

Universität Ulm  
Klinik für Neurologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Albert C. Ludolph

# **Stoffwechseleränderungen bei Huntingtonscher Erkrankung**

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

vorgelegt von  
**Verena Maria Müller**  
aus  
Schwäbisch Gmünd

Ulm 2014

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Orth
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Kammer

Tag der Promotion: 17.12.2015

<b>I. Inhaltsverzeichnis</b>	<b>I</b>
<b>II. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>III</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Geschichtliches	1
1.2 Allgemeine Einführung	1
1.3 Epidemiologie	3
1.4 Pathophysiologie	4
1.5 Steuerung des Essverhaltens und der Energiehomöostase	5
1.6 Ziele dieser Arbeit	6
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>8</b>
2.1 Patientenkollektiv	8
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	8
2.1.2 Sonstige Voraussetzungen für die Studienteilnahme	9
2.1.3 Ethikantrag und juristische Aspekte	9
2.2 Methoden	10
2.2.1 Allgemeiner Ablauf der Studie	10
2.2.2 Urinuntersuchung	11
2.2.3 Anthropometrische Messungen	12
2.2.4 Bioimpedanzanalyse	12
2.2.5 Blutabnahmen und Oraler Glucosetoleranztest	13
2.2.6 Probenaufbereitung	16
2.2.7 Ernährungsanamnese und Mini Nutritional Assessment	16
2.2.8 Harris-Benedict-Formel	17
2.2.9 Klinische Beurteilung der Huntington-Krankheit	18
2.2.10 Statistische Analysen	21
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>23</b>
3.1 Analyse des Patientenkollektivs	23
3.2 Darstellung des klinischen Phäno- und Genotyps	26
3.3 Metabolischer Phänotyp	27
3.3.1 Body-Mass-Index, Hüft- und Bauchumfang	27

3.3.2 Mini Nutritional Assessment	29
3.3.3. Fettfreie Masse	31
3.3.4 Grundumsatz und Kalorienzufuhr	37
3.3.5 Laborergebnisse	42
<b>4. Diskussion</b>	<b>47</b>
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>53</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>55</b>
<b>7. Anhang</b>	<b>64</b>
Anhang 1: Material	64
Anhang 2: Bioimpedanzanalyse	66
Anhang 3: Laborergebnisse	68
<b>8. Danksagung</b>	<b>74</b>
<b>9. Lebenslauf</b>	<b>75</b>

## II. Abkürzungsverzeichnis

anorg.	anorganisch
BIA	Bioimpedanzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
BMR	Basic Metabolic Rate = Grundumsatz
CAG	Cytosin-Adenin-Guanin
CS	Cognitive-Score
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay (Antikörperbasiertes Nachweisverfahren)
FAS	Functional Assessment Scale
FFM	Fettfreie Masse
HbA1c	Glykohämoglobin
HD	Huntington's Disease-Patienten
HDL	High density lipoprotein
HOMA	Homeostasis Minimal Assessment
ISI	Insulinsensitivitätsindex
LDL	Low density lipoprotein
m	männlich
MA	Motor-Assessment
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen
MCH	mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCHC	mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MNA	Mini Nutritional Assessment
MTV	mittleres Thrombozytenvolumen
n	Anzahl der jeweiligen Teilnehmer

Non-HD	Kontrollgruppe
OGT	Oraler Glucosetoleranztest
p	Überschreitungswahrscheinlichkeit, Signifikanzwert
PAL	Physical Activity Level
Prä-HD	Prämanifeste Genträger
R	Resistanz
RKU	Rehabilitationskrankenhaus Ulm
SS	Selbstständigkeits-Score
TFC	Total Functional Capacity Score
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
UHDRS	Unified Huntington's Disease Rating Scale
w	weiblich
Xc	Reaktanz

# 1. Einleitung

## 1.1 Geschichtliches

Im 19. Jahrhundert wurde die Erkrankung Chorea Huntington erstmals systematisch beschrieben. Zu den frühen Beschreibern dieser Erkrankung gehörten Water (1842), Lund (1860), Lyon (1863) und Huntington (1872). Diese Autoren erkannten, dass es sich um eine genetische Erkrankung handeln müsste und beschrieben die typische Klinik und den Verlauf (Lanska 2000). Letztendlich benannt wurde sie nach dem amerikanischen Arzt Dr. George Huntington (1850-1916). Grund dafür waren seine äußerst detaillierten Ausführungen des Symptomenkomplexes (Durbach u. Hayden 1993). Der Namenszusatz „Chorea“ stammt aus dem Griechischen und bedeutet „Tanz“, was auf eine Krankheit mit pathologischen Bewegungsmustern hindeutet. Im Volksmund wird diese Erkrankung gelegentlich auch als Veitstanz bezeichnet.

Über 100 Jahre nach der Beschreibung von Dr. Georg Huntington gelang 1983 anhand von Untersuchungen an erkrankten Familien die Entdeckung der Lokalisation des Gendefekts, welcher sich auf dem kurzen Arm des Chromosoms 4 befindet (Gusella et al. 1983). 1993 konnte das verantwortliche Gen IT 15 isoliert und identifiziert werden (The Huntington's Disease Collaborative Research Group 1993).

## 1.2 Allgemeine Einführung

Chorea Huntington oder Morbus Huntington ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die vor allem das zentrale Nervensystem betrifft und immer tödlich endet (Djousse et al. 2002; Trepel 2008). Homozygote Träger sind selten und zeigen einen schwereren Verlauf als heterozygote Genträger (Squitieri et al. 2003).

Meist beginnt die Erkrankung schleichend im mittleren Lebensalter um das 40. Lebensjahr (Ross u. Tabrizi 2011). Ein Beginn vor dem 20. oder nach dem 60. Lebensjahr ist selten (Andrew et al. 1993). Was genau für den Zeitpunkt des Krankheitsausbruchs verantwortlich ist, konnte bis heute nicht endgültig geklärt werden. Vor dem Krankheitsausbruch sind die Genträger klinisch unauffällig

(Walker 2007; Myers 2004). Die Diagnostik von Morbus Huntington basiert zum einen auf der klinischen Symptomatik und zum anderen auf der genetischen Untersuchung (Roos 2010).

Für den Krankheitsbeginn wird derzeit die CAG-Repeat-Anzahl verantwortlich gemacht. Bei Mutationsträgern mit einer höheren CAG-Repeat-Anzahl soll die Erkrankung früher ausbrechen (Andrew et al. 1993). Wenn die Krankheit vor dem 20. Lebensjahr ausbricht, spricht man von der juvenilen Form der Huntingtonschen Erkrankung. Zu den drei Kardinalsymptomen der Huntington-Erkrankung gehören kognitive Einschränkungen, psychische Veränderungen und unwillkürliche Bewegungen (Tsuang et al. 2000; Gordon et al. 2000; Pratley et al. 2000). Bei fortgeschrittener Erkrankung kann es zu einer rigiden Tonuserhöhung und Bradykinesie kommen und als Folge von motorischen Störungen der Zunge zu Schluckstörungen und Aspiration (Murken et al. 2006). Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es zu Persönlichkeitsveränderungen, kognitivem Funktionsverlust wie Verlangsamung der mentalen Leistungsfähigkeit und Demenz. Demenz und kognitive Einschränkungen können auch auftreten, bevor motorische Symptome sichtbar werden (Roos 2010). Neben diesen neurologischen Symptomen ist bei vielen Patienten ein unkontrollierter Gewichtsverlust (Farrer u. Meaney 1985) zu beobachten. Dieser Gewichtsverlust, dessen Ursachen bis jetzt nicht völlig geklärt sind, schwächt die Patienten zusätzlich und verschlechtert ihre Lebensqualität. Zwischen diesem Gewichtsverlust und der CAG-Repeat-Länge wird ein Zusammenhang vermutet (Aziz et al. 2008). Des Weiteren wird diskutiert, ob beispielsweise eine milchreiche Ernährung zu einem früheren Ausbruch der Erkrankung führen könnte (Buruma et al. 1987). Oft stehen nicht nur neurologische und psychiatrische Probleme im Vordergrund; auch soll Diabetes mellitus bei Huntington-Patienten häufiger auftreten als in der restlichen Bevölkerung (Lalić, 2008). Zu einem langsameren Krankheitsverlauf neigen vor allem männliche Patienten, sowie Patienten mit späterem Krankheitsbeginn und höherem Körpergewicht.

Im Durchschnitt führt diese Erkrankung innerhalb von 15 bis 20 Jahren zum Tode und bis heute gibt es keine kurative Therapie (Ross u. Tabrizi 2011; Moscovich et al. 2011). Dennoch ist es nichts Ungewöhnliches, wenn Patienten 25 oder 30 Jahre nach Krankheitsausbruch noch leben (Myers et al. 1991). An Chorea Huntington selbst versterben nur rund ein Fünftel der Patienten, die anderen

sterben unter anderem an Herz-Kreislauf-Problemen, Pneumonie oder begehen Suizid (Farrer 1986). Die Suizidrate ist um ein vielfaches höher als unter der Allgemeinbevölkerung (Farrer 1986; Paulsen et al. 2005). Bei der Frage, wie viele Patienten ihr Leben durch Freitod tatsächlich beenden, variieren die Angaben zwischen 13% (Paulsen et al. 2005) und 5,7% (Farrer 1986).

### **1.3 Epidemiologie**

Bei der Häufigkeit der Huntingtonschen Erkrankung gibt es weltweit gesehen große geografische Unterschiede. Insgesamt wird eine Prävalenz von 5-10/100.000 (Gusella et al. 1983) angenommen. Am häufigsten tritt Chorea Huntington in Europa und Nordamerika auf. Dabei gibt es in Europa kein Gefälle zwischen Nord- und Süd-, auch nicht zwischen Ost- und Westeuropa (Harper 1992). Innerhalb Europas ist die Prävalenz im Vereinigten Königreich am höchsten. Auch Norwegen hat eine hohe Prävalenz von 6-7/100.000 (Saugstad u. Odegård 1986). Auffallend gering hingegen ist die Prävalenz in Finnland mit 0,5 Erkrankungen auf 100.000 Personen (Palo et al. 1987).

Chorea Huntington wurde ursprünglich bei Familien in Nordamerika beschrieben, die von britischen Auswanderern abstammten. Meist ist die Prävalenz überall dort höher ist, wo Teile der Bevölkerung europäischen Ursprungs sind (Harper 1992). Eine Ausnahme stellt der Spitzenreiter um die als geografisch isoliert geltende Region um den Maracaibo-See in Venezuela dar. Hier beträgt die Häufigkeit etwa 1:143 (Al-Jader et al. 2001). Sehr selten ist Morbus Huntington hingegen unter der schwarzen Bevölkerung mit circa 1:10 Millionen in Südafrika (Al-Jader et al. 2001). Auch Japan besitzt eine Sonderstellung, dort ist die Prävalenz für Chorea Huntington deutlich geringer, allerdings sind hier andere mit Bewegungsstörungen einhergehende Erkrankungen wie Chorea Akanthozytose häufiger (Harper 1992).

## 1.4 Pathophysiologie

Es gibt verschiedene pathophysiologische Vorstellungen und Theorien, die für den Neuronenuntergang im zentralen Nervensystem und somit für das Entstehen des Huntingtonschen Krankheitsbildes verantwortlich sein könnten (Ross u. Tabrizi 2011). Zum einen wird vermutet, dass durch Schädigung an den Mitochondrien ein Stress entsteht, der zu Zelluntergängen im Striatum der Basalganglien führen kann (Ross u. Thompson 2006). Zum anderen gibt es die Theorie, dass das durch das mutierte Gen entstandene Huntingtin zu einer veränderten Transkription führt (Ross u. Thompson 2006).

Chorea Huntington ist sowohl durch nukleäre und zytoplasmatische Einschlusskörperchen als auch durch Zelluntergang und Atrophie des Nucleus caudatus und des Putamens gekennzeichnet (Becher et al. 1998). Es kann ein Zusammenhang zwischen der CAG-Repeat-Anzahl und der Dichte an kortikalen Einschlüssen (Becher et al. 1998) als auch der Ausdehnung der kortikalen Atrophie (Halliday et al. 1998) beobachtet werden. Des Weiteren wird ein Zusammenhang zwischen dem Verlust an weißer Substanz im frontalen Kortex und der kortikalen und striatalen Atrophie vermutet (Halliday et al. 1998).

Dem genetischen Defekt liegt ein expandierendes Trinukleotid in Exon 1 des Huntingtin-Gens zugrunde, welches aus Cytosin, Adenin und Guanin (CAG) besteht (Chiang et al. 2010). Dieses CAG-Triplett kodiert für die Aminosäure Glutamin, daher kann man bei der Huntington-Krankheit auch von einer Polyglutaminerkrankung sprechen (Valentin 2004), welche eine 100-prozentige Penetranz zeigt (Myers 2004). Gesunde Personen, die keine Mutation im Huntingtin-Gen tragen, haben in der Regel zwischen 11 und 34 Triplettwiederholungen (Andrew et al. 1993; Duyao et al. 1993). Personen mit mehr als 39 CAG-Repeats werden an Morbus Huntington erkranken. Eine CAG-Repeat-Verlängerung zeigt sich vor allem bei aufeinanderfolgenden Generationen von Patienten, die ihre Mutation über die paternale Seite vererbt bekommen haben, denn insbesondere die Spermatogenese ist von der Instabilität in der Meiose betroffen (Duyao et al. 1993). Dies hat zur Folge, dass die nachfolgende Generation wahrscheinlich früher erkranken wird (Andrew et al. 1993; Rubinsztein et al. 1996).

Hypothesen, dass es bei Chorea Huntington nicht nur neurologische, sondern auch metabolische Veränderungen gibt, kamen schon lange auf, bevor überhaupt das verantwortliche Gen identifiziert werden konnte (Beal 2005). Das mutierte Protein Huntingtin spielt nicht nur cerebral eine Rolle, sondern auch in peripheren Organen unter anderem in der Lunge, im Pankreas und im Muskelgewebe (Li et al. 1993). Dass nicht nur die Basalganglien von den degenerativen Veränderungen betroffen sind, sondern auch der Hypothalamus, könnte im Zusammenhang mit den metabolischen Veränderungen bei Huntington-Patienten stehen (Hult et al. 2011).

## **1.5 Steuerung des Essverhaltens und der Energiehomöostase**

Bei der Steuerung des Essverhaltens spielen unter anderem Leptin, Ghrelin und Insulin wichtige Rollen. Leptin wird von Adipozyten sezerniert und steuert die Nahrungsaufnahme beispielsweise durch Hervorrufen eines Sättigungsgefühls (Dalamaty et al. 2013). Ebenso wird Leptin Einfluss auf das Denkvermögen, den Knochenmetabolismus und die Immunfunktion zugeschrieben (Dalamaty et al. 2013). Bei Patienten mit kongenitaler Leptindefizienz zeigt sich schon in frühen Jahren eine schwere Adipositas und Hyperphagie. Wird diesen Personen Leptin verabreicht, zeigen sie eine verminderte Nahrungsaufnahme, eine erhöhte physikalische Aktivität bis hin zu einer Gewichtsabnahme (Farooqi et al. 2002). Als Gegenspieler von Leptin steht das Hormon Ghrelin, welches in der Magenschleimhaut gebildet wird (Williams u. Elmquist 2012). Umgangssprachlich wird es auch „Hungerhormon“ genannt. Mäuse, bei denen die Ghrelin-Rezeptoren ausgeschaltet sind, essen weniger, zeigen einen erhöhten Bewegungsdrang und eine verbesserte Glucose-Homöostase.

Insulin, welches von den  $\beta$ -Zellen des Pankreas produziert wird, soll eine wichtige Rolle bei der Regulation von Hunger- und Essverhalten spielen und darüber hinaus einen Einfluss auf den Hypothalamus haben (Williams u. Elmquist 2012). Untersuchungen legen nahe, dass melanocortinhaltige Neurone in Kernen des basalen Hypothalamus als Schlüsselregulatoren bei der Ernährungsaufnahme und des Körpergewichts, sowie bei der Energie- und Glucosehomöostase fungieren (Williams u. Elmquist 2012). Veränderungen im Hypothalamus sind bei Huntington-Patienten beschrieben. Angeblich sollen solche Veränderungen auch

bei noch nicht erkrankten prämanifesten Genträgern feststellbar sein (Soneson et al. 2010). Dies legt nahe, dass es eine Verbindung zwischen betroffenem Hypothalamus und der metabolischen Dysfunktion bei Huntington-Erkrankten geben könnte (Hult et al. 2011).

## **1.6 Ziele dieser Arbeit**

Chorea Huntington ist eine autosomal-dominant vererbare neurodegenerative Erkrankung, die neben neuropsychiatrischen Veränderungen häufig auch mit Gewichtsverlust einhergeht (Ross u. Tabrizi 2011). Gewichtsverlust ist ein häufig beschriebenes klinisches Merkmal, das vor allem in fortgeschrittenen Stadien auftritt (Hamilton et al. 2004; Phan et al. 2009) und mit schlechter Prognose einhergeht (Phan et al. 2009). Den Gewichtsverlust allein auf die erhöhte Bewegungstätigkeit zurückzuführen, erscheint aufgrund der Vielzahl an beobachteten Symptomen unbefriedigend (Djousse et al. 2002; Mochel et al. 2007). Unklar ist auch, warum manche Patienten Gewicht verlieren und manche nicht. Patienten, die ihr Körpergewicht konstant halten können, zeigen oft eine langsamere Krankheitsprogression (Myers et al. 1991). Aus diesem Grund ist es wichtig, von Gewichtsverlust bedrohte Patienten frühzeitig zu identifizieren. Vergleicht man beispielsweise die Kalorienzufuhr zwischen Patienten und Kontrollen mit ähnlichem BMI, so zeigt sich eine erhöhte Kalorienaufnahme bei den Huntington-Patienten. Dies weist eventuell auf einen hypermetabolischen Zustand (Marder et al. 2009) hin, welcher bereits in der prämanifesten Phase auftreten könnte (Mochel et al. 2007). Obwohl Chorea Huntington vor allem das zentrale Nervensystem betrifft, gibt es auch Hinweise auf einen peripheren Phänotyp (van der Burg et al. 2009). So finden sich beispielsweise bei Huntington-Patienten und in Tiermodellen Indizien für einen abnormalen Glucosemetabolismus (Lalić et al. 2008; Hult et al. 2011).

Hauptziel dieser Studie war es herauszufinden, was Patienten von der gesunden Kontrollgruppe hinsichtlich der Stoffwechselfparameter unterscheidet. Auf diese Weise erhofften wir uns, mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen zu finden und damit die Stoffwechselfparameter zu identifizieren, die den Gewichtsverlust auslösen könnten. Basierend auf diesen Erkenntnissen könnten wir eventuell in der Lage sein, den Gewichtsverlust vorherzusagen respektive einzudämmen. Auf

diese Weise könnte diesem schleichenden Prozess frühzeitig entgegengesteuert und den Patienten damit über längere Zeit eine bessere Lebensqualität ermöglicht werden. Dafür wurden Patienten aller Stadien und gesunde Genträger untersucht, unabhängig ob mit oder ohne Gewichtsverlust. Auch wurde neben klinischen und laborchemischen Parametern wie Leptin, Ghrelin und Insulin, welche als Schlüsselregulatoren in der Nahrungsaufnahme angesehen werden, die Ernährungsaufnahme mittels Ernährungstagebuch und der Grundumsatz erfasst. Zusätzlich wurde mittels Bioimpedanzanalyse die fettfreie Masse, welche für das metabolisch aktive Gewebe steht, bestimmt.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Die Studienpopulation bestand aus Patienten der Neurologischen Huntington-Spezialambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Oberer Eselsberg 45/1 und aus gesunden Kontrollpersonen. Die Rekrutierung der Patienten und prämanifesten Genträgern erfolgte durch Mitarbeiter dieser Spezialambulanz. Kontrollpersonen konnten aus dem Mitarbeiterkreis des Rehabilitationskrankenhauses in Ulm (RKU) bzw. des Universitätsklinikums Ulm gewonnen werden. Auch Angehörige von Patienten kamen als Kontrollpersonen in Frage und wurden meist über die Patienten angesprochen. Bei mündlicher Zustimmung zur Studienteilnahme wurde den Partizipanten Informationen über diese Studie und das Ernährungstagebuch zugeschickt. Voraussetzung für die Teilnahme an dieser Studie war die Berücksichtigung der unter 2.1.1 aufgelisteten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### **2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

##### **Einschlusskriterien:**

Für die Teilnahme an dieser klinischen Studie war Voraussetzung, dass die Probanden in der Lage waren, die Inhalte der Studie und das Vorgehen der Datenverarbeitung zu verstehen. Das Mindestalter für die Teilnahme betrug 18 Jahre. Bei prämanifesten und erkrankten Patienten war ein molekulargenetischer Nachweis der Huntingtin-Mutation nötig.

##### **Ausschlusskriterien:**

Personen, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten, konnten an dieser Studie nicht teilnehmen. Auch durften Personen nicht eingeschlossen werden, wenn sie an einer Begleiterkrankung litten, welche den Ernährungszustand beeinflussen konnte, wie Diabetes mellitus, oder wenn sie stillten oder schwanger waren.

### **2.1.2 Sonstige Voraussetzungen für die Studienteilnahme**

An der Studie konnten nur Personen teilnehmen, die nüchtern waren und kein Wasser getrunken hatten, da dies die Ergebnisse der Bioimpedanzanalyse hätte verfälschen können. Die Studie fand nur am Vormittag statt. Ziel dabei war es, dass die Bioimpedanzanalyse zwischen acht und neun Uhr stattfinden konnte, um für jeden Teilnehmer vergleichbare Bedingungen zu schaffen.

### **2.1.3 Ethikantrag und juristische Aspekte**

Um die geplante Studie durchführen zu können, war die Zustimmung der Ethikkommission der Universität Ulm erforderlich. Diese erfolgte am 24. Juli 2009 (Antragsnummer 289/08).

Vor Beginn der Untersuchungen wurde jeder Teilnehmer von einem Arzt aufgeklärt, dabei sind ihm die folgenden Untersuchungen und Testungen erläutert und mögliche Fragen beantwortet worden. Jeder Studienteilnehmer erklärte schriftlich sein Einverständnis zu den Untersuchungen und den nachfolgenden Blutabnahmen. Wenn Patienten ihr Einverständnis aufgrund ihrer motorischen Behinderung in den fortgeschrittenen Stadien nicht mehr selber schriftlich geben konnten, erfolgte das schriftliche Einverständnis durch den gesetzlichen Betreuer mit mündlicher Zustimmung des Patienten.

