

Aus der Dozentur für Anthropologie (Leiter: Prof. Dr. G. G. WENDT)  
am Anatomischen Institut der Universität Marburg (Lahn)  
(Direktor: Prof. Dr. K. NIESSING)

## Statistische Befunde zur Klinik der Huntingtonschen Chorea \* \*\*

Von

**H. OEPEN, H. J. LANDZETTEL, R. STRELETZKI und I. v. KOPPENFELS**

Mit 3 Textabbildungen

(*Einbegangen am 20. September 1962*)

Im folgenden werden „Nebenbefunde“ der im Rahmen des Marburger humangenetischen Forschungsprogrammes durchgeführten Erbchoreastudien mitgeteilt. Sie erscheinen auf den ersten Blick genetisch und klinisch wenig aufschlußreich. Bei näherem Zusehen ergeben sich aber Hinweise auf die Phänogenese dieser Krankheit, die zu differenzierteren Untersuchungen anregen und uns bewegen, die gesammelten Beobachtungen zur Diskussion zu stellen — zumal das damit fixierte Vergleichsmaterial sich für jede der angeschnittenen Fragen auf ein so umfangreiches Beobachtungsgut stützt, wie es einem einzelnen Bearbeiter sonst nicht leicht zur Verfügung steht.

Die Statistik klinischer Daten wurde an Hand der genealogisch gesicherten Fälle von Chorea chronica progressiva hereditaria der (etwa 6000 auf Huntingtonse Chorea verdächtige Fälle umfassenden) Wendtschen Sammlung und durch persönliche Nachuntersuchung und Exploration von 24 gesunden Schwestern von Probandinnen mit extremem Menarchealter gewonnen. Die Krankenblattunterlagen wurden nur dann ausgewertet, wenn 1. Vorgeschichte, Befund und Verlauf besonders ausführlich dargestellt waren und 2. mit einer zutreffenden Diagnostik und Terminologie gerechnet werden durfte. Zusätzliche Tabellen, Abbildungen und Erläuterungen finden sich in den Dissertationen von LANDZETTEL und STRELETZKI.

### Befunde

#### *I. Alter und Symptome bei Krankheitsbeginn*

„Als Beginn des Leidens ist nicht das erstmalige Erkennen der choreatischen Störungen angesetzt worden, sondern jeweils das erste Hervortreten von psychischen oder neurologischen Auffälligkeiten, die rückschauend bereits als Ausdruck des choreatischen Prozesses angesehen werden mußten.“ Das so von PANSE definierte Erkrankungsalter beträgt nach WENDT, LANDZETTEL u. UNTERREINER bei Berechnung

\* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft und des Bundes durchgeführte Sammlung aller Fälle von Huntingtonscher Chorea aus dem Bundesgebiet: 10. Mitteilung.

\*\* Herrn Prof. Dr. K. SALLER zum 60. Geburtstag gewidmet.

an Hand der Daten von 762 (♂ und ♀) Probanden aus abgeschlossenen Geburtsjahrgängen im Durchschnitt 43,97 (d. h. rund 44) Jahre. Der Geschlechtsunterschied ist mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 44,25 Jahren bei Männern und 43,69 Jahren bei Frauen nicht signifikant.

Errechnet man das Erkrankungsalter getrennt nach Patienten mit primär psychischem, primär motorischem und gleichzeitig psychischem und motorischem Beginn, so entspricht es bei motorischen Initialstörungen dem obengenannten Durchschnittswert. Die psychisch einsetzenden Verläufe beginnen früher, während bei gemeinsamem Auftreten psychischer und motorischer Erstsymptome das durchschnittliche Erkrankungsalter etwas später anzusetzen ist. Die Unterschiede sind nicht signifikant. Es bleibt zu prüfen, wie weit sie trotzdem auf Involutionsdifferenzen zugehöriger Hirnstrukturen hinweisen.

Tabelle 1. *Primärstörung und Erkrankungsalter*

| Art der Primärstörung       | Durchschnittliches Erkrankungsalter |                          |                          |         |
|-----------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------|
|                             | ♂                                   | ♀                        | ♂ + ♀                    |         |
| psychisch (24%)             | 38,8 Jahre<br>(25 Fälle)            | 42,3 Jahre<br>(28 Fälle) | 40,6 Jahre<br>(53 Fälle) | ± 10,1  |
| motorisch (34%)             | 43,2 Jahre<br>(39 Fälle)            | 44,5 Jahre<br>(35 Fälle) | 43,8 Jahre<br>(74 Fälle) | ± 10,01 |
| psychisch + motorisch (42%) | 47,2 Jahre<br>(43 Fälle)            | 45,0 Jahre<br>(49 Fälle) | 46,1 Jahre<br>(92 Fälle) | ± 10,95 |

Bei den motorischen Störungen handelt es sich in diesen Fällen um choreatische Hyperkinesen. Sieht man sich deren Lokalisation genauer

Tabelle 2. *Lokalisation der Hyperkinesen in den ersten 2 Krankheitsjahren (302 ♂ + ♀)*

| Lokalisation           | Häufigkeit |            |
|------------------------|------------|------------|
|                        | absolut    | prozentual |
| 1. Untere Extremitäten | 204        | 68%        |
| 2. Obere Extremitäten  | 195        | 65%        |
| 3. Kopf                | 63         | 21%        |
| 4. Sprache             | 58         | 19%        |
| 5. Hals                | 35         | 12%        |
| 6. Rumpf               | 17         | 6%         |

an, so zeigt sich eine unterschiedliche Häufigkeit der Störungen an Extremitäten, Rumpf und Kopf. Die Erklärung dafür mag in einer fortgeschreitenden Dekompen-sation cerebraler Funktionen von physiologischen Belastungen zum Ausdruck — vielleicht auch eine unterschiedliche „Pathoklise“ der somatotopischen Gliederung des Nucleus caudatus und anderer extrapyramidalen „Zentren“.

an, so zeigt sich eine unterschiedliche Häufigkeit der Störungen an Extremitäten, Rumpf und Kopf. Die Erklärung dafür mag in einer fortgeschreitenden Dekompen-sation cerebraler Funktionen von physiologischen Belastungen zum Ausdruck — vielleicht auch eine unterschiedliche „Pathoklise“ der somatotopischen Gliederung des Nucleus caudatus und anderer extrapyramidalen „Zentren“.

