Neurologische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Bernhard Hemmer)

Strukturelle und funktionelle Veränderungen in frühen Phasen des Morbus Huntington - eine multimodale MRT-Studie

Isabel Carolin Görsch

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. M. Mühlau
2. Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer

Die Dissertation wurde am 01.04.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 19.11.2014 angenommen.

für Chorea Huntington Patienten

Inhaltsverzeichnis

I Abkürzungsverzeichnis 4

1 Einleitung 5
1.1 Morbus Huntington 5
1.2 Bildgebung bei Morbus Huntginton 9
1.3 Aufgabenstellung 14

2 Material und Methoden 15
2.1 Studiendesign 15
2.2 Die klinische und neuropsychologische Untersuchung 15
2.3 Magnetresonanztomographie 19
2.4 Voxel-basierte Morphometrie 19
2.5 Funktionelles MRT im Ruhezustand 24

3 Ergebnisse 29
3.1 Klinische Daten 29
3.2 Voxel-basierte Morphometrie 32
3.3 Ruhenetzwerke 34

4 Diskussion 36

5 Zusammenfassung 44

6 Literaturverzeichnis 45

II Danksagung 52

III Lebenslauf 53

I Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BOLD	*blood oxygen level dependent (engl.)*
CSF	Liquor cerebrospinalis (*engl. cerebrospinal fluid*)
CT	Computertomographie
DMN	Ruhezustandsnetzwerk (*engl. default mode network)*
DTI	Diffusion-Tensor-Bildgebung (*engl. diffusion tensor imaging)*
FDR	*false discovery rate (engl.)*
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE	*family wise error (engl.)*
GM	zerebrale graue Substanz (*engl. grey matter*)
HC	Kontrollpersonen (*engl. healthy control*)
HD	Morbus Huntington (*engl. Huntington's disease)*
HDRP	*HD-related pattern (engl.)*
ICA	Unabhängigkeitsanalyse (*engl. independent component analysis)*
IT	*interesting transcript (engl.)*
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomographie
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
Ncl.	Nucleus
PCA	Hauptkomponentenanalyse (*engl. principle component analysis)*
PET	Positronenemissionstomographie
rfMRT	fMRT im Ruhezustand (*engl. resting state)*
RSN	Ruhezustandsnetzwerk (*engl. resting state network)*
SD	Standardabweichung (*engl. standard deviation*)
SPM	*statistical parametric mapping*
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TE	Echozeit (*engl. time to echo)*
TR	Repititionszeit (*engl. time to repetition)*
UHDRS	*Unified Huntington's Disease Rating Scale*
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
WM	zerebrale weiße Substanz (*engl. white matter*)

1 Einleitung

1.1 Morbus Huntington

Der Morbus Huntington (*Huntington's disease*, HD) definiert sich als eine autosomal-dominant vererbte neurodegenerative Erkrankung, welche durch die klinische Symptomtrias aus choreatischen Bewegungsstörungen, progressiven kognitiven Einbußen und psychiatrischen Auffälligkeiten charakterisiert ist (Walker, 2007). Ursächlich ist eine CAG-Triplet-Expansion auf Chromosom 4, wodurch es zur Synthese der mutierten Form des Proteins Huntingtin kommt. Dadurch entsteht die fortschreitende Degeneration vieler Bereiche des Gehirns, welche sich besonders im Corpus striatum manifestiert. Die Symptome treten meist zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr auf und führen nach ca. 10-15 Jahren zum Tod. Außer einer symptomatischen Behandlung gibt es bisher keine kausale Therapie dieser Erkrankung (Walker, 2007).

Erst im Jahre 1872 wurde die erbliche Chorea durch den New Yorker Arzt George Huntington detailliert beschrieben. Viele seiner damaligen Postulate (1. Erblichkeit („*hereditary nature*"); 2. psychiatrische Auffälligkeiten („*insanity and suicide*") und 3. später Krankheitsbeginn („*only in adult life*")) haben noch heute Gültigkeit (Neylan, 2003). Nur die letzte Behauptung hat heute keine absolute Gültigkeit mehr, da es auch eine juvenile Form gibt. Im Jahre 1983 wurde ein mutiertes Gen auf dem kurzen Arm von Chromosom 4 der HD-Patienten lokalisiert (Gusella et al., 1983) und 1993 von der „*Huntington's disease Collaborative Research Group*" als Ursache der HD identifiziert (Huntington's-Disease-Collaborative-Research-Group, 1993).

HD tritt mit einer Prävalenz von 4-8/100.000 in den USA und Europa auf, wobei deutliche regionale Unterschiede zu finden sind (Walker, 2007).
HD ist eine klassisch autosomal-dominant vererbbare Erkrankung mit vollständiger Penetranz, aber unterschiedlicher Expressivität. Ursächlich für HD ist eine erhöhte Wiederholungszahl des Trinukleotids „Cytosin – Adenin – Guanin (CAG)" auf dem Huntington-Gen (IT15 Gen), welches auf dem kurzen Arm von Chromosom 4 am N-terminalen Ende lokalisiert ist (Roze et al., 2008). Die Kombination CAG kodiert für die Aminosäure Glutamin, weshalb es zu einer Polyglutamin-Verlängerung des

normalen Proteins Huntingtin kommt. Bei HD-Patienten wurden CAG-Wiederholungen zwischen 39-121 gemessen. In einer Stichprobe von 278 gesunden Probanden wurden Werte zwischen 9 und 32 (18,4±3,2) gemessen (Mühlau et al., 2012). Ab 39 CAG-Wiederholungen wird die Diagnose HD mit Hilfe der DNA-Analyse gestellt. Die Wiederholungszahl korreliert eng mit dem Manifestations- und Sterbealter, jedoch weniger mit der Progressionsgeschwindigkeit (Langbehn et al., 2004). Diese Korrelationen sind jedoch nur lose. So wurden auch symptomfreie Träger mit 40 CAG-Wiederholungen beschrieben (Walker, 2007). Die CAG-Wiederholungen erklären etwa 60% der Varianz des Erkrankungsalters. Des Weiteren spielen andere Genveränderungen und Umweltfaktoren eine wichtige Rolle (Rosenblatt et al., 2001, Wexler et al., 2004).
Die Trinukleotidexpansion ist instabil und wird in den meisten Fällen mit einer Verlängerung auf die nächste Generation übertragen (Antizipation), so dass die Erkrankung dann früher beginnt. In seltenen Fällen kann es auch zu einer Verkürzung der CAG-Wiederholungen und gegebenenfalls zur Unterschreitung des Grenzwertes von 38 CAG-Wiederholungen kommen. Damit käme es nicht zum Ausbruch der Krankheit. Die größte Instabilität besteht während der Spermatogenese, wodurch es besonders beim Mann zu größeren Trinukleotidexpansionen kommen kann. Daher kann es bei intermediären Allelen mit CAG-Wiederholungen von 34-37 zur Überschreitung des Grenzwertes von 38 kommen und somit auch zum erstmaligen Ausbruch der Erkrankung innerhalb einer Familie. Dadurch lassen sich häufig Neumutationen und Erkrankungen mit negativer Familienanamnese erklären (Walker, 2007). Bei eineiigen Zwillingen mit HD differiert der Krankheitsbeginn meist nur um wenige Jahre. Jedoch haben sich in manchen Fällen sehr unterschiedliche klinische Erscheinungsbilder entwickelt. Dies spricht dafür, dass noch weitere Faktoren eine wichtige Rolle für den Krankheitsverlauf spielen (Georgiou et al., 1999).

HD zeigt im Vollbild die Symptomtrias bestehend aus choreatischen Bewegungsstörungen, kognitiven Einbußen und psychiatrischen Auffälligkeiten und manifestiert sich meist zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr.
Der Krankheitsbeginn kann jedoch bei Frühmanifestationen vor dem ersten Lebensjahr beziehungsweise bei Spätmanifestation nach dem 70. Lebensjahr liegen. Weniger differiert die durchschnittliche Krankheitsdauer, welche vom Beginn der

Symptomatik bis zum Tod durchschnittlich 15-20 Jahre beträgt. Im Verlauf der Erkrankung kommt es in den meisten Fällen erst zu subtilen psychischen Symptomen. Im weiteren Verlauf treten dann neurologische und später psychiatrische Symptome in den Vordergrund (Walker, 2007).

Die psychischen Auffälligkeiten sind mit 60% die häufigsten Erstsymptome bei HD. Da sie schleichend auftreten, werden diese häufig verkannt oder verleugnet. Die Patienten fallen anfangs häufig durch eine gesteigerte Reizbarkeit oder Pflichtvernachlässigung auf. Im Verlauf können depressive sowie psychotische Störungen, Alkoholismus und sogar Suizide auftreten (Walker, 2007). Die kognitiven Einbußen beginnen meist durch leichte Merkfähigkeits- und Gedächtnisstörungen. Das Langzeitgedächtnis bleibt hingegen lang erhalten. Die progressiv fortschreitende Demenz bei HD wird als subkortikal beschrieben, da sie besonders die exekutiven Funktionen sowie die Aufmerksamkeit, das Gedächtnis und die Organisation des Alltags einschränkt (Walker, 2007). Zusätzlich gelten Akzentuierungen der Primärpersönlichkeit als typisch. Ein vorher eher introvertierter Mensch neigt stärker zu Depressionen und ein extrovertierter eher zu Aggressivität, wodurch es zu starken sozialen Problemen kommt.

Für diese Erkrankung besonders typisch, jedoch meist erst im späteren Verlauf erkennbar, sind die klassischen motorischen Störungen der HD. Dabei kommt es zu unwillkürlichen, wurmartigen, abrupten Bewegungen. Zu Beginn sind meist distale Muskeln betroffen und es kommt zum Grimassieren, Bewegungen der Augenbrauen, Zuckungen der Schulter oder des Kopfes. Anfangs versuchen die Patienten diese Symptome als Verlegenheitsbewegungen zu kaschieren, indem sie diese in intendierte Bewegungsabläufe einbauen. Im weiteren Verlauf nehmen die motorischen Störungen deutlich zu und weiten sich auf proximale und axiale Muskeln aus. Der Gang verändert sich in eine tänzelnde, hüpfende Bewegung mit unwillkürlichen Arm- und Beinbewegungen. Dieses Gangbild ist sehr charakteristisch (Walker, 2007) und führte zum altdeutschen Synonym „Veitstanz“. Der Begriff Veitstanz bezieht sich auf die tänzerische Verehrung des Heiligen Veits (Vitus), welcher bei Beschwerden wie Epilepsie oder Krämpfen um Hilfe gebeten wurde (Campana, 2009).

Des Weiteren werden die Artikulation, Verständlichkeit und syntaktische Struktur der Sprache weiter eingeschränkt; schlussendlich verstummen viele Patienten völlig. Bei einigen Patienten mit choreatischen Symptomen lässt sich auch eine motorische

Impersistenz nachweisen. Es ist den Patienten nicht möglich, über einen Zeitraum von wenigen Sekunden einen konstanten Muskeltonus aufrechtzuerhalten. Dies führt zu häufigen Positionswechseln und dem sogenannten „Melkergriff“ (Tonusschwankungen beim Händeschütteln). Die motorische Impersistenz wird auch als Verlaufsparameter genutzt, da sie im Verlauf der Erkrankung fast linear zunimmt (Walker, 2007). Insgesamt ist der Muskeltonus häufig herabgesetzt, mit Ausnahme der akinetisch-rigiden Sonderform und den sehr späten Krankheitsstadien, die einen erhöhten Muskeltonus aufweisen.

Neuropathologisch ist HD in erster Linie durch Atrophie des Corpus striatum, bestehend aus Ncl. caudatus und Putamen, charakterisiert. Des Weiteren kommt es in Substantia nigra, Hippokampus, Gyrus angularis, Cerebellum, Anteilen des Hypothalamus, Thalamus und kortikalen Bereichen zur Atrophie (Walker, 2007). Mit Auftreten der klinischen Symptome scheint auch die Atrophie des Rückenmarks zu beginnen (Mühlau, 2014). Anteile des ventromedial-frontalen und des inferior-temporalen Kortex bleiben hingegen meist ausgespart (Mühlau et al., 2007).
Als Reaktion auf den Zelluntergang, kommt es zu einer Vermehrung der Gliazellen (Walker, 2007). Kausal pathophysiologisch für den Zelluntergang ist die Glutatmatexzitotoxizität. Die Glutamatfreisetzung ist bei HD-Patienten deutlich gesteigert und führt zu einem osmotischen Zelluntergang, besonders durch ins Corpus striatum projizierende Neurone.
Als charakteristisches pathologisches Korrelat der HD werden spezifische Aggregate aus mutiertem Huntingtin angesehen. Das Huntingtin selbst ist ein ubiquitär vorkommendes Protein, welches jedoch vermehrt im Gehirn und im Hoden exprimiert wird (Walker, 2007). Das mutierte Huntingtin aggregiert aufgrund seiner relativen hydrophoben Eigenschaften schneller als das normale Huntingtin. Dies hängt sowohl von der Konzentration des freien Huntingtins in der Zelle als auch von der Länge des Polyglutamins ab (Burke et al., 2003). Die Abbauprodukte der Huntingtinaggregate lagern sich als Huntingtin-Einschlusskörperchen im Zellkern ab, welche bereits bei präsymptomatischen HD-Patienten nachweisbar sind (Rosas et al., 2008a).
Dem mutierten Huntingtin wird eine „*toxic gain of function*“ zugesprochen, da die Neuronen durch Störungen der Zellfunktion in Bezug auf Transport, Funktion der Synapsen, Transkription und Stabilität des Zytoskeletts geschädigt werden. Dies

geschieht durch Interaktion mit verschiedenen Transkriptionsfaktoren oder den Motorkomplexen der Zellorganellen (Walker, 2007).

Die Diagnosestellung ist ein einschneidendes Ereignis und die Auswirkungen auf das weitere Leben des Betroffenen und sein soziales Umfeld wiegen schwer. Aus diesen Gründen ist eine Testung von Minderjährigen ausschließlich bei Aussicht auf therapeutische Maßnahmen indiziert. Die meisten asymptomatischen Patienten mit positiver Familienanamnese sind aus Gründen der Karriere- und Familienplanung zunächst an einer genetischen Untersuchung interessiert; schlussendlich lassen sich jedoch nur weniger als 5% testen (Walker, 2007). Vor einem Gentest muss sich der Ratsuchende einer Beratung durch ein humangenetisches Institut unterzogen und ein Arzt oder Psychologe eine ausreichende psychische Stabilität attestiert haben, um mit der Diagnose und den Konsequenzen umgehen zu können. Die Diagnose unterliegt der ärztlichen Schweigepflicht, insbesondere vor dem Arbeitsgeber, der Versicherung und anderen Institutionen, um weitere Nachteile oder Stigmatisierungen der Betroffenen zu vermeiden (Weindl, 2005).

1.2 Bildgebung bei Morbus Huntginton

In den letzten 25 Jahren entwickelte sich die HD-Bildgebung vom ersten rein anatomischen CT bis zu heutigen anatomischen und funktionellen MRT-Scans.
Zu Beginn standen strukturelle Veränderungen in der Bildgebung von HD im Vordergrund. Einer der ersten Marker für die Atrophie des Corpus striatum bei HD-Patienten war der Bicaudatumindex, welcher sich aus dem Quotienten des maximalen Abstands der Vorderhörner der Seitenventrikel und dem Abstand beider Caudatumtaillen ergibt. Als pathologisch gelten alle Werte unter 1,8 (Weindl, 2005). Diese Methode ist jedoch nur bei ausgeprägter Atrophie sensitiv.
Zum Diagnosezeitpunkt ist bei vielen Patienten bereits ein Zelluntergang von bis zu 50% vorhanden, welcher den Symptomen von HD vorausgeht (Aylward et al., 2004). Durch die Verbesserung der Bildgebung mit höherer Auflösung und entsprechender Software können heute selbst feinste strukturelle Veränderungen dargestellt werden. Weit vor dem manifesten Zelluntergang kommt es zu Funktionsstörungen der Neurone mit zum Teil kompensatorisch vermehrter Aktivierung anderer Hirnareale und Netzwerkumstrukturierungen (Paulsen, 2009). Da es häufig zu einer

Gewebsvermehrung der Gliazellen kommt, kann eine Aussage über die Funktionsfähigkeit der Gehirnareale nur an Hand des vorhandenen Volumens nicht aussagekräftig sein. Daher spielt die Darstellung funktioneller Veränderungen eine bedeutende Rolle.

1.2.1 Strukturelle MRT: Voxel-basierte Morphometrie

Durch die fortlaufend verbesserte Auflösung in der MRT-Bildgebung wurde eine Methode entwickelt, welche selbst feinste strukturelle Unterschiede im Gehirn detektieren kann: die Voxel-basierte Morphometrie (VBM).

