognitiven Einschränkungen liefern. Am ehesten dürften zwei Faktoren durchaus einen Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse der QST haben. Da wäre zum einen der zeitliche Umfang der durchgeführten Testung zu nennen, der ein hohes Maß an Konzentrationsfähigkeit auch über einen verhältnismäßig langen Zeitraum voraussetzt, und zum anderen die, unterschiedlich ausgeprägten, motorische Einschränkungen der HK-Patienten, die sich insbesondere auf die Reaktionszeiten der thermischen Testung auswirken können.

Einen weiteren Einfluss auf die Wahrnehmung von sensiblen Reizen könnten depressive Verstimmungen darstellen. In dieser Studienpopulation lagen bei je 3 Patienten in Stadium I und in Stadium II milde Depressionen vor. Pinerua-Shuhaibar et al. konnten zeigen, dass eine positive Korrelation zwischen Schmerzintensität und BDI-Skala besteht und es zu einer gesteigerten zentralen

Entwicklung nozizeptiver C-Fasern im anterioren cingulären Kortex bei Minordepression kommt (Pinerua-Shuhaibar, et al. 2011). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Wagner et al., die nachweisen konnten, dass es bei künstlich induzierten Verstimmungen zu verstärkter Schmerzsensitivität und auch zu Veränderungen in den ventrobasalen Anteilen des Thalamus kommt (Wagner 2009). Der Einfluss von depressiven Verstimmungen auf die Ergebnisse dieser Arbeit scheinen allerdings zu vernachlässigen zu sein, da es zum einen keine Anzeichen für eine gesteigerte Schmerzsensitivität, die im Falle einer Depression am ehesten zu erwarten wäre, gibt. Zum anderen zeigen sich keine Unterschiede im BDI-II zwischen Patienten in Stadium I und Stadium II.

Patienten, die im BDI-II Auffälligkeiten zeigten, fielen teilweise auch durch häufig auftretende PHS auf. Beispielsweise zeigte die HK-Patientin HQ15 Zeichen einer schweren Depression mit 30 Punkten im BDI-II und fiel durch PHS an allen drei Messorten auf. Diese Patientin war allerdings die einzige mit Zeichen einer schweren Depression, sodass eine generelle Aussage nicht möglich ist. Bei HK-Patienten mit einer milden bis mittleren Depression gibt es sowohl Patienten, bei denen PHS häufig auftreten als auch Patienten bei denen zu keinen PHS kam. Ein Zusammenhang lässt sich hier nur eingeschränkt herstellen.

Auch pharmakologische Einflüsse müssen berücksichtigt werden. Die in der Therapie von HK Patienten häufig eingesetzten Neuroleptika und Antidepressiva können ebenfalls Einfluss auf Schmerzwahrnehmung haben, sie werden sogar häufig in der Schmerztherapie zur Schmerzmodulation eingesetzt. Im untersuchten HK-Kollektiv nehmen Patienten im fortgeschrittenen Stadium im Schnitt 2,8-mal mehr Medikamente ein als Patienten in Stadium I. Betrachtet man nur die Anzahl neuromodulatorischer Pharmaka, wie Neuroleptika, Antidepressiva, Antiepileptika und Antidementiva fällt der Unterschied noch größer aus.

Einen Einfluss auf die Ergebnisse dieser Studie könnten sowohl die Anzahl der eingenommenen Präparate als auch die einzelnen Substanzgruppen nehmen.

Die geringe Patientenanzahl lässt hierbei allerdings keine klare Aussage über bestimmte Zusammenhänge einzelner Pharmaka bzw. möglichen Interaktionen zu. Anhand von vier Beispielen soll exemplarisch die schwierige Beurteilung der Medikamenteneinwirkung auf die QST-Ergebnisse dargestellt werden. Patient HQ2 aus Stadium I nahm zwei Medikamente ein (Sertralin und Olanzapin) und zeigte keinerlei Auffälligkeiten bei der PHS. Patient HQ16 aus Stadium I nahm

ebenfalls zwei Medikamente ein (Tiaprid und Amantadin) und zeigte besonders häufig paradoxe Hitzeerscheinungen. Das gleiche Phänomen gibt es in Stadium II: Patient HQ 5 nahm keine Medikamente und hatte häufig PHS, Patient HQ 17 nimmt 5 Präparate ein und hatte wenig PHS. Bei nur einem Patienten (HQ11) im untersuchten Kollektiv traten weder bei der PHS noch bei den anderen Messparametern Auffälligkeiten auf. Der Patient aus Stadium I nahm Quetiapin, ein „atypisches Neuroleptikum, ein. Das Medikament wirkt an Serotonin- und Dopaminrezeptoren. Ein Einfluss auf das sensorische System wird nicht beschrieben. Das gleiche Medikament wurde ebenfalls von einem anderen Patienten (HQ15) eingenommen. Dieser zeigte mit insgesamt 7 pathologischen Messparametern relativ viele Auffälligkeiten.

Dies verdeutlicht, dass es in kleinen Kollektiven wahrscheinlich nicht gelingen kann diesen Einflussfaktor ausreichend zu bewerten.

Das Wirk- und Nebenwirkungsprofil zweier Medikamente verdeutlicht den Einfluss auf das sensorische System. Tiaprid beispielsweise ist ein zentraler Dopamin-Rezeptorantagonist und wird zur Behandlung von Dyskinesien, wie der Chorea, verwendet. Die Fachinformation von Tiaprid gibt keine Nebenwirkungen am sensorischen Nervensystem an. Vielmehr werden extrapyramidale motorische Symptome, Agitation und Müdigkeit angegeben. Trotzdem zeigen 5 der 6 Patienten aus dieser Studie, die dieses Präparat einnehmen, Auffälligkeiten bei den PHS. Als zweites Beispiel zeigt Mirtazapin, ein Antidepressivum, das über die Blockade von präsynaptischen α^2 -Rezeptoren und selektive Serotoninrezeptorblockade wirkt (Gillman 2006). In Fachinformationen dieses Präparates werden u.a. gelegentlichen Parästhesien beschrieben. Außerdem gibt es Studien, die belegen, dass Mirtazapin einen Effekt auf Opioid-Rezeptoren hat (Schreiber, et al. 2002). Mirtazapin wird von 3 Patienten, alle in Stadium II, eingenommen, wobei alle drei Auffälligkeiten bei der PHS zeigen.

Die o.g. Beispiele liefern Argumente sowohl für als auch gegen einen Einfluss auf die Ergebnisse der QST. Die Degeneration von C-Fasern als mögliche Ursache für sensorische Defizite scheint am wahrscheinlichsten zu sein, da diese schon bei Mutationsträgern nachgewiesen wurden (Kopishinskaya SV, Antonova VA, Gustov and NN 2012), die noch keine Medikamente einnehmen mussten, und weil PHS am ehesten über C-Fasern vermittelt werden (Susser, Sprecher and Yarnitsky 1999). Gut vorstellbar ist, dass Medikamente wie Mirtazapin einen verstärkenden

Effekt auf die, möglicherweise durch die HK verursachten, Nervenschäden haben.