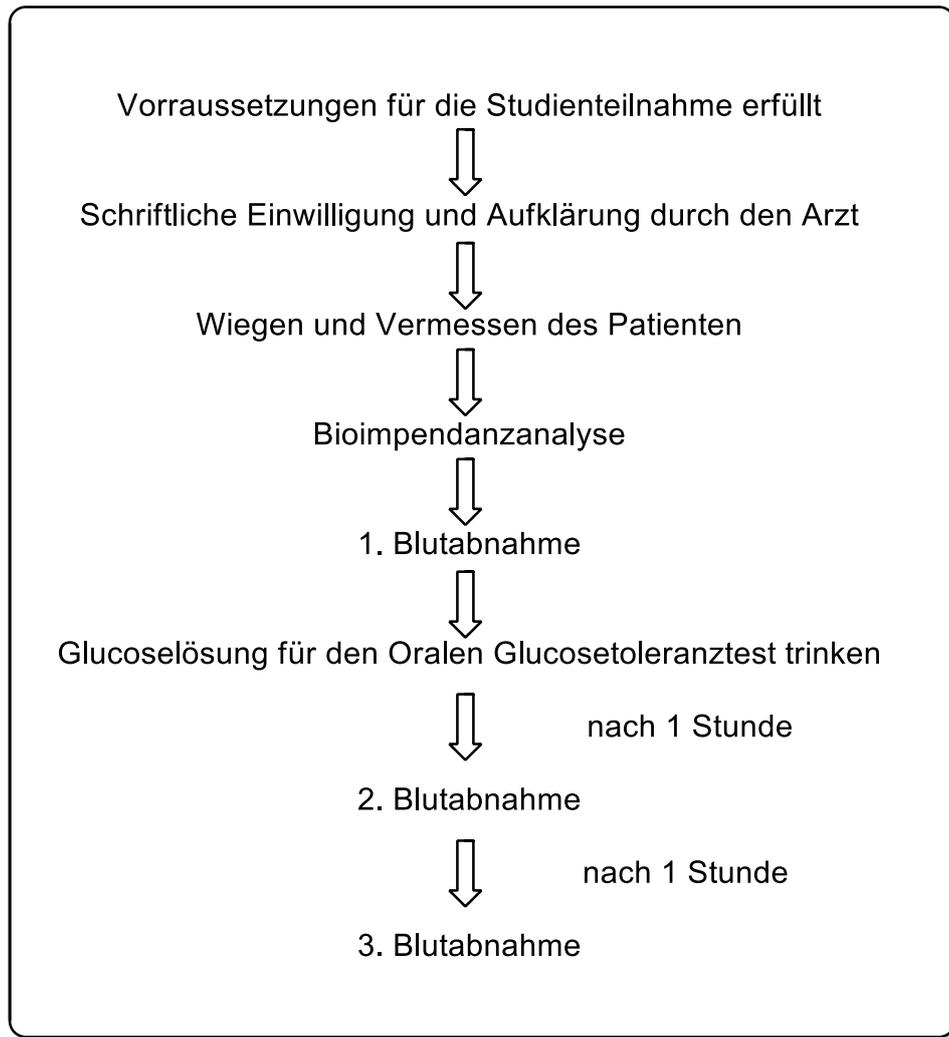
Durch eine weitere Unterschrift erklärte sich der Teilnehmer damit einverstanden, dass seine persönlichen Daten bzw. Krankheitsdaten, die im Rahmen dieser Studie erhoben wurden, auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern gespeichert und anonymisiert verarbeitet werden durften.

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wurde jedem Teilnehmer eine Kennung bestehend aus dem willkürlich gewählten Buchstaben B und einer anschließenden Nummer zugeordnet. In einem Übereignungsvertrag übertrug jeder Partizipant das Eigentum an seinem Körpermaterial Blut an die Universität Ulm zu wissenschaftlichen Zwecken.

## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Allgemeiner Ablauf der Studie**

Nach Unterzeichnung der nötigen Formalitäten wurde zu Beginn der Studie die Bioimpedanzanalyse durchgeführt. Davor wurden Alter, Gewicht und Größe des jeweiligen Teilnehmers festgehalten sowie Bauch- und Hüftumfang gemessen. Bevor die Teilnehmer die Glucoselösung für den oralen Glucosetoleranztest tranken, wurde ihnen das erste Mal Blut abgenommen. Nach ein und zwei Stunden wurde erneut Blut abgenommen. In dieser Zeit sollten die Studienteilnehmer Urin abgegeben haben, welcher auf Ketone untersucht wurde. Zudem wurden verschiedene funktionelle Testungen gemacht und eine ausführliche Ernährungsanamnese erhoben. Insgesamt dauerte die Studie pro Teilnehmer ca. 2,5 Stunden. In dieser Zeit wurden die Teilnehmer auch von einem Facharzt für Neurologie untersucht. Dieser erhob standardisiert die Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS), welche sich aus verschiedenen Scores wie den Total Functional Capacity Score (TFC), den Motor Assessment, die Functional Assessment Scale und dem Kognitions-Score zusammensetzt.



Zeitlich nicht festgelegte Untersuchungen:

- Urinuntersuchung
- Neurologische Untersuchung
- Funktionelle Testungen
- Ernährungsanamnese

**Abbildung 1:** Schematischer und chronologischer Ablauf der Studie.

### 2.2.2 Urinuntersuchung

Jeder Teilnehmer, soweit es ihm möglich war, füllte einen Urinbecher mit Mittelstrahlurin. Der Urin wurde mit dem Urinteststreifen auf Ketone untersucht. Gemäß der Herstellervorschrift wurde dieser eine Sekunde lang in den Urin getaucht, sodass er komplett von Urin benetzt wurde. Anschließend wurde dieser Streifen am Becherrand abgestreift. Nach 60 Sekunden wurde der mit Urin benetzte Teststreifen auf Ketone untersucht, welcher sich bei vorhandenen Ketonkörpern von orange nach violett verfärbte.

### 2.2.3 Anthropometrische Messungen

#### Körpergröße und Gewicht

Die Körpergröße wurde am Morgen ohne Schuhe mit Hilfe eines Stadiometers gemessen. Das Gewicht wurde zur selben Zeit mittels einer regelmäßig geprüften, medizinisch geeichten Körperwaage ermittelt. Aus den hiermit gewonnenen Maßen wurde der Body-Mass-Index (BMI) mit folgender Formel berechnet (Ahmad et al. 2010):

$$BMI = \frac{\text{Gewicht}(kg)}{(\text{Körpergröße}(m))^2}$$

#### Hüft- und Bauchumfang

Die Messung des Hüft- und Bauchumfanges wurde mit Hilfe eines handelsüblichen Maßbandes gemessen. Dieses Maßband legte man direkt um die Hüfte an der stärksten Stelle des Gesäßes, dabei sollte das Maßband parallel zum Boden sein. Der Bauchumfang wurde auf Höhe des Bauchnabels gemessen. Die Teilnehmer sollten dabei möglichst entspannt sein und ausatmen.

### 2.2.4 Bioimpedanzanalyse

Die Bioimpedanzanalyse ist ein einfach einsetzbares, unschädliches und nicht invasives Verfahren zur Bestimmung der Körperzusammensetzung.

Sie wurde am nüchternen Probanden, welcher auf einer nicht leitenden Unterlage entspannt lag, durchgeführt. Dabei hatten die Teilnehmer die Arme und Beine leicht abgespreizt. Die Einmalelektroden wurden auf einer zuvor mit Desinfektionsmittel gereinigten Stelle aufgeklebt. Die erste Elektrode wurde am entsprechenden Arm auf Höhe des Caput ulnaris, die zweite Elektrode parallel dazu proximal der Metakarpalgelenke aufgebracht. Auf der gleichen Seite wurde am Bein zwischen lateralem und medialem Malleolus die dritte Elektrode und wieder parallel hierzu proximal der Metatarsalgelenke die vierte Elektrode aufgeklebt. Die Untersuchung erfolgte auf der dominanten Seite, also bei den meisten Teilnehmern rechts. Nachdem die Elektroden angebracht worden waren, wurden die dazugehörigen Kabel angeschlossen. Es gab pro Gerät zwei Paare,

die jeweils aus einem schwarzen und einem roten Kabel bestanden. Das schwarze Kabel wurde jeweils herzfern, das rote herznah an die Elektroden angeschlossen. Vor der Messung wurden Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht in das Gerät eingegeben. Als Rohdaten wurden aus diesen Parametern Impedanz, Phasenwinkel, Resistanz und Reaktanz gemessen.

Mit Resistanz und Reaktanz ließ sich die fettfreie Masse mit Hilfe der Genfer Formel berechnen (Pirlich et al. 2003):

$$\text{FFM (in kg)} = - 4,104 + (0,518 \times \text{Größe(cm)}^2 / R(\Omega)) + (0,231 \times \text{Gewicht (kg)}) + (0,130 \times X_c (\Omega) + 4,229 \times \text{Geschlecht (m = 1; f = 0)})$$

R steht für Resistanz und  $X_c$  für Reaktanz, m für männlich, w für weiblich.

Die berechnete fettfreie Masse wurde prozentual in Abhängigkeit des Körpergewichts angegeben.

Das Gerät ist mit einer Software ausgestattet, die die gemessenen Daten erfasst, aus diesen weitere berechnet und auf dem Gerät speichert. Diese Daten konnten mit Hilfe eines USB-Kabels auf den Computer übertragen und dann ausgedruckt werden.

## **2.2.5 Blutabnahmen und Oraler Glucosetoleranztest**

### **Die erste Blutabnahme**

Bei dieser venösen Blutabnahme wurden verschiedene Parameter bestimmt, von denen folgende Parameter an die klinische Chemie der Universität Ulm verschickt wurden:

**Tabelle 1:** In der klinischen Chemie der Universität Ulm gemessenen Laborparameter aus den verschiedenen Monovetten (Serum, Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), Lithium-Heparin oder Natrium-Fluorid). TSH: Thyreoidea stimulierendes Hormon; HbA1c: Glykohämoglobin; HDL: High density lipoprotein; LDL: Low density lipoprotein.

Serum	EDTA	Lithium-Heparin	Natrium-Fluorid
C-Peptid	HbA1c	Magnesium	Glucose
TSH	Vitamin B1	Phosphat anorganisch	
Insulin	Vitamin B6	Harnstoff	
Leptin	Homocystein	Harnsäure	
Folsäure	Differentialblutbild	Kreatinkinase	
Vitamin B12	Kleines Blutbild	Protein	
Serumelektrophorese		Kreatinin	
		Präalbumin	
		Albumin	
		Vitamin A	
		Vitamin E	
		Cholesterin	
		HDL	
		LDL	
		Triglyceride	

Am Ende der Blutabnahme wurde noch zusätzlich am ungestauten Arm Blut für eine venöse Blutgasanalyse abgenommen.

### **Oraler Glucosetoleranztest**

Nach der ersten Blutabnahme bei der auch der Nüchternblutzucker, der Nüchterninsulin- und -C-Peptid-Wert bestimmt wurde, trank der nüchterne Teilnehmer innerhalb von fünf Minuten eine Flasche Accu-Chek Dextro® O.G.T..

### **Die zweite und dritte Blutabnahme**

Nach ein bzw. zwei Stunden, nachdem die Glucoselösung getrunken worden war, wurde erneut venös Blut abgenommen. Hier wurden jeweils Glucose, Insulin und C-Peptid in der klinischen Chemie bestimmt. Auch wurde Blut mit einer 2,7 ml großen EDTA-Monovette für die spätere Ghrelinbestimmung im Speziallabor BioTeSys abgenommen.

## Insulinsensitivität und Insulinresistenz

Anhand der Blutwerte nach 0, 60 und 120 Minuten wurde die Insulinresistenz und -sensitivität bestimmt. Die Insulinsensitivität wird geschätzt als Insulinsensitivitätsindex (=ISI) (Matsuda u. De Fronzo 1999), der sich aus dem Blutzuckerwert (BZ) und dem Insulinwert nach 0 Minuten (Basalwert) und den Mittelwerten der Blutzuckerkonzentration und Insulinwerten nach 0, 60 und 120 Minuten berechnen lässt.

$$ISI = \frac{10000}{\sqrt{BZ(\text{basal}) \times \text{Ins}(\text{basal}) \times BZ(\text{mean}) \times \text{Ins}(\text{mean})}}$$

BZ(basal) = basaler Plasmaglukosespiegel (mg/dl)

Ins(basal) = basale Plasmainsulinkonzentration (mU/l)

BZ(mean) = Mittelwert der gesamten Blutzuckerwerte, also nach 0, 60 und 120 Minuten

Ins(mean) = Mittelwert der gesamten Insulinwerte, also nach 0, 60 und 120 Minuten

Die Insulinresistenz wird geschätzt nach dem HOMA-Index (Haufe et al. 2010):

$$\text{HOMA-Index} = (\text{Insulin (0 min, mU/l)} \times \text{Blutzucker (0 min, mg/dl)}) / 405$$

Die folgende Tabelle gibt Aufschluss über die Bedeutungen verschiedener HOMA-Indices.

**Tabelle 2:** Deutung des Homeostasis Minimal Assessment (HOMA) - Index als Marker für die Insulinresistenz (Laborlexikon)

HOMA-Index	Interpretation
≤ 1	normal
> 2	Hinweise auf mögliche Insulinresistenz
> 2,5	Insulinresistenz sehr wahrscheinlich
> 5,0	Durchschnittswert bei Typ 2-Diabetikern

### **2.2.6 Probenaufbereitung**

Nach der ersten Blutabnahme wurden die zwei mit Blut gefüllten EDTA-Monovetten der Größe 7,5ml 10 Minuten bei 1000g und 4°C zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert, in ein Zentrifugengefäß gegeben und nochmals zentrifugiert, diesmal 20 Minuten lang bei 2574g und 4°C. Der Zellüberstand wurde in acht Röhrchen zu je 200µl und in zwei zu je 500µl abpipettiert. Zudem wurden 200µl für die spätere Ghrelinbestimmung mit 3µl Stabilisator vermischt. Dieser Stabilisator bestand aus 5 Gramm 4-Chloromercuribenzoessäure und 20ml 0,9%iger NaCl-Lösung. Das übrig gebliebene Zellpellet wurde 20 Minuten bei 2574g und 4°C zentrifugiert, der Überstand wurde verworfen und das Zellpellet bei -80°C tiefgefroren. Dieser Vorgang für Ghrelin wurde mit den Proben nach 1 und 2 Stunden wiederholt.

Das mit Blut gefüllte 7,5ml große Serumröhrchen wurde zunächst 30 Minuten aufrecht stehengelassen. Danach wurde es 10 Minuten lang bei 1300g und 4°C zentrifugiert. Der Überstand wurde anschließend in fünf Röhrchen zu je 500µl portioniert und für eventuelle spätere Untersuchungen tiefgefroren.

Die Anzahl der jeweils tiefgefrorenen Gefäße wurde in einer Tabelle festgehalten. Aus dem EDTA-Plasma wurde Ghrelin mittels ELISA im Speziallabor BioTeSys GmbH in Esslingen bestimmt.

### **2.2.7 Ernährungsanamnese und Mini Nutritional Assessment**

Die Studienteilnehmer führten in der Regel ein siebentägiges Ernährungstagebuch, welches sie im Voraus von uns per Post zugeschickt bekamen. Dieses sollten sie zu ihrem Studientermin mitbringen. In diesem Tagebuch wurden alle Lebensmittel und Getränke (Menge und Art), die pro Tag gegessen bzw. getrunken wurden, aufgeführt. Zudem wurde erfragt, ob nach dem Essen erbrochen wurde. Die Teilnehmer wurden dazu angehalten, Nahrungsmittel wie Mehl, Reis oder Nudeln abzuwiegen und den Handelsnamen bzw. den Fettgehalt anzugeben. Bei Gerichten gaben die Teilnehmer die Anzahl der Personen an, die mitgegessen haben.

Für die Auswertung des von den Teilnehmern geführten Ernährungstagebuches wurde PRODI® 5.0, eine Ernährungssoftware der Firma Nutri-Science aus Stuttgart, verwendet. Diese Ernährungssoftware basiert auf der Datenbank

NutriBase®. In dieses Programm wurden die von den Patienten geführten Tagebücher mit genauer Gewichts- und Mengenangabe eingegeben. Mit Hilfe dieses Programms konnte genau die tägliche Kalorienzufuhr mit der zu sich genommenen Eiweiß-, Fett- und Kohlenhydratmenge ermittelt werden. Des Weiteren wurde eine kurze Ernährungsanamnese mit 24 Fragen durchgeführt, um Ernährungs-, Freizeit- und Lebensgewohnheiten zu erfragen. Auch wurde nach Nahrungsalergien bzw. -unverträglichkeit oder nach Problemen bei der Nahrungsaufnahme gefragt und der Raucherstatus erhoben.

Die Ernährungsanamnese wurde durch das Mini Nutritional Assessment erweitert. Dies ist ein standardisierter Fragebogen mit 18 Fragen, der das Ziel hatte, den Ernährungszustand der Studienteilnehmer zu erfassen und Auskunft darüber zu bekommen, ob möglicherweise ein Risiko für eine Mangelernährung bestand (Chumlea 2006). Ein niedriger MNA-Score steht im Zusammenhang mit erhöhter Mortalität und geht mit funktionaler und kognitiver Verschlechterung einher (Guigoz 2006). Ursprünglich wurde dieser Fragebogen für geriatrische Patienten entwickelt. Er enthält Fragen zur Anthropometrie wie BMI, Oberarm- oder Wadenumfang und Gewichtsverlust oder nach Problemen mit der Nahrungsaufnahme. Unter anderem wurden auch Fragen zur Medikation, Mobilität, psychischem Stress, Kognition, zum Ernährungsverhalten und der Trinkmenge gestellt sowie eine Selbsteinschätzung des Patienten zu seinem Ernährungs- und Gesundheitszustand. Der Test bestand aus der Vor- und der Hauptanamnese. Anhand der erreichten Summe konnte der Ernährungszustand nach normalem Ernährungszustand (23,5 Punkte oder mehr), in einen Risikobereich für Unterernährung (23,5 - 17 Punkte) oder in einen schlechten Ernährungszustand (< 17 Punkte) eingeteilt werden (Bauer et al. 2008).

### **2.2.8 Harris-Benedict-Formel**

Zur Ermittlung des täglichen Grundumsatzes in kcal wurde die Harris-Benedict-Formel angewandt (Harris u. Benedict 1918). Dabei wird nach Geschlecht unterteilt.

$$\text{♀ BMR} = 655,0955 + [9,5634 \times \text{Gewicht (kg)}] + [1,8496 \times \text{Größe (cm)}] - [4,6756 \times \text{Alter (Jahre)}]$$

♂  $BMR = 66,4730 + [13,7516 \times \text{Gewicht (kg)}] + [5,0033 \times \text{Größe (cm)}] - [6,775 \times \text{Alter (Jahre)}]$

Um den täglichen Gesamtenergiebedarf zu berechnen, wird der Grundumsatz mit dem PAL-Wert multipliziert:

$$BMR * PAL = \text{Gesamtenergiebedarf}$$

Es wurde bei den Studienteilnehmern, um den Gesamtenergiebedarf zu berechnen, einen PAL-Wert von 1,3 angenommen.

### **2.2.9 Klinische Beurteilung der Huntington-Krankheit**

Für die klinische Beurteilung der Huntington-Krankheit wurde die Krankheitslast (Disease Burden) und die Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) herangezogen.

#### **Krankheitslast (Disease Burden)**

Um die Krankheitslast evaluieren zu können, wurde bei allen Mutationsträgern der Disease Burden Score bestimmt (Penney et al. 1997).

$$\text{Disease Burden Score} = (\text{CAG}_m - 35,5) \times \text{Alter (Jahren)}$$

$\text{CAG}_m$  = Wiederholungszahl der mutierten CAG-Triplets

#### **Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS)**

Zur klinischen Beurteilung der Huntington-Erkrankung wurde die Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) herangezogen (Huntington Study Group 1996), die sich aus folgenden Parametern zusammensetzt:

- Total Functional Capacity Scale (TFC)
- Motor-Assessment
- Functional Assessment Scale
- Selbstständigkeits-Score
- Kognitions-Score

### **Total Functional Capacity Scale (TFC)**

Ziel des Functional Capacity Scores ist es, die alltäglichen funktionellen Einschränkungen und Beeinträchtigungen der Huntington-Patienten zu erfassen. Anhand dieses Scores wurden die Patienten in verschiedene Stadien in einer Skala von 0 bis 13 eingeteilt. Hierzu wurde der Betroffene selbst befragt, aber auch die Meinung der Angehörigen floss in die Bewertung ein. Zudem ermöglicht diese Skala das Fortschreiten der Krankheit zu beobachten. Aus diesen unterschiedlichen Scores ergibt sich ein Gesamtwert zwischen 0 (=stärkste Beeinträchtigung) und 13 Punkten (=keine Beeinträchtigung). Die ersten Punkte wie Arbeitsfähigkeit, monetäre Kompetenz und die Fähigkeit, hauswirtschaftlichen Aufgaben nachzukommen, haben je eine Skala von 3 (=Bewältigung selbstständig) bis 0 (= Bewältigung nicht möglich). Die anderen Punkte wie beispielsweise die Fähigkeit, den Alltag zu meistern besitzen eine Skala von 2 bis 0 (Shoulson u. Fahn 1979).

### **Motor Assessment**

Das Motor Assessment der UHDRS erfasst die motorischen Beeinträchtigungen und Symptome und besteht aus 15 Unterpunkten. Pro Unterpunkt werden Punkte auf einer Skala von 0 (=normal) bis 4 (=schwer beeinträchtigt) vergeben.

Bei dieser Untersuchung wurde auch der Diagnostic Confidence Score vergeben, der angibt, mit welcher Sicherheit bei dem Teilnehmer motorische Zeichen einer Huntington-Erkrankung vorlagen. Dafür gab es bis zu 4 Punkte, von 0 (= keine Auffälligkeiten) bis 4 Punkte (Symptome, die zweifelsfrei Zeichen der Huntington-Erkrankung sind (Sicherheit 99%-100%)). Dieser Score ist nötig, um zwischen prämanifesten und bereits erkrankten Personen unterscheiden zu können.

### **Functional Assessment Scale**

Ziel dieses Fragebogens war es, weitere Einschränkungen in der Bewältigung des Alltages festzustellen. Hierfür wurden 25 dichotome Fragen gestellt. Die Gesamtpunkteskala lag zwischen 25 (=gesund) und 0 Punkte (=schwerste Beeinträchtigung), dabei wurden Fragen zur Bewältigung des Alltages, zur Selbstständigkeit der Patienten und zur häuslichen Situation gestellt.

## **Selbstständigkeits-Score**

Dieser Punkt besteht nur aus einer einzigen Frage: „Bitte geben Sie das Maß der Selbstständigkeit des Teilnehmers in Prozent an.“ Um dies leichter beurteilen zu können, gibt es in jeweils zehn Prozentschritten eine Liste mit Fähigkeiten, die man für den jeweiligen Prozentsatz erfüllen können muss.

## **Kognitions-Score**

Die folgenden drei Tests (Wortflüssigkeitstest, Zeichen-Zahlen-Test, Stroop-Test) der UHDRS dienen der Erfassung kognitiver Fähigkeiten der Huntington-Patienten.

- **Wortflüssigkeitstest**

Dem Partizipant wurden festgelegte Buchstaben (S, M und B) aus dem Alphabet genannt. Daraufhin sollte er innerhalb 60 Sekunden so viele Wörter nennen, die mit diesem Buchstaben beginnen, ausgenommen Namen, Städte und Wortfamilien. Am Schluss wurden die korrekten Begriffe zusammengezählt. Nicht mitgezählt wurden Wiederholungen oder umgangssprachliche Begriffe. Homonyme galten nur dann, wenn die jeweilige Person auf die Zweideutigkeit hinwies.

- **Zeichen-Zahlen-Test**

Bei diesem Test wurde jedem Symbol eine Zahl zwischen eins und neun zugeordnet. Jetzt sollte der Proband innerhalb 90 Sekunden jedem Symbol die richtige Zahl Kästchen für Kästchen zuordnen. Danach wurde der Score erstellt. Der Score war die Summe aller richtigen Antworten in diesen 90 Sekunden.

- **Stroop-Test**

Der Stroop-Test bestand aus jeweils drei Teilen, welche unten aufgeführt sind. Am Schluss wurden die erzielten Scores dieser drei Tests zusammengezählt. Es existierten nicht wie bei den vorherigen Tests Maximalwerte, aber je höher die erzielten Punktescores, umso besser waren die kognitiven Leistungen.

- **Stimulus Farben benennen**

Jeder Teilnehmer bekam ein Blatt mit Farbfeldern (blau, rot oder grün) ausgehändigt. Die Aufgabe bestand darin, die Farben innerhalb 45 Sekunden der Reihe nach von links nach rechts und Zeile für Zeile so schnell wie möglich zu benennen. Zum Schluss wurde die Anzahl der korrekt benannten Farben summiert.

### **- Stimulus Wörter lesen**

Bei diesem Test bekam die Person ein Blatt mit schwarz geschriebenen Farbennamen (rot, blau, grün) ausgehändigt. Ziel war es, die Wörter von links nach rechts, Zeile für Zeile so schnell wie möglich innerhalb 45 Sekunden zu nennen. Am Ende wurden die richtig genannten Namen zusammengezählt.