Differenziert man die Störungen der ersten zwei Krankheitsjahre und korreliert sie mit dem Erkrankungsalter, so ergeben sich weitere Hinweise auf die Manifestationsbedingungen des Huntington-Gens:

Mit steigendem Erkrankungsalter treten nämlich choreatische Hyperkinesen als eindeutige Frühsymptome zunehmend häufiger auf; ebenso — hauptsächlich jenseits des 60. Lebensjahres — Paraesthesiae, Intelligenzabbau, Urteilsschwäche und Verwirrtheit. (Terminologische Überschneidungen erklären sich durch die Übernahme der Begriffe aus Befundberichten verschiedener Untersucher.) — Beginnt das Leiden im mittleren Lebensalter, so fallen einige Störungen besonders auf, die in ähnlicher Kombination (!) auch bei anderen Zuständen und Krankheitsprozessen zu beobachten sind: Nervosität, Schlaflosigkeit, depressive Verstimmung, Affektlabilität, Unstetheit und Abmagerung. — Kopfschmerzen, Vergeßlichkeit und allgemeine Verlangsamung machen sich in jedem Erkrankungsalter etwa gleich häufig bemerkbar.

*Tabelle 3. Durchschnittliche Häufigkeit und Altersabhängigkeit verschiedener Symptome in den ersten 2 Krankheitsjahren  
(462 bzw. 456 ♂ und ♀)*

| Erkrankungsalter:         | 3—79 | 456   |       |       |       |       |       |
|---------------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                           |      | 11—20 | 21—30 | 31—40 | 41—50 | 51—60 | 61—70 |
| Fallzahl:                 | 462  | 20 %  | 71 %  | 146 % | 141 % | 68 %  | 10 %  |
| Choreahyperkinese         | 83   | 70    | 75    | 84    | 84    | 93    | 80    |
| reizbar-aggressiv         | 33   | 10    | 38    | 31    | 36    | 37    | 40    |
| vergeßlich                | 12   | 10    | 6     | 10    | 16    | 15    | 10    |
| „nervös“                  | 10   | —     | 9     | 13    | 11    | 12    | —     |
| Gliederschwäche           | 8    | 10    | 7     | 9     | 8     | 7     | —     |
| suicidal                  | 8    | 15    | 4     | 10    | 6     | 7     | —     |
| Kopfschmerzen             | 8    | 10    | 7     | 10    | 9     | 2     | —     |
| verlangsamt               | 7    | —     | 7     | 9     | 7     | 6     | 10    |
| gleichgültig, verwahrlost | 7    | 25    | 9     | 7     | 4     | 4     | —     |
| Wahn, Mißtrauen           | 7    | —     | 9     | 5     | 9     | 4     | 10    |
| Gliederschmerzen          | 6    | 10    | 4     | 7     | 6     | 7     | —     |
| Schlaflosigkeit           | 6    | —     | 3     | 10    | 6     | 3     | —     |
| Eigensinn                 | 5    | 10    | 6     | 6     | 4     | 4     | —     |
| depressiv                 | 5    | —     | 4     | 6     | 4     | 3     | —     |
| urteilsschwach, verwirrt  | 4    | —     | 1     | 3     | 3     | 2     | 10    |
| triebhaft                 | 3    | 10    | 1     | 4     | 2     | 3     | 10    |
| affektibel                | 3    | —     | —     | 6     | 2     | 3     | —     |
| Intelligenzabbau          | 3    | —     | 1     | 4     | 1     | 3     | 10    |
| Paraesthesiae             | 3    | —     | 1     | 2     | 4     | 3     | 10    |
| Anfälle                   | 3    | 10    | 3     | 3     | 2     | —     | —     |
| Kriminalität              | 2    | 5     | 3     | 2     | 1     | 3     | —     |
| verschlossen, gehemmt     | 2    | 5     | —     | 2     | 1     | 2     | —     |
| Wandertrieb               | 1    | —     | —     | 1     | 1     | —     | —     |
| Abmagerung                | 1    | —     | —     | 1     | 1     | —     | —     |

Um die Zeit der Pubertät scheinen Mißtrauen und Wahnbildung sowie gesteigerte Reizbarkeit und Aggressivität selten beobachtet zu werden; häufiger als in anderen Altersstufen zeigen sich dagegen Anfälle, gleichgültige, verschlossene, eigensinnige und suicidale Verhaltensweisen, Gliederschwäche und Gliederschmerzen. — Triebhaftigkeit fällt außer in der Pubertät auch im Senium besonders auf.

In der Deutung dieser Korrelationen ist Zurückhaltung geboten. Gleiche Anomalien werden unter Umständen in verschiedenen Altersstufen unterschiedlich beurteilt und registriert; die geringe Fallzahl — besonders der Extremgruppen — erlaubt keine statistische Sicherung der Ergebnisse; bei der Genese der Verhaltensstörungen spielen familiäre und allgemein-soziale Einflüsse sowie eine Vielfalt individueller Reaktionen auf die jeweilige Umwelt eine nicht zu vernachlässigende Rolle. Trotzdem werden hier phasenabhängige biologische Regulationen sichtbar, die in Analogie zu anderen neuropsychiatrischen Syndromen und Krankheitseinheiten funktionsanalytische und hirnpathologische Beachtung verdienen.

## *II. Einflüsse der Generationsphasen*

Pubertät, Menses, Gravidität und Klimakterium stellen eindrucksvolle Geschehnisse dar, deren Bedeutung für den Beginn und Verlauf einer Chorea zwar oft diskutiert, bisher aber nicht systematisch an einem größeren Beobachtungsgut untersucht worden ist. PANSE erwähnt zwei Choretikerinnen, die niemals menstruiert waren, und stellte eine leichte Verzögerung der Menarche bei seinen (46) Probandinnen gegenüber Durchschnittsbeobachtungen von SEEGELKEN und FELDWEG fest. Er fand auch einen „engen Zusammenhang des Beginnes der Chorea mit Gravidität und Geburt“ (bei etwa jeder zehnten choreakranken Mutter) angegeben. — Choreapatientinnen mit Anfällen berichten zum Teil über eine verfrühte Menopause (OEPEN). — Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt — wie schon eingangs erwähnt — vor oder im Beginn der auch für gesunde Männer und Frauen oft kritischen Wechseljahre. — Die Häufigkeit atypischer Huntington-Verläufe in der Pubertät ist bekannt.

