Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Neurologie

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

Unabhängigkeit und Stadiendifferenzierung bei Chorea Huntington

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Romy Isabella Vogel

Heilbronn-Neckargartach

2015

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Orth

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Kammer

Tag der Promotion:15.12.2016

Gewidmet meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis VI
1 Einleitung 1
1.1 Huntington Krankheit 1
1.1.1 Genetik 1
1.1.2 Klinisches Bild und Probleme 2
1.1.3 Therapieansätze 3
1.1.4 Definitionen 4
1.1.5 Ziel der Arbeit/Fragestellung 5
2 Material und Methoden 6
2.1 Verwendete Daten 7
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien 7
2.1.2 Independence Scale der UHDRS Fragebögen 9
2.2 Methoden 10
2.2.1 Statistische Methoden 10
2.2.2 Statistischer Vergleich Test- und Modelldatensatz 12
3 Ergebnisse 13
3.1 Patienten 13
3.1.1 Demographie und Genotyp (1.visit) 13
3.1.2 Medikation 16
3.2 Einflussgrößen auf die Unabhängigkeit 19
3.3 Modellüberprüfung (Modellierungsdatensatz) 21
3.3.1 Zehnfache Kreuzvalidierung 21
3.3.2 Signifikante versus alle für diese Studie verwendeten Faktoren 23
3.3.3 Modellüberprüfung (Testdatensatz) 25
3.4 Prädiktoren für die Differenzierung des Krankheitsstadiums 26
3.4.1 Frühe Stadien (1) versus mittlere Stadien (2) 26
3.4.2 Modellierungsdatensatz 26
3.4.3 Testdatensatz 33
3.5 Mittlere Stadien (2) versus späte Stadien (3) 35
3.5.1 Modellierungsdatensatz 35
3.5.2 Testdatensatz 40

4 Diskussion 42
4.1 Zusammenfassung der Hauptaussagen 42
4.2 Unabhängigkeit 43
4.3 Differenzierung zwischen Stadium 1 und Stadium 2 und zwischen Stadium 2 und Stadium 3 48
4.3.1 Differenzierung zwischen Stadium 1 und Stadium 2 49
4.3.2 Differenzierung zwischen Stadium 2 und Stadium 3 50
4.4 Stärken und Schwächen der Arbeit 52
4.5 Konsequenzen für die Patienten, Ärzte und Angehörigen 53
4.6 Schlussfolgerung und Ausblick 54
5 Zusammenfassung 56
6 Literaturverzeichnis 58
Danksagung 63
Lebenslauf 64

Abkürzungsverzeichnis

Beob.	Beobachtung
BMI	Bodymaßindex
CAG	Cytosin Adenin Guanin (Basentriplett)
CBI	Caregiver Burden Inventory Maßstab
CH	Chorea Huntington
CI	Konfidenzintervall
EHDN	European Huntington`s Disease Network
FAS	Functional Assessment Score
FN	falsch negativ
FP	falsch positiv
GEE	Generalized Estimating Equations
HK	Huntington Krankheit
HTT	Huntington Gen
HTT CAG Wiederh.	HTT CAG Wiederholungen
HK	Huntington Krankheit
HRQoL	Health-Related Quality of Life
IS	Independence Scale
Jahre d. Bildung	Jahre der Bildung
LQ	Lebensqualität
MIS	Motor Impairment Scale
MS	Modelldatensatz

N	Anzahl der Testdatensätze
n	Anzahl der Patienten in dem jeweiligen Testdatensatz
NPV	negativ vorhergesagte Variable
P	P-Wert
PPV	positiv vorhergesagte Variable
Prob.	Probability (Wahrscheinlichkeit)
ROC	Receiver Operating Characteristic
Sens.	Sensitivität
Spez.	Spezifität
Std. Abweichung	Standardabweichung
SF 36	Lebensqualität
TFC	Total Functional Capacity
TN	Richtig negativ
TP	Richtig positive
TS	Testdatensatz
UHDRS	Unified Huntington`s Disease Rating Sale
Unabh.	Unabhängigkeit

1 Einleitung

1.1 Huntington Krankheit

1.1.1 Genetik

Die Huntington Krankheit (HK) (Walker 2007) ist eine autosomal-dominant vererbte neurodegenerative Krankheit (Sturrock u. Leavitt 2010) mit einer Prävalenz in Europa von 0,5-10/10000 Einwohnern. Das untere Extrem bildet Finnland mit einer Prävalenz von 0,5/100000 Einwohner, und das obere Extrem bilden Teile Großbritanniens mit 10/100000 Einwohner. Im Mittel sind es 4-8/100000 Einwohner. Der krankheitsverursachende Gendefekt befindet sich im Huntingtin Gen (HTT), auf dem kurzen Arm des Chromosoms 4 (Jones u. Harper 2002). Er besteht in einer Verlängerung einer CAG Triplett Wiederholung. Bis zu 27 CAG Tripletts sind normal, bei 28 bis 35 Tripletts spricht man von einem intermediären Bereich, der nicht zum Ausbruch der HK führt. Allerdings besteht v.a. bei Männern die Möglichkeit, dass bei ihren Kindern aufgrund einer Instabilität des CAG Repeat Bereiches die CAG Repeat Zahl zunimmt (sogenannte Antizipation) (Hendricks et al. 2009). Im Bereich von 36 bis 39 CAG Repeats kann die Huntington Krankheit ausbrechen, dies ist allerdings nicht unausweichlich, man spricht insofern von reduzierter Penetranz (Dröge u. Wanker 2002). Ab einer CAG Repeat Zahl von 40 manifestiert sich die Huntington Krankheit immer, falls die Betroffenen nicht bereits vorher an einer anderen Ursache versterben. Die Zahl der CAG Repeats erklärt etwa 50% der Variabilität des Krankheitsbeginns und die Schwere der Krankheit (Langbehn et al. 2010; Miller et al. 2010). CAG Tripletts kodieren für Glutamin (Roos 2010). Daher finden sich bei Menschen mit einer erhöhten Anzahl von CAG Tripletts eine Vermehrung der Glutaminwiederholungen im Huntingtonprotein. Diese Veränderung führt zu einem pathologischen Funktionsgewinn (Gain of Function), der eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der HK spielt (Bates u. Benn 2002; Cattaneo et al. 2001). Bei dominant vererbten Krankheiten gibt es drei Möglichkeiten von Gain of Function. Beim „Funktionswechsel“ bekommt das abnormale Protein eine schädliche, neuartige Aktivität. Eine zweite Möglichkeit ist, dass das Protein des krankhaften Allels heterooligomere Komplexe mit dem Protein des gesunden Allels bildet, wodurch die Funktion des kompletten Komplexes verloren geht. Diese nennt man „negativ dominant“. Die dritte Möglichkeit ist die „haploidentische Insuffizienz“. Das bedeutet, dass das kranke Allel die Funktion ver-

loren hat und die verbliebenen 50% des gesunden Allels nicht ausreichen, um die Krankheit zu verhindern (Feero u. Hoffman 1995). Welche der drei Möglichkeiten bei HK vorliegt, ist noch nicht geklärt. Mit Hilfe pathologischer Untersuchungen hat man festgestellt, dass es zu einer Degeneration von Neuronen im Striatum und assoziierten Hirnarealen kommt (Estrada-Sanchez u. Rebec 2013).

1.1.2 Klinisches Bild und Probleme

Die Symptome der Krankheit zeigen eine große interindividuelle Variabilität und betreffen sowohl die motorischen und die kognitiven Fähigkeiten eines Menschen, als auch dessen Persönlichkeit und Psyche (van Duijn et al. 2007).

Oft ist HK verbunden mit Chorea, Depressionen (Craufurd u. Snowden 2002b), Gedächtnisstörungen (Demenz), Hyperkinesien, Dysarthrie, Dysphagie und im weiteren Verlauf auch mit Hypokinesien. Ebenfalls zu den Symptomen gehören Schlafstörungen (Arnulf et al. 2008). Welche Symptome den Ausbruch der Krankheit markieren und welche Symptome in welchem Ausmaß beim einzelnen Menschen auftreten werden, kann man nicht voraussagen. Ihre Reizbarkeit erschwert den Patienten das Zusammenleben mit ihren Angehörigen sowie das Leben in unserer Gesellschaft im Allgemeinen (van Duijn 2010). Der Gewichtsverlust ist eine weitere belastende Begleiterscheinung, deren Ursache einerseits an der ständigen Muskelkontraktion und dem damit hohen Energieverbrauch liegt. Andererseits haben Patienten aufgrund ihrer Schluckbeschwerden Probleme mit der Nahrungsaufnahme (Aziz et al. 2008).

Der Zeitpunkt des Krankheitsausbruchs ist sehr unterschiedlich und ist in den ersten Lebensjahren sowie im hohen Alter möglich. In den häufigsten Fällen bricht sie mit Mitte 40 aus – zu einem Zeitpunkt an dem die Betroffenen oft bereits Nachwuchs haben.

Die Kinder der erkrankten Personen erben die Krankheit mit einer 50%-igen Wahrscheinlichkeit, da HK autosomal-dominant vererbt wird. Wenn der erkrankte Elternteil nicht nur Träger eines, sondern zweier mutierter Allele ist, liegt die Wahrscheinlichkeit bei 100% (Hendricks et al. 2009). Generationensprünge sind nicht möglich.

Als Zeitpunkt des Ausbruches der Krankheit wird oft das Auftreten der charakteristischen motorischen Symptome gewählt. Die weniger auffälligen kognitiven oder psychischen Veränderungen werden selten als frühe Symptome der Chorea Huntington wahrgenommen (Kremer 2002), vor allem wenn die Krankheit in einer Familie noch nicht bekannt ist. Diese Krankheitsanzeichen liegen allerdings häufig bereits vor dem neurologischen Befund vor. Diese Erkenntnis könnte für zukünftige Therapieansätze von Nutzen sein (Langbehn et al. 2007).

Heute ist es möglich, mittels genetischer Tests festzustellen, ob eine bestimmte Person Genträger ist (Gargiulo et al. 2009; Bombard et al. 2008). Diese Möglichkeit hat für das Leben potentiell Betroffener weitreichende Konsequenzen (Rantanen et al. 2008). Fällt der Test positiv aus, kennt der Patient seine gesundheitliche Zukunft und kann wichtige Entscheidungen treffen, bezüglich Nachwuchs oder berufliche Entwicklung. Fällt der Test negativ aus, fallen mögliche mentale Belastungen, verursacht durch die Ungewissheit, aus (Bernhardt et al. 2009; Tibben 2002).

HK ist bis heute nicht heilbar und die erkrankten Menschen sterben meist 15 bis 20 Jahre nach Ausbruch der Krankheit. Leider wählen viele Patienten den Suizid aus Furcht vor den Folgen der Krankheit (Craufurd u. Snowden 2002a).

1.1.3 Therapieansätze

Für HK gibt es bis heute noch keine Heilung (Kieburtz u. Shoulson 2002). Die Therapie beschränkt sich auf die Linderung der Symptome (Curtis et al. 2009). Solche medikamentöse Behandlungsansätze sind allerdings häufig mit Nebenwirkungen verbunden (Kieburtz et al. 2010; Phillips et al. 2008; Frank u. Jankovic 2010; Bonelli u. Wenning 2006). Bei der Medikamentenvergabe hält man sich daher zurück und setzt sie nur ein, wenn sie unumgänglich ist weil andere Formen der symptomatischen Therapie dem Patienten nicht helfen. Die Physiotherapie, die Ergotherapie und die Logopädie sind Ansätze, die Patienten sowohl in Ihrer Motorik als auch in ihren kognitiven Fähigkeiten zu trainieren, ohne dass mit Nebenwirkungen gerechnet werden muss. Nebenwirkungsfrei und meist essentiell ist eine psychologische Unterstützung (Gupta et al. 2009). Von großer Bedeutung ist auch die Unterstützung durch Sozial-

beratung, da aufgrund der absehbaren Arbeitsunfähigkeit eine Regelung und Absicherung der Finanzen gegeben sein sollte.

1.1.4 Definitionen

Da es in der vorliegenden Arbeit unter anderem um die Frage der Unabhängigkeit geht, wird hier vorab eine Definition von Unabhängigkeit gegeben.

a) Unabhängigkeit

Als Unabhängigkeit versteht man, in eigener Verantwortung Entscheidungen treffen zu können. Unabhängig sein bedeutet, dass man Dinge tun kann, ohne dabei auf die Hilfe anderer Menschen angewiesen zu sein. Das heißt, sowohl den Verstand zu haben, Entscheidungen zu treffen und mit den Konsequenzen rechnen und umgehen zu können, als auch körperlich dazu in der Lage zu sein.

b) Unabhängigkeit und HK

Welche Fähigkeiten beim individuellen Patienten in welchem Ausmaß betroffen sind, ist sehr unterschiedlich. Das Fortschreiten der Krankheit und der Abbau der Fähigkeiten der Erkrankten lassen sich hinauszögern, jedoch nicht aufhalten. Im Krankheitsverlauf wächst die Abhängigkeit der Patienten von fremder Hilfe. Es beginnt typischerweise damit, dass die Patienten nicht mehr Auto fahren oder ihre Finanzen regeln können. Weiterhin verlieren sie die Fähigkeit, ihren Tag zu planen und auf Situationen zu reagieren. Das Alltagsleben der Patienten stellt eine zunehmende Überforderung dar. Deshalb sind die Patienten im Endstadium Ihrer Krankheit auf eine Vollzeitbetreuung angewiesen. Sie können und dürfen sich nicht mehr auf sich und Ihre Fähigkeiten verlassen, sondern müssen anderen Menschen die Kontrolle über Ihr Leben und Ihre Entscheidungen überlassen.

Wie auch bei anderen neurologischen Erkrankungen ist es schwer festzulegen, wie lange die Patienten welche Aufgaben eigenständig erledigen können, ohne sich oder andere dabei zu gefährden.

1.1.5 Ziel der Arbeit/Fragestellung

Das Hauptaugenmerk der vorliegenden Studie liegt darin, die ausschlaggebenden Faktoren zu identifizieren, um so lange wie möglich ein hohes Maß an Unabhängigkeit der Patienten zu gewähren und den Fall der Patienten von einem früheren Stadium der Krankheit in ein späteres so lange es geht aufzuhalten. Zu diesem Zweck muss auch geklärt werden, auf welche Weise die Huntington Krankheit die Unabhängigkeit der Patienten einschränkt. Anhand der Datenbank REGISTRY (siehe Material und Methoden) sollen daher im Rahmen der vorliegenden Studie folgende zwei Fragestellungen beantwortet werden:

1) Welche Art der Beeinträchtigung hat einen Einfluss auf das Maß der Unabhängigkeit bzw. Selbständigkeit der Patienten?

2) Welche Faktoren sind von großer Bedeutung für den Schweregrad der Huntington Krankheit?

Zur Beantwortung dieser Fragen soll für jede Fragestellung ein statistisches, finales Modell erstellt werden, mit dessen Hilfe es ausreicht, nur die in dieser Studie als signifikant selektierten Daten zu verwenden.

2 Material und Methoden

Die in dieser Studie verwendeten Daten wurden aus der Datenbank der REGISTRY Beobachtungsstudie des Europäischen Huntington Netzwerkes extrahiert (EHDN; http://www.euro-hd.net). REGISTRY ist eine europaweite Studie, in der demographische, klinische und biologische Daten von manifest an Huntington erkrankten Patienten, Risikopersonen für die Huntington-Mutation, Merkmalsträger und Kontrollen systematisch erfasst werden (Orth et al, 2010). EHDN, gegründet 2004, ist eine Einrichtung, die dem Gemeinwohl verpflichtet ist und deren Ziel darin liegt, mehr über Chorea Huntington und ihren Verlauf zu wissen. EHDN versucht anhand dieses Wissens die Behandlungsformen zu verbessern, und Wege zu finden die Krankheit an ihrem Ausbruch zu hindern und den Verlauf zu verlangsamen oder gar zu stoppen. Zu EHDN gehören HD Wissenschaftler, die die nötigen Untersuchungen durchführen, sowie die Patienten und ihre Angehörigen, die ihre Daten zur Verfügung stellen. Dieses Netzwerk und der darin gesammelte Datenschatz, schaffen die Grundvoraussetzungen für die Forschung an HD. Ärzte und Forscher können (wie für diese Studie auch) mit einer Begründung, wofür sie die Daten nutzen werden, Zugriff darauf erhalten. Das grundlegende Ziel dieses Netzwerkes ist es, die Lebensqualität der Erkrankten zu verbessern. Die Patienten müssen schriftlich ihr Einverständnis geben, dass ihre Daten für diese Studie verwendet werden dürfen. Die Ärzte werden jährlich kontrolliert, ob sie den Anforderungen entsprechen. Die Patienten werden von ihrem jeweiligen Arzt körperlich untersucht und die kognitiven, motorischen und auch psychischen Symptome werden anhand der Fragebögen, der Unified Huntington Disease Rating Scale (UHDRS) bestimmt (z.B. UHDRS`99-Motor,- TFC,- Function,- Cognitive,- Behaviour) (Tabelle2). Die UHDRS beinhaltet einheitliche Skalen, die in jedem Land in dem die Untersuchungen stattfinden, allgemein angewandt werden. Dies führt zu einer einheitlichen Datenangabe und macht es einfacher, mit den Daten zu arbeiten und sie zu vergleichen. Zusätzlich wird auch die Einschätzung der Patienten über ihre Lebensqualität (SF-36) festgehalten. Die Daten werden elektronisch gespeichert, in der jeweiligen Sprache des Studienstandortes: niederländisch, französisch, englisch, dänisch, finnisch, tschechisch, russisch, deutsch, schwedisch und italienisch. Von keinem Patienten werden die wirklichen Namen verwendet, sondern jeder Patient bekommt aus Sicherheitsgründen einen 9 stelligen Zahlencode zuge-

ordnet. Zugang zu dieser online-Datensammlung haben nur diejenigen Personen, die einen bestimmten Usernamen kennen. Außer der körperlichen Untersuchung, wird den Patienten auch noch 30ml Blut entnommen und sie geben 30 ml Urin ab. Die Blutproben werden zu BioRep, einem Labor geschickt. Dort werden genetische Analysen gemacht und lymphoblastoide Zelllinien gezüchtet. Mit Hilfe der Polymerase Kettenreaktion und der Kapillarelektrophorese (genutzt wird MegaBace Fragment Profiler Software von General Electric in Buckinghamshire, UK) wir die DNA entnommen und die Länge der CAG Wiederholungen ermittelt. Zusätzlich gibt es noch ein Labor in Tübingen. Dort wird die DNA vervielfältigt und ihre Qualität anhand von 342 Stichproben überprüft (Applied Biosystems, California, USA).