### **- Stimulus Interferenz**

Die Partizipanten bekamen ein Aufgabenblatt mit Wörtern, die in unterschiedlicher Farbe geschrieben waren (rot, blau, grün). Jetzt zählten nur die Farben in denen die Wörter geschrieben waren, nicht die Wörter selbst. Der Teilnehmer hatte dafür 45 Sekunden Zeit. Dabei ging die Reihenfolge von links nach rechts und Zeile für Zeile. Wie bei den zwei Tests zuvor wurden nur die richtig genannten Wörter zusammengezählt.

## **2.2.10 Statistische Analysen**

Für die statistischen Analysen wurden zwei Gruppen gebildet. Die eine Gruppe bestand aus Huntington-Patienten inklusive prämanifesten Genträgern, die andere Gruppe aus gesunden Kontrollpersonen. Bei der Huntington-Gruppe wurden je nach Krankheitsstadium verschiedene Gruppen gebildet, um mögliche Unterschiede innerhalb der Huntington-Gruppe besser hervorheben und untersuchen zu können. Zur Beschreibung wurden verschiedene statistische Maßzahlen verwendet wie Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum und Quartile, welche mittels Microsoft Excel 2011 berechnet wurden. Zum Teil wurden diese Werte mittels Boxplot visuell dargestellt. Diese Boxplots wurden ebenfalls mit diesem Excel-Programm erstellt.

Die Berechnung der p-Werte erfolgte durch Wilcoxon-Rangsummentests mit dem Programm SPSS 22, um die statistische Bedeutung der einzelnen Gruppen herauszustellen. Darüber hinaus wurde untersucht, welche Faktoren die fettfreie Masse beeinflussen. Dazu wurde eine Analyse mittels Regressionsbäumen mit folgenden unabhängigen Variablen durchgeführt: Gruppe, Alter, Raucherstatus, Partnerschaft, Motor-Assessment, Functional Assessment Score, Wortflüssigkeitsscore, Total Functional Capacity, Hüft- und Bauchumfang, MNA, des Weiteren Konzentrationen von Kreatinin, Harnsäure, Kreatinkinase, Albumin,

Präalbumin, Protein, HbA1c, TSH, Ghrelin, Leptin, Insulinresistenz, Insulinsensitivität, Cholesterin, Vitamin B12, Leukozyten, Hämoglobin, Lymphozyten relativ, Neutrophile relativ, Glucose- und Insulinwerte (nach 0, 60 und 120 Minuten), sowie die Einnahme von Neuroleptika und Antidepressiva. Da die fettfreie Masse durch Körpergewicht und -größe, Geschlecht, Reaktanz und Resistanz berechnet wurde, flossen diese Variablen nicht zusätzlich in das Modell ein. Die Regressionsbäume wurden mittels Packets rpart (Version 4.1-8) in R (Version 3.1.1) erstellt (Therneau u. Atkinson 1997). Fehlende prädiktorische Variablen wurden mittels random forest imputiert, was mit dem rflmpute command in R berechnet wurde. Vier Teilnehmer wurden von der Analyse ausgeschlossen, da ihre fettfreie Masse nicht bestimmt werden konnte. Die Bäume zeigen die statistisch signifikanten Verzweigungen und Determinanten. Zusammenhänge zwischen Leptin und Hüftumfang zur fettfreien Masse wurden mittels Regressionsanalyse in Excel 2011 ermittelt.

## 3. Ergebnisse

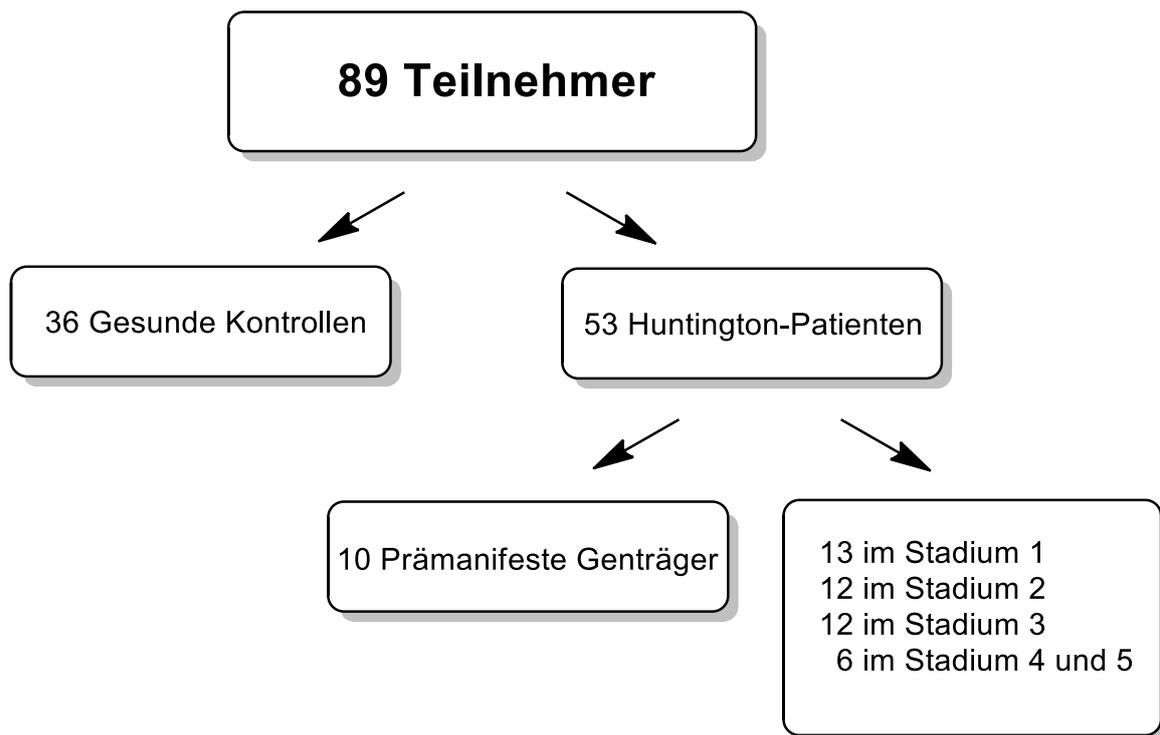
### 3.1 Analyse des Patientenkollektivs

Der Studienzeitraum erstreckte sich über 20 Monate, von Oktober 2009 bis Juni 2011. In dieser Zeit konnten 89 Teilnehmer im Alter zwischen 21 und 74 Jahren in die Studie eingeschlossen werden. Das Verhältnis von Männern zu Frauen insgesamt betrug 37 : 52. Im Schnitt waren die Teilnehmer 48,4 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der Huntington-Gruppe inklusive der prämanifesten Genträger betrug 49,8 Jahre (21 - 74 Jahre), das der Kontrollgruppe 46,4 Jahre (21 - 69 Jahre).

Von den 89 Teilnehmern gehörten 36 (40,4%) Personen der Kontrollgruppe an, davon 12 männlich (33,3%) und 24 weiblich (66,6%). Zur Huntington-Gruppe inklusive der zehn prämanifesten Genträger gehörten 53 (59,6%) Teilnehmer, die unterschiedlichen Krankheitsstadien angehörten (Abbildung 2). Davon waren 25 männlich (47,2 %) und 28 weiblich (52,8%).

Die meisten Huntington-Patienten (77,4%, n=51) nahmen Medikamente zu sich; die meisten davon Antidepressiva (76,5%) und Neuroleptika (47,2%). Ein Drittel (33%, n=33) der Kontrollgruppe nahm Medikamente wie die Antibabypille oder Medikamente zur Behandlung bei Hypertonie. Niemand aus der Kontrollgruppe nahm Antidepressiva oder Neuroleptika ein. Rund ein Fünftel (19,6%) der Huntington-Patienten und 27,8% (n=36) der Kontrollgruppe nahmen Nahrungsergänzungsmittel ein.

In dieser Studie wurden unter Huntington-Patienten auch die prämanifesten Genträger zusammengefasst.



**Abbildung 2:** Beschreibung der Studienpopulation. Insgesamt haben 89 Teilnehmer an der Studie teilgenommen, davon 36 Kontrollpersonen und 53 Huntington-Patienten. Zur Gruppe der Huntington-Patienten wurden zehn prämanifeste Genträger und 43 bereits an Huntington erkrankte Patienten, welche verschiedenen Stadien angehören, gezählt. Erhoben in der Universitätsklinik Ulm 2009-2011.

**Tabelle 3:** Kontrollgruppe und prämanifeste Genträger eingeteilt nach Alter (in Jahren) und Geschlecht (m= männlich, w=weiblich; Universitätsklinik Ulm 2009-2011).

	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Prämanifeste Genträger</b>
<b>Alter</b>	m / w	m / w
21-30	3 / 5	1 / 2
31-40	2 / 2	0 / 4
41-50	1 / 6	2 / 0
51-60	4 / 8	0 / 1
61-70	2 / 3	0 / 0
71-80	0 / 0	0 / 0

**Tabelle 4:** Einteilung der Huntington-Patienten in die verschiedenen Stadien nach Alter (in Jahren) und nach Geschlecht (m = männlich, w = weiblich; Universitätsklinik Ulm 2009-2011).

<b>Huntington-Patienten</b>				
	<b>Stadium 1</b>	<b>Stadium 2</b>	<b>Stadium 3</b>	<b>Stadium 4 + 5</b>
<b>Alter</b>	m / w	m / w	m / w	m / w
21-30	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
31-40	2 / 0	0 / 0	2 / 0	0 / 1
41-50	2 / 4	3 / 1	0 / 2	0 / 2
51-60	1 / 2	5 / 1	2 / 4	0 / 1
61-70	2 / 0	1 / 1	0 / 1	1 / 1
71-80	0 / 0	0 / 0	1 / 0	0 / 0

Von den 36 Kontrollpersonen lebten 22 Personen (61,1%) in einer Partnerschaft oder waren verheiratet, acht waren ledig (22,2%), jeweils zwei (5,5%) waren geschieden oder verwitwet. Zwei (5,5%) haben diesbezüglich keine Angaben gemacht. Von den insgesamt 53 Huntington-Patienten lebten 32 Personen in einer Partnerschaft oder waren verheiratet (60,4%), drei waren verwitwet (5,7%), sieben geschieden (13,2%), acht ledig (15,1%) und drei (5,7%) haben keine Auskunft zu ihrem Familienstand gegeben. 26,4% der HD-Patienten und 11,1% der Non-HD-Patienten waren Raucher.

### 3.2 Darstellung des klinischen Phäno- und Genotyps

Es wurde das Erscheinungsbild (Phänotyp) und der Genotyp untersucht. Als Maß für den klinischen Phänotyp wurde die Unified Huntington's Disease Rating Scale ermittelt.

**Tabelle 5:** Darstellung von Alter (in Jahren), CAG-Repeatanzahl (CAG: Cytosin-Adenin-Guanin), FAS (Functional Assessment Score), TFC (Total Functional Capacity-Score), SS (Selbstständigkeits-Score (in Prozent)), MA (Motor Assessment) und CS (Cognitive-Score) mit Mittelwert und Standardabweichung in Klammern. n: Anzahl der jeweiligen Teilnehmer, HD gesamt: Huntington-Patienten inklusive Prä-HD (Prämanifeste Genträger). Erhoben in der Universitätsklinik Ulm 2009-2011.

	<b>Alter</b>	<b>CAG</b>	<b>TFC</b>	<b>MA</b>	<b>FAS</b>	<b>SS</b>	<b>CS</b>
<b>Kontrolle (n=36)</b>	46,4 (±14,5)	-	13,0 (±0,0)	3,0 (±3,6)	25,0 (±0,0)	100 (±0,0)	327,67 (±51,6)
<b>HD gesamt</b>	49,8 (±11,4) (n=53)	43,2 (±3,4) (n=53)	8,4 (±4,2) (n=53)	35,0 (±23,6) (n=53)	17,8 (±7,4) (n=51)	77,4 (±22,6) (n=48)	199,0 (±84,2) (n=46)
<b>Prä-HD (n=10)</b>	38,0 (±10,3)	41,4 (±1,5)	13,0 (±0,0)	4,2 (±6,1)	24,9 (±0,3)	99 (±2,1)	297,4 (±59,5)
<b>Stadium 1 (n=13)</b>	50,5 (±9,2)	43,1 (±1,9)	11,8 (±0,6)	22,3 (±7,8)	22,9 (±2,0)	91,5 (±7,2)	193,5 (±70,1)
<b>Stadium 2</b>	54,7 (±7,4) (n=12)	42,5 (±1,6) (n=12)	8,3 (±1,2) (n=12)	35,5 (±10,5) (n=12)	17,7 (±2,2) (n=11)	77,5 (±4,9) (n=10)	199,7 (±66,9) (n=12)
<b>Stadium 3</b>	52,0 (±11,7) (n=12)	45,4 (±5,7) (n=12)	4,7 (±1,2) (n=12)	53,9 (±9,6) (n=11)	14,0 (±3,3) (n=11)	60,5 (±8,8) (n=11)	116,8 (±22,1) (n=10)
<b>Stadium 4 + 5</b>	54,2 (±13,2) (n=6)	44,2 (±3,8) (n=6)	1,0 (±1,1) (n=6)	74,8 (±6,1) (n=3)	1,8 (±2,0) (n=6)	23,8 (±31,9) (n=4)	100,0 (±0,0) (n=1)

Des Weiteren wurde dargestellt, wie sich die Krankheitslast (Disease Burden) mit zunehmendem Krankheitsstadium entwickelt. Dazu wurde die Krankheitslast mit Hilfe der Formel unter 2.2.9 berechnet.

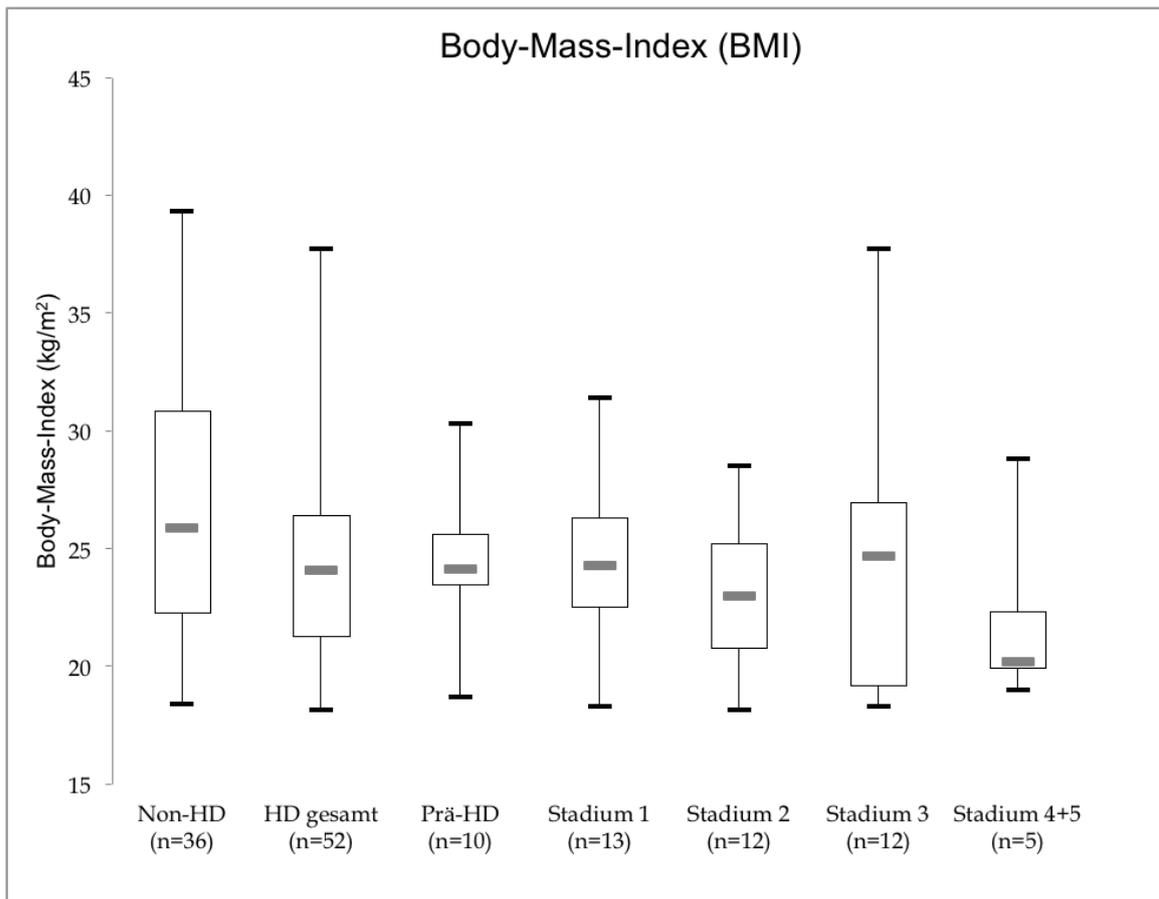
**Tabelle 6:** Aufführung der Disease Burden mit Mittelwert und Standardabweichung in Klammern. n: Anzahl der jeweiligen Teilnehmer, HD gesamt: Huntington-Patienten inklusive Prä-HD (Prämanifeste Genträger). Erhoben in der Universitätsklinik Ulm 2009-2011.

<b>Stadium</b>	<b>Disease Burden</b>
<b>HD gesamt (n=53)</b>	371,5 (±123,2)
<b>Prä-HD (n=10)</b>	221,0 (±74,1)
<b>Stadium 1 (n=13)</b>	371,2 (±57,9)
<b>Stadium 2 (n=12)</b>	379,0 (±82,2)
<b>Stadium 3 (n=12)</b>	457,1 (±147,0)
<b>Stadium 4 + 5 (n=6)</b>	437,1 (±97,0)

### 3.3 Metabolischer Phänotyp

#### 3.3.1 Body-Mass-Index, Hüft- und Bauchumfang

Um ein Maß für Über-, Normal- oder Untergewicht zu bekommen, wurde der BMI bei Patienten und der Kontrollgruppe bestimmt. Der BMI konnte bei 52 HD (inklusive prämanifeste Genträgern) und 36 Non-HD-Patienten bestimmt werden. Dieser ist bei den Kontrollpersonen höher als bei der HD-Gruppe ( $26,6 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$  versus  $24,1 \pm 4,1 \text{ kg/m}^2$ ,  $p = 0,04$ ).



**Abbildung 3:** Darstellung des Body-Mass-Index (BMI) mittels Boxplot für Non-HD (Kontrollgruppe) versus HD gesamt (Huntington-Patienten inklusive Prä-HD (Prämanifeste Genträger)) sowie eine Aufschlüsselung nach den jeweiligen Stadien, n: Anzahl der jeweiligen Teilnehmer. Erhoben in der Universitätsklinik Ulm 2009-2011.

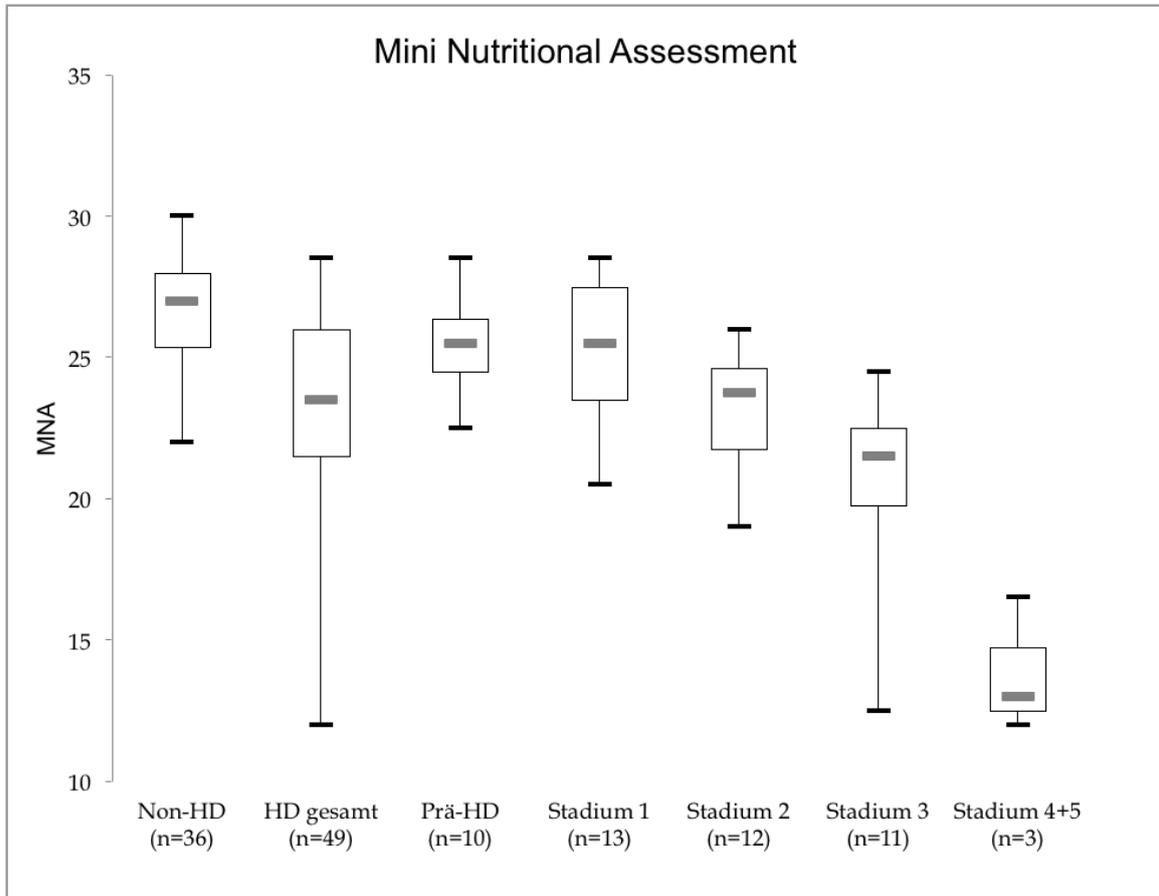
Die Mehrheit der Teilnehmer, unabhängig ihrer Gruppenzugehörigkeit, haben einen BMI zwischen 18,5 und 24,9 kg/m<sup>2</sup>. Nur eine Kontrollperson und vier Teilnehmer aus der Huntington-Gruppe haben einen BMI, der unter 18,5 kg/m<sup>2</sup> liegt. 18 Kontrollpersonen und 19 Huntington-Patienten wiesen einen BMI über 24,9 kg/m<sup>2</sup> auf.

Weiter wurde speziell bei den Huntington-Patienten der Body-Mass-Index in Abhängigkeit von der Krankheitslast untersucht. Hier gab es keinen Zusammenhang zwischen BMI und der berechneten Disease Burden.

Beim Hüftumfang wies die Kontrollgruppe (n=33) einen höheren Umfang als die Huntington-Gruppe (n=43) auf (105,4 ± 12,0cm versus 99,4 ± 9,6cm, p = 0,053). Dies war ähnlich beim Vergleich des Bauchumfanges. Auch hier hatte die Kontrollgruppe (n=33) einen höheren Umfang als die Huntington-Gruppe (n=44) (93,2 ± 12,7cm versus 85,8 ± 13,1cm, p = 0,158).

### 3.3.2 Mini Nutritional Assessment (MNA)

Um einen genaueren Einblick in den Ernährungszustand der Patienten zu erhalten, wurde der MNA-Wert berechnet. Der MNA-Score wurde bei 49 HD-Patienten und 36 Non-HD-Patienten bestimmt.



**Abbildung 4:** Darstellung des Mini Nutritional Assessment (MNA) mittels Boxplot für Non-HD (Kontrollgruppe) versus HD gesamt (Huntington-Patienten inklusive Prä-HD (Prämanifeste Genträger)) sowie eine Aufschlüsselung nach den jeweiligen Stadien, n: Anzahl der jeweiligen Teilnehmer. Erhoben in der Universitätsklinik Ulm 2009-2011.