4.4. Methodendiskussion

Die quantitative sensorische Testung eignet sich gut zur Untersuchung vieler sensorischer Qualitäten in einem zeitlich angemessenen Rahmen und ist gleichzeitig nicht invasiv. Daher käme die QST auch für Routinediagnostik bzw. Verlaufsbeobachtungen in der Huntington-Ambulanz in Frage.

Allerdings weist diese Methode auch Schwächen auf, die diese Studie beeinflussen haben könnten.

Die Methode ist grundsätzlich untersucherabhängig und sollte daher nur von geschulten Personen angewandt werden, die die Untersuchung regelmäßig durchführen. Durch die fehlerhafte Anwendung der von Frey-Filamente, wenn z.B. zuerst die Körperbehaarung berührt wird und erst danach die Haut, können die Messwerte verfälscht werden, da die Haarzellen früher auf den Reiz reagieren als die Drucksensoren in der Haut. Auch können suggestiv formulierte Fragen Fehlerquellen darstellen. Die DFNS hat zwar durch exakt vorgegebene Handlungsanweisungen und ausführliche Versuchsbeschreibungen versucht, diese Fehlerquellen zu minimieren, doch berücksichtigen diese Anweisungen nicht Patienten mit Aufmerksamkeits- oder Konzentrationsdefiziten. Gerade für Patienten mit der HK in fortgeschrittenen Stadien stellt diese Konzentrationsanforderung über 90 bis 120 Minuten eine besondere Herausforderung dar. Dieser Einfluss wurde versucht zu minimieren, indem den HK-Patienten angeboten wurde die Untersuchung für eine „Erholungspause“ zu unterbrechen. Dieses Angebot wurde nur von einem HK-Patienten in Anspruch genommen.

Auch die Reaktionszeit scheint bei Patienten mit kognitiven Einschränkungen vermindert zu sein (Benedetti, Arduino, Vighetti, Asteggiano, Tarenzi and Rainero 2004) (siehe Einflussfaktoren), was somit vor allem einen ungünstigen Einfluss auf die Parameter der thermischen Testung haben könnte. So könnten die Wahrnehmungsgrenzen von HK-Patienten gerade bei der thermischen Testung falsch hoch ausfallen. Bei der thermischen Testung wird der Zeitpunkt gemessen, bei dem der Patient eine Änderung von der „neutralen“ Temperatur in Richtung warm bzw. kalt detektiert. Der Zeitpunkt der Wahrnehmung wird gleichgesetzt mit

der Betätigung der Maustaste durch den Patienten. Die Zeitdifferenz zwischen Wahrnehmung und „Mausklick“, die besonders bei Patienten mit ausgeprägten motorischen Symptomen größer ausfallen könnte, wird allerdings bei der Berechnung und Interpretation der Wahrnehmungsgrenzen nicht berücksichtigt. Auch im DFNS-Protokoll wird darauf nicht eingegangen. Testergebnisse, die durch die Reaktionszeit beeinflusst werden könnten, wären beispielsweise die Kältewahrnehmungsgrenze (CDT) bzw. Kälteschmerzschwelle (CPT) sowie Wärmewahrnehmungsgrenze (WDT) und Hitzeschmerzschwelle (WPT). Der Einfluss scheint allerdings nicht so ausgeprägt zu sein. Man müsste annehmen, dass die Wahrnehmungs- bzw. Schmerzgrenzen der HK-Patienten sowohl für Wärme/Hitze (WPT/HPT) als auch für Kälte (CDT/CPT) gleichermaßen hoch sein müssten. Tatsächlich findet sich nur CDT bei den häufig auffälligen Parametern wieder.

Die auffälligsten Werte in diese Studie waren die paradoxen Hitzeerscheinungen. Bei diesem Testparameter spielt die Reaktionszeit allerdings keine Rolle, da die Probanden lediglich zwischen warmen und kalten Reizen unterscheiden müssen. Eine weitere Schwäche der Methode liegt in der Auswertung bzw. z-Transformation von PHS. So kann nach der o.g. Formel und den beigelegten Referenzwerten der DFNS eine z-Transformation nicht stattfinden. Vielmehr wird die Bedeutung von einfach bzw. mehrfach an einem Messort auftretenden PHS nicht berücksichtigt. In dieser Studie wurde, wie auch in anderen Studien, die mit der QST-Methode arbeiteten (Ponfick M and Ludolph AC 2010, Wagner 2008) also das generelle Auftreten von PHS als auffällig gewertet.

Zur vereinfachten Darstellung wurden die o.g. Damage Points (DPs) eingeführt. Diese stellen eine gute Möglichkeit dar, die vielen Z-Werte in eine übersichtlichere, zusammenfassende Form zu überführen. Es lässt sich eine Aussage über die Häufigkeit eines oder mehrerer auffälliger Parameter treffen. Sie geben aber nicht wieder, ob eine gesteigerte oder verminderte Wahrnehmung beim Patienten vorliegt. DP weisen auch Schwächen bei der Darstellung von paradoxen Hitzeempfindungen auf, da nicht differenziert wird, wie oft es an der untersuchten Stelle zu PHS kam. Die Bedeutung von mehrfach aufgetretenen PHS an einem Messort geht auch aus den Handlungsanweisungen der DFNS nicht hervor.

Die Eignung der QST für Patienten der HK scheint im frühen und mittleren Stadien durchaus gegeben. Die Untersuchung konnte trotz der unwillkürlichen

Bewegungen gut durchgeführt werden. Für die fortgeschrittenen Stadien ($\geq$ III) der Erkrankung sollte eine verkürzte Version der QST gewählt werden, bzw. sich auf lediglich einen Messort beschränkt werden, da sonst die Aussagekraft bei eingeschränkten kognitiven und motorischen Fähigkeiten möglicherweise sehr eingeschränkt werden kann. Ohne die gute Mitarbeit des Patienten in Bezug auf Verständnis und Durchführung der Handlungsanweisungen ist die QST – Methode nicht durchführbar.

4.5. *Ausblick*

Die Untersuchung zeigt, dass es bei HK-Patienten im Bereich der thermischen Wahrnehmung Defizite gibt, wobei die Messwerte, die üblicherweise Auskunft zur Funktion mechanischer bzw. zentraler Verarbeitungssysteme geben, keine Auffälligkeiten aufweisen. Diese Einschränkung lässt sich mit Studien über die C-Faserdichte bei HK in Einklang bringen (Kopishinskaya SV, Antonova VA, Gustov and NN 2012). Für eine umfassende und valide Aussage ist die Studienpopulation mit 30 Patienten aber letztlich zu klein, dies war aber auch nicht Ziel dieser Pilotstudie.