2.1 Verwendete Daten

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Huntington-Patienten, deren Daten in dieser Studie verwendet wurden, mussten alle „manifest“ sein und eine CAG Repeat Expansion von 36 und mehr Repeats im HTT Gen aufweisen. Das bedeutet, es wurden Daten von Patienten verwendet, bei denen es bereits einen klinischen Phänotyp (klinische Symptome) gab. In Tabelle 1 finden sich die demographischen und genotypischen Daten.

a) Demographische und genotypische Daten

Tabelle 1: Auflistung der für die vorliegende Studie verwendeten demographischen und genotypischen Daten der Chorea Huntington-Patienten

Daten erstellt aus der REGISTRY Beobachtungsstudie des Europäischen Huntington Netzwerkes, Untersuchung zur Unabhängigkeit und Stadiendifferenzierung bei Chorea Huntington, Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2011

Medikamente, die die Patienten einnehmen
Zusätzliche Erkrankungen, die die Patienten hatten
Alter der Patienten
Bodymaßindex
Geschlecht
Alter, als die Krankheit ausbrach
Jahre der Bildung
Das ausschlaggebende Symptom, mit dem die Krankheit ausbrach
Die genaue Anzahl der Wiederholungen des Basentripletts CAG

b) Klinische Daten

Tabelle 2: Auflistung der für die vorliegende Studie von REGISTRY verwendeten klinischen Daten der Chorea Huntington-Patienten

Daten erstellt aus der REGISTRY Beobachtungsstudie des Europäischen Huntington Netzwerkes, Untersuchung zur Unabhängigkeit und Stadiendifferenzierung bei Chorea Huntington, Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2011. Abkürzungen: UHDRS=Unified Huntington`s Disease Rating Scale; SF-36= Lebensqualität; TFC= Total Functional Capacity; alle Domänen sind Teil der UHDRS Fragebögen; aufgeführt werden hier nur die Domänen, die wiederum aus den einzelnen Items bestehen;

Domäne	Beschreibung
SF-36	Short Form 36; Gesundheitsfragebogen, der anhand 36 Items, die Lebensqualität des Patienten erfasst
Funktion	Funktionelle Fähigkeiten: Diese werden mittels des im UHDRS enthaltenen Functional Assessment Score (FAS) erfasst. Der dichotome Fragenkatalog (ja/nein) deckt Fragen zu den Finanzen, der Hausarbeit, der Erwerbstätigkeit und des täglichen Lebens ab. Die minimale Punktzahl beträgt 0, die maximale Punktzahl beträgt 25.
TFC	**Total Functional Capacity** Dient der Einordnung der Patienten in ein Stadium und (zusätzlich zum FAS) der Einschätzung der funktionellen Fähigkeiten
Verhalten	Verhalten: Einschätzung des Verhaltens(z.B. Aggressivität, Suizidgedanken, 13 Verhaltensaspekte); Antworten mit 0-4 Punkten; Einteilung nach Häufigkeit 4= am Häufigsten und Schweregrad 4= am Schwersten
Kognition	Klinische Aufgaben, die die Kognition im Rahmen der UHDRS Fragebögen des Patienten überprüfen

Von allen Teilnehmern mussten longitudinale Daten vorhanden sein. Das heißt, dass von den Patienten Daten von mindestens drei REGISTRY-Untersuchungen beim Arzt vorliegen mussten. Insgesamt standen Daten von 694 Registry-Studienteilnehmern zur Verfügung.

2.1.2 Independence Scale der UHDRS Fragebögen

Für die Frage der Unabhängigkeit haben wir die UHDRS Independence Scale als abhängige Variable festgelegt und die sie beeinflussenden Faktoren als unabhängige Variablen. Zum besseren Verständnis ist in Tabelle 3 die UHDRS Independence Scale dargestellt, die den Grad der Unabhängigkeit der Patienten, die an der REGISTRY Studie teilnehmen erfasst.

Tabelle 3: UHDRS Independence Scale

Aufgeführt ist die UHDRS Independence Scale, wie sie im Rahmen der Beobachtungsstudie des Europäischen Huntington Netzwerkes, REGISTRY an den Chorea Huntington Patienten angewandt wird. Untersuchung zur Unabhängigkeit und Stadiendifferenzierung bei Chorea Huntington, Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2011. Abkürzungen: UHDRS= Unified Huntington`s Disease Rating Scale

100:	No special care needed
90:	No physical care needed if difficult tasks are avoided
80:	Pre-disease level of employment changes or ends; cannot perform household chores to pre-disease level, may need help with finances
70:	Self-care maintained for bathing, limited house- hold duties (cooking and use of knives), driving terminates; unable to manage finances
60:	Needs minor assistance in dressing, toileting, bathing; food must be cut for patient
50:	24-hour supervision appropriate; assistance required for bathing; eating, toileting
40:	Chronic care facility needed; limited self feeding, liquified diet
30:	Patient provides minimal assistance in own feeding, bathing, toileting
20:	No speech, must be fed
10	Tube fed, total bed care

2.2 Methoden

2.2.1 Statistische Methoden

Die quantitativen Werte wurden als Mittelwerte mit der Standardabweichung dargestellt, die qualitativen Werte als relative und absolute Häufigkeiten. Der komplette Datensatz wurde zu Beginn mittels Randomisierung in einen Modelldatensatz bestehend aus ungefähr 70% der Patienten und einen Testdatensatz bestehend aus den restlichen etwa 30% der Patienten aufgeteilt.

Für die Erstellung des finalen Modells wurde ausschließlich der Modelldatensatz verwendet. Der Testdatensatz blieb komplett unberührt und diente dazu, die Genauigkeit des finalen Modells zu überprüfen. Im ersten Teil der Arbeit ging es um die Faktoren, die die Unabhängigkeit beeinflussen. Um herauszubekommen welche Faktoren ausreichen, um die Unabhängigkeit der Patienten einzuschätzen, wurde die UHDRS Independence Scale als abhängige Variable und die Faktoren, bei denen es herauszufinden galt, ob sie die Independence Scale beeinflussen, als unabhängige Variablen festgelegt.

Verwendet wurden hierbei die demographischen, genotypischen und klinischen Daten von REGISTRY. Die Faktoren sind die Items und die demographischen und genotypischen Variablen, wie Alter, Geschlecht etc. Anhand eines Repeated Measures Mixed Model wurden aus allen Faktoren die zur Beschreibung der Unabhängigkeit signifikanten Faktoren selektiert. Das heißt, anhand einer Backward Selection mit einem „Ausschlußkriterium“ für p-Werte über 5% wurden zuerst für jede klinische Domäne die signifikanten Faktoren selektiert. In einem neuen Modell und einer zweiten Backward Selection wurden dann aus diesen Faktoren, die in der ersten Backward Selection als signifikant galten, und den demographischen und genotypischen Daten die signifikanten Faktoren selektiert.

Um sicher zu gehen, dass das finale Modell repräsentativ ist, wurde die Validität des finalen Modells überprüft. Dies geschah über mehrere Wege. Zum einen wurde in einer internen Validierung eine zehnfache Kreuzvalidierung durchgeführt, um ohne externe Daten zu überprüfen, wie genau eine Vorhersage des Independence Score auf Basis der selektierten Faktoren getroffen werden kann. Für jeden der zehn Teile, des aufgrund der zehnfachen Kreuzvalidierung in zehn Teile geteilten Modelldaten-

satzes, wurde der Mean Square Error berechnet und ein durchschnittlicher Mean Square Error aller zehn Teile.

In einem zweiten Schritt wurde erst der Wert für den Independence Score pro Patient für den gesamten Modelldatensatz berechnet und daraus dann über die Patienten des gesamten Modelldatensatzes der Mean Square Error. Von diesem gesamten Modelldatensatz wurde ein Schaubild erstellt, in dem die wahren und die vorhergesagten Incidence Scores pro Patient gegenübergestellt wurden. Als letzte Prüfung wurde der unberührte komplette Testdatensatz herangezogen. Hier wurde sowohl der Mean Square Error berechnet als auch ein Schaubild der wahren und vorhergesagten Independence Scores erstellt.

In einer zweiten Analyse ging es darum, die Vorhersagefaktoren zu ermitteln, um das frühe Stadium (Disease Stage 1) vom mittleren Stadium (Disease Stage 2 und 3) und das mittlere Stadium (Disease Stage 2 und 3) vom späten Stadium (Disease Stage 4 und 5) zu unterscheiden. Auch hier wurde wieder nach den für diese Unterscheidung ausschlaggebenden Faktoren gesucht. Die Stadien, in welchen sich die Patienten befanden, wurden auf Basis des TFC (UHDRS`99 TFC, Total Functional Capacity) für jeden Patient bei jedem Besuch berechnet (Abbildung 2). Angewandt wurde die logistische Regression, welche auf generalisierten Schätzgleichungen (GEEs, Generalized Estimating Equations) basiert. Wiederum wurden mit der Backward Selection zuerst die domänenspezifisch signifikanten Items für diese Aussage herausgefiltert, um dann in einer zweiten Backward Selection aus all diesen die wichtigsten Items zu selektieren. Das Auschlusskriterium lag bei $p>5\%$.

Die Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analyse wurde verwendet, um einen optimalen Schnittpunkt für den Independence Score für die Einteilung der Patienten in den jeweiligen Schweregrad zu identifizieren. Der optimale Schnittpunkt wird für die Vorhersage im Vergleich zum wahren Erkrankungsstadium in Bezug auf die Spezifität, Sensitivität und die Genauigkeit des finalen Modells verwendet. Die Auswahl des optimalen Schnittpunkts basiert auf dem „Youden-Index“, d.h., dem Maximum der Summe von Sensitivität und Spezifität aller möglichen Schnittpunkte.

Ein 95% Konfidenzintervall wurde nach dem „Fieller-Theorem“ für die Diagnoseparameter Sensitivität, Spezifität, negativ prädiktive und positiv prädiktive Variablen berechnet.

Die statistische Analyse wurde mit SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) von Dr. Carsten Schwenke erstellt.

2.2.2 Statistischer Vergleich Test- und Modelldatensatz

Die Daten wurden ganz zu Beginn unterteilt in einen Testdatensatz (30% der Patienten) und einen Modelldatensatz (70% der Patienten).

Die Zuordnung zu Modell- bzw. Testdatensatz geschah zufällig.

Während der Modelldatensatz zur Erstellung des finalen Modells beitrug, blieb der Testdatensatz unberührt. Der Testdatensatz diente zur Kontrolle des finalen Modells.

Es wurde überprüft, ob die Daten des Testdatensatzes mit dem des Modelldatensatzes vergleichbar waren (Tabelle 7).

Dazu wurde der t-test für metrische Variablen wie BMI, Alter, Jahre der Bildung, Motorik-Score, Funktions-Score, und TFC angewandt.

Der Chi²-Test wurde für kategoriale Variablen wie Geschlecht, Krankheitsstadien, Hauptsymptom bei Krankheitsausbruch und Medikamentengruppen angewandt.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

3.1.1 Demographie und Genotyp (1.visit)

Insgesamt standen Daten von 694 Studienteilnehmern zur Verfügung (360 Frauen, 52%), deren HTT CAG Repeat Expansion im Mittel bei 44 Repeats lag. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die demographischen Daten und die HTT CAG Wiederholungen.

Tabelle 4: Demographie und Genotyp (longitudinale Studie 1.visit)

Auflistung der demographischen und genotypischen Daten der Chorea Huntington Patienten, die in dieser Studie verwendet wurden. Daten erstellt aus der REGISTRY Beobachtungsstudie des Europäischen Huntington Netzwerkes, Untersuchung zur Unabhängigkeit und Stadiendifferenzierung bei Chorea Huntington, Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2011. Abkürzungen: N=Anzahl der Studienteilnehmer; Std. Abw.=Standardabweichung; Jahre d. Bild.=Jahre der Bildung; BMI=Bodymaßindex; HTT CAG Wiederh.=Anzahl der Cytosin Adenin Guanin Wiederholungen; Alter bei Ausbr.= Alter beim Ausbruch

Größe	N	Mittel	Std. Abw.	Min.	25% Quartil	Median	75% Quartil	Max.
Alter	686	51.59	11.98	25	42	51.00	60	88
BMI	694	24.50	4.57	14	21	23.95	27.10	55.90
Jahre d. Bild.	694	11.34	3.69	0	9	10.00	13	19
HTT CAG Wiederh.	694	44.20	3.76	36	42	43.00	46	66
Alter bei Ausbr.	694	42.80	11.71	17	35	43.00	50	79

Der mittlere Erkrankungsbeginn lag bei 42.8 Jahren (Spanne 17 bis 79 Jahre). Das häufigste erste Zeichen der HK war motorisch (siehe Abb.1). Der klinische Phänotyp zum Zeitpunkt der Studienteilnahme wurde mit Hilfe der Unified Huntington`s Disease Rating Scale (UHDRS) charakterisiert (Huntington Study Group 1996).

In der folgenden Abbildung (Abbildung 1) wird beschrieben, wie oft prozentual welches Symptom das erste Zeichen der HK war. Um dies festzustellen, wurden die Symptome in fünf verschiedene Kategorien unterteilt. Es gab die motorischen, psychischen, kognitiven, die anderen Symptome und die Mischung mehrerer Symptome.

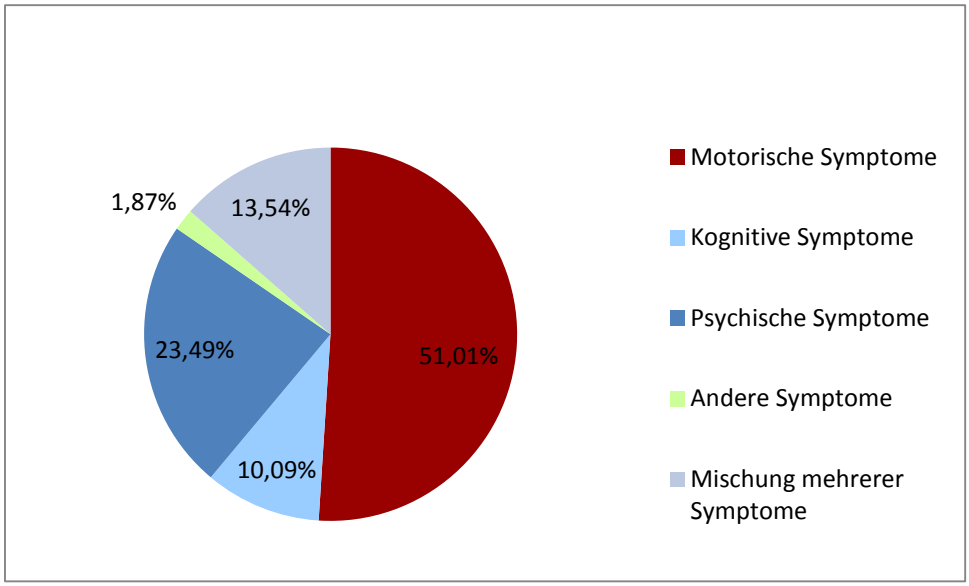

Abbildung 1: Verteilung der 5 Hauptsymptome - motorische/kognitive/psychische andere/Mischung mehrerer Symptome, die bei den Patienten als erstes Zeichen von Chorea Huntington auftraten

Hauptsymptome und erstes Zeichen der Erkrankung der Patienten erstellt aus den Daten der REGISTRY Beobachtungsstudie des Europäischen Huntington Netzwerkes, Untersuchung zur Unabhängigkeit und Stadiendifferenzierung bei Chorea Huntington, Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2011. Diese Symptome wurden in fünf verschiedene Übergruppen eingeteilt (farbig markiert).

Während das gesamte klinische Spektrum der HK vertreten war, bestand die Studienpopulation vor allem aus Patienten mit mittelschwerer HK (mittlerer TFC von 8, siehe Abb.2). Tabelle 5 gibt einen Überblick über die klinischen Daten.

Tabelle 5: Klinische Daten (longitudinale Studie 1.visit)

Übersicht der klinischen Daten der Chorea Huntington Patienten. Daten erstellt aus der REGISTRY Beobachtungsstudie des Europäischen Huntington Netzwerkes, Untersuchung zur Unabhängigkeit und Stadiendifferenzierung bei Chorea Huntington, Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2011. Abkürzungen: UHDRS=Unified Huntington`s Disease Rating Scale; N=Anzahl der Studienteilnehmer; Std. Abw.=Standardabweichung; Min.=Minimum; Niedr. Qu.=niedrigeres Quartil; Max.= Maximum; TFC=Total Functional Capacity; SF-36 (score)=Lebensqualitätsscore; Score bezeichnet den Summenscore, d.h. die Gesamtheit aller Items einer Domäne

Größe	**N**	**Mittel**	**Std. Abw.**	**Min.**	**25% Quartil**	**Median**	**75% Quartil**	**Max.**
UHDRS Motorik(Score)	686	36.26	20.06	0	21	34.00	49	104
UHDRS Funktion (Score)	686	18.14	5.96	0	14	20.00	23	25
UHDRS TFC (Score)	686	8.00	3.51	0	5	8.00	11	13
UHDRS Verhalten (Score)	635	12.57	11.09	0	4	10.00	19	58
UHDRS Kognition (Score)	686	155.47	73.45	0	109	147.00	200	388
SF-36 (Score)	388	98.08	21.25	46	82	98.00	116	140

Die Einteilung der Patienten in Stadien erfolgt bei REGISTRY anhand des UHDRS TFC Fragebogens. Dieser besteht aus 6 Fragen mit 2-4 Antwortmöglichkeiten (0-4). Je nach Antwort bekommt der Patient die entsprechenden Punkte. Die Gesamtpunktzahl gibt das Stadium wieder.

Stadium 1 steht für das sehr frühe Stadium und Stadium 5 für das Endstadium. Die Verteilung unter den verwendeten Daten ist im folgenden Diagramm graphisch dargestellt.

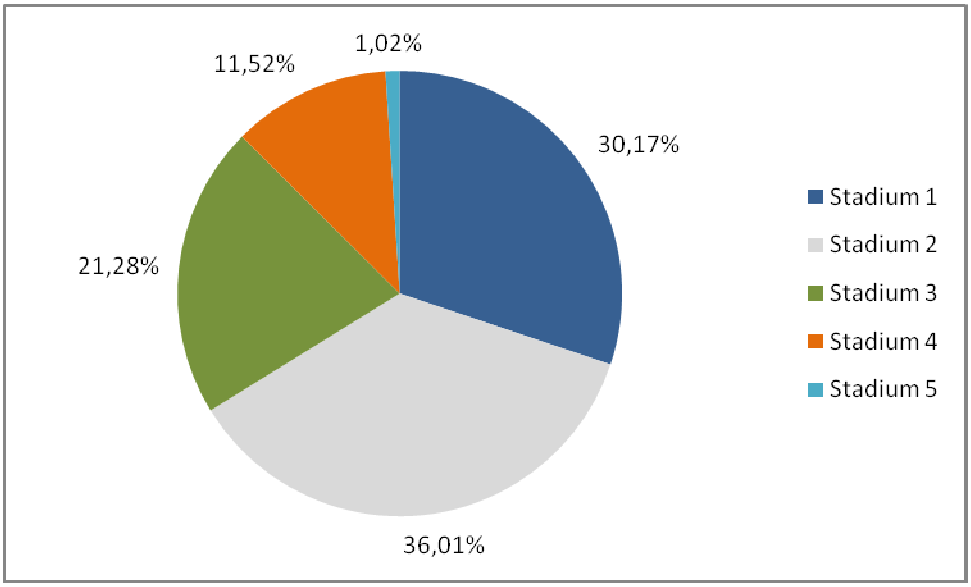

Abbildung 2: Verteilung der Krankheitsstadien nach der UHDRS Total Functional Capacity (UHDRS TFC) Skala

Verteilung der Krankheitsstadien nach der UHDRS TFC. Daten der REGISTRY Beobachtungsstudie des Europäischen Huntington Netzwerkes, Untersuchung zur Unabhängigkeit und Stadiendifferenzierung bei Chorea Huntington, Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2011. Abkürzungen: UHDRS= Unified Huntington's Disease Rating Scale; TFC= Total Functional Capacity. Stadium 1: 11-13 Punkte; Stadium 2: 7-10 Punkte; Stadium 3: 3-6 Punkte; Stadium 4: 1-2 Punkte; Stadium 5: 0 Punkte.