Die VBM ist eine benutzerunabhängige automatisierte Analyse des gesamten Gehirns, um kleinste strukturelle Unterschiede zwischen zwei korrespondierenden Hirnarealen zu detektieren und in einer dreidimensionalen Karte darzustellen (Abb.1) (Ashburner, 2000). Ein Voxel ist ein Kunstwort, welches sich aus einem zweidimensionalen Pixel (*picture element*, Bildpunkt) und dem entsprechenden Volumen zusammensetzt und somit zu einem dreidimensionalen Bildelement wird. Die VBM erlaubt einen Voxel-für-Voxel Vergleich bestimmter Hirnkompartimente zwischen zwei Probandengruppen. Somit ist auf Gruppenebene eine sehr genaue Lokalisierung der Veränderungen möglich.

Bei HD steht die Atrophie von Ncl. caudatus und Putamen (Corpus striatum) im Vordergrund. Mittels der VBM können diese Veränderungen bei präsymtomatischen HD-Patienten bereits Jahre vor dem Diagnosezeitpunkt nachgewiesen werden (Thieben et al., 2002). Der neurodegenerative Prozess beschränkt sich jedoch nicht auf das Corpus striatum. Sowohl bei präsymptomatischen als auch bei symptomatischen HD-Patienten konnte eine Atrophie im Bereich von Thalamus, Hippocampus, Amygdala, Cerebellum, Hypothalamus und verschiedener kortikaler Areale nachgewiesen werden (Abb.1). Bei fortschreitender Erkrankung kommt es zu einer allgemeinen Verdünnung der kortikalen Bereiche sowie zu einer Atrophie der weißen Substanz (Bohanna et al., 2008).

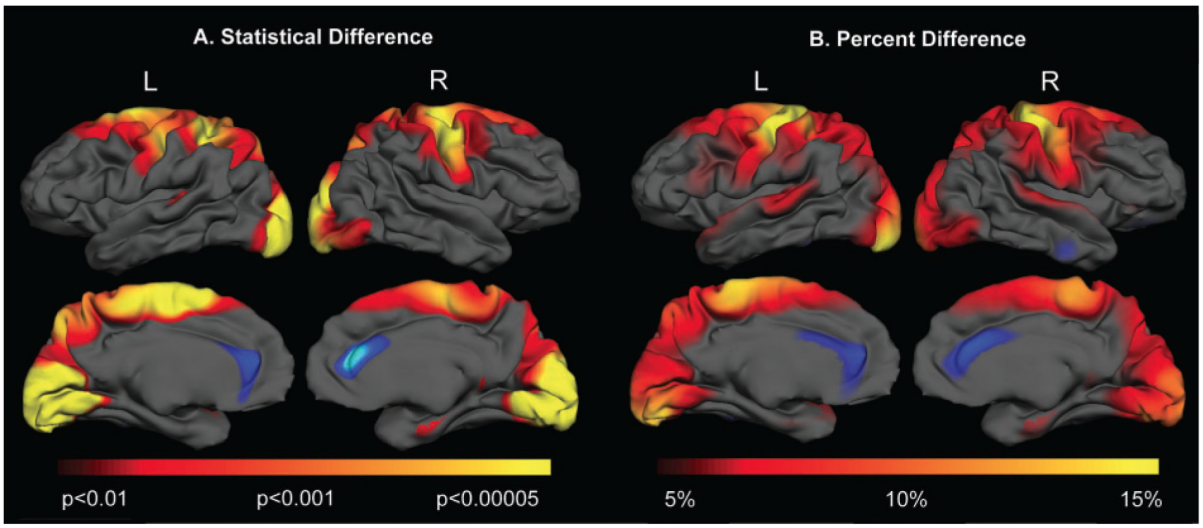

Abb.1 Darstellung der kortikalen Atrophie bei HD
Bildquelle: Rosas et al., 2008b

1.2.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die fMRT ermöglicht eine nicht-invasive Untersuchung der Hirnfunktion. Sie ist eine indirekte Methode zur Messung der neuronalen Aktivität und deren funktionellen Verbindungen durch Veränderung des regionalen Blutflusses und Sauerstoffverbrauchs (Poldrack et al., 2011). Dieses Verfahren bietet die Möglichkeit auch bei präsymptomatischen HD-Patienten geringe Funktionseinbußen in verschiedenen Bereichen des Gehirns darzustellen, noch bevor es zu einer messbaren Atrophie gekommen ist (Walker, 2007). Bei der Interpretation der MRT-Daten müssen die Grenzen des MRTs jedoch stets berücksichtigt werden, da es insbesondere bei HD-Patienten durch Bewegungsartefakte, Gehirnvenenströmungen oder anatomischen Varianten zu Fehlinterpretationen kommen kann (Paulsen, 2009). Grundsätzlich unterscheidet man zwei verschiedene Untersuchungsmodalitäten; zum einen wird der Patient während des Lösens bestimmter Aufgaben untersucht, zum anderen unter Ruhebedingungen.

1.2.2.1 Aufgabenspezifische fMRT

Beim aufgabenspezifischen fMRT löst der Proband eine kognitive oder motorische Aufgabe, welche auf die Aktivierung bestimmter Hirnregionen abzielt. In verschiedenen Studien kamen unterschiedliche Tests zum Einsatz, wie zum Beispiel der non-verbale Intelligenztest nach Porteus (*Porteus maze test*), motorische Tests, Gedächtnistests oder Aufmerksamkeitstests (z.B. *response conflict Simon task*)

(Bohanna et al., 2008). So wurden bei symptomatischen HD-Patienten sowohl Bereiche mit verstärkter als auch Bereiche mit verminderter Aktivität registriert. Auf der einen Seite zeigten HD-Patienten während eines motorischen Tests eine verminderte Aktivierung des Corpus striatum im Vergleich zu gesunden Probanden (Kim et al., 2004). Auf der anderen Seite konnte eine Überaktivierung kortikaler Bereiche während eines Aufmerksamkeitstests (*response conflict Simon task*) bei HD-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden gezeigt werden (Georgiou-Karistianis et al., 2007). Dieses Phänomen der verstärkten Aktivierung bestimmter Hirnareale kann als kompensatorische Rekrutierung zusätzlicher Hirnareale interpretiert werden und dient wahrscheinlich der Aufrechterhaltung normaler Gedächtnisfunktionen (Paulsen, 2009).

Zu berücksichtigen bleibt, dass die aufgabenspezifische fMRT von dem Aufgabentyp, dem Schwierigkeitsgrad des Tests, der Lernkurve sowie dem Krankheitsstadium der HD-Patienten abhängig ist. Zusätzlich kann ein sehr anspruchsvoller Test die HD-Patienten überfordern und somit eine scheinbar verminderte Aktivierung im Vergleich zu den gesunden Probanden zeigen (Bohanna et al., 2008). Auch wäre es denkbar, dass HD-Patienten aufgrund ihrer Vorerfahrungen andere Lösungsstrategien benutzen; dann würden im Vergleich zu gesunden Probanden differierende Aktivierungsmuster fälschlicherweise den Folgen der Neurodegeneration bei HD zugeschrieben.

1.2.2.2 Funktionelle MRT im Ruhezustand

Viele der Limitationen des aufgabenspezifischen MRTs treffen für die Untersuchung im Ruhezustand (rfMRT) nicht zu. Bei dieser Methode macht man sich zunutze, dass die Aktivität in Ruhe (entspanntes Liegen mit geschlossenen Augen (Raichle et al., 2001)) nicht ungeordnet abläuft, sondern Fluktuationen aufweist. Interessanterweise korrelieren die Signal-Schwankungen jener Hirnareale miteinander, die auch funktionell in Beziehung stehen. Die rfMRT ist daher eine Methode zur Darstellung neuronaler Netzwerke in Ruhe (*resting state networks*, RSN).

Bei der Analyse der jeweiligen Signalverläufe der einzelnen Voxel lassen sich Überstimmungen mit anderen Voxeln mit Hilfe der Unabhängigkeitsanalyse (*independent component analysis*, ICA) darstellen und zu einer funktionellen Einheit zusammenfassen. Somit können anatomisch nicht zusammenhängende Areale mit gleichem Signalverlauf als zu einem funktionellen Netzwerk zugehörig interpretiert

werden (van den Heuvel et al., 2010). Als Ergebnis der ICA entstehen Netzwerkkarten mit funktionellen Verbindungen zwischen räumlich getrennten Hirnarealen.

Das erste und robusteste RSN ist das *default mode network* (DMN). Es zeichnet sich durch seine Aktivitätsminderung während zielgerichteter Aufgaben und seiner Aktivitätszunahme im Ruhezustand aus. Es zeigte sich, dass dieses Netzwerk räumlich stabil, von der gestellten Aufgabe weitgehend unabhängig ist und somit ein beständiges RSN darstellt (Raichle et al., 2001). Das DMN besteht aus dem posterioren cingulären Kortex, medial-frontalen und inferior-parietalen Regionen. In seiner Funktion ist es eng mit kognitiven und emotionalen Prozessen des Gehirns verbunden und zeigt eine verminderte Aktivität bei HD-Patienten oder Morbus Alzheimer (Raichle et al., 2001, van den Heuvel et al., 2010). In den Basalganglien konnte ebenfalls ein Ruhenetzwerk mit Verbindungen zwischen Thalamus, Pallidum, Putamen, Ncl. subthalamicus und der Substantia nigra mit Projektionen in den supplementär motorischen Kortex nachgewiesen werden. Diesem RSN wird eine Kontrollfunktion der Motorik zugesprochen (Robinson et al., 2009). Da bei HD das Corpus striatum in besonderem Maße betroffen ist, werden die Basalganglien-RSN in dieser Studie ebenfalls untersucht. Das dritte zu untersuchende RSN ist das Visuelle, da es bei HD besonders occipital zur kortikalen Atrophie kommt (Rosas et al., 2008b). Die folgende Abbildung zeigt eine Übersicht über die meisten bisher bekannten RSN (Abb.2).

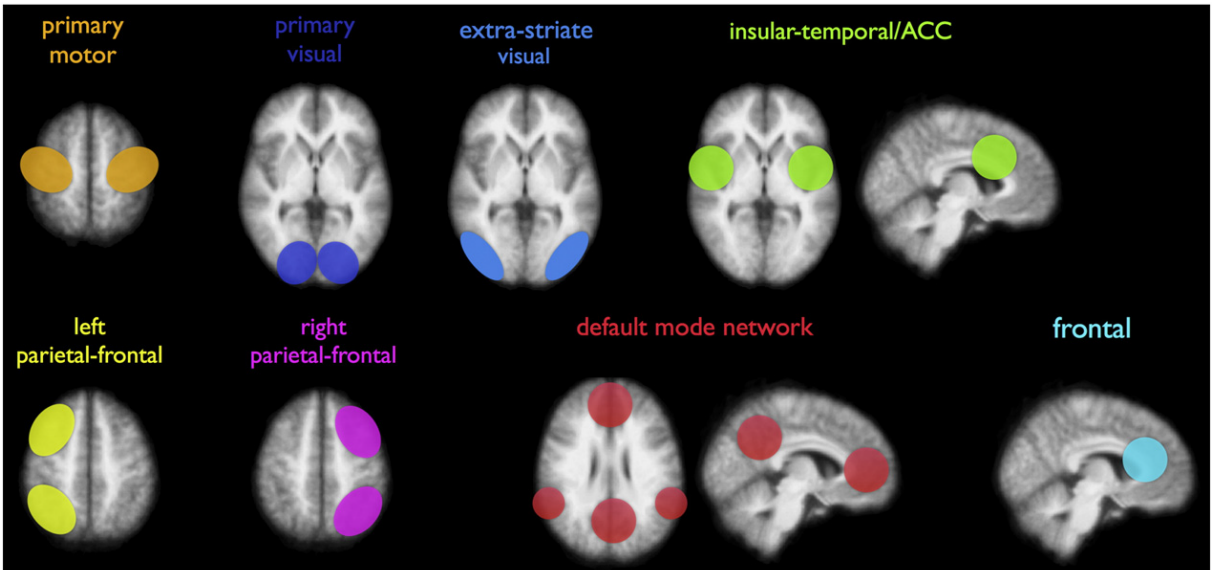

Abb.2 Übersicht der meisten bisher bekannten RSN

Bildquelle: van den Heuvel et al., 2010

Ein Zusammenhang zwischen den Veränderungen in den RSN und den neurologisch-psychiatrischen Erkrankungen gelang bisher unter anderem bei Morbus Alzheimer, Multipler Sklerose oder Schizophrenie.
Bei präsymptomatischen HD Patienten konnte eine verminderte Netzwerkaktivität zwischen dem Ncl. caudatus und dem lateralen prämotorischen Kortex gezeigt werden (Unschuld et al., 2012).

1.3 Aufgabenstellung

Diese Dissertation untersucht mit Hilfe moderner MRT Methoden (VBM und rfMRT) die strukturellen und funktionellen Veränderungen bei HD. Zusätzlich werden die neu gewonnenen Bildgebungsdaten des rfMRT und der VBM mit der klinischen Symptomatik der Patienten in Beziehung gesetzt.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie ist eine transversale Untersuchung von HD-Patienten zur Erfassung von strukturellen sowie funktionellen Veränderungen des Gehirns und dessen Korrelationen mit den erhobenen klinischen Parametern. In die Studie wurden 20 Patienten mit genetisch gesichertem HD und 22 gesunde Kontrollpersonen (*healthy control*, HC) eingeschlossen. Die HD-Patientengruppe besteht aus neun präsymptomatischen und elf symptomatischen HD-Patienten in frühen Krankheitsstadien.

Die Untersuchung der Studienteilnehmer unterteilte sich jeweils in die klinische und neuropsychologische Untersuchung sowie die MRT. Ausschlusskriterien waren andere relevante neurologische oder psychiatrische Erkrankungen und zu starke Bewegungsartefakte (z.B. durch Hyperkinesien) während der MRT. Es kam zum Ausschluss von vier der ursprünglich 24 HD-Patienten.

2.2 Die klinische und neuropsychologische Untersuchung

Zur klinischen Untersuchung der Patienten gehörte neben der neuropsychologischen und motorischen Untersuchung eine Anamnese inklusive Alter, CAG-Wiederholungen und Dauer der Erkrankung. Die HC wurden nicht der motorischen Testung unterzogen, da keine Auffälligkeiten zu erwarten waren. Es konnten nicht bei allen Probanden jeder Test durchgeführt werden, da einzelne Aufgaben aufgrund von Verständnisproblemen bei der Aufgabenstellung abgebrochen werden mussten.

Die einzelnen Tests werden im Folgenden genauer erläutert.

2.2.1 Allgemeiner Fragebogen

Zu Beginn der neuropsychologischen Untersuchung wurde der Proband nach persönlichen Daten wie Schulbildung und aktuellem Beruf befragt. Des Weiteren wurde in einer kurzen Anamnese die persönliche Krankheitsgeschichte, als auch die Familienanamnese, besondere Risikofaktoren wie Rauchen oder Alkohol und die aktuelle Standardmedikation erhoben.

2.2.2 *Unified Huntington's Disease Rating Scale*

Die *Unified Huntington's Disease Rating Scale* (UHDRS) wurde als klinische Beurteilungsskala für HD-Patienten entworfen. Sie bezieht sich auf die vier wesentlichen Bereiche der HD: Motorik, Kognition, Verhalten und die funktionale Kapazität. Die Reliabilität und Konsistenz der Testergebnisse wurde intensiv untersucht und validiert (Kieburtz, 1996). In der vorliegenden Studie werden nur die motorischen und kognitiven Fähigkeiten untersucht.

2.2.2.1 Untersuchung der motorischen Funktion

In der Untersuchung der motorischen Funktion des UHDRS werden verschiedene motorische Fähigkeiten getestet. Dazu zählt die Testung von Augenfolgebewegungen, Sakkaden-Initiierung und -Geschwindigkeit, motorische Impersistenz (Zungenprotrusion), Finger-Tapping, schnelle Supinations-Pronations-Wechsel der Hand, Luria-Sequenz (Sequenz aus Tischflächenberührungen mit 3 verschieden Handhaltungen (Faust, Handkante, flache Hand)), Gang, Tandemgang, Retropulsion sowie die Untersuchung auf Dysarthrie, Rigidität, Körperbradykinesie, Dystonie, maximale Chorea und die Feststellung des Gewichts. Zum Schluss werden nach prozentualen Angaben in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit einer HD-spezifischen Symptomatik Punkte von 0-4 vergeben. Die Testergebnisse summieren sich zum *motor score* mit im ungünstigsten Fall maximal 128 erreichbaren Punkten.