Wir haben nun an 200 gesicherten Erbchoreafällen mit genauer Angabe des Menarchetermins und an 80 ebenso gesicherten Fällen mit genauer Angabe des Menopausetermins die durchschnittlichen Werte für das erste und letzte Auftreten der Menses errechnet. Für die Menopause ergibt sich ein Durchschnittsalter von 46,93 ( $\pm 0,59$ ), also rund 47 Jahren; für die Menarche beträgt der Durchschnittswert 15,25 Jahre ( $\pm 0,15$ ). Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt also etwa 3 Jahre vor der Menopause. Man darf sich fragen, ob darin ein Hinweis auf eine übergeordnete Regulation der Rückbildung zu erblicken ist —

sozusagen als Gegenstück zur Steuerung der Entwicklung in der Menarche und der ihr um ungefähr 1 Jahr vorauseilenden größten Beschleunigung des Längenwachstums (BACKMAN; BROCK). Auch die bei Beginn der Chorea wie (bei disharmonischer Evolution und Involution) in der Pubertät und im Klimakterium häufiger als sonst zu beobachtenden vasomotorischen Störungen legen diese Fragestellung nahe. Eine präzise Antwort läßt sich an Hand der hier vorgelegten Untersuchungen nicht geben.

Bildet man aus bisher veröffentlichten Menarche-Durchschnittswerten der Normalbevölkerung (BACKMAN; BURREL; CLAUSAGER; FELDWEG; GRIMM; HOWE; KRAUSE; KRÖ-

NIG; ROSENFELD; SAMUELSSON; SCHÄFFER; SCHEIBNER; SIMELL; SEEGELKEN; SOLTHER; STEIN; TIETZ; WALLAU; WILSON) Mittelwerte, die nach Geburtsjahrzehnten aufgeschlüsselt sind, so liegt der Menarchetermin bei den Choreapatientinnen immer etwas später als bei der weiblichen Durchschnittsbevölkerung.

Eine derartige Berechnung birgt aber zahlreiche statistische Schwierigkeiten, auf die z. B. MALMIO ausführlich hingewiesen hat. Außerdem muß man beachten, daß der Menarchetermin offensichtlich von verschiedenen endogenen und exogenen Faktoren abhängt (AKERMAN; BACKMAN; BAISCH; BOJLEN; BOLK; BURREL; KRIEGER; LENZ; MALMIO; MICHELSON; RISOPoulos; ROSENFELD; SCHAEFFER; SCHEIBNER; SKERLJ; SOENDEROP; STRATZ; WALLAU; WEYSSER; SALLER; WILSON). Auffällig ist an unserem Material immerhin, daß es der säkularen Progression nachhinkende Werte zeigt. Da nun nach allgemeiner Erfahrung das Menarchealter bei sozial schwieriger Situation erhöht sein kann (PELLER u. ZIMMERMANN; SKERLJ; BOJLEN; BROCK u. a.), sei zur Deutung dieses Befundes unter anderem die soziale Schichtung unserer Chorea probanden dargestellt, wobei gegenüber PANSE ein höherer Anteil (5%) der obersten Sozialschicht hervorzuheben ist (siehe Abb. 1).

Man gewinnt durch dieses Ergebnis (ebenso wie früher schon PANSE) den Eindruck, daß Einflüsse der zum Teil schlechteren sozialen Lage der Chorea patienten bei der angedeuteten Verspätung des Menarchetermins eine Rolle spielen können. Daß aber weder Milieuwirkungen noch das Huntington-Gen die Menarche direkt und gleichsinnig verschieben, wird durch einen Vergleich zwischen Chorea patientinnen und ihren gesunden Schwestern bewiesen.

Bei 14 Probandinnen, die ihre Menarche ins 12. Lebensjahr und früher datierten, und bei 7 mit einem Menarchetermin von 19 Jahren

Tabelle 4. Menarchealter bei Huntington-scher Chorea (eigenes Material) und im Bevölkerungsdurchschnitt

| Geburtsjahre | Menarchealter in Jahren |                                |
|--------------|-------------------------|--------------------------------|
|              | Eigenes Material Jahre  | Bevölkerungsdurchschnitt Jahre |
| 1871—1880    | 16,47                   | 15,57                          |
| 1881—1890    | 15,58                   | 15,33                          |
| 1891—1900    | 15,33                   | 14,88                          |
| 1901—1910    | 15,19                   | 14,95                          |
| 1911—1920    | 14,92                   | 14,12                          |
| 1921—1930    | 14,75                   | 14,09                          |
| 1931—1940    | 14,3                    | 14,17                          |

und darüber konnten wir Menarche, Mensesanomalien, Anzahl und Verlauf der Graviditäten, Menopausetermin, Beginn und Verlauf der

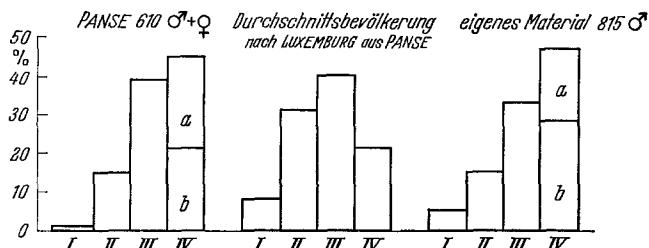


Abb. 1. Vergleich der Sozialschichtung von 850 (männlichen) Choreatikern und Normalbevölkerung. I Höhere Beamte, Offiziere, akademische Berufe, Fabrikanten und Großkaufleute. II Mittlere Beamte, selbständige Handwerker und Gewerbetreibende. III Untere Beamte, nicht selbständige Handwerker und Gewerbetreibende, kleinere Vertreter, Landwirte. IV a Angelernte Arbeiter (Bergleute, Fabrikarbeiter mit Spezialfunktionen, Hausangestellte). IV b Ungelernte Arbeiter (Hilfsarbeiter in Gruben und Fabriken, landwirtschaftliche Hilfskräfte, Tiefbauarbeiter, Handlanger)