Folgende weitere Fragen werden durch diese Studie aufgeworfen:

- Wie valide sind die Ergebnisse? Können sie mit bei einer größeren Studienpopulation bestätigt werden?
- In welchem Krankheitsstadium treten PHS oder andere Auffälligkeiten erstmals auf? Zeigen sich PHS auch bei Trägern der Htt-Mutation vor dem Auftreten motorischer Manifestationen?
- Treten PHS regelmäßig auf? In zunehmendem Maße? Im Laufe der Krankheit?
- In wieweit unterliegt das Auftreten von PHS einer Abhängigkeit in Bezug auf den Untersucher bzw. den Untersuchungszeitpunkt (Tagesform des Patienten, etc.)?
- Was ist das morphologische und funktionelle Korrelat zu den PHS und den anderen sensorischen Auffälligkeiten bei HK-Patienten?
- Wie gut ist der Zusammenhang zwischen verminderter C-Faserdichte und Messungen der QST?

Diese Fragen könnten als Grundlage für weiterführende Studien sein, da sich zeigte, dass es bei Patienten mit der HK neben motorischen und kognitiven Einschränkungen auch zu Defiziten des somatosensorischen Systems kommt.

Um einen Großteil der o.g. Fragen zu beantworten, wäre es sicher sinnvoll, ein größeres Kollektiv zu untersuchen und die QST im Rahmen einer umfassenderen Studie in das Untersuchungsprogramm der Huntington-Ambulanz mit aufzunehmen. Dies sollte allerdings unbedingt mit weiteren Untersuchungen kombiniert werden: mit funktioneller und struktureller Kernspintomographie des Gehirns, um der Frage nach zentralen funktionellen/strukturellen Veränderungen nachzugehen, SEP und Elektroneurographie. Sollten hierbei die Ergebnisse dieser Studie bestätigt werden, könnte man mit Biopsien aus peripheren Nerven untersuchen, ob sich ein morphologisches Korrelat in peripheren Nerven findet. So könnte eine gute Verlaufsbeobachtung über mehrere Jahre gemacht werden, noch nicht erkrankte Träger des mHTT-Gens könnten untersucht werden, um eine mögliche Entwicklung bzw. Progredienz zu zeigen. Nach den vorliegenden Ergebnissen wäre es empfehlenswert, nur die thermische Testung inkl. PHS im Gesicht, der Hand und dem Fuß durchzuführen.

5. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war herauszufinden, ob es mit der quantitativen sensorischen Testung (QST) eine Möglichkeit gibt, klinisch beobachtete sensible Beeinträchtigungen bei Patienten mit der Huntington Krankheit (HK) zu messen und auf eine Funktionseinschränkung des somatosensorischen Systems zu schließen.

Dazu wurden 20 Patienten mit der HK mittels QST auf somatosensorische Auffälligkeiten untersucht. Die Patienten wurden nach der jeweils erreichten Punktzahl im „total functional Capacity-Test“ (TFC-Test) in vier verschiedene Stadien eingeteilt und je 10 Patienten aus Stadium I und 10 aus Stadium II in die Studie eingeschlossen. Außerdem wurden nachträglich 10 Patienten in Stadium III/IV untersucht, wobei hier lediglich die thermische Testung der QST durchgeführt wurde. Des Weiteren wurden mittels Fragebögen und neuropsychologischen Tests eine mögliche Depression, krankheitsbezogene Lebensqualität und kognitive Einschränkungen als mögliche Einflussfaktoren abgefragt bzw. gemessen.

Mit der QST-Methode war es möglich, ein breites Spektrum somatosensorischer Qualitäten zu untersuchen, ohne die Patienten unnötig zu belasten. Auffälligkeiten ergaben sich bei der Untersuchung thermischer Reize, insbesondere der Diskrimination zwischen Warm und Kalt. Diese waren im fortgeschrittenen Stadium ausgeprägter als im frühen Stadium. Außerdem zeigte sich, übereinstimmend mit vorangegangenen Studien, dass Patienten mit der HK in beiden Stadien deutliche kognitive Einschränkungen aufweisen. Diese sind in Stadium II weder ausgeprägter als in Stadium I, noch zeigten sie einen direkten Zusammenhang zu den Auffälligkeiten der QST. Das Auftreten depressiver Verstimmungen zeigte sich dagegen unabhängig vom Stadium der HK und nur gering ausgeprägt. Auch hierbei scheint es keinen Zusammenhang zu den Untersuchungsergebnissen der QST zu geben. Es zeigte sich, dass sowohl die Wahrnehmung von mechanischen und taktilen Reizen als auch die zentrale Verarbeitung sensibler Reize in den untersuchten Stadien nicht beeinträchtigt zu sein scheint.

Die Ergebnisse dieser Arbeit müssen bei der geringen Fallzahl zwar mit Vorsicht interpretiert werden, allerdings ist das stark gehäufte Auftreten paradoxer

Hitzeempfindungen (PHS), insbesondere im fortgeschrittenen Stadium II und III/IV, möglicherweise ein Hinweis auf eine Störung des somatosensorischen Systems. Diese Erkenntnis steht mit aktuellen histologischen Studien zur Faserdichte von unmyelinisierten C-Fasern in Einklang.

Die in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse sollten zum Anlass für weitere Studien genommen werden. Es wäre sicher einfach, die thermische Testung in die jährliche Routinediagnostik miteinzubeziehen, um mit einer größeren Fallzahl eine verlässliche Aussage über das Auftreten von PHS und weiteren sensiblen Veränderungen treffen zu können.

Als nächster Schritt sollten die Ergebnisse dieser Studie durch prospektive Untersuchungen mit größeren Fallzahlen untermauert werden, um dann mit invasiveren Methoden ein morphologisches Korrelat ausmachen zu können und die zugrundeliegenden Mechanismen zu ergründen.

6. Literaturverzeichnis

1. Albin R. L. and Young A. B.; 1988; Somatosensory phenomena in Huntington's disease; *Mov Disord* 3; 343-6;
2. Apkarian A. V., Bushnell M. C., Treede R. D. and Zubieta J. K.; 2005; Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease; *Eur J Pain* 9; 463-84;
3. Arrasate M. and Finkbeiner S.; 2012; Protein aggregates in Huntington's disease; *Exp Neurol* 238; 1-11;
4. Aschenbrenner A., Tucha O. and Lange K.; 2000; RWT Regensburger Wortflüssigkeits-Test. Handanweisung; Hogrefe Verlag, Göttingen.
5. Bäuml G.; 1985; Farb-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R.Stroop; Hogrefe Verlag
6. Bendszus M. and Stoll G.; 2005; Technology insight: visualizing peripheral nerve injury using MRI; *Nat Clin Pract Neurol* 1; 45-53;
7. Benedetti F., Arduino C., Vighetti S., Asteggiano G., Tarenzi L. and Rainero I.; 2004; Pain reactivity in Alzheimer patients with different degrees of cognitive impairment and brain electrical activity deterioration; *Pain* 111; 22-9;
8. Biglan K. M., Ross C. A., Langbehn D. R., Aylward E. H., Stout J. C., Queller S., Carlozzi N. E., Duff K., Beglinger L. J. and Paulsen J. S.; 2009; Motor abnormalities in premanifest persons with Huntington's disease: the PREDICT-HD study; *Mov Disord* 24; 1763-72;
9. Bullinger M.; 1995; German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment; *Soc Sci Med* 41; 1359-66;
10. Cattaneo E., Zuccato C. and Tartari M.; 2005; Normal huntingtin function: an alternative approach to Huntington's disease; *Nat Rev Neurosci* 6; 919-30;
11. Cummings J. L.; 1995; Behavioral and psychiatric symptoms associated with Huntington's disease; *Adv Neurol* 65; 179-86;
12. de la Monte S. M., Vonsattel J. P. and Richardson E. P., Jr.; 1988; Morphometric demonstration of atrophic changes in the cerebral cortex, white matter, and neostriatum in Huntington's disease; *J Neuropathol*