2.2.2.2 Kognitive Beurteilung

Insgesamt besteht die kognitive Beurteilung durch die UHDRS aus drei Untertests sowie der Addition der Testergebnisse zur kognitiven Gesamtbeurteilung:

- Wortflüssigkeitstest: Die Testpersonen werden aufgefordert in einer Minute so viele Wörter wie möglich mit einem vorgegebenen Anfangsbuchstaben aufzusagen.
- Zeichen-Zahlen-Test: Den Zahlen 1-9 werden verschiedene Symbole zugeordnet. Im Test muss der Proband den dargebotenen Symbolen in gemischter Reihenfolge die passende Zahl zuordnen.
- Stroop-Test: Dieser Test besteht aus drei Teilen: Zuerst benennt der Proband die gezeigten Farben. Zweitens liest er die Farben als gedruckte Wörter laut vor. Drittens sind die Farben bunt gedruckt. Die Tinte passt jedoch nicht zum

Farbenwort. Der Proband wird aufgefordert die Farbe der Tinte zu benennen (Interferenz) (Abb. 3).

- Kognitive Gesamtbeurteilung: Sie berechnet sich aus der Summe der obigen Testergebnisse.

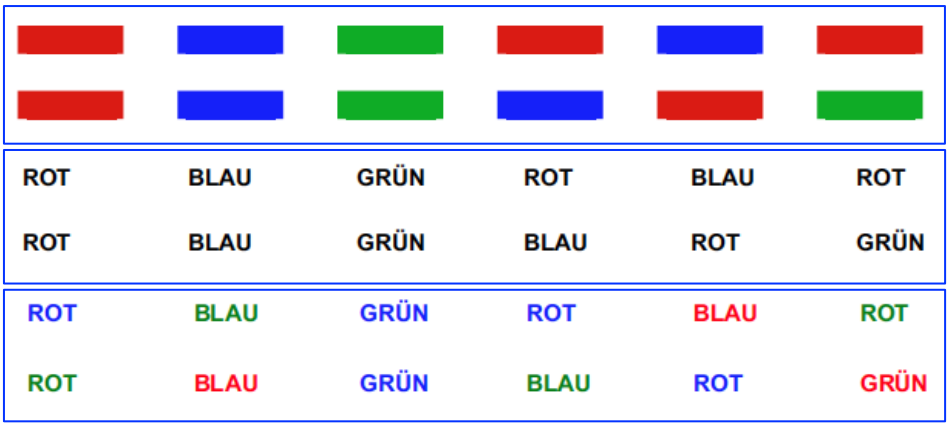

Abb.3 Stroop Test (Kieburtz, 1996)

2.2.3 *Edinburgh Handedness Inventory*

Um die Händigkeit der Probanden festzustellen, wird das *Edinburgh Handedness Inventory* benutzt. Es stellt eine einfache und schnelle Methode zur quantitativen Auswertung der Händigkeit dar. Dabei wird der Proband nach seiner bevorzugten Hand bei Tätigkeiten wie Schreiben, Malen, Werfen oder dem Halten von Messer und Gabel befragt. Es kann auch eine ausgewogene Lateralisation nach rechts und links angegeben werden. Bei der Auswertung wird der prozentuale Anteil der rechten Hand angegeben (Oldfield, 1971).

2.2.4 Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest

Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) dient zur schnellen und allgemeinen Erfassung des prämorbiden Intelligenzniveaus. Dabei werden dem Probanden 37 Wörterkombinationen aus je fünf Wörtern dargeboten. Jedes Set besteht aus einem korrekten Wort und vier nicht existierenden Wörtern. Die Aufgabe des Probanden ist die Identifizierung des richtigen Wortes. Gewertet werden alle korrekten Wörter. Das Ergebnis wird als IQ-Wert angegeben (Lehrl, 2005).

2.2.5 *Wechsler memory scale*

Die folgenden vier Tests stammen aus der revidierten Form der *Wechsler memory scale*. Diese Tests bieten eine reproduzierbare und valide Diagnostik des episodischen Gedächtnisses. Dies ist die Basis für jede neuropsychologische Untersuchung. Sie bietet eine breite Palette verbaler und nicht-verbaler Kurzzeit- und Langzeitgedächtnisaufgaben. Die Tests dienen der Differenzierung klinischer Leistungseinbußen und können auch als Verlaufsparameter genutzt werden (Härting et al., 2000). Für die vorliegende Studie wurden folgende Tests ausgesucht:

Logisches Gedächtnis 1 und 2:

Der Proband wird gebeten nach dem Vorlesen zweier Geschichten diese möglichst wortgetreu wiederzugeben (Logisches Gedächtnis 1) sowie nochmals am Ende der gesamten Testreihe (Logisches Gedächtnis 2). Zur Auswertung werden alle korrekt wiedergegebenen Aussageeinheiten, welche jeweils einen Punkt ergeben, aus beiden Geschichten zusammengezählt (Härting et al., 2000).

Zahlenspanne rückwärts:

Der Proband wird aufgefordert Zahlenspannen wachsender Reihenfolge (z.B. 69351→15396) in genau umgekehrter Reihenfolge wiederzugeben (Härting et al., 2000).

Blockspanne rückwärts:

Es wird dem Proband ein Brett mit befestigten Klötzchen vorgelegt. Der Untersucher zeigt in einer bestimmten vorgegebenen Reihenfolge auf die Klötzchen und bittet den Proband anschließend in umgekehrter Reihenfolge auf diese zu zeigen (Härting et al., 2000).

2.2.6 Test zur Aufmerksamkeitsprüfung

Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) testet die Flexibilität der Aufmerksamkeit. Sie ist eine wichtige Alltagsfunktion, welche zum Beispiel beim Verfolgen von Diskussionen, bei einer gezielten Steuerung des Aufmerksamkeitsfokus und im Straßenverkehr zum Tragen kommt. Um die Flexibilität zu testen werden dem Proband am Computerbildschirm 100 Paare von jeweils einem Buchstaben und einer Zahl angezeigt. Die Aufgabe ist es, immer

abwechselnd auf den Buchstaben und anschließend beim nächsten Paar auf die Zahl zu drücken. Je negativer das Testergebnis ist, desto länger hat der Proband für die Aufgabe benötigt und umso mehr Fehler wurden gemacht (zum Beispiel: -5) (Zimmermann, 2008).

2.2.7 Beck-Depression-Inventar

Das Beck Depression Inventar ist ein seit 30 Jahren international weit verbreitetes Selbstbeurteilungsinstrument zur Erkennung und Verlaufskontrolle einer Depression. Es besteht aus insgesamt 21 Fragen mit je vier Antwortmöglichkeiten. Dabei werden verschiedenste Aspekte der Depression wie traurige Stimmung, Pessimismus, Versagen, Unzufriedenheit, Schuldgefühle, Weinen, Reizbarkeit, Appetit oder Schlafstörungen erfragt.

Pro Frage können zwischen null und drei Punkten erreicht werden. Bei der Auswertung spricht man bei <11 Punkten von einem unauffälligen Befund, bei 11-17 Punkten von mäßigen bis mittelschweren depressiven Symptomen und bei ≥18 von einer klinisch relevanten depressiven Symptomatik (Beck et al., 1961).

2.3 Magnetresonanztomographie

Sämtliche MRT-Untersuchungen wurden an einem 3 Tesla MRT (Achieva, Philips, Niederlande) durchgeführt unter Verwendung einer 8-Kanal Kopfspule. Für die VBM wurde die T1-gewichtete Sequenz MPRAGE (*magnetization prepared rapid acquisition gradient echo sequence*, TE=4ms, TR=9ms, TI=100ms, FoV (field of view)=240x240mm, 170 aufeinander folgende 1mm Schichten, Voxelgröße=1x1x1mm) genutzt.

Für die rfMRT-Daten wurde eine *gradient echo* EPI Sequenz (*echo planar imaging*) genutzt (TE=35ms, TR=2000ms, flip angle=82°, FoV (field of view)=220x220mm, Matrix=80x80, 32 Schichten, Schichtdicke=4mm, Schichtzwischenraum=0mm, Voxelgröße 3x3x3mm).

2.4 Voxel-basierte Morphometrie

Die VBM ist eine benutzerunabhängige automatisierte Analyse von T1-gewichteten MRT-Daten des gesamten Gehirns, welche selbst kleinste strukturelle Unterschiede zwischen zwei korrespondierenden Hirnarealen mittels einer Voxel-für-Voxel Analyse detektieren kann (Ashburner, 2000). Die Vorverarbeitung setzt sich aus den

folgenden fünf verschiedenen Analyseschritten zusammen, wobei die ersten drei Schritte iterativ erfolgen können (*unified segmentation*) (Ashburner, 2005):

1. Räumliche Normalisierung
2. Segmentierung
3. Biaskorrektur
4. Glättung
5. Statistische Analyse

Diese Schritte sind in einer Übersicht in Abbildung 4 zusammengefasst.

Sie resultieren in einer dreidimensionalen statistischen Karte, welche signifikante Effekte hinsichtlich der Konzentration eines Hirnkompartiments, zumeist der grauen Substanz (GM), auf das Standardhirn projiziert, aufzeigt.

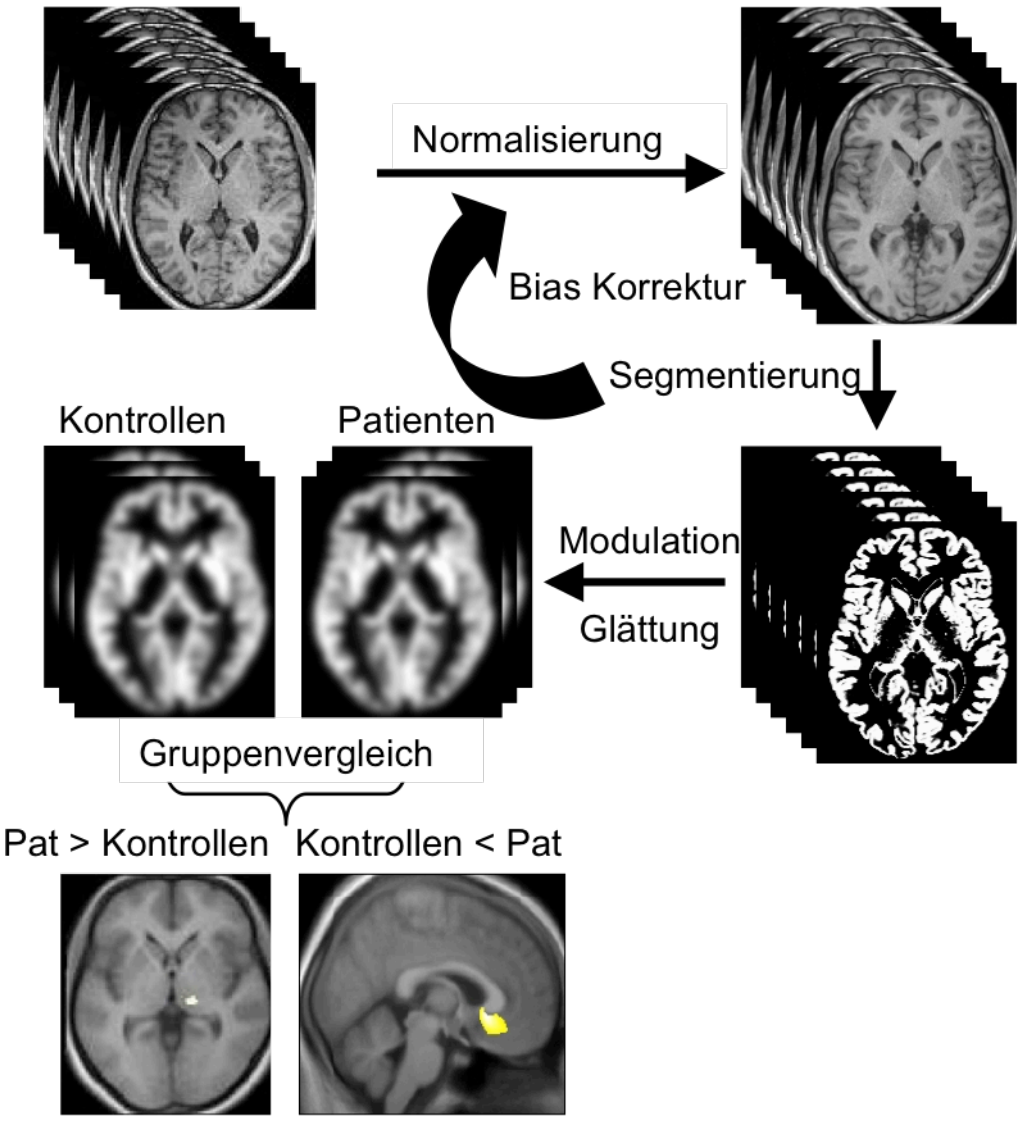

Abb. 4 Zusammenfassung der VBM. *Unified segmentation* als geschwungener Pfeil dargestellt. (Patienten=Pat)

2.4.1 Räumliche Normalisierung

Die Grundidee der Normalisierung ist die Transformierung einer bestehenden Form in eine neue Zielform unter Beibehaltung grundlegender geometrischer Eigenschaften. In der Biologie wurde dieser Gedanke in einem anderen Zusammenhang bereits 1917 (Abb.5) formuliert. Thompson wies unter anderem nach, dass es mit affinen und nicht-affinen Transformationen möglich ist, Fischarten ineinander zu überführen (Thompson, 1917).

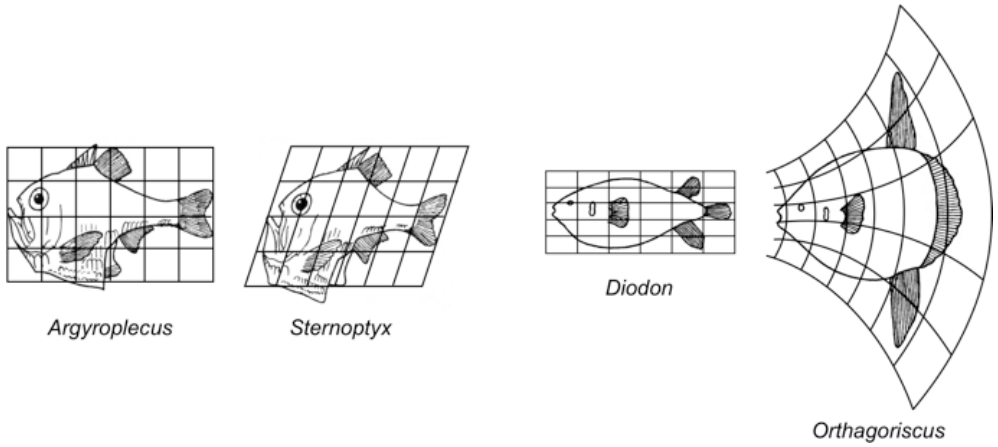

Abb. 5 Beispiel einer Transformierung (links affin, rechts nicht-affin) in eine neue Zielform (Thompson, 1917)

Für die räumliche Normalisierung werden zunächst alle Bilddatensätze in den gleichen stereotaktischen Raum eingeordnet, sodass sich idealer Weise alle Bildpunkte, die sich im dreidimensionalem Raum entsprechen, auch neuroanatomisch korrespondieren. Als Schablone dient ein Referenzhirn des Montreal Neurological Institute (MNI) (Fox et al., 2002), welche aus über 305 gesunden Probanden gemittelt wurde. Die Bildpunkte werden mit Hilfe eines kartesischen Koordinatensystems angegeben, dessen Ursprung die Commissura anterior bildet; die yz-Ebene entspricht dem Interhemisphärenspalt, und die darauf senkrecht stehende xy-Ebene schneidet die Commissura posterior.
Die Normalisierung geschieht mittels linearer (affiner) Basisfunktionen (Verschiebung, Drehung und Streckung) und weiterer nicht-linearer Funktionen, welche jedoch nicht die Intensitätswerte der Voxel verändern (Ashburner, 2000).

2.4.2 Segmentierung

Hierbei werden die Datensätze nun in die drei Hauptkompartimente des Gehirns (weiße Substanz (WM), graue Substanz (GM) und Liquor cerebrospinalis (CSF)) unterteilt. Dies geschieht anhand gewebespezifischer Intensitätsverteilungen und anhand der a priori Information, dass heißt dem Vorwissen darüber, wo welches Kompartiment zumeist zu finden ist.
Schlussendlich entsteht pro Individuum und pro Gewebsklasse ein dreidimensionales Bild, dessen Intensitätswerte entsprechend der Wahrscheinlichkeit, an einem jeweiligen Gewebstyp beteiligt zu sein, Werte zwischen Null und Eins annehmen (Ashburner, 1997).

2.4.3 Biaskorrektur

Die MRT-Daten können durch eine Vielzahl an Störeffekten verzerrt werden, da zum Beispiel das Magnetfeld in sich bereits Inhomogenitäten aufweist. Um dennoch möglichst genaue Intensitätswerte zu erhalten, werden die Daten mittels einer „*mixtures of Gaussians*“ und anhand von Histogrammanalysen korrigiert (Ashburner, 2005).