Tabelle 5. Vergleich des Menarchetermits kranker und gesunder Schwestern aus Huntington-Familien

| Fall-Nr.             | Menarche<br>(krank)<br>Jahre | (spät)<br>(gesund)<br>Jahre | Fall-Nr.             | Menarche<br>(krank)<br>Jahre | (früh)<br>(gesund)<br>Jahre |
|----------------------|------------------------------|-----------------------------|----------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 260 P                | 16                           |                             | 14 GI <sub>1</sub>   |                              | 15                          |
| 260 GI <sub>2</sub>  |                              | 20                          | 14 GI <sub>2</sub>   | 13                           |                             |
| 260 GI <sub>5</sub>  |                              | 15                          | 14 GI <sub>7</sub>   |                              | 17                          |
| 414 I <sub>4</sub>   |                              | 17                          | 590 GI <sub>1</sub>  | 12                           |                             |
| 414 I <sub>5</sub>   | 17                           |                             | 590 GI <sub>3</sub>  | 18                           |                             |
| 414 I <sub>6</sub>   |                              | 16                          | 590 GI <sub>10</sub> |                              | 18                          |
| 479 P                | 16                           |                             | 590 GI <sub>10</sub> |                              | 16                          |
| 479 GI <sub>1</sub>  |                              | 13                          | 729 P                | 12                           |                             |
| 479 GI <sub>2</sub>  |                              | 14                          | 729 GI <sub>4</sub>  |                              | 15                          |
| 552 GI <sub>1</sub>  | 18                           |                             | 1229 P               | 12                           |                             |
| 552 GI <sub>3</sub>  |                              | 17                          | 1229 GI <sub>2</sub> |                              | 19                          |
| 658 P                | 17                           |                             | 3237 P               | 12                           |                             |
| 658 GI <sub>1</sub>  | 18                           |                             | 3237 GI <sub>3</sub> |                              | 12                          |
| 658 GI <sub>2</sub>  |                              | 20                          |                      |                              |                             |
| 2892 P               | 17                           |                             |                      |                              |                             |
| 2892 GI <sub>1</sub> |                              | 14                          |                      |                              |                             |
| 2908 P               | 18                           |                             |                      |                              |                             |
| 2908 GI <sub>3</sub> |                              | 17                          |                      |                              |                             |

Chorea in Beziehung setzen. Es fanden sich keine regelmäßigen Beziehungen. Als Beispiele seien angeführt:

P 684: Erste Regelblutung mit 9 Jahren; 2 Geburten verliefen ohne Besonderheiten; die Chorea begann mit ungefähr 37 Jahren.

P 2712: Gleich, Menstruation aber erst mit 19 Jahren.

P 1225: Menarche mit 12 Jahren; 5 Geburten; erkrankte mit 42 Jahren.

P 2934: Menarche mit 12 Jahren; 6 Geburten (+ 3 Fehlgeburten); erkrankte mit 40 Jahren, litt an Depressionen und Migräne.

P 1991: Menarche mit 21 Jahren; 9 Geburten (+ 3 Fehlgeburten); erkrankte mit 50 Jahren, litt an Schwächeanfällen und Migräne.

P 729: Menarche mit 12 Jahren; erkrankte im 21. Lebensjahr mit vorwiegend psychischen Symptomen; die anfangs unregelmäßige Menstruation normalisierte sich nach 4 Geburten.

P 534: Menarche mit 12 Jahren; 2 normale und 1 Totgeburt; erkrankte mit 25 Jahren.

1936 III: Menarche mit 20 Jahren; erkrankte mit 31 Jahren.

P 3120: Menarche mit 20 Jahren, erkrankte mit 50 Jahren.

P 12: Menarche mit 12 Jahren, Periode alle 3—4 Wochen, vom 34. Lebensjahr an nur noch unregelmäßig, erkrankte mit 31 Jahren.

P 1131: Menarche mit 12 Jahren, Periode alle 2 Wochen, vom 31. Lebensjahr an nur noch unregelmäßig, erkrankte mit 35 Jahren.

213 GI, I: Menarche mit 12 Jahren, Periode mit 54 Jahren noch regelmäßige, erkrankte schon mit 30 Jahren.

Der Einfluß einer Gravidität und anderer Generationsvorgänge auf den choreatischen Prozeß (ENTRES; FEISULAJEW; JUEL-NIELSEN; PANSE; SCHRÖDER; SPENGLER; TIEKE; WESTPHAL) bleibt im Einzelfall natürlich ebenso diskutabel wie ein Einfluß der Huntingtonschen Krankheit auf die durch Sexualhormone gesteuerten Vorgänge. Eine generelle Korrelation der genannten Phänomene muß man auf Grund unserer Feststellungen aber ablehnen. So erhebt sich die Frage, welche anderen statistisch faßbaren Kriterien einen Einblick in das pathogenetische Zusammenspiel zentralnervöser, hormoneller und metabolischer Faktoren erlauben.

### *III. Andere somatische Phänomene*

Ein relativ sicher zu fixierendes Merkmal stellt der arterielle Blutdruck dar. BECHTEREW, DRESEL, GRINKER u. LEITER, KALK, POPPER, SPIEGEL, TAKANO, YASKIN, STRICKER und andere Autoren haben einen regulierenden Einfluß des Corpus striatum auf den Blutdruck diskutiert. Eine entsprechende Untersuchung bei der Chorea Huntington fehlte bisher.