3.1.2 Medikation

Von den Studienteilnehmern wurden verschiedene Medikamente eingenommen. Die Medikamente, die die Teilnehmer gegen die Symptome der Chorea Huntington einnahmen, wurden in Tabelle 6 in folgende fünf Hauptgruppen unterteilt.

Tabelle 6: Medikamente- Eingeteilt in 5 Gruppen: Anti-dyskinetics - Antidepressiva- Antidementia – Nahrungsergänzungsmittel - Andere Medikamente

Einteilung der Medikamente in 5 Gruppen – Anti-dysknetics – Antidepressiva – Antidementia – Nahrungsergänzungsmittel – Andere -, die von den Chorea Huntington Patienten eingenommen wurden. Daten der REGISTRY Beobachtungsstudie des Europäischen Huntington Netzwerkes, Untersuchung zur Unabhängigkeit und Stadiendifferenzierung bei Chorea Huntington, Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2011.

Medikamentengruppe	Beispiel
Anti-dyskinetics (Gruppe 1)	Haloperidol
Antidepressiva (Gruppe 2)	Citalopram
Antidementia (Gruppe 3)	Memantin
Nahrungsergänzungsmittel (Gruppe4)	Vitaminpräparate
Andere (Gruppe 5)	Aspirin, Atenol

Dann wurde untersucht, wie viele Studienteilnehmer welche Medikamente einnahmen.

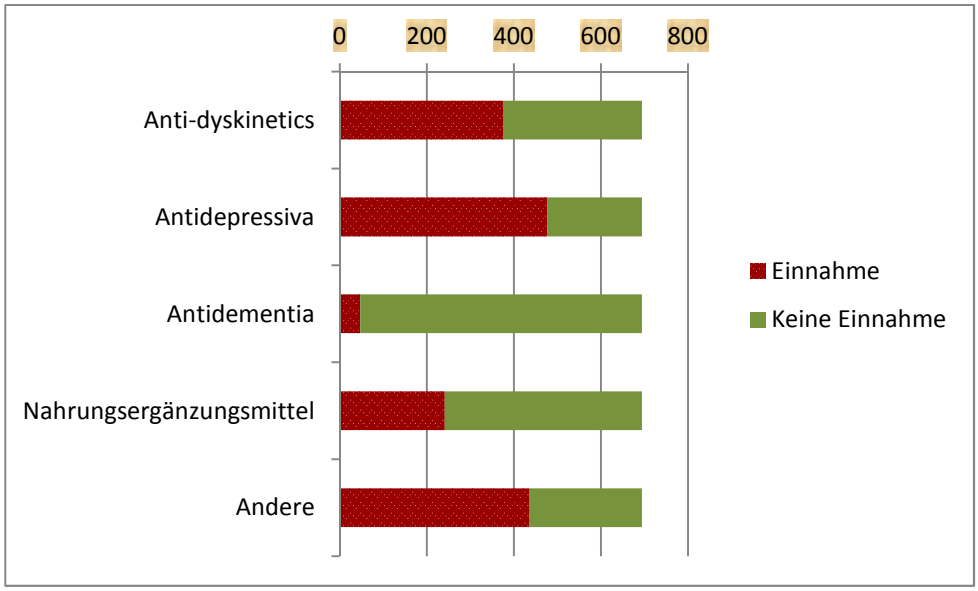

Abbildung 3: Übersicht über die Einnahme von Medikamenten aller Studienteilnehmer n=694

Patientenkollektiv erstellt aus der REGISTRY Beobachtungsstudie des Europäischen Huntington Netzwerkes, Untersuchung zur Unabhängigkeit und Stadiendifferenzierung bei Chorea Huntington, Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2011. Abszisse=Anzahl der Patienten, die Medikamente einnahmen; der rote Bereich bezeichnet die Anzahl der Patienten, die das jeweilige Medikament eingenommen haben, der grüne Bereich bezeichnet die Anzahl der Patienten, die es nicht eingenommen haben; Beschriftung der einzelnen Balken anhand der übergeordneten Medikamentengruppe

Tabelle 7 zeigt, dass keine Differenzen zwischen dem Testdatensatz und dem Modelldatensatz festgestellt wurden.

Tabelle 7: p-Werte – Vergleichbarkeit Modelldatensatz versus Testdatensatz

Kontrolle der Vergleichbarkeit des Modelldatensatzes mit dem Testdatensatz, welche sich aus dem gesamt in dieser Studie verwendeten Datensatz zusammensetzen. Daten der REGISTRY Beobachtungsstudie des Europäischen Huntington Netzwerkes, Untersuchung zur Unabhängigkeit und Stadiendifferenzierung bei Chorea Huntington, Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2011. Abkürzungen: p=p-Wert; TFC=Total Functional Capacity; SF-36=Lebensqualität; BMI=Bodymaßindex, CAG Wiederholungen= Cytosin Adenin Guanin Wiederholungen

Domäne	p=/p-Wert
Alter	0.5055
BMI	0.1821
Alter, als die Krankheit ausbrach	0.3602
Jahre der Bildung	0.7698
CAG Wiederholungen	0.5653
Functions-Score	0.5078
Motorik-Score	0.5539
TFC	0.9249
Behavioral score	0.4882
Cognitive score	0.2996
SF-36 Score	0.4583
Krankheitsstadien	0.0550
Geschlecht	0.3200
Hauptsymptom, als die Krankheit ausbrach	0.4169
Medikamente der Gruppe 3 (Antidementia)	0.3861
Medikamente der Gruppe 1 (Anti-dyskinetics)	0.0076
Medikamente der Gruppe 2 (Antidepressiva)	0.0003
Medikamentene der Gruppe 4(Nahrungsergänzungsmittel)	0.0321
Medikamente der Gruppe 5 (Andere)	0.0289

3.2 Einflussgrößen auf die Unabhängigkeit

Für die statistische Analyse wurde die Unabhängigkeitsskala (0-100%) als abhängige Variable festgelegt. Als unabhängige Variablen flossen die folgenden Faktoren in die Analysen ein:

- UHDRS Motorik
- UHDRS Funktion
- (TFC) UHDRS Totale funktionelle Kapazität
- UHDRS Verhalten
- UHDRS Kognition
- SF-36 (Lebensqualität)
- Alter
- Geschlecht
- Bodymaßindex
- HTT CAG Repeats
- Alter bei Ausbruch der Krankheit
- Begleiterkrankungen
- Hauptsymptom bei Ausbruch der Krankheit
- Jahre der Bildung
- Medikation

Mit Hilfe des Repeated Measures Mixed Effects Model wurden die Faktoren identifiziert, die einen statistisch bedeutsamen Einfluss auf die Vorhersage der Unabhängigkeitsskala hatten. Es wurde ein Modell gesucht, das die Vielzahl der Faktoren in dieser Studie auf ein Minimum reduzieren kann, ohne dass sich die Vorhersagegenauigkeit der Unabhängigkeit im Vergleich zur Analyse mit allen Faktoren verändert. Zu diesem Zweck wurden zunächst aus Daten zu jeder klinischen Domäne (Motorik, Kognition, Verhalten, TFC, SF-36, CSRI) die jeweils bedeutsamen mit einer Backward Selection Regressionsanalyse identifiziert.

In einem nächsten Model wurden diejenigen Items, die in der domänenspezifischen Regressionsanalyse als bedeutsam identifiziert wurden, sowie die demographischen

und genotypischen Variablen, auf ihre Bedeutung für die Vorhersage der Unabhängigkeit untersucht. In Tabelle 8 sind die Variablen des finalen Modells gesammelt.

Tabelle 8: Faktoren des finalen Modells – Zur Beschreibung der Unabhängigkeit bei Chorea Huntington

Aufgelistet sind die Faktoren, die nach der Selektion aus allen Faktoren, in das finale Modell zur Einschätzung der Unabhängigkeit der Chorea Huntington Patienten aufgenommen wurden. Daten der REGISTRY Beobachtungsstudie des Europäischen Huntington Netzwerkes, Untersuchung zur Unabhängigkeit und Stadiendifferenzierung bei Chorea Huntington, Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2011. Alle Domänen sind Teil der REGISTRY Fragebögen; Abkürzungen: SF-36=Lebensqualität, TFC= Total Functional Capacity

Domäne	**Item**
Funktion	Eigener Wille
	Finanzen
	Auto fahren
	Hausarbeit
	Essen zubereiten
	Telefonieren
	Anziehen
	Öffentliche Verkehrsmittel nutzen
	Alleine zu Bett gehen und aufstehen
Motorik	Saccadengeschwindigkeit vertikal
	Hände rechts, pronieren/ supinieren
SF-36	Einkausfstaschen tragen oder heben
Funktionelle Kapazität, TFC	Beruf
	Häusliche Arbeit
	Aktivitäten des täglichen Lebens
	Pflegestufe

3.3 Modellüberprüfung (Modellierungsdatensatz)

3.3.1 Zehnfache Kreuzvalidierung

Um sicher zu gehen, dass das erstellte Modell repräsentativ ist, wurde, wie in Tabelle 9 beschrieben, mit dem Modelldatensatz eine zehnfache Kreuzvalidierung durchgeführt.

Tabelle 9: Modelldatensatz Kreuzvalidierung

9.1) Mean Square Error pro Datenteil

Kreuzvalidierung des Modelldatensatzes um sicherzustellen, dass das finale Modell dieser Studie zur Einschätzung der Unabhängigkeit der Chorea Huntington Patienten repräsentativ ist. Daten der REGISTRY Beobachtungsstudie des Europäischen Huntington Netzwerkes, Untersuchung zur Unabhängigkeit und Stadiendifferenzierung bei Chorea Huntington, Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2011. Darstellung der einzelnen Ergebnisse der zehnfachen Kreuzvalidierung. Erläuterungen: n=Anzahl der Patienten in dem jeweiligen Testdatensatz, Set=Datenteil

Durchgänge der zehnfachen Kreuzvalidierung	Mean Square Error	Set	n
1	53.3	1	171
2	44.3	2	178
3	26.4	3	175
4	85.5	4	167
5	85.2	5	200
6	34.3	6	174
7	30.8	7	169
8	71.1	8	169
9	42.2	9	160
10	103.4	10	173

9.2) Durchschnittlicher Mean Square Error für alle Datenteile

Durchschnittlicher Mean Square Error für alle 10 Datenteile der 10-fachen Kreuzvalidierung zur Überprüfung des finalen Modells in der Frage der Unabhängigkeit der Chorea Huntington Patienten der vorliegenden Studie. Daten der REGISTRY Beobachtungsstudie des Europäischen Huntington Netzwerkes, Untersuchung zur Unabhängigkeit und Stadiendifferenzierung bei Chorea Huntington, Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2011. Erläuterungen: N=Anzahl der Testdatensätze

N	Mittel	Standardabweichung	Minimum	Median	Maximum
10	57.7	26.9	26.4	48.8	103.4

Ein durchschnittlicher Mean Square Error von ~58 bedeutet, dass die Voraussage mit +/-8 auf der Independence Scale gemacht werden kann.

3.3.2 Signifikante versus alle für diese Studie verwendeten Faktoren

Hier wurde erst der Wert für den Independence Score pro Patient für den gesamten Modelldatensatz berechnet und daraus dann über die Patienten des gesamten Modelldatensatzes der Mean Square Error. Von diesem gesamten Modelldatensatz wurde ein Schaubild erstellt, indem die wahren (Y-Achse) und die vorhergesagten (X-Achse) Incidence Scores pro Patient gegenübergestellt wurden. Betrachtet man auf der Y-Achse den Wert 50, bedeutet das, dass nach Befragung des Patienten mit allen Fragen die Independence Scale einen Wert von 50 ergibt. Betrachtet man nun den zugehörigen Wert auf der X-Achse, so sollte dieser ebenfalls bei dem Wert 50 liegen. Die vorhergesagten und beobachteten Incidence Scores würden im Idealfall eine Winkelhalbierende bilden. Der Mittelwert aus dem quadrierten Abstand jedes Punktes zur Winkelhalbierenden ist der Mean Square Error.

In Abbildung 5 ist zu sehen, dass es geringe Streuungen nach rechts und links gibt, und die Grafik näherungsweise eine Winkelhalbierende bildet.

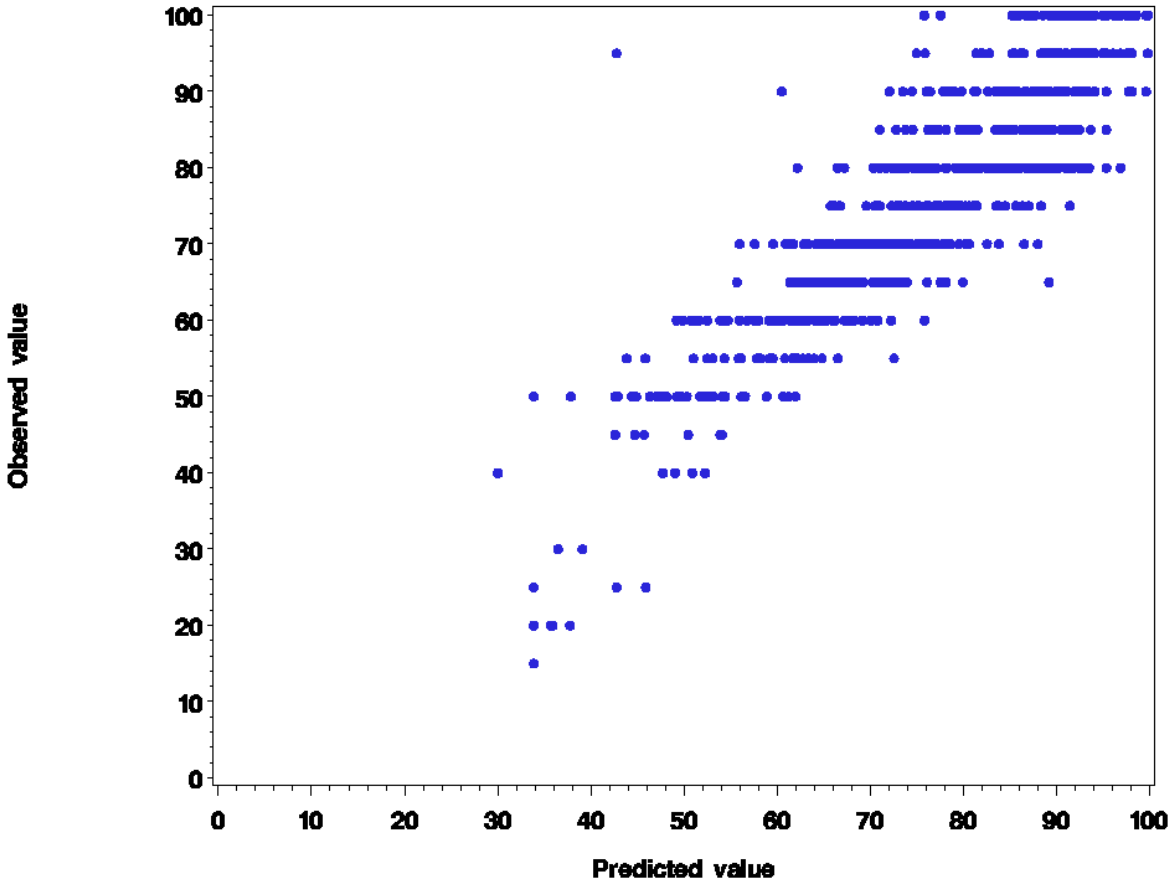

Abbildung 5: Güte der Vorhersage des Unabhängigkeitsscores (Modelldatensatz)

Schaubild in dem die vorhergesagten den wahren Incidence Scores pro Patient gegenübergestellt wurden – bezüglich der Einschätzung der Unabhängigkeit der Chorea Huntington Patienten. Daten der REGISTRY Beobachtungsstudie des Europäischen Huntington Netzwerkes, Untersuchung zur Unabhängigkeit und Stadiendifferenzierung bei Chorea Huntington, Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2011. Angewandt wurden die Daten der Patienten des Modelldatensatzes. Erläuterungen: X-Achse=Predicted value (vorhergesagte Incidence Scores); Y-Achse=Observed value (wahre Incidence Scores)

Das finale Modell wurde mit dem kompletten Modelldatensatz bemessen und lieferte einen Mean Square Error von 45.2 (n=1736). Auf die Unabhängigkeitsskala übertragen bedeutet das, dass die Vorhersage mit einer Genauigkeit von +/-7 gemacht werden kann. Das heißt, mit einer Spanne von +/-7, also mit einer 14%-igen Abweichung, sagen die selektierten Faktoren vorher, welchen Wert ein Patient auf der Unabhängigkeitsskala erhält. Ergibt sich beispielsweise mit Hilfe des finalen Modells

ein Wert von 70, so bedeutet das, dass sich der Patient auf der Unabhängigkeitsskala zwischen den Werten 63 und 77 bewegt.

3.3.3 Modellüberprüfung (Testdatensatz)

Zusätzlich wurde das finale Modell anhand des unberührten Testdatensatzes überprüft (Abbildung 6).