2.4.4 *Unified Segmentation*

Die bisherigen Teilschritte (Normalisierung, Segmentierung und Biaskorrektur) funktionieren am besten, wenn die beiden anderen Verarbeitungsschritte bereits erfolgt sind, so dass gängige Softwarepakete unterschiedliche Reihenfolgen verwandten. Ein Ausweg aus diesem Dilemma stellt die *unified segmentation* (Ashburner, 2005) dar, bei der die Schritte iterativ erfolgen. Dieses Vorgehen wird erst beendet, wenn ein weiterer Teilschritt kein noch besseres Ergebnis liefert. Anschließend werden die Bilder geglättet.

2.4.5 Glättung

Bei der Glättung (Ashburner, 2000) werden in jedem Kompartiment (WM, GM, CSF) die Intensitätswerte mittels eines Gaußfilters mit einer Halbwertsbreite von 8x8x8 mm^3 der Software SPM8 (http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm8/) angepasst. Die Gründe für diesen Schritt sind vielfältig: höheres Signal-Rauschverhältnis, Annäherung an die Normalverteilung und Ausgleich der nie ganz perfekten

Normalisierung (Übersetzen von lokalen Volumenunterschieden in Voxelwertunterschiede, Abb. 6).

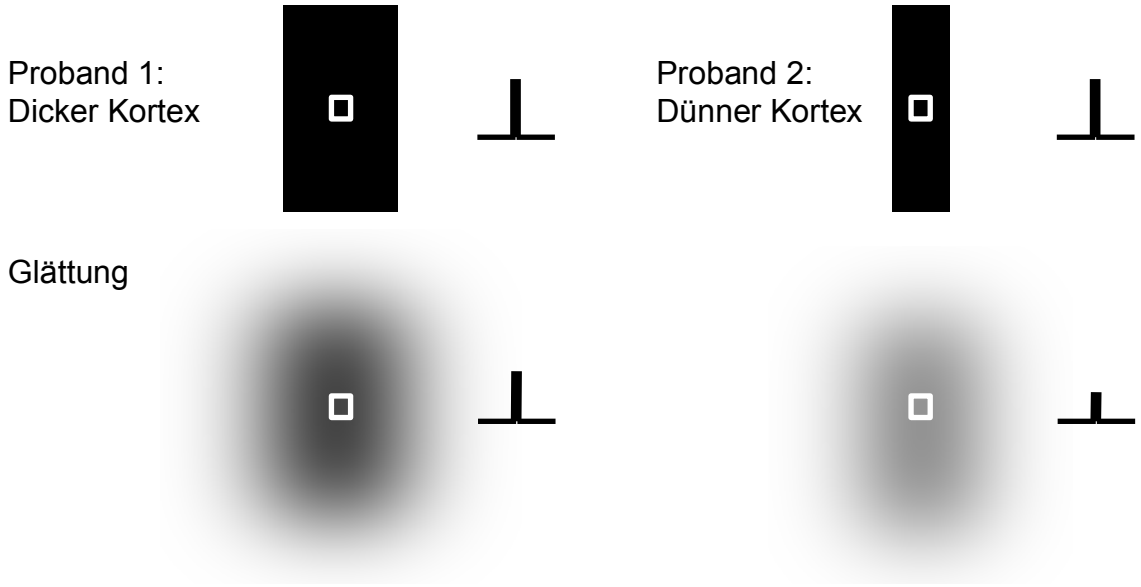

Abb. 6 Darstellung der Glättung. Jedes Voxel repräsentiert nun die durchschnittliche Konzentration des entsprechenden Hirnkompartiments in dieser Region.

2.4.6 Modulation

Bei der Modulation werden die mit der Normalisierung einhergehenden Volumenverschiebungen berücksichtigt und vor der statistischen Analyse in die Daten eingeschleust. Bei der Normalisierung sind die MRT-Bilder deformiert worden, um sie in den stereotaktischen Raum einzuordnen. Dabei kommt es zu lokalen Volumenveränderungen. Manche Areale werden gedehnt, andere gestaucht. Diese relativen Volumenveränderungen, also das Maß an Deformierung durch die Normalisierung, sind in der sogenannten Jacobi-Determinante enthalten. Um die ursprüngliche lokale Volumenverteilung beizubehalten, werden die segmentierten Daten mit Daten, welche die Jacobi-Determinante enthalten, multipliziert (Ashburner, 2000).

Diese Modulation ist von besonderer Bedeutung, wenn eine sehr gute Normalisierung (DARTEL, *Diffeomorphic anatomical registration using exponentiated lie algebra* (Ashburner, 2007)) mit einer fast perfekten Verformung der MRT-Bilder auf die Schablone (*high-dimensional warping* (Ashburner, 1999)) durchgeführt wurde.

2.4.7 Statistische Analyse

Zur statistischen Analyse wurde in der vorliegenden Studie das Programm *Statistical parametric mapping* 8 (SPM8) bzw. VBM8 (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm bzw. http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm8) benutzt. Es wurde ein Zweistichproben t-Test für ungepaarte Stichproben durchgeführt. Bei der Analyse der MRT-Datensätzen mit folglich sehr vielen statistischen Tests, da jedes Voxel einzeln analysiert wird, tritt das Problem des multiplen Testens auf. Als klassische Korrektur für multiple Tests gilt die Bonferroni-Korrektur. Sie lässt kaum falsch-positive Ergebnisse zu; dies geht jedoch auf Kosten einer erhöhten Rate an falsch-negativen Ergebnissen. Dies würde bedeuten, dass richtig positive Ergebnisse übersehen werden und somit mitunter wichtige neuronale Prozesse unentdeckt bleiben. Daher wird für MRT-Daten eine andere Form der Korrektur benötigt. Hier hat sich die *false discovery rate* (FDR) als Signifikanzgrenze bewährt. Sie setzt eine Grenze an falsch-positiven Ergebnissen und erhält im Gegenzug wenige falsch-negative. Als Signifikanzgrenze wurde hier eine FDR von <0,05 gewählt (Benjamini, 2001, Genovese et al., 2002).

2.5 Funktionelles MRT im Ruhezustand

Das funktionelle MRT im Ruhezustand (rfMRT) ist eine Methode zur Darstellung neuronaler Netzwerke unter Ruhebedingungen. Die Analyse des rfMRT-Scans erfolgt mit dem Linux Betriebsystem und MATLAB-basiert. Sie besteht aus den vier folgenden Arbeitsschritten:

- Datenkonvertierung
- Preprozessierung
- ICA
- Statistische Analyse

2.5.1 Datenkonvertierung

Die Bilddatensätze werden in das NIfTI-Format (*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*) zur weiteren Bearbeitung überführt.

2.5.2 Preprozessierung

Sie dient der Herstellung einer gleichen Basis für die spätere statistische Auswertung und ermöglicht somit eine gute Vergleichbarkeit der Daten aller Studienteilnehmer.

Als Software wird die SPM8 (http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/) genutzt.

Zuerst wird die Qualität der Daten mittels der Analyse einer *signal-to-noise-ratio* im Histogramm beurteilt. Es folgt die Reorientierung der Bilddaten, da die Bilder des rfMRT-Scans in den meisten Fällen auf dem Kopf stehen. Dazu ist eine Drehung und Neuausrichtung der anterioren und posterioren Kommissur notwendig. Nun werden die Daten koregistriert und normalisiert (vgl. 2.4). Anschließend werden die Daten auch hier mit einem Gaußfilter mit einer Halbwertsbreite von 8x8x8x mm^3 geglättet.

2.5.3 Unabhängigkeitsanalyse

Die ICA ist eine Methode zur Identifizierung statistisch unabhängiger Komponenten in einem MRT-Datensatz (Beckmann, 2012). Der Vorteil dieser Methode ist, dass sie ohne vorherige Hypothese über die zu erwartende Hirnaktivität auskommt (Calhoun et al., 2001). Somit ist sie besonders geeignet für eine der ersten Untersuchungen der RSN bei HD. Ziel der Analyse ist es, die Voxel mit gleichen Signalverläufen zu identifizieren und als neuronale Netzwerke darzustellen (Abb.7).

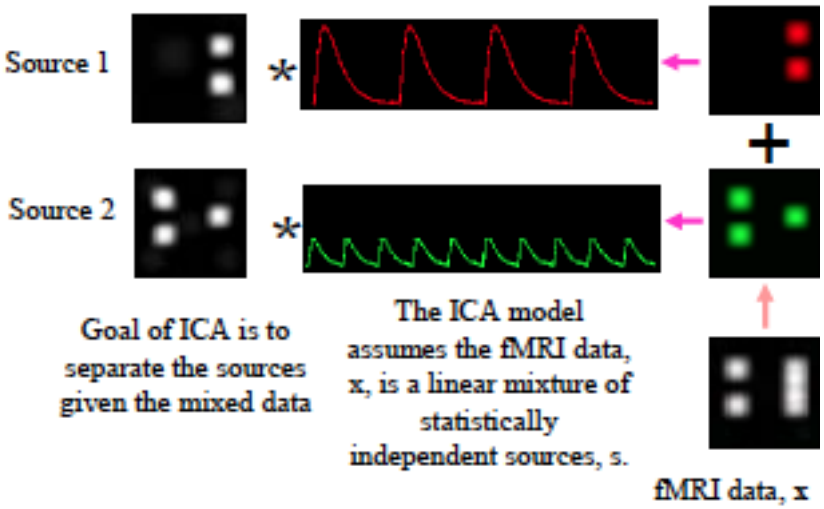

Abb. 7 Aufteilung der Voxel nach ihren Signalverläufen (Calhoun et al., 2006)

Die Basis der ICA stellen die einzelnen BOLD-Signalverläufe der Voxel dar. Dieses Signal entsteht durch die magnetischen Eigenschaften des desoxygenierten Hämoglobins, während das oxygenierte Hämoglobin nur einen geringen Effekt auf das Magnetfeld hat. Durch den Sauerstoffverbrauch entsteht nicht nur desoxygeniertes Hämoglobin, sondern es steigt auch überproportional der Blutfluss (neurovaskuläre Kopplung) und damit das oxygenierte Hämoglobin, weshalb die

Konzentration des desoxygenierten Hämoglobins abnimmt. Dies wiederum führt zum Anstieg der Querrelaxationszeit und des beobachteten Signals (Fox et al., 2007, Logothetis, 2008).

Der Signalverlauf dieser spontanen neuronalen Aktivitäten stellt sich in Form von niedrig-frequenten Oszillationen von 0,01 bis 0,1Hz dar und ist weder auf Artefakte noch auf Veränderungen durch die Herz-Lungen-Tätigkeit zurückzuführen (van den Heuvel et al., 2010). Der Einfluss von Herz und Lungen spiegelt sich in deutlich höheren Frequenzen von >0,3Hz wieder. Voxelgruppen mit dem gleichen Signalverlauf werden als Komponente bezeichnet. Die einzelnen Voxel einer Komponente müssen nicht örtlich benachbart sein. Gleichzeitig kann jedes einzelne Voxel an verschiedenen Komponenten beteiligt sein. Jede Komponente kann danach einer räumlichen Karte zugeordnet werden (Calhoun et al., 2001)

Für Gruppenanalysen hat sich das Softwareprogramm GIFT-Toolbox (Group ICA für fMRI toolbox) bewährt (http://mialab.mrn.org/software/). Die Gruppen ICA setzt sich aus der Datenreduktion, dem ICA Algorhythmus und der Datenrekonstruktion zusammen (Abb.8).

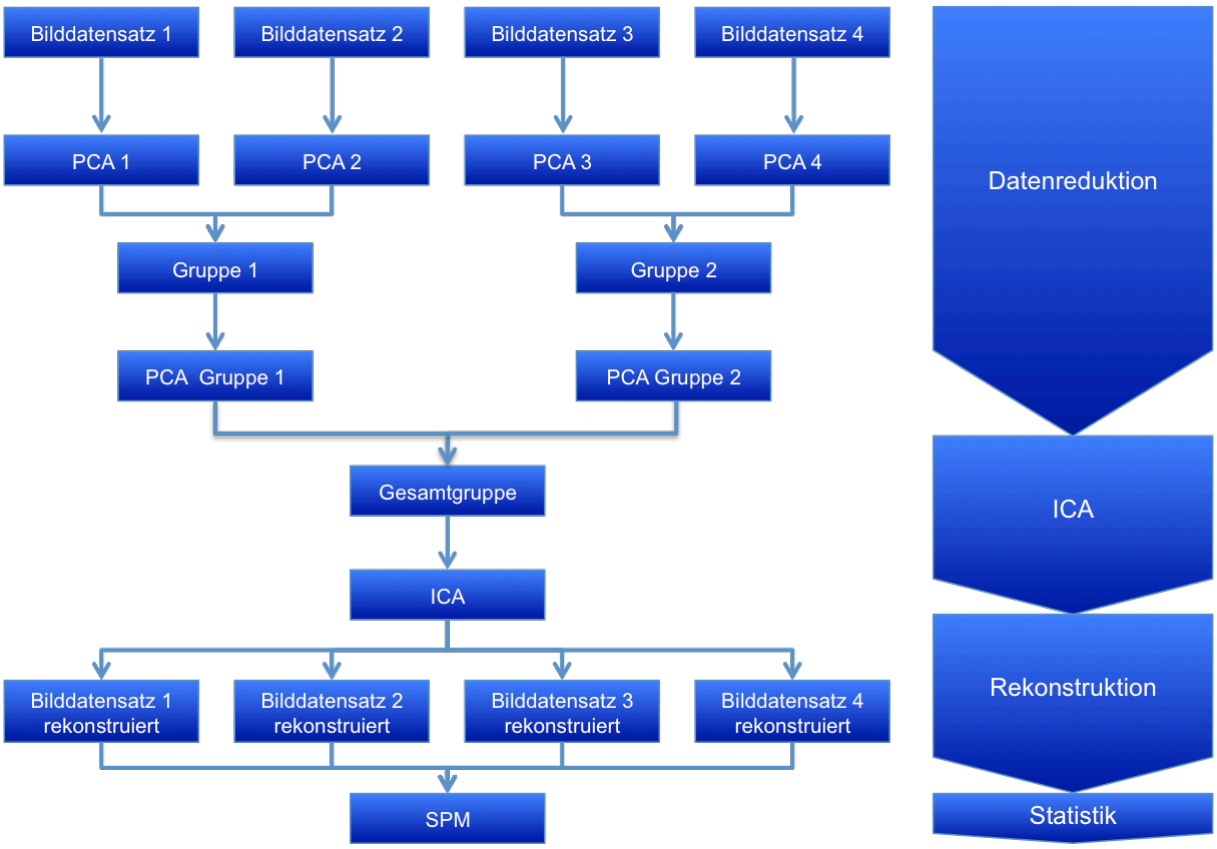

Abb. 8 Flussdiagramm für die Group ICA (Calhoun et al., 2006)

Bei der Datenreduktion wird jeder einzelne Datensatz in seiner Größe mittels der Hauptkomponentenanalyse (PCA, *principle component analysis*) reduziert. Dabei kommt es jedoch nicht zu einem Verlust der Variabilität der Daten. Nach dem ersten Datenreduktionsschritt werden die Einzeldaten zu Gruppen zusammengefügt und eine zweite Datenreduktion mit der PCA durchgeführt.
Die reduzierten Datensätze werden anschließend mit dem ICA Algorhythmus ausgewertet. Dabei schätzt das Programm die Anzahl der statistisch unabhängigen Komponenten. Die Schätzung richtet sich nach standardisierten informationstheoretischen Methoden, wie zum Beispiel die „minimum description length“ und das Akaike Informationskriterium (Calhoun et al., 2001).
Die Rekonstruktion der Daten berechnet sich sowohl aus den Ergebnissen der ICA als auch aus den gespeicherten Daten der Datenreduktion. Somit entsteht pro Komponente und Proband eine dreidimensionale Bildkarte (Calhoun et al., 2001), in der jeder Voxelwert ausdrückt, wie stark das BOLD Signal des Probanden an dieser Stelle mit der identifizierten Komponente korreliert bzw. in welchem Maß der Proband an dieser Stelle „mit dem Netzwerk schwingt“. Es wurden 42 Komponenten geschätzt.

2.5.4 Statistische Analyse

Die vorliegende Studie konzentriert sich bei der statistischen Auswertung auf die folgenden RSNs. Erstens auf das DMN, da es das robusteste RSN und mit kognitiven Funktionen in Verbindung steht, welche bei HD-Patienten eingeschränkt sind (Raichle et al., 2001). Zweitens auf die Basalganglien-RSN, da die Atrophie des Corpus striatums für HD charakteristisch ist (Choi et al., 2012, Di Martino et al., 2008). Drittens auf das visuelle RSN, da es bei HD besonders occipital zur kortikalen Atrophie kommt (Rosas et al., 2008b).
Zur Identifikation der Netzwerke wurde pro Komponente zuerst ein Einstichproben t-Test aller Versuchsteilnehmer (HC und HD) mit der SPM-Software durchgeführt. Durch visuelle Inspektion wurden nun die vordefinierten Netzwerke identifiziert. Anschließend wurden pro vordefiniertem Netzwerk Einstichproben t-Tests pro Gruppe (nur HC oder nur HD) durchgeführt, um einen visuellen Eindruck von eventuell bestehenden Unterschieden zu erhalten.