- Exp Neurol 47; 516-25;
13. De Tommaso, M.; Sciricchio, V.; Spinelli A., Specchio N., Difruscolo O., Puca F. and Specchio L. M.; 2001; Features of the blink reflex in individuals at risk for Huntington's disease; Muscle Nerve 24; 1520-5;
 14. De Tommaso M., Serpino C., Difruscolo O., Cormio C., Sciricchio V., Franco G., Farella I. and Livrea P.; 2011; Nociceptive inputs transmission in Huntington's disease: a study by laser evoked potentials; Acta Neurol Belg 111; 33-40;
 15. Dumas E. M., van den Bogaard S. J., Ruber M. E., Reilman R. R., Stout J. C. C., D.; , Hicks S. L., Kennard C., Tabrizi S. J., van Buchem M. A., van der Grond J. and Roos R. A.; 2012; Early changes in white matter pathways of the sensorimotor cortex in premanifest Huntington's disease; Hum Brain Mapp 33; 203-12;
 16. Dyck P. J., Karnes J. L., Gillen D. A., O'Brien P. C., Zimmerman I. R. and Johnson D. M.; 1990; Comparison of algorithms of testing for use in automated evaluation of sensation; Neurology 40; 1607-13;
 17. Gilliam Conrad, Tanzi Rudolph E., Haines† Jonathan L., Bonner‡ Tom I., Faryniarz Ann G., Hobbs Wendy J., MacDonald Marcy E., Cheng Shirley V., Folstein Susan E., Conneally† P. Michael, Wexle Nancy S. and F. G. J.; 1987; Localization of the huntington's disease gene to a small segment of chromosome 4 flanked by D4S10 and the telomere; Cell 50; 565–571;
 18. Gillman P.; 2006; A systematic review of the serotonergic effects of mirtazapine in humans: implications for its dual action status.; Hum Psychopharmacology. 21; 117-25;
 19. Graham R. K., Deng Y., Slow E. J., Haigh B., Bissada N., Lu G., Pearson J., Shehadeh J., Bertram L., Murphy Z., Warby S. C., Doty C. N., Roy S., Wellington C. L., Leavitt B. R., Raymond L. A., Nicholson D. W. and Hayden M. R.; 2006; Cleavage at the caspase-6 site is required for neuronal dysfunction and degeneration due to mutant huntingtin; Cell 125; 1179-91;
 20. Halliday G. M., Mcritchie D. A., Macdonald V., Double K. L., Trent R. J. and McCusker E.; 1998; Regional specificity of brain atrophy in Huntington's disease; Exp Neurol 154; 663-72;

21. Hamalainen H., Vartiainen M., Karvanen L. and Jarvilehto T.; 1982; Paradoxical heat sensations during moderate cooling of the skin; *Brain Res* 251; 77-81;
22. Hansen C., Hopf H. C. and Treede R. D.; 1996; Paradoxical heat sensation in patients with multiple sclerosis. Evidence for a supraspinal integration of temperature sensation; *Brain* 119; 1729-36;
23. Hansson P., Backonja M. and Bouhassira D.; 2007; Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: clinical and research application in neuropathic pain states; *Pain* 129; 256-259;
24. Huang C. C., Faber P. W., Persichetti F., Mittal V., Vonsattel J. P., MacDonald M. E. and Gusella J. F.; 1998; Amyloid formation by mutant huntingtin: threshold, progressivity and recruitment of normal polyglutamine proteins; *Somat Cell Mol Genet* 24; 217-33;
25. Kiebertz K. and Group H. S.; 1996; Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. Huntington Study Group; *Mov Disord* 11; 136-42;
26. Kopishinskaya SV, Antonova VA, Gustov and NN P.; 2012; F15 A new biomarker in Huntington's disease; *Journal of Neurology, Neurosurgery and psychiatry* 83;
27. Kunz M., Mylius V., Schepelmann K. and Lautenbacher S.; 2009; Effects of age and mild cognitive impairment on the pain response system; *Gerontology* 55; 674-82;
28. Langbehn D. R., Hayden M. R., Paulsen J. S. and Group P.-H. I. o. t. H. S.; 2010; CAG-repeat length and the age of onset in Huntington disease (HD): a review and validation study of statistical approaches; *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 153; 397-408;
29. Li J., Simone D. A. and Larson A. A.; 1999; Windup leads to characteristics of central sensitization; *Pain* 79; 75-82;
30. Magerl W., Krumova E. K., Baron R., Tolle T., Treede R. D. and Maier C.; 2010; Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data; *Pain* 151; 598-605;
31. Magerl W., Wilk S. H. and Treede R. D.; 1998; Secondary hyperalgesia and perceptual wind-up following intradermal injection of capsaicin in

- humans; Pain 74; 257-68;
32. Marder K., Zhao H., Eberly S., Tanner C. M., Oakes D., Shoulson I. and Huntington Study G.; 2009; Dietary intake in adults at risk for Huntington disease: analysis of PHAROS research participants; Neurology 73; 385-92;
 33. Noth J., Engel L., Friedemann H. H. and Lange H. W.; 1984; Evoked potentials in patients with Huntington's disease and their offspring. I. Somatosensory evoked potentials; Electroencephalogr Clin Neurophysiol 59; 134-41;
 34. Okun M. S. and Thommi N.; 2004; Americo Negrette (1924 to 2003): diagnosing Huntington disease in Venezuela; Neurology 63; 340-3;
 35. Paulsen J. S., Langbehn D. R., Stout J. C., Aylward E., Ross C. A., Nance M., Guttman M., Johnson S., MacDonald M., Beglinger L. J., Duff K., Kayson E., Biglan K., Shoulson I., Oakes D. and Hayden M.; 2008; Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the Predict-HD study; J Neurol Neurosurg Psychiatry 79; 874-80;
 36. Perrotta A., Serpino C., Cormio C., Serrao M., Sandrini G., Pierelli F. and de Tommaso M.; 2012; Abnormal spinal cord pain processing in Huntington's disease. The role of the diffuse noxious inhibitory control; Clin Neurophysiol 123; 1624-30;
 37. Pinerua-Shuhaibar L., Villalobos N., Delgado N., Rubio M. A. and Suarez-Roca H.; 2011; Enhanced central thermal nociception in mildly depressed nonpatients and transiently sad healthy subjects; Journal of Pain 12; 360-9;
 38. Ponfick M and Ludolph AC; Quantitative sensorische Testung bei Motoneuronerkrankungen; Dissertation; Universität Ulm;(2010)
 39. Pringsheim T., Wiltshire K., Day L., Dykeman J., Steeves T. and Jette N.; 2012; The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis; Mov Disord 27; 1083-91;
 40. Rawlins M.; 2010; Huntington's disease out of the closet?; Lancet 376; 1372-3;
 41. Rolke R., Andrews K., Magerl W. and Treede R.-D.; 8.7.2010; QST, Quantitative sensorische Testung, Handlungsanweisung für den Untersucher; Epub 2010;