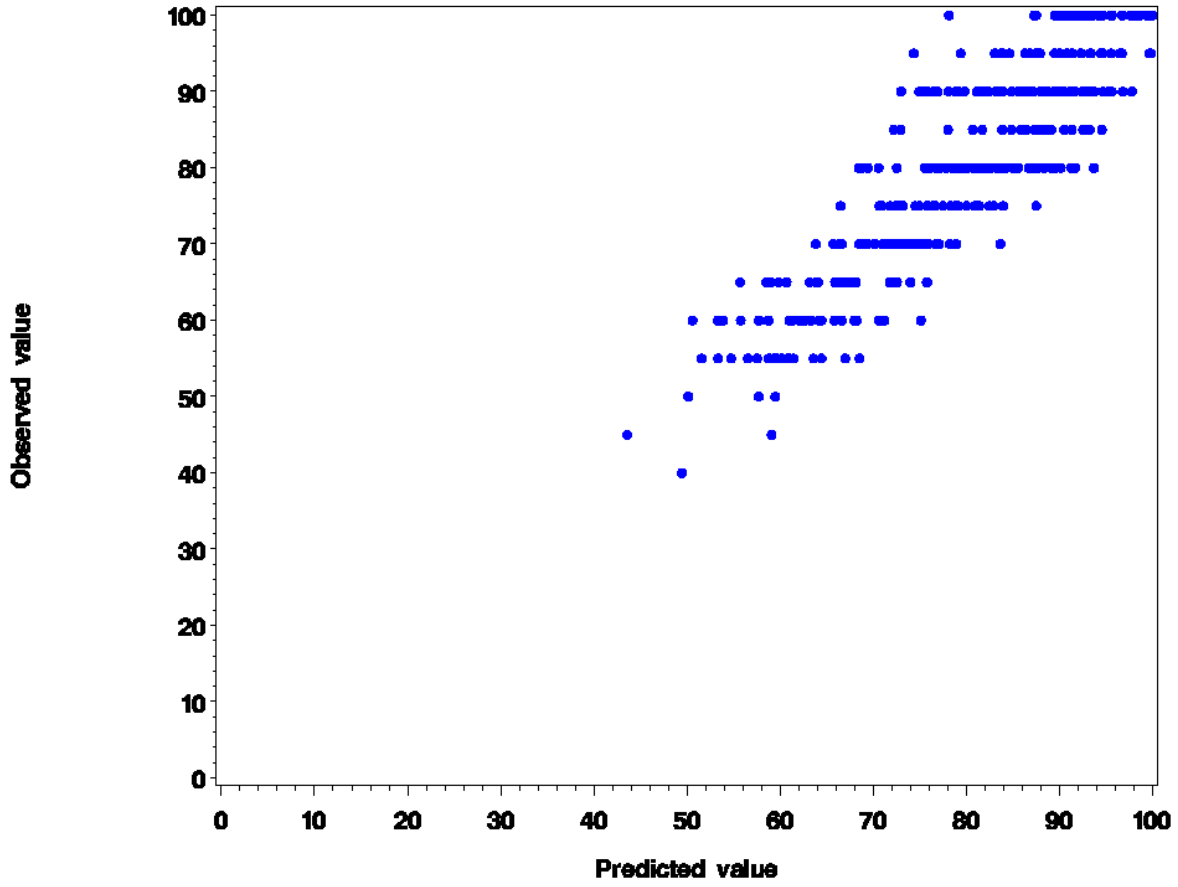

Abbildung 6:Güte der Vorhersagbarkeit des Unabhängigkeitsscores (Testdatensatz)

Schaubild in dem die vorhergesagten, den wahren Incidence Scores, pro Patient gegenübergestellt wurden, wenn es um die Einschätzung der Unabhängigkeit geht. Daten der REGISTRY Beobachtungsstudie des Europäischen Huntington Netzwerkes, Untersuchung zur Unabhängigkeit und Stadiendifferenzierung bei Chorea Huntington, Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2011. Angewandt wurden hier die Daten der Patienten des Testdatensatzes. Erläuterungen: X-Achse=Predicted value (vorhergesagte Incidence Scores); Y-Achse= Observed value (wahre Incidences scores)

Das finale Modell wurde hier an dem unabhängigen Testdatensatz angewandt, um seine Genauigkeit anhand unberührter Daten zu überprüfen. Im Testdatensatz lag der Mean Square Error bei 40 (n=718) und die Voraussage bei +/-6.

3.4 Prädiktoren für die Differenzierung des Krankheitsstadiums

3.4.1 Frühe Stadien (1) versus mittlere Stadien (2)

Mit Hilfe der statistischen Verfahren, wurden die Faktoren selektiert, welche für die Differenzierung zwischen dem frühen und dem mittleren Stadium eine signifikante Rolle spielen. Anhand des Modelldatensatzes wurde ein finales Modell ermittelt, das man repräsentativ für die Differenzierung anwenden kann. Dieses wurde anhand seiner Sensitivität und Spezifität und mit Hilfe des Testdatensatzes geprüft.

In Tabelle 10 sieht man, dass für die Einteilung in die drei Stadien die bekannte Einteilung der Disease Stages genutzt wurden.

Tabelle 10: Einteilung der Stadien bei Chorea Huntington

In dieser Studie verwendete Einteilung der Chorea Huntington Patienten. Untersuchung zur Unabhängigkeit und Stadiendifferenzierung bei Chorea Huntington, Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2011.

Stadium1 **(frühes Stadium)**	**Stadium2** **(mittleres Stadium)**	**Stadium3** **(spätes Stadium)**
Disease Stage 1	Disease Stage 2 und 3	Disease Stage 4 und 5

3.4.2 Modellierungsdatensatz

Die Analyse basierte auf 325 Patienten mit insgesamt 795 kompletten Beobachtungen. 300 der Beobachtungen waren davon in Stadium 1 (Disease Stage 1) und 495 in Stadium 2 (Disease Stage 2 und 3).

Die in Tabelle 11 aufgeführten Faktoren stellten sich als signifikant heraus bei der Differenzierung zwischen Stadium 1 und Stadium 2.

Tabelle 11: Stadium 1 versus Stadium 2 – signifikante Faktoren zur Unterscheidung der zwei Stadien

Aufgeführt sind die signifikanten Faktoren für die Unterscheidung zwischen Stadium 1 und Stadium 2 bei Chorea Huntington, ermittelt anhand der Daten des Modellierungsdatensatzes der Chorea Huntington Patienten, die in dieser Studie verwendet wurden. Daten der REGISTRY Beobachtungsstudie des Europäischen Huntington Netzwerkes, Untersuchung zur Unabhängigkeit und Stadiendifferenzierung bei Chorea Huntington, Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2011. Alle Domänen sind Teil der UHDRS Fragebögen. Erläuterungen: Score bedeutet man hat den Summenscore benutzt; Abkürzungen: SF-36= Lebensqualität; UHDRS= Unified Huntington`s Disease Rating Scale

Domäne	**Item**
Verhalten	Informationsquelle, wer die Antwort gibt, der Patient selbst, oder der Patient gemeinsam mit dem Betreuer
Funktion	Beruf
Funktion	Eigener Wille
Funktion	Finanzen
Funktion	Hausarbeit
Motorik	Fingerfertigkeit links
SF-36	Anstrengende Tätigkeit

Im Folgenden wurde ermittelt, ob es einen optimalen Schnittpunkt für den Independence Score gibt, mit dem man Patienten in die Stadien 1 vs. 2 einteilen kann. Dafür wurde die ROC Analyse durchgeführt (Abbildung 8). Für den optimalen Schnittpunkt in der ROC Kurve wurde der Youden-Index verwendet. Der Schnittpunkt ist damit so gewählt, dass die Summe aus Sensitivität und Spezifität maximal ist.

In Tabelle 12 werden die gesammelten diagnostischen Parameter für den optimalen Schnittpunkt angeführt.

Tabelle 12: Stadium 1 versus Stadium 2: Diagnostische Parameter für den optimalen Schnittpunkt=0.65195 zur Stadiendifferenzierung zwischen Stadium 1 und Stadium 2 mit Hilfe des Modellierungsdatensatzes

Diagnostische Parameter für den optimalen Schnittpunkt für die richtige Einordnung (in Stadium 1 oder Stadium 2) der Chorea Huntington Patienten anhand des finalen Modells. Modellierungsdatensatz. Daten der REGISTRY Beobachtungsstudie des Europäischen Huntington Netzwerkes, Untersuchung zur Unabhängigkeit und Stadiendifferenzierung bei Chorea Huntington, Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2011. Abkürzungen: Prob.=probability=Wahrscheinlichkeit; Beob.=Beobachtung, CI=Konfidenzintervall; Sens.=Sensitivität, Spez.=Spezifität, TN=Richtig negativ, TP=Richtig positiv, FP=Falsch positiv, FN=Falsch negativ, PPV=positiv vorhergesagte Variable, NPV=negativ vorhergesagte Variable

Prob.	Sensitivität	Spezifität	Sens.+Spez.	TP	TN	FP	FN	PPV	NPV
0.65195	0.86869	0.92667	1.79535	430	278	22	65	0.95133	0.81050

Beob.	Sensitivität	95%CI Sensitivität		Spezifität	95%CI Spezifität	
1	0.86869	0.83571	0.89717	0.92667	0.89108	0.95347

Beob.	PPV	95% CI PPV		NPV	95% CI NPV	
1	0,95133	0.92723	0.96925	0.81050	0.76494	0.85059

Das finale Modell mit dem besten Schnittpunkt zeigt eine Sensitivität von 87% (95% CI 84%; 90%) und eine Spezifität von 93% (95% CI 89%; 95%).

Das 95%-ige Konfidenzintervall CI, welches mit seiner Ober- und Untergrenze angegeben wird, sagt aus, wie präzise diese Schätzung ist. Das CI lag bei der Sensitivität mit seiner Untergrenze bei 84% und mit seiner Obergrenze bei 90%.

Bei der Spezifität lagen Unter- bzw. Obergrenze bei 89% bzw 95%.

Der Wert der Spezifität besagt, dass von denjenigen Teilnehmern, die Stadium 1 zugeordnet wurden, sich lediglich die Anzahl, die der Wert der Spezifität angibt, auch tatsächlich in Stadium 1 befindet. Der Rest wurde fälschlicherweise in Stadium 1 eingeteilt. Dies sind die falsch negativen Werte, FN: 65. Diese müssen eigentlich Stadium 2 zugeordnet werden.

Der Wert der Sensitivität besagt, dass von denjenigen Teilnehmern, die Stadium 2 zugeordnet wurden, sich lediglich die Anzahl, die der Wert der Sensitivität angibt, auch tatsächlich in Stadium 2 befindet. Der Rest wurde fälschlicherweise in Stadium 2 eingeteilt. Dies sind die falsch positiven Werte, FP: 22. Die Sensitivität steht für die richtig positiven Werte, TP: 430, die Spezifität für die richtig negativen Werte, TN: 278.

PPV von 95% bedeutet, dass 95% der Fälle, die in Stadium 2 sind, auch als solche erkannt wurden. NPV von 81% bedeutet, dass 81% der Fälle, die in Stadium 1 sind, auch als solche erkannt wurde. PPV: 95% CI 93%; 97% und NPV: 95% CI 76%; 85%.

In Abbildung 7 und 8 wurden die Ergebnisse der Tabelle noch einmal veranschaulicht.

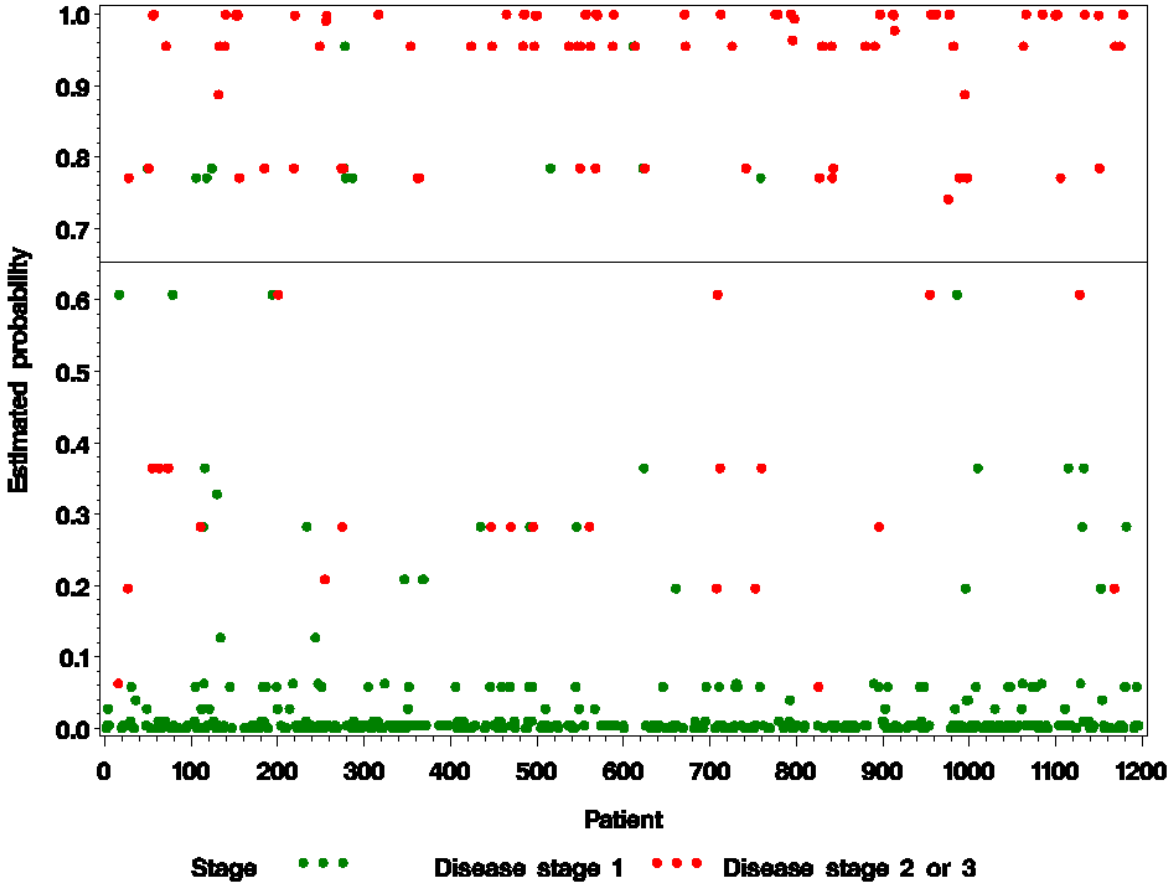

Abbildung 7: Stadium 1 versus Stadium 2: Verteilung aller Patienten n=325 und 795 Beobachtungen (visits) des Modelldatensatzes – Schnittpunkt=0.65195

Schaubild mit dem optimalen Schnittpunkt für die richtige Einordnung (in Stadium 1 oder Stadium 2) der Chorea Huntington Patienten anhand des finalen Modells. Daten der REGISTRY Beobachtungsstudie des Europäischen Huntington Netzwerkes, Untersuchung zur Unabhängigkeit und Stadiendifferenzierung bei Chorea Huntington, Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2011. Estimated probability= Wahrscheinlichkeit. Die grünen Punkte stehen für die Patienten, die sich im ersten Stadium (disease stage 1) befinden. Die roten Punkte stehen für die Patienten, die sich im zweiten Stadium (disease stage 2 oder 3) befinden; Horizontale Linie bei 0.65195=Schnittpunkt; n=Anzahl der Studienteilnehmer

Anhand der Abbildung kann man erkennen, wie gut der optimale Schnittpunkt gewählt wurde. Der Schnittpunkt ist die waagrechte Linie. Jeder rote Punkt steht für einen Patienten in Stadium 2, jeder grüne Punkt für einen Patienten in Stadium 1. Die Fläche oberhalb des Schnittpunktes steht für Stadium 2, die Fläche unterhalb des Schnittpunktes für Stadium 1. Es ist zu erkennen, dass mit wenigen Ausnahmen die Verteilung sehr eindeutig ist. Unterhalb des Schnittpunktes befindet sich der

Hauptteil der grünen Punkte und damit die Patienten des 1. Stadiums. Oberhalb des Schnittpunktes befinden sich die meisten roten Punkte und somit die Patienten des 2. Stadiums. Außerdem ist auch zu erkennen, dass die roten Punkte sehr dicht gedrängt, fast linienförmig am oberen Ende des Bereichs für Stadium 2 anzufinden sind, wenige zur Mitte gehen und wenige im falschen Bereich anzufinden sind. Ähnlich verhält es sich mit der Verteilung der grünen Punkte. Auch dort sind am meisten Punkte am entferntesten Teil des Schnittpunktes und nur vereinzelte in der Mitte des grünen Bereichs oder im falschen Bereich. Die roten Punkte unterhalb des Cut-off sind die Werte, die eigentlich oberhalb liegen müssen und die grünen Punkte oberhalb des Cut-off sind die Werte, die eigentlich unterhalb des Schnittpunktes liegen müssen. Man nennt das die falsch positiven Werte (grüne Punkte oberhalb des Schnittpunktes) und die falsch negativen Werte (rote Punkte unterhalb des Schnittpunktes). Diese sind die wenigen Ausnahmen, bei denen das Modell nicht funktioniert hat.

Abbildung 8 zeigt die Ergebnisse anhand der ROC Kurve:

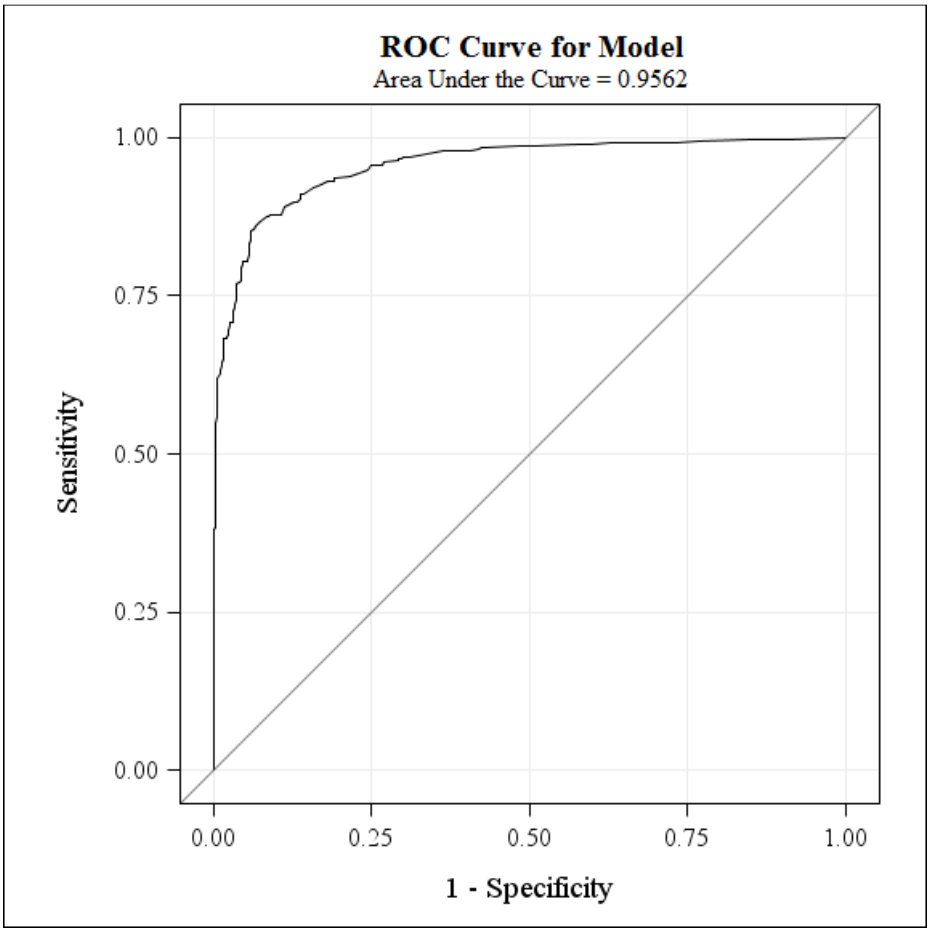

Abbildung 8: Stadium 1 versus Stadium 2, finales Modell - ROC Kurve – Schnittpunkt=0.65195 (Modellierungsdatensatz)

Schaubild mit dem optimalen Schnittpunkt für die richtige Einordnung (in Stadium 1 oder Stadium 2) der Chorea Huntington Patienten anhand des finalen Modells. Daten der REGISTRY Beobachtungsstudie des Europäischen Huntington Netzwerkes, Untersuchung zur Unabhängigkeit und Stadiendifferenzierung bei Chorea Huntington, Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2011. Erläuterungen: ROC-Kurve=Receiver Operating Characteristic-Kurve; x-Achse=1-Spezifität; y-Achse=Sensitivität

Mit der ROC-Kurve ist das Zusammenspiel von Sensitivität und 1-Spezifität graphisch veranschaulicht. Hier wurden alle Wertepaare für Sensitivität und Spezifität ins Koordinatenkreuz eingetragen. Auf der Y-Achse ist die Sensitivität aufgetragen. 0.00 steht für 0%, entsprechend steht 1.00 für 100% Sensitivität. Auf der X-Achse ist 1-Spezifität aufgeführt. Das bedeutet 1.00 steht für 0% und 0.00 steht für 100% Spe-

zifität. Der Punkt in der linken oberen Ecke bedeutet eine Spezifität und Sensitivität von 100%, d.h. dass 100% der Studienteilnehmer, die in Stadium 1 eingeordnet wurden, sich tatsächlich in Stadium 1 (Spezifität) und 100% der Studienteilnehmer, die in Stadium 2 eingeordnet wurden, sich auch tatsächlich in Stadium 2 (Sensitivität) befinden. Bei dem Schnittpunkt 0.65 sind Spezifität und Sensitivität im finalen Modell maximal.