Anschließend wurden Zweistichproben t-Tests für unverbundene Stichproben durchgeführt, welche die Gruppenunterschiede innerhalb der entsprechenden Netzwerke aufdeckten.
Zuletzt wurden Regressionen, z.B. mit Parametern der Ausprägung eines klinischen Merkmals, berechnet. Dadurch wurden die Voxel eines Netzwerks angezeigt, die mit der angegebenen Kovariate korrelieren bzw. mutmaßlich mit ihr in Zusammenhang stehen (Calhoun et al., 2001).

Die Ergebnisse der statistischen Analysen wurden auch hier für multiple Tests korrigiert. Für die primäre Detektion der RSN in den Einstichproben t-Tests wurde wiederum eine FDR von <0.05 gewählt (Benjamini, 2001, Genovese et al., 2002). Für die Detektion der Gruppenunterschiede in den Zweistichproben t-Tests wurde eine Clustergröße von <0.05 *family-wise error* (FWE) *rate* bei einem zugrundeliegenden Voxelschwellenwert von 0.01 unkorrigiert gewählt. Dafür werden mehrere Voxel zu einem Cluster zusammengeschlossen und diese mit einer Cluster-FWE kontrolliert. Dies bedeutet, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von hier <0,05 mindestens ein falsch-positives Cluster im Kollektiv vorhanden ist. Im Vergleich zur Analyse auf Voxel-Ebene bietet die Cluster-Ebene eine höhere Power und Sensitivität (Friston et al., 1996).

3 Ergebnisse

3.1 Klinische Daten

Die folgende Tabelle 1 charakterisiert das HD-Patientenkollektiv. Es bestand aus ursprünglich 24 HD-Patienten, von denen vier aufgrund von zu starken Bewegungsartefakten im MRT ausgeschlossen wurden. Die verbleibenden 20 HD-Patienten teilten sich in neun präsymptomatischen und elf symptomatischen Patienten auf. Die HC wurden nicht der motorischen Testung unterzogen, da hier keine Auffälligkeiten zu erwarten waren.

	Mittelwert±SD	**Median**	**Intervall**
CAG-Wiederholungen	43,3±3,1	43,0	[38; 51]
Dauer der HD bei symptomatischen Patienten (n=11) (Jahre)	5,2±3,2	4,5	[1; 12]
Dauer der HD bei asymptomatischen Patienten (n=9) (Jahre)	0,0	0,0	[0,0; 0,0]
UHRDS Motorscore bei symptomatischen Patienten (n=11) (erreichte Punktzahl)	20,3±19,8	19,0	[0,0; 54,0]
UHRDS Motorscore bei asymptomatischen Patienten (n=11) (erreichte Punktzahl)	0,0	0,0	[0,0; 0,0]

Tabelle 1: Darstellung der HD-spezifischen Parameter des Studienkollektivs

Bei der neuropsychologischen Testung schnitten die HD-Patienten bei jedem Einzeltest signifikant schlechter ab als die HC. Lediglich der Test „Logisches Gedächtnis I“ ergab einen grenzwertigen p-Wert von genau 0,05. Es konnte nicht bei allen Probanden jeder Test durchgeführt werden. Bei wenigen HD-Patienten musste die TAP aufgrund von Verständnisproblemen bei der Aufgabenstellung abgebrochen werden. Ebenfalls wurde sie nicht bei allen HC durchgeführt, da einige wenige aus der bestehenden Datenbank rekrutiert wurden und die TAP nicht vorhanden war (Tabelle 2). Die HC wurden nach Alter und Geschlecht passend zu unseren HD-Patienten ausgesucht. Es bestand daher kein signifikanter Altersunterschied. Zum Untersuchungszeitpunkt waren die HC nur 0,2 Jahre älter.

	HC (n=22) (11 Frauen, 11 Männer)			**HD (n=20) (10 Frauen, 10 Männer)**			**P-Wert**
	Mittelwert±SD	Median	Intervall	Mittelwert±SD	Median	Intervall	
Alter (Jahre)	47,5±11,5	46,5	[25; 75]	47,3±10,5	45,0	[30; 74]	**0,95**
Edinburgh Handedness Inventory (Anteil der rechten Hand in %)	89,6±22,6	100,0	[30; 100]	86,1±22,7	100,0	[20; 100]	**0,63**
Mehrfach-Wortwahl-Test (prämorbide IQ-Werte)	120,7±11,3	124,0	[93; 143]	114,0±13,9	115,0	[94; 143]	**0,09**
WMS Logisches Gedächtnis I (Perzentiläquivalent)	39,7±28,3	32,0	[8; 98]	23,0±24,4	13,0	[2; 80]	**0,05**
WMS Logisches Gedächtnis II (Perzentiläquivalent)	31,0±28,1	16,0	[3; 98]	14,6±14,3	8,0	[2; 53]	**0,02**
Zahlenspanne rückwärts (Perzentiläquivalent)	49,3±27,2	52,0	[5; 93]	31,4±25,4	30,0	[2; 87]	**0,03**
Blockspanne rückwärts (Perzentiläquivalent)	55,3±30,9	55,0	[11; 93]	32,7±31,8	25,0	[2; 92]	**0,02**
TAP Flexibilität* (HC: n=14; HD-Patienten: n=19) (erreichte Punktzahl)	12,7±6,5	12,7	[1;28]	-4,9±14,1	0,0	[-25; 20]	**<0,01**
TAP Reaktion* (HC: n=14; HD-Patienten: n=19) (erreichte Punktzahl)	575,6±90,5	589,5	[436; 753]	1144,3±521,7	974,0	[453; 2396]	**<0,01**
TAP Fehler* (HC: n=14; HD-Patienten: n=19) (erreichte Punktzahl)	1,5±1,9	1,0	[0; 7]	5,1±4,9	3,0	[0; 15]	**0,01**
BDI (erreichte Punktzahl)	3,3±2,8	3,0	[0; 10]	6,3±5,27	5,5	[0; 20]	**0,03**
UHDRS Kognition* (HC: n=14; HD-Patienten: n=20) (erreichte Punktzahl)	349,7 ±32,9	350,5	[302;399]	246,9 ±75,7	254,0	[135;399]	**<0,01**
• **Wortflüssigkeitstest**	48,6 ±9,7	49,5	[31;65]	33,7 ±18,6	34,0	[4; 72]	**0,01**
• **Zeichen Zahlen Test**	56,8 ±7,3	56,0	[49; 76]	36,4 ±13,0	36,5	[14; 56]	**<0,01**
• **Farben benennen**	82,6 ±11,9	78,5	[64; 101]	59,1 ±18,0	59,5	[31; 97]	**<0,01**
• **Wörter lesen**	110,6 ±12,8	113,0	[89; 128]	82,5 ±21,2	80,0	[43; 129]	**<0,01**
• **Interferenz**	51,1 ±6,4	51,5	[41;62]	35,1 ±12,6	34,0	[17; 57]	**<0,01**

Tabelle 2: Darstellung der Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung (zweiseitiger t-Test für unabhängige Stichproben, Signifikanzniveau=0,05)

* mit abweichendem n (Anzahl der Probanden in Klammern angegeben)

Im Vergleich zu den HC zeigten die HD-Patienten ein signifikant vermindertes totales intrakranielles Volumen (Tabelle 3). Dies ist wahrscheinlich auf eine veränderte Gehirnentwicklung aufgrund des mutierten Huntingtins zurückzuführen, da auch bei präsymptomatischen HD-Patienten ein vermindertes Hirnvolumen nachgewiesen werden konnte (Nopoulos et al., 2011).

	HC (n=22)			**HD (n=20)**			**P-Wert**
	Mittelwert±SD	Median	Intervall	Mittelwert±SD	Median	Intervall	
Totales intrakranielles Volumen (TIV) (cm^3)	1828,5± 165,2	1901,8	[1546,5; 2165,0]	1693,7±181,7	1693,7	[1394,3; 2148,5]	**0,02**
• **GM/TIV (%)**	0,36±0,03	0,36	[0,31;0,44]	0,35±0,05	0,37	[0,24;0,45]	**0,22**
• **WM/TIV (%)**	0,26±0,02	0,26	[0,23;0,29]	0,24±0,03	0,24	[0,20;0,30]	**0,01**
• **CSF/TIV (%)**	0,38±0,04	0,37	[0,28;0,44]	0,41±0,08	0,38	[0,25;0,54]	**0,08**

Tabelle 3: Darstellung des totalen intrakraniellen Volumens sowie die Aufteilung in GM, WM und CSF
(zweiseitiger t-Test für unabhängige Stichproben, Signifikanzniveau=0,05)

3.2 Voxel-basierte Morphometrie

3.2.1 Gruppenvergleich

Es zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied der GM zwischen den HD-Patienten und den gesunden HC. Die Atrophie war besonders im Corpus striatum (Nucleus caudatus und Putamen) und im Occipitallappen ausgeprägt (Abb.9).

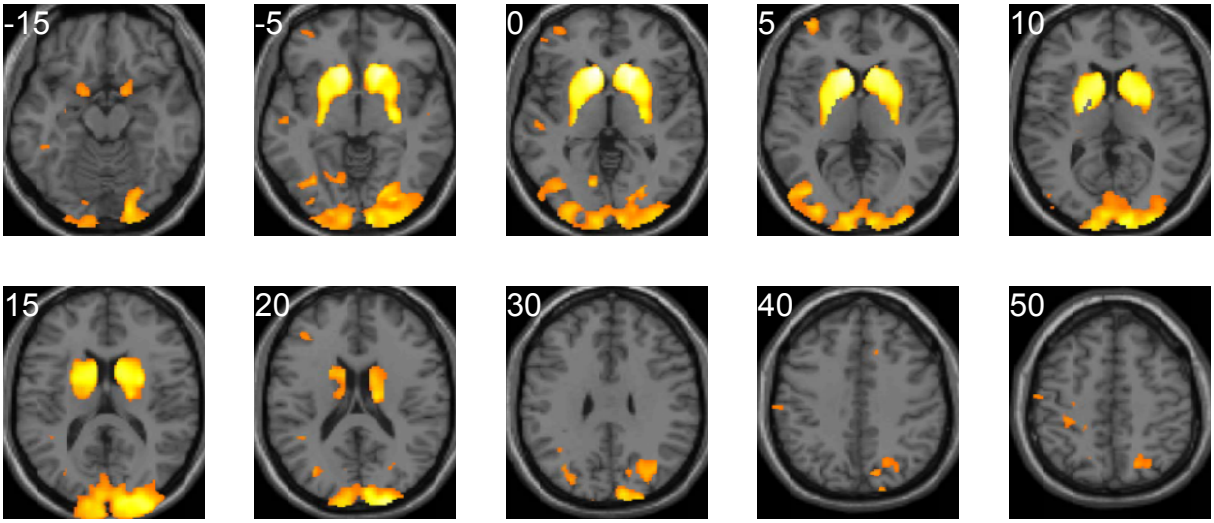

Abb. 9 VBM-Gruppenunterschied: Darstellung der Atrophie des Ncl. caudatus, Teilen der Insel und des Occipitallappens (HD>HC) (FDR<0,05)
Sämtliche Abbildung mit MNI Koordinaten

3.2.2 Korrelation der klinischen Parameter

Die Ergebnisse der motorischen Untersuchung (*motor score*) zeigten eine signifikante Korrelation mit der Atrophie in der GM besonders im Ncl. caudatus (Abb.10).

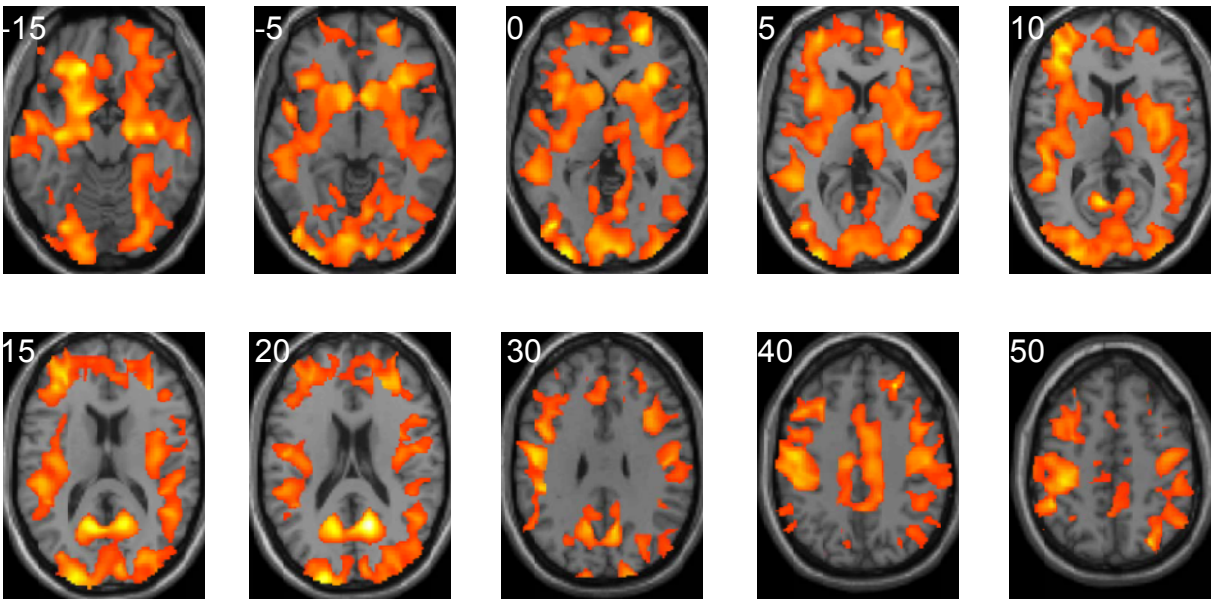

Abb.10 Korrelation der Atrophie der GM und dem UHDRS *motor score* (FDR<0,05)
Sämtliche Abbildungen mit MNI-Koordinaten

Die Ergebnisse der kognitiven Untersuchung, hier am Beispiel des Untertests „Logisches Gedächtnis 2“ korrelierten ebenfalls mit der Atrophie in der GM der HD-Patienten im Bereich des Corpus striatums, der Insel, des occipitalen Kortex und vielen weiteren kortikalen Arealen. (Abb.11).

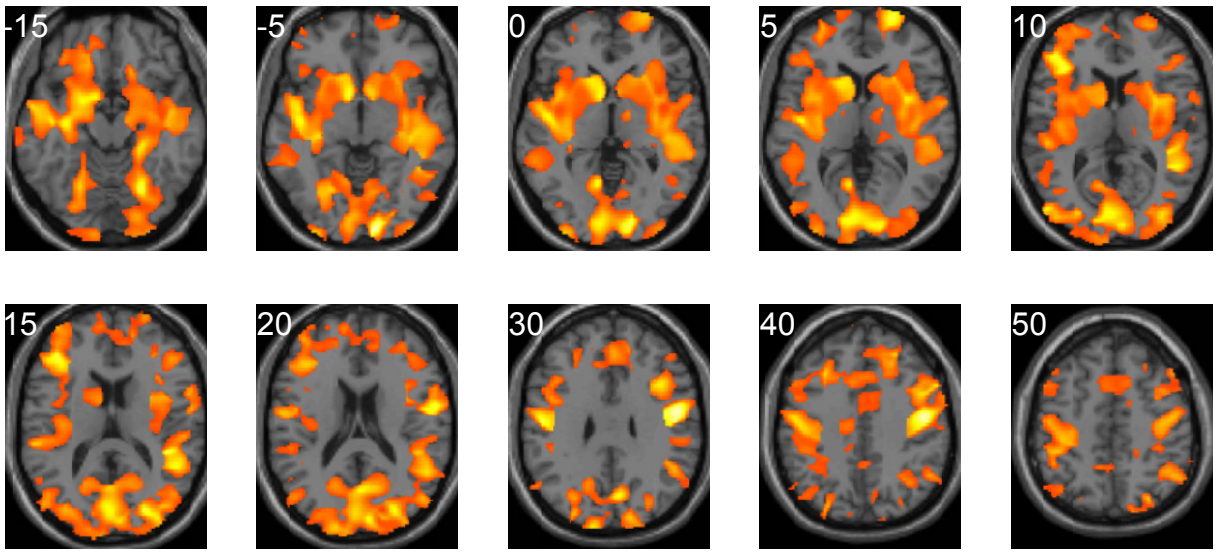

Abb.11 Korrelation der Atrophie der GM und der Gedächtnisleistung (FDR<0,05)
Sämtliche Abbildungen mit MNI-Koordinaten

Differentielle lineare Regressionsmodelle, die mehr als einen klinischen Parameter einschlossen, zeigen hingegen keine signifikanten Ergebnisse.