42. Rolke R., Magerl W., Campbell K. A., Schalber C., Caspari S., Birklein F. and Treede R. D.; 2006; Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials; *Eur J Pain* 10; 77-88;
43. Ross C. A. and Tabrizi S. J.; 2011; Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment; *Lancet Neurol* 10; 83-98;
44. Rubinsztein D. C. C., J.; 2003; Huntington's disease: molecular basis of neurodegeneration; *Expert Rev Mol Med* 5; 1-21;
45. Schreiber S., Bleich A. and Pick C. G.; 2002; Venlafaxine and mirtazapine - Different mechanisms of antidepressant action, common opioid-mediated antinociceptive effects—A possible opioid involvement in severe depression?; *Journal of Molecular Neuroscience* 18; 143-149;
46. Snowden J. S., Craufurd D., Thompson J. and Neary D.; 2002; Psychomotor, executive, and memory function in preclinical Huntington's disease; *J Clin Exp Neuropsychol* 24; 133-45;
47. Squitieri F., Andrew S. E., Goldberg Y. P., Kremer B., Spence N., Zeisler J., Nichol K., Theilmann J., Greenberg J. and Goto J.; 1994; DNA haplotype analysis of Huntington disease reveals clues to the origins and mechanisms of CAG expansion and reasons for geographic variations of prevalence; *Hum Mol Genet* 3; 2103-14;
48. Staud R., Craggs J. G., Robinson M. E., Perlstein W. M. and Price D. D.; 2007; Brain activity related to temporal summation of C-fiber evoked pain; *Pain* 129; 130-42;
49. Stroop J. R.; 1935; Studies of interference in serial verbal reactions; *Journal of Experimental Psychology* 18; S. 643–662;
50. Susser E., Sprecher E. and Yarnitsky D.; 1999; Paradoxical heat sensation in healthy subjects: peripherally conducted by A delta or C fibres?; *Brain* 122; 239-46;
51. Tabrizi S. J., Langbehn D. R., Leavitt B. R., Roos R. A., Durr A., Craufurd D., Kennard C., Hicks S. L., Fox N. C., Scahill R. I., Borowsky B., Tobin A. J., Rosas H. D., Johnson H., Reilmann R., Landwehrmeyer B. and Stout J. C.; 2009; Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data; *Lancet Neurol* 8; 791-801;
52. Tabrizi S. J., Reilmann R., Roos R. A., Durr A., Leavitt B., Owen G.,

- Jones R., Johnson H., Craufurd D., Hicks S. L., Kennard C., Landwehrmeyer B., Stout J. C., Borowsky B., Scahill R. i., Frost C. and Langbehn D. R.; 2012; Potential endpoints for clinical trials in premanifest and early Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 24 month observational data; *Lancet Neurol* 11; 42-53;
53. The Huntington's Disease Collaborative Research Group; 1993; 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; 971-83;
 54. Thu D. C., Oorschot D. E., Tippet L. J., Nana A. L., Hogg V. M., Synek B. J., Luthi-Carter R., Waldvogel H. J. and Faull R. L.; 2010; Cell loss in the motor and cingulate cortex correlates with symptomatology in Huntington's disease; *Brain* 133; 1094-110;
 55. Tippet L. J., Waldvogel H. J., Thomas S. J., Hogg V. M., van Roon-Mom W., Synek B. J., Graybiel A. M. and Faull R. L.; 2007; Striosomes and mood dysfunction in Huntington's disease; *Brain* 130; 206-21;
 56. van der Burg J. M., Bjorkqvist M. and Brundin P.; 2009; Beyond the brain: widespread pathology in Huntington's disease; *Lancet Neurol* 8; 765-74;
 57. Vonsattel J. P. and DiFiglia M.; 1998; Huntington disease; *J Neuropathol Exp Neurol* 57; 369-84;
 58. Wagner G. K., M.; Leuf, T.; Schlosser, R.; Bar, K. J.; 2009; Reduced heat pain thresholds after sad-mood induction are associated with changes in thalamic activity; *Neuropsychologia* 47; 980-7;
 59. Wagner S.; Klinisch-experimentelle Untersuchung mittels QST bei ischämisch bedingten Funktionsdefiziten der unteren Extremität an Patienten mit pAVK; Dissertation; Ludwigs-Maximilians-Universität München;(2008)
 60. Warby S. C., Montpetit A., Hayden A. R., Carroll J. B., Butland S. L., Visscher H., Collins J. A., Semaka A., Hudson T. J. and Hayden M. R.; 2009; CAG expansion in the Huntington disease gene is associated with a specific and targetable predisposing haplogroup; *Am J Hum Genet* 84; 351-66;
 61. Woolf C. J. and Salter M. W.; 2000; Neuronal plasticity: increasing the gain in pain; *Science* 288; 1765-9;

62. Yosipovitch G., Yarnitsky D., Mermelstein V., Sprecher E., Reiss J., Witenberg C., Hemli J. A. and Boner G.; 1995; Paradoxical heat sensation in uremic polyneuropathy; Muscle Nerve 18; 768-71;
63. Zaslansky R. and Yarnitsky D.; 1998; Clinical applications of quantitative sensory testing (QST); J Neurol Sci 153; 215-38;

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 12: Mittelwerte und Standardabweichungen der DFNS für die QST bei Frauen.