3.4.3 Testdatensatz

Die Analyse basiert auf 144 Patienten mit 356 kompletten Beobachtungen, von denen 120 Beobachtungen in Stadium 1 (Disease Stage 1) und 236 im Stadium 2 (Disease Stage 2 und 3) waren.

In Tabelle 13 wurden zunächst die diagnostischen Parameter für den optimalen Schnittpunkt angeführt.

Tabelle 13: Stadium 1 versus Stadium 2 – Diagnostische Parameter für den optimalen Schnittpunkt=0.65195 (Testdatensatz)

Diagnostische Parameter für den optimalen Schnittpunkt für die richtige Einordnung (in Stadium 1 oder Stadium 2) der Chorea Huntington Patienten anhand des finalen Modells. Daten der REGISTRY Beobachtungsstudie des Europäischen Huntington Netzwerkes, Untersuchung zur Unabhängigkeit und Stadiendifferenzierung bei Chorea Huntington, Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2011. Abkürzungen: Prob.=Probability=Wahrscheinlichkeit; Beob.=Beobachtungen; Sens.=Sensitivität; Spez.=Spezifität; TP=Richtig positiv; TN=Richtig negativ; FP=Falsch positiv; FN=Falsch negativ; PPV=positiv vorhergesagte Variable; NPV=negativ vorhergesagte Variable; 95% CI=95% Konfidenzintervall

Prob.	**TP**	**TN**	**FP**	**FN**
0.65195	197	112	8	39

Beob.	**Sensitivität**	**95%CI Sensitivität**		**Spezifität**	**95%CI Spezifität**	
1	0.83475	0.78109	0.87977	0.93333	0.87286	0.97078

Beob.	**PPV**	**95% CI PPV**		**NPV**	**95%CI NPV**	
1	0.96098	0.92456	0.98300	0.74172	0.66426	0.80945

Das finale Modell mit dem besten Schnittpunkt zeigt eine Sensitivität von 83% (95% CI 78%; 88%) und eine Spezifität von 93% (95% CI 87%; 97%) für den Testdatensatz. Es gab acht falsch positive Werte, FP und 39 falsch negative Werte, FN. Die Sensitivität steht für die richtig positiven Werte, TP: 197, die Spezifität für die richtig negativen Werte, TN: 112. PPV von 96% bedeutet, dass 96% der Fälle, die in Stadium 2 sind, diese auch als solche erkannt wurden. NPV von 74% bedeutet, dass 74% der Fälle, die in Stadium 1 sind, diese auch als solche erkannt wurden. PPV: 95% CI 92%; 98% und NPV: 95% CI 66%; 81%.

3.5 Mittlere Stadien (2) versus späte Stadien (3)

Die Analyse basiert auf 325 Patienten mit insgesamt 639 vollständigen Beobachtungen. Davon waren 517 Beobachtungen in Stadium 2 (Disease Stage 2 und 3) und 122 in Stadium 3 (Disease Stage 4 und 5).

Die folgenden Faktoren (Tabelle 14) stellten sich als signifikant heraus um zwischen Stadium 2 und 3 zu unterscheiden.

Tabelle 14: Stadium 2 versus Stadium 3 – signifikante Faktoren zur Unterscheidung der zwei Stadien

Aufgeführt sind die signifikanten Faktoren zur Unterscheidung zwischen Stadium 2 und Stadium 3 bei Chorea Huntington, ermittelt anhand der Daten der Chorea Huntington Patienten, die in dieser Studie verwendet wurden. Daten der REGISTRY Beobachtungsstudie des Europäischen Huntington Netzwerkes, Untersuchung zur Unabhängigkeit und Stadiendifferenzierung bei Chorea Huntington, Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2011. Alle Domänen sind Teil der UHDRS Fragebögen; Abkürzungen: UHDRS= Unified Huntington`s Disease Rating Scale;SF-36= Lebensqualität; Erläuterungen: Item=Teilgebiet

Domäne	**Item**
SF- 36	Weniger geschafft, als gewollt
Funktion	Umgang mit Geld
Funktion	Sich selbst baden zu können
Funktion	Pflege zu Hause
Funktion	Häusliche Arbeit
Funktion	Aktivitäten des täglichen Lebens

3.5.1 Modellierungsdatensatz

Im Folgenden wurde ermittelt, ob es einen optimalen Schnittpunkt für den Independence Score gibt, mit dem man Patienten in die Stadien 2 vs. 3 einteilen kann. Dafür wurde die ROC Analyse durchgeführt (Abbildung 10). Für den optimalen Schnittpunkt in der ROC Kurve wurde der Youden-Index verwendet. Der Schnittpunkt ist damit so gewählt, dass die Summe aus Sensitivität und Spezifität maximal ist.

In Tabelle15 werden zunächst die diagnostischen Parameter für den optimalen Schnittpunkt angeführt.

Tabelle 15: Stadium 2 vs. Stadium 3 – Diagnostische Parameter für den optimalen Schnittpunkt=0.19629 zur Stadiendifferenzierung zwischen Stadium 2 und Stadium 3 mit Hilfe des Modellierungsdatensatz

Diagnostische Parameter für den optimalen Schnittpunkt für die richtige Einordnung (in Stadium 2 oder Stadium 3) der Chorea Huntington Patienten anhand des finalen Modells. Daten der REGISTRY Beobachtungsstudie des Europäischen Huntington Netzwerkes, Untersuchung zur Unabhängigkeit und Stadiendifferenzierung bei Chorea Huntington, Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2011. Abkürzungen: Prob.=Probability=Wahrscheinlichkeit; Beob=Beobachtungen; Sens.=Sensitivität; Spez.=Spezifität; TP=Richtig positiv; TN=Richtig negativ; FP=Falsch positiv; FN=Falsch negativ; PPV=positiv vorhergesagte Variable; NPV= negativ vorhergesagte Variable; 95% CI=95% Konfidenzintervall

Prob.	Sensitivität	Spezifität	Sens.+ Spez.	TP	TN	FP	FN	PPV	NPV
0.19629	0.98361	0.93037	1.91397	120	481	36	2	0.76923	0.99586

Beob.	Sensitivität	95% CI Sensitivität		Spezifität	95% CI Spezifität	
1	0.98361	0.94204	0.99801	0.93037	0.90490	0,95076

Beob.	PPV	95% CI PPV		NPV	95% CI NPV	
1	0,76923	0.69511	0.83284	0.99586	0.98512	0.99950

Das finale Model mit dem besten Schnittpunkt zeigt eine Sensitivität von 98% (95% CI 94%; 100%) und eine Spezifität von 93% (95% CI 90%; 95%). Hier gilt das gleiche, wie bei der Unterscheidung zwischen Stadium 1 und 2. Diesmal steht die Sensitivität für Stadium 3, Disease Stage 4 und 5 und die Spezifität für Stadium 2, Disease Stage 2 und 3. Das 95% Konfidenzintervall CI, welches mit seiner Ober- und Untergrenze angegeben wird, sagt aus, wie präzise diese Schätzung ist. Das CI lag bei der Sensitivität mit seiner Untergrenze bei 94% und mit seiner Obergrenze bei 100%.

Der Wert der Spezifität besagt, dass von allen Teilnehmern, die in Stadium 2 zugeordnet wurden, sich die Anzahl, die der Wert der Spezifität angibt, auch tatsächlich in Stadium 2 befindet. Der Rest wurde fälschlicherweise in Stadium 2 eingeteilt. Dies sind die falsch negativen Werte, FN: 2. Eigentlich gehören diese in Stadium 3. Der

Wert der Sensitivität besagt, dass von allen Teilnehmern, die in Stadium 3 zugeordnet wurden, sich die Anzahl, die der Wert der Sensitivität angibt, auch tatsächlich in Stadium 3 befindet. Der Rest wurde fälschlicherweise in Stadium 3 eingeteilt. Dies sind die falsch positiven Werte, FP: 36.

Die Sensitivität steht für die richtig positiven Werte, TP: 120, die Spezifität für die richtig negativen Werte, TN: 481. PPV von 76% bedeutet, dass 76% der Fälle, die sich in Stadium 3 befinden, diese auch als solche erkannt wurden. NPV von 99% bedeutet, dass 99% der Fälle, die sich in Stadium 2 befinden, diese auch als solche erkannt wurden. PPV: 95% CI 70%; 83% und NPV: 95% CI 99%; 100%.

Anhand der Abbildungen 9 und 10 wurden diese Ergebnisse veranschaulicht.

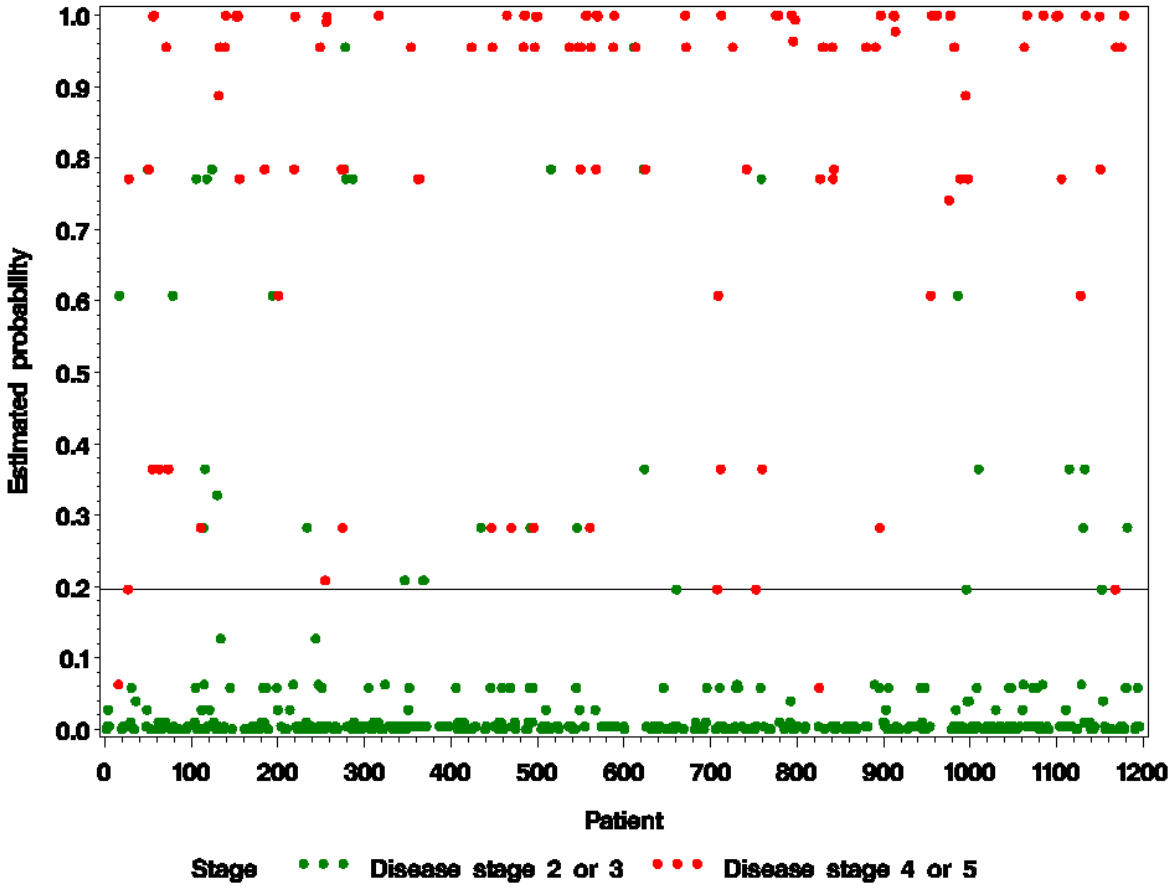

Abbildung 9: Stadium 2 versus Stadium 3: Verteilung aller Patienten n=325 und 635 Beobachtungen (visits) des Modelldatensatzes Schnittpunkt=0.19629

Schaubild mit dem optimalen Schnittpunkt für die richtige Einordnung (in Stadium 2 oder Stadium 3) der Chorea Huntington Patienten anhand des finalen Modells. Daten der REGISTRY Beobachtungsstudie des Europäischen Huntington Netzwerkes, Untersuchung zur Unabhängigkeit und Stadiendifferenzierung bei Chorea Huntington, Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2011. Estimated probability= Wahrscheinlichkeit. Die grünen Punkte stehen für die Patienten, die sich im zweiten Stadium (Disease Stage 2 oder 3) befinden. Die roten Punkte stehen für die Patienten, die sich im dritten Stadium (Disease Stage 4 oder 5) befinden; Horizontale Linie bei 0.19692=Schnittpunkt

In der Abbildung wird deutlich gemacht, wie gut der Schnittpunkt gewählt wurde. Die grünen Punkte stehen für die Patienten in Stadium 2, die roten Punkte für die Patienten in Stadium 3. Die Linie horizontal bei 0.19629 bezeichnet den Schnittpunkt. Die Fläche oberhalb des Schnittpunktes ist der Bereich für Stadium 3, der Bereich unterhalb unseres Schnittpunktes ist der Bereich für Stadium 2. Es ist zu erkennen, dass mit wenigen Ausnahmen die Verteilung (auch bei dieser Untersuchung) sehr eindeutig ist. Unterhalb des Schnittpunktes befindet sich der Hauptteil der grünen Punkte

und damit der Patienten des 2. Stadiums und oberhalb des Schnittpunktes befinden sich die meisten roten Punkte und somit die Patienten des 3. Stadiums. Vor allem die grünen Punkte bilden in ihrem Bereich fast eine Linie. Die wenigen grünen Punkte, die sich oberhalb des Schnittpunktes befinden sind die falsch positiven, und die roten unterhalb des Schnittpunktes sind die falsch negativen Werte.

Abbildung 10 zeigt die Ergebnisse anhand der ROC Kurve:

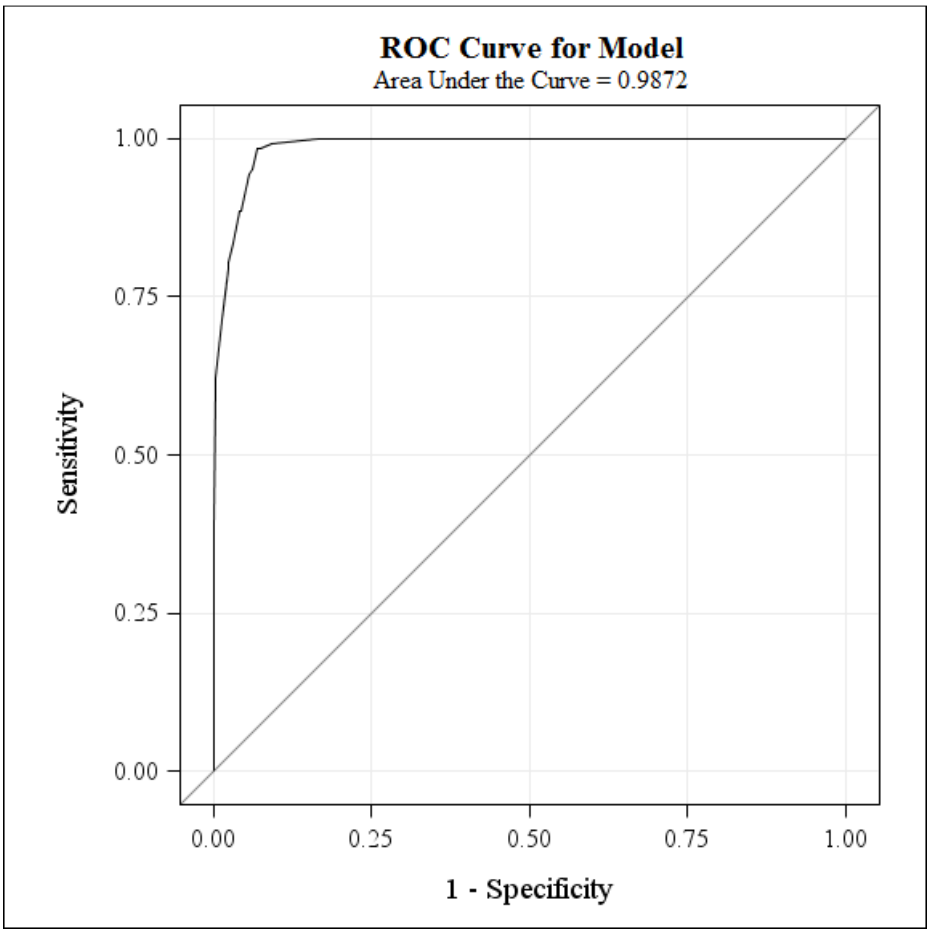

Abbildung 10: Stadium 2 versus Stadium 3, das finale Modell - ROC Kurve- Schnittpunkt=0.19629 (Modellierungsdatensatz)

Schaubild mit dem optimalen Schnittpunkt für die richtige Einordnung (in Stadium 2 oder Stadium 3) der Chorea Huntington Patienten anhand des finalen Modells. Daten der REGISTRY Beobachtungsstudie des Europäischen Huntington Netzwerkes, Untersuchung zur Unabhängigkeit und Stadiendifferenzierung bei Chorea Huntington, Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2011. Erläuterungen: ROC-Kurve=Receiver Operating Characteristic-Kurve; x-Achse = 1-Spezifität; y-Achse = Sensitivität.