3.3 Ruhenetzwerke

3.3.1 Ruhenetzwerke und Gruppenvergleich

Zu den identifizierten RSN gehören zwei Basalganglien-RSN, das DMN sowie ein visuelles RSN.

In den Basalganglien stellten sich zwei unterschiedliche RSN sowohl bei den HD-Patienten als auch bei den HC dar. Das Basalganglien-RSN 1 setzte sich aus Teilen des hinteren Thalamus und des Putamens zusammen; das Basalganglien-RSN 2 aus dem vorderen Putamen und dem Caudatumkopf (Abb.12). Im Gruppenvergleich zeigte sich in beiden Basalganglien-RSN bei den HD-Patienten besonders im anterioren Bereich des Striatums eine verminderte Netzwerkaktivität. Im Vergleich zwischen beiden Basalganglien-RSN war der Unterschied im Basalganglien-RSN 2 etwas dezenter und primär unilateral auf der rechten Seite (Abb.12).

Das DMN setzte sich im gesamten Studienkollektiv (HD-Patienten und HC) aus Bereichen des inferioren parietalen Kortex (bilateral) und des medial-temporalen Lobus zusammen. Im Gruppenunterschied zeigte sich im Gegensatz zu den Basalganglien-RSN nun bei den HD-Patienten eine vermehrte Netzwerkaktivität des DMN. Diese war besonders links hochparietal lokalisiert (Abb.12).

Das visuelle RSN bestand zum Großteil aus dem primär-visuellen Kortex mit Beteiligung des angrenzenden sekundär-visuellen Kortex. Auch hier zeigte sich bei den HD-Patienten mehr Netzwerkaktivität im medialen Bereich des visuellen RSN (Abb.12).

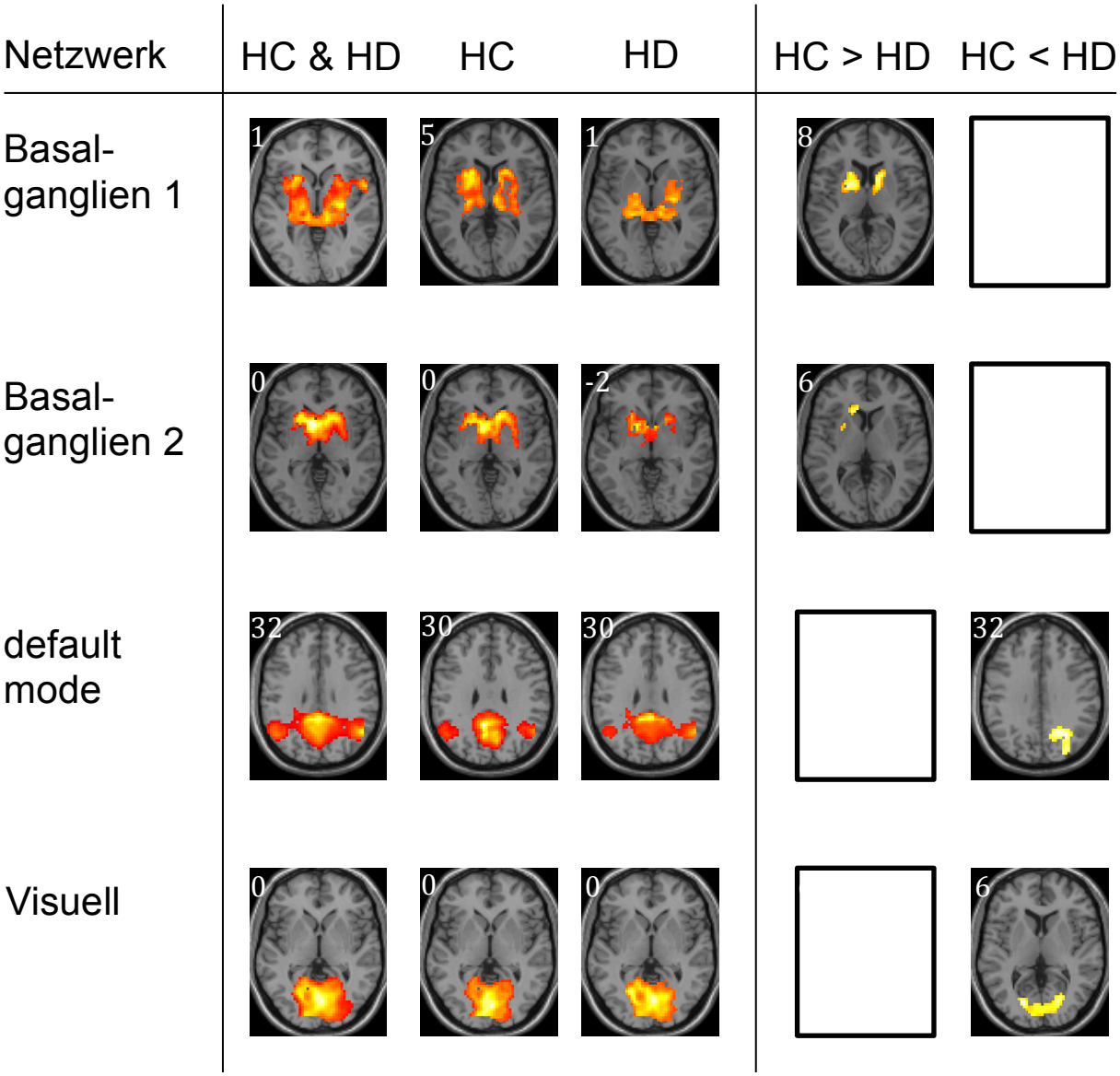

Abb.12 Darstellung der RSN: Basalganglien-RSN 1 & 2, DMN und visuelles RSN.

1. Spalte: Darstellung der RSN im Gesamtkollektiv (HC+HD) (FDR<0,05)
2. Spalte: Darstellung der RSN nur in HC (FDR<0,05)
3. Spalte: Darstellung der RSN nur in HD (FDR<0,05)
4. Spalte: Darstellung einer vermehrten Netzwerkaktivität in HC (HC>HD) (Cluster-FWER <0,05 (bei Voxel-FWER <0.01 unkorrigiert)
5. Spalte: Darstellung einer vermehrten Netzwerkaktivität in HD (HD>HC) (Cluster-FWER <0,05 (bei Voxel-FWER <0.01 unkorrigiert)

Sämtliche Abbildungen mit MNI-Koordinaten

3.3.2 Korrelation der klinischen Parameter mit den RSN

Es konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen den einzelnen klinischen Parametern und den RSN gefunden werden.

4 Diskussion

Die vorliegende Studie untersucht die strukturellen sowie funktionellen Veränderungen bei HD und dessen Korrelationen zu den erhobenen klinischen Parametern. Besonders die Rolle der RSNs bei HD, welche bisher nur in sehr wenigen Studien untersucht wurde, war Gegenstand dieser Studie. Eingeschlossen wurden 20 HD-Patienten (neun präsymptomatische und elf symptomatische Patienten) und 20 HC. Die Untersuchung der Studienteilnehmer bestand aus einer neurologischen Untersuchung, einer ausführlichen neuropsychologischen Testung sowie einer MRT. Die MRT-Daten wurden auf strukturelle Veränderungen mittels der VBM und auf funktionelle Veränderungen in den RSNs untersucht. Die Ergebnisse der MRT-Daten wurden jeweils mit dem klinischen Erscheinungsbild korreliert.
Auf struktureller Ebene zeigten die HD-Patienten besonders im Bereich des Corpus striatum eine Atrophie der GM, welche stark mit den klinischen Symptomen des Patientenkollektivs korrelierte.
Auf funktioneller Ebene zeigten die RSNs der Basalganglien im Vergleich zu den gesunden HC eine verminderte Netzwerkaktivität im Corpus striatum. Im Gegensatz dazu konnte im DMN und in den visuellen RSNs eine erhöhte Netzwerkaktivität nachgewiesen werden. Diese Veränderungen erklärten jedoch nicht die klinische Ausprägung der Symptome.

VBM

Sie gilt momentan als Goldstandard zur Untersuchung von strukturellen Veränderungen der GM (Bandettini, 2009). Sie erlaubt einen Vergleich der Konzentrationen an GM einer Hirnregion zwischen Patienten und gesunden Probanden (Bandettini, 2009). Ashburner und Friston stellten 2000 die VBM-Methoden detailliert vor. Im Vergleich zu anderen Untersuchungsmethoden analysiert die VBM die gesamte Hirnsubstanz, wodurch die Ergebnisse nicht durch die Fokussierung auf einen einzelnen Hirnbereich verzerrt werden (Ashburner, 2000). Jedoch muss bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden, dass die GM kein statisches Hirnvolumen darstellt, sondern sich durch Lernprozesse oder neurodegenerative Erkrankungen verändern kann. In welcher Geschwindigkeit und in welchem Ausmaß diese Veränderungen auftreten ist nicht vollständig geklärt (Bandettini, 2009). Zusätzlich ist die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen VBM-

Studien eingeschränkt, da unterschiedliche Analysesoftware, Verarbeitungsschritte und statistische Methoden angewandt werden (Kloppel et al., 2009).

In der vorliegenden Studie zeigte sich als auffälligste Veränderung bei den HD-Patienten eine signifikante Atrophie im Bereich des Ncl. caudatus und Putamen, welche mit einer Vielzahl anderer Studien (Douaud et al., 2009, Jech et al., 2007, Kassubek et al., 2004, Ruocco et al., 2006) in Übereinstimmung steht. Diese Atrophie beginnt bereits mehrere Jahre vor den ersten klinischen Symptomen und konnte bereits bei präsymptomatischen Patienten nachgewiesen werden (Hobbs et al., 2010, Thieben et al., 2002). Neben der charakteristischen striatalen Atrophie, konnten wir besonders im Bereich des occipitalen Kortex eine Atrophie der GM nachweisen, die ebenfalls in einer Studie (Rosas et al., 2008b) mit Fokus auf die kortikalen Veränderung bei HD nachgewiesen wurde. Des Weiteren zeigte sich in unserem Patientenkollektiv eine Atrophie im Bereich der Inselregion (Douaud et al., 2006) und des Hippokampus (Rosas et al., 2003) in Übereinstimmung mit anderen Studien. Bezüglich der genannten extrastriatalen Veränderungen ist die Studienlage nicht eindeutig. So wurden zum Beispiel atrophische Veränderungen im Bereich der Insel bei präsymptomatischen HD-Patienten beschrieben (Thieben et al., 2002), welche in einer anderen Studie zu früheren Stadien der HD nicht gefunden wurden (Kassubek et al., 2004).

Die Atrophie des Corpus striatum spiegelt sich in den Veränderungen der motorischen Fähigkeiten des Patientenkollektivs wieder. Die Ergebnisse basieren auf der Einschätzung der motorischen Leistung durch den UHDRS *motor score*. Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Atrophie im Bereich des Ncl. caudatus und Putamen mit einem schlechteren Ergebnis im UHDRS *motor score*, das heisst, je mehr motorische Auffälligkeiten ein Patient zeigte, desto größer war die Atrophie im Corpus striatum. Dieser Zusammenhang zwischen strukturellen Veränderungen und Funktion wurde bereits mehrfach beschrieben (Douaud et al., 2006, Jech et al., 2007, Scahill et al., 2013) und kann bereits bei präsymptomatischen HD-Patienten im Bereich der Basalganglien nachgewiesen werden (Jurgens et al., 2008).

Neben der Korrelation mit motorischen Symptomen konnten wir ebenfalls einen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der neuropsychologischen Testung und der Atrophie im Bereich der GM feststellen. So korrelierte eine schlechtere

Gedächtnisleistung der HD-Patienten mit der Atrophie im Corpus striatum (Jurgens et al., 2008, Kloppel et al., 2009), der Insel (Rosas et al., 2005) und im Bereich des occipitalen Kortex (Rosas et al., 2008b) in Übereinstimmung mit anderen Studien. Dies zeigte ebenfalls eine Studie von Kassubek et al, welche sich auf die Atrophie im Thalamus konzentrierte. Sie konnte einen Zusammenhang zwischen der Atrophie der Thalamuskerne mit Projektionen zu prefrontalen Arealen sowie zum Corpus striatum und der kognitiven Leistung der HD-Patienten nachweisen. Daher wurde vermutet, dass die Symptome von HD durch Störungen im Bereich des Zusammenspiels von Basalganglien, Thalamus und kortikalen Arealen entstehen (Kassubek et al., 2004).

Einen Zusammenhang herzustellen zwischen einzelnen Symptomen oder Symptomkonstellationen und bestimmten morphologischen Bereichen des Gehirns gelang uns nicht, wenngleich diese differentiellen Effekte in einer Studie von Delmaire et al. dargestellt wurden. Die Autoren zeigten mittels voxel-basierter DTI, dass die kognitiven und motorischen Symptome mit spezifischen Veränderungen in den kortiko-striatalen Bahnen einhergehen. Im Bezug auf das Striatum zeigten sich sowohl bei motorischen als auch bei kognitiven Einbußen eine Korrelation mit dem anterioren Anteil des Putamen und bilateralen Ncl. caudatus (Delmaire et al., 2013). Mögliche Ursachen für das Ausbleiben einer solchen Korrelation in unserer Studie sind die sehr eng benachbarten Kompartimente im Corpus striatum zusammen mit der geringen statistischen Power aufgrund des kleinen Patientenkollektivs. Des Weiteren waren die meisten Patienten in frühen Stadien der HD, sodass die Spannweite des gemessenen Effektes für eine Korrelation möglicherweise nicht ausreichte. Schlussendlich nutzten wir lineare Regressionsmodelle, um den Einfluss interkorrelierender Parameter abzuschätzen, was die Konfidenzintervalle der geschätzten Parameter erhöht und somit die statistische Power senkt.

RSN

Im Bezug auf die Analyse von RSNs bei HD ist die vorliegende Studie eine der Ersten. Da die strukturellen Veränderungen bei HD nicht immer einen Rückschluss auf die Funktionsfähigkeit der entsprechenden Areale zulassen, ist die Analyse der funktionellen Veränderungen bei HD naheliegend. Die Untersuchung der RSNs mittels der rfMRT bietet die Möglichkeit die Funktion des Gehirns *in vivo* zu untersuchen. Im Vergleich zur Positronenemissionstomographie (PET) verzichtet sie

auf die Gabe radioaktiver Tracer und belastet den Patienten nicht durch Röntgenstrahlung im Rahmen eines PET-CTs. Die PET bietet jedoch die Möglichkeit durch immer spezifischere Tracer selektiv verschiedene biochemische beziehungsweise pathobiochemische Prozesse zu analysieren (Nasrallah et al., 2013).

In vielen vorherigen Studien wurde die Funktion verschiedener Hirnareale mit dem aufgabenspezifischen fMRT untersucht. Diese Methode gilt weiterhin als robuste, reproduzierbare und nicht invasive Möglichkeit zur *in-vivo*-Untersuchung der Hirnfunktion. Jedoch besteht eine Abhängigkeit von der entsprechenden Aufgabe, welche die zu untersuchenden Hirnbereiche ansprechen soll. Zum Beispiel wurde ein verändertes Aktivitätsmuster im anterioren cingulären Kortex bei HD-Patienten während des *response conflict Simon task*, jedoch nicht bei Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis oder motorischen Übungen, registriert. Somit müssen Lernprozesse, Verständnisprobleme beim Erläutern der Aufgabe und eingeschränkte Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen fMRT-Studien durch unterschiedliche Aufgaben berücksichtigt werden (Bandettini, 2009).

Beim rfMRT hingegen wird der Patient im wachen Ruhezustand mit geschlossenen Augen untersucht. Die Entdeckung des ersten RSNs, namentlich dem DMN, geht auf Gehirnareale zurück, welche eine Aktivitätsminderung während zielgerichteter Aufgaben und eine Aktivitätssteigerung in Ruhe zeigten. Die registrierte spontane intrinsische neuronale Aktivität des DMN wurde früher als „Randgeräusche“ der MRT fehlinterpretiert. Später wurde erkannt, dass es sich um ein aktives neuronales Netzwerk handelt, welches eine wichtige Rolle bei verschiedenen kognitiven Leistungen spielt (Fox et al., 2007). In den letzten Jahren konnte sich die Analyse der RSNs zu einer robusten Methode zur Beurteilung der funktionellen Verbindungen zwischen verschiedenen Hirnkompartimenten entwickeln. Eine Grenze stellen die berechneten statistisch unabhängigen Komponenten dar, da eine Suche nach RSNs innerhalb einer solchen Komponente noch nicht möglich ist (Wig et al., 2011).