QST parameter	QST data - male subjects					mean and 95%-confidence values (vertical units) - male subjects									
	20-30 y.	30-40 y.	40-50 y.	50-60 y.	>60 y.	20-30 y.	30-40 y.	40-50 y.	50-60 y.	60-70 y.	70-80 y.	80-90 y.	90-100 y.	100-110 y.	>110 y.
area	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	95%-CI	Mean	95%-CI	Mean	95%-CI	Mean	95%-CI	Mean	95%-CI	Mean
CPT	face	-0.063 ± 0.238	-0.088 ± 0.214	0.008 ± 0.202	0.015 ± 0.234	-0.001 ± 0.256	-0.31	-0.87	-2.43	-0.31	-0.82	-2.14	-0.41	-1.02	-2.54
CPT	hand	0.035 ± 0.223	0.024 ± 0.228	0.090 ± 0.270	0.126 ± 0.261	0.200 ± 0.254	-0.40	-1.08	-2.96	-0.38	-1.06	-2.95	-0.41	-1.23	-4.15
WDT	face	0.104 ± 0.238	0.072 ± 0.206	0.160 ± 0.214	0.168 ± 0.240	0.135 ± 0.254	0.45	1.27	3.55	0.46	1.18	2.99	0.55	1.44	3.80
WDT	hand	0.210 ± 0.206	0.275 ± 0.227	0.294 ± 0.229	0.289 ± 0.198	0.393 ± 0.262	0.64	1.62	4.10	0.64	1.87	5.45	0.67	1.97	5.79
WDT	face	0.045 ± 0.217	0.735 ± 0.218	0.784 ± 0.211	0.785 ± 0.235	0.803 ± 0.237	1.66	4.42	11.76	2.02	5.40	14.49	2.34	6.08	15.76
WDT	hand	0.229 ± 0.279	0.202 ± 0.277	0.301 ± 0.233	0.291 ± 0.375	0.269 ± 0.469	0.48	1.69	5.97	0.46	1.59	5.56	0.70	2.00	5.71
WDT	face	0.400 ± 0.254	0.448 ± 0.263	0.492 ± 0.277	0.450 ± 0.278	0.534 ± 0.340	0.87	2.51	7.21	0.86	2.80	9.19	0.89	3.11	10.86
WDT	hand	0.823 ± 0.190	0.890 ± 0.253	0.989 ± 0.287	1.002 ± 0.279	1.051 ± 0.282	2.82	6.66	15.68	2.47	7.76	24.37	2.68	9.76	35.58
WDT	face	13.69 ± 9.54	15.18 ± 10.29	13.39 ± 10.69	8.71 ± 8.50	9.89 ± 8.58	0.00	13.69	32.00	0.00	15.18	32.00	0.00	13.39	32.00
WDT	hand	11.24 ± 8.15	12.01 ± 9.23	10.49 ± 9.56	6.51 ± 6.60	6.54 ± 6.98	0.00	11.24	27.21	0.00	12.01	30.10	0.00	10.49	29.23
WDT	face	10.65 ± 7.90	11.10 ± 8.94	8.77 ± 8.62	8.85 ± 9.01	11.19 ± 11.00	0.00	10.65	26.12	0.00	11.10	28.61	0.00	8.77	25.67
WDT	hand	43.98 ± 3.50	43.97 ± 3.73	44.27 ± 3.98	45.27 ± 3.56	45.71 ± 2.67	37.13	43.98	50.00	36.56	43.87	50.00	36.47	44.27	50.00
WDT	face	44.28 ± 2.86	44.59 ± 2.86	44.81 ± 2.88	45.62 ± 3.07	46.95 ± 2.53	38.68	44.28	49.88	39.28	44.99	50.00	39.17	44.81	50.00
WDT	hand	45.12 ± 2.40	45.74 ± 2.56	46.36 ± 2.32	46.89 ± 1.97	47.74 ± 1.55	40.42	45.12	49.81	40.73	45.74	50.00	41.82	46.36	50.00
WDT	face	2.357 ± 0.135	2.394 ± 0.136	2.404 ± 0.128	2.411 ± 0.134	2.410 ± 0.146	124	227	418	134	248	457	143	253	451
WDT	hand	2.623 ± 0.175	2.698 ± 0.169	2.717 ± 0.140	2.687 ± 0.136	2.685 ± 0.130	190	420	925	233	499	1068	227	521	981
WDT	face	2.765 ± 0.191	2.791 ± 0.192	2.788 ± 0.145	2.733 ± 0.159	2.678 ± 0.151	245	582	1380	260	618	1467	319	614	1182
WDT	hand	1.657 ± 0.441	1.637 ± 0.447	1.632 ± 0.440	1.742 ± 0.383	1.818 ± 0.274	6.21	45.38	331.41	5.76	43.31	325.71	5.89	42.83	311.43
WDT	face	1.918 ± 0.428	1.948 ± 0.415	2.031 ± 0.380	2.028 ± 0.365	2.061 ± 0.309	11.97	82.80	572.54	13.62	88.72	577.90	19.38	107.48	596.08
WDT	hand	1.863 ± 0.420	1.979 ± 0.414	2.013 ± 0.423	1.965 ± 0.376	1.967 ± 0.275	10.97	73.02	496.09	14.71	95.27	616.95	15.30	103.15	695.38
WDT	face	-0.068 ± 0.504	-0.051 ± 0.499	-0.109 ± 0.461	-0.196 ± 0.559	-0.002 ± 0.573	0.09	0.85	8.30	0.09	0.89	8.45	0.10	0.78	6.25
WDT	hand	-0.127 ± 0.417	-0.138 ± 0.438	-0.208 ± 0.495	-0.280 ± 0.420	-0.195 ± 0.559	0.11	0.75	4.90	0.10	0.73	5.25	0.07	0.62	5.78
WDT	face	-0.118 ± 0.469	-0.130 ± 0.496	-0.163 ± 0.494	-0.239 ± 0.462	-0.123 ± 0.448	0.09	0.76	6.33	0.08	0.74	6.96	0.07	0.69	6.39
WDT	hand	0.441 ± 0.238	0.381 ± 0.221	0.337 ± 0.200	0.431 ± 0.265	0.547 ± 0.333	0.94	2.76	8.08	0.89	2.41	6.53	0.88	2.17	5.37
WDT	face	0.365 ± 0.207	0.288 ± 0.195	0.248 ± 0.185	0.346 ± 0.218	0.376 ± 0.259	0.91	2.52	5.89	0.81	1.94	4.68	0.77	1.77	4.08
WDT	hand	0.419 ± 0.227	0.413 ± 0.235	0.380 ± 0.247	0.386 ± 0.207	0.427 ± 0.290	0.94	2.63	7.30	0.82	2.59	8.18	0.79	2.40	7.32
WDT	face	-0.608 ± 0.228	-0.606 ± 0.244	-0.598 ± 0.159	-0.586 ± 0.165	-0.569 ± 0.199	0.09	0.25	0.69	0.08	0.25	0.75	0.12	0.25	0.52
WDT	hand	-0.195 ± 0.355	-0.061 ± 0.421	0.076 ± 0.472	-0.051 ± 0.443	-0.166 ± 0.341	0.13	0.64	3.17	0.13	0.87	5.81	0.14	1.19	10.04
WDT	face	0.261 ± 0.474	0.366 ± 0.542	0.615 ± 0.510	0.484 ± 0.564	0.263 ± 0.474	0.21	1.82	15.50	0.20	2.32	26.83	0.41	4.12	41.11
WDT	hand	7.28 ± 0.75	7.42 ± 0.71	7.37 ± 0.70	7.10 ± 0.73	7.10 ± 0.74	5.81	7.28	8.00	6.02	7.42	8.00	6.01	7.37	8.00
WDT	face	7.72 ± 0.43	7.78 ± 0.37	7.68 ± 0.50	7.48 ± 0.55	7.45 ± 0.45	6.88	7.72	8.00	7.06	7.78	8.00	6.69	7.68	8.00
WDT	hand	7.43 ± 0.63	7.47 ± 0.63	7.12 ± 1.00	6.54 ± 1.08	6.54 ± 1.00	6.14	7.43	8.00	6.20	7.47	8.00	5.17	7.12	8.00
WDT	face	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
WDT	hand	0 ± 0	0.02 ± 0.12	0.02 ± 0.15	0 ± 0	0 ± 0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.26	0.00	0.02	0.31
WDT	face	0.11 ± 0.39	0.09 ± 0.38	0.13 ± 0.54	0.26 ± 0.79	0.25 ± 0.79	0.00	0.11	0.87	0.00	0.09	0.84	0.00	0.13	1.19
WDT	hand	-0.989 ± 0.059	-0.971 ± 0.131	-0.960 ± 0.180	-1.000 ± 0.000	-1.000 ± 0.000	0.00	0.00	0.13	0.00	0.01	0.21	0.00	0.01	0.25
WDT	face	-0.954 ± 0.146	-0.966 ± 0.145	-0.993 ± 0.026	-0.998 ± 0.013	-1.000 ± 0.000	0.00	0.01	0.21	0.00	0.01	0.21	0.00	0.00	0.11
WDT	hand	-0.997 ± 0.016	-0.987 ± 0.032	-0.983 ± 0.061	-0.998 ± 0.013	-0.996 ± 0.018	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00	0.13	0.00	0.00	0.14