Mit der ROC-Kurve, ist das Zusammenspiel von Sensitivität und 1-Spezifität graphisch veranschaulicht. Hier wurden alle Wertepaare für Sensitivität und Spezifität ins Koordinatenkreuz eingetragen. Auf der Y-Achse ist die Sensitivität aufgetragen. 0.00 steht für 0% und entsprechend 1.00 für 100% Sensitivität. Auf der X- Achse ist

1-Spezifität aufgeführt. Das bedeutet 1.00 steht für 0%-ige und 0.00 steht für 100%-ige Spezifität. Der Punkt im linken oberen Eck bedeutet eine Spezifität und Sensitivität von 100%, d.h. dass 100% der Studienteilnehmer, die in Stadium 2 eingeordnet wurden, sich tatsächlich in Stadium 2 (Spezifität) und 100% der Studienteilnehmer, die in Stadium 3 eingeordnet wurden, sich auch tatsächlich in Stadium 3 (Sensitivität) befinden. Bei dem Schnittpunkt 0,19629 sind Spezifität und Sensitivität im finalen Modell maximal.

3.5.2 Testdatensatz

Die Analyse basiert auf 113 Patienten mit insgesamt 279 vollständigen Beobachtungsuntersuchungen. Davon waren 240 im mittleren Stadium (2) und 39 im späten Stadium (3). In Tabelle 16 wurden zunächst die diagnostischen Parameter für den optimalen Schnittpunkt angeführt.

Tabelle 16: Stadium 2 versus Stadium 3 – Diagnostische Parameter für den optimalen Schnittpunkt=0.19629 (Testdatensatz)

Diagnostische Paramater für den optimalen Schnittpunkt für die richtige Einordnung (in Stadium 2 oder Stadium 3) der Chorea Huntington Patienten anhand des finalen Modells. Daten der REGISTRY Beobachtungsstudie des Europäischen Huntington Netzwerkes, Untersuchung zur Unabhängigkeit und Stadiendifferenzierung bei Chorea Huntington, Universitätsklinikum Ulm im Jahr 2011. Abkürzungen: Prob.=Probability=Wahrscheinlichkeit; Beob=Beobachtungen; Sens.=Sensitivität; Spez.=Spezifität; TP=Richtig positiv; TN=Richtig negativ; FP=Falsch positiv; FN=Falsch negativ; PPV=positiv vorhergesagte Variable; NPV=negativ vorhergesagte Variable; 95% CI=95% Konfidenzintervall

Prob.	**TP**	**TN**	**FP**	**FN**
0.19629	35	214	26	4

Beob.	**Sensitivität**	**95% CI Sensitivität**		**Spezifität**	**95% CI Spezifität**	
1	0.89744	0.75779	0.97134	0.89167	0.84531	0.92800

Beob.	**PPV**	**95% CI PPV**		**NPV**	**95%CI NPV**	
1	0.57377	0.44055	0.69958	0.98165	0.95369	0.99498

Das finale Modell mit dem besten Schnittpunkt zeigt eine Sensitivität von 90% (95% CI 76%; 97%) und eine Spezifität von 89% (95% CI 85%; 93%) für den Testdatensatz. Das 95% Konfidenzintervall gibt den Bereich an, in dem die Sensitivität bzw. die Spezifität mit hoher Sicherheit liegt. 26 Werte waren falsch positiv FN und 4 waren falsch negativ. Die Sensitivität steht für die richtig positiven Werte, TP: 430, die Spezifität für die richtig negativen Werte, TN: 278. PPV von 57% bedeutet, dass 57% der Fälle, die sich in Stadium 3 befinden, auch als solche erkannt wurden. NPV von 98% bedeutet, dass 98% der Fälle, die sich in Stadium 2 befinden, auch als solche erkannt wurden. PPV: 95% CI 44%; 70% und NPV: 95% CI 95%; 100%.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptaussagen

In der vorliegenden Studie wurden anhand der Daten von 695 Huntington-Patienten aus der REGISTRY Studie Faktoren selektiert, die die Patientenunabhängigkeit erklären. Im Folgenden werden die Hauptaussagen dieser Studie ausführlich diskutiert.

Die Fähigkeit zu arbeiten, Finanzenangelegenheiten zu regeln, Essen zubereiten, Auto zu fahren, öffentliche Verkehrsmittel zu nutzen, Hausarbeit zu erledigen, zu telefonieren, alleine zu Bett zu gehen oder aufstehen, Einkaufstaschen zu tragen, die Dinge des alltäglichen Lebens zu bewältigen, in welcher Pflegestufe sich der Patient befindet, einen eigenen Willen zu haben, und sich anziehen zu können sind neben der Okulomotorik und einem Maß für die Feinmotorik von besonders großer Bedeutung für den Grad der Unabhängigkeit. Die Reduktion der Daten auf diese Variablen sagt den Independence Score vorher.

Patienten in einem frühen Stadium der Huntington Krankheit unterscheiden sich von denjenigen im mittleren Stadium besonders in ihrer Fähigkeit zu arbeiten, einen eigenen Willen zu haben, die Finanzen zu regeln und ihre Hausarbeit zu machen. Zudem nimmt die Beeinträchtigung der Feinmotorik zu und ihre Lebensqualität ab. Außerdem stellte sich im finalen Modell als signifikantes Item der Verhaltensdomäne heraus, dass es wichtig ist und damit einen Unterschied macht, wer die Fragebögen beantwortet. Demnach kann der Patient in einem frühen Stadium die Fragen noch allein beantworten und braucht im mittleren die Hilfe des Betreuers dazu (Tabelle 11). Der Übergang in ein späteres Stadium der Huntington Krankheit zeichnet sich durch den Verlust der Fähigkeit, einfache Dinge zu kaufen und die Abhängigkeit von anderen in der Körperpflege, Haushaltsführung und den Aktivitäten des täglichen Lebens aus. Auch weniger geschafft zu haben als gewollt gehört als Item der Lebensqualität (SF-36) zu den entscheidenden Faktoren (Tabelle 14). Insgesamt weisen die Ergebnisse darauf hin, dass die Selbständigkeit und auch der Schweregrad der Huntington Krankheit von einigen Schlüsselkompetenzen besonders beeinflusst werden.

4.2 Unabhängigkeit

Als Grundlage der Unabhängigkeit wurde in der vorliegenden Studie die UHDRS Independence Scale genutzt.

Bei der Frage der Unabhängigkeit wurden aus allen Daten diejenigen selektiert, die die Unabhängigkeit beeinflussen. Hierfür wurde anhand einer Backward Selection ein finales Modell ermittelt. Dabei wurde festgestellt, dass die Basisdaten wie Geschlecht, Alter, BMI, Anzahl der CAG Wiederholungen, Alter als die Krankheit ausbrach, sowie Begleiterkrankungen und Bildung nicht signifikant sind.

Dieses Ergebnis ist überraschend, da wir davon ausgegangen sind, dass gerade ein Faktor wie die Anzahl der CAG Wiederholungen eine entscheidende Rolle für die Unabhängigkeit bei der Huntington Krankheit spielt. Ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der CAG Wiederholungen und der Schwere der Krankheit ist ebenso bekannt wie die Korrelation des Zeitpunktes des Ausbruchs der Krankheit und der CAG Repeat Länge. Die Vermutungen dass eine bessere Bildung der Patienten zu einer langsameren Abnahme der Selbständigkeit führt und ein jüngerer Patient die Folgen der Krankheit besser überwindet und einem Verlust der Unabhängigkeit länger stand hält, wurden nicht bestätigt. Genauso wenig scheinen, laut der vorliegenden Studie, der BMI oder das Geschlecht des Patienten für die Unabhängigkeit signifikant zu sein.

Betrachtet man die klinischen Daten (Tabelle 6) ist auffallend, dass die Bereiche der Kognition und des Verhaltens für die Unabhängigkeit irrelevant sind. Aus den anderen Bereichen, der Funktion, der Motorik und der Lebensqualität, gibt es vereinzelte Faktoren, die sich als Schlüsselkompetenzen erweisen. So hat sich herausgestellt, dass ganz allgemein die häusliche Arbeit und die alltäglichen Dinge, insbesondere zu telefonieren, zu Bett zu gehen oder aufzustehen und sich anzuziehen entscheidend für die Unabhängigkeit sind. Während auf das Telefonieren noch verzichtet werden könnte, ist ein unabhängiges Leben unmöglich, wenn man sich nicht mehr alleine kleiden kann oder Hilfe beim zu Bett gehen oder wieder aufstehen benötigt. Die Patienten sollten noch in der Lage sein, öffentliche Verkehrsmittel zu nutzen und selbst Auto fahren zu können. Der damit verbundene Verlust ihrer Mobilität wäre, den Ergebnissen der vorliegenden Studie nach, mit einem Verlust der Unabhängigkeit gleichbedeutend.

Eine Studie (Beglinger et al. 2012) beschäftigt sich mit den klinischen Prädiktoren, die vorhersagen, ob der Patient noch die Fähigkeit besitzt, Auto zu fahren oder nicht. Es zeigte sich, dass dies vor allem durch die kognitiven Fähigkeiten erklärt wird. Dieser Aspekt wurde in der vorliegenden Studie nicht erfasst. Ob das Autofahren Einfluss auf die Unabhängigkeit oder auf die Stadiendifferenzierung hat, wurde anhand eines Items des Funktionsbereichs erfasst („Could subject operate an automobile safely and independently?“). Dieses Item schaffte es ins finale Modell, um die Unabhängigkeit der Patienten zu beschreiben, was bedeutet, dass das eigenständige Fahren eines Autos wichtig für die Unabhängigkeit der Patienten ist (Tabelle 8).

Die finanziellen Angelegenheiten alleine abwickeln zu können stellte sich für die Unabhängigkeit in dieser Studie genauso als wichtig heraus, wie einen Beruf auszuüben. Ohne Einkommen sind die Patienten letztlich finanziell abhängig und wenn sie ihre Geldangelegenheiten nicht mehr alleine regeln können, ist das mit einer sehr umfangreichen Unterstützung verbunden. Aus einer weiteren Studie (Ross et al. 2014) geht hervor, dass ab einem gewissen Zeitpunkt jeder Huntington Patient berufsunfähig wird. Die Schwierigkeit liegt darin zu sagen, wann dies der Fall sein wird. Dies hängt nicht nur mit dem Zustand des Patienten, sondern, wie aus dieser Studie hervorgeht, auch mit der Art des Berufes zusammen. Nicht jeder Beruf fordert das Gleiche vom Arbeitenden. Da es aber noch schwierig ist zu sagen, wann jemand berufsunfähig ist, sind weitere Studien erforderlich, die dies untersuchen, um dann die Patienten individuell für ihren Beruf zu fördern um ihnen damit eine höhere Unabhängigkeit zu ermöglichen. Eine weitere Studie (Brossman et al. 2012) hat einen Maßstab entwickelt, der es ermöglicht, zumindest im prodromalen Stadium einzuschätzen, ob der Patient noch arbeiten kann oder nicht. Die Berufsfähigkeit der Patienten wird auch in den in der vorliegenden Studie verwendeten Items erfasst. Beim SF-36 gibt es die beiden Items, ob der Patient Schmerzen bei der Arbeit hat, oder sonst seine Probleme seinen Beruf beeinflussen. Beide Items hatten aber weder Einfluss auf die Unabhängigkeit, noch auf die Stadiendifferenzieung. Im Bereich des TFC gibt es ebenfalls ein Item zum Beruf der Patienten (inwieweit der Patient noch seinen Beruf ausüben kann). Dieses Item stellte sich, bezüglich der Unabhängigkeit der Patenten, als signifikant heraus (Tabelle 8). Das Item Employment, aus dem Bereich des FAS, stellte sich in der Stadiendifferenzierung zwischen Stadium 1 und Stadium 2 als signifikant heraus (Tabelle 11). Demnach spielt der Beruf der Patienten

für die Unabhänggkeit und das 1. Stadium eine Rolle, im 2.Stadium oder 3.Stadium verliert er seine Bedeutung.

Aus dem Bereich der Motorik kamen in der vorliegenden Studie nur die Saccadengeschwindigkeit vertikal und die Hände rechts zu pronieren oder zu supinieren ins finale Modell. Interessant ist, dass diese speziellen Bewegungen so wichtig für die Unabhängigkeit zu sein scheinen. Zu erklären wäre es damit, dass die Patienten gerade wenn sie diese Bewegungen nicht mehr richtig ausführen können, insgesamt motorisch schon sehr abgebaut haben. Zusätzlich muss beachtet werden, dass im UHDRS Motors genau diese feinmotorischen Bewegungen getestet werden und somit als Item erfasst werden. Bestünde dieser Fragebogen aus weiteren grobmotorischen Bewegungen, könnten auch diese einen Einfluss haben. Ein Zusammenhang zwischen der Motorik und der Berufsfähigkeit der Patienten wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht.

In einer Studie (Marder et al. 2000), die versuchte die Faktoren zu identifizieren, die die Independence Scale (IS) und die Totale funktionelle Kapazität (TFC) beeinflussen, stellte sich ebenfalls heraus, dass die Basisdaten nicht relevant sind. Insgesamt wurden hier 960 Patienten über einen Zeitraum von im Durchschnitt 18.3 Monaten untersucht. Je länger die Krankheit bereits andauerte und je besser die kognitiven Fähigkeiten waren, desto langsamer verschlechterte sich der TFC. Wenn die Krankheit noch relativ kurz andauerte (0-5 Jahre) und die neuropsychologische Leistung noch gut war, verschlechterte sich der TFC langsamer. Diese Zusammenhänge kann man mit der vorliegenden Studie nicht beurteilen. Außerdem stellte sich interessanterweise heraus, dass der einzige Faktor, der die Independence Scale stark beeinflusste, Depressionen sind, welche in der vorliegenden Studie keinen Einfluss hatten. In der vorliegenden Studie wurden Depressionen mit nur einer Frage aus der Verhaltensdomäne direkt an den Patienten und einer Frage an den Betreuer über den Patienten, und anhand der möglicherweise eingenommenen Antidepressiva (Tabelle 6,Medikamentengrppe 2) erfasst. Dass Depressionen in der vorliegenden Studie, ganz im Gegensatz zur Literatur, keinen Einfluss haben, wäre mit ihrem eventuell zu kleinen Anteil an allen Items zu erklären. In einer Studie (Epping et al. 2013) hat sich herausgestellt, dass Depressionen bei Patienten mit HK häufiger vorkommen. Hierbei spielen die Länge der CAG Wiederholungen und der Zeitpunkt der Diagnose nicht die entscheidende Rolle. Vielmehr treten sie vermehrt bei weiblichen Patienten

auf, die schon in der Vergangenheit mit Depressionen zu kämpfen hatten und wenn sie schon vermehrt funktionelle Probleme hatten. Diese Zusammenhänge wurden mit unseren Daten und unserer Fragestellung nicht erfasst. In der Frage, was die Unabhängigkeit der HD Patienten beeinflusst, basiert die vorliegende Studie auf der Annahme, dass die Lebensqualität die Unabhängigkeit stark beeinflusst und umgekehrt. Es stellte sich aber nur der Faktor, eine Einkaufstasche selbst tragen zu können, als signifikant heraus. Es ist ein offensichtlich wichtiger Faktor, da es einen Einkauf alleine beinahe unmöglich macht. Faktoren, wie z.B. das Befinden der Patienten, wie es mit ihren Schmerzen generell und speziell in Beruf und Haushalt aussieht, seelische und körperliche Probleme und deren Auswirkung auf Haushalt und soziale Kontakte, waren in der vorliegenden Studie von keiner signifikanten Bedeutung. Die Frage die sich weiterhin stellt ist, weshalb es gerade dieser Faktor im Bereich der Lebensqualität ist. In einer Studie (Banaszkiewicz et al. 2012) wurde versucht ein Modell zu entwickeln, dass die gesundheitsspezifische Lebensqualität misst. Hierzu wurden, wie in der vorliegenden Studie zur Unabhängigkeit auch die Angehörigen und die Pflegekräfte mit einbezogen. Überprüft wurden die Auswirkungen der Krankheit von drei verschiedenen Gesichtspunkten aus. Die funktionelle Beeinträchtigung des Patienten wurde anhand des Functional Assessment Score (FAS), die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten anhand des SF-36 und die Belastung der Betreuer anhand des Caregiver Burden Inventory Maßstabs (CBI) untersucht. Motorische Symptome, die kognitive Beeinträchtigung, Apathie und die Krankheitsdauer beeinflussten die funktionelle Beeinträchtigung des Patienten am stärksten, Depressionen und die kognitive Beeinträchtigung beeinflusste die Lebensqualität der Patienten am stärksten, und Depressionen und motorische Symptome beeinflussten die Belastung der Betreuer am stärksten. In der vorliegenden Studie, wurde nicht nach der funktionellen Beeinträchtigung oder der Lebensqualität der Patienten gefragt. Es wurde aber anhand des FAS untersucht, wie die Funktion und anhand des SF-36 wie die Lebensqualität die Unabhängigkeit der Patienten beeinflussen und ob sie eine Rolle spielen, ob sich der Patient in Stadium 1 oder 2, bzw. In Stadium 2 oder 3 befindet. Es gibt kein Item, das die Belastung der Betreuer erfasst. Die gesamte Studie bezieht sich auf die Patienten.

In einer anderen Studie (Ho et al. 2009) ging es ebenfalls um die Einflussfaktoren der gesundheitsspezifischen Lebensqualität (HRQoL). Hier hat sich gezeigt, dass Depressionen und die Funktionalität der Patienten ausschlaggebend sind. Weder die

kognitiven, noch die motorischen Fähigkeiten hatten großen Einfluss auf die gesundheitsspezifische Lebensqualität. In der vorliegenden Studie wurde nicht untersucht von was die Lebensqualität beeinflusst wird, sondern ob die Lebensqualität die Unabhängigkeit oder die Stadienzugehörigkeit zu Stadium 1 oder 2, bzw. Stadium 2 oder 3 beeinflusst. Wir haben erwartet, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Unabhängigkeit der Patienten und deren Lebensqualität gibt. Dies hat sich nicht bestätigt. Dies könnte daran liegen, dass der Einfluss der Lebensqualität anhand des SF-36 nicht ausreichend war. Würde man aber weiter davon ausgehen, dass die Unabhängigkeit und die Lebensqualität stark zusammenhängen und würde man die Ergebnisse der Unabhängigkeit betrachten, so könnte man bestätigen, dass auch in der vorliegenden Studie die Funktionalität eine bedeutende Rolle spielt (Tabelle 8). Depressionen und kognitive Fähigkeiten wurden erfasst, hatten aber keine Bedeutung. Die Motorik hatte einen kleinen Einfluss (Tabelle 8).