In unserem Material (siehe STRELETZKI) stimmt das Blutdruckverhalten der männlichen Choreapatienten durchschnittlich mit dem der männlichen Normalbevölkerung überein. Bei den Frauen finden sich — deutlich ausgeprägt vom Beginn des 4. Lebensjahrzehnts an — niedrigere Blutdruckwerte als im normalen Vergleichsmaterial. Im Hinblick auf die unterschiedliche Meinung zahlreicher Autoren über das Blutdruckverhalten der Frau sind diese Unterschiede nur mit Zurückhaltung zu werten. Eindeutig zeigt sich dagegen, daß der Blutdruck auch bei jahrzehntelangen Krankheitsverläufen nicht dem zunehmenden Alter entsprechend ansteigt. Es wäre zu prüfen, wie weit diese Beobachtungen auf eine Beteiligung subcorticaler und corticaler Repräsentationen des vegetativen Nervensystems am Krankheitsprozeß, auf hormonelle Einflüsse oder auf Folgen von Verschiebungen im (speziell: Eiweiß)-Stoffwechsel, als Ausdruck des verschlechterten „Allgemein-

zustandes“ schließen lassen. Eine direkte Abhängigkeit vom Grad des Zellschwundes im Striatum wird durch Einzelfälle widerlegt, die trotz schwerer choreatischer Hyperkinesen und typischer Striatumatrophie einen hohen Blutdruck aufwiesen.

Der Einwand, das relative Gleichbleiben der Blutdruckkurve sei durch Mischung verschiedener Lebensalter in den Krankheitsdauergruppen bedingt, kann widerlegt werden: 1. zeigt sich bei Aufteilung

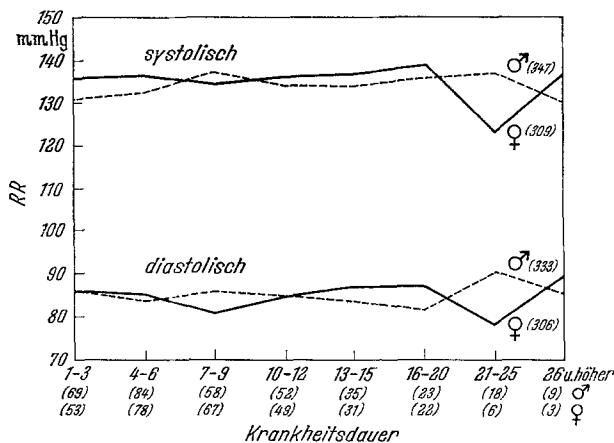


Abb. 2. Blutdruck und Krankheitsdauer bei Huntingtonscher Chorea (656 ♂ und ♀)

der gesamten 656 Fälle in 3 Altersstufen (15—40 Jahre, 41—55 Jahre, 56 Jahre und darüber) das gleiche Bild; 2. blieb der Blutdruck auch bei 10 von 20 Patienten über 40 Jahren, von denen zwei oder mehr Messungen im Mindestabstand von jeweils 5 Jahren (Differenz  $\pm 15$  mm Hg) vorlagen, gleich; bei 5 Patienten stieg der Blutdruck, bei 5 anderen sank er ab.

Die Bedeutung des zunehmend reduzierten Allgemeinzustandes der Choretikiker spielt sicher auch eine wichtige Rolle beim Entstehen der relativ häufigen Infektionskrankheiten im Verlauf des choreatischen Krankheitsprozesses.

Die Interpretation der in Tab. 6 zusammengestellten Befunde muß berücksichtigen, daß Encephalitiden und Geschlechtskrankheiten einen relativ großen Anteil in der Gruppe der Infektionskrankheiten ausmachen. Zu den Störungen des Verdauungs-Traktes wurden auch Krankheiten der Leber (mit Ausnahme der infektiösen Hepatitis) und der Gallenblase (zusammen 24 Fälle) gerechnet. In 11 der 54 Tuberkulose-Fälle hatte die Erkrankung (auch) einen extrapulmonalen Sitz. Die Herzkrankheiten sind meist als Vitien oder Coronarsklerose charakterisiert; eine weitere Unterteilung ist nicht immer möglich, weil die Begründung der Diagnose aus den Krankenblättern nicht ausreichend ersichtlich war. Bei den lokalen Infektionen handelt es sich neben der recht häufigen Furunkulose um Sepsis, Erysipel oder Phlegmonen, die meist von einem Decubitus ausgehen. Die in der

Tabelle genannten „rheumatischen“ Erkrankungen kurz als „pseudorheumatische“ abzutun, ist sicher nicht gestattet; den Hauptanteil dieser Gruppe stellt der Gelenkrheumatismus dar. Bei den gynäkologischen Krankheiten wurden auch

Tabelle 6. „*Andere Krankheiten*“ bei *Huntingtonscher Chorea*  
(598 ♂ und ♀)

| Art der Krankheit                              | Häufigkeit in |           |
|--|---------------|-----------|
|  | absol. Zahlen | Prozenten |
| Infektionskrankheiten (außer Tuberkulose)      | 187           | 31,3      |
| Krankheiten des Verdauungs-Traktes             | 78            | 13,0      |
| Tuberkulose                                    | 54            | 9,0       |
| Herzkrankheiten                                | 52            | 8,7       |
| Lokale Infektionen                             | 48            | 8,0       |
| Rheumatische Erkrankungen                      | 40            | 6,7       |
| Gynäkologische Krankheiten                     | 40            | 6,7       |
| Cerebrale Gefäßleiden                          | 36            | 6,0       |
| Tumoren, meist Ca.                             | 34            | 5,7       |
| Erkrankungen der Respirationsorgane (ohne Tbc) | 34            | 5,7       |
| Krankheiten der Nieren und ableit. Harnwege    | 31            | 5,2       |
| Endokrine Krankheiten                          | 25            | 4,2       |
| Rachitis                                       | 10            | 1,7       |
| Schwerhörigkeit                                | 8             | 1,3       |
| Blutkrankheiten                                | 7             | 1,2       |
| Arteriosklerose                                | 7             | 1,2       |
| Asthma   | 7             | 1,2       |
| Augenkrankheiten                               | 6             | 1,0       |
| Erkrankungen der peripheren Nerven             | 6             | 1,0       |
| Taubstummheit                                  | 5             | 0,8       |
| Acne rosacea                                   | 1             | 0,2       |
| Psoriasis                                      | 1             | 0,2       |
| Osteoporose                                    | 1             | 0,2       |
| Hämochromatose                                 | 1             | 0,2       |
| Neurofibromatose                               | 1             | 0,2       |
| Mikrocephalie                                  | 1             | 0,2       |
| Spalthand                                      | 1             | 0,2       |
| Albinismus                                     | 1             | 0,2       |