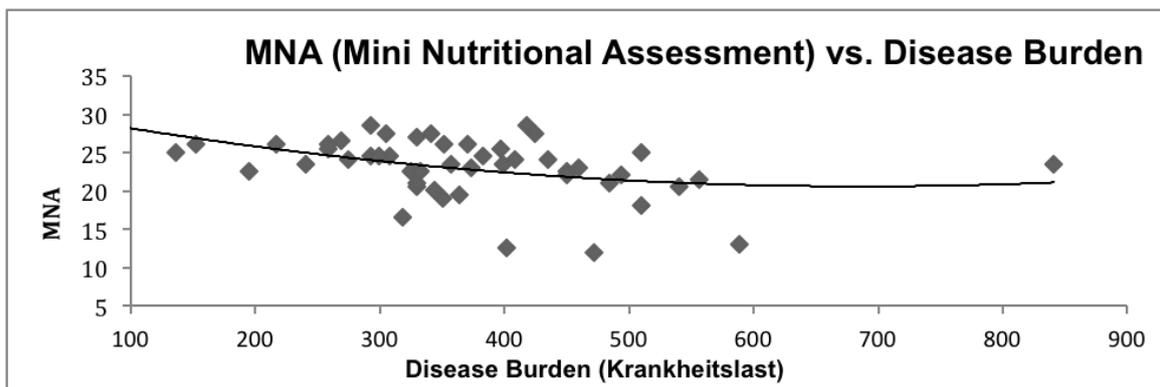
Es zeigt sich, dass bei Huntington-Patienten die MNA-Verteilungsspanne größer ist als bei den Kontrollpersonen. Auch sind bei den Huntington-Patienten drei Ausreißer mit sehr kleinen MNA-Werten.

Die durchschnittlichen MNA-Scores waren bei der Kontrollgruppe höher als bei der Huntington-Gruppe ( $26,6 \pm 2,1$  versus  $23,1 \pm 3,9$   $p = <0,001$ ). Nach einzelnen HD-Stadien aufgeteilt war, der MNA am niedrigsten bei den Patienten im Stadium 4 und 5. Bei den prämanifesten Genträgern ist der MNA-Score am höchsten, gefolgt von Patienten in frühen Stadien (Stadium 1 und 2) und im Stadium 3.

**Tabelle 7:** Darstellung der verschiedenen Huntington-Stadien mit prämanifesten Genträgern (Prä-HD), des Mini Nutritional Assessment (MNA) und der Disease Burden mit Mittelwert und Standardabweichung in Klammern. n: Anzahl der jeweiligen Teilnehmer. Erhoben in der Universitätsklinik Ulm 2009-2011.

	<b>Prä-HD</b>	<b>Stadium 1</b>	<b>Stadium 2</b>	<b>Stadium 3</b>	<b>Stadium 4 + 5</b>
<b>MNA</b>	25,6 ( $\pm 2,2$ ) (n=10)	25,3 ( $\pm 2,4$ ) (n=13)	23,2 ( $\pm 2,2$ ) (n=12)	20,6 ( $\pm 3,3$ ) (n=11)	13,8 ( $\pm 2,4$ ) (n=3)
<b>Disease Burden</b>	221,0 ( $\pm 74,1$ ) (n=10)	371,2 ( $\pm 57,9$ ) (n=13)	379,0 ( $\pm 82,2$ ) (n=12)	457,1 ( $\pm 147,0$ ) (n=11)	437,0 ( $\pm 97,0$ ) (n=3)

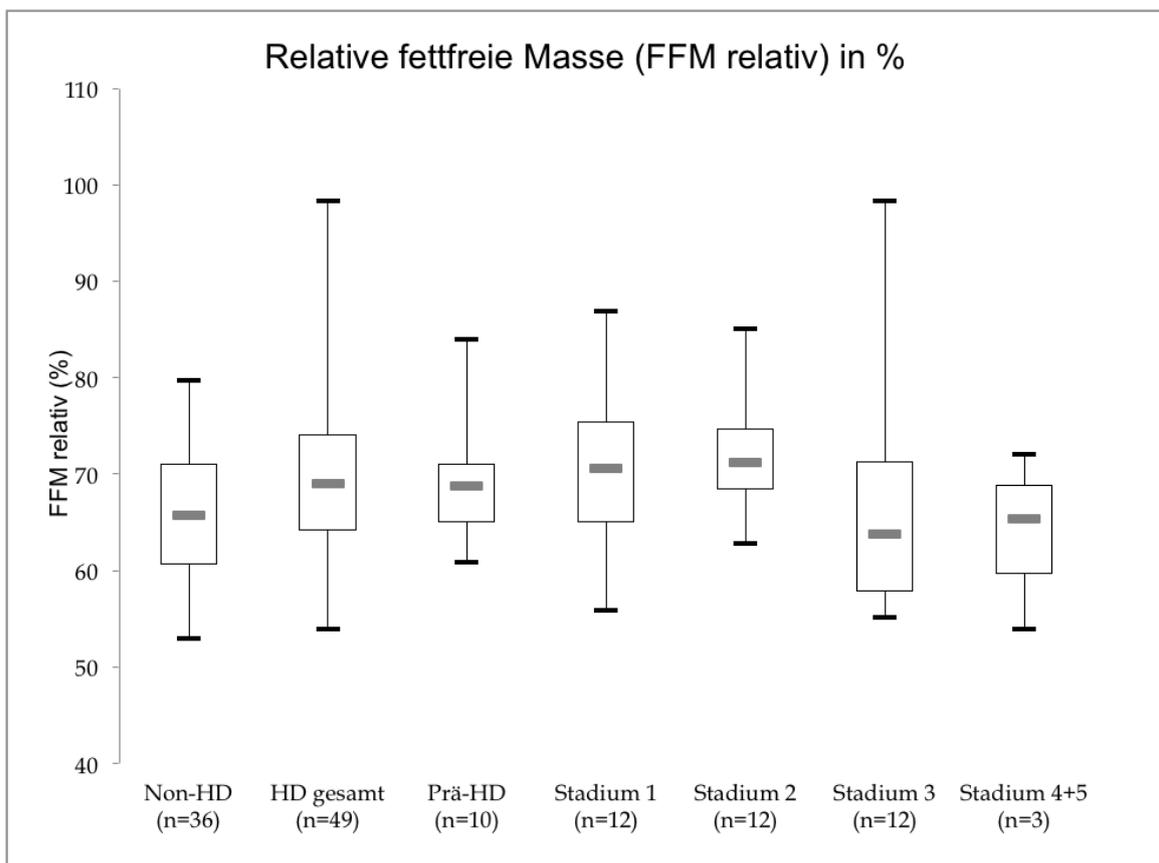
Auch bei dem MNA-Score wurde die Abhängigkeit bei Huntington-Patienten von der Krankheitslast untersucht.



**Abbildung 5:** Mini Nutritional Assessment (MNA) in Abhängigkeit von Disease Burden für Huntington-Patienten inklusive prämanifesten Genträgern. Erhoben in der Universitätsklinik Ulm 2009-2011.

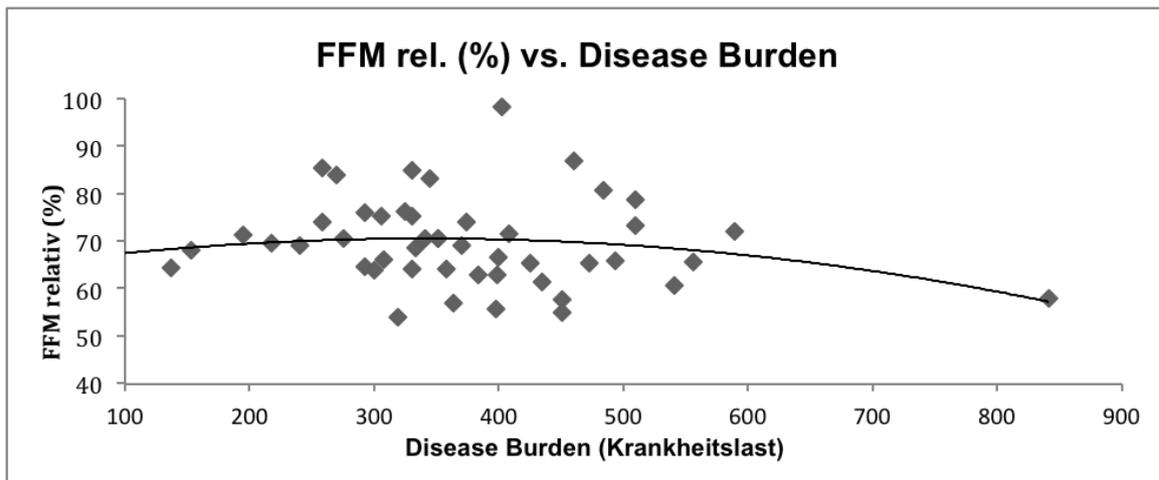
### 3.3.3 Fettfreie Masse

Durch die durchgeführte Bioimpedanzanalyse können Rückschlüsse auf die fettfreie Masse gezogen werden. Mit Hilfe der Genfer Formel, die unter 2.2.4 aufgeführt ist, konnte die fettfreie Masse berechnet werden. Die relative fettfreie Masse konnte bei 49 HD-Patienten und 36 Non-HD-Patienten bestimmt werden. Die fettfreie Masse ist bei Kontrollpersonen und Huntington-Patienten ähnlich ( $66,1 \pm 7,4\%$  versus  $69,6 \pm 9,2\%$ ,  $p = 0,136$ ).



**Abbildung 6:** Darstellung der relativen fettfreien Masse (FFM relativ in Prozent) für HD gesamt (Huntington-Patienten inklusive prämanifesten Genträgern (Prä-HD)) versus Non-HD (Kontrollgruppe) mittels Boxplot sowie Aufschlüsselung einzelner Krankheitsstadien, n: Anzahl der jeweiligen Teilnehmer. Erhoben in der Universitätsklinik Ulm 2009-2011.

Auch wurde untersucht, wie die relative fettfreie Masse von der Krankheitslast (Disease Burden) abhängt. Dies wurde in der nachfolgenden Abbildung grafisch dargestellt.



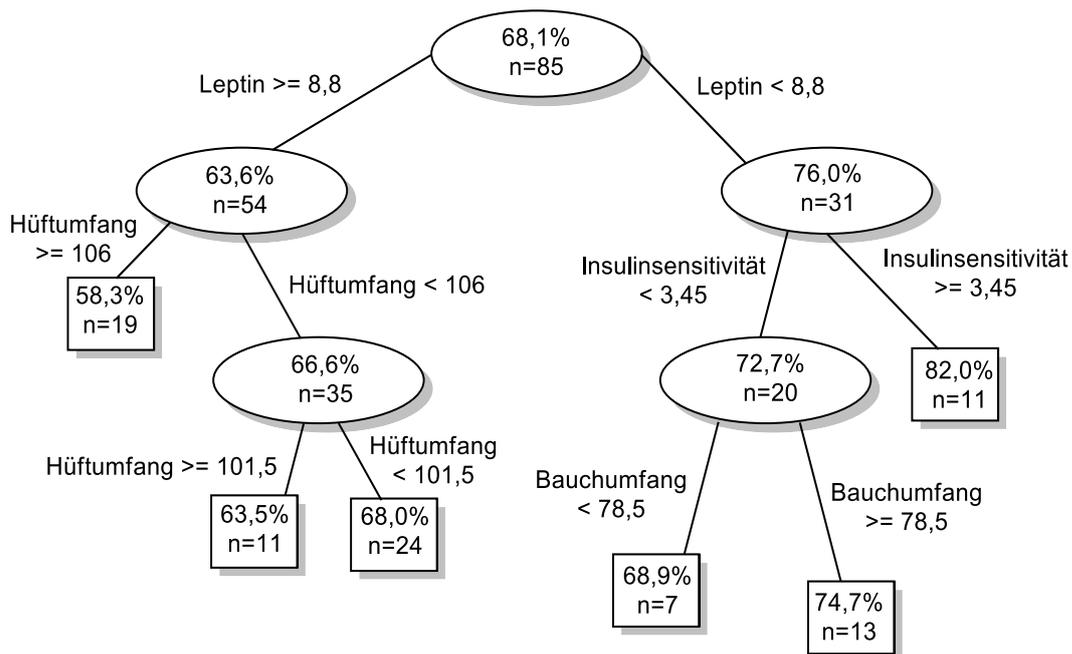
**Abbildung 7:** Abhängigkeit der relativen fettfreien Masse (FFM relativ in Prozent) von der Disease Burden bei Huntington-Patienten inklusive prämanifesten Genträgern. Erhoben in der Universitätsklinik Ulm 2009-2011.

### Prädiktoren der fettfreien Masse

Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen war das metabolisch aktive Gewebe, die fettfreie Masse. Daraufhin wurden Parameter gesucht, welche die fettfreie Masse voraussagen können. Dabei sind alle Teilnehmer eingeflossen, bei denen die dafür relevanten Parameter vorlagen, welche unter 2.2.10 aufgeführt sind (insgesamt 85; n=49 (HD); n=36 (Non-HD)).

Es wurden Regressionsbäume erstellt, um die Zielgröße (fettfreie Masse) mittels erklärenden Variablen in Subgruppen unterteilen zu können. Hierbei ist die Zielgröße eine kontinuierliche Größe. Die durchschnittliche fettfreie Masse (HD und Non-HD zusammen) betrug 68,1%. Daraufhin konnte die fettfreie Masse je nach Leptinwert (über oder unter 8,8ng/ml) weiter unterteilt werden. Dabei stellte sich Leptin als wichtigster prognostischer Parameter der fettfreien Masse heraus. Insgesamt haben 54 Teilnehmer einen Leptinwert über 8,8ng/ml. Diese weisen im Durchschnitt eine relative fettfreie Masse von 63,6% auf. Diese Gruppe kann mittels Hüftumfang weiter unterteilt werden. Insgesamt haben 19 Teilnehmer, welche einen Hüftumfang über 106cm aufweisen, eine relative fettfreie Masse von 58,3%. Dieser Zweig stellt sich als wichtigster heraus. Auf der anderen Seite haben 11 Teilnehmer mit der höchsten fettfreien Masse (82%, n=11) Leptinwerte von unter 8,8ng/ml und eine Insulinsensitivität, die höher als  $3,45 \text{ (mg/dl)}^{-1} * \text{ (mU/l)}^{-1}$  ist.

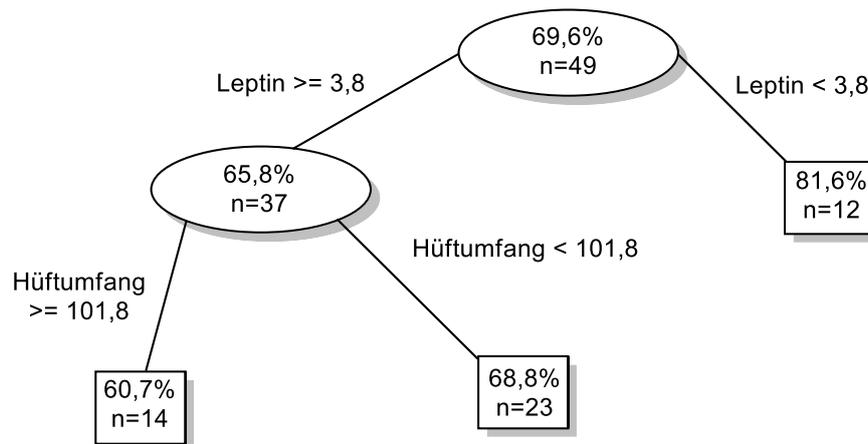
### Regressionsbaum für fettfreie Masse



**Abbildung 8:** Regressionsbaum für die relative fettfreie Masse in Prozent für HD (Huntington-Patienten inklusive prämanifesten Genträgern) und Non-HD-Patienten (Kontrollgruppe) insgesamt. Leptin in ng/ml, Hüft- und Bauchumfang in cm, Insulinsensitivität in  $(\text{mg/dl})^{-1} * (\text{mU/L})^{-1}$ , n: Anzahl der jeweiligen Teilnehmer. Erhoben in der Universitätsklinik Ulm 2009-2011.

Im nachfolgenden Baum wurde die relative fettfreie Masse allein bei der Huntington-Gruppe untersucht. Dabei ergab sich ein ähnliches Bild, wenn die gleiche Analyse nur für die 49 HD-Patienten berechnet wurde. Höhere Leptinwerte ( $>3,8\text{ng/ml}$ ) und größere Hüftumfänge ( $>101,8\text{cm}$ ) unterscheiden die 14 HD-Patienten mit der geringsten fettfreien Masse (60,7%). Die zwölf HD-Patienten mit der höchsten FFM (81,6%) wiesen Leptinwerte von unter 3,8 ng/ml auf.

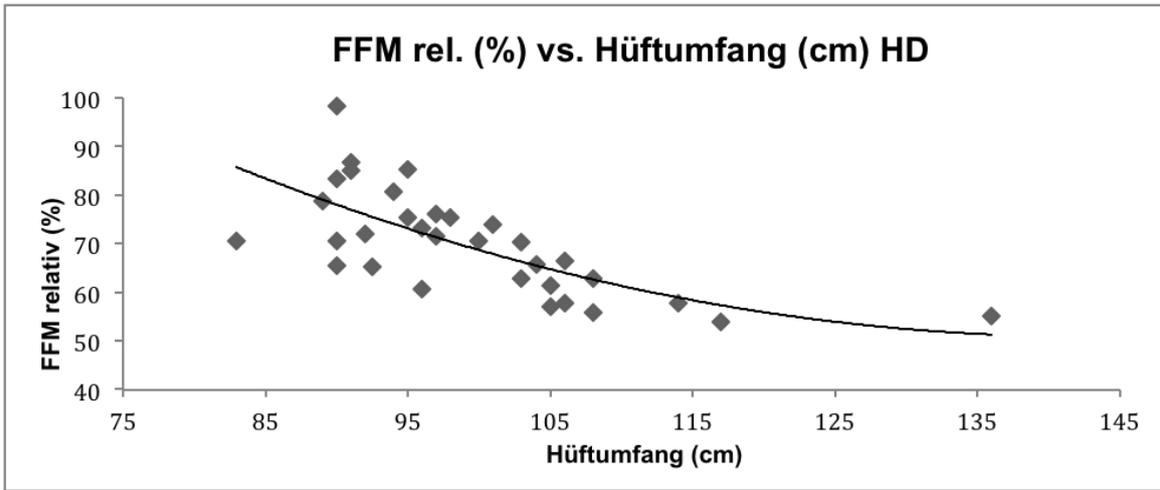
### Regressionsbaum für fettfreie Masse der HD-Patienten



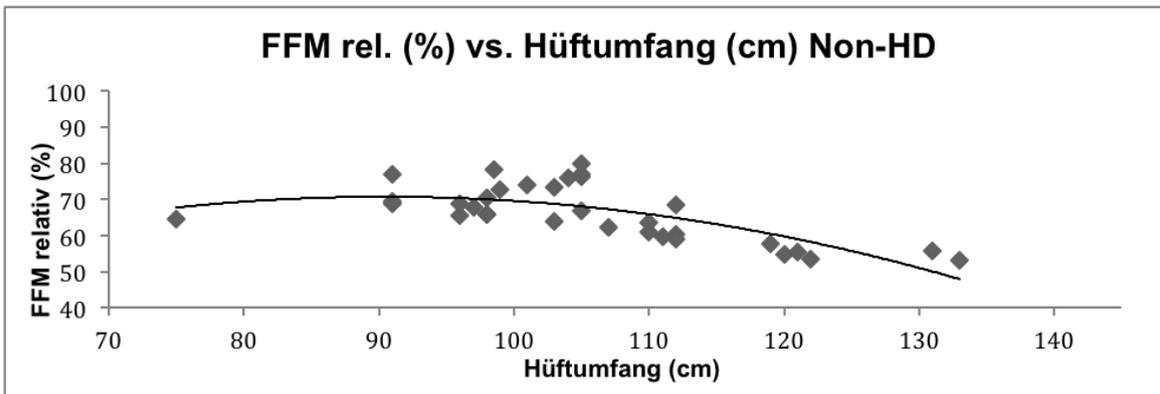
**Abbildung 9:** Regressionsbaum für die relative fettfreie Masse in Prozent nur für HD-Patienten (Huntington-Patienten inklusive prämanifesten Genträgern). Leptin in ng/ml, Hüftumfang in cm, n: Anzahl der jeweiligen Teilnehmer. Erhoben in der Universitätsklinik Ulm 2009-2011.

Um einen Zusammenhang zwischen den Parametern Leptin und Hüftumfang im Bezug auf die fettfreie Masse zu eruieren, wurden grafisch diese Variablen gegeneinander aufgetragen und durch Regression die Abhängigkeiten untersucht. Es konnte zwischen fettfreier Masse und Hüftumfang ein annähernd negativ linearer Zusammenhang gefunden werden. Bei fettfreier Masse und Leptin zeigte

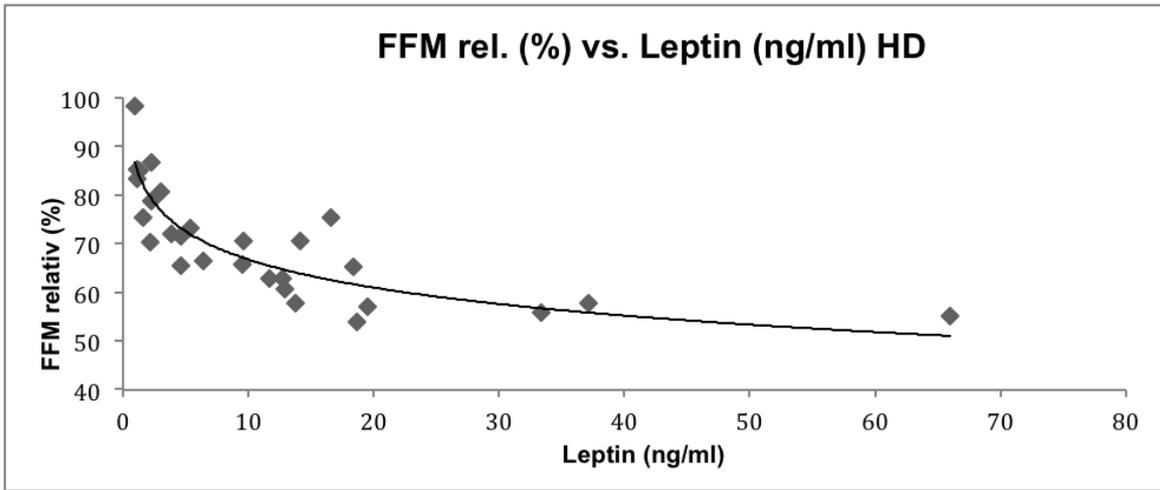
sich eine Relation, die annähernd der Form  $\frac{1}{\sqrt{\text{Leptin}}}$  entspricht.



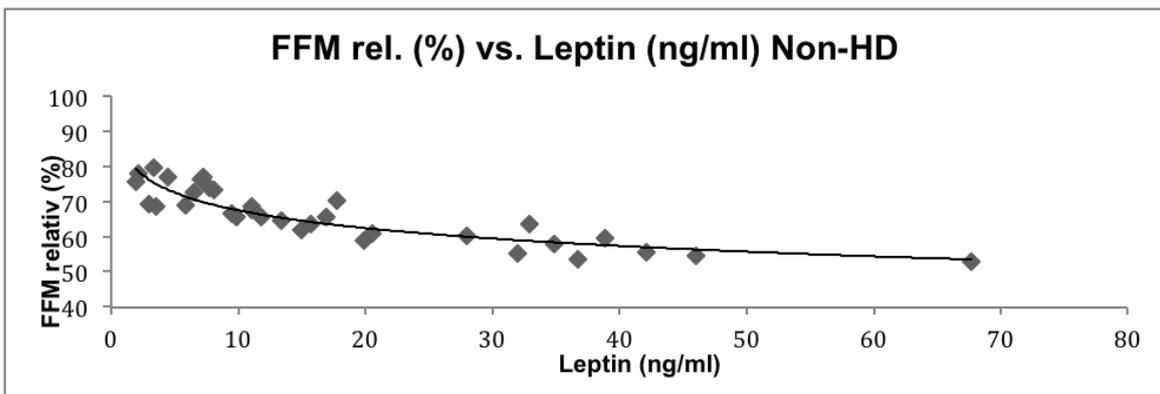
**Abbildung 10:** Abhängigkeit der relativen fettfreien Masse (FFM relativ in Prozent) vom Hüftumfang in cm für HD (Huntington-Patienten) inklusive prämanifesten Genträgern. Erhoben in der Universitätsklinik Ulm 2009-2011.