Depressionen scheinen, gemäß der bisherigen Literatur zur HK, eine große Rolle zu spielen, auch wenn sich das in unserer Studie nicht derart widerspiegelt. Der gesamte emotionale Bereich hat in der vorliegenden Studie keine Rolle gespielt. Dies könnte vielleicht daran liegen, dass dieser Bereich in unseren Daten nur sehr schwach vertreten war. In einer Studie (Smith et al. 2012) wurde festgestellt, dass Depressionen mit geringeren kognitiven Fähigkeiten korrelieren und dass es eine Möglichkeit wäre, die Depressionen zu verhindern, wenn man die kognitiven Leistungen trainiert. Ein anderer Ansatz, Depressionen bei den Patienten zu verhindern, wäre eventuell den Patienten immer eine Aufgabe zu geben, sodass sie keine Zeit zum Nachdenken haben und man ihnen dadurch ein gutes Lebensgefühl gibt. Der Faktor einen eigenen Willen zu haben, hat sich in unserer Studie als signifikant herausgestellt. Schwierig ist hierbei festzustellen, wann der Patient noch einen eigenen Willen hat und wann nicht. In diesem Zusammenhang ist zu beurteilen, ob er nicht mehr die nötige kognitive und funktionelle Kapazität hat, oder ob der Patient seinen eigenen Willen selbst aufgegeben hat, weil er sich zu krank fühlt. Einen eigenen Willen zu haben, ist unabhängig von wissenschaftlicher Studien, ein Grundgedanke, den man für eine gute Lebensqualität und die Unabhängigkeit eines jeden Menschen, egal ob gesund oder krank, voraussetzt. Die Pflegestufe, als Item des TFC in der sich der Patient befindet, hat sich erwartungsgemäß als signifikant erwiesen (Tabelle 8). Sobald man

darauf angewiesen ist, dass andere Menschen einen Patienten im Alltag, in den „alltäglichen Dingen des Lebens“, teilweise betreuen, hat der Patient einen Teil seiner Unabhängigkeit verloren. In einer Studie (Rothlind et al. 1993) versuchten die Autoren herauszufinden, welche Defizite in einem frühen Stadium von HK die Dinge des alltäglichen Lebens am stärksten beeinflussen. Es hat sich herausgestellt, dass die psychomotorische Geschwindigkeit und die Fähigkeit der Patienten ihre Aufmerksamkeit zu steuern, wichtige Einflussfaktoren sind.

Die kognitiven Störungen tragen ebenfalls einen großen Teil zu der Krankheit bei. Kognitive Störungen haben die Unabhängigkeit in unserer Studie jedoch nicht beeinflusst. In einer Studie (Ross et al. 2014) hat sich herausgestellt, dass die Unterscheidung zwischen motorischen und kognitiven Störungen schwierig sein kann. Einige Tests, die die Kognition betreffen, beinhalten viele motorische Teile.

In der vorliegenden Studie war auffällig, dass es bestimmte Schlüsselkompetenzen hinsichtlich der Unabhängigkeit gibt. In der Literatur wird meist von der gesamten Domäne gesprochen, mit Ausnahme der Depressionen. Durch die hier zweifach angewandte Backward Selection, um zunächst die Domäne und darauf folgend die einzelnen Items zu selektieren, war es möglich sehr genau zu bestimmen, welche Faktoren ausschlaggebend sind.

4.3 Differenzierung zwischen Stadium 1 und Stadium 2 und zwischen Stadium 2 und Stadium 3

In der Literatur wird viel über die Symptome und Defizite der Patienten berichtet, und welche Maßnahmen ergriffen werden. Über die ausschlaggebenden Faktoren, die den Patienten in einem früheren Stadium belassen und wie sie damit einen besseren TFC behalten, ist nichts bekannt.

Um den Patienten eine perfekt angepasste Pflege zu ermöglichen, muss klar sein, was der Patient im individuellen Fall braucht. Dazu sollten weitere Fragebögen oder Tests entwickelt werden. Dabei sollte auch gezielt darauf eingegangen werden, dass sich die Bedürfnisse mit der Schwere der Krankheit ändern. Wo die entscheidenden Faktoren liegen und in welchem Stadium sich der Patient befindet, haben wir versucht in der vorliegenden Studie zu klären. In dieser Studie wurden die entscheiden-

den Faktoren zur Differenzierung zwischen Stadium 1 und Stadium 2 und zwischen Stadium 2 und Stadium 3 anhand einer Backward Selection identifiziert.

In einer bereits erwähnten Studie (Kristjanson et al. 2006) stellte sich heraus, dass es den HK Patienten am besten ging, wenn sie eine für sie angepasste Pflege bekamen.

4.3.1 Differenzierung zwischen Stadium 1 und Stadium 2

Interessanterweise waren für die Differenzierung zum größten Teil Faktoren aus dem Bereich der Funktion signifikant.

Die identifizierten Faktoren, die Arbeit ausführen zu können, der eigene Wille, die Finanzen regeln zu können, die Hausarbeit erledigen zu können, sind alles sehr allgemeine Dinge, wobei der eigene Wille, besonders interessant ist. Demnach nimmt der eigene Wille ab, wenn es den Patienten schlechter geht. Das könnte einerseits bedeuten, dass den Patienten „ihr eigener Kopf“ mit Verschlechterung des Stadiums nicht mehr so wichtig ist, oder andererseits dass sie weniger in der Lage sind, einen eigenen Willen zu haben.

Die Finanzen regeln zu können setzt eine gewisse geistige Fitness voraus, die Hausarbeit zu erledigen eine körperliche Fitness. Gemäß unseren Ergebnissen sind beide Eigenschaften in Stadium 1 besser ausgeprägt als in Stadium 2. Ein Item der Verhaltensdomäne, bezieht sich darauf, ob die Verhaltensbewertung vom Patienten alleine, oder vom Patienten gemeinsam mit einem Familienmitglied oder Angehörigen ausgefüllt wurde. Es könnte daher einen Unterschied machen, ob der Patient sich selbst einschätzen muss und das subjektiv zu gut oder zu schlecht macht. Im Bereich der Lebensqualität spielt der Faktor, eine anstrengende Tätigkeit ausführen zu können, eine zentrale Rolle, wie z.B. schnell zu laufen, schwere Gegenstände zu heben, oder anstrengenden Sport zu treiben. Dies sind zwar keine Dinge, die man unbedingt im alltäglichen Leben braucht, aber es sind gewöhnliche Aktivitäten die einen entscheidenden Teil zur Lebensqualität beitragen und Stadium 1 von Stadium 2 zu unterscheiden scheinen. Auch hier zeigt sich, dass die körperliche Fitness in Stadium 2 abnimmt. Im Bereich der Motorik hat sich herausgestellt, dass eine simple feinmotorische Bewegung, „das Fingertippen rechts“, ausschlaggebend ist. In einer

Studie (Collins et al. 2014) wurde ebenfalls festgestellt, dass man anhand einer so einfachen Bewegung (das Handklopfen) die Progression der Krankheit einschätzen kann, auch ohne UHDRS Fragebogen.

In einer Studie (Cleret de Langavant et al. 2013) wurde gezeigt, dass den Patienten im frühen Stadium (Stadium 1) gar nicht bewusst ist, dass sie Gedächtnisstörungen haben. Im mittleren Stadium (Stadium 2) sind die Störungen so groß und die Schwere der Krankheit ist so weit fortgeschritten, dass auch den Patienten bewusst wird, dass etwas nicht stimmt. Diese Wahrnehmung scheint die beiden Stadien ebenfalls voneinander zu unterscheiden. Diese Differenzierung wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht.

Anhand der Sensitivität von 87% und der Spezifität von 93% im Modelldatensatz konnte die gute Leistung des finalen Modells nachgewiesen werden. Auch hier stand der Testdatensatz zur Verfügung um die Anwendbarkeit des finalen Modells zu überprüfen. Im Testdatensatz lagen die Sensitivität bei 83% und die Spezifität bei 93% und stellen ebenfalls sehr gut Werte dar.

4.3.2 Differenzierung zwischen Stadium 2 und Stadium 3

Wiederum durch die Erstellung eines finalen Modells anhand einer Backward Selection wurden die signifikanten Faktoren für die Differenzierung zwischen Stadium 2 und Stadium 3 ermittelt. Auffallend ist, dass es am wenigsten Untersuchungen von Stadium 3 gibt. Das könnte damit zusammenhängen, dass es das Endstadium ist und die Patienten nicht mehr zur Verfügung stehen konnten oder wollten. Für die Differenzierung von Stadium 2 und Stadium 3 waren nur zwei Bereiche signifikant. Die Funktion und die Lebensqualität. Wiederum war der Bereich der Funktion am stärksten vertreten. Die Schlüsselfaktoren sind der Umgang mit Geld, sich selbst baden zu können, die Pflege, die zu Hause benötigt wird, die häusliche Arbeit ausführen zu können und die Aktivitäten des täglichen Lebens bewältigen zu können (Tabelle14). Einerseits sind es weit gefasste Faktoren, wie Aktivitäten des täglichen Lebens, andererseits auch spezielle Faktoren wie sich selbst baden zu können. Es ist davon auszugehen, dass gerade sich selbst baden zu können in Stadium 2 noch gut möglich, in Stadium 3 eher kritisch ist. Der Umgang mit Geld ist ein wichtiger Faktor, da

Patienten ansonsten sehr auf die Hilfe anderer angewiesen sind. Die häusliche Arbeit ausführen zu können und die Aktivitäten des täglichen Lebens benötigen wie der finanzielle Aspekt, eine grundlegende Unterstützung, wenn sie alleine nicht mehr zu bewältigen sind. Das bedeutet, dass die Patienten eigentlich in allen Belangen des Lebens Unterstützung brauchen, was Stadium 2 von Stadium 3 unterscheidet, wie sich in unserer Studie herausgestellt hat. Im Bereich der Lebensqualität ist es das Gefühl des Patienten, weniger geschafft zu haben, als man wollte. Im 3. Stadium scheinen die Patienten ihre gesteckten Ziele, sofern sie noch welche haben, nicht mehr zu erreichen.

Die Sensitivität im Modelldatensatz lag bei 98% und damit sehr hoch und die Spezifität bei 93%, was ebenfalls ein sehr guter Wert ist. Im Testdatensatz lagen die Sensitivität bei 90 % und die Spezifität bei 89 %.

Wie schon bei der Unabhängigkeit ist auch bei den Stadiendifferenzierungen der Bereich der Funktion am Stärksten vertreten. Während bei der Differenzierung zwischen Stadium 2 und Stadium 3 außer dem Bereich der Funktion nur der Bereich der Lebensqualität eine Rolle spielt, ist bei der Differenzierung zwischen Stadium 1 und Stadium 2 ebenfalls signifikant, ob der Patient den Fragebogen alleine, oder mit Hilfe eines Betreuers ausgefüllt hat und aus dem Bereich der Motorik die Fingerfertigkeit links.

In der vorliegenden Studie haben wir, basierend auf dem Wissen, dass sich die verschieden schweren Stadien sehr unterscheiden, versucht herauszufinden, welche Punkte die entscheidenden sind für das jeweilige Stadium. Bisherige Studien haben festgestellt, dass die UHDRS Skalen hauptsächlich sensitiv sind für die Beurteilung von Stadium 1 und Stadium 2. Für das Stadium 3 sind sie weniger gut geeignet. In einer Studie (Youssov et al. 2013) ging es um den Versuch, eine UHDRS Skala zu entwickeln, die speziell für das 3. Stadium sensitiv ist.

In einer Studie (Franciosi et al. 2013) hat man ebenfalls versucht herauszufinden, welche Skalen für die Beurteilung welcher Stadien geeignet sind. Dabei hat sich unter anderem herausgestellt, dass die UHDRS Independence Scale und die UHDRS Motor, die auch in der vorliegenden Studie verwendet wurden, für alle Stadien sensitiv sind. In der vorliegenden Studie versuchte man nicht die Skalen, sondern die ein-

zelnen Items zu ermitteln, die ausschlaggebend sind, ob der Patient sich in Stadium 1 oder Stadium 2 , bzw. in Stadium 2 oder Stadium 3 befindet.

In einer Studie (Dumas et al. 2013) ging es um die kognitiven Fähigkeiten und darum, in welchem Stadium welche Defizite liegen. Man fand heraus, dass es im premanifesten Stadium Defizite in der psychomotorischen Geschwindigkeit, der negativen Emotionserkennung und zum Teil in den Exekutivfunktionen gibt. Bei manifester HK äußert sich das klinische Profil mehr im Gedächtnis, der psychomotorischen Geschwindigkeit, der Erkennung negativer Emotionen und in den Exekutivfunktionen.

Wie bereits erwähnt, gibt es in der bisherigen Literatur keine Erkenntnisse zur Stadiendifferenzierung. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass der Bereich der Funktion den stärksten Einfluss auf die Stadiendifferenzierung ausübt. Egal, ob es um die Differenzierung zwischen Stadium 1 und Stadium 2, oder um die Differenzierung zwischen Stadium 2 und Stadium 3 geht. Bei den Faktoren, die Einfluss haben, handelt es sich teilweise um ganz spezielle Bewegungen, was damit zu erklären wäre, dass im Bereich der Motorik ganz spezielle Bewegungen getestet werden. Teilweise sind es ganz allgemein gehaltene Faktoren. Auch dies könnte mit dem Aufbau bzw. den einzelnen Items zusammenhängen, die in dieser Studie erfasst werden. Anhand der guten Werte der Sensitivität und der Spezifität bei beiden Differenzierungen und der ebenfalls guten Werte des jeweiligen Testdatensatzes können wir davon ausgehen, dass unsere Daten repräsentativ sind.

4.4 Stärken und Schwächen der Arbeit

Alle in der vorliegenden Studie verwendeten Daten stammten aus der REGISTRY Datenbank und wurden von den behandelnden Ärzten aufgenommen. Somit konnte ausgeschlossen werden, dass die Daten in irgendeiner Weise verfälscht wurden (z.B durch bewusstes „besser machen“, bewusste Falschangaben der Patienten oder Betreuer, wenn keine Kontrolle durch die Anwesenheit eines Arztes gegeben wäre). Die Patienten haben schriftlich eingewilligt, ihre Daten der Datenbank von REGISTRY anonym zu Forschungszwecken zur Verfügung zu stellen. REGISTRY basiert auf Patientendaten aus allen europäischen Ländern. Die Fragebögen der UHDRS, die in dieser Arbeit verwendet wurden, sind einheitlich und somit standen vergleichbare

Daten zur Verfügung. Da es sich um longitudinale Daten handelt, konnten die Veränderungen über die Zeit berücksichtigt werden. Auch die Verteilung bezüglich Geschlecht und Alter war ausgeglichen. Insgesamt waren die Studienteilnehmer hinsichtlich der Anzahl der CAG Wiederholungen, Anzahl der Ausbildungsjahre, BMI, Alter bei Krankheitsausbruch, und erstes Symptom bei Krankheitsausbruch weit gefächert (Tabelle 4, Abbildung1) und sind somit repräsentativ. Da es bisher leider nicht möglich war, die Leistung anhand externer Daten zu testen, wurde die Patienten zu Beginn in einen Modell- und einen Testdatensatz geteilt. Beide Datensätze waren vergleichbar (Tabelle7). Somit konnte man die Validität des Modells anhand des unberührten Testdatensatzes überprüfen. Auch durch die angewendeten statistischen Methoden, wie die zehnfache Kreuzvalidierung und den Mean Square Error, wurde die Genauigkeit des finalen Modells ohne externe Daten überprüft.

Bisher ist das finale Modell noch keiner tatsächlichen praktischen Anwendung unterzogen worden.

4.5 Konsequenzen für die Patienten, Ärzte und Angehörigen

Für die Patienten könnten die Ergebnisse der vorliegenden Studie ein neuer Antrieb sein. Durch die Erkenntnisse dieser Studie könnte es ihnen möglich sein, länger unabhängig und in einem gesünderen Stadium zu bleiben.

Die Ergebnisse könnten den Ärzten, die HD Patienten behandeln, dabei helfen, neue Ansätze in ihren Therapien zu entwickeln. Diese Neuerungen könnten sie bei ihren Patienten zum Einsatz bringen. Da es bis heute nicht möglich ist, Chorea Huntington zu heilen, wäre es ein großer Fortschritt, die Patienten in ihrem gegenwärtigen Stadium zu halten und ihre Unabhängigkeit zu gewährleisten. Auch die Angehörigen könnte man beraten, auf welche Weise sie Patienten unterstützen oder fördern könnten. Durch das Wissen könnte man den Angehörigen ein größeres Selbstvertrauen im Umgang mit den Patienten geben.

Es existiert eine Studie (Beste et al. 2013) zur Identifikation eines Biomarkers für die premanifeste Phase. Dieser Biomarker ermöglicht es festzustellen, ob die jeweilige Therapie die Krankheit aufhält oder zumindest deren Fortschreiten verzögert. Die

Entwicklung eines solchen Biomarkers für die Stadien der manifesten Krankheit würde eine Überprüfung der Erfolge der neu entwickelten Therapien ermöglichen.

4.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Die vorliegende Studie zeigt, dass es für die Unabhängigkeit und die Stadiendifferenzierung bestimmte Schlüsselkompetenzen gibt. Diese stellen für Ärzte, Patienten und Angehörige wichtige Stellhebel in der Therapie dar.

Gleichzeitig kann man speziell in diesen Schlüsselbereichen neue Therapien entwickeln. Außerdem könnte man Hilfsgruppen für die Angehörigen bilden, um sie für einen optimalen Umgang mit den Patienten zu schulen.

Die Ärzte, die HD Patienten behandeln, könnten Tests in ihrer Behandlung entwickeln, in denen sie genau überprüfen können, wie es in dem jeweiligen Bereich um die Patienten steht. So könnte man den Patienten wieder mehr Mut machen, eine Lebensaufgabe geben und Depressionen reduzieren. Solange keine kausale Therapie für die Krankheit Chorea Huntington gefunden ist, sollte man weiter nach Verbesserungsmöglichkeiten in der symptomatischen Therapie suchen. Was ist wirklich wichtig für die Patienten und was ist zu vernachlässigen? Welche Bereiche tragen wirklich zu einer Besserung des Allgemeinzustandes der Patienten bei? Wie könnte man Ihnen das Leben im Alltag erleichtern und wie kann man auch den Angehörigen mehr Hilfestellung im Umgang mit den Patienten geben? Weiterhin wäre es wichtig zu überprüfen, inwieweit ein Ansetzen an den genannten Punkten eine tatsächliche Verbesserung des Zustands der Patienten eintritt.