Abk.: DFNS: Deutscher Forschungsverbund neuropathischer Schmerzen; QST: Quantitative sensorische Testung.

Tabelle 13 Mittelwerte und Standardabweichungen der DFNS für die QST bei Männern.

QST parameter	area	QST data - female subjects										Mean and 95%-confidence intervals (original units) - female subjects									
		20-30°°		30-40°°		40-50°°		50-60°°		>60°°		20-30°°		30-40°°		40-50°°		50-60°°		>60°°	
		Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	95%-CI (lower)	95%-CI (upper)	95%-CI (lower)	95%-CI (upper)	95%-CI (lower)	95%-CI (upper)	95%-CI (lower)	95%-CI (upper)	95%-CI (lower)	95%-CI (upper)
CDT	face	-0.030 ± 0.199	-0.033 ± 0.167	-0.004 ± 0.191	0.022 ± 0.218	0.016 ± 0.240	-0.38	-0.93	-2.29	-0.43	-0.92	-1.96	-0.42	-0.99	-2.35	-0.39	-1.05	-2.81	-0.35	-1.04	-3.07
	hand	0.046 ± 0.232	0.078 ± 0.209	0.145 ± 0.217	0.158 ± 0.229	0.187 ± 0.271	-0.39	-1.11	-3.16	-0.47	-1.20	-3.07	-0.52	-1.40	-3.73	-0.51	-1.44	-4.04	-0.45	-1.54	-5.23
	baseline	0.278 ± 0.257	0.348 ± 0.258	0.417 ± 0.256	0.484 ± 0.279	0.377 ± 0.298	-0.60	-1.90	-6.03	-0.69	-2.23	-7.14	-0.82	-2.61	-8.30	-0.72	-2.53	-8.94	-0.62	-2.38	-9.13
WDT	face	0.129 ± 0.187	0.118 ± 0.174	0.153 ± 0.213	0.178 ± 0.224	0.176 ± 0.215	0.58	1.35	3.13	0.60	1.31	2.88	0.54	1.42	3.73	0.55	1.51	4.15	0.57	1.50	3.96
	hand	0.187 ± 0.193	0.210 ± 0.206	0.295 ± 0.217	0.346 ± 0.204	0.388 ± 0.211	0.64	1.54	3.67	0.64	1.62	4.11	0.74	1.97	5.34	0.88	2.22	5.59	0.90	2.34	6.06
	baseline	0.565 ± 0.175	0.598 ± 0.203	0.650 ± 0.214	0.664 ± 0.215	0.657 ± 0.222	1.67	3.68	8.11	1.59	3.97	9.92	1.70	4.47	11.75	1.74	4.61	12.18	1.66	4.54	12.37
TSL	face	0.263 ± 0.208	0.261 ± 0.209	0.295 ± 0.236	0.346 ± 0.235	0.368 ± 0.281	0.72	1.83	4.69	0.71	1.82	4.67	0.68	1.96	5.71	0.70	2.22	7.02	0.66	2.33	8.30
	hand	0.362 ± 0.254	0.382 ± 0.258	0.491 ± 0.256	0.555 ± 0.212	0.570 ± 0.248	0.73	2.30	7.24	0.75	2.41	7.72	0.98	3.10	9.81	1.38	3.59	9.34	1.21	3.71	11.38
	baseline	0.741 ± 0.187	0.803 ± 0.217	0.874 ± 0.208	0.990 ± 0.203	0.920 ± 0.210	2.37	5.51	12.83	2.39	6.36	16.93	2.93	7.47	19.07	3.18	7.95	19.84	3.23	8.32	21.42
CPPT	face	18.00 ± 7.74	15.26 ± 8.91	14.92 ± 9.92	13.34 ± 10.41	6.75 ± 8.02	2.83	18.00	32.00	0.00	15.26	32.00	0.00	14.92	32.00	0.00	13.34	32.00	0.00	6.75	22.47
	hand	15.61 ± 7.15	13.88 ± 8.55	12.17 ± 8.71	10.74 ± 7.92	8.58 ± 8.09	1.61	15.61	29.62	0.00	13.88	30.63	0.00	12.17	29.23	0.00	10.74	26.27	0.00	8.58	24.45
	baseline	14.11 ± 8.49	13.36 ± 9.08	12.16 ± 9.76	11.45 ± 9.64	9.12 ± 8.42	0.00	14.11	30.74	0.00	13.36	31.17	0.00	12.16	31.29	0.00	11.45	30.35	0.00	9.12	25.61
HPT	face	41.61 ± 4.27	42.06 ± 4.22	42.23 ± 3.90	44.04 ± 3.73	44.29 ± 3.26	33.25	41.61	49.98	33.80	42.06	50.00	34.58	42.23	49.87	35.73	42.04	50.00	37.90	44.29	50.00
	hand	42.68 ± 3.24	42.79 ± 3.65	42.49 ± 3.63	44.73 ± 2.72	45.30 ± 2.34	36.33	42.68	49.03	35.62	42.79	49.95	36.37	43.49	50.00	39.40	44.73	50.00	40.91	45.30	49.88
	baseline	43.69 ± 2.80	43.96 ± 3.01	44.73 ± 2.78	45.71 ± 2.12	45.99 ± 1.99	38.20	43.69	49.19	38.06	43.96	49.85	39.29	44.73	50.00	41.56	45.71	49.86	42.08	45.99	49.89
PPT	face	2.308 ± 0.090	2.319 ± 0.094	2.341 ± 0.103	2.359 ± 0.095	2.347 ± 0.088	135	208	306	136	209	319	138	219	330	149	228	351	149	222	331
	hand	2.547 ± 0.106	2.578 ± 0.119	2.629 ± 0.130	2.672 ± 0.104	2.650 ± 0.076	218	352	569	221	378	648	237	425	763	294	469	751	317	446	629
	baseline	2.678 ± 0.123	2.701 ± 0.120	2.726 ± 0.143	2.723 ± 0.163	2.675 ± 0.132	273	476	832	292	502	863	286	544	1056	254	529	1102	261	473	838
MPT	face	1.638 ± 0.416	1.517 ± 0.380	1.431 ± 0.379	1.299 ± 0.414	1.149 ± 0.338	6.65	43.41	283.60	5.93	32.88	182.30	4.88	26.97	149.00	3.07	19.89	128.84	3.06	14.08	64.86
	hand	1.898 ± 0.361	1.873 ± 0.334	1.869 ± 0.329	1.782 ± 0.352	1.769 ± 0.334	15.32	79.14	403.16	16.52	74.65	337.30	16.74	73.98	326.91	12.36	60.53	296.37	13.02	58.77	265.02
	baseline	1.841 ± 0.431	1.763 ± 0.340	1.823 ± 0.312	1.773 ± 0.369	1.673 ± 0.378	9.92	69.39	483.16	12.46	57.93	269.26	16.24	66.35	271.05	11.21	59.26	313.27	8.57	47.10	259.22
MFPS	face	-0.023 ± 0.482	-0.005 ± 0.431	0.065 ± 0.466	0.170 ± 0.515	0.133 ± 0.508	0.11	0.95	8.35	0.14	0.99	6.91	0.14	1.16	9.52	0.15	1.48	15.09	0.14	1.36	13.41
	hand	-0.095 ± 0.401	-0.157 ± 0.342	-0.126 ± 0.370	-0.066 ± 0.434	-0.119 ± 0.443	0.13	0.80	4.91	0.15	0.70	3.26	0.14	0.75	3.97	0.12	0.86	6.09	0.10	0.76	5.62
	baseline	-0.106 ± 0.386	-0.075 ± 0.349	-0.042 ± 0.412	-0.019 ± 0.464	-0.068 ± 0.440	0.14	0.78	4.47	0.17	0.84	4.07	0.14	0.91	5.85	0.12	0.96	7.75	0.12	0.85	6.22
WTR	face	0.430 ± 0.251	0.414 ± 0.266	0.395 ± 0.237	0.392 ± 0.243	0.399 ± 0.287	0.87	2.69	8.37	0.78	2.59	8.60	0.83	2.47	7.21	0.75	2.25	6.74	0.56	2.04	7.42
	hand	0.401 ± 0.258	0.390 ± 0.254	0.375 ± 0.233	0.319 ± 0.241	0.269 ± 0.286	0.79	2.52	8.06	0.78	2.46	7.71	0.83	2.37	6.79	0.70	2.08	6.19	0.51	1.86	6.76
	baseline	0.429 ± 0.260	0.402 ± 0.253	0.422 ± 0.256	0.403 ± 0.248	0.331 ± 0.283	0.83	2.88	8.67	0.81	2.52	7.89	0.91	2.64	7.66	0.82	2.53	7.76	0.60	2.15	7.70
MDT	face	-0.652 ± 0.161	-0.676 ± 0.131	-0.650 ± 0.132	-0.649 ± 0.140	-0.725 ± 0.055	0.11	0.22	0.46	0.12	0.21	0.38	0.12	0.22	0.41	0.12	0.22	0.42	0.15	0.19	0.24
	hand	-0.215 ± 0.338	-0.156 ± 0.318	0.025 ± 0.354	0.150 ± 0.400	0.241 ± 0.430	0.13	0.61	2.80	0.17	0.73	3.07	0.23	1.05	4.75	0.23	1.41	8.61	0.25	1.74	12.13
	baseline	-0.041 ± 0.457	0.099 ± 0.440	0.321 ± 0.417	0.433 ± 0.500	0.388 ± 0.555	0.12	0.91	7.16	0.17	1.26	9.15	0.32	2.09	13.73	0.28	2.71	25.83	0.20	2.44	29.88
VDT	face	7.51 ± 0.56	7.31 ± 0.70	7.13 ± 0.83	7.06 ± 0.92	6.85 ± 0.90	6.41	7.51	8.00	5.93	7.31	8.00	5.51	7.13	8.00	5.25	7.06	8.00	5.08	6.85	8.00
	hand	7.85 ± 0.36	7.88 ± 0.29	7.82 ± 0.32	7.78 ± 0.36	7.60 ± 0.51	7.13	7.85	8.00	7.32	7.88	8.00	7.19	7.82	8.00	7.07	7.78	8.00	6.44	7.60	8.00
	baseline	7.57 ± 0.69	7.62 ± 0.53	7.22 ± 0.69	6.76 ± 1.22	6.49 ± 1.51	6.21	7.57	8.00	6.59	7.62	8.00	5.48	7.22	8.00	4.36	6.76	8.00	3.53	6.49	8.00
FHS	face	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0.04 ± 0.20	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04	0.42
	hand	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	baseline	0.06 ± 0.43	0.09 ± 0.44	0.10 ± 0.44	0.24 ± 0.70	0.35 ± 0.20	0.00	0.06	0.91	0.00	0.09	0.95	0.00	0.10	0.97	0.00	0.24	1.62	0.00	0.35	0.42
DMA	face	-0.977 ± 0.135	-0.976 ± 0.130	-0.995 ± 0.024	-0.997 ± 0.017	-1.000 ± 0.000	0.00	0.01	0.19	0.00	0.01	0.19	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00	0.10
	hand	-0.983 ± 0.082	-0.985 ± 0.079	-0.998 ± 0.017	-0.998 ± 0.014	-0.998 ± 0.022	0.00	0.00	0.15	0.00	0.00	0.15	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00	0.11
	baseline	-0.987 ± 0.059	-0.986 ± 0.058	-0.994 ± 0.024	-0.998 ± 0.014	-1.000 ± 0.000	0.00	0.00	0.13	0.00	0.00	0.13	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00	0.10