**Abbildung 11:** Abhängigkeit der relativen fettfreien Masse (FFM relativ in Prozent) vom Hüftumfang in cm für Non-HD (Kontrollgruppe). Erhoben in der Universitätsklinik Ulm 2009-2011.



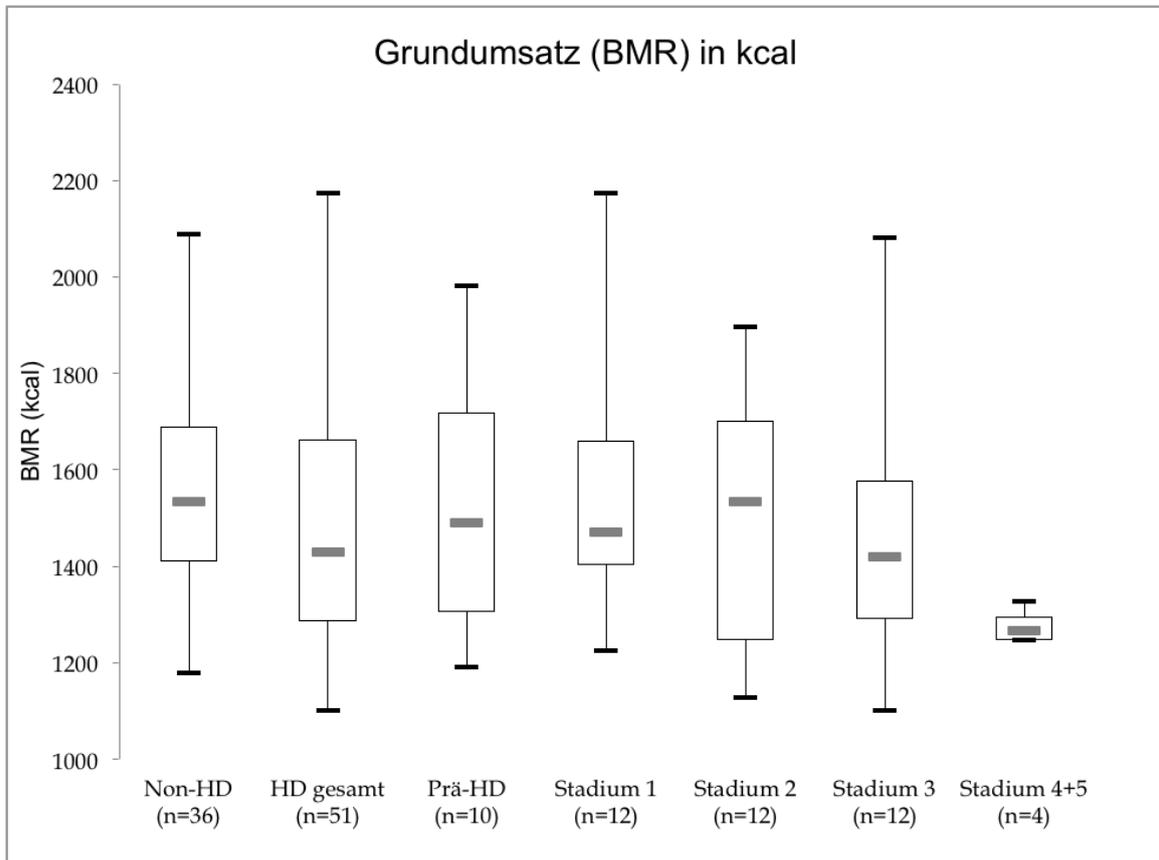
**Abbildung 12:** Abhängigkeit der relativen fettfreien Masse (FFM relativ in Prozent) von Leptin in ng/ml für HD (Huntington-Patienten) inklusive prämanifesten Genträgern. Erhoben in der Universitätsklinik Ulm 2009-2011.



**Abbildung 13:** Abhängigkeit der relativen fettfreien Masse (FFM relativ in Prozent) von Leptin in ng/ml für Non-HD (Kontrollgruppe). Erhoben in der Universitätsklinik Ulm 2009-2011.

### 3.3.4 Grundumsatz und Kalorienzufuhr

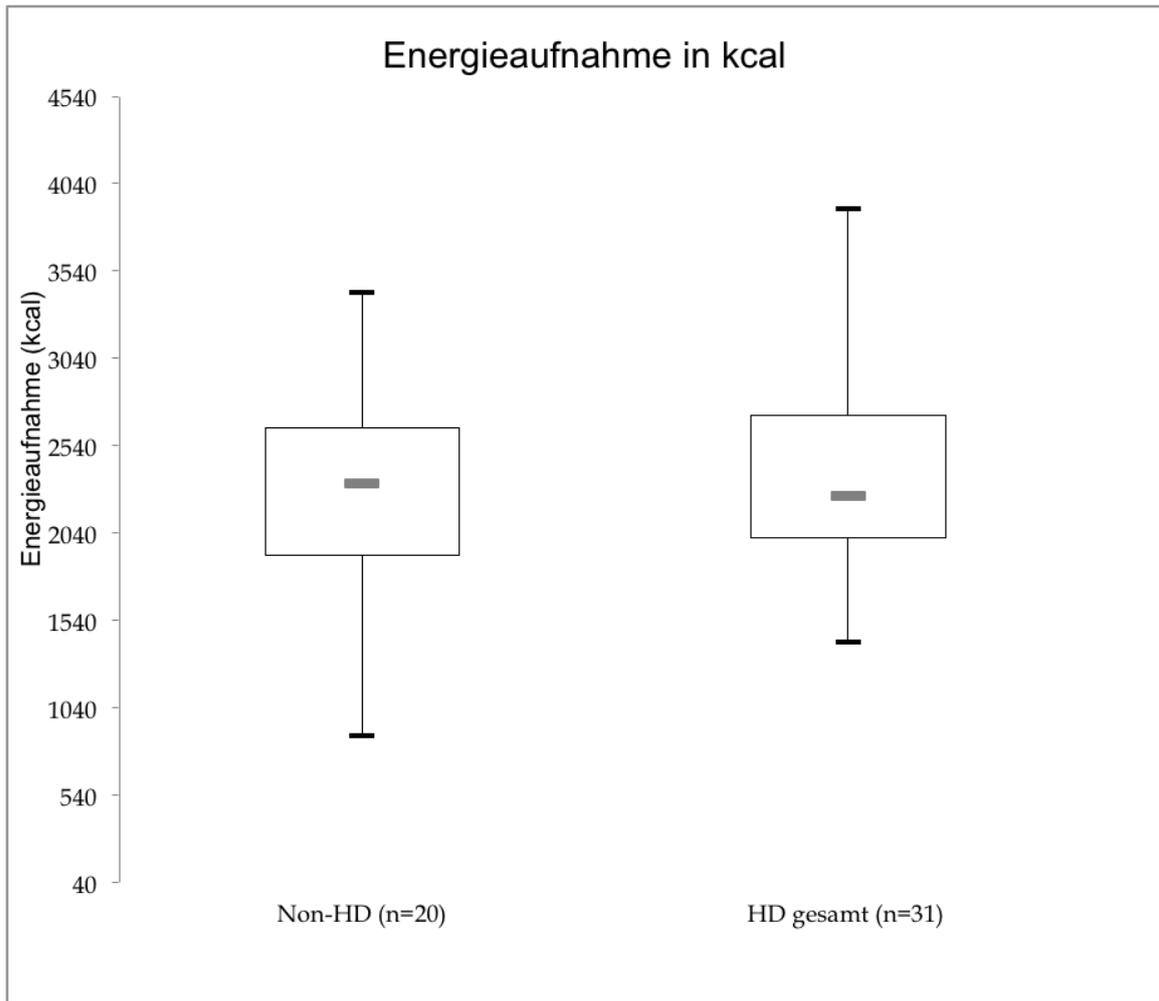
Der Grundumsatz (Basic Metabolic Rate = BMR) eines jeden einzelnen Teilnehmers wurde mit Hilfe der Harris-Benedict-Formel bestimmt.



**Abbildung 14:** Darstellung des Grundumsatzes (BMR) mittels Boxplot. Eingeteilt nach Non-HD (Kontrollgruppe) und HD gesamt (Huntington-Patienten inklusive prämanifesten Genträgern (Prä-HD)), sowie aufgeteilt nach den jeweiligen Stadien, n: Anzahl der jeweiligen Teilnehmer. Erhoben in der Universitätsklinik Ulm 2009-2011.

Der Grundumsatz (BMR) war ähnlich zwischen der Kontrollgruppe und der Huntington-Gruppe ( $1558,4 \pm 223,0\text{kcal}$  versus  $1488,7 \pm 250,7\text{kcal}$ ,  $p = 0,405$ ).

Mittels des geführten Ernährungstagebuches wurde die Kalorienzufuhr festgehalten. Durchschnittlich wurden die Tagebücher, welche in die Studie letztendlich eingeflossen sind, von 51 Personen 6,8 Tage geführt. Bei zwölf weiteren Studienteilnehmern wurde das Ernährungstagebuch zu kurz und bei weiteren zwölf Studienteilnehmern zu ungenau geführt. 14 Teilnehmer haben kein Ernährungstagebuch abgegeben. Von den 51 Patienten, die ein Ernährungstagebuch abgegeben haben, gehören 31 Teilnehmer der Huntington-Gruppe an, 20 Personen der Kontrollgruppe.



**Abbildung 15:** Darstellung der Energieaufnahme in Kilokalorien (kcal) mittels Boxplot für Teilnehmer mit Ernährungstagebuch, getrennt nach Non-HD (Kontrollgruppe) und HD gesamt (Huntington-Patienten inklusive prämanifesten Genträgern), n: Anzahl der jeweiligen Teilnehmer. Erhoben in der Universitätsklinik Ulm 2009-2011.

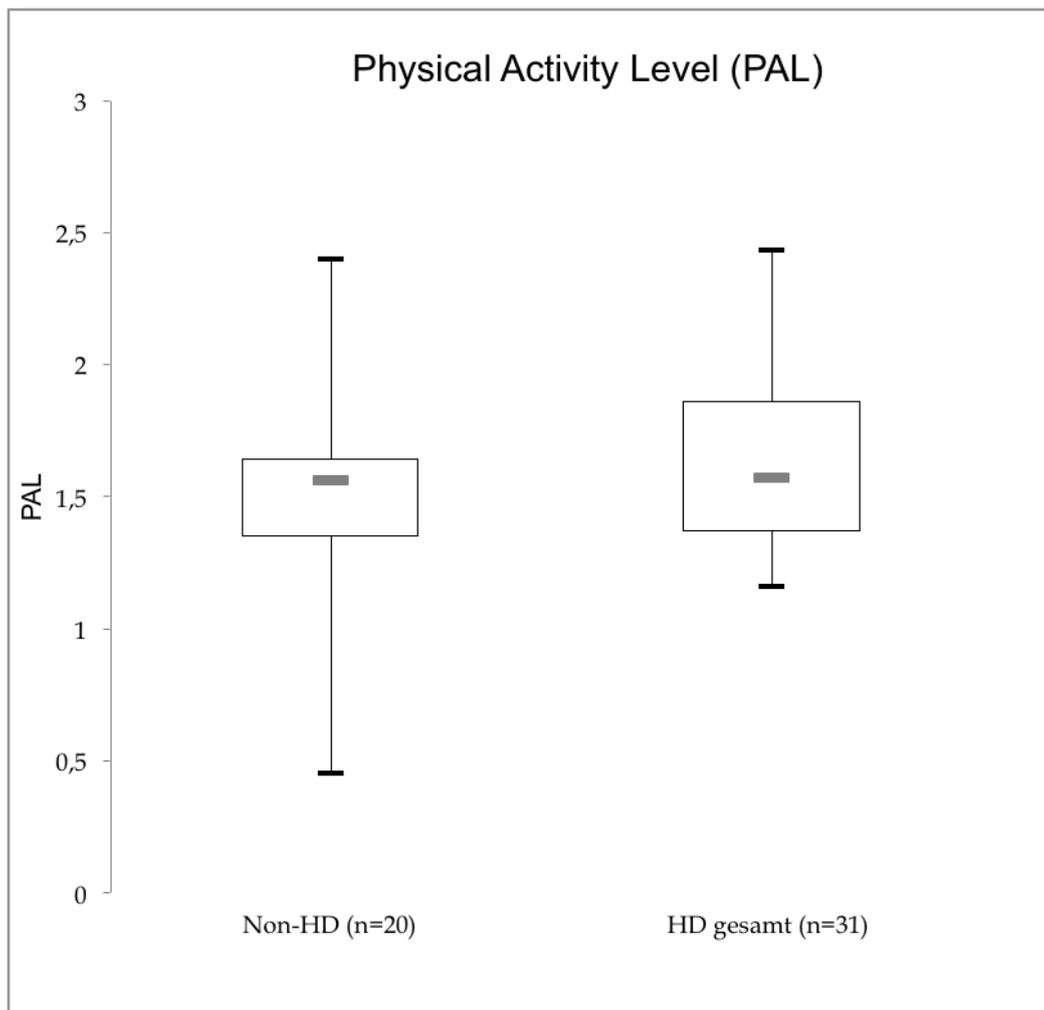
Da der Grundumsatz nur zur Aufrechterhaltung lebenswichtiger Organe dient, wurde der Grundumsatz (=BMR) mit dem von uns angenommenem Aktivitätsfaktor (=PAL) von 1,3 multipliziert. Daraus ließ sich dann der Gesamtenergiebedarf bestimmen. Hier wies die Kontrollgruppe einen höheren Gesamtenergiebedarf als die Huntington-Gruppe auf ( $2026,0 \pm 289,9\text{kcal}$  versus  $1935,3 \pm 325,9\text{kcal}$ , p-Wert = 0,307).

**Tabelle 8:** Darstellung der Differenz (in Kilokalorien) zwischen tatsächlicher Energieaufnahme, welche über das Ernährungstagebuch ermittelt wurde, und dem Grundumsatz, welcher mit einem Physical-Activity-Level von 1,3 multipliziert wurde, aufgeteilt nach HD gesamt (Huntington-Patienten inklusive prämanifesten Genträgern) und Non-HD (Kontrollgruppe), n: Anzahl der jeweiligen Teilnehmer. Erhoben in der Universitätsklinik Ulm 2009-2011.

	<b>HD gesamt (n=31)</b>	<b>Non-HD (n=20)</b>
<b>Mittelwert</b>	483,7	259,5
<b>Standardabweichung</b>	546,3	669,7
<b>Minimum</b>	-175,2	-1636,5
<b>1. Quartil</b>	82,3	84,1
<b>Median</b>	310,1	434,5
<b>3. Quartil</b>	791,6	578,6
<b>Maximum</b>	2184,4	1404,4

Von den insgesamt 51 Personen, die ein verwertbares Tagebuch abgegeben haben, weisen fünf HD-Patienten (16,1%) und fünf Non-HD-Teilnehmer (25,0%) eine negative Energiebilanz auf. Dagegen haben 26 HD-Patienten (83,9%) und 15 Non-HD-Teilnehmer (75,0%) eine positive Energiebilanz.

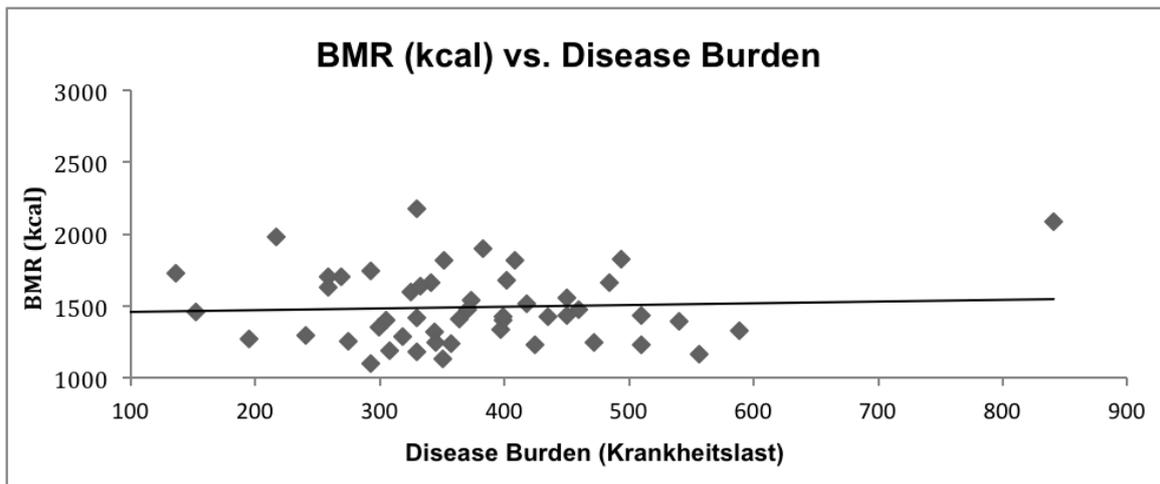
Für eine ausgeglichene Energiebilanz ist eine gewisse Aktivität nötig, welche durch das PAL berücksichtigt wird. Das PAL wurde berechnet, indem die Energieaufnahme durch den Grundumsatz dividiert wurde.



**Abbildung 16:** Darstellung des PAL (Physical-Activity-Level), welches für eine ausgeglichene Energiebilanz nötig wäre mittels Boxplot, aufgeteilt nach Non-HD (Kontrollgruppe) und HD gesamt (Huntington-Patienten inklusive prämanifesten Genträgern), n: Anzahl der jeweiligen Teilnehmer. Erhoben in der Universitätsklinik Ulm 2009-2011.

Dies bedeutet, dass für einen ausgeglichenen Energiehaushalt die Huntington-Patienten körperlich einem durchschnittlichen PAL-Wert von 1,64 entsprechend aktiv sein müssten. Die Kontrollpersonen müssten durchschnittlich einem PAL-Wert von 1,49 entsprechend aktiv sein (WHO-Report 2001).

Des Weiteren wurde der BMR in Abhängigkeit von der Krankheitslast untersucht. Dies ist in Abbildung 17 grafisch dargestellt.



**Abbildung 17:** Abhängigkeit des BMR (Grundumsatz) in Kilokalorien (kcal) von der Disease Burden bei Huntington-Patienten inklusive prämanifesten Genträgern. Erhoben in der Universitätsklinik Ulm 2009-2011.

### 3.3.5 Laborergebnisse

#### **Urinuntersuchung:**

Die Urinuntersuchung auf Ketonkörper bei gesunden Kontrollen (n=35) und bei Huntington-Patienten (n=46) war negativ.

#### **Blutgasanalyse:**

Eine Blutgasanalyse wurde bei allen 89 Teilnehmern, davon 36 Kontrollpersonen und 53 HD-Patienten der Studie durchgeführt. Hierbei wurden keine Auffälligkeiten entdeckt.

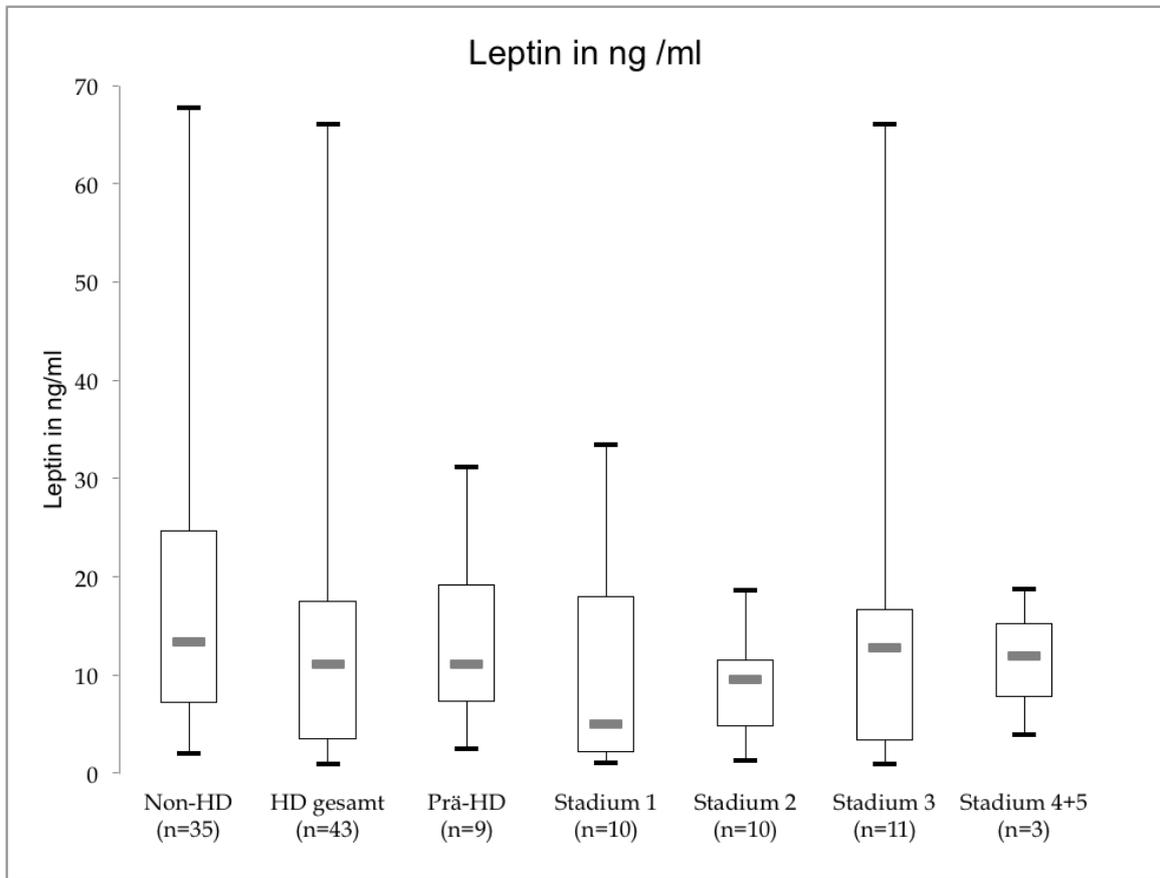
#### **Blutuntersuchung:**

Routineparameter wie kleines Blutbild, Differenzialblutbild, Elektrolyte, Leberenzyme, Kreatinin, Harnsäure und Harnstoff, Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride, Blutgerinnung, Proteine, Präalbumin, Vitamine und TSH wurden untersucht. Diese waren weitgehend im Referenzbereich sowohl bei der Kontrollgruppe als auch bei den HD-Patienten (Tabellen 9-14 im Anhang).

Die relative Lymphozytenanzahl war niedriger bei der HD-Gruppe ( $27,8 \pm 8,7\%$  versus  $33,2 \pm 7,5\%$ ,  $p= 0,007$ ) und die relative Neutrophilenanzahl höher ( $62,7 \pm 9,7\%$  versus  $56,6 \pm 8,6\%$ ,  $p=0,014$ ) im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Auch konnte ein Trend zu niedrigeren Harnsäurewerten bei der Huntington-Gruppe feststellen als bei der Kontrollgruppe ( $264,1 \pm 76,5 \mu\text{mol/l}$  versus  $284,9 \pm 74,6 \mu\text{mol/l}$ ,  $p=0,356$ ), was sich jedoch als nicht signifikant herausgestellt hat. Beim Parameter Kreatinkinase hatten zwei Teilnehmer leicht erhöhte Werte. Ein Patient im Stadium 4 mit 378 U/l und eine gesunde Kontrollperson mit 400 U/l.