In unserem gesamten Studienkollektiv konnten wir als RSNs das DMN, zwei Basalganglien-RSNs und ein visuelles RSN nachweisen. Das DMN stellte sich, in Übereinstimmung mit mehreren Studien, im Bereich des inferioren parietalen Kortex (bilateral) und des medial-temporalen Lobus dar (Damoiseaux et al., 2008, Fair et al., 2008, Raichle et al., 2001). Im Vergleich zu den HC zeigte sich bei den HD-Patienten

eine erhöhte Aktivität im DMN. Dies steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen einer Studie von Werner et al, welche ebenfalls eine signifikante Zunahme an intrinsischer Aktivität innerhalb des DMN bei HD-Patienten, sowie in weiteren RSNs im Bereich des Thalamus, des Corpus striatum, präfrontalen, prämotorischen und parietalen Arealen, gemessen haben. Diese vermehrte Aktivität könnte auf eine verminderte Spezialisierung beziehungsweise Aufgabenverteilung der entsprechenden Hirnareale bei HD-Patienten zurückgeführt werden (Werner et al., 2013).

In einer fMRT-Studie mit präsymptomatischen HD-Patienten konnten ebenfalls Veränderungen im Bereich des DMN während eines Aufmerksamkeitstests gemessen werden. Dort zeigten sich eine erhöhte Aktivität innerhalb des DMN sowie eine verminderte Konnektivität zwischen den verschiedenen Bereichen des DMNs. Es wurde vermutet, dass auf diese Weise im Sinne einer Kompensation die kognitive Leistungsfähigkeit der präsymptomatischen Patienten noch aufrechterhalten werden könne (Wolf et al., 2012).

Eine Korrelation zwischen den Veränderungen des DMN und den klinischen Symptomen, besonders der kognitiven Leistung der HD-Patienten, gelang uns nicht. Eine Studie von Quarantelli et al. mit 26 symptomatischen Patienten mit kognitiven und motorischen Symptomen untersuchte die Konnektivität des DMN in Korrelation mit den klinischen Parametern. Es konnte eine Korrelation zwischen einer verminderten Konnektivität des DMN und schlechteren Ergebnissen (=geringe erreichte Punktzahl) des Stroop Tests (Teil der UHDRS) nachgewiesen werden (Quarantelli et al., 2013). Im Vergleich zur Studie von Quarantelli et al. zeigte unser Patientenkollektiv deutlich weniger klinische Symptome (z.B. Stroop-Test-Mittelwert: 117,4 in der Quarantelli-Studie; 176,7 in der vorliegenden Studie). Dies könnte eine mögliche Ursache für das Ausbleiben einer Korrelation in unserer Studie sein, da die meisten HD-Patienten in frühen Stadien der Erkrankung waren und somit noch nicht sehr ausgeprägte kognitive Einbußen hatten.

Die nächsten RSNs im Gesamtstudienkollektiv stellen die beiden Basalganglien-RSNs dar. Das erste Basalganglien-RSN besteht aus dem hinteren Thalamus und Putamen, das zweite aus dem vorderen Putamen und dem Caudatumkopf.

Beide zeigten eine verminderte neuronale Aktivität im Vergleich zu den HC. In Übereinstimmung mit unseren Befunden beschreiben Robinson et al. ein RSN im

Bereich der Basalganglien und des Thalamus in gesunden Probanden mit Projektionen zum supplementär-motorischen Kortex und schreiben ihm eine wichtige Rolle im Verständnis der Pathophysiologie motorischer Störungen zu (Robinson et al., 2009). Ebenfalls zeigt die erste Studie zu RSNs in präsymptomatischen HD-Patienten eine verminderte kortiko-striatale Konnektivität. Diese Studie wählte als Ruhesituation der Probanden jedoch einen wachen Zustand mit geöffneten Augen (Unschuld et al., 2012). Bei der Analyse des regionalen Blutflusses bei HD-Patienten kurz vor Beginn der ersten klinischen Symptome zeigte sich ebenfalls eine verminderte Aktivität im Bereich des Putamen (Wolf et al., 2011).
Im Gegensatz zu den anderen RSNs sind im Bereich der Basalganglien die verminderte neuronale Aktivität und die strukturelle Atrophie konkordant. Ob diese Übereinstimmung kompensatorisch wirkt oder pathologisch desinhibiert ist, ließ sich nicht ermitteln, da eine Korrelation zwischen den Basalganglien-RSNs und den Ergebnissen der motorischen Untersuchung der HD-Patienten nicht möglich war. Dies kann erneut durch das Patientenkollektiv mit frühen Stadien der HD begründet sein. Bei einer fMRT Studie mit präsymptomatischen HD-Patienten gelang es jedoch, eine Korrelation zwischen der verminderten Konnektivität im Bereich des Putamen und den schlechteren Ergebnissen der motorischen Untersuchung der UHDRS nachzuweisen (Wolf et al., 2008).

Das visuelle RSN, bestehend aus dem primär-visuellen Kortex mit Beteiligung des angrenzenden sekundär-visuellen Kortex, wurde in Übereinstimmung mit anderen Studien (Damoiseaux et al., 2006, De Luca et al., 2006) identifiziert. Bei den HD-Patienten zeigt es im Vergleich zu den HC eine erhöhte Netzwerkaktivität, welche ebenfalls in einer PET-Studie beschrieben wurde (Feigin et al., 2006). Die visuellen Bereiche des zerebralen Kortex wurden in einer weiteren PET-Studie zusammen mit dem Thalamus, dem cerebellären Vermis und dem primär motorischen Kortex zum sogenannten „HD-related pattern“ (HDRP) zusammengefasst. Analog zu unseren Befunden zeigte die metabolische Aktivität des HDRP bis zum Beginn der klinischen Symptome eine Aktivitätszunahme und fiel mit Auftreten der Symptome wieder ab. Daher wurde vermutet, dass das HDRP den Verlust an Neuronen kompensiert (Feigin et al., 2007). Dies könnte auch in unserem Patientenkollektiv in den frühen Phasen der HD der Fall sein, da eine Korrelation zwischen der erhöhten Aktivität im

Bereich des RSNs und den klinischen Symptomen nicht nachgewiesen werden konnte.
Bei präsymptomatischen HD-Patienten wurde hingegen eine verminderte Netzwerkaktivität im Bereich des medialen visuellen RSNs gefunden (Dumas et al., 2013).

Die vorliegende Studie zeigt, dass die Analyse von RSNs bei neurologischen Erkrankungen zu einer robusten und gut vergleichbaren Methode geworden ist. Als eine der ersten Untersuchungen von RSNs bei HD zeigten sich in dieser Studie deutliche funktionelle Veränderungen, welche sich sowohl in einer verminderten als auch in einer vermehrten Netzaktivität in verschiedenen Bereichen des Gehirns darstellten. Im Bezug auf die dazugehörigen strukturellen Veränderungen zeigten die beiden Basalganglien-RSNs konkordant zur strukturellen Atrophie eine verminderte Netzwerkaktivität. Das DMN und das visuelle RSN hingegen zeigten eine vermehrte Aktivität in den atrophischen Bereichen. Jedoch konnten die Veränderungen in den RSNs die klinischen Symptome der Patienten nicht erklären.

Da es bisher nur wenige Studien zu RSNs in HD-Patienten gibt, sollten die Ergebnisse durch weitere Studien mit der rfMRT oder später in Metaanalysen validiert werden. Zur Verbesserung der statistischen Power empfiehlt sich die Analyse eines größeren Studienkollektivs z.B. in Regionen mit einer höheren Prävalenz oder durch Kooperation mit anderen Kliniken. Da HD im europäischen Raum lediglich eine Prävalenz von 5,7:100.000 hat (Pringsheim et al., 2012), stellt die zeitnahe Untersuchung einer großen Patientengruppe eine nicht unerhebliche logistische Herausforderung für die Patienten dar.
Bezüglich der rfMRT-Ergebnisse könnte eine Kombination mit anderen Methoden, wie z.B. der DTI, zur Verbesserung der Beurteilung der RSNs nützlich sein. Eine genauere Einteilung des Patientenkollektivs nach klinischen Stadien sowie eine Analyse zwischen den verschiedenen Patientengruppen könnten genauere Ergebnisse zum Krankheitsverlauf liefern. Da HD durch die Genanalyse bereits weit vor Symptombeginn sicher diagnostiziert werden kann, kann eine Untersuchung zwischen präsymptomatischen und symptomatischen Patienten weitere Informationen zu den Veränderungen der RSNs liefern. Saft und Landwehrmeyer empfehlen darüberhinaus eine weitere Einteilung der präsymptomatischen Patienten

in eine Gruppe mit >10a und eine Gruppe mit <10a vor Krankheitsbeginn. Dies begründet sich in den im Verlauf unterschiedlichen neuronalen Aktivitätsmustern. So zeigten Patienten mit >10a bis zum Krankheitsbeginn meist eine neuronale Hyperaktivierung, welche sich bei Patienten <10a bis zum Krankheitsbeginn in eine Hypoaktivierung umwandelt. Bei symptomatischen Patienten wurde dann erneut eine Hyperaktivierung gefunden. Diese Dreiteilung des Patientenkollektivs könnte genauere Hinweise zum Krankheitsverlauf und eventuell vorhandenen Kompensationsmechanismen des Gehirns liefern (Saft et al., 2009).

5 Zusammenfassung

HD ist eine neurodegenerative Erkrankung durch eine CAG-Triplet-Expansion, welche sich durch die charakteristische Symptomtrias aus choreatischen Bewegungsstörungen, progressiven kognitiven Einbußen und psychiatrischen Auffälligkeiten klinisch zeigt. Diese spiegeln sich sowohl in strukturellen als auch in funktionellen Veränderungen im Gehirn wieder, welche hier mit der VBM und der Analyse der RSN untersucht wurden.

Ziel dieser Studie war die Analyse der strukturellen und funktionellen Veränderungen bei HD.

In die Studie eingeschlossen wurden 20 HD-Patienten (neun präsymptomatische und elf symptomatische Patienten) und 20 HC, welche jeweils einer klinischen Untersuchung (UHDRS und neuropsychiatrische Tests) sowie einer MRT unterzogen wurden. Die Analyse der MRT Daten wurde in eine strukturelle Analyse mittels der VBM sowie einer funktionellen Analyse mittels der RSN-Analyse unterteilt und jeweils mit den klinischen Ergebnissen verglichen.

Auf struktureller Ebene zeigten die HD-Patienten besonders im Bereich des Corpus striatum eine Atrophie der GM, welche stark mit den klinischen Symptomen des Patientenkollektivs korrelierte.

Auf funktioneller Ebene zeigten die RSNs der Basalganglien im Vergleich zu den gesunden HC eine verminderte Netzwerkaktivität im Corpus striatum. Im Gegensatz dazu konnte im DMN und in den visuellen Netzwerken eine erhöhte Netzwerkaktivität nachgewiesen werden. Diese Veränderungen erklärten jedoch nicht die klinische Ausprägung der Symptome.

6 Literaturverzeichnis

Ashburner, J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. Neuroimage. 38 (2007) 95-113

Ashburner, J., Andersson, J., Friston, K.J. High-dimensional image registration using symmetric priors. Neuroimage. 9 (1999) 619-628

Ashburner, J., Friston, K.J. Multimodal image coregistration and partitioning--a unified framework. Neuroimage. 6 (1997) 209-217

Ashburner, J., Friston, K.J. Unified segmentation. Neuroimage. 26 (2005) 839-851

Ashburner, J., Friston, K.J. Voxel-based morphometry-the methods. Neuroimage. 11 (2000) 805-821

Aylward, E.H., Sparks, B.F., Field, K.M., Yallapragada, V., Shpritz, B.D., Rosenblatt, A., Brandt, J., Gourley, L.M., Liang, K., Zhou, H., Margolis, R.L., Ross, C.A. Onset and rate of striatal atrophy in preclinical Huntington disease. Neurology. 63 (2004) 66-72

Bandettini, P.A. What's new in neuroimaging methods? Ann. N. Y. Acad. Sci. 1156 (2009) 260-293

Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J. An inventory for measuring depression. Arch. Gen. Psychiatry. 4 (1961) 561-571

Beckmann, C.F. Modelling with independent components. Neuroimage. 62 (2012) 891-901

Benjamini, Y., Drai, D., Elmer, G., Kafkafi, N., Golani, I. Controlling the false discovery rate in behavior genetics research. Behav. Brain Res. 125 (2001) 279-284

Bohanna, I., Georgiou-Karistianis, N., Hannan, A.J., Egan, G.F. Magnetic resonance imaging as an approach towards identifying neuropathological biomarkers for Huntington's disease. Brain Res. Rev. 58 (2008) 209-225

Burke, M.G., Woscholski, R., Yaliraki, S.N. Differential hydrophobicity drives self-assembly in Huntington's disease. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 100 (2003) 13928-13933

Calhoun, V. D., Adali, T. Unmixing fMRI with independent component analysis. IEEE Eng. Med. Biol. Mag. 25 (2006) 79-90

Calhoun, V.D., Adali, T., Pearlson, G.D., Pekar, J.J. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. Hum. Brain Mapp. 14 (2001) 140-151

Campana, L. "Die 14 Heiligen Nothelfer. Herkunft und Verehrung – Konkurrenz zur Medizin – Leben und Legenden – Reichweite und Bildnisse" Theresia-Verlag, Lauerz (Schweiz), 2009

Choi, E. Y., Yeo, B. T., Buckner, R. L. The organization of the human striatum estimated by intrinsic functional connectivity. J. Neurophysiol. 108 (2012) 2242-2263

Damoiseaux, J. S., Beckmann, C. F., Arigita, E. J., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., Rombouts, S. A. Reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging. Cereb. Cortex. 18 (2008) 1856-1864

Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., Beckmann, C. F. Consistent resting-state networks across healthy subjects. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 103 (2006) 13848-13853

De Luca, M., Beckmann, C. F., De Stefano, N., Matthews, P. M., Smith, S. M. fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. Neuroimage. 29 (2006) 1359-1367

Delmaire, C., Dumas, E. M., Sharman, M. A., van den Bogaard, S. J., Valabregue, R., Jauffret, C., Justo, D., Reilmann, R., Stout, J. C., Craufurd, D., Tabrizi, S. J., Roos, R. A., Durr, A., Lehericy, S. The structural correlates of functional deficits in early huntington's disease. Hum. Brain Mapp. 34 (2013) 2141-2153

Di Martino, A., Scheres, A., Margulies, D. S., Kelly, A. M., Uddin, L. Q., Shehzad, Z., Biswal, B., Walters, J. R., Castellanos, F. X., Milham, M. P. Functional connectivity of human striatum: a resting state FMRI study. Cereb. Cortex. 18 (2008) 2735-2747

Douaud, G., Behrens, T. E., Poupon, C., Cointepas, Y., Jbabdi, S., Gaura, V., Golestani, N., Krystkowiak, P., Verny, C., Damier, P., Bachoud-Levi, A. C., Hantraye, P., Remy, P. In vivo evidence for the selective subcortical degeneration in Huntington's disease. Neuroimage. 46 (2009) 958-966

Douaud, G., Gaura, V., Ribeiro, M. J., Lethimonnier, F., Maroy, R., Verny, C., Krystkowiak, P., Damier, P., Bachoud-Levi, A. C., Hantraye, P., Remy, P. Distribution of grey matter atrophy in Huntington's disease patients: a combined ROI-based and voxel-based morphometric study. Neuroimage. 32 (2006) 1562-1575

Dumas, E. M., van den Bogaard, S. J., Hart, E. P., Soeter, R. P., van Buchem, M. A., van der Grond, J., Rombouts, S. A., Roos, R. A. Reduced functional brain connectivity prior to and after disease onset in Huntington's disease. NeuroImage Clin. 2 (2013) 377-384

Fair, D. A., Cohen, A. L., Dosenbach, N. U., Church, J. A., Miezin, F. M., Barch, D. M., Raichle, M. E., Petersen, S. E., Schlaggar, B. L. The maturing architecture of the brain's default network. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 105 (2008) 4028-4032

Feigin, A., Ghilardi, M. F., Huang, C., Ma, Y., Carbon, M., Guttman, M., Paulsen, J. S., Ghez, C. P., Eidelberg, D. Preclinical Huntington's disease: compensatory brain responses during learning. Ann. Neurol. 59 (2006) 53-59

Feigin, A., Tang, C., Ma, Y., Mattis, P., Zgaljardic, D., Guttman, M., Paulsen, J. S., Dhawan, V., Eidelberg, D. Thalamic metabolism and symptom onset in preclinical Huntington's disease. Brain. 130 (2007) 2858-2867

Fox, M. D., Raichle, M. E. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. Nat. Rev. Neurosci. 8 (2007) 700-711