Operationen der Ovarien und des Uterus berücksichtigt, soweit nicht ein Tumor Ursache der Operationen war. Die Tumoren waren nur in 8 Fällen gutartig und verteilen sich fast auf alle Organe. Unter den cerebralen Gefäßleiden fanden sich neben der vorherrschenden Apoplexie auch 2 Fälle von schwerer Migräne. Die häufigste Erkrankung der Respirationsorgane ist die Pneumonie, meist mit Pleuritis; ein Lungenemphysen wurde in 11 Fällen diagnostiziert. Bei den Nierenerkrankungen handelt es sich 18 mal um eine Pyelonephritis; eine Urämie lag dreimal vor. Unter den endokrinen Krankheiten befanden sich 6 Fälle von Diabetes mellitus und 1 Fall von Diabetes insipidus; im übrigen steht dabei eine „Schilddrüsenüberfunktion“ oder „Thyreotoxikose“ (?) ganz im Vordergrund.

Eine Abhängigkeit der Dauer des Krankenhausaufenthaltes choreatischer Patienten von den genannten zusätzlichen Erkrankungen ließ sich nicht feststellen. Der Verkürzung der gesamten Krankheitsdauer

bei steigendem Krankheitsalter entspricht vielmehr eine Verringerung der Krankheitsjahre vor der ersten Klinikaufnahme; die Zeit zwischen erster Klinikaufnahme und Tod bleibt dagegen bei verschiedenem Erkrankungsalter ungefähr gleich.

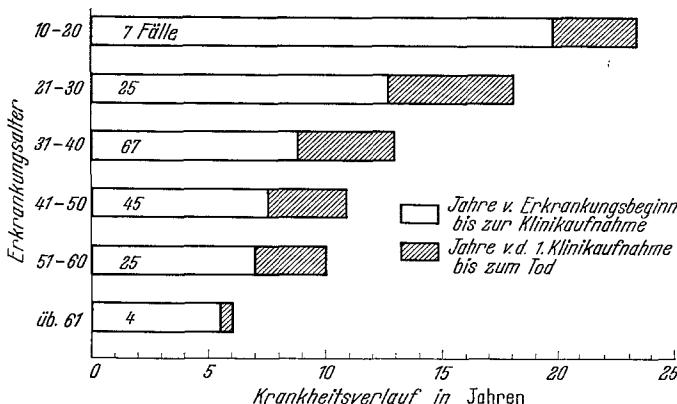


Abb. 3. Abhängigkeit der kliniksfreien Zeit und der Anstaltsbehandlung vom Erkrankungsalter

Als Todesursachen, die entweder durch eine Sektion oder durch überzeugende ärztliche Krankenblatteintragungen belegt waren, ließen sich feststellen:

Tabelle 7. Die Todesursache bei Huntingtonscher Chorea  
(393 ♂ und ♀)

| Todesursachen  | Fallzahl | Prozentzahl |
|--|----------|-------------|
| 1. Folgen der Chorea Huntington                                      | 167      | 42,5        |
| davon a) Kachexie  | 68       | 17,3        |
| b) Herz- und Kreislaufversagen                                       | 99       | 25,2        |
| 2. Sekundär-Krankheiten moribunder Choretatiker<br>(z. B. Pneumonie) | 106      | 27,6        |
| 3. Infektionskrankheiten   | 34       | 8,7         |
| 4. Apoplektischer Insult   | 32       | 5,9         |
| 5. Suicid  | 23       | 5,9         |
| 6. Carcinome   | 12       | 3,1         |
| 7. Erkrankung des Verdauungs-Traktes                                 | 6        | 1,5         |
| 8. Nierenerkrankungen  | 4        | 1,0         |
| 9. Herzkrankheiten   | 3        | 0,8         |
| 10. Unfälle  | 3        | 0,8         |
| 11. Stoffwechselkrankheiten  | 2        | 0,5         |
| 12. Blutkrankheiten  | 1        | 0,3         |

Ein zuverlässiger Häufigkeitsvergleich der einzelnen Krankheiten und Todesursachen bei Huntingtonscher Chorea mit Krankheiten und Todesursachen entsprechender Geburtsjahrgänge und Altersklassen der

nach Sozialschichten gegliederten städtischen und ländlichen Durchschnittsbevölkerung ist mangels geeigneter Normalstatistiken vorläufig nicht möglich. Es sei deshalb nur darauf hingewiesen, daß Diabetes insipidus, „Diabetes mellitus“ (eine Typendifferenzierung können wir in unseren Fällen nicht durchführen) und Psoriasis seltener gefunden wurden, als wir im Hinblick auf die Untersuchungen und Vermutungen PANSES erwarteten. Sieht man vom Problem der Kachexiepathogenese ab, so wurde eine Kombination mit anderen erblich bedingten oder diencephal gesteuerten Erkrankungen nicht häufiger beobachtet als wohl der zufälligen Mischung in einer Durchschnittsbevölkerung entspricht. Gruppiert man die aufgeführten Störungen nach Organ-Systemen, kommt man zum gleichen Ergebnis.

Die Schwierigkeiten einer zutreffenden Feststellung der Todesursache mahnen zu vorsichtigem Beurteilen mancher Formulierung (z. B. „Herz- und Kreislaufversagen“). Eine Kachexie ist wohl nur bei extremer Ausprägung als unmittelbare Todesursache genannt und dürfte häufiger vorkommen, als aus Tab. 7 hervorgeht. Der Prozentsatz anderer, speziell prämortaler Sekundärkrankheiten wird bei Choreatikern ebensowenig verwundern wie bei anderen Patienten mit „zehrenden“ Krankheiten.