## Leptin:

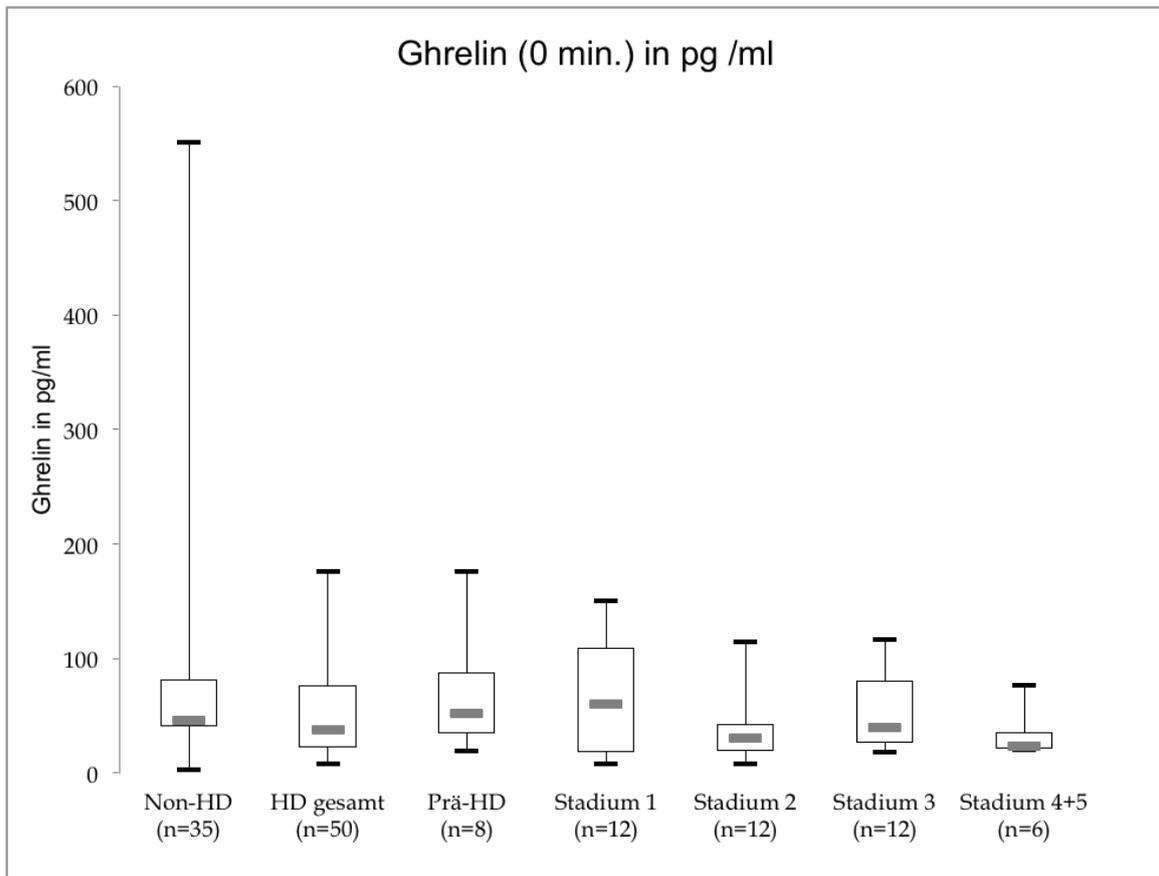
Leptin konnte bei insgesamt 35 Non-HD und 43 HD-Patienten ( $18,0 \pm 15,2$  ng/ml versus  $12,6 \pm 12,5$  ng/ml,  $p = 0,256$ ) bestimmt werden.



**Abbildung 18:** Darstellung von Leptin in ng/ml mittels Boxplot für Non-HD (Kontrollgruppe) versus HD gesamt (Huntington-Patienten inklusive prämanifesten Genträgern (Prä-HD)) und weiterer Aufschlüsselung nach Krankheitsstadien, n: Anzahl der jeweiligen Teilnehmer. Erhoben in der Universitätsklinik Ulm 2009-2011.

### Ghrelin nach 0 Minuten:

Ghrelin nach 0 Minuten konnte bei 35 Kontrollpersonen und 50 HD-Patienten (inklusive prämanifesten Genträger) bestimmt werden ( $71,38 \pm 94,63$  pg/ml versus  $52,2 \pm 40,9$  pg/ml,  $p = 0,447$ ).



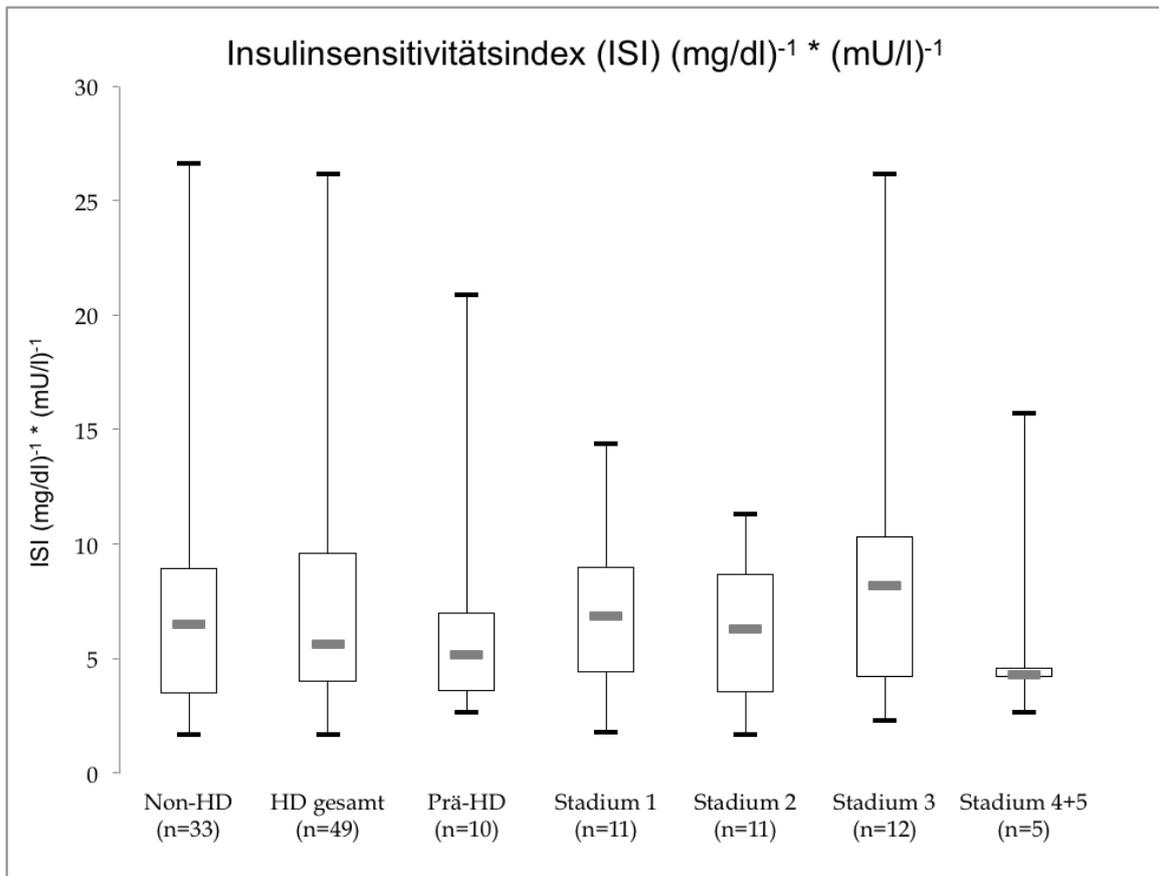
**Abbildung 19:** Darstellung von Ghrelin in pg/ml nach 0 Minuten mittels Boxplot für Non-HD (Kontrollgruppe) versus HD gesamt (Huntington-Patienten inklusive prämanifesten Genträgern (Prä-HD)) und weiterer Aufschlüsselung nach Krankheitsstadien, n: Anzahl der jeweiligen Teilnehmer. Erhoben in der Universitätsklinik Ulm 2009-2011.

### Oraler Glucosetoleranztest:

Es wurde ein oraler Glucosetoleranztest durchgeführt. Nach 0, 60 und 120 Minuten wurden jeweils Insulin-, C-Peptid- und Glucosewerte bestimmt.

### Insulinsensitivität:

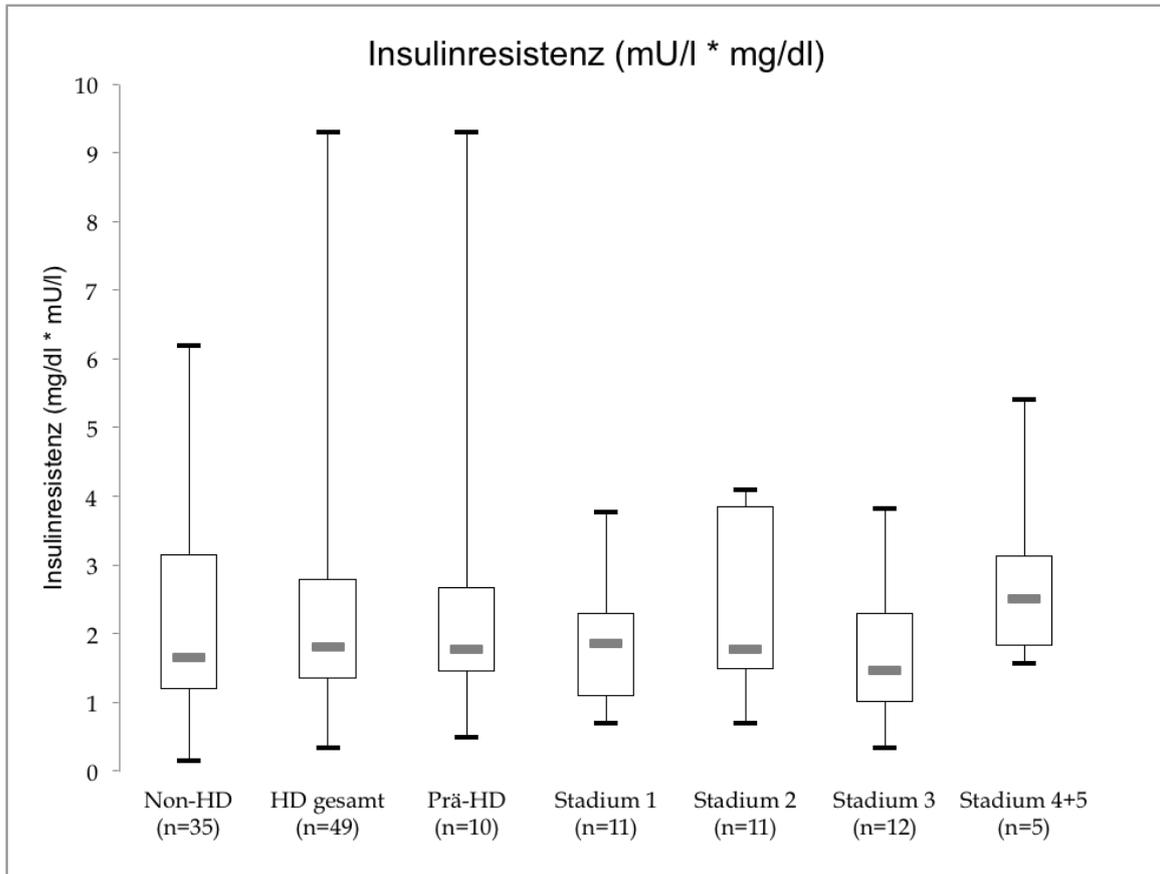
Der Insulinsensitivitätsindex konnte bei insgesamt 33 Kontrollpersonen und 49 Huntington-Patienten berechnet werden ( $7,66 \pm 5,9 \text{ (mg/dl)}^{-1} * \text{ (mU/l)}^{-1}$  versus  $7,15 \pm 5,1 \text{ (mg/dl)}^{-1} * \text{ (mU/l)}^{-1}$ ,  $p=0,722$ ).



**Abbildung 20:** Darstellung des Insulinsensitivitätsindex (ISI) in  $(\text{mg/dl})^{-1} * \text{ (mU/l)}^{-1}$  mittels Boxplot für Non-HD (Kontrollgruppe) versus HD gesamt (Huntington-Patienten inklusive prämanifesten Genträgern (Prä-HD)) und weiterer Aufschlüsselung nach Krankheitsstadien, n: Anzahl der jeweiligen Teilnehmer. Erhoben in der Universitätsklinik Ulm 2009-2011.

### Insulinresistenz:

Insgesamt konnte die Insulinresistenz (geschätzt nach dem HOMA-Index) bei 35 Kontrollpersonen und 49 Huntington-Patienten bestimmt werden ( $2,12 \pm 1,35 \text{ mU/l} * \text{ mg/dl}$  versus  $2,2 \pm 1,52 \text{ mU/l} * \text{ mg/dl}$ ,  $p = 0,871$ ).



**Abbildung 21:** Darstellung der Insulinresistenz mittels Boxplot für Non-HD (Kontrollgruppe) versus HD gesamt (Huntington-Patienten inklusive prämanifesten Genträgern (Prä-HD)) und weiterer Aufschlüsselung nach Krankheitsstadien, n: Anzahl der jeweiligen Teilnehmer. Erhoben in der Universitätsklinik Ulm 2009-2011.

## 4. Diskussion

Ziel dieser Studie war es herauszufinden, inwiefern sich bestimmte Parameter bei Huntington-Patienten von den gesunden Kontrollpersonen unterscheiden. Hauptaugenmerk dieser Arbeit lag auf den Stoffwechselfparametern. In vielen Punkten bestätigten die Resultate die bisherigen Literaturergebnisse, jedoch konnten möglicherweise auch Hinweise auf einen spezifischen metabolischen Endophänotyp bei Huntingtonscher Erkrankung gefunden werden.

Die Studienteilnehmer wurden mittels des Body-Mass-Index in normal-, über- oder untergewichtig eingeteilt. In dieser Studie ist der BMI bei den Huntington-Patienten niedriger als bei der Kontroll-Gruppe ( $24,1 \pm 4,1$  versus  $26,6 \pm 5,4$  kg/m<sup>2</sup>,  $p=0,04$ ), liegt aber im Normbereich. Dies lässt sich mit den bisherigen Literaturergebnissen vereinbaren. Denn bereits in frühen Stadien wurde beobachtet, dass HD-Patienten einen geringeren BMI haben (Djossé et al. 2002; Hamilton et al. 2004), wenngleich es auch nur einen kleinen Unterschied zwischen erkrankt und gesund gibt. Ob diese Beobachtungen allerdings zu verallgemeinern sind, bleibt weiter zu klären. Ein Nachteil des Body-Mass-Index ist jedoch, dass er nur sehr ungenauen Aufschluss über den Ernährungszustand der Patienten bietet (Pirlich et al. 2003). Beispielsweise wären Personen wie Body-BUILDER, die eine hohe Muskelmasse besitzen, eingeteilt nach dem Body-Mass-Index, übergewichtig, denn der BMI kann nicht zwischen Fettgewebe und Muskelmasse unterscheiden.

Um eine Aufschlüsselung der Körperzusammensetzung zu bekommen, wurde bei jedem Teilnehmer eine Bioimpedanzanalyse durchgeführt. Dabei interessierte vor allem das metabolisch aktive Gewebe, die fettfreie Masse, welche aus den Rohdaten der Bioimpedanzanalyse mittels der Genfer Formel berechnet wurde. Im Gegensatz zum BMI gibt es bei der fettfreien Masse zwischen erkrankt und gesund kaum einen Unterschied ( $69,6 \pm 9,2\%$  versus  $66,1 \pm 7,4\%$ ,  $p=0,136$ ) (Süssmuth et al. 2015). Ein Nachteil der Genfer-Formel ist, dass die Körpergröße quadratisch einfließt und somit die Berechnung der fettfreien Masse bei sehr großer oder kleiner Körpergröße ungenau wird. Ebenso ist die Bioimpedanzanalyse (BIA) für Ungenauigkeiten anfällig. Die Messgenauigkeit der BIA ist zum einen abhängig von Größe und Qualität der Elektroden, zum anderen aber auch von Hydratationsstatus, Körpertemperatur und Hautfeuchtigkeit (Al-

Gindan et al. 2014). Gleichfalls soll die Validität der Körperkompartimente bei adipösen Patienten eingeschränkt sein (Voigt, 2009).

Neben dem Body-Mass-Index und der fettfreien Masse wurde auch der MNA-Score bestimmt. Wie erwartet nahm der MNA-Score mit dem Fortschreiten der Erkrankung ab und war bei der Kontrollgruppe höher als bei der HD-Gruppe ( $26,6 \pm 2,1$  versus  $23,1 \pm 3,9$   $p < 0,001$ ) (Süssmuth et al. 2015). Hierbei ist allerdings zu beachten, dass sich der MNA-Score auch aus Faktoren wie Patientenmobilität oder Medikamenteneinnahme zusammensetzt. Dies kann dazu führen, dass der Summenwert bei HD-Patienten in fortgeschrittenen Stadien verfälscht werden kann, denn mit Progression der Erkrankung nimmt die Mobilität ab und die Anzahl der eingenommenen Medikamente zu, sodass diese Teilaspekte möglicherweise zu stark gewichtet werden. Ein weiterer Nachteil des MNA ist auch, dass dieser Test nicht bei allen Kulturen gleich anwendbar ist (Chumlea 2006) und somit möglicherweise schwer zu verallgemeinern ist.

Überdies wurde der Grundumsatz mittels der Harris-Benedict-Formel berechnet, welcher ähnlich zwischen der Kontrollgruppe und der Huntington-Gruppe ( $1558,4 \pm 223,0\text{kcal}$  versus  $1488,7 \pm 250,7\text{kcal}$ ,  $p = 0,405$ ) war. Um den Gesamtenergiebedarf zu bestimmen, wurde der Grundumsatz mit einem angenommenen PAL-Wert von 1,3 multipliziert. Dabei hatte die Kontrollgruppe einen leicht höheren Gesamtenergiebedarf als die Huntington-Gruppe, was sich jedoch als nicht statistisch signifikant herausstellte ( $2026,0 \pm 289,9\text{kcal}$  versus  $1935,3 \pm 325,9\text{kcal}$ ,  $p=0,307$ ). Die Kalorienzufuhr der jeweiligen Teilnehmer wurde mittels Ernährungstagebücher festgehalten. Leider gibt es hier viele Lücken, denn nur 51 Personen (57,3%) haben ein verwertbares Ernährungstagebuch abgegeben, davon waren 58% Huntington-Patienten und 55% gehörten der Kontrollgruppe an. Auch wurden die Ernährungstagebücher häufig zu ungenau oder zu kurz geführt, sodass diese Tagebücher nicht in die Studie mit eingeflossen sind. Eine mögliche Erklärung für ein zu kurz oder zu ungenau geführtes Tagebuch könnte beispielsweise der tägliche Zeitdruck gewesen sein, in dem sich viele Berufstätige befanden.

Bei den Laborwerten interessierte in dieser Arbeit vor allem der Insulinsensitivitätsindex und die Insulinresistenz, sowie Leptin und Ghrelin. Bei den Punkten Insulinsensitivitätsindex ( $7,66 \pm 5,9$   $(\text{mg/dl})^{-1} * (\text{mU/l})^{-1}$  (Non-HD) versus  $7,15 \pm 5,1$   $(\text{mg/dl})^{-1} * (\text{mU/l})^{-1}$  (HD)  $p = 0,722$ ) und der Insulinresistenz ( $2,12$

$\pm 1,35 \text{ mU/l} * \text{ mg/dl}$  (Non-HD) versus  $2,2 \pm 1,52 \text{ mU/l} * \text{ mg/dl}$  (HD),  $p = 0,871$ ) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Non-HD und HD festgestellt werden. Dies steht in einem gewissen Gegensatz zu vorausgehenden Studien, denn es wurden bereits Abnormalitäten in der Glucose-Homöostase insbesondere in der Insulinsensitivität und der frühen Phase der Insulinsekretion beschrieben (Aziz et al. 2010b). Auch gibt es in anderen Studien Hinweise, dass HD-Patienten öfter einen Diabetes mellitus als gesunde Kontrollpersonen (Lalić et al. 2008; Aziz et al. 2010b) entwickeln könnten. Ebenfalls konnte in der Studie von Lalić bei normoglykämien HD-Patienten eine zunehmende Insulinresistenz beobachtet werden (Lalić et al. 2008). Weitere Untersuchungen müssen klären, inwieweit diese Ergebnisse bei zum Teil sehr kleinen Kohorten zu verallgemeinern sind.

Des Weiteren konnte weder bei Leptin ( $18,0 \pm 15,2 \text{ ng/ml}$  (Non-HD) versus  $12,6 \pm 12,5 \text{ ng/ml}$  (HD),  $p = 0,256$ ) noch bei Ghrelin ( $71,38 \pm 94,63 \text{ pg/ml}$  (Non-HD) versus  $52,2 \pm 40,9 \text{ pg/ml}$  (HD),  $p = 0,447$ ), welche eine Schlüsselfunktion bei der Nahrungsaufnahme spielen (Jéquier u. Tappy 1999; Klok et al. 2007), ein Unterschied zwischen HD und Non-HD gefunden werden.

Bei der Evaluation der Prädiktoren der fettfreien Masse stellte sich Leptin als wichtigster prognostischer Faktor heraus. Diejenigen Huntington-Patienten wiesen die niedrigste fettfreie Masse auf, die Leptinwerte über  $3,8 \text{ ng/ml}$  und einen Hüftumfang über  $101,8 \text{ cm}$  hatten. Diese Messungen könnten helfen von Gewichtsverlust gefährdete Patienten zu identifizieren (Süssmuth et al. 2015), gerade dann, wenn keine Bioimpedanzanalyse möglich ist. Eine solche Erkenntnis würde den behandelnden Ärzten ein frühzeitiges Intervenieren ermöglichen, um diesem Prozess möglichst effizient entgegensteuern zu können. Auch wurde untersucht, welcher Zusammenhang zwischen Leptin und der relativen fettfreien Masse bestehen könnte. Hier ergab sich ein negativer Zusammenhang, welcher ähnlich zwischen HD und Non-HD war. Dies erscheint in so fern plausibel, wenn man annimmt, dass ein Rückgang der relativen fettfreien Masse möglicherweise mehr Fettmasse bedeuten, und somit einen höheren Leptinspiegel nach sich ziehen könnte.