Eine klinisch, anhand der REGISTRY Fragebögen festgestellte Zustandsverbesserung im Sinne eines länger bleibenden hohen Maßes an Unabhängigkeit und einem längeren Verbleiben in einem niedrigeren Stadium sollte sich dann auch in einer geringeren Degeneration der Neuronen in den von HD betroffenen Hirnarealen widerspiegeln. Dies könnte man dann mittels struktureller und bildgebender Studien fundieren. So könnte man versuchen, die klinisch festgestellten Ergebnisse auch anhand neuroanatomischer, pathologischer Veränderungen zu belegen.

Wichtig ist auf jeden Fall, die Patienten aktiv zu halten, sodass sie am Leben teilnehmen.

5 Zusammenfassung

Chorea Huntington (CH) ist eine autosomal dominant vererbte, neurodegenerative Krankheit. Beim Ausbruch der Krankheit sind die Patienten meist Mitte 40. Zu Ihren Hauptsymptomen gehören die motorischen, die kognitiven und die psychischen Symptome. Bis heute ist CH nicht heilbar und die Patienten sterben meist 15-20 Jahre nach Ausbruch der Krankheit. Die vorliegende Studie hatte das Ziel, diejenigen Faktoren zu selektieren, die einen signifikanten Einfluss auf die Patientenunabhängigkeit haben und die den Wechsel der Patienten von Stadium 1 in Stadium 2 und von Stadium 2 in Stadium 3 zeitlich hinauszögern. Der Datensatz wurde von REGISTRY, einer europaweiten Studie, bezogen. Um die signifikanten Daten für die Unabhängigkeit (Unabh.) zu selektieren, wurden Repeated Measures Mixed Modells angewandt. Um herauszubekommen, welche Daten ausreichen, um die Unabh. der Patienten einzuschätzen, wurde die UHDRS Independence Scale (IS) als abhängige Variable und die klinischen, demographischen und genotypischen Daten von REGISTRY, bei denen es herauszufinden galt, ob sie die IS beeinflussen, als unabhängige Variablen festgelegt. Durch die Aufteilung des Datensatzes in einen Testdatensatzes (TS) und einen Modelldatensatz (MS) und durch die Anwendung verschiedener statistischer Methoden konnten die Leistungen der finalen Modelle überprüft werden. Der Mean Square Error der Unabh. lag bei dem MS bei 45 und beim TS bei 40. Die Sensitivität (Sens.) und die Spezifität (Spez.) waren für alle Aussagen, ob TS oder MS, in einem guten bis sehr guten Bereich. So lag die Spez. bei der Stadienunterscheidung zwischen Stadium 1 und 2 bei MS und TS bei 93%. Die Sens. lag beim MS bei 87% und beim TS bei 83%. Bei der Differenzierung zwischen Stadium 2 und 3 lag die Spez. beim MS bei 93% und beim TS bei 89%. Die Sens. lag beim MS bei 98% und beim TS bei 90%. Sowohl die Sens., als auch die Spez. ist mit den gefundenen Items sehr hoch, was bedeutet, dass man mit diesen Items das Stadium prognostizieren kann, ohne den TFC zu verwenden. Die Unabh. wurde auf Basis der UHDRS IS gemessen. Entgegen unserer Erwartungen, dass die Unabh. und die Lebensqualität (LQ) stark miteinander korrelieren, war vor allem die Funktion (FAS, Functional Assesment Score, Total Functional Capacity) der Patienten von entscheidender Bedeutung. Der eigene Wille, die Finanzen zu regeln, Auto zu fahren, zu telefonieren, Essen zu zubereiten, sich anzuziehen, alleine zu Bett zu gehen

oder aufzustehen und öffentliche Verkehrsmittel zu nutzen, waren alles Bereiche aus der Funktion, die sich für die Unabh. als wichtig herausstellten. Auch der Beruf, die Pflegestufe in der sich der Patient befindet, die häusliche Arbeit, oder die Dinge des alltäglichen Lebens, stellten sich als entscheidend heraus. Aspekte die die LQ beschreiben, wie Schwierigkeiten beim Ausüben des Berufs oder im alltäglichen Leben, oder ob der Patient Schmerzen hat, waren nicht signifikant. Lediglich, ob der Patient die Tragetaschen heben oder tragen kann, schaffte es aus diesem Bereich ins Finale Modell. Ebenso spielte die Feinmotorik eine kleine Rolle, wie die Saccadengeschwindigkeit vertikal, oder die Hände rechts zu pronieren oder supinieren. Auch beim Wechsel in Stadium 2 oder 3 spielte die Funktion (FAS) die entscheidende Rolle. Bei der Unterscheidung zwischen Stadium 1 und 2 war es aus dem Bereich der Funktion der Beruf, der eigene Wille, die Regelung der Finanzen und die Hausarbeit. Aus dem Bereich der LQ war lediglich der Faktor, anstrengende Tätigkeiten signifikant und aus dem Bereich des Verhaltens war wichtig, ob der Patient den Bogen alleine, oder mit Hilfe ausgefüllt hat. Bei der Unterscheidung zwischen Stadium 2 und 3 kamen aus dem Bereich der Funktion die Aktivitäten des täglichen Lebens, der Umgang mit Geld, die häusliche Arbeit, die Pflege zu Hause und sich selbst baden zu können. Nur weniger geschafft zu haben als gewollt, als ein Faktor der LQ, schaffte es sonst noch ins finale Modell. Weder der Bereich der Kognition oder des Verhaltens, noch die Basisdaten, wie das Alter, das Geschlecht, das Alter, als die Krankheit ausbrach usw. hatten eine Bedeutung für die Unabh., oder für den Wechsel von Stadium 1 in 2 oder von Stadium 2 in 3. Dies lässt sich damit erklären, dass die Funktion mit motorischen und kognitiven Bereichen, andere Bereiche miteinschließt. Die Literatur setzt sich verstärkt mit der LQ bzw. deren Verlust bei CH-Patienten auseinander, was für die zentrale Rolle der LQ in Therapieansätzen spricht. Grundsätzlich zeigt sich in der existierenden Literatur, dass Depressionen bei den Patienten eng mit der LQ und der Unabh. zusammenhängen. Depressionen waren in der vorliegenden Studie nicht entscheidend, was damit erklärt werden kann, dass dieser Bereich in dieser Studie nicht sehr viel Gewicht hatte. Durch die Anwendung einer ersten Backward Selection zur Selektion der signifikanten Domänen und einer zweiten Backward Selection zur Selektion der Items, war es in dieser Studie möglich, einzelne Faktoren zu identifizieren. Diese Studie ist als erster Schritt zu betrachten, der in diesen entscheidenden Bereichen weitere Forschungsarbeit anstoßen kann, um die Ergebnisse dieser Arbeit zu validieren und zu verfeinern.

6 Literaturverzeichnis

1. Arnulf I, Nielsen J, Lohmann E, Schiefer J, Wild E, Jennum P, Konofal E, Walker M, Oudiette D, Tabrizi S, Durr A: Rapid eye movement sleep disturbances in Huntington disease. Arch.Neurol., 65: 482-488 (2008)

2. Aziz N A, van der Burg J M, Landwehrmeyer G B, Brundin P, Stijnen T, EHDI Study Group, Roos R A: Weight loss in Huntington disease increases with higher CAG repeat number. Neurology, 71: 1506-1513 (2008)

3. Banaszkiewicz K, Sitek E J, Rudzinska M, Soltan W, Slawek J, Szczudlik A: Huntington's disease from the patient, caregiver and physician's perspectives: three sides of the same coin? J.Neural Transm., 119: 1361-1365 (2012)

4. Bates G P, Benn C: The polyglutamine diseases. In: Motulsky, Arno,G. Bobrow, Martin Harper, Peter, S. Scriver, Charles (Hrsg) Huntington`s disease, Bd 1, 3, Oxford monographs on medical genetics, Oxford University Press, United States, S. 446-447 (2002)

5. Beglinger L J, Prest L, Mills J A, Paulsen J S, Smith M M, Gonzalez-Alegre P, Rowe K C, Nopoulos P, Uc E Y: Clinical predictors of driving status in Huntington's disease. Mov.Disord., 27: 1146-1152 (2012)

6. Bernhardt C, Schwan A M, Kraus P, Epplen J T, Kunstmann E: Decreasing uptake of predictive testing for Huntington's disease in a German centre: 12 years' experience (1993-2004). Eur.J.Hum.Genet., 17: 295-300 (2009)

7. Beste C, Stock A K, Ness V, Hoffmann R, Lukas C, Saft C: A novel cognitive-neurophysiological state biomarker in premanifest Huntington's disease validated on longitudinal data. Sci.Rep., 3: 1797 (2013)

8. Bombard Y, Penziner E, Suchowersky O, Guttman M, Paulsen J S, Bottorff J L, Hayden M R: Engagement with genetic discrimination: concerns and experiences in the context of Huntington disease. Eur.J.Hum.Genet., 16: 279-289 (2008)

9. Bonelli R M, Wenning G K: Pharmacological management of Huntington's disease: an evidence-based review. Curr.Pharm.Des., 12: 2701-2720 (2006)

10. Brossman B, Williams J K, Downing N, Mills J A, Paulsen J S, PREDICT-HD Investigators and Coordinators of the Huntington Study Group: Development of the Huntington disease work function scale. J.Occup.Environ.Med., 54: 1300-1308 (2012)

11. Cattaneo E, Rigamonti D, Goffredo D, Zuccato C, Squitieri F, Sipione S: Loss of normal huntingtin function: new developments in Huntington's disease research. Trends Neurosci., 24: 182-188 (2001)

12. Cleret de Langavant L, Fenelon G, Benisty S, Boisse M F, Jacquemot C, Bachoud-Levi A C: Awareness of memory deficits in early stage Huntington's disease. PLoS One, 8: e61676 (2013)

13. Collins L M, Lazic S E, Barker R A: A retrospective analysis of hand tapping as a longitudinal marker of disease progression in Huntington's disease. BMC Neurol., 14: 35-2377-14-35 (2014)

14. Craufurd D, Snowden J: Neuropsychological and neuropsychatric aspects of Huntington´s disease
Suicide. In: Motulsky A,G., Bobrow M, Harper P, S. and Scriver C (Hrsg) Huntington´s disease, Bd 1, 3, Oxford Monographs on medical genetics, Oxford University Press, United States, S. 74-76 (2002a)

15. Craufurd D, Snowden J: Neuropsychological and neuropsychatric aspects of Huntington´s disease
Psychatric aspects of HD
Affective disorders. In: Motulsky A,G., Bobrow M, Harper P, S. and Scriver C (Hrsg) Huntington´s disease, Bd 1, 3, Oxford Monographs on medical genetics, Oxford University Press, United States, S. 72-74 (2002b)

16. Curtis A, Mitchell I, Patel S, Ives N, Rickards H: A pilot study using nabilone for symptomatic treatment in Huntington's disease. Mov.Disord., 24: 2254-2259 (2009)

17. Dröge A, Wanker E E: Structural biology of Huntington´s disease. In: Motulsky, Arno,G. Bobrow, Martin Harper, Peter, S. Scriver, Charles (Hrsg) Huntington´s disease, Bd 1, 3, Oxford monographs on medical genetics, Oxford University Press, United States, S. 332-332 (2002)

18. Dumas E M, van den Bogaard S J, Middelkoop H A, Roos R A: A review of cognition in Huntington's disease. Front.Biosci.(Schol Ed), 5: 1-18 (2013)

19. Epping E A, Mills J A, Beglinger L J, Fiedorowicz J G, Craufurd D, Smith M M, Groves M, Bijanki K R, Downing N, Williams J K, Long J D, Paulsen J S, PREDICT-HD Investigators and Coordinators of the Huntington Study Group: Characterization of depression in prodromal Huntington disease in the neurobiological predictors of HD (PREDICT-HD) study. J.Psychiatr.Res., 47: 1423-1431 (2013)

20. Estrada-Sanchez A M, Rebec G V: Role of cerebral cortex in the neuropathology of Huntington's disease. Front.Neural Circuits, 7: 19 (2013)

21. Feero W, Hoffman E P: Huntington's disease. Their loss is our gain? Curr.Biol., 5: 1229-1231 (1995)

22. Franciosi S, Shim Y, Lau M, Hayden M R, Leavitt B R: A systematic review and meta-analysis of clinical variables used in Huntington disease research. Mov.Disord., 28: 1987-1994 (2013)

23. Frank S, Jankovic J: Advances in the pharmacological management of Huntington's disease. Drugs, 70: 561-571 (2010)

24. Gargiulo M, Lejeune S, Tanguy M L, Lahlou-Laforet K, Faudet A, Cohen D, Feingold J, Durr A: Long-term outcome of presymptomatic testing in Huntington disease. Eur.J.Hum.Genet., 17: 165-171 (2009)

25. Gupta R, Agarwal P, Coates J: Psychiatric expertise for a multidisciplinary Huntington's disease clinic. Psychiatr.Serv., 60: 267 (2009)

26. Hendricks A E, Latourelle J C, Lunetta K L, Cupples L A, Wheeler V, MacDonald M E, Gusella J F, Myers R H: Estimating the probability of de novo HD cases from transmissions of expanded penetrant CAG alleles in the Huntington disease gene from male carriers of high normal alleles (27-35 CAG). Am.J.Med.Genet.A., 149A: 1375-1381 (2009)

27. Ho A K, Gilbert A S, Mason S L, Goodman A O, Barker R A: Health-related quality of life in Huntington's disease: Which factors matter most? Mov.Disord., 24: 574-578 (2009)

28. Huntington Study Group: Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. Huntington Study Group.Mov.Disord., 136-142 (1996)

29. Jones L, Harper P, S.: Huntington´s disease:genetic and molecular studies. In: Motulsky, Arno,G. Bobrow, Martin Harper, Peter, S. Scriver, Charles (Hrsg) Huntington´s disease, Bd 1, 3, Oxford monographs on medical genetics, Oxford University Press, Unites States, S. 117-117 (2002)

30. Kieburtz K, McDermott M P, Voss T S, Corey-Bloom J, Deuel L M, Dorsey E R, Factor S, Geschwind M D, Hodgeman K, Kayson E, Noonberg S, Pourfar M, Rabinowitz K, Ravina B, Sanchez-Ramos J, Seely L, Walker F, Feigin A, Dimebon in Subjects with Huntington Disease (DIMOND) Investigators of the Huntington Study Group, Huntington Disease Study Group DIMOND Investigators: A randomized, placebo-controlled trial of latrepirdine in Huntington disease. Arch.Neurol., 67: 154-160 (2010)

31. Kieburtz K, Shoulson I: Therapeutic trials in Huntington´s disease. In: Motulsky A,G., Bobrow M, Harper P, S. and Scriver C (Hrsg) Huntington´s disease, Bd 1, 3, Oxford Monographs on medical genetics,Oxford University Press, United States, S. 501-508 (2002)

32. Kremer B: Clinical neurology of Huntington´s disease. In: Motulsky, Arno,G. Bobrow, Martin Harper, Peter, S. Scriver, Charles (Hrsg) Huntington´s disease, Bd 1, 3, Oxford monographs on medical genetics, Oxford University Press, United States, S. 29-29 (2002)

33. Kristjanson L J, Aoun S M, Oldham L: Palliative care and support for people with neurodegenerative conditions and their carers. Int.J.Palliat.Nurs., 12: 368-377 (2006)

34. Langbehn D R, Hayden M R, Paulsen J S, PREDICT-HD Investigators of the Huntington Study Group: 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., 153B: 397-408 (2010)

35. Langbehn D R, Paulsen J S, Huntington Study Group: Predictors of diagnosis in Huntington disease. Neurology, 68: 1710-1717 (2007)

36. Marder K, Zhao H, Myers R H, Cudkowicz M, Kayson E, Kieburtz K, Orme C, Paulsen J, Penney J B,Jr, Siemers E, Shoulson I: Rate of functional decline in Huntington's disease. Huntington Study Group. Neurology, 54: 452-458 (2000)

37. Miller J, Arrasate M, Shaby B A, Mitra S, Masliah E, Finkbeiner S: Quantitative relationships between huntingtin levels, polyglutamine length, inclusion body formation, and neuronal death provide novel insight into huntington's disease molecular pathogenesis. J.Neurosci., 30: 10541-10550 (2010)

38. Phillips W, Shannon K M, Barker R A: The current clinical management of Huntington's disease. Mov.Disord., 23: 1491-1504 (2008)

39. Rantanen E, Hietala M, Kristoffersson U, Nippert I, Schmidtke J, Sequeiros J, Kaariainen H: What is ideal genetic counselling? A survey of current international guidelines. Eur.J.Hum.Genet., 16: 445-452 (2008)

40. Roos R A: Huntington's disease: a clinical review. Orphanet J.Rare Dis., 5: 40 (2010)

41. Ross C A, Pantelyat A, Kogan J, Brandt J: Determinants of functional disability in Huntington's disease: role of cognitive and motor dysfunction. Mov.Disord., 29: 1351-1358 (2014)

42. Rothlind J C, Bylsma F W, Peyser C, Folstein S E, Brandt J: Cognitive and motor correlates of everyday functioning in early Huntington's disease. J.Nerv.Ment.Dis., 181: 194-199 (1993)

43. Smith M M, Mills J A, Epping E A, Westervelt H J, Paulsen J S, PREDICT-HD Investigators of the Huntington Study Group: Depressive symptom severity is related to poorer cognitive performance in prodromal Huntington disease. Neuropsychology, 26: 664-669 (2012)

44. Sturrock A, Leavitt B R: The clinical and genetic features of Huntington disease. J.Geriatr.Psychiatry Neurol., 23: 243-259 (2010)

45. Tibben A: Genetic counselling and presymptomatic testing. In: Motulsky A,G., Bobrow M, Harper P, S. and Scriver C (Hrsg) Huntington´s disease, Bd 1, 3, Oxford Monographs on medical genetics, Oxford University Press, United States, S. 198-242 (2002)

46. van Duijn E, Kingma E M, van der Mast R C: Psychopathology in verified Huntington's disease gene carriers. J.Neuropsychiatry Clin.Neurosci., 19: 441-448 (2007)

47. van Duijn E: Treatment of Irritability in Huntington's Disease. Curr.Treat.Options Neurol., 12: 424-433 (2010)

48. Walker F O: Huntington's Disease. Semin.Neurol., 27: 143-150 (2007)

49. Youssov K, Dolbeau G, Maison P, Boisse M F, Cleret de Langavant L, Roos R A, Bachoud-Levi A C: The unified Huntington's Disease Rating Scale for advanced patients: validation and follow-up study. Mov.Disord., 28: 1995-2001 (2013)

Danksagung

Ich danke allen, die zum Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater **Herrn Prof. Dr. Michael Orth, Herrn Prof. Dr. Thomas Kammer und unserem Statistiker Herrn Dr. Carsten Schwenke,** die mich durch zahlreiche Anregungen und hilfreiche Erläuterungen unterstützt haben.

Desweiteren danke ich allen **Patienten und Ärzten,** die an der Studie **REGISTRY** teilgenommen haben.

Außerdem danke ich **meinen Eltern,** die mich seit ich denken kann in allem und zu jeder Zeit unterstützt haben.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.