Einer zutreffenden Deutung der vorgelegten Untersuchungsergebnisse wird man erst bei Berücksichtigung differenzierterer pathophysiologischer Befunde näherkommen. Das komplizierte Ineinandergreifen zentralnervöser, hormoneller und metabolischer Funktionssysteme im Verlauf der (auch extracerebral erkennbaren!) vorzeitigen Involution ist bis heute nur im Ansatz analysiert worden (JOSEPHY; PANSE). Es wäre zu wünschen, daß bei der Behandlung choreatischer Patienten in allen Stadien ihrer Erkrankung außer den neuropsychiatrischen auch die internistischen Möglichkeiten moderner Diagnostik und Therapie stärker beachtet werden.

### Zusammenfassung

Bei der Sammlung aller Fälle von Huntingtonscher Chorea des Bundesgebietes ergab eine orientierende Statistik klinischer Befunde folgende Hinweise:

1. Die Häufigkeit der psychischen und somatischen Symptome bei Krankheitsbeginn und in den ersten zwei Krankheitsjahren ist je nach Erkrankungsalter verschieden. Die Unterschiede sind nicht signifikant, lassen aber charakteristische Gruppierungen erkennen. Es erscheint möglich, daß a) in dieser Phasenabhängigkeit und b) in einem Häufigkeitsgefälle der Lokalisation choreatischer Hyperkinesen (in den ersten zwei Krankheitsjahren) eine unterschiedliche Erkrankungsbereitschaft (Pathoklise) der betroffenen Hirnstrukturen zum Ausdruck kommt.

2. Eine generelle, direkte und gleichsinnige Korrelation zwischen Menarche, Menstruationsanomalien, Gravidität, Menopause und Krankheitsprozeß ließ sich nicht nachweisen. Augenfällige Zusammenhänge im Einzelfall (etwa zwischen Gravidität und Choreabeginn oder zwischen Verschiebungen von Menarche, Menses und Menopause einerseits und Krankheitsbild andererseits) bedürfen einer besonderen Analyse. Die Generationsvorgänge sind dabei vielleicht als Teilerscheinungen eines übergeordneten, auch für den Beginn der choreatischen Phänomene bedeutsamen Entwicklungs- und Rückbildungsgeschehens zu werten. Das Nachhinken des Menarchetermins der Choretikerinnen hinter der säkularen Progression der Menarche bei der Durchschnittsbevölkerung findet eine gewisse Parallele in Differenzen der sozialen Schichtung.

3. Der Blutdruck choreatischer Männer und Frauen steigt im Mittel — selbst bei langen Krankheitsverläufen — nicht altersentsprechend an. Eine direkte Abhängigkeit vom Grad der Striatumatrophie besteht nicht. Es ist vielmehr naheliegend, das Blutdruckverhalten auf den verschleierten „Allgemeinzustand“ der Patienten zu beziehen, der sich vor allem in einer anfangs seltenen, später häufigen und erheblichen Abmagerungstendenz zeigt. Eine gehäufte Kombination der Erbchorea mit endogenen oder exogenen Störungen anderer Organsysteme tritt bei den hier ausgewerteten Fällen nicht in Erscheinung. Die ante finem häufig zur Kachexie führende allgemeine Involutionstendenz verdient dagegen intensiveres pathogenetisches Interesse.

### Literatur

- AKERMAN, R.: Der Einfluß der Konstitution und der exogenen Faktoren auf die sexuellen Vorgänge im Organismus der Frau. Med. Glas. **10**, 98 (1956).
- BACKMAN, G.: Die beschleunigte Entwicklung der Jugend. Acta anat. (Basel) **4**, 421 (1948).
- BAISCH, K.: Ernährung und Hygiene der Frau. In: Biologie und Pathologie des Weibes, 1/1. München: Urban & Schwarzenberg 1953.
- BECHTEREW, W. v.: Die Funktionen der Nervenzentren. Jena: Fischer 1908.
- BOJLEN, K., G. RASCH and M. WEIS-BENTZON: The age incidence of the menarche in Copenhagen. Acta obstet. gynec. scand. **33**, 405 (1954).
- BOLK, L.: The menarche in dutch women and its precipitated appearance in the youngest generation. Proc. kon. ned. Akad. Wet. **26**, 650 (1923).
- BROCK, J.: Biologische Daten für den Kinderarzt. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1954.
- BURRELL, R. J. W., M. J. R. HEALY and J. M. TANNER: Age at menarche in south africa Bantu schoolgirls living in the transkei reserve. Hum. Biol. **33**, 181 (1961).
- CLAUSAGER-MADSEN, L., u. H. YLTING: Nord. med. **16**, 3677 (1942); zit. nach BOJLEN.
- DIETERICH, H.: Die Menarche in ihrer Beziehung zur Menstruation und Fruchtbarkeit des Weibes. Dissertation. Gießen 1920.
- DRESSEL, K.: Experimentelle Untersuchungen zur Anatomie und Physiologie des peripheren und zentralen vegetat. Nervensystems. Z. ges. exp. Med. **37**, 373 (1923).