Die Auswertungen dieser Studie legen nahe, dass eine Bioimpedanzanalyse oder die Messung von Leptin und dem Hüftumfang von Gewichtsverlust bedrohte Patienten identifizieren könnte. Das beste Screening für Patienten mit drohendem Verlust an fettfreier Masse könnte aus einer akkuraten Bestimmung des

Kaloriensolls und des Ist-Zustandes anhand des Ernährungstagebuches bestehen. Hieraus ist eine konkrete Empfehlung für das Maß der Aktivität pro Woche möglich. Nach dieser Studie müssten die HD-Patienten einen durchschnittlichen PAL-Wert von 1,64 aufweisen, die Kontrollgruppe von 1,49. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Huntington-Gruppe zu einem etwas niedrigeren BMI tendiert als die gesunde Kontrollgruppe. Es gibt jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede im Bereich der fettfreien Masse, Leptin, Ghrelin, dem Insulinsensitivitätsindex und der Insulinresistenz. Diese Beobachtungen lassen die Hypothese zu, dass bei etwas niedrigerem BMI, aber ähnlicher relativer fettfreier Masse zwischen HD und Non-HD, Rückschlüsse auf mögliche Unterschiede in der Fettmasse gezogen werden könnten (Süssmuth et al. 2015). Dies könnte bedeuten, dass HD-Patienten im Allgemeinen möglicherweise eine geringere Fettmasse aufweisen könnten als ihre Kontrollgruppe. Wenn man diese Hypothese weiter verfolgt, wäre zu erwarten, dass es einen Unterschied im Bereich Leptin geben müsste. Es wäre hier anzunehmen, dass das Leptinniveau bei der HD-Gruppe entsprechend ihrer möglicherweise etwas niedrigeren Fettmasse ebenfalls leicht niedriger sein müsste. Jedoch zeigt sich in dieser Arbeit kein signifikanter Unterschied beim Leptinniveau. Aziz konnte in seiner Arbeit zeigen, dass die Konzentration an Leptin mit steigendem BMI und zunehmender Körperfettmasse in der Kontrollgruppe zunimmt, dieser Zusammenhang scheint jedoch nicht auf Huntington-Patienten zuzutreffen (Aziz et al. 2010a), was unsere Beobachtung indirekt bestätigen würde. Dies ist möglicherweise als Indiz dafür zu werten, dass ein Rückgang der Fettmasse ohne entsprechende Angleichung des Leptinspiegels eventuell ein spezifischer Prozess für die Huntingtonsche Erkrankung sein könnte. Bei Tierversuchen mit Mäusen, die das veränderte Gen tragen, konnten Veränderungen im Fettgewebe schon in frühen Stadien nachgewiesen werden (Phan et al. 2009). Die Veränderungen würden nach dieser Studie mit dem Fortschreiten der Erkrankung aggraviert werden. Auch bei Huntington-Patienten konnten Abnormalitäten im Fettgewebismetabolismus festgestellt werden (Aziz et al. 2010b). Dies legt nahe, dass es möglicherweise einen spezifischen metabolischen Endophänotyp bei Huntington geben könnte, welcher sich in einer veränderten Leptinregulation manifestieren könnte. Wie dieser im Detail aussehen könnte, müssen jedoch weitere Studien zeigen.

Stärken dieser Studie sind das standardisierte Vorgehen des Studienablaufes, sowie die Einbeziehung qualifizierten Personals, welches die Studienteilnehmer betreute. Die klinische Beurteilung und neurologische Untersuchung wurde ausschließlich von Ärzten durchgeführt, die sehr erfahren mit der Huntington-Krankheit sind. Eine weitere Stärke ist, dass nicht nur der BMI sondern auch die fettfreie Masse untersucht wurde.

Ausbaufähige Punkte dieser Studie sind die relativ kleine Teilnehmerzahl und die ungleiche Verteilung von Männern und Frauen. Des Weiteren handelt es sich bei dieser Studie um eine Querschnittsstudie, die nur eine Momentaufnahme repräsentiert und nicht die Patienten über einen längeren Zeitraum begleitet. Möglicherweise handelt es sich bei dieser Studienpopulation um eine bereits vorselektierte Gruppe, denn die Huntington-Sprechstunde, aus der die Patienten rekrutiert wurden, erreicht wahrscheinlich nur sozial integrierte Personen. Denn um in diese Spezialsprechstunde nach Ulm kommen zu können, brauchen die Patienten Angehörige oder Freunde, welche die Fahrt organisieren und einen Termin vereinbaren, denn insbesondere in fortgeschrittenen Stadien sind die Patienten dazu oft selbst nicht mehr in der Lage. Vor allem bei dem Unterpunkt Ernährungsanamnese mit dem Führen eines Ernährungstagebuches sind die Patienten auf Hilfe angewiesen. Gerade bei diesem Punkt gab es viele Lücken. Dies führte dazu, dass sich die Studiengröße deutlich verkleinerte. Auf Grund der nicht standardisierten Erfassung der täglichen Aktivität, wurde ein Aktivitätsfaktor (PAL) von 1,3 angenommen. Annäherungsweise passte dies auf viele der Teilnehmer, jedoch nicht auf alle.

### **Ausblick**

In dieser Studie konnte eine Momentaufnahme vieler Parameter der Teilnehmer gewonnen werden. Für die Zukunft wäre es interessant, eine longitudinale Studie durchzuführen, um die fettfreie Masse im Verlauf zu untersuchen. Hier könnte man die Patienten danach einteilen, ob in letzter Zeit ein Gewichtsverlust vorlag oder ob die Patienten hochkalorische Nahrung zu sich nahmen und somit noch genauer und standardisiert eruieren, wie viel sich der Patient täglich bewegt. Des Weiteren sollte neben einem Ernährungstagebuch auch ein Aktivitätstagebuch geführt werden, um den PAL exakt bestimmen zu können. Möglicherweise könnte hier auch ein entsprechender Sensor zum Einsatz kommen wie dies beispielsweise bei

Morbus Parkinson in der Entwicklung ist (Maetzler et al. 2013). Auch könnte die Hypothese, dass Huntington-Patienten eine möglicherweise niedrigere Fettmasse aufweisen, mittels Magnetresonanz-Bildgebung genauer betrachtet werden (Berglund et al. 2010).

Eine weitere und interessante Frage wäre, ob alleinstehende Patienten ohne sozialen Rückhalt mehr zu Gewichtsverlust tendieren als Patienten in sozial gut integrierten Verhältnissen. Rund ein Drittel der Huntington-Patienten und der Kontrollpersonen sind alleinstehend (geschieden, verwitwet oder ledig). Ob sie jedoch weitere Zuwendung von Kindern oder Nachbarn bekamen, wurde nicht erfasst. Dies wäre sicherlich auch ein wichtiger Aspekt, um eine mögliche Vorselektion zu erkennen.

Ebenso wäre ein interessanter Punkt die Untersuchung zum Lifestyle der Patienten. Eine australisch-neuseeländische Studie (Trembath et al. 2010) hat mögliche Einflussfaktoren auf den Krankheitsbeginn untersucht und dabei festgestellt, dass ein passiver Lebensstil zu einem früheren Krankheitsbeginn führen kann. Dies ist ein möglicher Hinweis dafür, dass nicht nur die CAG-Repeat-Anzahl sondern auch Umweltfaktoren den Zeitpunkt des Krankheitsausbruchs mitbeeinflussen. Interessant wäre, ob ein passiver Lebensstil auch in Zusammenhang mit Gewichtsverlust und damit mit einem progressiveren Krankheitsverlauf in Verbindung gebracht werden könnte. In festgelegten Zeiträumen sollte eine genaue Erfassung der fettfreien Masse mittels Bioimpedanzanalyse erfolgen. Ist dies nicht möglich, sollte Leptin und der Hüftumfang gemessen werden. Hier könnte man mögliche Veränderungen wie eine Abnahme der fettfreien Masse früh erkennen und diesem Prozess möglichst gezielt entgegensteuern.

## 5. Zusammenfassung

Die Huntington Krankheit ist eine autosomal-dominant vererbare neurodegenerative Erkrankung, die mit ungewolltem Gewichtsverlust einhergehen kann. Die Ursachen, warum manche Patienten an Gewicht verlieren, sind bis heute nicht abschließend geklärt. Das Ziel dieser Studie war es, Risikofaktoren zu identifizieren, die mit einem Verlust an fettfreier Masse einhergehen können, damit diesem Prozess frühzeitig entgegengesteuert werden kann. Hauptaugenmerk lag hierbei auf den Stoffwechselfparametern.

In dieser Studie wurden 53 Huntington-Patienten (HD-Patienten) unterschiedlicher Stadien mit prämanifesten Genträgern (13 im Stadium eins, jeweils zwölf im Stadium zwei und drei, sechs im Stadium vier und fünf sowie zehn prämanifeste Genträger) und 36 Kontrollpersonen (Non-HD) eingeschlossen. Es wurden hierzu unter anderem der Body-Mass-Index (BMI), Hüft- und Bauchumfang, das Mini Nutritional Assessment, die fettfreie Masse mittels Bioimpedanzanalyse und der Grundumsatz bestimmt. Darüber hinaus wurde die Kalorienzufuhr mit Hilfe eines Ernährungstagebuches festgehalten. Bei den Laborwerten wurden als Schlüsselregulatoren bei der Steuerung des Essverhaltens und der Energiehomöostase Leptin, Ghrelin und Insulin bestimmt.

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigten die bisherigen Erkenntnisse in vielen Bereichen, beispielsweise war der BMI bei den teilnehmenden HD-Patienten geringer im Vergleich mit der Kontrollgruppe ( $24,1 \pm 4,1 \text{ kg/m}^2$  versus  $26,6 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$   $p = 0,04$ ). Eine Messung der fettfreien Masse als Maß für das metabolisch aktive Gewebe zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen HD-Patienten und Non-HD. Ebenso gab es bei Grundumsatz, Leptin, Ghrelin, der Insulinresistenz und –sensitivität keine signifikanten Unterschiede. Bei der Frage nach den Prädiktoren der fettfreien Masse zeigte sich Leptin als wichtigster Parameter.

Im Bereich BMI ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen HD-Patienten und der Kontrollgruppe. Die fettfreie Masse der beiden Gruppen war jedoch ähnlich, was auf Unterschiede im Bereich der Fettmasse hindeuten könnte. Bei unterschiedlichen Fettmassen würde man unterschiedliche Leptinniveaus erwarten, was aber nicht verifiziert werden konnte. Dies könnte möglicherweise

ein Indiz für einen huntingtonspezifischen Endophänotyp sein. In wie fern diese Beobachtungen zu verallgemeinern sind, müssten weitere Studien klären.

Um von Gewichtsverlust gefährdete HD-Patienten zu identifizieren, empfiehlt es sich, die fettfreie Masse möglichst engmaschig mittels Bioimpedanzanalyse zu überwachen, darüber hinaus sollten Leptin und der Hüftumfang gemessen werden. Zusätzlich wäre es empfehlenswert, die tägliche Energieaufnahme mittels eines Ernährungstagebuches zu bestimmen. Aus dem Quotienten der Energieaufnahme und des berechneten Grundumsatzes ließe sich dann eine Empfehlung für die tägliche physikalische Aktivität ableiten, welche für einen ausgeglichenen Energiehaushalt nötig wäre.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Ahmad QI, Ahmad CB, Ahmad SM: Childhood Obesity. *Indian J Endocrinol Metab* 14: 19-25 (2010)
2. Al-Gindan YY, Hankey CR, Leslie W, Govan L, Lean MEJ: Predicting muscle mass from anthropometry using magnetic resonance imaging as reference: a systematic review. *Nutr Rev* 72: 113-126 (2014)
3. Al-Jader LN, Harper PS, Krawczak M, Palmer SR: The Frequency of Inherited Disorders Database: Prevalence of Huntington's Disease. *Community Genet* 4: 148-157 (2001)
4. Andrew SE, Goldberg YP, Kremer B, Telenius H, Theilmann J, Adam S, Starr E, Squitieri F, Lin B, Kalchmann MA, Graham RK, Hayden MR: The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. *Nat Genet* 4: 398-403 (1993)
5. Aziz NA, Pijl H, Frölich M, van der Graaf AWM, Roelfsema F, Roos RAC.: Leptin secretion rate increases with higher CAG repeat number in Huntington's disease patients. *Clin Endocrinol* 73: 206-211 (2010a)
6. Aziz NA, Pijl H, Frölich M, Snel M, Streefland TCM., Roelfsema F, Roos RAC.: Systemic energy homeostasis in Huntington's disease patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*: 1233-1237 (2010b)
7. Aziz NA, van der Burg JMM, Landwehrmeyer GB, Brundin P, Stijnen T, EHDI Study Group, Roos RAC: Weight loss in Huntington disease increases with higher CAG repeat number. *Neurology* 71: 1506-1513 (2008)
8. Bauer JM, Kaiser MJ, Anthony P, Guigoz Y, Sieber CC: The Mini Nutritional Assessment® – It's History, Today's Practice, and Future Perspectives. *Nutr Clin Pract* 23: 388-396 (2008)

9. Beal MF: Mitochondria Take Center Stage in Aging and Neurodegeneration. *Ann Neurol* 35: 819-822 (2005)
10. Becher MW, Kotzuk JA, Sharp AH, Davies SW, Bates GP, Price DL, Ross CA: Intranuclear Neuronal Inclusions in Huntington's Disease and Dentatorubral and Pallidoluysian Atrophy: Correlation between the Density of Inclusions and IT15 CAG Triplet Repeat Length. *Neurobiol Dis* 4: 387 - 397 (1998)
11. Berglund J, Johansson L, Ahlström H, Kullberg J: Three-point Dixon method enables whole-body water and fat imaging of obese subjects. *Magnetic Resonance in Medicine* 63: 1659-1668 (2010)
12. Buruma OJS, van der Kamp W, Barendswaard EC, Roos RAC, Kromhout D, van der Velde EA: Which factors influence age at onset and rate of progression in Huntington's disease? *J Neurol Sci* 80: 299 - 306 (1987)
13. Chiang M-C, Chen C-M, Lee M-R, Chen H-W, Chen H-M, Wu Y-S, Hung C-H, Kang J-J, Chang C-P, Chang C, Wu Y-R, Tsai Y-S, Chern Y: Modulation of energy deficiency in Huntington's disease via activation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Hum Mol Genet* 19: 4043-4058 (2010)
14. Chumlea WC: Is the MNA valid in different populations and across practice settings? *J Nutr Health Aging* 10: 524-533 (2006)
15. Dalamaga M, Chou SH, Shields K, Papageorgiou P, Polyzos SA, Mantzoros CS: Leptin at the Intersection of Neuroendocrinology and Metabolism: Current Evidence and Therapeutic Perspectives. *Cell Metabolism* 18: 29-42 (2013)
16. Djoussé L, Knowlton B, Cupples LA, Marder K, Shoulson I, Myers RH: Weight loss in early stage of Huntington's disease. *Neurology* 59: 1325-1330 (2002)

17. Durbach N, Hayden MR: George Huntington: the man behind the eponym. *J Med Genet* 30: 406-409 (1993)
18. Duyao M, Ambrose C, Myers R, Novelletto A, Persichetti F, Frontali M, Folstein S, Ross C, Franz M, Abbott M, Gray J, Conneally P, Young A, Penney J, Hollingsworth Z, Shoulson I, Lazzarini A, Falek A, Koroshetz W, Sax D, Bird E, Vonsattel J, Bonilla E, Alvir J, Conde JB, Cha J-H, Dure L, Gomez F, Ramos M, Sanchez-Ramos J, Snodgrass S, de Young M, Wexler N, Moscovitz C, Penschaszadeh G, MacFarlane H, Anderson M, Jenkins B, Srinidhi J, Barnes G, Gusella J, MacDonald M: Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nat Genet* 4: 387-392 (1993)
19. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, Sanna V, Jebb SA, Perna F, Fontana S, Lechler RI, DePaoli AM, O'Rahilly S: Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine / metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 110: 1093 – 1103 (2002)
20. Farrer LA, Meaney FJ: An Anthropometric Assessment of Huntington's Disease Patients and Families. *Am J Phys Anthropol* 67: 185-194 (1985)
21. Farrer LA: Suicide and Attempted Suicide in Huntington Disease: Implications for Preclinical Testing of Persons at Risk. *Am J Med Genet* 24: 305-311 (1986)
22. Gordon AM, Quinn L, Reilmann R, Marder K: Coordination of Prehensile Forces during Precision Grip in Huntington's Disease. *Exp Neurol* 163: 136-148 (2000)
23. Guigoz Y: The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature – What does it tell us? *J Nutr Health Aging* 10: 466-487 (2006)

24. Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM, Naylor SL, Anderson MA, Tanzi RE, Watkins PC, Ottina K, Wallace MR, Sakaguchi AY, Young AB, Shoulson I, Bonilla E, Martin JB: A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nat* 306: 234-238 (1983)
25. Halliday GM, McRitchie DA, MacDonald V, Double KL, Trent RJ, McCusker E: Regional Specificity of Brain Atrophy in Huntington's Disease: *Exp Neurol* 154: 663-672 (1998)
26. Hamilton JM, Wolfson T, Peavy GM, Jacobson MW, Corey-Bloom J: Rate and correlates of weight change in Huntington's disease. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 75: 209-212 (2004)
27. Harper PS: The epidemiology of Huntington's Disease. *Human Genet* 89: 365-376 (1992)
28. Harris JA, Benedict FG: A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 4: 370-373 (1918)
29. Haufe S, Engeli S, Budziarek P, Utz W, Schulz-Menger J, Hermsdorf M, Wiesner S, Otto C, Haas V, de Greiff A, Luft FC, Boschmann M, Jordan J: Cardiorespiratory Fitness and Insulin Sensitivity in Overweight or Obese Subjects May Be Linked Through Intrahepatic Lipid Content. *Diabetes* 59: 1640-1647 (2010)
30. Hult S, Soyulu R, Björklund T, Belgardt BF, Mauer J, Brüning JC, Kirik D, Petersén A.: Mutant Huntingtin Causes Metabolic Imbalance by Disruption of Hypothalamic Neurocircuits. *Cell Metab* 13: 428-439 (2011)
31. Huntington Study Group: Unified Huntington's Disease Rating Scale: Reliability and Consistency. *Mov Disord* 11: 136-142 (1996)
32. Jéquier E, Tappy L: Regulation of body weight in humans. *Physiological reviews J Am Geriatr Soc* 79: 451-480 (1999)

33. Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML: The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev* 8: 21-34 (2007)
34. Laborlexikon aus <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/h/HOMA-Index.htm>, abgerufen am 06.12.2013
35. Lalić NM, Marić J, Svetel M, Jotić A, Stefanova E, Lalić K, Dragašević N, Miličić T, Lukić L, Kostić VS: Glucose Homeostasis in Huntington Disease. Abnormalities in Insulin Sensitivity and Early-Phase Insulin Secretion. *Arch Neurol* 65: 476-480 (2008)
36. Lanska DJ: George Huntington (1850 - 1916) and Hereditary Chorea. *J Hist Neurosci* 9: 76-89 (2000)
37. Li S-H, Schilling G, Young WS, Li X, Margolis RL, Stine OC, Wagster MV, Abbott MH, Franz ML, Ranen NG, Folstein SE, Hedreen JC, Ross CA: Huntington's disease gene (IT 15) is widely expressed in human and rat tissues. *Neuron* 11: 985-993 (1993)
38. Maetzler W, Domingos J, Srulijes K, Ferreira JJ, Bloem BR: Quantitative Wearable Sensors for Objective Assessment of Parkinson's disease: *Mov Disord* 28: 1628-1637 (2013)
39. Marder K, Zhao H, Eberly S, Tanner CM, Oakes D, Shoulson I, Huntington Study Group: Dietary intake in adults at risk for Huntington's disease, Analysis of PHAROS research participants. *Neurology* 73: 385-392 (2009)
40. Matsuda M, De Fronzo RA: Insulin Sensitivity Indices Obtained from Oral Glucose Tolerance Testing: Comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 22: 1462-1470 (1999)
41. Mochel F, Charles P, Seguin F, Barritault J, Coussieu C, Perin L, Le Bouc Y, Gervais C, Carcelain G, Vassault A, Feingold J, Rabier D, Durr A: Early

- energy deficit in Huntington Disease: Identification of a plasma biomarker traceable during disease progression. *PLoS one* 2 e647: 1-8 (2007)
42. Moscovich M, Munhoz RP, Becker N, Barbosa ER, Espay AJ, Weiser R, Teive HAG: Américo Negrette and Huntington's disease, *Arq Neuropsiquiatr* 69: 711-713 (2011)
43. Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E: *Humangenetik*. 7. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, S. 277 - 278 (2006)
44. Myers RH: Huntington's Disease Genetics. *NeuroRx* 1: 255-262 (2004)
45. Myers RH, Sax DS, Koroshetz WJ, Mastromauro C, Cupples LA, Kiely DK, Pettengill FK, Bird ED: Factors associated with slow progression in Huntington's disease. *Arch Neurol* 48: 800-804 (1991)
46. Palo J, Somer H, Ikonen E, Karila L, Perlttonen L: Low prevalence of Huntington's disease in Finland. *Lancet* 330: 805-806 (1987)
47. Paulsen JS, The Huntington Study Group, Hoth KF, Nehl C, Stierman L: Critical Periods of Suicide Risk in Huntington's Disease. *Am J Psychiatry* 162: 725-731 (2005)
48. Penney JBJr, Vonsattel JP, MacDonald ME, Gusella JF, Myers RH: CAG repeat number governs the development rate of pathology in Huntington's disease. *Ann Neurol* 41: 689-692 (1997)
49. Phan J, Hickey MA, Zhang P, Chesselet M-F, Reue K: Adipose tissue dysfunction tracks disease progression in two Huntington's disease mouse models. *Hum Mol Genet* 18: 1006-1016 (2009)
50. Pirlich M, Schwenk A, Müller MJ, Ockenga J, Schmidt S, Schultz T, Schütz T, Selberg O, Volkert D: DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung: Ernährungsstatus. *Aktuel Ernährungsmed* 28: 510-525 (2003)

51. Pratlley RE, Salbe AD, Ravussin E, Caviness JN: Higher Sedentary Energy Expenditure in Patients with Huntington`s Disease. *Ann Neurol* 47: 64-70 (2000)
52. Ross CA, Thompson LM: Transcription meets metabolism in neurodegeneration. *Nat Med* 12: 1239-1241 (2006)
53. Roos RAC: Huntington`s disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis* 5: 1-8 (2010)
54. Ross CA, Tabrizi SJ: Huntington`s disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol* 10: 83-98 (2011)
55. Rubinsztein DC, Leggo J, Coles R, Almqvist E, Biancalana V, Cassiman J-J, Chotai K, Connarty M, Craufurd D, Curtis A, Curtis D, Davidson MJ, Differ A-M, Dode C, Dodge A, Frontali M, Ranen NG, Stine OC; Sherr M, Abbott MH, Franz ML, Graham CA, Harper PS, Hedreen JC, Jackson A, Kaplan JC, Losekoot M, MacMillan JC, Morrison P, Trottier Y, Novelletto A, Simpson SA, Theilmann J, Whittaker JL, Folstein SE, Ross CA, Hayden MR: Phenotypic Characterization of Individuals with 30 – 40 CAG Repeats in the Huntington Disease (HD) Gene Reveals HD Cases with 36 Repeats and Apparently Normal Elderly Individuals with 36 – 39 Repeats. *Am J Hum Genet* 59: 16-22 (1996)
56. Saugstad L, Odegård O: Huntington`s chorea in Norway. *Psychol Med* 16: 39-48 (1986)
57. Shoulson I, Fahn S: Huntington disease: clinical care and evaluation. *Neurology* 29: 1-3 (1979)
58. Sonesson C, Fontes M, Zhou Y, Denisov V, Paulsen JS, Kirik D, Petersen A: Early changes in the hypothalamic region in prodromal Huntington disease revealed by MRI analysis. *Neurobiol Dis*: 40: 531-543 (2010)

59. Squitieri F, Gellera C, Cannella M, Mariotti C, Cislighi G, Rubinsztein DC, Almqvist EW, Turner D, Bachoud-Lévi A-C, Simpson SA, Delatycki M, Maglione V, Hayden MR, Donato SD: Homozygosity for CAG mutation in Huntington disease is associated with a more severe clinical course. *Brain* 126: 946-955 (2003)
60. Süssmuth SD, Müller VM, Geitner C, Landwehrmeyer GB, Iff S, Gemperli A, Orth M: Fat-free mass and its predictors in Huntington's disease. *J Neurol* 262: 1533-1540 (2015)
61. The Huntington's Disease Collaborative Research Group: A Novel Gene Containing a Trinucleotide Repeat That Is Expanded and Unstable on Huntington's Disease Chromosomes: *Cell* 72: 971-983 (1993)
62. Therneau TM, Atkinson EJ: An introduction to recursive partitioning using the rpart routine. Technical Report 61, Section of Biostatistics Mayo Clinic, Rochester (1997)
63. Trembath MK, Horton ZA, Tippett L, Hogg V, Collins VR, Churchyard A, Velakoulis D, Roxburgh R, Delatycki MB: A Retrospective Study of the Impact of Lifestyle on Age at Onset of Huntington Disease. *Mov Disord* 25: 1444-1450 (2010)
64. Trepel M: Neuroanatomie. Struktur und Funktion. 4. Auflage, Urban und Fischer Verlag, München, S. 224-227 (2008)
65. Tsuang D, Almqvist EW, Lipe H, Strgar RNF, DiGiacomo L, Hoff D, Eugenio C, Hayden MR, Bird TD: Familial Aggregation of Psychotic Symptoms in Huntington's Disease. *Am J Psychiatry* 157: 1955-1959 (2000)
66. Valentin S: Molekulargenetische Untersuchungen zum genetischen Hintergrund bei Morbus Huntington. Medizinische Dissertation, Ruhr-Universität Bochum (2004)