Fox, P. T., Lancaster, J. L. Opinion: Mapping context and content: the BrainMap model. Nat. Rev. Neurosci. 3 (2002) 319-321

Friston, K. J., Holmes, A., Poline, J. B., Price, C. J., Frith, C. D. Detecting activations in PET and fMRI: levels of inference and power. Neuroimage. 4 (1996) 223-235

Genovese, C. R., Lazar, N. A., Nichols, T. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. Neuroimage. 15 (2002) 870-878

Georgiou, N., Bradshaw, J. L., Chiu, E., Tudor, A., O'Gorman, L., Phillips, J. G. Differential clinical and motor control function in a pair of monozygotic twins with Huntington's disease. Mov. Disord. 14 (1999) 320-325

Georgiou-Karistianis, N., Sritharan, A., Farrow, M., Cunnington, R., Stout, J., Bradshaw, J., Churchyard, A., Brawn, T. L., Chua, P., Chiu, E., Thiruvady, D., Egan, G. Increased cortical recruitment in Huntington's disease using a Simon task. Neuropsychologia. 45 (2007) 1791-1800

Gusella, J. F., Wexler, N. S., Conneally, P. M., Naylor, S. L., Anderson, M. A., Tanzi, R. E., Watkins, P. C., Ottina, K., Wallace, M. R., Sakaguchi, A. Y. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. Nature. 306 (1983) 234-238

Härting, C., Markowitsch, H.-J., Neufeld, H., Calabrese, P., Deisinger, K., Kessler, J. "Wechsler Memory Scale - Revised Edition, German Edition" Hans Huber Verlag, Bern, 2000

Hobbs, N. Z., Barnes, J., Frost, C., Henley, S. M., Wild, E. J., Macdonald, K., Barker, R. A., Scahill, R. I., Fox, N. C., Tabrizi, S. J. Onset and progression of pathologic atrophy in Huntington disease: a longitudinal MR imaging study. Am. J. Neuroradiol. 31 (2010) 1036-1041

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 (1993) 971-983

Jech, R., Klempir, J., Vymazal, J., Zidovska, J., Klempirova, O., Ruzicka, E., Roth, J. Variation of selective gray and white matter atrophy in Huntington's disease. Mov. Disord. 22 (2007) 1783-1789

Jurgens, C. K., van de Wiel, L., van Es, A. C., Grimbergen, Y. M., Witjes-Ane, M. N., van der Grond, J., Middelkoop, H. A., Roos, R. A. Basal ganglia volume and clinical correlates in 'preclinical' Huntington's disease. J. Neurol. 255 (2008) 1785-1791

Kassubek, J., Juengling, F. D., Kioschies, T., Henkel, K., Karitzky, J., Kramer, B., Ecker, D., Andrich, J., Saft, C., Kraus, P., Aschoff, A. J., Ludolph, A. C., Landwehrmeyer, G. B. Topography of cerebral atrophy in early Huntington's disease: a voxel based morphometric MRI study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 75 (2004) 213-220

Kieburtz, K. Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. Huntington Study Group. Mov. Disord. 11 (1996) 136-142

Kim, J. S., Reading, S. A., Brashers-Krug, T., Calhoun, V. D., Ross, C. A., Pearlson, G. D. Functional MRI study of a serial reaction time task in Huntington's disease. Psychiatry Res. 131 (2004) 23-30

Kloppel, S., Henley, S. M., Hobbs, N. Z., Wolf, R. C., Kassubek, J., Tabrizi, S. J., Frackowiak, R. S. Magnetic resonance imaging of Huntington's disease: preparing for clinical trials. Neuroscience. 164 (2009) 205-219

Langbehn, D. R., Brinkman, R. R., Falush, D., Paulsen, J. S., Hayden, M. R. A new model for prediction of the age of onset and penetrance for Huntington's disease based on CAG length. Clin. Genet. 65 (2004) 267-277

Lehrl, S. "Manual zum MWT-B" Spitta Verlag, Balingen, 2005

Logothetis, N. K. What we can do and what we cannot do with fMRI. Nature. 453 (2008) 869-878

Mühlau, M., Weindl, A., Wohlschlager, A. M., Gaser, C., Stadtler, M., Valet, M., Zimmer, C., Kassubek, J., Peinemann, A. Voxel-based morphometry indicates relative preservation of the limbic prefrontal cortex in early Huntington disease. J. Neural. Transm. 114 (2007) 367-372

Mühlau, M., Winkelmann, J., Rujescu, D., Giegling, I., Koutsouleris, N., Gaser, C., Arsic, M., Weindl, A., Reiser, M., Meisenzahl, E. M. Variation within the Huntington's disease gene influences normal brain structure. PLoS One. 7 (2012) e29809

Mühlau, Mark; Engl, Christina; Boucard, Christine; Schmidt, Paul; Biberacher, Viola; Görsch, Isabel; Sorg, Christian; Wohlschläger, Afra; Zimmer, Claus; Hemmer, Bernhard; Weindl, Adolph Spinal Cord Atrophy in Early Huntington’s Disease. Ann. Clin. Transl. Neurol. im Druck (2014)

Nasrallah, I., Dubroff, J. An overview of PET neuroimaging. Semin. Nucl. Med. 43 (2013) 449-461

Neylan, T. C. Neurodegenerative disorders: George Huntington's description of hereditary chorea. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 15 (2003) 108

Nopoulos, P. C., Aylward, E. H., Ross, C. A., Mills, J. A., Langbehn, D. R., Johnson, H. J., Magnotta, V. A., Pierson, R. K., Beglinger, L. J., Nance, M. A., Barker, R. A., Paulsen, J. S. Smaller intracranial volume in prodromal Huntington's disease: evidence for abnormal neurodevelopment. Brain. 134 (2011) 137-142

Oldfield, R.C. The Assessment of Handedness: Edinburgh Handedness Inventory Neuropsychologia. 9 (1971) 97-113

Paulsen, J. S. Functional imaging in Huntington's disease. Exp. Neurol. 216 (2009) 272-277

Poldrack, R. A., Mumford, J. A., Nichols, T. "Handbook of Functional MRI Data Analysis" Cambridge University Press, New York, 2011

Pringsheim, T., Wiltshire, K., Day, L., Dykeman, J., Steeves, T., Jette, N. The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis. Mov. Disord. 27 (2012) 1083-1091

Quarantelli, M., Salvatore, E., Giorgio, S. M., Filla, A., Cervo, A., Russo, C. V., Cocozza, S., Massarelli, M., Brunetti, A., De Michele, G. Default-mode network changes in Huntington's disease: an integrated MRI study of functional connectivity and morphometry. PLoS One. 8 (2013) e72159

Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., Shulman, G. L. A default mode of brain function. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 98 (2001) 676-682

Robinson, S., Basso, G., Soldati, N., Sailer, U., Jovicich, J., Bruzzone, L., Kryspin-Exner, I., Bauer, H., Moser, E. A resting state network in the motor control circuit of the basal ganglia. B.M.C. Neurosci. 10 (2009) 137

Rosas, H. D., Hevelone, N. D., Zaleta, A. K., Greve, D. N., Salat, D. H., Fischl, B. Regional cortical thinning in preclinical Huntington disease and its relationship to cognition. Neurology. 65 (2005) 745-747

Rosas, H. D., Koroshetz, W. J., Chen, Y. I., Skeuse, C., Vangel, M., Cudkowicz, M. E., Caplan, K., Marek, K., Seidman, L. J., Makris, N., Jenkins, B. G., Goldstein, J. M. Evidence for more widespread cerebral pathology in early HD: an MRI-based morphometric analysis. Neurology. 60 (2003) 1615-1620

Rosas, H. D., Salat, D. H., Lee, S. Y., Zaleta, A. K., Hevelone, N., Hersch, S. M. Complexity and heterogeneity: what drives the ever-changing brain in Huntington's disease? Ann. N. Y. Acad. Sci. 1147 (2008a) 196-205

Rosas, H. D., Salat, D. H., Lee, S. Y., Zaleta, A. K., Pappu, V., Fischl, B., Greve, D., Hevelone, N., Hersch, S. M. Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: complexity and heterogeneity. Brain. 131 (2008b) 1057-1068

Rosenblatt, A., Brinkman, R. R., Liang, K. Y., Almqvist, E. W., Margolis, R. L., Huang, C. Y., Sherr, M., Franz, M. L., Abbott, M. H., Hayden, M. R., Ross, C. A. Familial influence on age of onset among siblings with Huntington disease. Am. J. Med. Genet. 105 (2001) 399-403

Roze, E., Saudou, F., Caboche, J. Pathophysiology of Huntington's disease: from huntingtin functions to potential treatments. Curr. Opin. Neurol. 21 (2008) 497-503

Ruocco, H. H., Lopes-Cendes, I., Li, L. M., Santos-Silva, M., Cendes, F. Striatal and extrastriatal atrophy in Huntington's disease and its relationship with length of the CAG repeat. Braz. J. Med. Biol. Res. 39 (2006) 1129-1136

Saft, C., Kosinski, C., Landwehrmeyer, G. Fortschritte in Früh- und Verlaufsdiagnostik bei Morbus Huntington. Aktuel. Neurol. 36 (2009) 506-523

Scahill, R. I., Hobbs, N. Z., Say, M. J., Bechtel, N., Henley, S. M., Hyare, H., Langbehn, D. R., Jones, R., Leavitt, B. R., Roos, R. A., Durr, A., Johnson, H., Lehericy, S., Craufurd, D., Kennard, C., Hicks, S. L., Stout, J. C., Reilmann, R., Tabrizi, S. J. Clinical impairment in premanifest and early Huntington's disease is associated with regionally specific atrophy. Hum. Brain Mapp. 34 (2013) 519-529

Thieben, M. J., Duggins, A. J., Good, C. D., Gomes, L., Mahant, N., Richards, F., McCusker, E., Frackowiak, R. S. The distribution of structural neuropathology in pre-clinical Huntington's disease. Brain. 125 (2002) 1815-1828

Thompson, D'Arcy Wentworth On growth and form. (1917) xv, 793 p.

Unschuld, P. G., Joel, S. E., Liu, X., Shanahan, M., Margolis, R. L., Biglan, K. M., Bassett, S. S., Schretlen, D. J., Redgrave, G. W., van Zijl, P. C., Pekar, J. J., Ross, C. A. Impaired cortico-striatal functional connectivity in prodromal Huntington's Disease. Neurosci. Lett. 514 (2012) 204-209

van den Heuvel, M. P., Hulshoff Pol, H. E. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. Eur. Neuropsychopharmacol. 20 (2010) 519-534

Walker, Francis O. Huntington's disease. The Lancet. 369 (2007) 218-228

Weindl, A., Conrad, B., Chorea. In: "Bewegungsstörungen", Ceballos-Baumann, A., Conrad, B. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2005, 195-210

Werner, C. J., Dogan, I., Sass, C., Mirzazade, S., Schiefer, J., Shah, N. J., Schulz, J. B., Reetz, K. Altered resting-state connectivity in Huntington's Disease. Hum. Brain Mapp. (2013)

Wexler, N. S., Lorimer, J., Porter, J., Gomez, F., Moskowitz, C., Shackell, E., Marder, K., Penchaszadeh, G., Roberts, S. A., Gayan, J., Brocklebank, D., Cherny, S. S., Cardon, L. R., Gray, J., Dlouhy, S. R., Wiktorski, S., Hodes, M. E., Conneally, P. M., Penney, J. B., Gusella, J., Cha, J. H., Irizarry, M., Rosas, D., Hersch, S., Hollingsworth, Z., MacDonald, M., Young, A. B., Andresen, J. M., Housman, D. E., De Young, M. M., Bonilla, E., Stillings, T., Negrette, A., Snodgrass, S. R., Martinez-Jaurrieta, M. D., Ramos-Arroyo, M. A., Bickham, J., Ramos, J. S., Marshall, F., Shoulson, I., Rey, G. J., Feigin, A., Arnheim, N., Acevedo-Cruz, A., Acosta, L., Alvir, J., Fischbeck, K., Thompson, L. M., Young, A., Dure, L., O'Brien, C. J., Paulsen, J., Brickman, A., Krch, D., Peery, S., Hogarth, P., Higgins, D. S., Landwehrmeyer, B. Venezuelan kindreds reveal that genetic and environmental factors modulate Huntington's disease age of onset. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 101 (2004) 3498-3503

Wig, G. S., Schlaggar, B. L., Petersen, S. E. Concepts and principles in the analysis of brain networks. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1224 (2011) 126-146

Wolf, R. C., Gron, G., Sambataro, F., Vasic, N., Wolf, N. D., Thomann, P. A., Saft, C., Landwehrmeyer, G. B., Orth, M. Magnetic resonance perfusion imaging of resting-state cerebral blood flow in preclinical Huntington's disease. J. Cereb. Blood Flow Metab. 31 (2011) 1908-1918

Wolf, R. C., Sambataro, F., Vasic, N., Schonfeldt-Lecuona, C., Ecker, D., Landwehrmeyer, B. Aberrant connectivity of lateral prefrontal networks in presymptomatic Huntington's disease. Exp. Neurol. 213 (2008) 137-144

Wolf, R. C., Sambataro, F., Vasic, N., Wolf, N. D., Thomann, P. A., Saft, C., Landwehrmeyer, G. B., Orth, M. Default-mode network changes in preclinical Huntington's disease. Exp. Neurol. 237 (2012) 191-198

Zimmermann, P., Fimm, B. "TAP Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung" Psychologische Testsysteme Vera Fimm, Herzogenrath, 2008

II Danksagung

Prof. Dr. Mark Mühlau danke ich für die außerordentliche Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Dissertation. Prof. Weindl danke ich für die besondere Betreuung der Studie und Unterstützung bei der Rekrutierung der Huntington-Patienten.

Frau Tiemann und Frau Derflinger danke ich für die Betreuung sowie Frau Zimmermann für die Durchführung der MRT-Scans.

Mein besonderer Dank gilt allen Mitarbeiter der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums rechts der Isar sowie allen Probanden der Studie, welche durch ihre Teilnahme an den Studienterminen diese Dissertation ermöglicht haben.

Meinem Sohn Corbinian, meinem Mann Christopher und meiner Familie möchte ich für die gute Unterstützung während der Fertigstellung der Dissertation danken.

III Lebenslauf

Isabel Carolin Görsch geb. Bitzhenner

Kontakt:
Augenklinik Herzog Carl Theodor
Nymphenburger Straße 43, 80335 München
E-Mail: i.goersch@gmx.de

Beruflicher Werdegang

2011-2012	Assistenzärztin, Augenklinik des Univ.-Klinikums Hamburg-Eppendorf
seit 2013	Assistenzärztin, Augenklinik Herzog Carl Theodor, München

Studium

2007 –2011	Technische Universität München, München, Humanmedizin
2004 – 2007	Westfälische Wilhelmsuniversität, Münster, Humanmedizin

Mitgliedschaften in Fachgesellschaften
DOG Deutsche Ophthalmologen Gesellschaft

Publikationen

Görsch, I. C., Steinberg, J., Richard, G., Katz, T., Linke, S. [Cross-linking and neurodermitis: prolonged re-epithelisation with severe corneal vascularisation after cross-linking in a patient with neurodermitis and keratoconus]. Klin Monbl Augenheilkd. 231 (2014) 636-639

Muhlau, M., Engl, C., Boucard, C. C., Schmidt, P., Biberacher, V., Gorsch, I., Sorg, C., Wohlschlager, A., Zimmer, C., Hemmer, B., Weindl, A. Spinal cord atrophy in early Huntington's disease. Ann Clin Transl Neurol. 1 (2014) 302-306

Neuhaus-Richard, I., Frings, A., Ament, F., Gorsch, I. C., Druchkiv, V., Katz, T., Linke, S. J., Richard, G. Do air pressure and wind speed influence the outcome of myopic laser refractive surgery? Results from the Hamburg Weather Study. Int Ophthalmol. 34 (2014) 1249-1258

Neuhaus-Richard, I., Frings, A., Ament, F., Gorsch, I. C., Druchkiv, V., Katz, T., Linke, S. J., Richard, G. Variation in the effectiveness of refractive surgery during the year: results from the Hamburg Weather Study. J Cataract Refract Surg. 40 (2014) 1139-1146

Neuhaus-Richard, I., Frings, A., Gorsch, I. C., Druchkiv, V., Katz, T., Linke, S. J., Richard, G. Do outside temperature and sunlight duration influence the outcome of laser refractive surgery? Results from the Hamburg Weather Study. Clin Ophthalmol. 8 (2014) 1129-1137

Skevas Christos, Görsch Isabel Carolin, Richard Gisbert, Stephan, Linke Johannes Falx Meningeoma Induced Optic Neuropathy—Clinical Manifestation and Differential Diagnosis: A Case Report. OJOph. 3 (2013) 87-89