- ENTRES, J. L.: Kriegsdienstbeschädigung und Huntingtonsche Chorea (Beitrag zur Frage der Manifestationswahrscheinlichkeit der Erbanlage zur Huntingtonschen Chorea). Ärztl. Sachverst. Z. **40**, 117 (1934).
- FEISULAJEW, A. S.: Zur Frage der Chorea-Erkrankungen (Chorea von Huntington, Chorea der Schwangerschaft) Sovet-Psichoneurol. **10**, 1946 (1934).
- FELDWEG, P.: Die Bedeutung der Menarche. Münch. med. Wschr. **1931**, 1293.
- GRIMM, H.: Eine Menarchestatistik von Berliner Schulabgängen. Zbl. Gynäk. **74**, 1743 (1952).
- GRINKER, R. R., and C. LEITER: Role of the hypothalamus in regulation of the blood pressure. Arch. Neurol. (Chic.) **31**, 54 (1934).
- HOWE, K.: Ein Beitrag zur Verfrühung der Menarche und ihre Abhängigkeit vom Klima. Münch. med. Wschr. **86**, 1113 (1939).
- JOSEPHY, H.: Chorea Huntington. In: BUMKE-FOERSTER. Hdb. Neurol., Bd. 16. Berlin: Springer 1936.
- JUEL-NIELSEN, N.: zit. nach SPENGLER, M.
- KALK, H.: Ein Beitrag zur Frage der zentralen Regulation des Blutdruckes und Kohlenhydratstoffwechsels. Dtsch. Gesundh.-Wes. **1946**, 373.
- KRAUSE, E.: Das Jugendlichenalter. In: SELTER: Praktische Jugendfürsorge 1929.
- KRIEGER, E.: Die Menstruation. Berlin 1859.
- KRÖNIG u. PANKOW: Lehrb. d. Gynäkologie, 15. Aufl. (1915).
- LANDZETTEL, H. J.: Statistische Untersuchungen zur Klinik der Huntingtonschen Chorea. Dissertation. Marburg 1961.
- LENZ, W.: Ursachen des gesteigerten Wachstums der heutigen Jugend. Wiss. Veröff. Dtsch. Ges. Ernährg. **4**, 1 (1959).
- MALMIO, N. R.: Über das Alter der Menarche in Finnland. Helsingfors 1919.
- MICHELSON, N.: Studies on the physical development of negroes onset of puberty. Amer. J. Physic. Anthrop. **2**, 151 (1944).
- OEPEN, H.: Zur Expressivität und Spezifität des Huntington-Gens am Beispiel paroxysmaler Störungen. Vortrag vor dem Int. Kongr. für Humangenetik, Rom 1961.
- PANSE, F.: Die Erbchorea. Leipzig: Thieme 1942.
- PELLER, S., u. J. ZIMMERMANN: Umwelt, Konstitution und Menarche. Z. menschl. Vererb.- u. Konst.-Lehre **258**, 17 (1932).
- POPPER, C.: Bleibende Pulsdifferenz nach Hirnrindenläsion. Dtsch. med. Wschr. **2**, 1163 (1933).
- RISOPoulos, D.: Die Bedeutung der Menarche für das Auftreten geburtshilflicher Komplikationen. Zbl. Gynäk. **60**, 3016 (1936).
- ROSENFELD, S.: Zum Eintritt der Geschlechtsreife des weiblichen Geschlechts in Wien. Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre **14**, 625 (1929).
- SALLER, K.: Leitfaden der Anthropologie. Berlin 1930. Zivilisation und Sexualität. Beiträge zur Sexualpädagogik, Heft 5. Stuttgart: Enke 1956.
- SAMUELSSON, S.: Menarche, Menopause und Reproduktionszeit des Weibes. Acta obstet. gynec. scand. **22**, 33 (1943).
- SCHÄFFER, R.: Über das Alter des Menstruationsbeginnes. Arch. Gynäk. **84**, 657 (1908).
- SCHEIBNER, H.: Das Menarchealter und seine Beziehungen zum Geburtsverlauf. Zbl. Gynäk. **62**, 326 (1938).
- SCHROEDER: Observations on the etiology and pathology of chorea minor. J. Amer. med. Ass. **79**, 181 (1922).
- SEEGELKEN, M.: Eine Studie über den Eintritt der weiblichen Geschlechtsreife. Dissertation. Göttingen 1937.
- SIMELL, G.: Über das Menarchealter in Finnland. Acta paediat. (Uppsala) **41**, Suppl. 84 (1952).

24 H. OEPEN et al.: Statistische Befunde zur Klinik der Huntingtonschen Chorea

- SKERLJ, B.: Menarche und Umwelt. *Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre* **23**, 299 (1939).
- SOENDEROP, E., K. WINTER u. K. NEELSEN: Über den Zeitpunkt der Menarche. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* **16**, 1485 (1961).
- SOLTH, K.: Die Auswertung des Menarchealters bei der ersten Geburt. *Zbl. Gynäk.* **78**, 1207 (1956).
- SPENGLER, M.: Verschlimmerung von Chorea Huntington in der Gravidität. *Schweiz. med. Wschr.* **33**, 931 (1956).
- SPIEGEL, E. A.: Die Zentren des autonomen Nervensystems, S. 125ff. Wien u. Berlin: Springer 1928.
- , u. K. TAKANO: Zur Analyse der vom Streifenhügel erhaltenen Reizwirkungen. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **118**, 419 (1929).
- , u. YASKIN: Untersuchungen am zentralen Vasomotorenapparat. *Z. ges. exp. Med.* **63**, 505 (1928).
- STEIN, M.: Der Menstruationseintritt bei Frauen der nordischen und alpinen Rasse. Dissertation. Freiburg i. B. 1926.
- STRATZ: Der Körper des Kindes. 11. Aufl. (1928).
- STRELETZKY, R.: Der Blutdruck bei der Huntingtonschen Chorea. Dissertation Marburg 1961.
- STRICKER, S.: Untersuchungen über die Gefäßnervenzentren im Gehirn und Rückenmark. *Med. J. B.* **82**, 1 (1886).
- TIEKE, W.: Gravidität und Chorea Huntington. *Allg. Z. Psychiat.* **102**, 44 (1934).
- TIETZE, K.: Die biologische und klinische Bedeutung des frühen Menarcheeintritts. *Z. Geburtsh. Gynäk.* **130**, 273 (1949).
- WALLAU, F.: Über die Akzeleration der Menarche. *Zbl. Gynäk.* **74**, 615 (1952).
- WENDT, G. G., H. J. LANDZETTEL u. I. UNTERREINER: Das Erkrankungsalter bei der Huntingtonschen Chorea. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **201**, 298–312 (1960).
- WESTPHAL, A.: Über Chorea chronica progressiva. *Münch. med. Wschr.* **1902**, 58.
- WEYSSER, C.: Menarche, Konstitution und Partus. *Zbl. Gynäk.* **13**, 728 (1936).
- WILSON, D. C., and I. SUTHERLAND: The age of menarche. *Brit. med. J.* **1949** I, 130.  
— — Age at the menarche. *Brit. med. J.* **1950** I, 1267.  
— — Further observations on the age of the menarche. *Brit. med. J.* **1950** II, 862.

Dr. H. OEPEN,

355 Marburg/Lahn, Dozentur für Anthropologie am Anatomischen Institut der  
Universität, Robert Koch-Straße 6