67. Van der Burg JM, Bjorkqvist M, Brundin P: Beyond the brain: widespread pathology in Huntington's disease. *Lancet Neurol* 8: 765-774 (2009)
68. Voigt K: Die Unterschiede der Körperzusammensetzung bei Übergewicht in Abhängigkeit verschiedener Einflussfaktoren: Erfassung von Phasenwinkel, Resistance und Reactance sowie fettfreier Masse, Körperwasser und Fettmasse mittels Bioimpedanzanalyse bei Patienten mit BMI > 27. Medizinische Dissertation, Universität Charité Berlin (2009)
69. Walker FO: Huntington's disease. *Lancet* 369: 218-228 (2007)
70. WHO-Report: Human energy requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation (2001)
71. Williams KW, Elmquist JK: From neuroanatomy to behaviour: central integration of peripheral signals regulating feeding behaviour. *Natur Neurosci* 15: 1350-1355 (2012)

Teile der Dissertation wurden in folgender Fachzeitschrift veröffentlicht:

Süssmuth SD, Müller VM, Geitner C, Landwehrmeyer GB, Iff S, Gemperli A, Orth M: Fat-free mass and its predictors in Huntington's disease. *J Neurol* 262: 1533-1540 (2015)

## 7. Anhang

### Anhang 1: Material

<i>Geräte:</i>	<i>Bezugsquelle / Hersteller</i>
Körperwaage	Seca, Hamburg
Stadiometer	Handelsübliches Stadiometer
Maßband	Handelsübliches Maßband, Länge 2 m
Bioimpedanzanalysegerät	BioScan 916V3, Maltron International LTD, Rayleigh, Essex, United Kingdom. Vertrieb: Juwell medical, Gauting
Blutgasanalysegerät RAPIDPoint® 405	Siemens, Berlin
Pipetten	Eppendorf, Hamburg
Pipettenspitzen	Eppendorf, Hamburg
Mikrozentrifugenröhrchen 1,5 ml	VWR International, Bruchsal
Zentrifugengefäß 5 ml	VWR International, Bruchsal
Gefrier- bzw. Kühlschrank	Liebherr, Ochsenhausen
<i>Zentrifugen:</i>	
Primo R Biofuge	Heraeus, Hanau

Labofuge 200

Heraeus, Hanau

Sonstige Verbrauchsmaterialien:

---

Urinteststreifen Combur 10 Test® M cobas® Roche Deutschland Holding GmbH,  
Grenzach-Wyhlen

Stabilisator für Ghrelin Sigma-Aldrich, Steinheim am Albuch

Nadeln zur Blutabnahme:

---

Für die erste Blutabnahme:

BD Vacutainer ® BD, Belliver Industrial Estate,  
Plymouth, United Kingdom

Für die zweite und dritte Blutabnahme:

Safety-Multifly®-Set Sarstedt Aktiengesellschaft & Co.,  
Nümbrecht

*Monovetten:*

---

EDTA-Monovette Sarstedt Aktiengesellschaft & Co.,  
Nümbrecht, Deutschland

Serum-Monovette Sarstedt Aktiengesellschaft & Co.,  
Nümbrecht, Deutschland

Lithium-Heparin-Monovette Sarstedt Aktiengesellschaft & Co.,  
Nümbrecht, Deutschland

Natrium-Fluorid-Monovette Sarstedt Aktiengesellschaft & Co.,  
Nümbrecht

Blutgasröhrchen Sarstedt Aktiengesellschaft & Co.,  
Nümbrecht

Oraler Glucosetoleranztest:

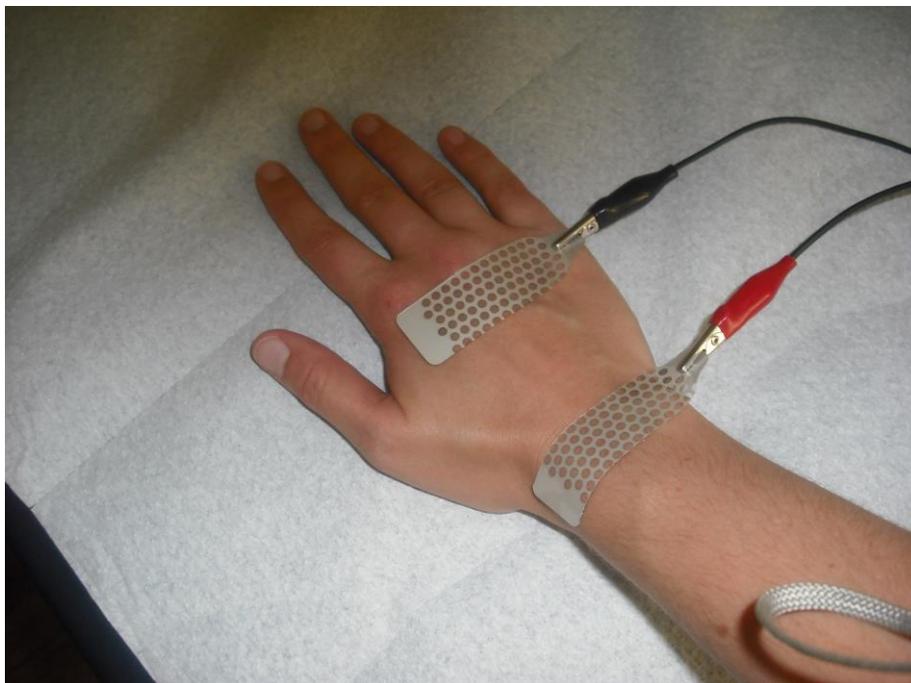
---

Accu-Chek Dextro® O.G.T. (75g Glucose) Roche Diagnostics GmbH, Mannheim

## Anhang 2: Bioimpedanzanalyse



**Abbildung 22:** Das verwendete Bioimpedanzanalysegerät mit Elektroden.



**Abbildung 23:** Aufkleben der Elektroden an der Hand.



**Abbildung 24:** Aufkleben der Elektroden am Fuß.



**Abbildung 25:** Durchführung der Bioimpedanzanalyse.

## Anhang 3: Laborergebnisse

**Tabelle 9:** Darstellung verschiedener Parameter für Non-HD (Kontrollgruppe) und HD gesamt (Huntington-Patienten) inklusive prämanifesten Genträgern, mit Mittelwert und Standardabweichung in Klammern. Unterhalb dieser Werte steht die Spannweite (Minimum und Maximum) In der vierten Spalte ist der Referenzbereich der klinischen Chemie der Universität Ulm angegeben, n (Probenanzahl), HDL (High density lipoprotein), LDL (Low density lipoprotein), TSH (Thyreoida stimulierendes Hormon). Erhoben in der Universitätsklinik Ulm 2009-2011.

	Non-HD	HD gesamt	Referenzbereich
<b>Magnesium (mmol/l)</b>	0,86 ( $\pm$ 0,06) (n=36) 0,76-1	0,83 ( $\pm$ 0,08) (n=53) 0,62-1,03	0,74 - 0,99 mmol/l
<b>Phosphat anorganisch (mmol/l)</b>	1,03 ( $\pm$ 0,15) (n=36) 0,63-1,32	0,96 ( $\pm$ 0,15) (n=52) 0,56-1,22	0,84 - 1,45 mmol/l
<b>Harnstoff (mmol/l)</b>	4,76 ( $\pm$ 1,24) (n=36) 2,6-7,5	4,7 ( $\pm$ 1,21) (n=53) 2,8-8,4	2,8 - 7,2 mmol/l
<b>Kreatinin (<math>\mu</math>mol/l)</b>	75,86 ( $\pm$ 14,68) (n=36) 48-114	75,02 ( $\pm$ 14,89) (n=53) 49-113	58 - 96 $\mu$ mol/l
<b>Harnsäure (<math>\mu</math>mol/l)</b>	284,86 ( $\pm$ 74,63) (n=35) 147-468	264,06 ( $\pm$ 76,5) (n=53) 86-445	137 - 363 $\mu$ mol/l
<b>Kreatinkinase (U/l)</b>	112,17 ( $\pm$ 64,19) (n=36) 44-400	111,47 ( $\pm$ 66,78) (n=53) 21-378	< 155 U/l
<b>Albumin (g/l)</b>	43,78 ( $\pm$ 3,59) (n=36) 36 - 51	42,64 ( $\pm$ 4,47) (n=53) 27- 52	35 - 53 g/l
<b>Präalbumin (mg/l)</b>	292,89 ( $\pm$ 60,77) (n=35) 220 - 449	281,5 ( $\pm$ 61,23) (n=51) 94 - 465	250 - 450 mg/l
<b>Vitamin A (<math>\mu</math>mol/l)</b>	1,92 ( $\pm$ 0,49) (n=35) 0,87 - 3,1	1,84 ( $\pm$ 0,44) (n=44) 0,93 - 2,96	1,05 - 2,8 $\mu$ mol/l
<b>Vitamin E (<math>\mu</math>mol/l)</b>	30,61 ( $\pm$ 9,57) (n=35) 11,4 - 60	31,66 ( $\pm$ 7,89) (n=52) 18,5 - 51,3	12,0 – 42,0 $\mu$ mol/l
<b>Protein (g/l)</b>	73,4 ( $\pm$ 4,09) (n=35) 67 - 87	73,08 ( $\pm$ 5,14) (n=52) 62 - 85	66 - 83 g/l
<b>Vitamin B12 (pmol/l)</b>	300,14 ( $\pm$ 96,66) (n=36) 151 - 533	337,05 ( $\pm$ 138,43) (n=40) 150 - 728	141 - 489 pmol/l
<b>Folsäure (nmol/l)</b>	19,24 ( $\pm$ 6,2) (n=35) 11 - 36,7	18,44 ( $\pm$ 7,81) (n=39) 4,7 - 42	7,0 - 39,7 nmol/l
<b>Cholesterin (mmol/l)</b>	5,67 ( $\pm$ 1,12) (n=35) 3,7-8,5	5,41 ( $\pm$ 0,98) (n=43) 3,4-7,3	<5,2 mmol/l
<b>Triglyceride (mmol/l)</b>	1,27 ( $\pm$ 1,05) (n=35) 0,3-6,9	1,1 ( $\pm$ 0,82) (n=53) 0,3-4,3	< 2,3 mmol/l
<b>HDL (mmol/l)</b>	1,6 ( $\pm$ 0,44) (n=35) 0,9-2,9	1,62 ( $\pm$ 0,49) (n=53) 0,3-2,6	> 1,2 mmol/l
<b>LDL (mmol/l)</b>	3,52 ( $\pm$ 1,04) (n=35) 1,8-6,2	3,29 ( $\pm$ 0,98) (n=53) 1,7-5,3	< 4,1 mmol/l
<b>TSH (mIU/l)</b>	1,96 ( $\pm$ 1,29) (n=36) 0,068-6,6	1,66 ( $\pm$ 1,02) (n=52) 0,264-5,8	0,44 – 3,77mIU/l
<b>Homocystein (<math>\mu</math>mol/l)</b>	11,66 ( $\pm$ 5,82) (n=32) 4,5-37,1	12,25 ( $\pm$ 5,18) (n=40) 4,5 – 30,6	5,0 – 12,0 $\mu$ mol/l

**Tabelle 10:** Darstellung verschiedener Parameter für Non-HD (Kontrollgruppe) und HD gesamt (Huntington-Patienten) inklusive prämanifesten Genträgern mit Mittelwert und Standardabweichung in Klammern. Unterhalb dieser Werte steht die Spannweite (Minimum und Maximum) In der vierten Spalte ist der Referenzbereich der klinischen Chemie der Universität Ulm angegeben, n (Probenanzahl), HbA1c (Glykohämoglobin), m (männlich), w (weiblich). Erhoben in der Universitätsklinik Ulm 2009-2011.

	Non-HD	HD gesamt	Referenzbereich
<b>Vitamin B1 (nmol/l)</b>	168,28 ( $\pm 35,33$ ) (n=36) 105-255	168,46 ( $\pm 37,75$ ) (n=50) 86 – 239	66 - 200 nmol/l
<b>Vitamin B6 (nmol/l)</b>	109,53 ( $\pm 82,63$ ) (n=34) 38-493	80,63 ( $\pm 43,21$ ) (n=40) 36 – 279	35 - 110 nmol/l
<b>HbA1c (%)</b>	5,53 ( $\pm 0,39$ ) (n=36) 4,7-6,9	5,49 ( $\pm 0,3$ ) (n=53) 4,9 – 6,2	4,0 - 6,0 %
<b>Leptin (ng/ml)</b>	17,95 ( $\pm 15,17$ ) (n=35) 2-67,7	12,59 ( $\pm 12,46$ ) (n=43) 0,9-66,0	m: 2,05-5,63 ng/ml; w: 3,63- 11,09 ng/ml
<b>Ghrelin 0h (pg/ml)</b>	71,38 ( $\pm 94,63$ ) (n=35) 2,5-551,1	52,17( $\pm 40,85$ ) (n=50) 8,3-176,3	-
<b>Ghrelin 1h (pg/ml)</b>	35,89 ( $\pm 82,52$ ) (n=34) 1,5-488,2	21,31 ( $\pm 19,74$ ) (n=47) 0,5-93,9	-
<b>Ghrelin 2h (pg/ml)</b>	55,94 ( $\pm 89,59$ ) (n=32) 9,9-506,1	30,88 ( $\pm 25,8$ ) (n=49) 3-117,4	-

**Tabelle 11:** Darstellung verschiedener Parameter des Oralen Glucosetoleranztests für Non-HD (Kontrollgruppe) und HD gesamt (Huntington-Patienten inklusive prämanifesten Genträgern) mit Mittelwert und Standardabweichung in Klammern. Unterhalb dieser Werte steht die Spannweite (Minimum und Maximum) In der vierten Spalte ist der Referenzbereich der klinischen Chemie der Universität Ulm angegeben, n (Probenanzahl). Erhoben in der Universitätsklinik Ulm 2009-2011.

	Non-HD	HD gesamt	Referenzbereich
<b>Glucose 0 min. (mg/dl)</b>	94,9 ( $\pm$ 11,7) (n=36) (71 - 128)	96,1 ( $\pm$ 17,9) (n=49) (81 - 192)	74 - 109 mg/dl
<b>C-Peptid 0 min. (<math>\mu</math>g/l)</b>	2,2 ( $\pm$ 0,8) (n=35) (1,1 - 4,7)	2,2 ( $\pm$ 0,7) (n=49) (1 - 3,8)	0,5 - 3,0 $\mu$ g/l
<b>Insulin 0 min. (mU/l)</b>	8,7 ( $\pm$ 4,9) (n=34) (0,8 - 20,9)	9,1 ( $\pm$ 5,4) (n=52) (1,5 - 35,2)	2,6 – 24,9 mU/l
<b>Glucose 60 min. (mg/dl)</b>	136,9 ( $\pm$ 50,9) (n=34) (52 - 246)	137,1 ( $\pm$ 38,8) (n=50) (58 - 226)	-
<b>C-Peptid 60 min. (<math>\mu</math>g/l)</b>	13,8 ( $\pm$ 22,6) (n=34) (3,3 - 139,1)	14,2 ( $\pm$ 25,4) (n=48) (4,7 - 184)	-
<b>Insulin 60 min. (mU/l)</b>	88,7 ( $\pm$ 74,4) (n=34) (11,3 - 367,5)	97,0 ( $\pm$ 74,4) (n=48) (17,2 - 339,7)	-
<b>Glucose 120 min. (mg/dl)</b>	106,4 ( $\pm$ 31,7) (n=33) (38 - 203)	102,5 ( $\pm$ 30,2) (n=50) (53 - 213)	-
<b>C-Peptid 120 min. (<math>\mu</math>g/l)</b>	8,3 ( $\pm$ 3,9) (n=33) (2,3 – 18,7)	10,7 ( $\pm$ 18,5) (n=48) (3 - 133,5)	-
<b>Insulin 120 min. (mU/l)</b>	52,5 ( $\pm$ 42,8) (n=33) (4,9 – 212,4)	48,4 ( $\pm$ 46,8) (n=48) (4,1 - 217,8)	-

**Tabelle 12:** Darstellung der Parameter des kleinen Blutbildes für Non-HD (Kontrollgruppe) und HD gesamt (Huntington-Patienten inklusive prämanifesten Genträgern) mit Mittelwert und Standardabweichung in Klammern. Unterhalb dieser Werte steht die Spannweite (Minimum und Maximum), verglichen mit den jeweiligen Referenzbereichen der klinischen Chemie der Universität Ulm, n (Probenanzahl), MCV (mittleres korpuskuläres Volumen), MCH (mittleres korpuskuläres Hämoglobin), MCHC (mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration), MTV (mittleres Thrombozytenvolumen). Erhoben in der Universitätsklinik Ulm 2009-2011.

	Non-HD (n=36)	HD gesamt (n=53)	Referenzbereich
<b>Leukozyten (Giga/l)</b>	6,05 ( $\pm 1,57$ ) 4,1 – 11,4	6,9 ( $\pm 2,42$ ) 3,2 – 15,7	4,4 – 11,3 Giga/l
<b>Erythrozyten (Tera/l)</b>	4,64 ( $\pm 0,35$ ) 3,8 – 5,8	4,6 ( $\pm 0,35$ ) 4 – 5,5	4,5 – 5,1 Tera/l
<b>Hämoglobin (g/dl)</b>	14,2 ( $\pm 1,22$ ) 9,3 – 16,2	14,35 ( $\pm 1,12$ ) 11,3 – 17,3	12,3 – 15,3 g/dl
<b>Hämatokrit (l/l)</b>	0,42 ( $\pm 0,03$ ) 0,3 – 0,47	0,42 ( $\pm 0,03$ ) 0,34 – 0,51	0,36 – 0,45 l/l
<b>MCV (fl)</b>	89,96 ( $\pm 4,24$ ) 78,9 – 96,9	91,2 ( $\pm 4,49$ ) 81,5 – 103,4	80 – 96fl
<b>MCH (pg)</b>	30,6 ( $\pm 1,73$ ) 24,8 – 33,8	30,45 ( $\pm 2,41$ ) 23,6 – 35,9	27,5 – 33,2 pg
<b>MCHC (Giga/l)</b>	34 ( $\pm 0,77$ ) 31,4 – 35,2	34,12 ( $\pm 1,4$ ) 32,6 – 43	33,4 – 35,5g/dl
<b>Thrombozyten (Giga/l)</b>	238,2 ( $\pm 68,75$ ) 130 – 543	246,2 ( $\pm 59,0$ ) 50 – 397	150 – 450 Giga/l
<b>MTV (fl)</b>	8,82 ( $\pm 1,28$ ) 6,4 – 12,8	8,6 ( $\pm 1,14$ ) 6,5 – 12,4	6,8 – 10,0 fl

**Tabelle 13:** Darstellung der Parameter des Differentialblutbildes für Non-HD (Kontrollgruppe) und HD gesamt (Huntington-Patienten inklusive prämanifesten Genträgern) mit Mittelwert und Standardabweichung in Klammern. Unterhalb dieser Werte steht die Spannweite (Minimum und Maximum), verglichen mit den jeweiligen Referenzbereichen der klinischen Chemie der Universität Ulm, n: Probenanzahl. Erhoben in der Universitätsklinik Ulm 2009-2011.

	Non-HD	HD gesamt (n=53)	Referenzbereich
<b>Lymphozyten absolut (Giga/l)</b>	1,96 ( $\pm 0,57$ ) (n=35) 1 - 3,5	1,8 ( $\pm 0,54$ ) 1 - 3,4	1,2 - 3,5 Giga/l
<b>Neutrophile absolut (Giga/l)</b>	3,5 ( $\pm 1,23$ ) (n= 36) 1,6 - 6,9	4,5 ( $\pm 2,21$ ) 1,4 - 13,6	1,3 - 6,7 Giga/l
<b>Basophile absolut (Giga/l)</b>	0,04 ( $\pm 0,02$ ) (n= 36) 0,01 - 0,13	0,04 ( $\pm 0,03$ ) 0,01 - 0,15	0,00 - 0,10 Giga/l
<b>Eosinophile absolut (Giga/l)</b>	0,15 ( $\pm 0,13$ ) (n= 36) 0,04 - 0,72	0,14 ( $\pm 0,1$ ) 0 - 0,45	0,00 - 0,30 Giga/l
<b>Monozyten absolut (Giga/l)</b>	0,42 ( $\pm 0,14$ ) (n= 36) 0,2 - 0,9	0,45 ( $\pm 0,15$ ) 0,2 - 0,9	< 0,5 Giga/l
<b>Lymphozyten relativ (%)</b>	33,2 ( $\pm 7,49$ ) (n= 36) 12,9 - 51,8	27,8 ( $\pm 8,73$ ) 10,2 - 47,4	22,3 - 49,9 %
<b>Neutrophile relativ (%)</b>	56,6 ( $\pm 8,63$ ) (n= 35) 37,9 - 81,5	62,7 ( $\pm 9,7$ ) 40 - 86,5	45,5 - 73,1 %
<b>Basophile relativ (%)</b>	0,73 ( $\pm 0,4$ ) (n= 35) 0,2 - 2	0,67 ( $\pm 0,36$ ) 0,2 - 1,7	0,2 - 1,2 %
<b>Eosinophile relativ (%)</b>	2,54 ( $\pm 2,14$ ) (n= 35) 0,4 - 9,4	2,08 ( $\pm 1,5$ ) 0 - 5,7	0,0 - 4,4 %
<b>Monozyten relativ (%)</b>	6,81 ( $\pm 1,47$ ) (n= 35) 4,2 - 10	6,7 ( $\pm 1,86$ ) 2,9 - 10,6	0,7 - 7,5 %

**Tabelle 14:** Darstellung der Parameter der Serum-Elektrophorese für Non-HD (Kontrollgruppe) und HD gesamt (Huntington-Patienten inklusive prämanifesten Genträgern) mit Mittelwert und Standardabweichung in Klammern. Unterhalb dieser Werte steht die Spannweite (Minimum und Maximum), verglichen mit den jeweiligen Referenzbereichen der klinischen Chemie der Universität Ulm, n: Probenanzahl. Erhoben in der Universitätsklinik Ulm 2009-2011.

	Non-HD (n=36)	HD gesamt (n=51)	Referenzbereich
<b>Albumin relativ (%)</b>	63,5 ( $\pm 2,88$ ) 57 - 68,9	62,93( $\pm 4,37$ ) 48,6 - 69,3	59,8 - 72,4 %
<b>Alpha 1 Globulin relativ (%)</b>	2,75 ( $\pm 0,44$ ) 2,1 - 3,8	2,83 ( $\pm 0,77$ ) 2 - 6,9	1,0 - 3,2 %
<b>Alpha 2 Globulin relativ (%)</b>	10,2 ( $\pm 1,19$ ) 8,2 - 13	10,37 ( $\pm 1,5$ ) 7,6 - 15,8	7,4 - 12,6 %
<b>Beta Globulin relativ (%)</b>	10,29 ( $\pm 1,12$ ) 8,1 - 12,7	10,26 ( $\pm 1,5$ ) 7,3 - 14,4	7,5 - 12,9 %
<b>Gamma Globulin relativ (%)</b>	13,26 ( $\pm 2,28$ ) 9,5 - 18,9	13,6 ( $\pm 2,45$ ) 8,6 - 18,3	8,0 - 15,8 %

## **8. Danksagung**

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

## **9. Lebenslauf**

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.