Abk.: DFNS: Deutscher Forschungsverbund neuropathischer Schmerzen; QST: Quantitative sensorische Testung.

8. Danksagung

Die Inhalte dieser Seite wurden aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten	Nationalität: deutsch Alter: 31 Jahre Geburtsort: Siegburg
Schulzeit	1991 – 1995 Gemeinschaftsrundschule Sankt Augustin 1995 – 2004 Albert – Einstein – Gymnasium in Sankt Augustin ▪ Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
Ersatzdienst	Dez.2004 – Aug. 2005 • Feuer - und Rettungswache Hennef • Ausbildung und Arbeit im Rettungsdienst
Studium	Okt. 2005 – Mai 2006: • Medizinisches Vorbereitungsjahr an der Universität Szeged Sept.2006 – Juni.2008: • Studium der Humanmedizin an der Universität Szeged in Ungarn. ▪ Abschluss: Physikum Okt.2008 - Nov.2012: • Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm. ▪ Abschluss: Staatsexamen in Humanmedizin Dissertation: • August 2010 –Oktober 2016 in der neurologischen Fakultät der Universität Ulm zum Thema <i>„Untersuchungen zum sensiblen Nervensystem bei Patienten mit der Huntington-Krankheit mittels der quantitativen sensorischen Testung“</i>
Beruf	seit 1.April 2013: • Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin am Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel.
Sprachkenntnisse	Englisch: fließend in Wort und Schrift Französisch: Grundkenntnisse Ungarisch: Grundkenntnisse